



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre: _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

LES BACTERIES HAUTEMENT RESISTANTES AUX ANTIBIOTIQUES EMERGENTES : ETAT DES
LIEUX ET IMPACT EN MILIEU HOSPITALIER

Présenté par William GUILLOTEAU

Soutenu le 19/03/2024 devant le jury constitué de

Monsieur le Professeur Julien GODET, Président

Madame le Docteur Stéphanie DEBOSCKER, Directeur de thèse

Madame le Docteur Yasmine NIVOIX, Pharmacien

Monsieur le Docteur Emmanuel BOUTANT, Maître de conférences

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



doyen

directeurs adjoints

directeur adjoint étudiant

Esther KELLENBERGER
 Julien GODET
 Béatrice HEURTAULT
 Emilie SICK
 Léo FERREIRA-MOURIAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	IEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biophysique - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia	IORDEL	Chimie analytique
Clarisse	MAEHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont aidé lors de la rédaction de cette thèse.

Dans un premier temps, je voudrais remercier grandement ma directrice de thèse, **Mme DEBOSCKER**, Docteur en Médecine au Service d'hygiène hospitalière du CHRU de Strasbourg, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ces précieux conseils qui ont participé à alimenter ma réflexion et à m'aiguiller.

Je souhaite aussi remercier :

L'ensemble du jury : **Mr GODET, Mme NIVOIX et Mr BOUTANT**. Pour avoir porté un intérêt à mon travail et avoir accepté de participer au jury de soutenance de ma thèse.

Mmes GUILLOTEAU Anne-Marie et Camille, pour leurs soutiens constants, leurs encouragements et leurs aides. Leurs relectures et corrections ont été très précieuses.

Les **tutos TISSOT, l'équipe QA et l'équipe 5**, pour leurs soutiens durant la rédaction de cette thèse.

J'aimerais aussi exprimer ma gratitude à l'ensemble des **professeurs, enseignants et autres personnels de l'éducation**, de la maternelle jusqu'à la faculté. C'est à eux que je dois cette insatiable envie d'apprendre et ma curiosité.

Et bien sûr, un remerciement sincère à l'ensemble des personnes (famille, amis et collègues) qui ont pu de près ou de loin aider à l'obtention de cette thèse.

⇒ **Je dédicace cette thèse à Mr. Jean-Pierre GUILLOTEAU. On se l'était promis, je l'ai fait !!!**

Table des matières

1.	Introduction	1
1.1.	La résistance aux antimicrobiens	1
1.2.	Les Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe)	3
2.	Entérocoques	4
2.1.	Introduction	4
2.1.1.	Description	4
2.1.2.	Pathologies	5
2.1.3.	Antibiorésistance des entérocoques.....	6
2.2.	Entérocoques Résistants aux Glycopeptides (ERG)	8
2.2.1.	Peptidoglycane	8
2.2.2.	Glycopeptides.....	10
2.2.3.	Mécanismes de résistances aux glycopeptides	10
2.2.3.1.	Fonctionnement général	10
2.2.3.2.	Nomenclature.....	11
2.2.3.3.	Phénotypes identifiés.....	12
2.2.3.3.1.	VanA.....	13
2.2.3.3.2.	VanB.....	15
2.2.3.3.3.	Van C.....	17
2.2.3.3.4.	VanD.....	18

2.2.3.3.5. VanE.....	19
2.2.3.3.6. VanG.....	20
2.2.3.3.7. VanL.....	21
2.2.3.3.8. VanM.....	21
2.2.3.3.9. VanN.....	22
2.2.3.3.10. Cas particulier : VanF.....	22
2.2.4. Traitements.....	23
2.2.4.1. Linézolide.....	23
2.2.4.2. Quinipristine-dalfopristine.....	23
2.2.4.3. Daptomycine.....	24
2.2.4.4. Oritavancine.....	24
2.2.4.5. Chloramphénicol.....	25
2.2.4.6. Autres traitements.....	25
2.3. Epidémiologie.....	26
2.3.1. Apparition des ERG.....	26
2.3.2. Epidémiologie des ERG au niveau mondial.....	27
2.3.3. Epidémiologie des ERG en Europe.....	28
2.3.4. Epidémiologie des ERG en France.....	31
3. Entérobactéries.....	35
3.1. Introduction.....	35

3.1.1.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35
3.1.2.	Entérobacter.....	36
3.1.3.	<i>Escherichia coli</i>	37
3.2.	Entérobactéries Productrices de Carbapénèmases (EPC).....	38
3.2.1.	Penicillin-Binding Protein.....	38
3.2.2.	Carbapénèmes	39
3.2.3.	Mécanismes de résistance aux carbapénèmes	40
3.2.3.1.	Classe A.....	41
3.2.3.1.1.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase (KPC).....	42
3.2.3.2.	Classe B	43
3.2.3.2.1.	New-Delhi Metallo- β -lactamase (NDM).....	44
3.2.3.2.2.	Verona integron-encoded MBL (VIM)	45
3.2.3.2.3.	Lactamase active on imipenem (IMP).....	45
3.2.3.3.	Classe D.....	45
3.2.3.3.1.	OXA-48-like.....	46
3.2.4.	Traitements.....	46
3.2.4.1.	Carbapénèmes.....	47
3.2.4.2.	Polymyxines	47
3.2.4.3.	Tigécycline	48
3.2.4.4.	Autres traitements.....	48

3.3.	Epidémiologie	49
3.3.1.	Epidémiologie des EPC au niveau mondial	49
3.3.2.	Epidémiologie des EPC en Europe	51
3.3.1.	Epidémiologie des EPC en France	53
4.	Gestion hospitalière des BHRe en France : Recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique	56
4.1.	Définitions.....	58
4.1.1.	Les Précautions Standard (PS)	58
4.1.2.	Les Précautions Complémentaires Contact (PCC).....	60
4.1.3.	Méthodes de maîtrise de l'environnement	60
4.2.	Patients cibles à dépister dans les différentes filières des soins / Définition des BHRe...	61
4.3.	Dépistage et diagnostic microbiologique des BHRe.....	62
4.3.1.	Dépistage et diagnostic des ERG	63
4.3.2.	Dépistage et diagnostic des EPC	64
4.4.	Modalités de suivi des patients porteurs de BHRe et de leurs contacts en Médecine- Chirurgie-Obstétrique (MCO).....	65
4.5.	Place des unités dédiées pour regrouper les patients porteurs de BHRe	67
4.6.	Gestion des BHRe dans les filières de soins spécifiques (SSR/SLD, EHPAD/ESMS et dialyse chronique)	68
4.7.	Recommandations relatives à l'analyse de risque individuel et collectif de diffusion des BHRe.....	69

4.8.	Stratégie d'antibiothérapie à mettre en place dans un service à l'occasion de la prise en charge d'un ou plusieurs patients porteurs de BHRe	71
4.9.	Comment et à qui signaler ? Comment communiquer ?.....	72
4.10.	Transport des patients porteurs ou contacts de BHRe	73
4.11.	Dimension éthique et risque de pertes de chance pour les patients porteurs de BHRe et leurs contacts	73
4.12.	Evaluation médico-économique de la prise en charge des patients porteurs de BHRe	74
4.13.	Cahier des charges des systèmes d'identification pour la détection et le suivi des patients à risque de BHRe et de leurs contacts	75
5.	Conclusion.....	77
6.	ANNEXES	78
6.1.	Annexe 1 : Gènes codant pour des carbapénèmases parmi les CRE observés de 2007 à 2009 et 2014 à 2016, d'après Castenheira et al. (270)	78
6.2.	Annexe 2 : Recommandations du HCSP pour le contrôle de la transmission croisée des BHRe en fonction de la situation épidémiologique et de la prise en charge du patient à son admission, d'après l'actualisation de 2019 des recommandations à la maîtrise de la diffusion des BHRe de le HCSP (284)	79
7.	Bibliographie.....	80

Sommaire des figures et tableaux

Figure 1 : Structure chimique du peptidoglycane de <i>E. faecalis</i> d'après Yang et al. (36)	9
Figure 2 : Diagramme schématique des opérons van chez les entérocoques, d'après Ahmed et Baptiste (43)	11
Figure 3 : Fréquence des entérocoques résistants à la vancomycine (VanA et VanB) par région géographique (Programme SENTRY : 1997 à 2016) (180)	28
Figure 4 : Taux de résistance à la vancomycine d'<i>E. faecium</i> en 2021 en Europe (Programme EARSNet) (181)	30
Figure 5 : Evolution du pourcentage de résistance à la vancomycine d'isolats d'<i>E. faecium</i> entre 2000 et 2020 dans 4 pays européens (Programme EARSNet) (181)	31
Figure 6 : Signalements d'entérocoques résistants aux glycopeptides (N=1 440) et proportion de signalements rapportée à l'ensemble des signalements pour infection associée aux soins reçus via le dispositif de SIN, France, 2001-2015 d'après Subiros et al (184)	32
Figure 7 : Nombre d'épisodes d'infections ou colonisation à ERG déclarés via le système de signalement externe des infections nosocomiales (SIN) et proportion parmi l'ensemble des SIN, France, 2012-2020 d'après la lettre du signalement d'avril 2021 (186)	34
Figure 8 : Structure des carbapénèmes d'après Wolff et al. (200)	40
Figure 9 : Arbre phylogénétique métallo-β-lactamases de classe B d'après Gopi Patel et A. Bonomo (213)	44
Figure 10 : Distribution mondiale des <i>Enterobacteriaceae</i> Productrices de Carbapénèmases (EPC) d'après L. Logan et A. Weinstein (239)	51
Figure 11 : Situation épidémiologique des EPC en juillet 2018 d'après A. Brolund et al. (277)	52
Figure 12 : Evolution par espèces du nombre de souches EPC reçues au CNR entre 2012 et 2020 en France d'après A. Jousset et al. (279)	54
Figure 13 : Nombre d'épisodes d'infections ou colonisation à EPC déclarés via le système de Signalement externe des Infections Nosocomiales (SIN) et proportion parmi l'ensemble des SIN, France, 2012-2020 d'après la lettre du signalement d'avril 2021 (186)	55

Tableau 1 : Phénotypes de résistance aux glycopeptides des entérocoques, d'après Cattoir et Leclercq (44).....	12
Tableau 2 : Carbapénèmases de classe A d'après Gopi Patel et A. Bonomo (213).....	42

Abréviations

ABRI : *Acinetobacter baumannii* Résistant à l'Imipenème

AHA : American Heart Association

AP-HP : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

ARS : Agence Régionale de Santé

BHRe : Bactérie Hautement Résistante émergente

BLSE : bêta-lactamase à spectre étendu

BMR : Bactéries Multi-Résistantes

CAUTI : Infections du Tractus Urinaire Associé à un Cathéter

CCLC : Centres Régionaux de Lutte contre le Cancer

CCLIN : Centres de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales

CDC : *Center for Disease prevention and Control*

CHS : Centre Hospitalier Spécialisé

CHR : Centre Hospitalier Régional

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNR : Centre National de Référence

CPIAS : Centre d'appui pour la Prévention des Infections Associées aux Soins

CRE : *Enterobacteriaceae* Résistants aux Carbapénèmes

D-Ala : Alanine dextrogyre

D-Lac : Lactate dextrogyre

D-Ser : Sérine dextrogyre

DGS : Direction Générale de la Santé

DGCS : Direction Générale de la Cohésion Sociale

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

EAEC : *Escherichia coli* EntéroAgrégatif

EARS-Net : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

ECDC : *European Center for Disease prevention and Control*

EHEC/STEC : *Escherichia coli* EntéroHémorragique ou producteur de la toxine Shiga

EHPAD : établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

EIEC : *Escherichia coli* EntéroInvasif

EMS : Etablissement Médico-Social

ENP : Enquête Nationale de Prévalence

EOH : Equipes Opérationnelles d'Hygiène

EPC : Entérobactéries Productrices de Carbapénémases

EPEC : *Escherichia coli* EntéroPathogène

EPI : Equipement de Protection Individuel

ERG : Entérocoques Résistants aux Glycopeptides

ERV : vancomycin-resistant enterococci

ES : Etablissement de Santé

ESMS : Etablissement de santé et Médico-sociaux

ETEC : *Escherichia coli* EntéroToxique

EURGen-net : l'European Antimicrobial Resistance Genes Surveillance Network

EuSCAPE : l'European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae

FAM : Foyer d'Accueil Médicalisé

FDA : Food and Drug Administration

FIM : imipénemase de Florence

GES : Guina extended spectrum

GHT : Groupements Hospitaliers de Territoire

GIM : imipénemase d'Allemagne

HAD : Hospitalisation à domicile

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HIA : Hôpitaux d'Instruction des Armées

IMI : imipenem resistant

IMP : Lactamase active on imipenem

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

KPC : *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

LLR VRSA : Low-level resistance Vancomycin-Resistant *S.aureus*

MAS : Maison d'Accueil Spécialisée

MBL : métallo-bêta-lactamases

MCO : Médecine-Chirurgie-Obstétrique

NDM : New-Delhi Metallo-bêta-lactamase

NMC-A : non-métallo-carbapenemase-A

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PBP : Penicillin-binding protein

PCC : Précautions complémentaires contacts

PCR : Polymerase Chain Reaction

PROPIAS : Programme National d'Actions de Prévention des Infections Associées aux Soins

PS : Précautions standards

Q/D : quinipristine-dalfopristine

SARM : *S. aureus* résistant à la méticilline

SF2H : Société Française d'Hygiène Hospitalière

SFC : *Serratia fonticola* carbapenemase

SHV : sulfhydryl variable lactamase

SIN : Signalement d'Infection Nosocomiale

SMART : Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends

SME : *Serratia marcescens* enzyme

SPM : Sao Paulo Metallo-bêta-lactamase

SSR/SLD : soins de suite de réadaptation / soins de longue durée

UTI : infections du tractus urinaire

VIM : Verona integron-encoded MBL

VRSA : Vancomycin-Resistant *S.aureus*

VSL : Véhicule Sanitaire Léger

1. Introduction

1.1. La résistance aux antimicrobiens

La résistance aux antimicrobiens consiste en une capacité innée ou acquise des micro-organismes (bactéries, virus, champignons, etc.) à résister aux antimicrobiens (antibiotiques, antiviraux, antifongiques, etc.). Cette résistance aux antimicrobiens diminue la capacité à traiter les infections. De plus, leurs propagations exponentielles au niveau mondial potentialisent la perte de gestion de ces infections. Devant le risque sanitaire provoqué par ces résistances, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) les a déclarées comme l'une des 10 plus grandes menaces pour la santé publique. Selon cette dernière, l'apparition de pathogènes résistants aux antimicrobiens est en majeure partie causée par une utilisation abusive et excessive de ces médicaments, par le manque d'accès à l'eau potable et l'assainissement, ou encore via des mesures inadaptées de préventions et de lutte contre les infections. Ces résistances ont un coût considérable, prolongeant ainsi les séjours hospitaliers avec la nécessité de recourir à des soins et traitements plus onéreux. De plus, la réduction du nombre d'antimicrobien efficace complexifie les choix de traitement pour les infections, notamment dans un contexte de chimiothérapie ou d'acte chirurgical (1). En 2019, 32 antibiotiques en cours de développement clinique ont été recensés par l'OMS pour traiter les agents pathogènes prioritaires. Seuls 6 d'entre eux sont classés comme novateurs. En d'autres termes, l'apparition et la propagation de ces résistances sont plus importantes que le développement de nouveaux antimicrobiens.

Parmi ces micro-organismes, les plus présents dans le domaine de la résistance aux antimicrobiens sont les bactéries avec leur antibiorésistances. Aucune région du globe n'est épargnée et des résistances aux antibiotiques sont retrouvées parfois à des taux élevés. Certaines résistances sont même devenues endémiques dans certains pays. Elles sont d'autant plus dramatiques que les bactéries peuvent être en mesure de les transmettre rapidement à d'autres bactéries, qu'elles soient de la même espèce ou non. En 2022, une étude de Murray et al. a compilé les analyses documentaires systémiques de 471 millions de dossiers individuels datés de 2019. A partir de ces dossiers, l'étude a mené différentes recherches statistiques concernant la résistance aux antibiotiques de 23 agents pathogènes. Cette étude a ainsi relevé selon ses modèles statistiques que 4 à 95 millions de décès sont associés à une antibiorésistance bactérienne, dont 1 à 27 millions sont directement attribuables à ces résistances. Les pathogènes les plus souvent retrouvés dans cette étude sont : *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus*

pneumoniae, *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa* (2). L'OMS a classifié en trois catégories « critique, élevée et moyenne » ces résistances dont le besoin en antibiotiques est urgent (3) :

➤ Critiques

- *A. baumannii*, résistant aux carbapénèmes
- *P. aeruginosa*, résistant aux carbapénèmes
- ***Enterobacteriaceae*, résistant aux carbapénèmes** et/ou producteur de BLSE

➤ Elevée

- ***Enterococcus faecium*, résistant à la vancomycine**
- *S. aureus*, résistant à la vancomycine et la méthicilline
- *Helicobacter pylori*, résistant à la clarithromycine
- *Campylobacter* spp., *Salmonellae* et *Neisseria gonorrhoeae*, résistant aux fluoroquinolones
- *N. gonorrhoeae*, résistant aux céphalosporines

➤ Moyenne

- *S. pneumoniae*, résistant à la pénicilline
- *Haemophilus influenzae*, résistant à l'ampicilline
- *Shigella* spp., résistant aux fluoroquinolones

Certaines bactéries sont classifiées dans différents groupes en fonction de leurs caractéristiques, de leurs nombres de résistances et de leurs mécanismes. Le plus répandu est le groupe des Bactéries Multi-Résistantes (BMR), comprenant des pathogènes comme *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) ou encore *A. baumannii* hautement résistant, voir toto-résistantes (ABRI)(4). Un autre groupe d'antibiorésistance, apparu dans les années 1980, commence à prendre de l'ampleur et à inquiéter sérieusement les instituts de santé. Devant la menace que représente ce nouveau groupe d'antibiorésistance, les différentes instances sanitaires nationales et mondiales ont initiés l'identification et la surveillance de ce groupe . En France, le Haut Conseil de la Santé Publique a nommé ce groupe comme étant des Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe). Cependant, bien que cette notion d'émergence soit encore vraie en France, les BHRe sont parfois suffisamment installées dans d'autres pays pour être même considéré comme endémique.

1.2. Les Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe)

Ces BHRe sont des bactéries commensales du tube digestif et résistantes à de nombreux antibiotiques. Elles sont à ce jour composées de deux types de bactéries :

- Les Entérocoques Résistants aux Glycopeptides (ERG)
- Les Entérobactéries Productrices de Carbapénèmases (EPC)

Ces BHRe sont aujourd'hui problématiques, leurs mécanismes de résistances étant de localisation plasmidique et donc transférables. Ces résistances à des traitements de dernier recours sont d'autant plus dangereuses qu'elles sont souvent retrouvées dans un contexte hospitalier avec un fort risque de transmission croisée. La localisation digestive de ces bactéries accroît d'autant plus le risque d'infection nosocomiale ou simplement de colonisation. En une trentaine d'années, certaines BHRe sont devenues suffisamment dangereuses pour apparaître dans la liste de l'OMS des bactéries prioritaires pour la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques (Indiquées en gras dans la précédente partie).

Dans un but de synthèse des connaissances, cet écrit aura donc pour objectif de réaliser un état des lieux des connaissances (bactéries, mécanisme(s) de résistance, épidémiologie, traitement(s) possible(s), etc.) concernant les BHRe au travers de ces 2 grands groupes, les ERG et les EPC. Cette thèse passera ensuite en revue les différentes recommandations françaises sur la gestion de ces bactéries dans un contexte hospitalier.

2. Entérocoques

2.1. Introduction

2.1.1. Description

Les entérocoques ont été identifiés pour la première fois par Thiercelin en 1899 (4). Il a donné le nom d'entérocoques en référence à leur origine intestinale. Ces bactéries ont par la suite été classées dans le genre *Streptococcus* en 1906 par Andrewes et Horder (5). Dans les années 30, la méthode de Lancefield est utilisée pour classer les Streptocoques en plusieurs groupes. Cette classification a été réalisée en fonction des caractères antigéniques de deux types de composés : les Polyosides et l'acide téichoïque. Les différentes bactéries sont ensuite placées dans des groupes sérologiques allant de A à U. Le groupe sérologique D de Lancefield a possédé certaines des bactéries qui deviendront plus tard le genre *Enterococcus* (6). En 1984, Schleifer et Kilpper-Bälz ont pu démontrer via l'hybridation ADN-ADN et ADN-ARNr que *Streptococcus faecalis* et *Streptococcus faecium* étaient trop éloignés du reste des membres du genre *Streptococcus* (7). Un transfert vers la famille des *Enterococcaceae* et le genre *Enterococcus* a donc été proposé. Plusieurs bactéries ont rapidement été rajoutées à ce genre, tel que *E. casseliflavus*, *E. gallinarum* ou encore *E. durans* (6).

Les entérocoques sont des bactéries lactiques, Gram +, pouvant être seules ou rassemblées par paire ou en courte chaîne, et de forme ovoïde (coques). Elles ne possèdent pas de capsule et ne sporulent pas. Elles sont la plupart du temps immobiles. Elles peuvent pousser en milieux de cultures traditionnels. La température optimale de croissance est de 35°C, mais elles peuvent proliférer à des températures comprises entre 10 et 45°C. Les entérocoques peuvent proliférer dans des conditions hostiles (pH 9,6 / 6,5 % NaCl / 40 % bile). Les entérocoques sont anaérobies aérotolestants, et ont une activité glucidique importante et variée en fonction des différentes espèces du genre. Ils ne possèdent pas de catalase mais sont en mesure de dégrader l'esculine. Ils peuvent ainsi être sélectionnés via des milieux spécifiques comme le milieu de Slanetz et le milieu BEA (Bile Esculine Azide de Sodium).

Les entérocoques sont ubiquitaires et peuvent être retrouvés dans la flore intestinale et fécale de l'Homme et des animaux (bovins, volailles, chats, chiens, chevaux, etc.), mais aussi dans les eaux usées, les sols, les végétaux et ils ont une bonne survivabilité sur les surfaces abiotiques.

De par ces caractéristiques, les entérocoques ont un fort potentiel de transmission, notamment en milieu hospitalier. En effet, les entérocoques peuvent être transmis de patient à patient via les mains des soignants

(8). Leur survivabilité a déjà été mesurée à 60 minutes sur les mains et peut atteindre 4 mois sur les surfaces inanimées (9,10). Une surface inerte non désinfectée peut donc devenir un réservoir à entérocoques permettant une transmission continue de ces bactéries opportunistes (10). Les entérocoques peuvent par exemple être inoculés chez un nouveau patient via un cathéter intra-veineux ou urinaire. Ce risque d'infection nosocomiale est augmenté avec le déplacement des patients entre services et établissements, surtout s'ils sont colonisés/infectés par des entérocoques antibiorésistants. Un autre mode d'infection par les entérocoques est la contamination de l'eau ou encore de l'alimentation (11). Elle se produit lors d'un contact direct ou indirect via des selles.

Les entérocoques ont aussi plusieurs applications, comme l'amélioration de la sécurité et de la stabilité des aliments ou encore certains bénéfiques dans la santé. En effet, les entérocoques participent à la maturation et à la fermentation d'aliments (produit laitiers, viandes, poissons et produits végétaux) permettant une amélioration du goût et de l'odeur (12). Les entérocoques produisent aussi des bactériocines : les entérocoques. Ces dernières sont utilisées dans la lutte contre les genres *Staphylococcus* et *Clostridium*, mais aussi *Listeria monocytogenes* (13). Les entérocoques sont aussi utilisés tels quels comme probiotiques (14).

2.1.2. Pathologies

Les entérocoques, bien que bénéfiques, peuvent devenir parfois pathogènes pour l'Homme. Les infections à *E. faecalis* sont beaucoup plus fréquentes que les infections à *E. faecium*. L'apparition de multiples résistances acquises font que cette dernière a tendance à devenir de plus en plus courante. Cette pathogénicité apparaît lorsque ces bactéries passent la barrière gastrique pour se retrouver dans le reste de l'organisme humain. Les entérocoques peuvent se manifester de plusieurs manières.

Ils sont fréquemment impliqués dans les infections du tractus urinaire (UTI), se manifestant par des cystites, prostatites ou épидидymites. S'il y a infection des parties hautes du tractus, il y a un risque de bactériémie (15). Les UTI sont fréquentes chez les hommes âgés. L'UTI aux entérocoques a plus de risque d'être acquise à l'hôpital ou lors de traitement de longue durée. Par ailleurs, ces dernières ont plus de risque d'avoir une antibiorésistance, majoritairement à la vancomycine (16). L'Enquête Nationale de Prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé (ENP) réalisée en juin 2017 sur 403 établissements de santé et sur l'ensemble de leurs services d'hospitalisations (sauf HAD, EHPAD, hospitalisations de jour et de nuit dans les CHS) a ainsi identifié que sur les 1216 micro-organismes issus d'infections nosocomiales urinaires, 8,99 % sont des *E. faecalis* et 0,99 % des *E. faecium* (17).

Les entérocoques sont souvent retrouvés dans les infections intra-abdominales, pelviennes et des tissus mous en général. Ils sont régulièrement associés à d'autres bactéries et sont donc rarement impliqués dans des infections monobactériennes. Une bactériémie est souvent associée à ces infections (15). Dans le cas des péritonites et des infections de la paroi abdominale, les infections à entérocoques peuvent être monobactériennes. Ces deux derniers cas d'infections peuvent être associées à une cirrhose du foie ou une dialyse péritonéale chronique. Les entérocoques sont fréquemment retrouvés au niveau des escarres ou des ulcères du pied, même si leurs rôles ne sont pas encore bien définis.

L'une des manifestations les plus fréquentes d'une infection aux entérocoques est la bactériémie. Ces bactériémies peuvent être d'origines uro-génitales, mais aussi intra-abdominales, biliaires, issues des tissus mous ou encore des cathéters. Une étude réalisée par Gary A. et Al. réalisé sur 89 patients hospitalisés a pu observer que la bactériémie à *E. faecalis* est significativement moins mortelle que *E. faecium*, surtout dans un contexte de cancer ou encore de traitement antibiotique antérieur (18). Un autre risque des bactériémies à entérocoques est l'apparition d'une endocardite, dont le traitement s'avère plus compliqué. L'ENP de 2017 a ainsi identifié que sur les 745 micro-organismes isolés des bactériémies nosocomiales, 4,63 % sont liés à *E. faecalis* et 2,61 % à *E. faecium* (17).

Concernant l'endocardite aux entérocoques, une étude de cohorte réalisée entre 2000 et 2005 sur 2781 patients issus de 58 hôpitaux provenant de 25 pays différents atteints d'une endocardite infectieuse a ainsi observé que 10 % des endocardites sont dues à des entérocoques (19). Les infections à *E. faecalis* sont plus communes que celles à *E. faecium* (20). L'endocardite est l'infection la plus sérieuse, notamment à cause des multiples résistances nécessitant un traitement avec 2 antibiotiques synergisant ensemble (21). Si la bactérie possède une résistance aux glycopeptides, le traitement sera souvent un échec et des mesures chirurgicales devront être envisagées.

D'autres infections aux entérocoques, moins communes, peuvent être retrouvées, comme des méningites, des ostéomyélites, des polyarthrites septiques ou encore des pneumonies (20). Aucun lien de cause-effet n'a été retrouvé entre ces infections et la présence de résistance chez les bactéries.

2.1.3. Antibiorésistance des entérocoques

Les entérocoques ont une résistance naturelle aux β -lactames. Ces résistances sont expliquées par la faible affinité des antibiotiques avec les protéines cibles, notamment la Penicillin-binding protein 5 (PBP5) (22). Cette résistance varie en fonction de l'espèce et de la famille d'antibiotiques (22). Par exemple, *E. faecium* est plus résistant que *E. faecalis* (6). La famille des Pénicillines est sensible à cette

antibiorésistance, suivie par les carbapénèmes. L'antibiorésistance aux céphalosporines est par contre très marquée et implique de nombreuses protéines de résistance (PBP5, croRS, ireK ou encore MurAA) (6).

Les entérocoques possèdent une résistance intrinsèque faible aux aminoglycosides. Cette résistance est notamment due à une faible capacité d'absorption de ces antibiotiques ; phénomène plus marqué chez *E. faecium* que chez *E. faecalis* (6). Ce mécanisme de résistance peut cependant être contrecarré par l'utilisation de pénicilline en synergie chez *E. faecalis*. Malheureusement, des mécanismes de résistances acquises sont apparus, comme la modification des aminoglycosides par des enzymes : phosphotransférase, acétyltransférase ou encore nucléotidyltransférase (22). Cette résistance peut atteindre une Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) de 2000 µg/mL, et rend la synergie avec les pénicillines inefficace (6).

Une résistance aux lincosamides, dont la clindamycine, a pu être observée dès les années 70 (23,24). Cette dernière est très répandue (25) et est due à une modification de la cible des antibiotiques : une enzyme entraîne l'abaissement de l'affinité de l'antibiotique en méthylant une adénine spécifique de la sous-unité ribosomique 50S (22). Les CMI sont comprises entre 12,5 et 100 µg/mL (6).

L'association Triméthoprim-sulfaméthoxazole est aussi sujette à des résistances intrinsèques de la part des entérocoques. Bien qu'ayant un effet *in vitro*, son utilisation sur un modèle animal s'est révélée inefficace (26). Cette résistance est expliquée notamment par la présence de thymidine et d'acides foliniques (6). L'ajout de ces derniers à des concentrations retrouvées dans les urines multiplie par 25 la CMI pour atteindre les 3,3 µg/mL (26).

L'utilisation du chloramphénicol a amené à une apparition rapide de résistance contre lui-même (22). Cette résistance est d'ailleurs la première à avoir été démontrée comme transférable chez les entérocoques (27). Entre 20 et 42 % des entérocoques présentent désormais cette résistance (24,28,29).

Comme le chloramphénicol, l'usage empirique des tétracyclines a amené l'apparition de résistances. 60 à 80 % des entérocoques sont à présent concernés (28,29). Plusieurs gènes de résistance ont été identifiés (tetL/tetM/tetN...), et ont été initialement retrouvés dans d'autres espèces bactériennes (30). Ces mécanismes se traduisent par un efflux de l'antibiotique et une protection de la cible, le ribosome (31,32). Nous noterons que la culture d'entérocoques possédant ces gènes à des concentrations subinhibitrices amène à une amplification de ces derniers (33).

D'autres résistances acquises sont à noter comme celles à l'érythromycine, la daptomycine, la rifampicine, les quinolones, les macrolides ou encore les streptogramines (22).

Mais l'une des résistances acquises la plus importante chez les entérocoques est la résistance aux glycopeptides, notamment la vancomycine et la téicoplanine.

2.2. Entérocoques Résistants aux Glycopeptides (ERG)

2.2.1. Peptidoglycane

Le peptidoglycane, structure tridimensionnelle très diversifiée, est présent sur la majorité des bactéries, dont le genre *Enterococcus* (Figure 1). Le peptidoglycane a plusieurs fonctions vitales pour la survie bactérienne. Il permet de préserver l'intégrité cellulaire et de maintenir la forme bactérienne. Il est impliqué dans le processus de croissance et de division cellulaire et sert d'ancrage à d'autres composants tels que des protéines ou des acides téichoïques (34,35).

Chez les Gram +, le peptidoglycane (épais de 20 à 80 nm) est présent autour de la membrane plasmique. Il est l'unique composant de la paroi bactérienne. Chez les Gram -, le peptidoglycane est plus fin (7 à 8 nm). Il est situé entre les membranes plasmiques externe et interne. Il forme, avec la membrane plasmique externe, la paroi bactérienne.

Le peptidoglycane est une répétition à la chaîne d'une même unité, permettant ainsi la formation d'un maillage particulier. Une unité constitutive est composée de 3 parties : un disaccharide, une chaîne d'acides aminés et un pont (36,37).

Le disaccharide est composé d'une N-acétylglucosamine (GlcNAc) et d'un acide N-acétylmuramique (MurNAc) reliés par une liaison β 1-4 via l'action d'une transglycolase (36). L'assemblage de plusieurs unités constituant le peptidoglycane mène à la formation d'un brin glycane linéaire alternant entre GlcNAc et MurNAc (34).

A partir de MurNAc, il y a formation d'une chaîne d'acides aminés. Cette chaîne peptidique de 3 à 9 composants est variée parmi les différentes espèces de bactéries. Ces variations sont observables même au sein d'une seule espèce. Cependant, dans la majorité des cas, la chaîne peptidique se termine par deux alanines dextrogyres, notée D-Ala-D-Ala (37). Dans le cas d'*Enterococcus*, cette chaîne est souvent composée de 5 acides aminés avec une extrémité N-terminale D-Ala-D-Ala : il s'agit donc ici d'un pentapeptide (36). Lors de la synthèse du pentapeptide chez *Enterococcus*, les 3 premiers acides aminés sont ajoutés un à un par une enzyme, MurE. Les acides aminés en position 4 et 5 sont quant à eux très

souvent ajoutés au format dipeptide. Celui-ci est synthétisé par l'enzyme Ddl et son incorporation au sein de la chaîne d'acides aminés est réalisée par une ligase (34).

Le pont est une réticulation via une liaison peptidique reliant deux chaînes d'acides aminés différentes. Il existe deux groupes de réticulation (37).

- La réticulation 3-4 permet la liaison entre l'acide aminé en position 3 et un groupe carboxyle de D-Ala présent en position 4 sur une autre chaîne d'acides aminés. La réticulation 3-4 est la plus répandue chez les bactéries, notamment chez *Enterococcus*.
- La réticulation 2-4, permet la liaison entre l'acide aminé en position 2 et un groupe carboxyle de D-Ala présent en position 4 sur une autre chaîne d'acides aminés. Beaucoup plus rare, il est retrouvé par exemple chez les Corynébactéries.

Les constituants permettant la formation de ce pont sont très variés. Chez *E. faecalis* par exemple, il s'agit d'un dipeptide composé de 2 alanines lévogyres (L-Ala-L-Ala) (36). La réticulation est réalisée par une transpeptidase. A noter que lors de la réticulation, la D-Ala terminale d'une chaîne d'acides aminés est clivée (36).

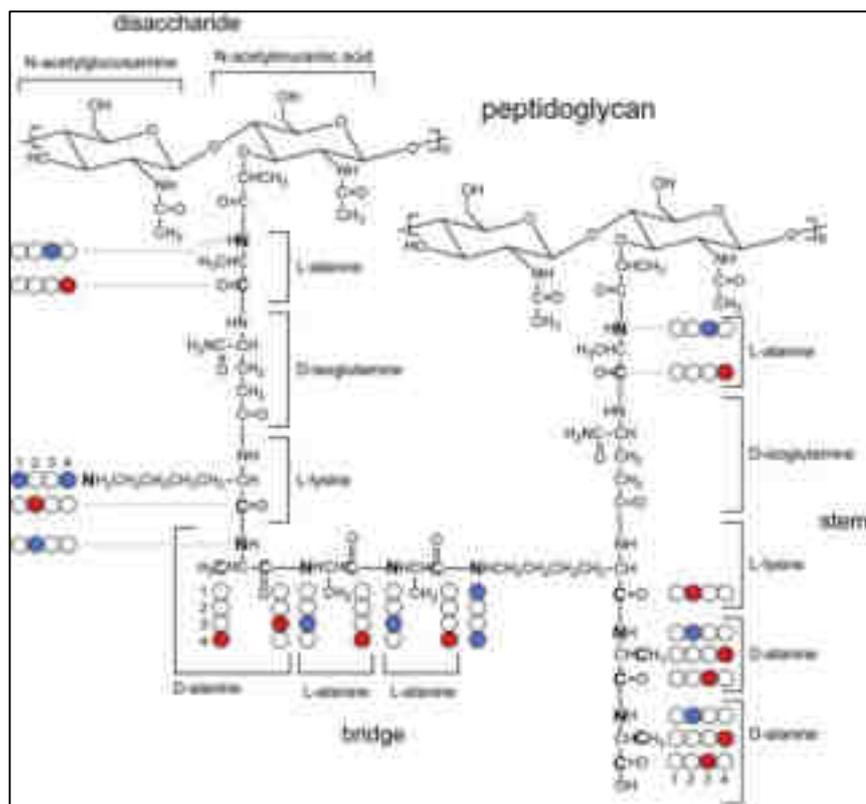


Figure 1 : Structure chimique du peptidoglycane de *E. faecalis* d'après Yang et al. (36)

2.2.2. Glycopeptides

Comme vu dans le point 2.2.1, le peptidoglycane est un élément essentiel à la survie et la prolifération bactérienne. Il est donc une cible de choix pour une multitude de familles d'antibiotiques, car empêcher la synthèse ou provoquer la destruction de ce peptidoglycane permet d'obtenir un effet bactéricide recherché pour traiter les infections. Les glycopeptides font partie des familles d'antibiotiques ciblant le peptidoglycane.

Les deux premiers membres de cette famille à avoir été découverts sont la vancomycine et la téicoplanine. La vancomycine est un traitement de dernier recours notamment lors de nombreuses infections par des bactéries Gram +, dont les infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) (38).

Une nouvelle génération de glycopeptides semi-synthétiques est récemment apparue, dans le but de répondre à l'émergence de résistances bactériennes à la vancomycine et à la téicoplanine : la télavancine, la dalbavancine ou encore l'oritavancine (38,39).

Les glycopeptides sont des dérivés d'actinomycètes, possédant des noyaux heptapeptidiques, très souvent glycosylés. Des chaînes d'acides gras peuvent aussi être retrouvées (39). Leurs mécanismes d'actions consistent en la formation de liaisons hydrogènes avec un précurseur du peptidoglycane, le dipeptide D-Ala-D-Ala (40,41). Cette chélation inhibe donc la biosynthèse du peptidoglycane en bloquant les actions de la transglycolase et de la transpeptidase (39,42). Le peptidoglycane ne peut plus se polymériser et donc remplir son rôle. Les parois cellulaires sont alors fragilisées et cela provoque des fuites de composants internes, entraînant la mort bactérienne (42).

2.2.3. Mécanismes de résistances aux glycopeptides

2.2.3.1. Fonctionnement général

Les entérocoques ont développé un mécanisme de résistance aux glycopeptides tels que la vancomycine ou la téicoplanine. Le mécanisme de résistance est toujours le même : il consiste en la modification de la cible de l'antibiotique, le précurseur dipeptidique. Cette modification entraîne une baisse de l'affinité pouvant aller jusqu'à un facteur 1000 (39). Elle implique tout un mécanisme particulier : il faut pouvoir synthétiser ce nouveau précurseur, lier ce dernier au reste du peptidoglycane via une nouvelle protéine ligase, détecter et enclencher la résistance si cette dernière est inductible, etc.

2.2.3.2. Nomenclature

Il existe plusieurs phénotypes de résistance aux glycopeptides, avec des différences parfois marquées d'un point de vue génétique et/ou physiologique. Pour les classifier, les différents phénotypes se sont vu attribuer le nom de leur protéine ligase respective : VanA, VanB, VanC, etc. (le « V » est ici écrit en majuscule). Chaque phénotype est en réalité composé d'un opéron de plusieurs gènes. Dans cet opéron est retrouvé le gène codant pour la ligase d'intérêt : vanA, vanB, vanC, etc. (avec un « v » minuscule). Quant aux autres gènes composant l'opéron, s'ils codent pour des protéines avec des activités équivalentes, alors ils portent en indice le nom du phénotype d'origine. Par exemple, pour le gène vanR retrouvé dans le phénotype VanA, son homologue chez VanB sera nommé vanR_B. Il en va de même pour les protéines issues de ces gènes : la protéine VanR est retrouvée chez VanA, VanR_B chez VanB.

A ce jour, 10 phénotypes différents ont été identifiés. Certains ont été détectés chez des souches spécifiques, alors que d'autres sont beaucoup plus répandus. Les opérons constitutifs de ces phénotypes sont similaires d'un point de vue organisationnel (Figure 2). Les paragraphes suivants décrivent chacun de ces phénotypes.

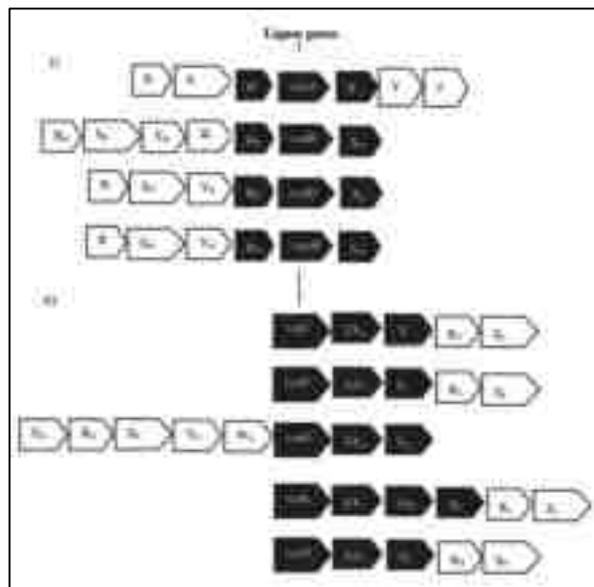


Figure 2 : Diagramme schématisé des opérons van chez les entérocoques, d'après Ahmed et Baptiste (43)

2.2.3.3. Phénotypes identifiés

Tableau 1 : Phénotypes de résistance aux glycopeptides des entérocoques, d'après Cattoir et Leclercq (44)

	Acquired resistance								Intrinsic resistance
	high level		variable	moderate	low level			low level	
	VanA	VanM	VanB	VanD	VanE	VanG	VanL	VanN	VanC1/C2/C3
Susceptibility:									
Vancamycin	R	R	r-R	R	r	r	r	r	r
Teicoplanin	R	R	S	r-R	S	S	S	S	S
Transferability	+	+	+	-	-	+	-	+	-
Main enterococcal species	A/B*	A	A/B	A/B	B	B	B	A	G/D
Expression	I	I	I	C	I/C	I	I	C	C/I
Genetic location	Plasmid (Chr)	Plasmid (Chr)	Chr (plasmid)	Chr (plasmid)	Chr	Chr	?	Chr	Chr
Precursors end	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser

R, high level of resistance (MIC >16 mg/L); r, low level of resistance (MIC = 8-16 mg/L); S, susceptible; A, *E. faecium*; B, *E. faecalis*; G, *E. gallinarum*; D, *E. casseliflavus*; I, inducible; C, constitutive; Chr, chromosome.
 *Also other enterococcal species.

2.2.3.3.1. VanA

Le phénotype VanA fut le premier à avoir été découvert dans les années 1980. Il est le phénotype d'ERG le plus commun, le plus virulent et *de facto* le plus étudié (45). Il a été retrouvé en premier lieu chez *E. faecium* et *E. faecalis*. Il est aujourd'hui retrouvé chez d'autres entérocoques comme *E. gallinarum*, *E. avium* ou *E. casseliflavus* (46). D'autres genres bactériens ont aussi exprimé le phénotype VanA depuis, tels que *Staphylococcus spp* ou *Streptococcus spp* (47). Posséder le phénotype VanA permet d'obtenir une résistance forte à la vancomycine (CMI de 64 à > 1000 µg/mL) et à la téicoplanine (CMI de 16 à 512 µg/mL) (48). Le phénotype VanA permet une modification de la partie terminale du pentapeptide composant le peptidoglycane, passant d'un motif D-Ala-D-Ala à un motif D-Ala-D-Lac.

Cette résistance est inductible, elle nécessite donc un élément déclencheur pour pouvoir être effective. Le signal initiateur n'est pas encore connu (49), mais les hypothèses les plus probables sont une réaction en présence de vancomycine/téicoplanine, ou encore lors des premiers effets de l'antibiotique sur le peptidoglycane (50–52).

Le phénotype VanA est régi par plusieurs protéines issues d'un même opéron : *vanA*. Nous retrouvons dans le sens de lecture :

- *vanR* : gène codant pour la protéine VanR, qui est impliqué dans le système de régulation à 2 composants. Il permet notamment l'activation de la transcription des protéines directement impliquées dans la résistance (*VanH*, *VanA* et *VanX*) lorsque VanR est phosphorylé (50). Cette phosphorylation permet d'augmenter l'affinité du régulateur avec les promoteurs.
- *vanS* : gène codant pour la protéine VanS, qui est le deuxième composant du système de régulation. Il s'agit d'un capteur kinase composé de 2 parties : une partie membranaire sensitive, et une partie cytoplasmique catalytique. C'est donc cette molécule qui est l'initiatrice de la résistance. Lorsqu'un stimuli est détecté au niveau de la partie membranaire, VanS va se déphosphoryler et permettre la phosphorylation de VanR, permettant à cette dernière de s'activer (50). VanS possède aussi une activité phosphatase sur VanR pour empêcher l'accumulation de cette dernière sous sa forme phosphorylée.
- *vanH* : gène codant pour la protéine VanH, une D-Hydroxy-acide déshydrogénase. Cette enzyme permet la création de Lactate (D-Lac) à partir de pyruvate (53).
- *vanA* : gène codant pour la protéine VanA, la ligase d'intérêt. Cette enzyme va donc permettre la production du précurseur au peptidoglycane, au format de résistance (D-Ala-D-Lac) (54).

- vanX : gène codant pour la protéine VanX, une D,D-dipeptidase. Cette enzyme dégrade les pentapeptides possédant le motif D-Ala-D-Ala produits par la ligase standard. Il y a donc compétition entre cette dernière et VanX (55,56).
- vanY : gène codant pour la protéine VanY, une D'D-carboxypeptidase. Elle est non-essentielle pour obtenir la résistance. Cette enzyme permet d'augmenter modestement la résistance (57).
- vanZ : gène codant pour la protéine VanZ. Elle est non-essentielle à la résistance. Son mécanisme n'est pas encore connu, mais a un rôle mineur sur la résistance à la téicoplanine (48).

L'opéron vanA est régi par deux promoteurs : P_R et P_H, activant la transcription de respectivement, vanR et S d'un côté, vanH, vanA et vanX de l'autre. Les 2 promoteurs sont régulés de manière similaire (50). Ils sont tous deux inactifs en absence de VanR et VanS, mais actifs en présence de VanR uniquement, laissant penser que VanR n'est pas uniquement dépendant de VanS et peut être phosphorylé par une kinase hétérologue (50).

Les différents gènes peuvent être bien sûr soumis à plusieurs mutations. Certains liens ont pu par exemple être établis entre une sensibilité accrue à la téicoplanine et une altération de l'expression de VanY (59–61). Dans ce cas très précis, on peut donc se retrouver avec une bactérie sensible à la téicoplanine, possédant le génotype vanA, mais étant phénotypiquement semblable à d'autres résistances, tel que VanB (décrit au point 2.2.3.3.2). Il s'agit donc d'une bactérie VanB phénotype vanA génotype (58).

L'opéron vanA est retrouvé en majorité sur des plasmides (51), mais une localisation chromosomique a déjà été observée. Il est présent sur un transposon de 10,581 paires de bases (pb), Tn1546 (51). L'opéron vanA est donc transférable, notamment par conjugaison, avec des bactéries d'autres genres. Il est par exemple impliqué dans des transferts de plasmides sensibles aux phéromones (61). Ces plasmides ne peuvent cependant pas se répliquer s'ils se retrouvent chez un autre genre que *Enterococcus*. Il est de ce fait majoritairement observé dans des transferts entre *E. faecium* et *E. faecalis*. Le transfert de vanA a par contre pu être observé chez d'autres genres bactériens (*Staphylococcus spp* ou *Streptococcus spp*) via des plasmides inc8, dits à « large gamme d'hôte » (62). Ces plasmides sont peu stables, mais l'opéron vanA peut être stabilisé si ce dernier est transposé dans un autre plasmide site lors du transfert (63). Ces transferts sont cela dit moins fréquents (64).

La modification des précurseurs du pentapeptide n'influe pas sur l'efficacité des Penicillin-binding-protein (PBP) (65). Ces dernières restent nécessaires dans la synthèse du peptidoglycane et ont besoin des précurseurs issus des ligases (qu'elles soient standard ou VanA). Pour que l'activité des PBP continue malgré ces modifications, il est probable qu'elles soient modifiées lors de la transformation des

précurseurs. Les PBP modifiées ont une affinité très élevée avec les β -lactamines, induisant une hypersensibilité à ces antibiotiques (48). C'est pourquoi les traitements aux ERG sont souvent une association de β -lactamine et de vancomycine.

L'un des problèmes majeurs de cette résistance est son transfert chez *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) dont la vancomycine est le traitement de 1^{ère} intention. Le gain de cette résistance, notamment via VanA, permet à la bactérie de devenir un « Vancomycin-Resistant *S.aureus* » (VRSA) (66,67). Les souches VRSA avec une résistance élevée à la vancomycine et à la téicoplanine (CMI > 256 $\mu\text{g/mL}$ et > 32 $\mu\text{g/mL}$) sont appelées HLR VRSA (High-level resistance). Certaines souches, plus rares, ont pu être isolées avec une résistance plus faible aux glycopeptides et sont nommées LLR VRSA (Low-level resistance) (68).

Un phénomène de dépendance à la vancomycine a aussi observé chez certaines bactéries porteuses de VanA. Ces bactéries sont donc incapables de produire le pentapeptide au motif D-Ala-D-Ala (49).

Autre point notable : parmi les nombreuses variations qui ont pu être observées sur l'opéron ou au sein du transposon, il a été identifié, en plus de vanA, le gène fosB impliqué dans la résistance à la fosfomycine. Certaines souches possèdent donc sur un même transposon des gènes de résistance aux glycopeptides et à la fosfomycine (69).

2.2.3.3.2. VanB

Le phénotype VanB est le 2^{ème} plus répandu dans le monde (70). Il est retrouvé essentiellement chez *E. faecium* et *E. faecalis*, mais il a pu être observé chez d'autres espèces telles que *E. gallinarum* ou *E. casseliflavus* (43,68) ou encore chez d'autres bactéries comme *Streptococcus spp*, *Clostridium spp*, *Ruminococcus spp* ou encore *Eggerthella lenta* (71,72). Comme pour VanA, ce phénotype permet la synthèse de précurseurs permettant la formation d'un pentapeptide au format D-Ala-D-Lac. VanB induit une résistance élevée à la vancomycine (CMI de 4 à 512 $\mu\text{g/mL}$, avec certaines souches allant jusqu'à 1024 $\mu\text{g/mL}$). La bactérie porteuse de VanB reste cependant sensible à la téicoplanine (CMI \leq 0.5 $\mu\text{g/mL}$) (68). La sensibilité à cet antibiotique permet donc de différencier une bactérie porteuse de ce phénotype plutôt que porteuse de VanA (sauf dans le cas cité plus haut où une bactérie possédant le phénotype VanA a perdu sa résistance à la téicoplanine). VanB était connu initialement pour avoir une résistance induite lorsqu'une bactérie porteuse du locus rentrait en contact avec de la vancomycine.

L'opéron vanB est constitué ainsi :

- vanR_B et vanS_B : codent pour 2 protéines impliquées dans la transcription des opérons vanR_BS_B et vanT_BWBH_BX_B via leurs promoteurs respectifs, PR_B et PY_B. VanR_B est un régulateur de réponse cytoplasmique possédant un rôle d'activateur transcriptionnel. VanS_B est quant à elle une protéine membranaire possédant une activité kinase (73).
- vanY_B : code pour une D,D-carboxypeptidase. A noter que ce gène n'est pas toujours présent. Comparé à son homologue vanY, vanY_B est situé plus en amont dans l'opéron (48).
- vanW : code pour une protéine dont le rôle n'est pas encore véritablement identifié. Ce gène n'a pas d'équivalent dans la majorité des phénotypes, dont VanA.
- vanH_B : code pour une déshydrogénase permettant la synthèse de D-Lactate à partir du pyruvate.
- vanB : code pour la ligase produisant le précurseur au pentapeptide D-Ala-D-Lac. Une hétérogénéité a été observée pour ce gène, amenant au recensement de 3 sous-types : vanB1, vanB2 et vanB3 (74,75). vanB2 est le sous-type le plus répandu dans le monde à ce jour (43).
- vanX_B : code pour la D,D-dipeptidase lysant les pentapeptides avec un motif terminal D-Ala-D-Ala. Le niveau d'activité de cette protéine est en corrélation avec la résistance octroyée par VanB (48).

L'opéron vanB possède beaucoup de similarité avec vanA. La séquence d'acides aminés de vanHAX est environ 70 % équivalente à vanH_BBX_B. Cette homologie est plus faible pour vanR_BS_B, qui ne partage que 25 à 30 % de sa séquence d'acides aminés avec vanRS (76,77). vanA et vanB possèdent tous deux 2 promoteurs distincts (47).

Certaines différences sont cela dit notables d'un point de vue génétique avec VanA. VanB ne possède pas d'homologue à vanZ, mais possède en revanche un gène peu représenté dans les autres phénotypes: vanW. Le rôle de vanW n'est pas encore connu. Une différence entre VanA et VanB est à noter aussi au niveau du système de signalisation : VanS et VanS_B sont peu identiques, notamment sur la séquence N-terminale, impliquée comme site de reconnaissance des stimuli. La séquence est plus courte chez VanS que VanS_B (47). Cette différence implique peut-être que le capteur reconnaisse et réponde à des signaux différents pour déclencher l'activation de la kinase. Cette hypothèse peut permettre d'expliquer la différence de sensibilité à la téicoplanine. L'étude de certaines souches a permis de découvrir que VanS_B pouvait acquérir des mutations variées permettant l'expression d'une résistance constitutive ou encore le gain d'une résistance à la téicoplanine, rendant alors les bactéries indiscernables phénotypiquement de VanA (49,78–80).

L'opéron vanB est localisé essentiellement sur des chromosomes, mais il a pu être retrouvé sur des plasmides. Il est localisé au sein de transposons comme Tn1547 ou Tn5382/Tn1549 (81). Bien qu'existante, sa capacité de transfert conjugal est beaucoup plus faible. L'échange entre bactéries possédant ou non VanB doit s'effectuer via des grands fragments de gènes (82). Il a été aussi démontré que le transfert de l'opéron vanB pouvait se faire par des plasmides sensibles aux phéromones (83). Cas intéressant, il a été constaté que Tn5382 est proche du gène *pbp5* octroyant une résistance à l'ampicilline. Cette proximité permet d'expliquer l'association omniprésente des résistances à l'ampicilline et à la vancomycine chez les bactéries possédant le phénotype VanB (84).

Comme pour les bactéries porteuses de VanA, un phénomène de dépendance à la vancomycine a été observé chez certaines bactéries porteuses de VanB. Ces bactéries sont donc incapables de produire des pentapeptides au motif D-Ala-D-Ala (49). Plusieurs études ont pu cependant observer une perte de cette dépendance, la bactérie ayant réussi à rétablir la synthèse de pentapeptide au format D-Ala-D-Ala ou en rendant la synthèse de D-Ala-D-Lac, via VanB, constitutive (85).

2.2.3.3.3. Van C

Le phénotype VanC a été retrouvé chez des entérocoques comme *E. casseliflavus* ou encore *E. gallinarum*. Il a été pendant un temps aussi décrit chez *E. flavescens*, mais son statut d'entérocoque a beaucoup été remis en question jusqu'à ce qu'il soit repositionné comme synonyme d'*Enterococcus casseliflavus* (86). VanC permet la synthèse d'un pentapeptide avec une terminaison D-Ala-D-Ser. Il octroie une résistance faible à la vancomycine (CMI de 2 à 32 µg/mL) mais reste sensible à la téicoplanine (68). VanC possède à ce jour 4 sous-phénotypes : C1, C2, C3 et C4 (49,88). C1 est associé à *E. gallinarum* tandis que C2, C3 et C4 sont associés à *E. casseliflavus*. A noter qu'initialement, C3 était décrit chez *E. flavescens* avant d'être rattaché à *E. casseliflavus*. La résistance issue du phénotype VanC peut être constitutive ou induite (48).

L'opéron vanC possède un promoteur unique qui est régulé dans les formes inductibles. L'organisation de l'opéron diffère de vanA et vanB. Les opérons permettant la synthèse de pentapeptide D-Ala-D-Lac, comme vanA et vanB, possèdent 2 promoteurs différents coordonnés et des gènes de régulation en amont. Les opérons permettant la synthèse de pentapeptide D-Ala-D-Ser, notamment comme vanC, possèdent quant à eux un promoteur unique et des gènes de régulation en aval (88). L'opéron vanC est composé dans l'ordre de lecture :

- *vanC* : code pour la protéine VanC possédant l'activité ligase, qui permet la synthèse du précurseur au peptidoglycane (88).
- *vanXY_C* : code pour une protéine à la fois D,D-dipeptidase et D,D-carboxypeptidase. Il s'agit donc d'une protéine combinant les effets de VanY et VanX. Elle possède d'ailleurs les mêmes sites actifs. L'étude des séquences ADN tend à montrer que *vanXY_C* a évolué à partir d'une enzyme de type VanY (89).
- *vanT* : code pour une sérine racémase membranaire. Elle possède aussi une activité Alanine racémase (89).
- *vanR_C* et *vanS_C* : codent pour les protéines de régulation. Dans les formes constitutives, des mutations de la séquence génique sur *vanS_C* ayant un impact sur le capteur kinase ont été observées (88).

L'analyse de l'opéron de certaines souches a révélé aussi la présence d'un autre gène en aval des gènes régulateurs, gène inscrit dans la direction opposée de lecture (89). Celui-ci code pour une protéine nommée His, une ligase D-Ala-D-Ala. Certains entérocoques avec le phénotype VanC possèdent donc 3 ligases : la ligase standard, VanC et His. Le rôle de la protéine His n'est pas encore bien cerné, il peut s'agir d'une enzyme de réserve dans le cas où la ligase initiale est inactivée.

L'analyse de la séquence ADN de VanC montre des différences importantes avec VanA et VanB, notamment *vanXY_C* et avec VanT qui n'a pas d'équivalent connu. Il a donc été suggéré que ces 2 catégories d'opérons ont évolué séparément.

L'opéron *vanC* a une localisation chromosomique et n'est pas connu pour être transférable à ce jour (90). Il peut donc être considéré comme moins à risque que des phénotypes comme VanA et VanB quant à la propagation de l'antibiorésistance. Attention cependant, certaines souches de *E. gallinarum* ont été observées comme possédant les phénotypes VanC et VanA, octroyant ainsi une résistance plus importante à la vancomycine et une perte de sensibilité à la téicoplanine (70,90).

2.2.3.3.4. VanD

Le phénotype VanD a été retrouvé initialement chez *E. faecium*, mais il a été depuis détecté chez d'autres entérocoques comme *E. faecalis*, *E. avium* (91) ou plus récemment chez *E. gallinarum* (92). Il permet la synthèse de précurseurs formant un pentapeptide avec un motif terminal au format D-Ala-D-Lac. Ce phénotype induit une résistance modérée à la vancomycine (CMI de 64 à 256 µg/mL) et une résistance faible à la téicoplanine (CMI de 4 à 32 µg/mL) (68).

VanD est une résistance constitutive. La teneur en précurseurs des pentapeptides résistants ne varie pas de manière significative en présence ou non de glycopeptide (93). La résistance est donc indépendante et la synthèse des précurseurs du peptidoglycane via l'opéron vanD a remplacé la voie métabolique classique (94). Pourtant, l'opéron vanD contient des équivalents aux gènes de régulation qu'on peut retrouver chez vanA ou vanB, à savoir vanR_D et vanS_D. Plusieurs mutations ont été retrouvées chez VanR_D ainsi que certaines altérations sur VanS_D pouvant expliquer l'absence de régulation pour le phénotype VanD (93).

Malgré cette différence, l'organisation de l'opéron vanD est similaire à vanA et vanB. Cependant, aucun homologue à VanZ ou VanW n'a été retrouvé chez VanD. On retrouve jusqu'à 69 % d'homologie entre certains gènes de VanD et VanA (95). L'opéron est localisé exclusivement sur un chromosome et ne présente donc à ce jour pas de capacité de transfert ou de conjugaison (48). Il est composé dans cet ordre (96) :

- vanR_D puis vanS_D : codent pour des protéines normalement utilisées pour la régulation. Comme déjà citées, certaines mutations et altérations seraient à l'origine de l'inactivité de ces protéines.
- vanY_D : code pour la D,D-carboxypeptidase. Cette dernière possède une différence bien marquée avec son homologue VanY. La protéine VanY_D est ici plus proche d'une PBP. Elle est notamment inhibée par la pénicilline G (96).
- vanH_D : code pour la déshydrogénase transformant le pyruvate en D-Lactate.
- vanD : code pour la ligase nécessaire à l'étape principale qu'est la synthèse du motif D-Ala-D-Lac.
- vanX_D : code pour la dipeptidase.

Plusieurs souches ont été retrouvées en Amérique du Nord puis dans le reste du monde (93,98,99). Les différentes souches retrouvées possédaient des différences légères mais décelables dans leurs opérons vanD. Plusieurs sous-types génétiques ont donc été créés. A ce jour, 6 sous-types phénotypiques (D1, D2, D3, D4, D5 et D6) différents ont été recensés, le premier datant de 1991 et le dernier de 2021. D1, D2 et D3 sont identiques à 96 % en moyenne. Une différence plus marquée est parfois observée, notamment avec D4 où une homologie à seulement 85 % a été mesurée (98).

2.2.3.3.5. VanE

Le phénotype VanE a été retrouvé chez plusieurs souches d'*E. faecalis*, essentiellement en Amérique du Nord et en Australie (99,100). Il permet la synthèse du motif peptidique D-Ala-D-Ser, induisant une résistance faible à la vancomycine (CMI = 16 µg/mL). Il reste cependant sensible à la téicoplanine (CMI

$\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$) (68). Cette résistance est induite, notamment par la vancomycine, mais il a été démontré aussi une induction suite à l'altération du superenroulement de l'ADN (102).

L'ensemble de l'opéron *vanE* ne possède qu'un seul promoteur, comme l'ensemble des phénotypes induisant un pentapeptide avec D-Ala-D-Ser comme terminaison. Les 5 gènes de *vanE* présentent la même organisation génétique que l'opéron *vanC* et une similarité non négligeable (55% d'homologie avec *VanC1*) (102). Sa localisation est chromosomique, et elle est connue comme non-transférable à ce jour. L'opéron est donc composé dans cet ordre (103) :

- *vanE* : code pour la protéine ligase VanE.
- *vanXY_E* : code pour la protéine D,D-dipeptidase/décarboxylase. Son activité a été démontrée comme plus faible par rapport à son homologue chez *VanC* (102).
- *vanT_E* : code pour la protéine racémase. Contrairement à la *VanT* précédente, *VanT_E* présente une activité 10 fois plus élevée (102).
- *vanR_E* et *vanS_E* : codent pour les protéines de régulation. On notera cependant la présence d'un codon stop prématuré, laissant supposer que *vanS_E* est non fonctionnel. Ce point conforte l'idée concernant les ERG que d'autres facteurs que les glycopeptides peuvent impacter la régulation.

Etant donné les similarités avec *VanC*, une hypothèse a été proposée concernant l'origine de *VanE* : celle-ci serait une évolution de *VanC* suite à l'acquisition de ce dernier par *E. faecalis* depuis *E. casseliflavus-flavescens* ou *E. gallinarum*. Si cette acquisition a réellement eu lieu, elle est certainement ancienne étant donné le pourcentage de similitude (55% avec *VanC1*) (99).

2.2.3.3.6. VanG

Le phénotype *VanG* a été retrouvé chez plusieurs souches d'*E. faecalis*, notamment au Canada et en Australie (104,105). Il permet la synthèse de précurseurs formant un pentapeptide avec un motif terminal D-Ala-D-Ser. Le phénotype n'apporte qu'une faible résistance à la vancomycine ($\text{CMI} \leq 16 \mu\text{g/mL}$) et reste sensible à la téicoplanine ($\text{CMI} \leq 0.5 \mu\text{g/mL}$). L'action des protéines de résistance nécessite l'action d'inducteurs (68).

L'ensemble des gènes *vanG* est chromosomique mais il est transférable via un plasmide conjugatif (106). L'analyse de *vanG* a amené l'identification de 2 sous-types génétiques : G1 et G2 (107). L'opéron *vanG* est composé de 8 gènes dans cette configuration (108) :

- *vanU_G* : présent dans aucun autre phénotype de résistance à la vancomycine. La protéine de 75 pb synthétisée par ce gène présente une homologie avec des activateurs transcriptionnels.
- *vanR_G* et *vanS_G* : codent pour les protéines de régulation.
- *vanY_G* et *VanW_G* : les fonctions des protéines issues de ces gènes ne sont pas encore connues à ce jour.
- *vanG*, *vanXY_G* et *vanT_G* : codent pour les protéines permettant la synthèse du nouveau pentapeptide (D-Ala-D-Ser) et l'élimination de l'ancien dipeptide (D-Ala-D-Ala). A noter que l'activité de la D,D-peptidase est cytoplasmique, alors que l'activité de la racémase est membranaire (105).

2.2.3.3.7. VanL

Le phénotype VanL a été détecté uniquement chez *E. faecalis* N06-0364. Il permet la synthèse d'un pentapeptide avec une terminaison D-Ala-D-Ser octroyant une faible résistance à la vancomycine (CMI à 8µg/mL). Le phénotype n'induit cependant aucune résistance contre la téicoplanine : la bactérie reste donc sensible à cet antibiotique. Il s'agit là encore d'une résistance inductible (68).

Comme les autres phénotypes producteurs de D-Ala-D-Ser, l'opéron *vanL* est chromosomique et ne présente donc à ce jour aucune capacité de transfert ou de conjugaison du cluster de gènes. La séquence ADN de *vanL* est assez similaire à *vanE* ou encore *vanC* (49 à 51% de similitude dans la séquence ADN du gène codant pour la ligase). Petite spécificité, la protéine *VanT_L* est encodée par 2 gènes : *vanTm_L* et *vanTr_L*, codant respectivement pour la partie liante à la membrane et pour la partie cytoplasmique possédant l'activité racémase (109).

2.2.3.3.8. VanM

Le phénotype VanM a été découvert chez *E. faecium* efm-HS0661 en 2006 dans un hôpital de Shangai. Il permet la synthèse d'un pentapeptide avec une terminaison D-Ala-D-Lac octroyant une résistance forte à la vancomycine (CMI > 256 µg/mL) et à la téicoplanine (CMI de 96 µg/mL). Il s'agit d'une résistance inductible (68).

La localisation exacte de l'opéron n'est pas encore connue, mais l'analyse génétique a pu montrer une similarité génétique et phénotypique de VanM avec les autres phénotypes producteurs de pentapeptide D-Ala-D-Lac comme VanA, VanB et VanD (43). Bien que sa séquence ADN soit proche de *vanA* (79,9%),

son organisation génétique est quant à elle plus proche de vanD. La transférabilité de VanM par conjugaison à une autre souche d' *E. faecium* a été démontrée *in vitro* (111).

2.2.3.3.9. VanN

VanN est le dernier phénotype d'ERG à avoir été découvert, en 2008, à Marseille. Il a été détecté uniquement chez *E. faecium* UCN71 et UCN72 (43). Le phénotype VanN permet la synthèse de D-Ala-D-Ser octroyant une résistance faible à la vancomycine (CMI : 16 µg/mL). Il reste cependant sensible à la téicoplanine (CMI ≤ 0.5 µg/mL) (68). VanN est proche phénotypiquement et génétiquement (50 à 74 %) de VanC (111).

Le phénotype VanN permet une résistance constitutive : la production de précurseurs du pentapeptide est la même en présence ou en absence de vancomycine (68). Cet aspect constitutif apporte un coût biologique important à la bactérie, pouvant être un frein potentiel à sa dissémination bactérienne (112). Il a cependant pu être retrouvé sur de la viande alimentaire dans une province japonaise (113).

Les résistances ERG permettant la formation du complexe D-Ala-D-Ser ont très souvent une localisation chromosomique, mais comme pour vanG, l'opéron vanN a été retrouvé sur un plasmide d'environ 150 kb. Il est donc possiblement transférable. VanN est le 1^{er} cas de résistance à la vancomycine via la formation de D-Ala-D-Ser transférable chez *E. faecium*, cas de résistance observé uniquement chez ce dernier (43).

2.2.3.3.10. Cas particulier : VanF

VanF est un cas à part parmi les phénotypes cités précédemment. En effet , ce dernier n'est pas un ERG car il a été identifié chez *Paenibacillus popilliae* (43). La séquence ADN de l'opéron est très similaire à celui de vanA ainsi que ceux de vanB et vanD dans une moindre mesure. On retrouve jusqu'à 79% d'homologie d'acides aminés entre vanA et vanF (114).

Comme ce phénotype n'est pas présent sur un entérocoque, plusieurs hypothèses ont été émises concernant son rapport avec ce dernier. VanF pourrait être un précurseur ou avoir au moins une origine ancestrale commune avec les autres phénotypes. *Paenibacillus popilliae* est d'ailleurs utilisée depuis les années 1940 comme biopesticide et a pu se propager très rapidement, notamment sous forme sporulée, dans le monde entier et rentrer en contact avec des entérocoques.

2.2.4. Traitements

Le traitement d'une infection à ERG doit se faire en premier lieu en fonction du résultat de l'antibiogramme. Chaque souche bactérienne possède ses propres caractéristiques et résistances. Plusieurs études ont étudié les différents antibiotiques de l'arsenal thérapeutique afin de déterminer leurs efficacités. Cependant, beaucoup de données d'antibiotiques ne sont à ce jour que des données *in vitro*.

2.2.4.1. Linézolide

Cet antibiotique appartient à la famille des oxazolidinones. Le linézolide est, avec la quinipristine-dalfopristine (Q/D), l'un des deux seuls antibiotiques recommandés par la Food and Drug Administration (FDA) et l'American Heart Association (AHA) dans le traitement des ERG (47,115,116). Plusieurs études ont pu démontrer son efficacité : jusqu'à 75 % d'efficacité clinique et 85 % d'éradication microbiologique (47). Certaines études se concentrant sur les endocardites liées à une infection aux ERG ont pu démontrer une efficacité clinique de 67 à 76 %, et 63 % de cas avec une éradication microbiologique (117,118). Le linézolide a une efficacité plus importante que le Q/D, il est donc très souvent privilégié (116,120–122), surtout dans les cas d'endocardites provoquées par *E. faecium* (116).

L'un des défauts du linézolide est qu'il possède un effet bactériostatique et non un effet bactéricide. Aussi, la résistance au linézolide chez les entérocoques se propage de plus en plus via un plasmide (122,123). Cette résistance a déjà été retrouvée chez des patients n'ayant reçu aucun traitement avant celui au linézolide (124).

D'autres oxazolidinones, comme par exemple l'eperezolide, ont présenté une activité *in vitro* intéressante chez les entérocoques dont ceux résistants à la vancomycine (125,126).

2.2.4.2. Quinipristine-dalfopristine

L'association quinipristine-dalfopristine (Q/D) appartient à la famille des streptogramines. Comme cité dans le paragraphe 2.2.4.1, il est avec le linézolide le seul antibiotique recommandé par la FDA (127). Q/D peut être utilisé uniquement chez *E. faecalis*. En effet, *E. faecium* possède une résistance innée à cet antibiotique.

Certaines études ont pu démontrer un taux de réussite allant de 65 à 86 % avec un traitement Q/D (128–130). Mais ce traitement est accompagné de plusieurs effets indésirables importants, comme des phlébites

ou des myalgies/arthralgies pouvant amener à l'interruption du traitement (131). L'utilisation du Q/D en monothérapie n'est pas des plus optimales. Cependant, plusieurs études ont pu démontrer une efficacité plus grande si Q/D est associé à d'autres traitements. On peut citer l'association de Q/D avec de la doxycycline et de la rifampicine (132) ou encore avec de l'amoxicilline (133) dans le cas d'endocardites infectieuses. L'association de linézolide et de Q/D n'a pas d'efficacité prouvée dans le cadre de traitement d'endocardites infectieuses (40).

L'association Q/D présente les mêmes défauts que le linézolide. Il possède un effet bactériostatique (134) et est confronté à une apparition de résistance (135), retrouvée très souvent lors de rechute infectieuse (136,137).

2.2.4.3. Daptomycine

Antibiotique de la famille des lipopeptides cycliques, il est souvent utilisé notamment dans les endocardites à *S. aureus* ou pour les infections Gram + en général. Il est notamment indiqué pour des infections à entérocoques sensibles à la vancomycine. Il n'est par contre pas indiqué dans le traitement des ERG, mais il est souvent utilisé cliniquement, car il représente l'une des rares options bactéricides avec quelques résultats (138).

Malheureusement, à ce jour, il n'y a pas assez de données solides. Plusieurs études portant sur un traitement d'infections à ERG avec de la daptomycine se sont soldées par des échecs (139,140), alors que d'autres études ont obtenu des résultats plus probants (succès à 87 %), mais avec des effets indésirables importants imputables à la prise de l'antibiotique chez 9,5 % des patients (141).

Plusieurs autres études se sont concentrées sur diverses associations : par exemple avec de l'ampicilline et de la gentamicine (140), de la rifampicine et de la gentamicine (142) ou encore avec de la tigécycline (139,143,144). L'ensemble de ces études présente des résultats plutôt positifs, mais il y a encore une nécessité de données pour pouvoir vraiment déterminer l'efficacité de ces diverses associations.

2.2.4.4. Oritavancine

L'oritavancine est un l'un des glycopeptides les plus récents mis sur le marché. Il est un antibiotique avec un effet bactéricide et bactériostatique (146,147) assez prometteur dans le traitement des ERG (147). Il a pu notamment démontrer son efficacité en association avec différents agents dans le traitement d'infections graves (148).

2.2.4.5. Chloramphénicol

Le chloramphénicol est un antibiotique de la famille des phénicolés. Cet antibiotique a démontré une efficacité *in vitro* contre *E. faecium* résistant aux glycopeptides (149). Il a déjà été utilisé *in vivo* sur différents patients, mais avec un taux de succès limité, voire modeste (151–153). Certaines associations ont été testées. L'association de chloramphénicol, de glycopeptide et d'ampicilline s'est révélée possiblement efficace (153). Des résultats intéressants ont pu aussi être observés chez le lapin lorsque le chloramphénicol est associé avec de l'ampicilline et un imipénème (154). Etant donnée sa toxicité sur la moelle osseuse et le peu de données cliniques, le chloramphénicol n'est utilisé que dans des cas « désespérés » où les autres thérapies ont échoué (47).

2.2.4.6. Autres traitements

De nombreux autres antibiotiques sont étudiés dans le cadre de traitement des ERG. Malheureusement, le manque de données cliniques et l'apparition de multiples résistances à ces derniers ralentissent l'identification de traitements ou d'associations praticables pour traiter les ERG.

On peut citer par exemple la famille des glycylicyclines qui a pu démontrer une activité intéressante (156,157). Malheureusement, certaines résistances combinées à la tigécycline et aux glycopeptides ont déjà pu être observées (157).

Les fluoroquinolones ont aussi une activité antibactérienne marquée contre les entérocoques. Certains composés peuvent inhiber jusqu'à 90 % des souches à des concentrations de 1 µg/mL (158). On peut citer la clinafloxacin qui a pu montrer des effets prometteurs pour les ERG. Elle peut aussi être associée avec de l'ampicilline (159).

La novobiocine est un autre antibiotique avec des résultats notoires. Son association avec de la ciprofloxacine a pu démontrer des effets chez le lapin (160). L'association avec les fluoroquinolones a aussi été étudiée (160–162). Le taux de rechute reste cependant assez élevé (160).

La ramoplanine est un autre traitement avec des résultats prometteurs (163–165). Elle est malheureusement trop toxique pour un usage systémique et a surtout été utilisée comme topique (85).

La rifampicine n'a pas démontré d'effet intéressant dans les études (166), dû à son activité bactéricide faible. Elle est cependant très souvent étudiée lors d'associations d'antibiotiques comme par exemple avec

l'association ciprofloxacine et rifampicine ou encore l'association ciprofloxacine, gentamicine et rifampicine (167).

La fosfomycine, enfin, présente de très bons résultats *in vitro*, comparables à ceux du linézolide et de l'association quinipristine-dalfopristine (168,169). Malheureusement, l'utilisation de cet antibiotique est freinée par la résistance à la fosfomycine, dont le gène de résistance, *fosB*, peut être localisé sur le même transposon que *vanA* (69).

2.3. Epidémiologie

2.3.1. Apparition des ERG

La première découverte d'un entérocoque résistant aux glycopeptides, plus précisément *E. faecium* VanA, fut en 1986 en France (170). Depuis, de nombreuses souches sont retrouvées de par le monde. Leurs rapides expansions en Europe depuis les années 80 sont notamment imputées à l'avoparicine. L'avoparicine est un antibiotique utilisé dans l'agroalimentaire en tant que promoteur de croissance. Cet agent a permis la sélection de souches résistantes, et la création de réservoirs animaliers en bactéries résistantes (44). Le risque encouru lié à l'utilisation de ce médicament a amené son interdiction d'utilisation par l'Union Européenne (via la Directive Européenne n°97-6 du 30 janvier 1997 de la commission n°976 modifiant la directive 70524 CEE du conseil concernant les additifs dans l'alimentation des animaux) (171). Une baisse significative de la présence de souches ERG chez les animaux a pu être mesurée depuis, notamment chez le porc ou le poulet (172,173). Cette baisse est cependant lente, et un réservoir animal de gènes de résistances peut encore être présent.

Les 1ères souches européennes d'ERG étaient donc plutôt communautaires et liées à l'agriculture. Dans les années 2000, de nouvelles souches sont apparues en Europe avec les premières épidémies hospitalières. Ces souches diffèrent des premières souches communautaires de par leurs hauts niveaux de résistances (44). Parmi ces nouvelles souches peut être cité le complexe clonal 17(CC-17). Ce complexe clonal se caractérise par une résistance à l'ampicilline, un caractère de virulence et d'épidémiogénicité marqué (174).

De l'autre côté de l'Atlantique, dès 1989, les États-Unis ont vu leurs nombres de cas d'ERG augmenter suite à l'utilisation intensive de la vancomycine en intraveineux en santé humaine. L'antibiotique était utilisé 5 à 10 fois plus fréquemment comme traitement présomptif ou curatif contre les infections à *Clostridium difficile* (175). La diffusion des ERG a ensuite pu se réaliser entre patients et dans

l'environnement hospitalier (176). Selon une étude de Donskey et al. réalisée en 2015 sur 51 porteurs d'ERG, la prise de certains antibiotiques peut amener à une augmentation de 4 à 5 log/g de la densité d'ERG dans les selles. Dans cette étude, les antibiotiques provoquant la plus grande hausse sont des traitements anti anaérobique et aérobie dont par exemple l'association Piperacilline-tazobactam et céfépime ou encore la trithérapie vancomycine, méropénèm et ciprofloxacine (177).

Le mécanisme général de diffusion des ERG est proche de ceux des autres bactéries antibiorésistantes comme SARM. Mais il possède quelques caractéristiques (176) :

- Les ERG ont une faible virulence favorisant ainsi une diffusion inter-humaine rapide (transmission croisée), à bas bruit, et pouvant diffuser largement notamment via le transfert de patients porteurs non-identifiés (car porteurs sains) entre services ou entre hôpitaux.
- Un portage digestif souvent prolongé.
- Des contaminations cutanées fréquentes chez les patients porteurs d'ERG.
- Une contamination de l'environnement proche des patients porteurs d'ERG avec une persistance des ERG sur les surfaces inertes.
- Une augmentation importante des transmissions à partir des patients atteints de diarrhée ou d'incontinence fécale (178).
- Une dissémination de la résistance par la coexistence de deux phénomènes, d'une part la pression de sélection (sélection des bactéries résistantes dans la flore digestive par les antibiotiques), d'autre part la transmission croisée (liée à la pression de colonisation, i.e. l'importance quantitative du réservoir), avec une prédominance du second.

2.3.2. Epidémiologie des ERG au niveau mondial

Plusieurs programmes mondiaux ont été réalisés afin de suivre et surveiller les infections aux entérocoques. On peut citer le programme SCOPE ou encore les études menées par le National Healthcare Safety Network. Mais un autre programme, SENTRY, se démarque de ces derniers par son étude des infections nosocomiales et communautaires (179,180). Ce programme prend en compte les résultats de 4 régions géographiques : l'Amérique du Nord, l'Europe, l'Amérique Latine et l'Asie/Pacifique. Entre 1997 et 2016, 49 491 isolats d'entérocoques ont été analysés : 6788 isolats (13,7 %) ont présenté un phénotype VanA et 827 (1,7 %) un phénotype VanB. Parmi les *E. faecium*, 47,3 % possédaient une résistance (43,0 % de VanA et 4,3 % de VanB), contre 2,5 % chez *E. faecalis* (1,9 % de VanA et 0,6 % de VanB).

La fréquence de *E. faecium* VanA varie de manière notable entre les différentes régions du monde : 64,7 % en Amérique du Nord contre 19,0 % en Europe. Sur les 20 années écoulées, une baisse de la susceptibilité à l'ampicilline et à la vancomycine a été observée sur l'entièreté des régions étudiées. Une baisse de la susceptibilité à la doxycycline et à la tétracycline est aussi observée en Amérique du Nord.

Lors des premières années du programme SENTRY (1997-2000), les infections aux ERG étaient peu fréquentes, entre 0,0 et 3,0 %, sauf en Amérique du Nord où les 10,3 % étaient déjà atteints. Aujourd'hui, le nombre d'infections aux ERG a considérablement augmenté. Une baisse entre 2013 et 2016 a pu être observée en Europe et en Amérique du Nord due aux mesures prises vis-à-vis de la vancomycine. L'Asie/Pacifique ainsi que l'Amérique Latine sont à contrario très impactées par la propagation d'ERG, notamment par l'épidémie du clone CC-17 et les mesures moins intensives de gestion des antibiorésistances (Figure 3).

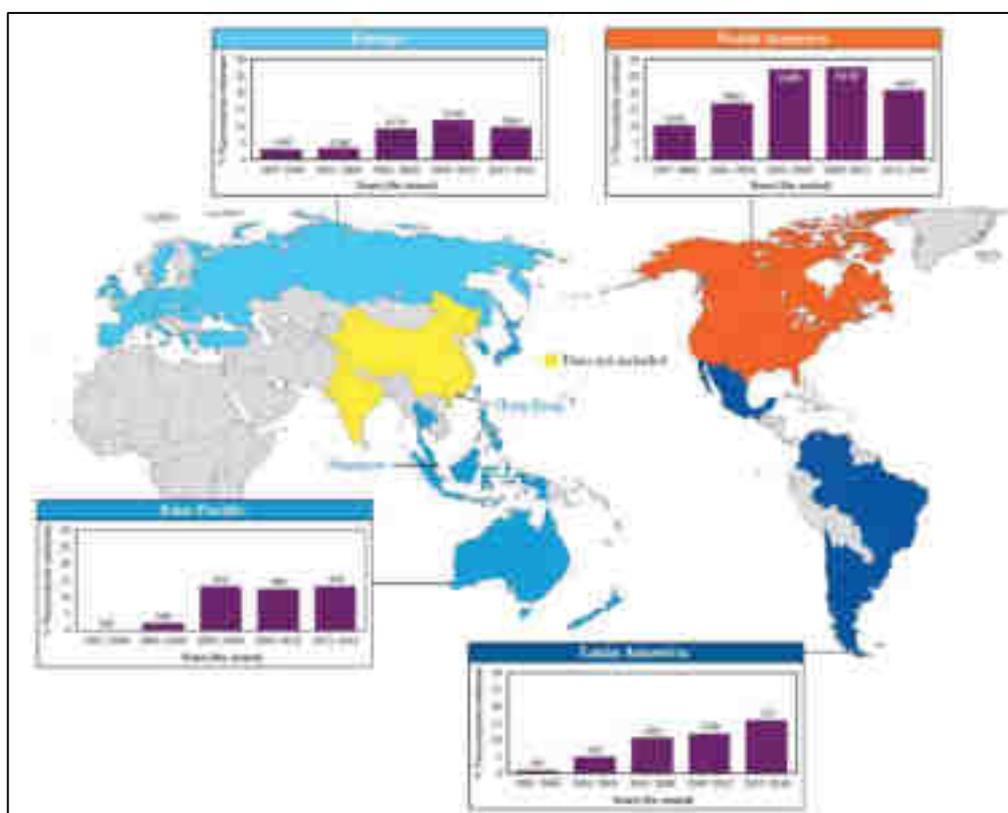


Figure 3 : Fréquence des entérocoques résistants à la vancomycine (VanA et VanB) par région géographique (Programme SENTRY : 1997 à 2016) (180)

2.3.3. Epidémiologie des ERG en Europe

Un programme de surveillance européen, l'*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARSNet) régit par l'*European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC), recense chaque

année les données statistiques sur l'antibiorésistance de 8 espèces bactériennes : *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *E. coli*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* et *E. faecium*. Concernant les entérocoques, les données sont issues d'isolats invasifs provenant du sang ou du liquide cérébro-spinal. Ces données s'étendent actuellement de 2000 à 2021 et permettent d'avoir un point de vue global de l'évolution des antibiorésistances en Europe.

Concernant la résistance à la vancomycine de *E. faecalis* en 2021 : le pourcentage d'isolats possédant cette résistance reste faible en Europe. Nous retrouvons 0,1 % d'isolats résistants en Espagne, en Suède ou encore en Allemagne. Des pourcentages un peu plus élevés sont observés en Croatie (3,5 %), en Pologne (4,4 %), en Lituanie (4,4 %) ou encore en Lettonie (10,0 %). Le plus haut pourcentage a été atteint par la Lettonie avec un taux de 33,3 % en 2017 et 11,4 % en 2018. L'analyse globale de l'évolution des pourcentages sur les 20 années écoulées ne montre aucune augmentation notable et générale.

Concernant la résistance à la vancomycine de *E. faecium* en 2021 : les pourcentages d'isolats possédant cette résistance sont beaucoup plus alarmants. Bien que des pays conservent un pourcentage faible tels que la France (0,5 %), les Pays-Bas (0,3 %), ou encore les pays scandinaves (entre 0,3 et 0,5 %), d'autres ont des résultats beaucoup plus inquiétants. Parmi ces pays se trouvent l'Irlande (27,6 %), la Pologne (34,3%), la Hongrie (40,7 %), la Grèce (41,1 %) ou encore la Roumanie (44,5 %). La Lituanie, Chypre, et Malte sont dans le cas de figure où plus de la moitié de leurs isolats possèdent une résistance à la vancomycine (respectivement 66,4 %, 51,2 % et 55,3 %) (Figure 4).

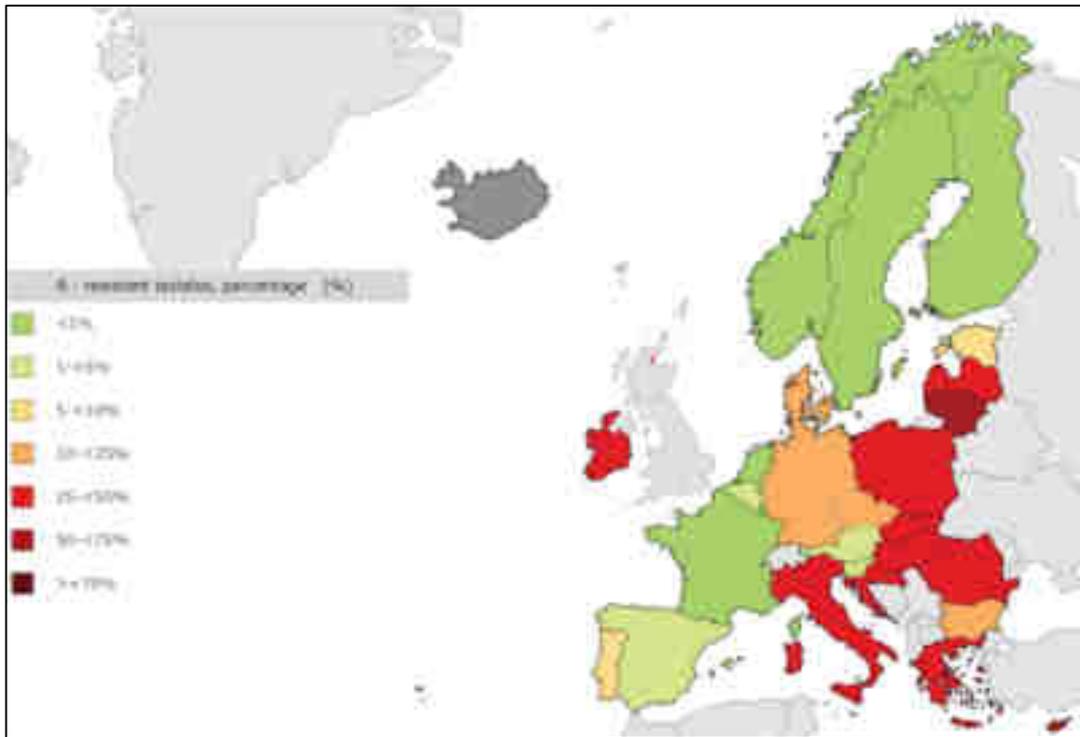


Figure 4 : Taux de résistance à la vancomycine d'*E. faecium* en 2021 en Europe (Programme EARSNet) (181)

Contrairement à *E. faecalis*, *E. faecium* résistant à la vancomycine se répand en Europe, surtout Centrale et de l'Est. Par exemple, la Pologne était à 7,8 % en 2010, 21,4 % en 2014 et 44,0 % en 2019. La Grèce a aussi un profil particulier, avec un pourcentage de 42,5 % en 2006, suivi d'une baisse pour atteindre 17,2 % en 2012 avant de réaugmenter jusqu'à atteindre 47,0 % en 2019. Cas très préoccupant, l'Irlande a vu son pourcentage d'isolats très rapidement augmenter pour atteindre 36,4 % dès 2006 et 45,8 % en 2015. La Lituanie, qui était encore à 5 % en 2014, a vu son nombre d'isolats augmenter en flèche pour atteindre 66,4 % en 2021 (Figure 5).

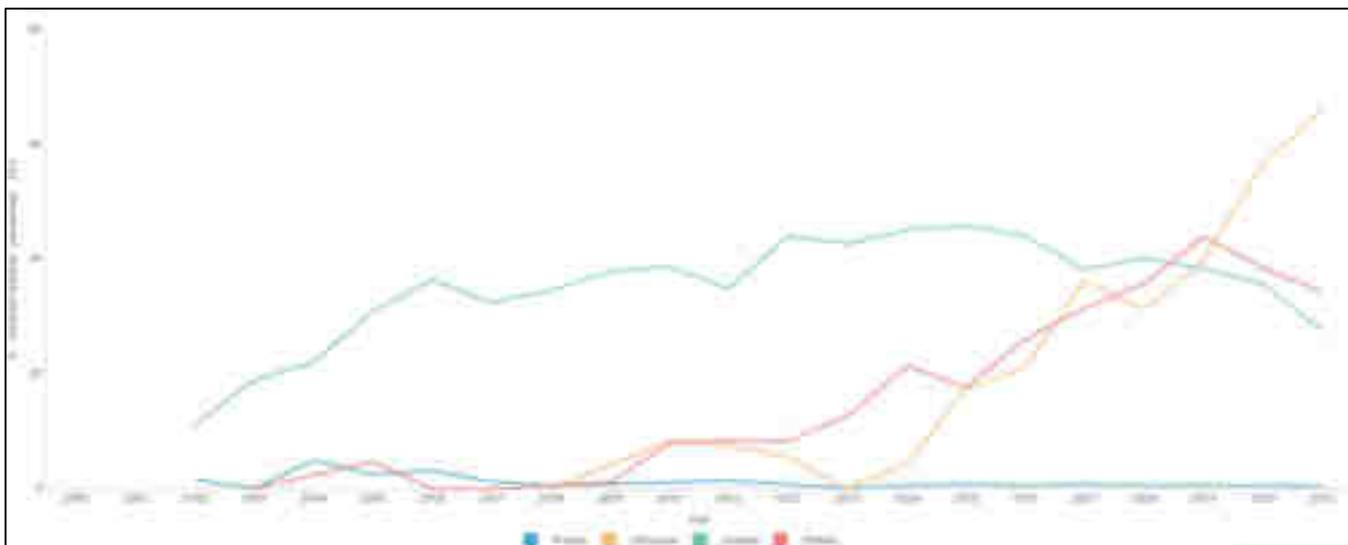


Figure 5 : Evolution du pourcentage de résistance à la vancomycine d’isolats d’*E. faecium* entre 2000 et 2020 dans 4 pays européens (Programme EARSNet) (181)

2.3.4. Epidémiologie des ERG en France

La mise en place en 2001 du décret ministériel N°2001-671 du 26 juillet relatif à la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé a permis une meilleure traçabilité des différentes infections, notamment aux ERG (182).

De plus, l’Institut National de Veille Sanitaire (INVS) avait organisé une réunion d’experts en 2005, faisant suite à une augmentation des signalements d’ERG depuis 2004 et à 3 épidémies d’ampleur difficiles à maîtriser en 2005. L’INVS en avait conclu qu’il fallait renforcer la vigilance ; les recommandations de contrôles et leur application. Depuis, les signalements à ERG ont été particulièrement suivis par l’INVS au niveau national et par les Centres de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN) au niveau régional. En 2008, avec les données épidémiologiques récupérées, la conclusion était qu’il n’y avait pas d’épidémie nationale à ERG, mais une succession d’épidémies régionales (176).

Entre le 1^{er} janvier 2001 et le 12 septembre 2017, 1731 signalements externes liés à des infections ou colonisations par des ERG ont été recensés sur l’application e-SIN (signalement des infections nosocomiales via internet), soit 7,5 % de l’ensemble des SIN (Figure 7) (183). De 2003 à 2008, la part de SIN impliquant des ERG a augmenté passant de 0,7 % à 18,6 % avant de se stabiliser à 8 % en 2014. Depuis, le taux réaugmente. Ces SIN sont le plus souvent originaires d’Ile-de-France (29,9 %), de Lorraine (17,9 %), du Nord-Pas-de-Calais (10,2 %) et d’Alsace (7,9 %). Plusieurs épidémies régionales ont été

recensées, majoritairement dans le Nord et l'Est de la France. Entre 2012 et 2015, la majorité des 541 SIN à ERG correspondait à des signalements de colonisations (84%), suivi par des signalements d'infection (8 %) et des signalements à la fois pour colonisation et infection (3 %). 460 SIN se rapportaient à un seul site anatomique : 87 % pour des colonisations et 13 % pour des infections. Les colonisations étaient majoritairement digestives (97 %). Les infections étaient le plus souvent digestives (29 %) et urinaire 14 %). 196 décès ont été recensés chez des patients impliqués dans un SIN à ERG. Six de ces décès étaient directement imputés à l'infection (184).

Enfin, depuis septembre 2017, l'application e-SIN a évolué pour comporter une fiche de signalement spécifique aux BHRe, dont notamment les ERG (185). Cet ajout permet un suivi épidémiologique et de santé publique (mesures de contrôle mises place) accru des infections nosocomiales aux BHRe au niveau national.



Figure 6 : Signalements d'entérocoques résistants aux glycopeptides (N=1 440) et proportion de signalements rapportée à l'ensemble des signalements pour infection associée aux soins reçus via le dispositif de SIN, France, 2001-2015 d'après Subiros et al (184)

Sur la période de juillet 2001 et juin 2015, 486 établissements de santé ont réalisé un SIN à ERG, soit 16,1% des établissements de santé ayant réalisé un SIN. Sur l'ensemble des Centres Hospitaliers

Universitaires ou Régionaux (CHU/CHR) ayant effectué au moins 1 signalement, 54,4 % ont effectué au moins un signalement à ERG. 41 % des Centres Régionaux de Lutte contre le Cancer (CCLC) et 40 % des Hôpitaux d'Instruction des Armées (HIA) ont signalé au moins un SIN à ERG sur l'ensemble de ces établissements ayant effectué au moins un SIN. Les SIN à ERG concernaient un seul service dans 85,1 % des cas, 2 services dans 10,8 % des cas et 3 services dans 4,1 % des cas. Les services majoritairement touchés sont ceux de médecine (45,6 %), notamment de néphrologie, d'hématologie et d'hépatogastro-entérologie. On retrouve ensuite les services de réanimation (19,4 %), de chirurgie (15 %) et de soins de suite et de réadaptation (10,4 %). 29 % des SIN à ERG sont des cas groupés, avec une médiane à 3 cas. 40 % des infections recensées sont acquises durant le séjour, et 41 % sont importées.

Ces SIN à ERG sont majoritairement des infections à un seul organisme (95,3 %). Dans les rares cas de SIN à deux (3,3 %) ou trois (1,4 %) organismes, les autres pathogènes retrouvés sont *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème (ABRI) et *Klebsiella pneumoniae* productrice de Carbapénémase (de la famille des EPC) (184). Il s'agit de *E. faecium* dans 95 % des cas. Le profil phénotypique VanA est retrouvé dans 72 % des cas, et VanB dans 27 % des cas. *E. faecium* VanA est le plus souvent recensé dans les cas groupés.

L'ENP de 2017 a étudié la proportion de souches ERG retrouvée parmi les entérocoques isolés. La prévalence des ERG reste faible et est stagnante comparée aux données de l'ENP de 2012 (17) :

- En 2017, sur 270 *E. faecalis* testés, 0,39 % ont présenté une résistance à la vancomycine. Le taux était de 0,59 % d'*E. faecalis* résistant à la vancomycine en 2012, pour 510 micro-organismes testés.
- En 2017, sur 59 *E. faecium* testés, 5,07 % ont présenté une résistance à la vancomycine. Le taux était de 4,10 % d'*E. faecium* résistant à la vancomycine en 2012, pour 122 micro-organismes testés.

En 2018, la majorité des souches recueillie par le Centre National de Référence (CNR) de la résistance aux antibiotiques appartenait à *E. faecium* (98,3 %), suivie par *E. faecalis* (1,2 %) (123). 67,4 % des ERG présentaient un profil VanA, tandis que 32,2 % présentaient le profil VanB. Dans des régions comme le Nord-Pas-de-Calais et les Pays de la Loire, ces notifications d'infections nosocomiales à ERG représentaient plus de 30 % des notifications totales. Les régions ayant par contre recensé le plus grand nombre d'infections nosocomiales à ERG sont l'Île-de-France et le Grand-Est. Les plus grandes variations de souches d'entérocoques sont retrouvées en Alsace (123).

Selon la lettre du signalement de santé publique France d'avril 2021, 196 SIN à ERG ont été signalées en 2020, représentant environ 4 % de l'ensemble des SIN. Le nombre de SIN à ERG a diminué fortement

entre 2019 et 2020, passant de 359 à 196 signalements, soit un passage de 10 % à 4 % de l'ensemble des SIN (Figure 7). Cette tendance à la baisse est cependant à relativiser étant donné le contexte sanitaire lié au COVID-19. L'Occitanie est la région signalant en 2020 le plus de SIN à ERG (32 %) suivi par l'Ile-de-France (22 %). Le nombre médian de cas d'ERG par épisode de cas groupés est en augmentation, passant de 2 en 2019 à 3 en 2020. 64 % des SIN à ERG possédaient un phénotype VanA, 14 % un phénotype VanB et 2 % présentaient les 2 phénotypes combinés (186).

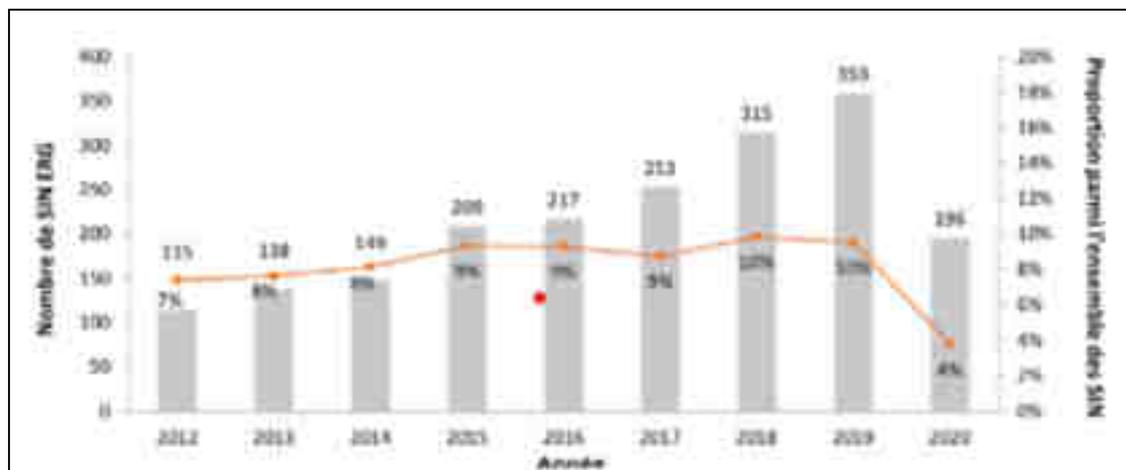


Figure 7 : Nombre d'épisodes d'infections ou colonisation à ERG déclarés via le système de signalement externe des infections nosocomiales (SIN) et proportion parmi l'ensemble des SIN, France, 2012-2020 d'après la lettre du signalement d'avril 2021 (186)

3. Entérobactéries

3.1. Introduction

La famille des *Enterobacteriaceae* est une large famille de bactéries dont les caractéristiques sont encore mal définies et en cours de discussion (187). En 2020, la “List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature” recense 355 espèces réparties en 68 genres.

Les bactéries membres de cette famille sont des bacilles Gram -. Les *Enterobacteriaceae* sont majoritairement anaérobies facultatifs, mobiles pour la plupart via des flagelles péritriches et ne produisent pas de spores. Elles sont généralement catalase +, Enterobacterial common antigen +, nitrate réductase +, oxydase - et fermentent les sucres tels que le D-Glucose, le D-Mannitol ou encore le D-Xylose (187).

Nombre d'entre elles sont retrouvées dans la flore intestinale humaine ou animale, mais certains membres des *Enterobacteriaceae* ont été retrouvés dans l'eau et le sol ou encore en tant que parasite d'une multitude de plantes et d'animaux (188).

Parmi les différents genres retrouvés dans cette famille peuvent être cités : *Cronobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella* ou encore *Yersinia* (188). Certaines de ces bactéries sont connues pour être productrices de carbapénémase et sont donc considérées comme des BHRé. Parmi elles, les entérobactéries productrices de carbapénémase les plus représentées sont *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, et les bactéries du genre *Enterobacter*.

3.1.1. Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumoniae a été isolée pour la première fois par Carl Friedlander en 1882. *K. pneumoniae* sera alors nommée bacille de Friedlander avant son rattachement au genre *Klebsiella* en 1886 (189).

K. pneumoniae reprend les caractéristiques morphologiques et physicochimiques (Bacille, Gram -, lactose +, catalase +, oxydase -, etc) des *Enterobacteriaceae*. A noter que cette bactérie est aussi en mesure de former des biofilms, posant énormément de complications vis-à-vis de la prévention de transmission et de contamination, notamment en milieu hospitalier (190). Etant donné ses caractéristiques, *K. pneumoniae* peut être isolée par des milieux de cultures pour les entérobactéries, tels que le milieu MacConkey, EMB, ou encore la gélose au sang (191).

K. pneumoniae peut être retrouvée dans l'environnement (eaux, sols, plantes, surfaces inertes...), mais aussi sur la peau, les muqueuses gastro-intestinales et oropharyngées (189). La transmission du bacille est possible par contact cutané avec un environnement contaminé, comme par exemple le matériel médical. Cette transmission est très souvent manuportée (191).

K. pneumoniae peut induire de nombreuses pathologies, surtout dans un contexte hospitalier, telles que des bronchopneumopathies, des infections du tractus urinaire (Infections du Tractus Urinaire [UTI] et Infections du Tractus Urinaire Associé à un Cathéter [CAUTI]), des bactériémies, des méningites ou encore des abcès. La bactérie fait partie du groupe ESKAPE, listant les bactéries à haut risque de causer des infections nosocomiales et présentant une multirésistance et une virulence (192). En juin 2017, l'ENP a identifié 5,6 % des micro-organismes recensés pour une infection nosocomiale comme étant des *K. pneumoniae* (sur un total de 4232 micro-organismes). Cette même enquête indique que la bactérie est la 3^{ème} cause d'infections urinaires, la 4^{ème} cause de pneumonies, de bactériémies et d'infections des tissus mous ainsi que la 8^{ème} cause d'infections du site opératoire (17).

K. pneumoniae est une bactérie pouvant posséder de nombreuses résistances aux antibiotiques : tétracyclines, aminoglycosides, sulfamides ou encore β -lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes) (193). En France en juin 2017, l'ENP a comptabilisé que sur 253 *K. pneumoniae* issues d'infections nosocomiales, 35,55 % possédaient une résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération, 31,59 % une résistance liée à une enzyme bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) et 1,56 % une résistance aux carbapénèmes (17).

3.1.2. Entérobacter

Le genre *Enterobacter spp* a été décrit pour la première fois en 1960 (194). En 2019, ce genre est représenté par 22 espèces dont les principales représentantes sont *E. cloacae* et *E. aerogenes* (195).

Les *Enterobacter* sont des bacilles Gram - anaérobies facultatifs se déplaçant à l'aide d'un flagelle péritriche. Ils sont la majorité du temps encapsulés mais ne produisent pas de spores. Comme les autres membres des *Enterobacteriaceae*, les *Enterobacter* sont oxydase +. Elles fermentent le lactose. Leur température optimale de croissance est de 30°C (196). Les géloses EMB, MacConkey ou au sang sont des milieux qui peuvent être utilisés pour les isoler.

Ces bactéries peuvent être retrouvées dans le microbiote intestinal humain et animal, mais aussi sur les sols, dans l'eau ou les plantes. Elles ont même pu être isolées à bord de la station spatiale internationale

(197). La transmission est similaire à celle de *K. pneumoniae* : elle a lieu lors d'un contact des muqueuses, qu'il soit direct ou indirect, avec la bactérie. Une transmission fécale/orale est aussi possible, notamment via l'alimentation ou le manuportage.

Les *Enterobacter* sont des pathogènes opportunistes responsables de nombreuses infections nosocomiales. Ces dernières font aussi partie du groupe ESKAPE. Les 2 bactéries les plus souvent retrouvées sont *E. cloacae* et *E. aerogenes*. Ces dernières peuvent causer des pneumonies, des abcès cérébraux, des méningites, des bactériémies ou encore des infections intestinales, urinaires (UTI et CAUTI) ou de la cavité abdominale (195). Toujours selon l'enquête de l'ENP de juin 2017, 3,87 % des 4 232 micro-organismes isolés étaient identifiés comme *E. cloacae*, plaçant la bactérie à la 7^{ème} position des micro-organismes impliqués dans une infection nosocomiale. *E. aerogenes* est quant à lui à la 17^{ème} place avec 0,96 %. De plus, l'enquête indique que *E. cloacae* est la 5^{ème} cause de pneumonies, la 6^{ème} cause d'infections urinaires et des sites opératoires et la 7^{ème} cause de bactériémies (17).

Les *Enterobacter* possèdent de nombreuses résistances, notamment des résistances intrinsèques à l'ampicilline, l'amoxicilline ou encore les céphalosporines de 1^{ère} génération (195). A ces résistances intrinsèques aux β -lactames se sont rajoutées des BLSE et des carbapénèmes. Les *Enterobacter* peuvent aussi posséder des résistances aux fluoroquinolones, aux aminoglycosides ou encore aux cyclines (195). L'ENP a comptabilisé que sur 172 *Enterobacter cloacae* isolées, 37,38 % possédaient une résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération, 19,2 % une résistance liée à une BLSE et 1,05 % une résistance aux carbapénèmes. Concernant *Enterobacter aerogenes*, sur les 42 isolées, 38,97 % possédaient une résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération, 11,31 % une résistance liée à une BLSE et 3,09 % une résistance aux carbapénèmes (17).

3.1.3. Escherichia coli

Escherichia coli a été découvert en 1885 par Theodor Escherichia. Il est l'une des bactéries les plus connues, particulièrement du grand public, étant donné son impact en milieu hospitalier et dans l'industrie notamment alimentaire.

E. coli est un coliforme thermotolérant reprenant les caractéristiques de la majorité des *Enterobacteriaceae* : bacille Gram -, indole et lactose +, asporulé et pouvant être mobile via des flagelles. *E. coli* peut être isolé via des milieux de cultures comme Drygalski, EMB, MacConkey ou encore VRBL à 40°C.

E. coli est lui aussi retrouvé dans la flore intestinale humaine et animale, les sols et l'eau. Il est l'un des meilleurs indicateurs de contamination fécale. *E. coli* peut aussi se transmettre par contact des muqueuses avec une surface contaminée (mains, appareils médicaux, ...) ou via l'ingestion d'aliments contaminés (198).

E. coli peut causer plusieurs types d'infections intestinales classées en pathovars : *Escherichia coli* EntéroToxique (ETEC), *Escherichia coli* EntéroHémorragique ou producteur de la toxine Shiga (EHEC/STEC), *Escherichia coli* EntéroInvasif (EIEC), *Escherichia coli* EntéroPathogène (EPEC), et *Escherichia coli* EntéroAgrégatif (EAEC). Ces infections peuvent se traduire notamment par des diarrhées. Pour les infections extra-intestinales, *E. coli* peut causer des infections urinaires (UTI, CAUTI), des pneumonies notamment sous ventilation assistée, des infections abdominales ou encore des bactériémies (198). *E. coli* est un véritable problème concernant les infections nosocomiales. Pour reprendre les chiffres de l'ENP de juin 2017, *E. coli* représente 23,59 % des bactéries impliquées dans une infection nosocomiale. Il est selon l'ENP la 1^{ère} cause d'infections urinaires avec une part relative de 46,88 %. Il est aussi la 2^{ème} cause d'infections des sites opératoires et de bactériémies, ainsi que la 3^{ème} cause de pneumonies et d'infections des tissus mous et de la peau (17).

De nombreuses résistances aux antibiotiques ont pu être observées. Outre les résistances aux β -lactames via notamment une BLSE, une céphalosporinase ou encore une carbapénèmase, des résistances aux quinolones, fluoroquinolones, aminoglycosides, polymyxnes, tétracyclines, phénicolés, sulfonamides ou encore à la fosfomycine ont pu être observées et étudiées (199). L'ENP a comptabilisé que sur 855 *E. coli* étudiés, 18,36 % possédaient une résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération, 14, 87 % une résistance liée à une BLSE et 0,50 % une résistance aux carbapénèmes (17).

3.2. Entérobactéries Productrices de Carbapénèmases (EPC)

3.2.1. Penicillin-Binding Protein

Les Penicillin-Binding Proteins (PBP) sont des enzymes bactériennes nécessaires à la synthèse du peptidoglycane. Elles ont été nommées ainsi en raison de leurs affinités avec les pénicillines. Beaucoup de PBP ont été recensées et classifiées, en fonction de leur poids moléculaires et/ou de leurs activités. Les PBP peuvent avoir plusieurs rôles dont le but est la synthèse et le remodelage du peptidoglycane et donc de la paroi bactérienne :

- Transglycosylation : certaines PBP catalysent la polymérisation de la chaîne glycane

- Transpeptidation : certaines PBP permettent la réticulation entre les chaînes glucoses
- D,D-carboxypeptidation : certaines PBP hydrolysent le dernier D-Ala du pentapeptide
- D,D-endopeptidation : certaines PBP hydrolysent la liaison peptidique entre 2 chaînes glucoses.

La D,D-carboxypeptidation et la transpeptidation se réalisent en 3 étapes :

- Etape 1 : formation d'un complexe entre l'enzyme et le pentapeptide du peptidoglycane
- Etape 2 : attaque au niveau de la liaison peptidique C-terminale D-Ala-D-Ala d'une sérine présente sur l'enzyme
- Etape 3 : hydrolyse avec libération du peptide raccourci s'il s'agit d'une D,D-carboxypeptidation, ou bien formation d'une liaison transversale avec un second peptide d'un autre pentapeptide s'il s'agit d'une transpeptidation.

3.2.2. Carbapénèmes

Comme mentionné dans le point précédent, les PBP sont elles aussi des éléments essentiels à la survie et la prolifération bactériennes. Elles sont donc une cible de choix dans la lutte bactérienne, car inhiber les enzymes nécessaires à la synthèse du peptidoglycane permet d'obtenir un effet bactéricide recherché pour traiter les infections. Ce sont les β -lactamines qui ciblent ces protéines. Ces molécules possèdent un cycle β -lactame qui présente une analogie de structure avec le dipeptide terminal du pentapeptide retrouvé sur le peptidoglycane. Lorsqu'une β -lactamine est reconnue par une PBP, alors l'antibiotique va se fixer sur le site actif de l'enzyme notamment via la sérine nécessaire aux activités de D,D-carboxypeptidation et de transpeptidation. De cette fixation résultera une ouverture du cycle β -lactame qui permettra la formation d'un complexe stable désactivant le site actif de l'enzyme. Cette inactivation permet donc d'inhiber la synthèse du peptidoglycane et donc la prolifération de la bactérie ciblée.

Les carbapénèmes se démarquent du reste des β -lactamines grâce à leur structure moléculaire. Le cycle β -lactame nécessaire à l'activité, est inclus au sein d'une structure générale dérivée du « penem », le carbapénème (Figure 8). Cette dérivation est due à la substitution de l'atome de soufre en position 1 par un carbone, lui permettant une augmentation du pouvoir de fixation à la protéine cible. A ce cycle est rajouté en position C6 un groupement hydroxyéthyle augmentant la stabilité face aux β -lactamases et élargissant le nombre de cibles. L'ajout de groupement en position C2 permet d'améliorer *in vitro* l'efficacité du méropénème et du doripénème sur les bacilles Gram - (200).

Les carbapénèmes actuels sont le doripénème, l'ertapénème, le méropénème et l'imipénème. Ils possèdent un large spectre d'activité et font face à peu de résistances. Ils sont donc souvent utilisés en dernier recours et pour traiter des infections sévères, notamment dues à des bactéries multi-résistantes.

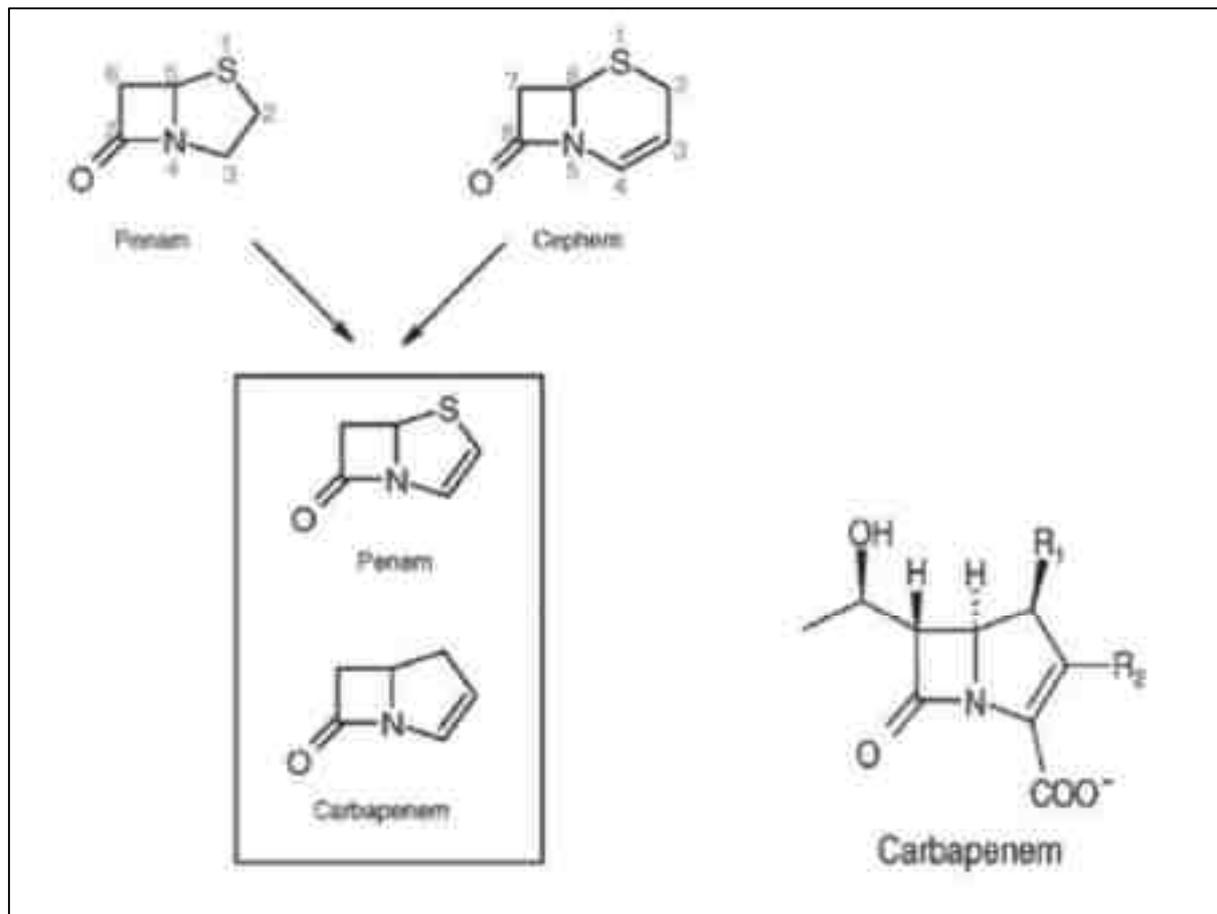


Figure 8 : Structure des carbapénèmes d'après Wolff et al. (200)

3.2.3. Mécanismes de résistance aux carbapénèmes

Les bactéries de la famille des *Enterobacteriaceae* ont à leur disposition deux principaux mécanismes de résistance aux carbapénèmes (201,202) :

- Combiner les effets d'une enzyme bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), d'une céphalosporinase (par exemple AmpC) et avoir des mutations de structure (notamment des porines) (203). La mutation des porines va amener à un ralentissement de la diffusion des carbapénèmes facilitant l'action des enzymes BLSE et AmpC (201,204,205).

- Posséder un gène codant pour une carbapénémase. Les carbapénémases sont en mesure d'hydrolyser le site actif des carbapénèmes, le cycle β -lactame. Sans ce site actif, l'antibiotique devient alors inefficace. Les bactéries possédant cette résistance sont nommées Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC).

A noter que d'autres mécanismes mineurs de résistance ont déjà pu être observés, comme l'apparition de pompe à efflux ou encore l'altération de la PBP.

Les EPC n'étaient pas connues au début des années 1990. Aujourd'hui, elles sont présentes sur l'ensemble des continents. Leur apparition serait liée à la hausse de l'utilisation des carbapénèmes pour faire face à l'augmentation des BLSE (205–207). Le taux de mortalité lié à une infection aux EPC peut-être très haut (> 50 %) notamment dans les cas d'infection invasive (208,209).

Les EPC sont classées selon leurs structures moléculaires dans la classification d'Ambler. Cette classification regroupe l'ensemble des enzymes ayant une activité β -lactamase, dont font partie les carbapénémases (201,210).

3.2.3.1. Classe A

La classe A de la classification d'Ambler regroupe l'ensemble des enzymes β -lactamases possédant une sérine sur leur site actif. Cette sérine présente sur ces β -lactamases a pour objectif de « mimer » la sérine présente sur le site actif des PBP. Leur capacité à hydrolyser les carbapénèmes par rapport aux autres β -lactamases peut être notamment expliquée par une liaison disulfure dans la chaîne d'acides aminés : cela modifie la structure du site actif et permet de passer outre l'encombrement causé par le groupement hydroxyéthyle de C6 (211).

On retrouve dans cette classe des carbapénémases telles que *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), Guina extended spectrum (GES), imipenem resistant (IMI), non-metallo-carbapenemase-A (NMC-A), *Serratia marcescens* enzyme (SME), *Serratia fonticola* carbapenemase (SFC), sulfhydryl variable lactamase (SHV), etc. (212) (Tableau 2). Outre KPC, les autres carbapénémases de la classe A d'Ambler sont rarement isolées.

Tableau 2 : Carbapénèmases de classe A d'après Gopi Patel et A. Bonomo (213)

Enzyme	Year isolated or described	Organism(s)	Origin and geographic distribution	Location	Reference
IMP-1	1980	<i>Enterobacter cloacae</i>	Spain, Argentina, USA	Chromosomal	Arakawa et al. (1980)
IMP-1	1980	<i>Enterobacter cloacae</i>	USA	Chromosomal	Tomasz et al. (1980)
IMP-1	1980	<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>	USA, China	Plasmid	Adachi et al. (1980), Yu et al. (2000)
IMP-1	1982	<i>S. marcescens</i>	UK, USA	Chromosomal	Rees et al. (1982)
IMP-1	1982	<i>S. marcescens</i>	USA, Canada, Switzerland	Chromosomal	Chelvanayagam et al. (1982), Reed et al. (1982), Chelvanayagam (1982)
IMP-2	2000	<i>S. marcescens</i>	USA	Chromosomal	Chelvanayagam (2000)
IMP-1	2001	<i>S. marcescens</i>	Portugal	Chromosomal	Tomasz et al. (2001)
GES-1	2001	<i>Enterobacter</i>	South Africa	Plasmid	Wood et al. (2001)
GES-4	2001	<i>S. pneumoniae</i>	Japan	Plasmid	Adachi et al. (2001)
GES-5	2001	<i>S. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i>	China, Korea, worldwide	Plasmid	Jiang et al. (2001), Wu et al. (2001)
GES-6	2001	<i>S. pneumoniae</i>	Greece	Plasmid	Vassiliou (2001)
GES-7	2001	<i>Acinetobacter baumannii</i>	France	Plasmid	Winkler et al. (2001)
GES-14	2001	<i>S. marcescens</i>	France	Plasmid	Reuter et al. (2001)
KPC-1 ^a	1985	<i>S. pneumoniae</i>	USA	Plasmid	Yip et al. (1985)
KPC-2	1988	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp.	USA and worldwide	Plasmid ^b	Yip et al. (1988)
KPC-2	2000	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.	USA and worldwide	Plasmid	Winkler et al. (2000)
KPC-4	2003	<i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.	Scotland, Puerto Rico	Plasmid	Reuter et al. (2003), Reuter et al. (2003)
KPC-5	2003	<i>Enterobacter</i>	Puerto Rico	Plasmid	Reuter et al. (2003)
KPC-6	2003	<i>S. pneumoniae</i>	Puerto Rico	Plasmid	Reuter et al. (2003)
KPC-7	2003	<i>S. pneumoniae</i>	USA	Plasmid	Reuter et al. (2003)
KPC-8	2003	<i>S. pneumoniae</i>	Puerto Rico	Plasmid	Reuter et al. (2003)
KPC-9	2003	<i>E. coli</i>	Israel	Plasmid	Reuter et al. (2003)
KPC-10	2003	<i>Acinetobacter</i> spp.	Puerto Rico	Plasmid	Reuter et al. (2003)
KPC-11	2003	<i>S. pneumoniae</i>	Greece	Plasmid	Reuter et al. (2003)
KPC-12	2003	<i>E. coli</i>	China	Unknown	Yu et al. (2003)
KPC-13	2003	<i>Enterobacter cloacae</i>	Thailand	Unknown	
KPC-1	2003	<i>P. fluorescens</i>	France	Chromosomal	Chelvanayagam (2003)

3.2.3.1.1. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)

KPC est l'enzyme d'EPC la plus répandue à travers le monde aujourd'hui et la principale représentante des carbapénèmases de la classe A d'Ambler (213). Elle est retrouvée majoritairement chez *Klebsiella pneumoniae*, qui lui a donné son nom. Elle a été retrouvée depuis lors chez d'autres espèces d'*Enterobacteriaceae*, telles qu'*Enterobacter spp.* et *E. coli*, mais aussi chez des bactéries appartenant à une autre famille que *Enterobacteriaceae*, comme *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter spp.* (214–216).

Le gène permettant la synthèse de cette carbapénèmase est blaKPC. Il existe une vingtaine de variants de gènes codants pour KPC, dont les plus répandus sont blaKPC2 et blaKPC3 (217,218). Ce gène est retrouvé sur des transposons tels que Tn4401 (219,220). Ces gènes de résistance sont transmissibles par conjugaison via des plasmides tels que INcFIIK, IncI, IncN, IncL/M ou encore IncX (221).

KPC permet l'hydrolyse des pénicillines, des céphalosporines et des carbapénèmes (208). Cette antibiorésistance est retrouvée à des niveaux variables en fonction du nombre de copies du gène blaKPC, des délétions en amont du dit gène ou encore de la perte de porine (213,222).

KPC a été retrouvée initialement aux Etats-Unis, en Caroline du Nord en 1996 (223). KPC s'est ensuite répandue à travers les Etats-Unis (224–226). D'autres pays ont rapidement détecté des KPC sur leur sol : on en retrouve par exemple dès 2006 à Tel-Aviv. La Grèce a été notamment sujette à une épidémie nationale de KPC en 2007.

Le clone ST258 est le plus distribué à travers le globe. Une grande partie des autres souches retrouvées possédant KPC (ST512, ST11) sont liées à ST258 (224,227).

Les souches portant un gène blaKPC possèdent la plupart du temps des mécanismes de résistance à d'autres antibiotiques comme les fluoroquinolones, les aminoglycosides ou encore l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (228).

3.2.3.2. Classe B

La classe B de la classification d'Ambler regroupe l'ensemble des enzymes métallo-bêta-lactamases (MBL). Elles possèdent du zinc sur leur site actif au lieu d'une sérine. Le ou les atomes de zinc vont permettre la liaison avec le cycle β -lactame et permettre son hydrolyse. Etant donné que leurs sites actifs sont gérés par des atomes métalliques, les enzymes de classes B ne sont pas inhibées par les inhibiteurs de β -lactamase. L'usage de chélateur de zinc tel que l'EDTA est par contre efficace (201,202). Il existe 3 sous-classes : B1, B2 et B3, différenciées en fonction de leurs séquences d'acides aminés et du nombre d'ions Zn^{2+} (Figure 9).

Les carbapénémases les plus importantes appartiennent à la sous-classe B1, et possèdent deux ions Zn^{2+} (229). Le premier Zn^{2+} est relié à trois histidines (His116, His118 et His196) et le second Zn^{2+} est relié à une histidine, une cystine et un aspartate (His263, Cys221 et Asp120) (212). On retrouve chez B1 des carbapénémases telles que New-Delhi Metallo-bêta-lactamase (NDM), Verona integron-encoded MBL (VIM), imipénemase (IMP), Sao Paulo Metallo-bêta-lactamase (SPM), imipénemase de Florence (FIM), imipénemase d'Allemagne (GIM), etc. (230).

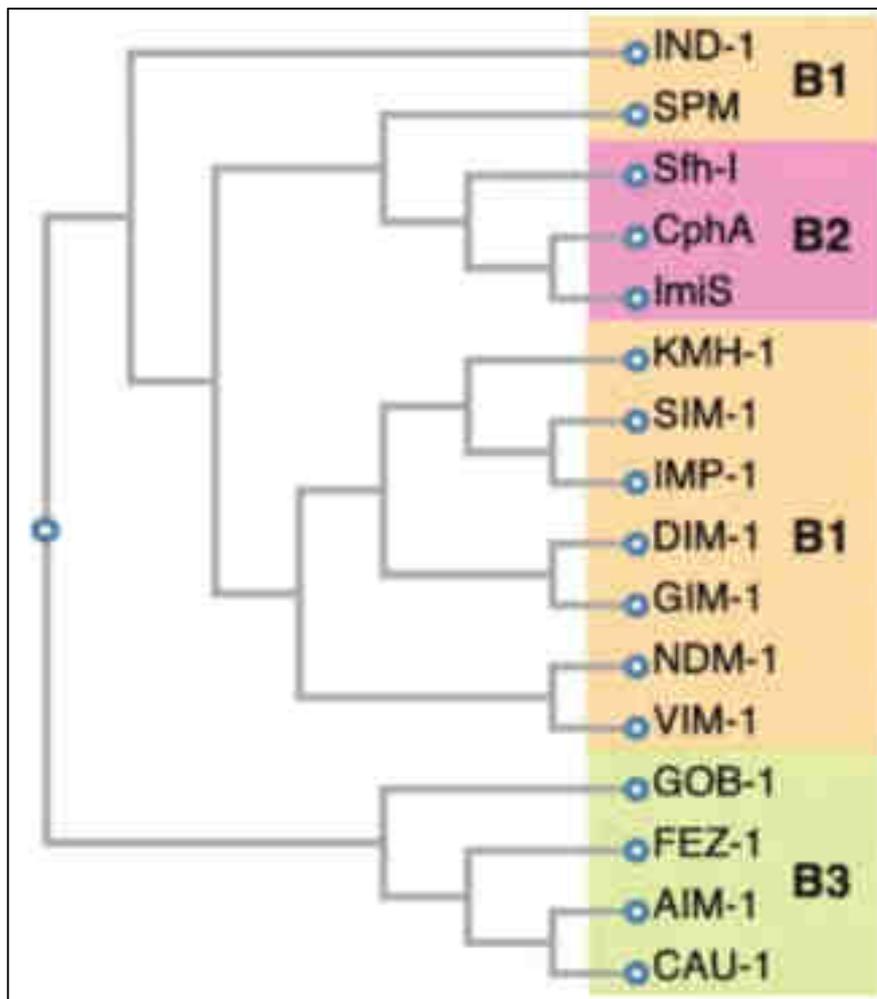


Figure 9 : Arbre phylogénétique métallo-β-lactamases de classe B d’après Gopi Patel et A. Bonomo (213)

3.2.3.2.1. New-Delhi Metallo-β-lactamase (NDM)

L’enzyme New-Delhi Metallo-bêta-lactamase (NDM) est retrouvée majoritairement chez *K. pneumoniae* et *A. baumannii* dont elle serait à l’origine (231) mais a aussi été observée chez *E. coli* (232). Comme KPC, NDM est en mesure d’hydrolyser les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes à l’exception de l’aztréonam (208). Le gène codant pour cette enzyme est bla_{NDM} et existe en plusieurs variants dont le plus répandu à ce jour est bla_{NDM-1}. Ce dernier est transmissible via des plasmides de la famille IncA/C, IncF, IncH, IncL/M, IncN ou encore IncX (221).

Elle a été observée initialement en 2008 en Suède chez un patient ayant reçu des soins en Inde. NDM est maintenant retrouvée mondialement et possède d’autres réservoirs dans le monde, notamment dans les Balkans et dans la région du Golfe. Bien que plus récente, la propagation de NDM est bien plus rapide que

KPC, notamment dans les hôpitaux (233). NDM a aussi été retrouvée dans de l'eau de robinet et d'autres points d'eau à New-Dehli (234), ainsi que chez des espèces bactériennes pathogènes, comme *Salmonella enterica* et *Vibrio cholerae* (235,236).

3.2.3.2.2. Verona integron-encoded MBL (VIM)

VIM est une autre métallo- β -lactamase codée par le gène bla_{VIM}. Ce dernier est retrouvé majoritairement chez *P. aeruginosa*, mais a déjà pu être identifié chez des *Enterobacteriaceae* comme *K. pneumoniae*, *E. coli* et *Enterobacter spp* (237). Soixante-six variants du gène ont déjà pu être observés, dont les principaux sont bla_{VIM-1} et bla_{VIM-2} (212,238). Le gène codant pour VIM est couramment retrouvé dans des intégrons de classe 1. Il est associé à divers transposons et plasmides, lui permettant de se propager plus facilement (239,240). VIM a initialement été retrouvé en Italie avant de se propager en Europe puis mondialement (209).

3.2.3.2.3. Lactamase active on imipenem (IMP)

IMP est la première EPC dont le gène codant, bla_{IMP}, a été décrit comme transmissible (241). Quarante-trois variants de type IMP ont déjà pu être observés (212). Il est retrouvé chez plusieurs espèces comme *K. pneumoniae*, *E. coli* et *Enterobacter spp*. Comme pour VIM, bla_{IMP} est majoritairement retrouvé sur des intégrons de classe 1 et est diffusé via des transposons et des plasmides (239).

3.2.3.3. Classe D

La classe D de la classification d'Ambler regroupe l'ensemble des enzymes ayant une activité oxacillinase, nommées OXA. Elles possèdent, comme les enzymes de la classe A, une sérine sur leur site actif permettant leur activité β -lactamase. Environ 250 types d'OXA ont été identifiés, dont une minorité présente une activité carbapénémase (213). Cette résistance aux carbapénèmes reste faible et nécessite souvent une addition de mécanismes de résistance pour avoir un véritable profil de résistance aux carbapénèmes.

Les OXA possédant une activité carbapénémase sont rassemblées sous le nom de β -Lactamases de classe D Hydrolysant les Carbapénèmes (CHDL en anglais). Ces CHDL sont retrouvées majoritairement chez *A. baumannii*. Les *A. baumannii* résistants à l'imipénème (ABRI) sont une autre catégorie d'antibiorésistance, n'appartenant pas aux BHRe, mais dont l'impact hospitalier est majeur. Des CHDL sont cependant retrouvées de plus en plus chez les membres de la famille *Enterobacteriaceae*.

3.2.3.3.1. OXA-48-like

OXA-48, et son gène bla_{OXA-48}, est la principale représentante des CHDL retrouvée chez les membres de la famille *Enterobacteriaceae*. Elle a été observée notamment chez *K. pneumoniae*, *E. coli* ou encore *Enterobacter spp.* (242–244). Au moins 10 autres variants de cette enzyme ont pu être identifiés, regroupés sous l'appellation OXA-48-like : OXA-48b, OXA-162, OXA-163, OXA-181, OXA-199, OXA-204, OXA-232, OXA-244, OXA-245 et OXA-247 (245).

OXA-48 est en mesure d'hydrolyser les pénicillines et les carbapénèmes (surtout l'imipénème) (208). Elle n'est par contre pas en mesure d'inhiber les céphalosporines, ce qui donne un moyen de l'identifier. Les bactéries porteuses sont cependant souvent associées à une BLSE, leur octroyant une résistance aux céphalosporines et compliquant l'identification de l'EPC (246). Autre complication à leur identification, le niveau de résistance induit par OXA est très variable : l'EPC à OXA peut donc avoir une résistance faible, la rendant difficile à détecter. OXA-48 est transférable via les plasmides IncL/M (239). Elle a été observée pour la première fois en Turquie en 2001 (243). Elle est désormais retrouvée à travers le globe, et surtout en Turquie, en Afrique du Nord, en Inde et en Europe.

3.2.4. Traitements

Comme pour les ERG, le traitement des EPC doit être défini en fonction du résultat de l'antibiogramme. Chaque souche bactérienne est unique et possède ses caractéristiques de sensibilité et de résistance aux antibiotiques. Le choix d'un traitement reste complexe contre les EPC. Les carbapénèmes sont souvent utilisés en traitement de dernière intention. Une résistance à ces derniers ne laisse que peu de choix. De plus, les carbapénémases, de par leur mode d'action, empêchent aussi l'action des dérivés de la pénicilline et des céphalosporines.

Il est préférable d'utiliser une combinaison de traitements plutôt qu'une monothérapie. Une polythérapie permet de : réduire les risques d'une thérapie microbienne inappropriée, supprimer l'émergence de nouvelles résistances et avoir un potentiel effet synergique. En revanche, la mise en place d'une combinaison d'antibiotiques peut amener à des infections par d'autres bactéries résistantes. Il faut également être vigilant aux effets indésirables et interactions médicamenteuses de chacun des antibiotiques utilisés (247). En 2014, L.S Tzouvelekis et al. ont rassemblé des données concernant l'efficacité des traitements de 889 patients atteints d'infections aux EPC : 346 patients ont reçu une monothérapie, 441

une combinaison d'antibiotiques et les 102 restants ont reçu une thérapie inappropriée. Le taux de mortalité était de 27,4 % pour la thérapie combinée contre 38,7 % pour la monothérapie ($p < 0,001$). Le taux de mortalité le plus bas atteint durant cette étude (18,8 %) est atteint chez les 122 patients traités avec une thérapie combinant 2 antibiotiques actifs *in vitro* dont l'un d'eux est un carbapénème (248).

3.2.4.1. Carbapénèmes

Les résistances aux carbapénèmes sont retrouvées à des niveaux variables chez les EPC. Il peut donc être justifié malgré tout d'utiliser les carbapénèmes pour traiter une infection aux EPC, notamment si la CMI est faible ($\text{CMI} < 4 \mu\text{g/mL}$) voir modérée ($\text{CMI} < 16 \mu\text{g/mL}$). Dans ce cas de figure, le carbapénème sera administré en perfusion intraveineuse (IV) longue et à forte concentration. Une simulation de Monte Carlo a pu démontrer qu'une administration en IV de plus de 4 heures en continu de méropénème à une concentration de 6000 mg/j avait une forte probabilité d'atteindre les objectifs fixés chez les EPC avec une CMI de 8 à 16 $\mu\text{g/mL}$ (250). Une compilation de données de plusieurs études a permis de calculer l'efficacité d'une monothérapie aux carbapénèmes sur 44 patients infectés aux KPC. Le traitement a été efficace chez 69 % des patients atteints d'un KPC avec une $\text{CMI} \leq 4 \mu\text{g/mL}$ (32 patients) ; 60 % si la $\text{CMI} = 8 \mu\text{g/mL}$ (5 patients) ; 29 % si la $\text{CMI} > 8 \mu\text{g/mL}$ (7 patients) (250). La monothérapie par les carbapénèmes est donc possible, mais reste déconseillée sauf si la résistance est très faible.

Les carbapénèmes restent à favoriser avec un autre antibiotique pour augmenter les chances de succès du traitement. Une étude sur 62 patients ayant reçu une combinaison d'antibiotiques, dont un carbapénème, a montré un taux de mortalité allant de 19,3 % ($\text{CMI} \leq 8 \mu\text{g/mL}$) à 35,5 % ($\text{CMI} > 8 \mu\text{g/mL}$) (251).

Une autre combinaison proposée est l'association de 2 carbapénèmes : le premier jouera le rôle de « leurre » tandis que le deuxième aura le rôle d'antibiotique. Quelques études se sont penchées sur le sujet d'une thérapie à 2 carbapénèmes (252,253) ou même une trithérapie avec 2 carbapénèmes et un troisième antibiotique (254). Il y a encore trop peu de données, notamment cliniques, pour déterminer la viabilité de ces thérapies.

3.2.4.2. Polymyxines

La colistine (polymyxine E) et la polymyxine B sont les 2 antibiotiques les plus actifs *in vitro* contre les EPC (255) et la plupart des EPC sont sensibles à ces antibiotiques. Malheureusement, des résistances apparaissent de plus en plus chez KPC (256). Les *K. pneumoniae* NDM ou OXA-48-like résistants aux polymyxines restent rares mais peuvent être observés notamment chez les personnes ayant déjà reçu un

traitement à la colistine (257). Il est donc important de tester la sensibilité des EPC aux polymyxines avant tout choix de traitement, surtout s'il y a des antécédents de traitements avec un de ces antibiotiques. Il est aussi possible qu'il y ait une apparition de la résistance durant le traitement. Par exemple, une étude a pu étudier 3 patients ayant reçu un traitement à la polymyxine B pour une infection à *K. pneumoniae* résistant aux carbapénèmes dont la CMI a augmenté (258). Le cas d'augmentation le plus important est chez un patient dont la CMI est passée de 0,75 µg/mL à 1024 µg/mL en 5 jours de traitement.

Un traitement combinant les effets d'une polymyxine avec un autre antibiotique semble ici aussi augmenter les chances de succès. Une étude a par exemple mesuré que le succès d'une monothérapie à la colistine était plus faible (14,3%) qu'une thérapie combinant colistine et un autre antibiotique (72,7 %) chez 18 patients atteints d'une infection à KPC (259).

3.2.4.3. Tigécycline

La majorité des EPC sont sensibles *in vitro* à la tigécycline, mais les résistances à cet antibiotique deviennent de plus en plus fréquentes (260–262), notamment durant le traitement ou suite à un traitement antérieur. Comme pour les carbapénèmes et les polymyxines, la tigécycline a plus d'intérêt en combinaison qu'en monothérapie. Une étude menée chez 26 patients présents en unité de soins intensifs ayant une infection aux KPC a pu mesurer une efficacité de 92 % lors d'un traitement combinant la tigécycline avec de la colistine ou de la gentamicine (263). Autre fait intéressant, une étude a été réalisée sur 30 patients infectés par KPC ST258 après une opération abdominale. Il a été mesuré que la probabilité de survie était plus haute dans le cas d'un traitement combinant colistine et tigécycline à un haut dosage (dose initiale 200 mg puis 100mg toutes les 12 heures) plutôt que colistine et tigécycline à un dosage standard (dose initiale à 100 mg puis 50 mg toutes les 12 heures) (264).

3.2.4.4. Autres traitements

La fosfomycine est un autre antibiotique envisageable contre les EPC. Beaucoup d'EPC, notamment KPC et NDM, sont sensibles à ce dernier. Il peut donc être envisagé notamment en monothérapie dans le cadre d'infection urinaire (265). La fosfomycine peut aussi être utilisée pour les infections systémiques où elle sera combinée à une polymyxine ou à la tigécycline (266). Comme pour les antibiotiques précédents, des résistances peuvent apparaître pendant le traitement (267).

Les aminoglycosides sont aussi une possibilité de traitement contre les EPC. Certains KPC, dont ST 258, y sont sensibles. Cette famille d'antibiotiques va cependant faire face à des résistances par NDM. La

gentamicine est la plus active sur KPC et l'amikacine peut aussi être utilisée dans certains cas. Ici encore, la gentamicine sera souvent combinée à la colistine, à la tigécycline ou encore à un carbapénème.

L'avibactam est un inhibiteur de β -lactamase pouvant être associé à un β -lactame pour avoir un effet antibiotique sur les EPC. Il existe notamment l'association ceftazidime-avibactam qui présente une activité *in vitro* contre KPC et certains OXA, mais pas contre NDM. L'association aztréonam-avibactam est quant à elle démontrée comme efficace *in vitro* contre NDM, VIM et IMP. Ces traitements manquent cependant de données cliniques (268,269).

D'autres antibiotiques sont à l'étude, mais manquent de données notamment cliniques (208) :

- La rifampicine présente une synergie *in vitro* et *in vivo* notamment avec la tigécycline et la colistine.
- La doxycycline, auquel KPC est souvent sensible, présente dans quelques études une synergie *in vitro* avec la gentamicine.
- L'éravacycline, proche de la tigécycline, présente une très bonne efficacité *in vitro* contre les EPC.
- La plazomicine, un nouveau aminoglycoside, présente une activité contre KPC, mais pas contre NDM.

3.3. Epidémiologie

3.3.1. Epidémiologie des EPC au niveau mondial

Les EPC, et plus généralement les *Enterobacteriaceae* Résistants aux Carbapénèmes (CRE en anglais), sont surveillés par différents programmes de veille épidémiologique. Comme pour les ERG, le programme SENTRY assure un suivi de l'apparition et de l'évolution des résistances aux carbapénèmes (179). Pour rappel, ce programme étudie des isolats venant de 4 régions géographiques : l'Amérique de Nord, l'Europe, l'Asie-Pacifique et l'Amérique Latine.

Sur les périodes de 2007 à 2009 et de 2014 à 2016, 1298 CRE ont été observés (374 entre 2007 et 2009 et 924 entre 2014 et 2016), provenant de 68 sites hospitaliers et 25 pays différents. Parmi eux, 981 ont été identifiés comme ayant au moins un gène permettant l'obtention d'une carbapénémase. Sur la période de 2014 à 2016, c'est *K. pneumoniae* qui est la plus souvent retrouvée suivie par *E. cloacae*. KPC est la carbapénémase la plus souvent retrouvée, elle correspond à 49,7 % des CRE entre 2007 et 2009, et à 54,2 % des CRE entre 2014 et 2016. Le suivi de ces 2 périodes a permis aussi de montrer une augmentation des MBL et OXA : les MBL passent de 4,3 % des CRE à 12,7 % entre les 2 périodes

étudiées. Les OXA quant à elles passent de 4,3 % des CRE à 12,6 % (270). Le descriptif détaillé des gènes codant pour des carbapénèmases étudiés sur ces 2 périodes est en annexe de ce document (Annexe 1).

Comme précédemment cité, KPC est la carbapénèmase la plus souvent retrouvée dans le monde. Elle est responsable de nombreuses épidémies majeures et elle est endémique dans de nombreuses régions (271). Parmi les pays où KPC est endémique, peuvent être cités les Etats-Unis d'Amérique, la Colombie, la Grèce ou encore Israël (213). La lignée de souche ST258 est la principale représentante des *K. pneumoniae* possédant KPC.

Les MBL ont été les premières carbapénèmases dont la transmission génétique a été observée. Il s'agissait du gène de IMP-1, observé en 1995 au Japon (272). IMP est aujourd'hui retrouvé dans une multitude de pays, mais est surtout endémique au Japon, à Taiwan et en Grèce (239). VIM est quant à lui initialement retrouvé en Europe. VIM-1 a été observé pour la première fois à Véronne (Italie) et VIM-2 à Marseille (France). Lui aussi est retrouvé un peu partout, mais est surtout endémique en Grèce. NDM, enfin, est endémique au Moyen-Orient, en Inde et au Bahreïn. Une analyse des données d'un programme SMART réalisé en 2009 a ainsi pu observer que sur 235 isolats CRE provenant d'Inde, 28 % possèdent le gène bla_{NDM-1} (273).

Les oxacillinases possédant une activité carbapénèmase sont surtout représentées par OXA-48. Néanmoins, OXA-181 peut aussi être retrouvée, notamment dans la région du sous-continent Indien. OXA-48 a été observée pour la première fois en 2001 en Turquie, où elle y est devenue endémique. OXA-48 est désormais retrouvée partout dans le monde, et est responsable de plusieurs épidémies. A noter qu'en raison de ces résistances variables aux carbapénèmes, la prévalence épidémiologique de OXA-48 dans le monde peut être sous-estimée (Figure 10).

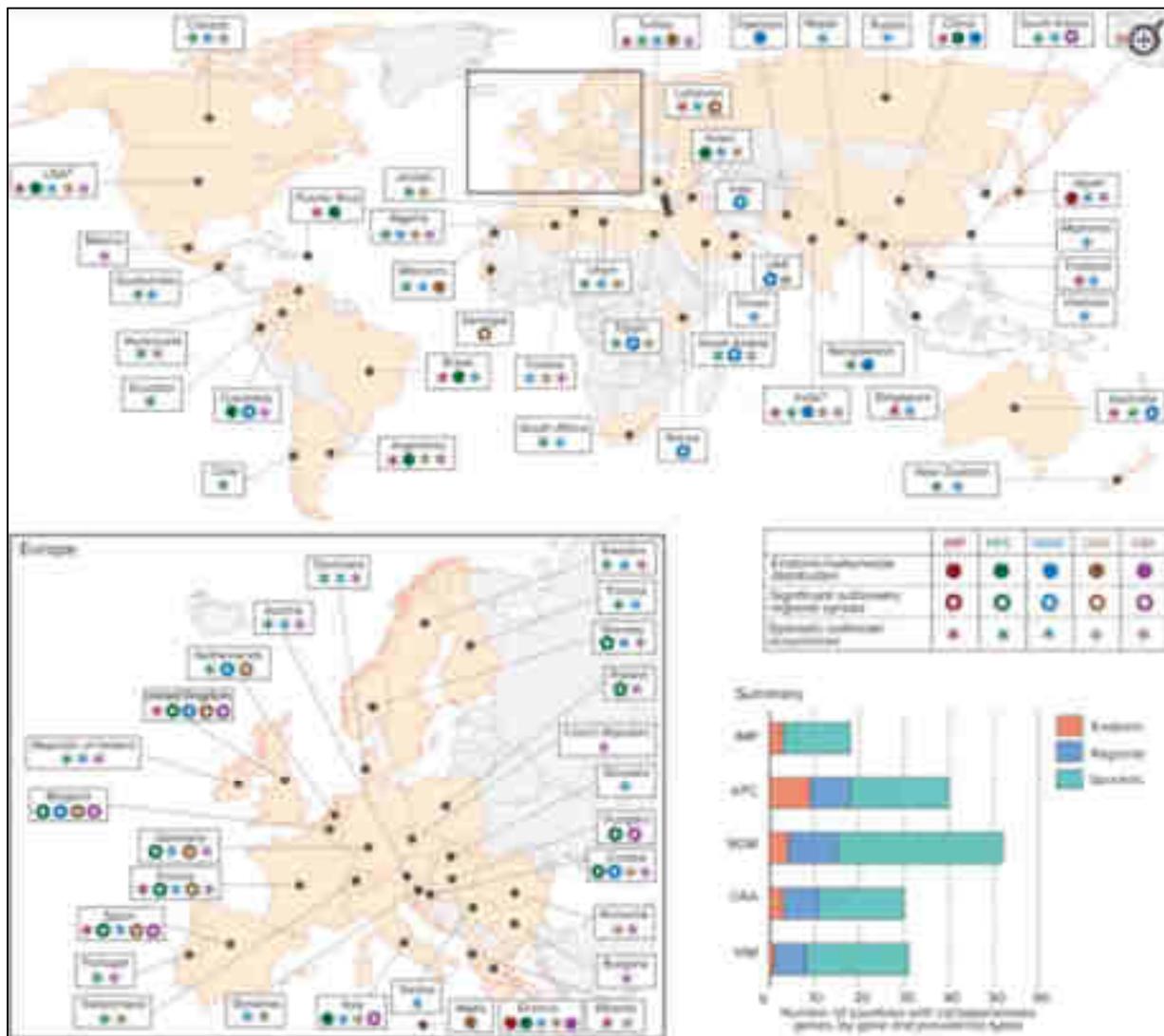


Figure 10 : Distribution mondiale des *Enterobacteriaceae* Productrices de Carbapénèmes (EPC) d’après L. Logan et A. Weinstein (239)

3.3.2. Epidémiologie des EPC en Europe

L’évolution des EPC en Europe est suivie de près, notamment par l’*European Center for Disease prevention and Control* (ECDC). Plusieurs programmes ont été mis en place par l’ECDC, tel que l’EARS-Net vu dans la partie traitant des ERG, qui permet un suivi des bactéries pathogènes antibiorésistantes. EARS-Net effectue d’ailleurs le suivi des *K. pneumoniae* et des *E. coli* résistants aux carbapénèmes (181). L’ECDC a deux autres programmes de surveillance des résistances aux carbapénèmes : l’*European Antimicrobial Resistance Genes Surveillance Network* (EURGen-Net) et l’*European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae* (EuSCAPE)

EURGen-Net est un réseau de surveillance génomique des bactéries multirésistantes. Le but de ce programme est d'identifier la distribution géographique des différents génomes multirésistants et leurs flux sur le sol européen. De cette surveillance, plusieurs rapports ont été édités concernant les EPC, permettant d'observer l'évolution au fil des années sur 37 pays européens (274–276). Le dernier rapport date de juillet 2018 (277). Ce rapport classe chaque pays en fonction de sa situation épidémiologique allant de stade 1 (sporadique) à stade 5 (endémique) (Figure 11). Vingt pays sur les 37 sont sujets à des épidémies sur plusieurs institutions, et 4 pays se retrouvent dans la situation où les EPC sont endémiques sur leur territoire (Grèce, Italie, Malte et Turquie). Entre le précédent rapport de 2015 et celui de 2018, 11 pays ont vu leur stade s'aggraver (Bosnie-Herzégovine ; Croatie ; Chypre ; Finlande ; Islande ; Irlande ; Kosovo ; Macédoine du nord ; Portugal ; République Tchèque ; Serbie).

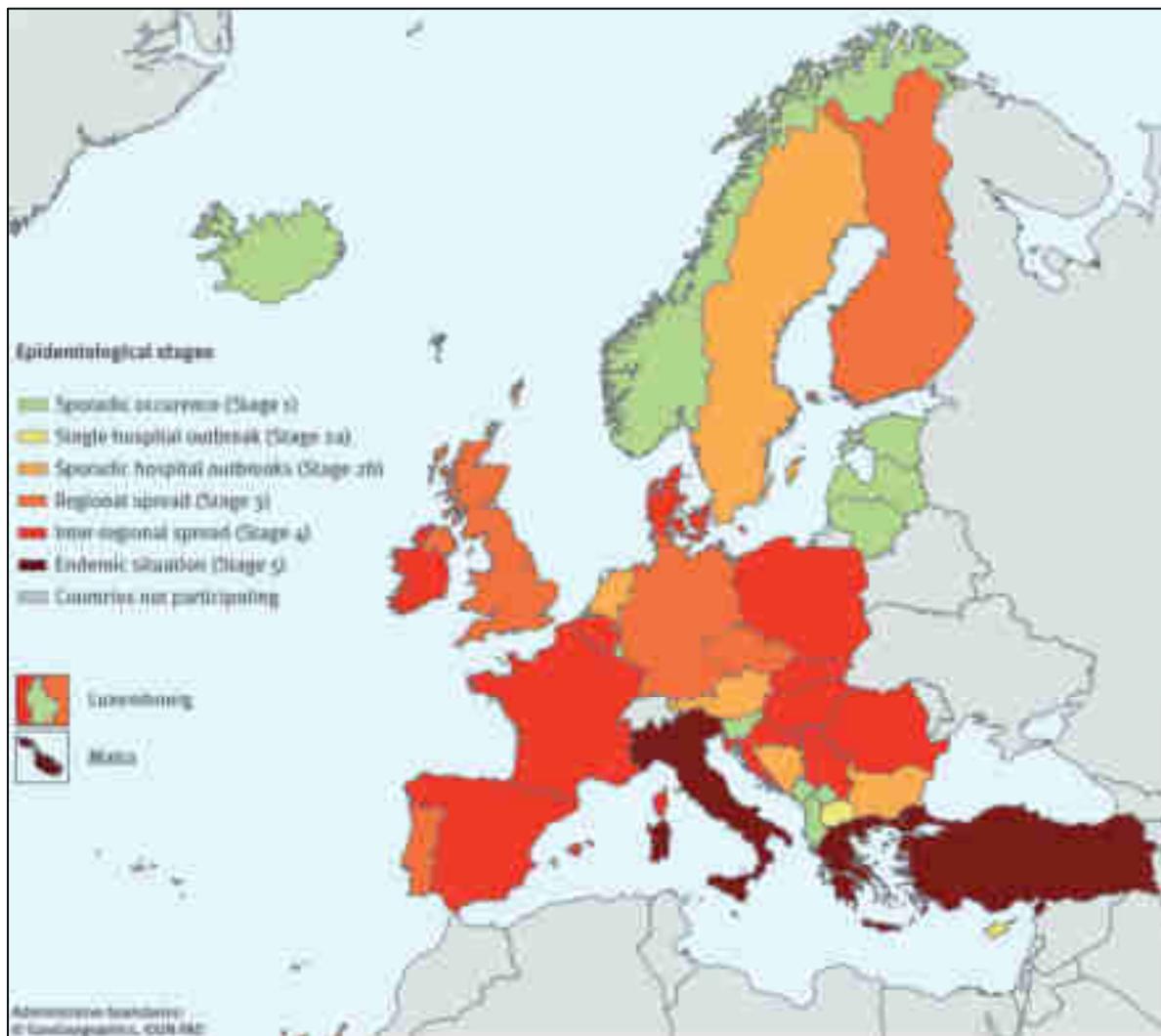


Figure 11 : Situation épidémiologique des EPC en juillet 2018 d'après A. Brolund et al. (277)

EuSCAPE est consacré à la surveillance spécifique des EPC chez *K. pneumoniae* et *E. coli*. Entre le 1^{er} novembre 2013 et le 30 avril 2014, 1397 isolats cliniques provenant de 36 pays ont été analysés (1203 *K. pneumoniae* et 194 *E. coli*). L'ensemble de ces isolats n'étaient pas sensibles aux carbapénèmes. 71 % des *K. pneumoniae* et 40 % des *E. coli* issus de ces isolats étaient des EPC. Une forte incidence est à relever dans des pays comme la Grèce, l'Italie, le Monténégro, l'Espagne ou encore la Serbie. Au total, sur l'ensemble de ces EPC, 42 % étaient des KPC, 38 % des OXA-48, 12% des NDM et 7 % des VIM. KPC est l'enzyme majoritairement retrouvée chez *K. pneumoniae* (45 %), suivie par OXA-48 (37 %), NDM (11 %) et enfin VIM (8 %). Chez *E. coli*, c'est OXA-48 qui est retrouvée en majorité (56 %) suivie par NDM (26 %) et enfin KPC (18 %). Aucune VIM n'a été retrouvée chez *E. coli* durant cette période d'étude. KPC a une forte représentation dans des pays comme l'Italie (96 %), Israël (80 %), la Grèce (65%) ou encore le Portugal (59 %). OXA-48 est quant à elle majoritaire dans des pays comme la Turquie (79% des *K. pneumoniae* et 86 % des *E. coli*) ou encore la Roumanie (74 % des *K. pneumoniae*). Elle est aussi fréquente en Espagne (70 %), en Belgique (38 %), en France (37 %) ou encore en Allemagne (33 %). NDM est fréquente en Serbie (49 %, avec 100 % de NDM chez *E. coli*), et a été retrouvée sur l'ensemble des isolats *K. pneumoniae* en provenance du Monténégro ainsi que sur l'ensemble des *E. coli* de la Bulgarie. VIM, enfin, a été retrouvée majoritairement en Hongrie (72 %) et en Croatie (10%) (278).

3.3.1. Epidémiologie des EPC en France

Comme pour les ERG, le décret ministériel N°2001-671 du 26 juillet 2001 relatif à la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé a permis un suivi des infections et épidémies d'EPC sur le sol français (182). L'ajout de l'application e-SIN en 2017 a complété l'arsenal de suivi épidémiologique et de santé publique des infections nosocomiales aux EPC (185).

Le premier signalement d'une infection aux EPC a eu lieu en 2004. Il s'agissait d'un patient revenant de Grèce ayant été infecté par une EPC VIM . Depuis, les EPC se sont propagées en France, le pays étant désormais sujet à des épidémies inter-régionales. Cette situation épidémiologique classe la France au stade 4 selon les critères du programme EURGen-Net, correspondant au dernier stade avant la situation endémique (277).

Entre 2012 et 2019, le nombre d'entérobactéries reçues au Centre National de Référence (CNR) de la résistance aux antibiotiques a augmenté de 195 %, passant de 1485 à 2674 souches. Une baisse est cependant à noter entre 2019 et 2020 (-24,3 %), due à l'impact du Covid-19 réduisant le nombre de dépistages réalisés concernant les EPC. En 2020, 67,1 % des CRE reçues au CNR produisaient au moins une carbapénémase. Sur ces 2208 souches, 63,3 % possédaient une carbapénémase OXA-48-like ; 20,1 %

une NDM ; 9,2 % une VIM et 2,9 % une KPC. OXA-48-like est la carbapénèmase la plus souvent retrouvée en France, notamment dans les régions Hauts-de-France, Île-de-France, Auvergne-Rhône-Alpes et Provence-Alpes-Côte d'Azur. A noter cependant que la fréquence d'OXA-48-like diminue, passant de 70,5 % en 2019 à 63,3 % en 2020. En revanche, les fréquences de NDM et VIM sont en augmentation. NDM passe de 16,6 % en 2019 à 20,1 % en 2020, avec une forte présence en Île-de-France, Auvergne-Rhône-Alpes et sur l'île de la Réunion. VIM quant à elle passe de 6,0 % à 9,2 % en 2020. VIM est surtout représentée en Hauts-de-France, Auvergne-Rhône-Alpes et dans le Grand-Est. Au total, les MBL représentent 32,1 % des EPC en 2020. Concernant KPC, sa circulation en France est faible malgré sa forte présence dans le reste du monde. Le clone ST258, pourtant majoritaire chez KPC, n'a été retrouvé que chez 8 des 63 *K. pneumoniae* à KPC (279). Les principales *Enterobacteriaceae* retrouvées sont *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Citrobacter freundii* et *E. cloacae* (123). Certaines de ces bactéries ont une prévalence pour certaines carbapénèmases. Ainsi, 94 % des KPC sont retrouvées chez *K. pneumoniae*, alors que 65 % des VIM sont retrouvées chez *E. cloacae* (279). (Figure 12)

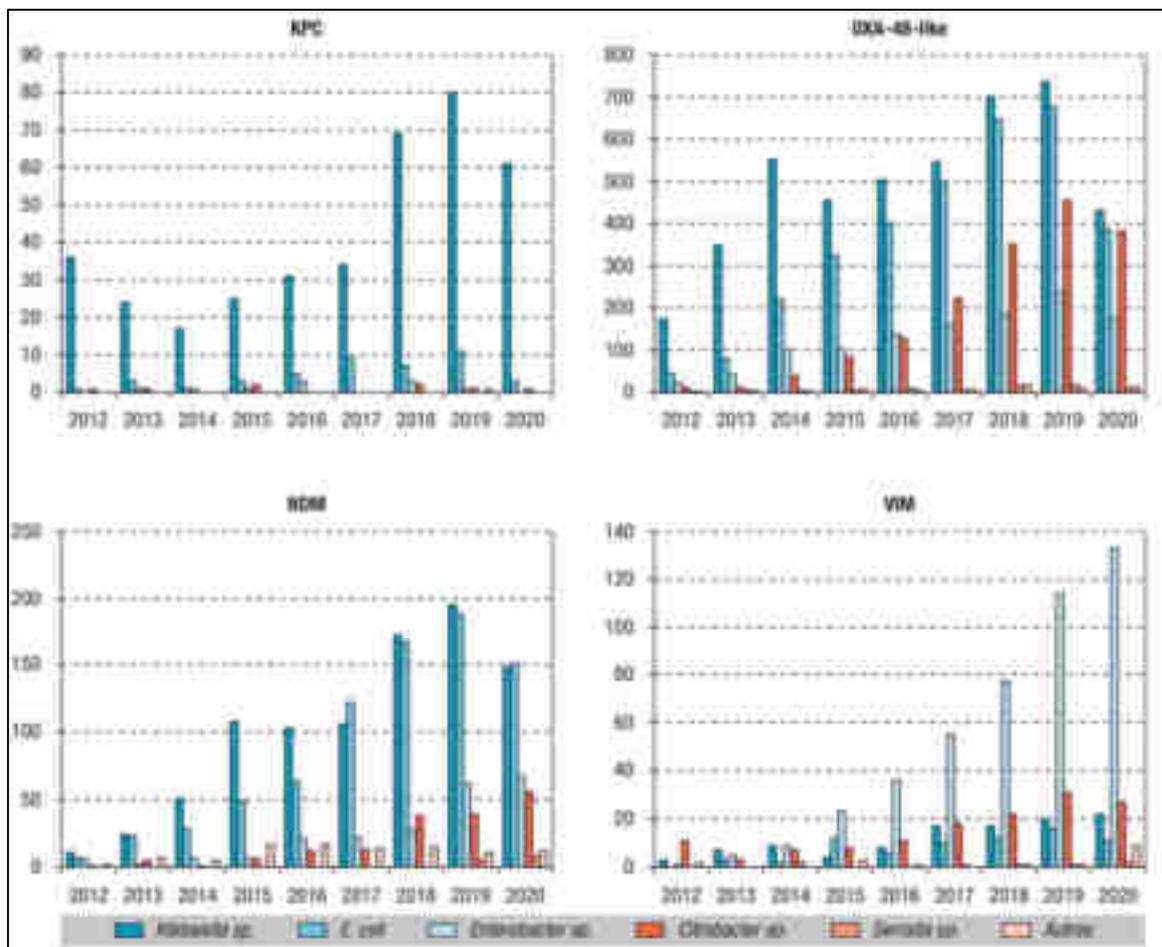


Figure 12 : Evolution par espèces du nombre de souches EPC reçues au CNR entre 2012 et 2020 en France d'après A. Jousset et al. (279)

Le suivi des SIN EPC permet aussi d’observer une augmentation entre 2012 et 2019 (248 SIN en 2012 ; 1808 en 2019) avant une diminution en 2020 (1352 SIN) (Figure 13). En 2020, 30 % des SIN à EPC proviennent d’Île-de-France, 17 % des Hauts-de-France et 13 % d’Auvergne-Rhône-Alpes. Les 4 bactéries retrouvées en majorité dans les SIN à EPC sont les mêmes que celles identifiées par le CNR (pour rappel *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Citrobacter freundii* et *E. cloacae*). *E. coli* est la bactérie retrouvée majoritairement quand les cas sont isolés (36 % des 1180 cas isolés), suivie par *K. pneumoniae* (32 %). A contrario, *K. pneumoniae* est plus souvent retrouvée (36%) dans les 172 cas groupés, suivi par *E. coli* (27 %). La répartition des mécanismes de résistance suit aussi les observations du CNR, avec une majorité de OXA-48-like (65 %), puis NDM (25 %), KPC (5 %) et VIM (4 %). 26 % de ces signalements EPC ont un lien avec l’étranger (186).

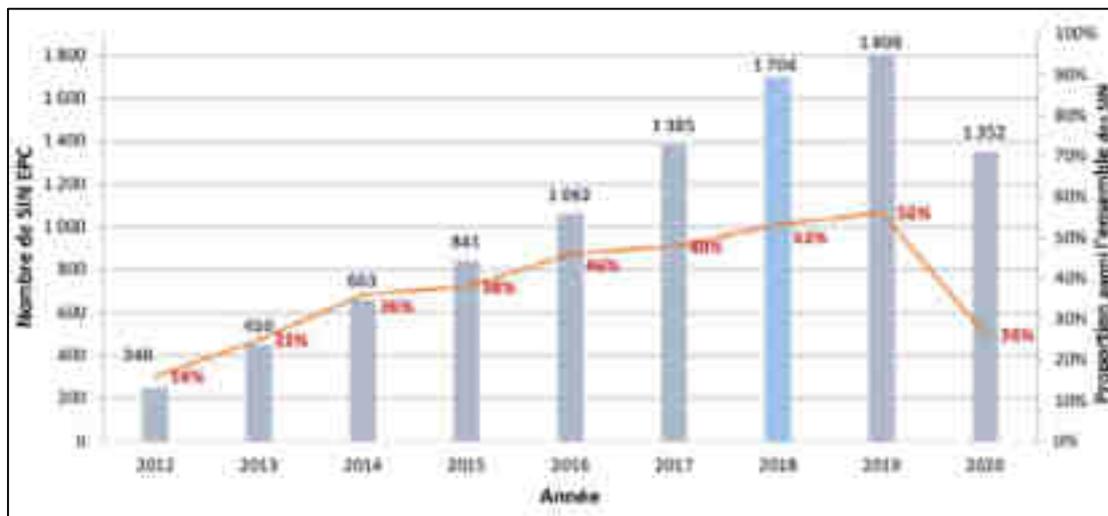


Figure 13 : Nombre d’épisodes d’infections ou colonisation à EPC déclarés via le système de Signalement externe des Infections Nosocomiales (SIN) et proportion parmi l’ensemble des SIN, France, 2012-2020 d’après la lettre du signalement d’avril 2021 (186)

4. Gestion hospitalière des BHRe en France : Recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique

Face à l'émergence des BHRe, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a émis en 2010 des recommandations relatives à la maîtrise de leurs diffusions (280). Ces recommandations étaient à utiliser en complément des différents plans nationaux traitant de l'usage des antibiotiques et des recommandations de la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) de 2009 portant sur la transmission croisée par contact (281).

Ces recommandations ont été établies dans un contexte de cas sporadiques provenant de l'étranger de patients hospitalisés puis rapatriés sur leur territoire. Un complément à ces recommandations a été émis en 2013 par le HCSP suite aux débuts de circulation autochtone des BHRe chez des patients sans notion de voyage à l'étranger dans des zones dites endémiques (282). L'évolution de la situation épidémiologique des BHRe a amené le HCSP à mettre à jour leurs recommandations concernant les BHRe (283). La dernière actualisation en date a été produite en 2019, après que l'HCSP ait été saisi par la Direction Générale de la Santé (DGS) (284). Ces nouvelles recommandations réparties en 12 fiches techniques concernent l'ensemble des établissements sanitaires et médico-sociaux. Ces recommandations ont été proposées avec l'appui de la littérature et des recommandations internationales, mais aussi des retours et expériences des CPIAS et des Equipes Opérationnelles d'Hygiène (EOH) (284). Certains services spécifiques avec des particularités dans la gestion de BHRe sont aussi abordés, comme les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), les établissements sociaux et médico-sociaux (ESMS) ou encore les services de dialyse chronique.

L'objectif de ces recommandations est d'assurer un niveau de maîtrise de la diffusion des BHRe, dans le respect de l'éthique et de l'absence de perte de chance pour le patient. Elles sont portées sur :

- Les principes d'observance des précautions standard (PS) et complémentaires contact (PCC)
- Le suivi des patients contact en fonction de leur risque d'acquisition d'une BHRe après exposition à un patient porteur
- Le repérage informatique, le dépistage, l'alerte et le suivi des porteurs de BHRe et de leurs contacts
- La coordination et l'amélioration de la communication entre les services et/ou les établissements de santé
- L'appui des Agences Régionales de Santé (ARS) dans le cas de situations non maîtrisées ou de difficultés économiques/logistiques.

- La réalisation d'analyses de risques pour adapter les mesures à la situation

En parallèle des différentes recommandations proposées par le HCSP, un Programme National d'Actions de Prévention des Infections Associées aux Soins (PROPIAS) a été émis en juin 2015 par la commission de suivi des programmes de prévention des infections associées aux soins en établissement de santé et en secteur de soins de ville (Cospin), avec le support de la Direction Générale de la Cohésion Sociale (DGCS), de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) et de la Direction Générale de la Santé (DGS). L'objectif de ce programme est « de favoriser la mutualisation des moyens, la synergie, la cohérence et la continuité des actions de prévention tout au long de ce parcours, en se focalisant sur les activités les plus à risque entraînant une prise en charge partagée au sein des différents secteurs » (285) .

Plusieurs axes composent ce PROPIAS dont le plus important ici est l'Axe 2 portant sur le renforcement de la prévention et de la maîtrise de l'antibiorésistance dans l'ensemble des secteurs de l'offre de soins. Cet Axe est composé de plusieurs thèmes, eux-mêmes divisés en plusieurs actions. Le thème 3 porte plus spécifiquement sur l'amélioration de la maîtrise des BMR endémiques et des BHRe. L'objectif de ce thème est notamment la priorisation de la maîtrise des EBLSE, des BHRe et le maintien des actions vis-à-vis des SARM. Le sujet des BHRe est majoritairement traité dans l'action 5 : « Maitriser le risque BHRe ».

Les cibles quantitatives de cet Axe 2 en ES pour les BHRe sont :

- Conserver au niveau national un taux d'EPC parmi les bactériémies à *K. pneumoniae* ≤ 1 %
- Conserver au niveau national un taux d'ERV parmi les bactériémies à *E. faecium* ≤ 1 %
- Avoir au niveau local, régional et national une proportion de cas secondaires sur l'ensemble des cas BHRe ≤ 20 %
- Avoir au niveau local, régional et national une proportion d'épisodes avec cas secondaires ≤ 10 %
- Mettre à disposition un système informatique de repérage des patients BHRe et des contacts de réadmission pour 100 % des ES
- Inclure l'information du statut de portage de BHRe dans les lettres de liaison lors du transfert entre ES-EMS-Ville dans 100 % des ES

La cible quantitative de cet Axe 2 en EMS et en secteur soins de ville pour les BHRe est l'inclusion de l'information du statut de portage de BHRe dans les lettres de liaison lors du transfert entre ES-EMS-Ville pour 100 % des patients porteurs.

Il est à noter que d'autres organismes proposent des recommandations pour la gestion des BHRe, comme par exemple les recommandations au niveau régional des différentes CPIAS, notamment via la mission nationale de Surveillance et Prévention de l'AntibioRésistance en Etablissement de Santé (SPARES).

4.1. Définitions

Le HCSP définit dans ses recommandations les différents niveaux de risque de portage des BHRe. En fonction du niveau de risque, les mesures à prendre proposées diffèrent :

Un patient porteur de BHRe excréteur est un « patient dépisté positif en culture lors de l'hospitalisation princeps ou d'une nouvelle hospitalisation ».

Un patient connu comme porteur de BHRe mais non excréteur est un « patient connu, toujours classé comme porteur, mais dont le dépistage est négatif en culture et en PCR ».

Un patient est considéré comme contact dès lors qu'il est pris en charge par la même équipe paramédicale qu'un porteur, de jour comme de nuit. Un patient contact est considéré comme à niveau de risque faible si le porteur a été pris en charge en Précautions complémentaires « contact » dès son admission. Le niveau de risque moyen est atteint lorsque le porteur a été pris en charge en précautions standard à son admission (par exemple, découverte fortuite en cours d'hospitalisation). Le niveau de risque élevé est quant à lui atteint lorsqu'au moins un patient porteur (cas secondaire) a été identifié parmi les patients contact (situation épidémique), ce risque redevenant moyen si la situation épidémique est complètement maîtrisée.

En fonction du statut du patient, le choix des précautions d'hygiène varie. La SF2H décrit notamment les précautions standard (PS) auxquelles peuvent se rajouter les précautions complémentaires « contact » (PCC) (286,281). Ces précautions sont les fondations de la prévention de la transmission de micro-organismes, dont les BHRe.

4.1.1. Les Précautions Standard (PS)

L'hygiène des mains est primordiale pour limiter la transmission croisée, surtout dans le cadre d'un portage de BHRe. Les PS demandent, lors des soins et en préalable d'avoir les avant-bras dégagés, et de ne pas porter de bijoux. Les ongles doivent être courts, sans vernis/résine ou faux ongles. La référence

pour la désinfection des mains est l'utilisation d'un produit hydroalcoolique en absence de souillure visible sur les mains. Dans le cas de souillure visible ou de contact accidentel avec des produits biologiques, un lavage simple à l'eau et au savon doit être réalisé au préalable (286). Les PS, en référence aux « 5 moments de l'hygiène des mains » de l'OMS, recommandent une hygiène des mains :

- Avant un contact avec le patient
- Avant un geste aseptique (invasif ou non)
- Après un risque d'exposition à un liquide biologique
- Après un contact direct avec le patient
- Après un contact avec l'environnement du patient

En ce qui concerne les équipements de protection individuelle (EPI), les PS insistent sur la nécessité du bon usage des gants . Ceux-ci doivent être portés en cas de présence de lésion(s) cutanée(s) sur les mains du soignant ou lors d'un risque de contact avec du sang ou tout autre produit d'origine humaine. Les gants doivent être mis juste avant le geste et doivent être retirés et jetés immédiatement après. Ils doivent être changés entre deux patients ou pour un même patient lors du passage d'un site contaminé à un site propre. Afin de protéger la tenue du soignant, les PS demandent que des protections à usage unique (tablier, ou surblouse en cas d'exposition majeure) soient mises juste avant le geste qui présente un risque de projection de liquide biologique (286). Ces protections doivent être éliminées immédiatement à la fin d'une séquence de soins et entre deux patients. Le port du masque chirurgical antiprojection avec des lunettes de sécurité ou d'un masque à visière en cas de risque de projection est aussi décrit dans les PS. Toutes personnes présentant des symptômes respiratoires de type toux sont recommandés de porter un masque (286).

Les PS abordent également la gestion des excréta, en particulier des selles. En effet, un nombre important de BMR sont d'origine digestive. La gestion des excréta implique le port d'EPI, un respect scrupuleux de l'hygiène des mains lors de la manipulation du matériel contenant les excréta (protections, bassins, urinaux, etc.) et l'utilisation de laveur-désinfecteur de bassins pour leur entretien, ou de contenants à usage unique. Les procédures de vidange et d'entretien manuelles des contenants sont à éviter, et le rinçage à la douche ou la douchette de ces derniers est à proscrire, en raison du risque d'aérosolisation (286).

Les PS, enfin, décrivent les différentes précautions concernant la gestion de l'environnement du patient (286) :

- Le linge sale et les déchets doivent être évacués au plus près du soin, dans un sac fermé et selon la filière adaptée
- Tout matériel visiblement souillé ou potentiellement contaminé par un quelconque produit biologique d'origine humaine doit être manipulé avec des EPI adaptés
- Le nettoyage et la désinfection de l'environnement proche du patient et des surfaces couramment utilisées doivent être procédurés et réalisés selon une fréquence adaptée.
- Les dispositifs médicaux et autres matériaux réutilisables doivent être désinfectés après utilisation selon une procédure adaptée. Avant leur réutilisation, une vérification de leur nettoyage selon les procédures doit être réalisée.

4.1.2. Les Précautions Complémentaires Contact (PCC)

L'OMS, dans son "Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae [...] in health care facilities", recommande fortement la mise en place de précautions contacts afin de gérer les EPC, tout en ayant conscience de l'implication des ressources nécessaire à la réalisation de ces recommandations (287). Dans la même logique, le CDC promeut aussi l'usage des PCC, et surtout une bonne hygiène des mains, notamment via les mesures d'accessibilité aux solutions hydro-alcooliques (288).

Ces mêmes PCC sont résumées dans les recommandations du HCSP de 2013 concernant les BHRe (289) : protection de la tenue du soignant, gestion de l'environnement en allouant à chaque patient une chambre individuelle avec du petit matériel dédié. Les soins procurés seront personnalisés et regroupés. L'ensemble des intervenants seront prévenu de la situation via une signalisation.

4.1.3. Méthodes de maîtrise de l'environnement

L'une des méthodes de gestion de l'environnement est la « marche en avant ». Cette pratique est plusieurs fois recommandées par le HCSP pour diminuer les risques de transmission croisée des BHRe et ainsi maîtriser leurs diffusions. Le principe de cette méthode est l'organisation des soins et des locaux de telle sorte qu'aucun déchet ou élément contaminé ne se retrouve en contact avec un élément sain. Cette gestion de l'environnement et de son nettoyage fait aussi parti des recommandations les plus importantes de l'OMS et de la CDC sur la gestion des EPC, avec notamment la réalisation de prélèvements environnementaux dans un but de surveillance (287,288).

Dans le cas spécifique des BHRe ou de toute autres épidémies non maîtrisées à d'autres micro-organismes, certaines méthodes encore plus restrictives peuvent être engagées. Il s'agit notamment de la possibilité procéder à des rassemblement géographiques de plusieurs personnes via du regroupement ou du cohorting.

4.2. Patients cibles à dépister dans les différentes filières des soins / Définition des BHRe

Les recommandations du HCSP définissent quels patients doivent être dépistés. L'objectif, en plus d'une adaptation des mesures sanitaires à la personne colonisée/infectée au BHRe, est de limiter le risque de diffusion autochtone des BHRe au sein des hôpitaux français. Ce dernier peut en effet être élevé s'il y a non-détection de patients porteurs ou contact à haut risque réhospitalisés.

Ainsi, le HCSP recommandent de repérer et de dépister (284) :

- Les patients réhospitalisés aux antécédents de portage de BHRe
- Les patients contact à risque élevé réhospitalisés ou transférés d'un établissement de santé français
- Les patients admis dans les services de Médecine-Chirurgie-Obstétrique provenant d'Établissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD), de Foyer d'Accueil Médicalisé (FAM) ou de Maison d'Accueil Spécialisée (MAS) si une épidémie aux BHRe y est active
- Les patients hospitalisés à l'étranger pendant au moins 24 heures dans les 12 derniers mois
- Les patients résidant à l'étranger ou ayant séjourné à l'étranger depuis au moins 3 mois, sans pour autant qu'il y ait eu d'hospitalisation. Ce dépistage est réalisé selon des critères d'analyse de risque (durée du séjour, pays, prise d'antibiotique, etc...)

L'OMS, concernant les EPC, recommande en 2017 surtout le dépistage des personnes à risque (287), à savoir :

- Les patients avec un historique d'infection ou de colonisation aux EPC
- Les patients contacts liés à un nouveau patient identifié comme porteur
- Les patients ayant un historique d'hospitalisation récente dans une zone à forte risque de contamination (zone endémique, milieu hospitalier en pleine crise épidémique, etc.)
- Les patients avec un risque accru d'acquisition d'un EPC

Les recommandations de l'ECDC de 2017, quant à elles, demandent qu'un dépistage pour portage d'EPC soit réalisé si (290) :

- Les patients ayant été hospitalisés à l'étranger pour au moins une nuit au cours des 12 derniers mois
- Les patients ayant un historique de portage d'EPC au cours des 12 derniers mois
- Les patients dialysés ou ayant reçu une chimiothérapie dans les 12 précédents mois
- Les patients liés épidémiologiquement à un patient porteur

Comme indiqué dans les parties relatives à l'épidémiologie des BHRe (partie 2.3 et 3.3), un tiers des signalements de BHRe concerne des patients ayant séjourné ou voyagé à l'étranger. Un nouveau dépistage est envisageable chez les patients dont le 1^{er} dépistage était négatif lors de l'admission selon l'évaluation du risque lié à l'hospitalisation à l'étranger. Il n'est pas nécessaire de dépister en EHPAD, sauf dans un contexte régional particulier, et après avis des experts.

Lorsqu'un patient est à risque de portage d'une BHRe, il est recommandé de rechercher simultanément la présence d'EPC et d'ERG. Si un patient est réhospitalisé et a eu des antécédents d'infection ou de colonisation d'EPC ou d'ERG, un dépistage ciblé est recommandé (soit EPC, soit ERG). Dans ce cas de figure, un dépistage ciblé est aussi recommandé pour les patients contact à risque élevé.

4.3. Dépistage et diagnostic microbiologique des BHRe

L'action 5 thème 3 Axe 2 du PROPIAS insiste sur le besoin de former les laboratoires de biologie médicale à la détection rapide de BHRe, mais aussi de les sensibiliser dans leur rôle d'alerte. Cette même action traite de la nécessité de favoriser le développement et l'accès aux méthodes de diagnostic rapide du portage des BHRe, notamment pour le dépistage des patients à risque (285). L'OMS recommande aussi fortement une surveillance des patients infectés et colonisés par des EPC, même s'ils sont asymptomatiques (287).

Les BHRe sont retrouvées essentiellement dans les intestins. Le dépistage et la mise en évidence d'une colonisation aux BHRe passera donc par la recherche de ces dernières dans les selles ou à partir d'écouvillonnages anorectaux. Deux techniques sont à disposition pour dépister les BHRe depuis les prélèvements (291) :

- La culture bactérienne via des géloses sélectives combinées à des tests rapides de confirmation. Une étape d'enrichissement est aussi envisageable. A noter qu'en cas de découverte fortuite de colonies sélectives, ces mêmes tests rapides de confirmation peuvent être utilisés.
- Les tests de biologie moléculaire, notamment la Polymerase Chain Reaction (PCR), réalisés directement à partir des prélèvements. Tout résultat positif devra être confirmé par une culture, car le risque de faux positif est non négligeable. S'il y a une discordance entre les résultats de la PCR et la culture en milieux sélectifs, les prélèvements seront répétés. Les PCR sont indiquées :
 - Chez les patients hospitalisés à l'étranger en fonction du risque de portage (pays, durée)
 - Pour le premier dépistage des patients contact à risque moyen en cas de découverte fortuite d'un porteur
 - Pour le dépistage des patients contacts à risque élevé dans le cas de situation épidémique non contrôlée lorsqu'ils sont en cours d'exposition et lors de leur réadmission
 - Pour le dépistage des patients contacts à risque moyen ou élevé avant leur transfert.

Les PCR ne sont par contre pas recommandées chez : les patients contacts à risque faible ; les 2^{èmes} et 3^{èmes} dépistages chez les patients contacts à risque moyen ; dans le cadre d'enquête et de surveillance épidémiologique ; lors d'épidémie à ERG vanB.

4.3.1. Dépistage et diagnostic des ERG

Chaque laboratoire de biologie médicale lié à un établissement de santé doit avoir en sa possession un milieu de culture sélectif permettant la recherche de l'ensemble des ERG. Les milieux chromogéniques sont à préférer. Certains milieux sont même en mesure de différencier directement *E. faecium* et *E. faecalis*. La détection d'ERG VanA est souvent performante, étant donné les niveaux de résistance élevée à la vancomycine. Cependant, d'autres ERG, notamment ceux avec un phénotype VanB, présentent des résistances faibles à la vancomycine (CMI < 16 µg/mL). Le risque de fournir un faux négatif est donc conséquent. Le HCSP recommande alors de prolonger le temps d'incubation à 48 heures, voir 72 heures.

Une étape d'enrichissement est envisageable afin d'améliorer la détection, mais celle-ci rallongera le délai de diagnostic (18 à 22 heures). L'enrichissement se fera via un ensemencement d'une colonie suspecte dans un bouillon liquide contenant de la vancomycine à 3 µg/mL et un autre antibiotique anti-bactérie Gram négatif comme l'aztréonam ou la colistine.

Des tests moléculaires sont recommandés afin de déterminer le phénotype VanA ou VanB de toutes les colonies suspectes (colonies ayant été cultivées sur un milieu sélectif et possédant une diminution de la sensibilité à la vancomycine). Si les tests moléculaires sont négatifs aux gènes vanA et vanB, un envoi des

souches au CNR de la résistance aux antibiotiques de Rennes est conseillé afin d'affiner le diagnostic et de confirmer ou infirmer la présence d'un gène de résistance plus rare (vanD, vanN, etc...) (292). De plus, il est aussi préconisé de déterminer les CMI de la vancomycine ainsi que de la téicoplanine de toute colonie suspecte. Il est important de noter que l'entérocoque doit être bien identifié avant de réaliser des tests supplémentaires. En effet, des espèces comme *E. casseliflavus* et *E. gallinarum* possèdent une résistance faible et innée à la vancomycine.

Les méthodes moléculaires, dont les PCR, sont considérées comme ayant une meilleure sensibilité aux ERG. Une PCR peut aussi être réalisée après une étape d'enrichissement. Un dépistage des ERG par milieu de culture n'est pas recommandé si le test PCR est négatif. A contrario, comme cité précédemment, une culture doit être réalisée pour tout résultat PCR positif, afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic. Dans une telle situation, une PCR positive à VanB doit être donnée sous réserve, car les résultats des cultures sélectives peuvent prendre jusqu'à 72 heures.

4.3.2. Dépistage et diagnostic des EPC

Comme pour les ERG, chaque laboratoire de biologie médicale lié à un établissement de santé doit avoir en sa possession un milieu de culture sélectif, de préférence chromogénique, permettant la recherche de l'ensemble des EPC. Ces milieux sont généralement performants pour la détection des EPC à KPC ou NDM. En revanche, la détection d'EPC à OXA-48 est plus complexe étant donnée l'activité carbapénèmase fréquemment plus faible de cette enzyme. Ces EPC à OXA-48 sont aussi souvent sensibles aux céphalosporines, rendant difficile l'utilisation de milieux sélectifs aux BLSE. Cette difficulté est d'autant plus préoccupante que OXA-48 est à ce jour la carbapénèmase la plus présente en France.

Contrairement aux ERG, une étape d'enrichissement n'apporte que peu d'avantage à la détection des EPC : les milieux de cultures sélectifs présentent une bonne sensibilité et une étape d'enrichissement implique un délai supplémentaire. L'enrichissement a cependant un intérêt dans un contexte d'épidémie : il permet d'augmenter la sensibilité du dépistage dans le but de confirmer l'absence de portage chez des patients. L'enrichissement se fera via un ensemencement d'une colonie suspecte dans un bouillon liquide contenant de l'ertapénème à 0,5 µg/mL.

Lors de la découverte d'une colonie suspecte sur un milieu sélectif possédant une diminution de la sensibilité à un carbapénème, il est recommandé de réaliser un test immunochromatographique afin de détecter rapidement l'une des 5 carbapénèmases majeures en France (OXA-48, NDM, VIM, KPC, IMP). Si le test ressort négatif, il est recommandé d'utiliser des techniques de détection rapide de carbapénèmases

plus rares comme IMI, GES-5, etc... D'autres outils sont disponibles afin de confirmer et/ou d'identifier la carbapénèmase d'une souche suspecte, comme le MALDI-TOF, les tests colorimétriques, les tests phénotypiques d'inhibition ou encore les tests de biologie moléculaire (291). Un envoi de souche au CNR de Bicêtre est aussi envisageable (293).

Dans ce cas, les techniques moléculaires de dépistage comme la PCR sont aussi considérées comme ayant une meilleure sensibilité aux EPC. Cependant, il reste un risque de faux négatif (patient avec une concentration faible en EPC) et de faux positif (bactéries ayant une activité carbapénèmase n'appartenant pas à la famille des *Enterobacteriaceae*). Une PCR peut aussi être réalisée après une étape d'enrichissement. Comme cité précédemment, une culture doit être réalisée pour tout résultat PCR positif, afin de confirmer ou non le diagnostic.

4.4. Modalités de suivi des patients porteurs de BHRe et de leurs contacts en Médecine-Chirurgie-Obstétrique (MCO)

Il est conseillé de noter les patients porteurs de BHRe dans une liste de suivi des patients avec antécédent de portage. Si un patient de cette liste est réadmis, le HCSP recommande de l'hospitaliser dans une chambre individuelle avec des sanitaires individuels et de le prendre en charge selon les PCC. Il est aussi recommandé de dépister la présence de BHRe dès l'admission puis de façon hebdomadaire chez ce patient dans le but de rapidement adapter la prise en charge du patient à son statut (excréteur ou non excréteur) et minimiser au maximum les risques de transmission croisée. S'il s'avère être un excréteur de BHRe (dépistage positif), il est recommandé à l'établissement de santé, au travers de l'EOH, de statuer sur la prise en charge du patient selon le risque encouru et le contexte. Parmi les possibilités de prises en charge peuvent être notamment choisie la mise en place d'une « marche en avant » et des personnels identifiés et limités en nombre pour diminuer les contacts (sectorisation du personnel). Un renfort de personnel ou même la mise en place d'un personnel dédié peut également parfois être envisagé. Dédier du personnel, bien que lourd logistiquement, facilite le respect des PCC, permettant ainsi une meilleure limitation des transmissions croisées.

Le retrait d'un patient avec des antécédents de portage des listes de suivi est possible si ce dernier a été dépisté négatif par 5 écouvillonnages rectaux successifs à une semaine d'intervalle minimum sur une période d'au moins un an (sans aucun dépistage positif entre temps).

Lors de la réhospitalisation d'un patient déjà connu porteur d'une BHRe, si le dépistage s'avère être négatif, la HCSP recommande de maintenir le patient en PCC et de le dépister une fois par semaine (284).

Il est souhaitable pour le HCSP de conserver les PCC dans cette situation jusqu'à ce que au moins 5 prélèvements successifs soient négatifs sur une période d'un an avec un intervalle minimum d'une semaine entre chaque dépistage. Si le patient reçoit une antibiothérapie et qu'à l'issue de cette dernière, le dépistage est négatif, une levée des PCC est aussi possible en fonction des antibiotiques utilisés. Dans les deux cas, cette levée des PCC doit être prise en considération par l'EOH. Concernant les autres patients de l'unité, il n'est pas nécessaire de les dépister.

Concernant les patients contact (pour rappel, c'est-à-dire les patients pris en charge par la même équipe paramédicale qu'un porteur excréteur), il est recommandé de dépister ceux à risque faible et moyen une fois par semaine tant que le porteur est présent. Une fois ce dernier sorti, un dépistage devrait être réalisé idéalement entre 4 et 7 jours après l'exposition ou juste avant la sortie du patient contact. Pour les patients contact à risque élevé, il est préconisé de réaliser un dépistage toutes les semaines tant que la situation épidémique n'est pas maîtrisée et qu'au moins un porteur est présent. Concernant les listes de suivi des patients, le HCSP ne recommande pas d'y inclure les patients contact à risque faible et moyen. A contrario, elle recommande l'inclusion dans ces dispositifs des patients contact à risque élevé en vue d'un rapide repérage en cas de réhospitalisation. Si ce cas de figure venait à se produire, le HCSP suggère que le patient soit placé en PCC et dépisté. Lorsque l'épidémie est contrôlée, il est possible de retirer les patients contact à risque élevé de ces listes de suivi si 3 écouvillonnages rectaux successifs réalisés à une semaine d'intervalle hors exposition sont négatifs. Deux ans après le contrôle de l'épidémie, il est possible de retirer de ces listes l'ensemble des patients contact à risque élevé.

Le transfert de patient contact à risque faible est envisageable. Il convient d'informer le service en aval de la situation. Pour les patients contacts à risque moyen suite à une découverte fortuite, le transfert n'est pas conseillé tant qu'un dépistage au moins est négatif. Si c'est le cas, il est suggéré de transférer le patient dans une chambre individuelle avec des sanitaires individuels et de le prendre en charge selon les PCC. Dans ce service en aval, il est ensuite conseillé de réaliser au moins un dépistage hors exposition. Dans le cas où le transfert a été réalisé avant le premier dépistage, deux dépistages espacés de 4 à 7 jours devraient être envisagés par le service en aval (Annexe 2). Le transfert des patients contact à risque élevé n'est quant à lui pas conseillé tant que l'épidémie n'est pas maîtrisée ou que les patients contact n'ont pas eu 3 dépistages négatifs à une semaine d'intervalle hors exposition.

Pour maîtriser au mieux la diffusion des BHRé dans ces services, il est important d'être en mesure d'identifier rapidement les patients à risque d'être porteurs. La mise en place de listes de surveillance informatique ou autre permet de repérer rapidement les personnes ayant des antécédents de portage ou

ayant été contact à risque élevé. Une vigilance est aussi requise concernant les patients ayant un lien avec l'étranger. Il est aussi déterminant d'identifier au plus tôt les situations épidémiques afin de réagir rapidement et de mettre en place les mesures adéquates. Un accompagnement de l'EOH est important dans l'ensemble de ces étapes, notamment dans le suivi de l'application des PS et PCC, surtout pour des notions comme l'hygiène des mains, la gestion des *excreta* ou encore le bionettoyage quotidien adapté. Ces derniers sont des étapes critiques dans la limitation des transmissions croisées des BHRe.

Ces dernières recommandations reprennent l'action 1 et l'action 2 du thème 3 Axe 2 du PROPIAS. L'action 1 traite de l'évaluation régulière et systématique du respect des PS et PCC, dont la gestion des *excreta* et le bionettoyage pour les patients et résidents porteurs de BHRe. L'action 2, quant à elle, traite de l'importance de l'information et la formation de l'ensemble du personnel de santé et autres intervenants vis-à-vis de la prise en charge correcte et adéquate des patients, dans un but de minimisation des transmissions (285).

Une autre recommandation proposée par le CDC est de minimiser au maximum l'usage de matériel invasif, afin de réduire encore plus le risque de transmission croisé (288).

4.5. Place des unités dédiées pour regrouper les patients porteurs de BHRe

La mise en place de PS et PCC, bien que nécessaire à la gestion des transmissions croisées de BHRe, n'est pas toujours suffisante. Entre 2010 et 2018, 73 des 211 épidémies à BHRe françaises sont issues d'une personne ayant pourtant été mise sous PCC dès son admission (284). L'isolement géographique des patients porteurs avec un personnel dédié (cohorting) améliore les chances de contenir la propagation des bactéries, tout en évitant la création de patients contact. Le cohorting peut permettre aussi une simplification du suivi des patients contact générés préalablement, notamment concernant le dépistage. L'isolement des patients indemnes permet aussi une facilitation de leurs transferts et leurs admissions. Cet isolement des patients porteurs via le cohorting ou le regroupement est aussi l'une des recommandations de l'OMS et de la CDC pour la gestions des infections à EPC, surtout en contexte d'épidémie (288).

Cependant, la mise en place d'un cohorting n'est pas sans conséquences. Ce dernier implique une pression financière et organisationnelle. De plus, le profil de certains patients porteurs rend leur transfert dans un secteur dédié compliqué (état chronique, nombreuses comorbidités, pathologies spécifiques à un service...). Il est aussi important que le personnel alloué au cohorting soit restreint, afin de minimiser au

mieux la transmission croisée. Dans le cas d'un cohorting avec plusieurs BHRe différentes, il est important malgré tout de respecter les PCC.

Dans un contexte épidémique, il est conseillé de créer 3 secteurs où sont regroupés respectivement les patients porteurs, les patients contact et les patients indemnes. Ces 3 secteurs seraient isolés géographiquement et auraient un personnel et du matériel dédiés. En dehors d'un contexte épidémique, un regroupement des patients porteurs est envisageable en fonction de l'évaluation des risques collectifs, individuels et des moyens logistiques à disposition. Une étude du coût de fonctionnement de ce secteur est aussi préconisée.

4.6. Gestion des BHRe dans les filières de soins spécifiques (SSR/SLD, EHPAD/ESMS et dialyse chronique)

Ces différents services peuvent aussi être concernés par des patients porteurs de BHRe. Dans cette situation, le HCSP recommande la mise en place de PS voire de PCC dans les filières de SSR/SLD et dialyse chronique. Ici encore, il est important d'insister sur les notions d'hygiène des mains, de gestion des *excréta*, etc. Le matériel utilisé sur un des patients porteurs doit être immédiatement nettoyé et désinfecté après utilisation. Les patients porteurs doivent être dans la mesure du possible mis dans des chambres individuelles avec sanitaires privés. Si la filière ne le permet pas, le regroupement est envisageable. L'environnement du patient doit être bionettoyé quotidiennement. Ces patients ont tout de même la possibilité d'aller dans les zones de vie commune ou les plateaux techniques. Si un patient porteur doit être transféré dans un service MCO, il est recommandé d'informer l'établissement du statut infectieux de la personne.

En filière SSR/SLD, le HCSP recommande un dépistage des patients contact d'un patient porteur de BHRe tous les 15 jours puis tous les mois si aucune transmission croisée est identifiée. En revanche, en cas de situation épidémique, les mêmes mesures qu'en MCO sont recommandées.

En EHPAD et ESMS, il n'est pas recommandé de dépister les résidents contact d'un résident porteur de BHRe. Il en est de même pour les résidents connus pour être porteurs de BHRe, sauf en cas de transfert en MCO.

Dans les secteurs de dialyse chronique, il est recommandé de prendre en charge les patients porteurs de BHRe dans des box dédiés ou à défaut de regrouper plusieurs patients porteurs par séance et géographiquement. Un dépistage régulier des patients porteurs et de leurs contacts est préconisé selon un

intervalle de temps régulier, défini par l'équipe médicale et l'EOH, après réalisation d'une analyse de risque.

4.7. Recommandations relatives à l'analyse de risque individuel et collectif de diffusion des BHRe

Le HCSP recommande de réaliser une évaluation du risque individuel et collectif de diffusion des BHRe pour chaque situation sporadique ou épidémique, et ce, dans chaque filière de soin.

Le HCSP décrit 8 critères à prendre en compte pour l'analyse de risque :

- Le micro-organisme : l'analyse de risque du micro-organisme devrait se porter notamment sur son pouvoir pathogène, sa capacité de diffusion, sa persistance dans l'environnement, ses mécanismes de résistances ou encore son caractère transférable via plasmide ou transposon. Ces caractéristiques du BHRe doivent être évaluées afin d'adapter au mieux la prise en charge des patients et l'organisation des services. En effet la prise en charge et l'impact ne seront pas les mêmes en fonction de la présence d'un ou plusieurs mécanismes de résistance EPC ou ERG, ainsi que de leurs caractères de transmission. Il en est de même vis-à-vis de la gestion des équipements et du nettoyage des locaux en fonction de la persistance du germe.
- Le patient : l'analyse de risque lié au patient doit notamment se concentrer sur les facteurs pouvant favoriser l'infection et la dissémination. Les caractéristiques de la pathologie telles que le type d'infection, le nombre de sites infectés, la présence de diarrhée, son caractère excréteur ou encore l'historique de traitement antibiotique sont à prendre en compte. La prise en charge du patient doit aussi être analysée afin de mesurer le risque lié au patient (dépendance du patient aux soins, charge importante de soins, dispositifs médicaux invasifs, acte de chirurgie digestive ou urologique, etc...). Un risque d'infection peut notamment être augmenté si le patient est immunodéprimé, insuffisant rénal ou encore s'il y a altération de son microbiote intestinal.
- La situation initiale : l'analyse de risque doit aussi étudier le contexte, notamment épidémiologique du service, de l'établissement ou même de la région. La prise en charge des premiers cas en PS ou PCC ainsi que le délai de mise en place des mesures doit aussi être examiné. Une prise en charge en PCC dès l'admission a un risque de transmission plus faible qu'une prise en charge avec uniquement des PS.

- Le service et la filière de soin : le risque n'est pas le même en fonction du service étudié, notamment en fonction de la filière (patients fragiles, maladie chronique, prise en charge invasives régulières, ...), de la pression antibiotique, de la présence de nombreux transferts (urgence, post-opératoires, soins continus, ...) ou encore de son intégration dans l'offre globale régionale. Ainsi, les services de court séjour ont plus de risque que les SLD et EMS.
- Aptitude du service à la maîtrise de la diffusion : l'évaluation de risque doit analyser les capacités du service à la gestion des BHR. Le niveau des précautions standard, l'effectif du personnel soignant ainsi que son niveau de formation, d'implication, d'expérience et d'information sont à quantifier. La charge du service et sa capacité d'adhésion, la capacité de mobilisation, le respect des mesures ainsi que la souffrance au travail sont aussi à prendre en compte pour être le plus exhaustif possible dans l'évaluation du risque.
- L'architecture : le nombre de lits à disposition, dont les chambres individuelles avec sanitaires individuels, ainsi que le nombre de postes de soin influent sur le risque. La possibilité de sectorisation est aussi à évaluer. Celle-ci est importante dans l'évaluation du risque car elle influe positivement sur le respect des PCC et sur la gestion du « péril fécal ».
- L'équipe opérationnelle d'hygiène : l'implication de l'EOH influe sur l'évaluation du risque. Son expérience, ses effectifs ainsi que son intégration et sa visibilité sur le terrain sont aussi à prendre en compte, notamment pour la mise en œuvre d'actions de prévention de la dissémination et des transmissions croisées.
- Les moyens : outre les moyens géographiques, logistiques et personnels cités précédemment, l'évaluation des risques doit aussi se concentrer sur les moyens à dispositions pour la détection, le suivi informatique, le renforcement en personnel, l'intégration au sein de plan locaux/régionaux ou encore sa capacité à activer une cellule de crise.

La situation évoluant, il est important de mettre à jour régulièrement l'évaluation du risque en fonction de l'évolution des différents critères et ainsi adapté au mieux la prise en charge des patients et l'organisation du personnel et des services.

4.8. Stratégie d'antibiothérapie à mettre en place dans un service à l'occasion de la prise en charge d'un ou plusieurs patients porteurs de BHRe

La mise en place d'antibiothérapie dans un contexte de portage de BHRe peut influencer sur les risques de dissémination et de transmissions croisés. Un mauvais choix d'antibiotique peut conduire à une augmentation de la concentration en BHRe et/ou prolonger son portage, résultant *in fine* à une augmentation du risque de transmission. De manière générale, la mise en place d'un traitement antibiotique chez des patients en lien avec des BHRe devrait être discuté avec un infectiologue ou un référent antibiotique. Concernant la gestion des cas de colonisation sans infection de patient porteur de BHRe, il n'existe à ce jour pas de protocole, notamment antibiotique. La transplantation de microbiote fécal n'est pas non plus recommandée.

Dans le cas d'une mise en place d'antibiothérapie curative ou prophylactique chez un patient porteur de BHRe, le HCSP recommande dans un premier temps de discuter et de prendre en compte les différents paramètres, comme la sévérité du tableau clinique, la probabilité que l'infection soit due à une BHRe et la nécessité de donner ou non une antibiothérapie probabiliste. Une discussion est aussi à entamer sur le choix des antibiotiques à utiliser pour une antibioprofylaxie en amont d'une chirurgie. Le choix des antibiotiques se fait de manière à espérer une efficacité contre la BHRe au niveau du foyer infectieux. Si une infection à BHRe est confirmée, les recommandations sont de prescrire une durée de traitement identique à la durée préconisée pour cette infection, si tant est que la BHRe est sensible aux antibiotiques. Si l'infection à une bactérie autre qu'une BHRe est suspectée, il est préconisé de suivre les recommandations habituelles pour ce type d'infection.

Si le patient a été antérieurement colonisé par une BHRe, dans la mesure du possible, la mise en place d'une antibiothérapie doit être discutée. S'il est dépisté comme non porteur, il est préconisé d'effectuer un recontrôle du portage de BHRe 72 heures après l'initialisation du traitement antibiotique. La pression antibiotique peut favoriser la sensibilité du dépistage de portage de BHRe. A l'inverse, un dépistage négatif suggère, sans pour autant confirmer, que le patient ne serait plus porteur de BHRe.

Chez les patients contact des porteurs de BHRe, il n'est pas recommandé de modifier le traitement antibiotique. Il est tout de même demandé d'en alerter le référent antibiotique, l'infectiologue et l'EOH, car toute antibiothérapie mal adaptée favorise le risque de dissémination des BHRe.

L'action 6 thème 2 Axe 2 du PROPIAS insiste aussi sur la mise en place d'un encadrement des traitements antibiotiques prescrits, en lien avec le référent en antibiothérapie et en respectant le bon usage

des antibiotiques dits critiques défini par l'ANSM (294). Cet encadrement devra être réalisé tout au long du parcours de santé (285).

4.9. Comment et à qui signaler ? Comment communiquer ?

Les BHRe sont depuis 2004 identifiées dans le décret prévoyant l'obligation du signalement des infections nosocomiales. Ce décret rejoint l'article R. 1413-79 du Code de la Santé Publique qui fixe les critères de la déclaration (295). Le signalement d'infection ou de colonisation passe donc par le même circuit que les déclarations des infections associées aux soins (IAS). Depuis le décret n°2017-129 du 3 février 2017, l'ensemble des secteurs de l'offre de soins et tous les professionnels de santé peuvent faire une déclaration (296).

Il est conseillé que le signalement soit réalisé par le responsable « signalement » via l'outil e-SIN, et après discussion avec l'EOH. Cet outil permet une déclaration des IAS conjointement au CPIAS et à l'ARS. Cette déclaration est ensuite reçue par Santé Publique France. Il est recommandé que les établissements médicaux-sociaux possèdent un système d'alerte interne sélectionnant les signalements correspondant aux critères d'envoi à l'ARS et au CPIAS via le portail du Ministère chargé de la Santé. Le PROPIAS indique dans son action 5 thème 3 Axe 2 la nécessité de signaler sans délai via e-SIN les nouveaux cas de BHRe, et de définir le nombre de cas secondaires à l'échelle locale ainsi que la proportion d'épisodes avec cas secondaires au niveau régional et national. Cette action a pour but de récolter le maximum d'indicateurs témoins sur l'efficacité des mesures mises en place pour lutter contre la diffusion de BHRe (285).

Concernant les communications internes, il est recommandé que le statut de colonisation/infection au BHRe du patient soit systématiquement mentionné par écrit lors des mouvements du patient entre services et établissements. Les communications internes et externes des établissements de santé relatives au IAS reposent sur le guide SF2H 2010 « Infections associées aux soins : Guide d'aide à la communication » (297). L'EOH doit assurer l'information quant aux notions de résistances bactériennes pour éviter les confusions ou incompréhensions pouvant conduire à des refus de transfert ou des erreurs de traitements (tentative de décolonisation ou prise en compte à tort de portage pour traiter une infection non microbiologiquement documentée).

Il est conseillé que l'information du patient quant à son statut soit réalisée à l'oral et à l'écrit par l'équipe soignante qui le prend en charge. Des dépliants sont aussi mis à disposition par les CPIAS et peuvent être utilisés comme support écrit informatif pour les patients porteurs d'une BHRe. Le PROPIAS

traite notamment de cette notion d'information et de discussion entre le patient et le personnel de santé. Dans son Axe 2 thème 1 action 2, le PROPIAS demande la généralisation de l'apport d'information pour les porteurs de BHRe sur les différents risques possibles et les mesures d'hygiène recommandées. Cet apport d'information doit être réalisé durant toutes les étapes du circuit du patient/résident (Hospitalisation, transfert, retour à la maison etc...). Ce partage d'information doit être réalisé en s'assurant de leur bonne compréhension et de leur réelle transversalité (285).

4.10. Transport des patients porteurs ou contacts de BHRe

Le choix du véhicule de transport d'un patient doit être fait en tenant compte de son autonomie et en aucun cas de son statut de portage, colonisation ou infection au BHRe.

Si le patient porteur ou contact de BHRe est autonome, il est recommandé de le transporter en Véhicule Sanitaire Léger (VSL) ou en taxi. Il est préconisé que le patient transporté réalise une hygiène des mains avec un produit hydroalcoolique ou à défaut un lavage simple avant son transport.

Le HCSP recommande le transport en ambulance uniquement dans le cas d'un patient porteur de BHRe non-autonome ou justifiant un accompagnement durant le trajet. Dans cette situation, il est préconisé de vider les contenants de recueil des excréta (poche à urine par exemple) et de mettre en place une protection propre pour les patients incontinents ; de recouvrir le siège/brancard d'un drap à usage unique ; de porter un tablier plastique à usage unique lors de contacts rapprochés avec le patient.

Dans l'ensemble des cas présentés ci-dessus, une hygiène des mains avec un produit hydroalcoolique avant et après tout contact avec un patient porteur est à réaliser. Il est de plus conseillé de désinfecter toutes les zones ayant pu être touchées par les mains du patient après la fin de son transport.

4.11. Dimension éthique et risque de pertes de chance pour les patients porteurs de BHRe et leurs contacts

La gestion et la prise en charge d'un patient selon les différentes recommandations décrites peuvent amener à une perte de chance pour ce dernier si les mesures entreprises sont mal adaptées.

Par exemple, le placement en chambre individuelle peut, mais ne devrait pas, contraindre le patient. Une discrimination peut aussi être ressentie par le patient lors de refus de prise en charge par des secteurs et établissements en aval dans un souci de protection de la patientèle déjà présente et/ou la nécessité d'une organisation logistique, de personnel et financière trop importante. Ce frein peut amener à une prolongation des durées de séjour et une perte de chance. Dans une telle situation de blocage, une conciliation entre établissements doit donc être mise en place, avec le support si nécessaire du CPIAS et de l'ARS. Autre cas exerçant une influence sur les chances de rémission du patient : son retour à domicile du patient. Cette pratique peut être parfois utilisée dans un cadre épidémiologique : le retour à domicile de patient porteur de BHRe peut permettre la diminution de la pression de colonisation et limiter l'exposition des patients porteurs. Un retour à domicile peut donc amener à un raccourcissement du temps de séjour. Cette pratique, si mal adaptée, peut conduire cependant à une perte de chance individuelle, voir un risque plus important de réhospitalisation, et ce, sur des laps de temps plus courts.

Les mesures d'endiguement de la dissémination des BHRe peuvent aussi avoir un impact sur le personnel soignant et donc indirectement sur les patients, qu'ils soient porteurs, contacts ou même indemnes. Parmi elle, peut être cité par exemple le cohorting et autres méthodes de regroupement peuvent amener à un déséquilibre du travail d'équipe au sein d'un service, surtout s'ils s'accompagnent de mouvements de personnel n'ayant pas l'habitude de traiter les pathologies du patient. Ce déséquilibre a également un impact sur les chances de soin du patient. Le HCSP ne recommande cependant pas le dépistage de BHRe chez les professionnels de santé, et ce, quelle que soit la situation.

La mise en place de mesures de maîtrise de l'antibiorésistance doit donc appliquer des méthodes pour préserver les patients des transmissions, mais doit aussi garantir que leurs prises en charge et leurs chances de rémission soient le moins impactées. Les mesures entreprises doivent donc être ni insuffisantes, ni excessives.

4.12. Evaluation médico-économique de la prise en charge des patients porteurs de BHRe

Les recommandations quant aux différentes méthodes de maîtrise de la dissémination des BHRe sont strictes et récentes. Il est donc à ce jour difficile d'évaluer le réel impact financier de la mise en place de telles mesures. De plus, ces méthodes sont perçues à court terme comme importantes, excessives et représentent surtout un surcoût pour les directions hospitalières. L'impact bénéfique n'est observé qu'à long terme avec la gestion d'épidémie au niveau régional et national et avec l'endiguement de l'endémicité des BHRe.

Ainsi, le HCSP recommande d'évaluer les surcoûts engendrés par la mise en place de méthodes, que ce soit de la prise en charge des patients contact jusqu'aux mesures plus lourdes comme le cohorting. Ces évaluations médico-économiques doivent prendre en compte le coût des mesures de PCC, du cohorting, du personnel, du dépistage, mais aussi de l'impact sur les autres activités des EOH et les admissions et transferts.

L'objectif est selon le HCSP d'étoffer les données et connaissances quant à la gestion et l'impact budgétaire des BHRe sur le milieu hospitalier. Ces données pourront ainsi être transmises aux autres services et établissements de santé lors des discussions budgétaires.

La dernière recommandation de l'OMS concernant les EPC suit aussi les demandes du HCSP, car toutes informations et retours d'expériences peuvent permettre d'améliorer les connaissances du personnel sur la gestion des EPC (287). Cette formation du personnel est aussi soutenue outre-Atlantique par le CDC (288).

4.13. Cahier des charges des systèmes d'identification pour la détection et le suivi des patients à risque de BHRe et de leurs contacts

La stratégie française afin d'endiguer au maximum la propagation des BHRe se concentre sur le dépistage et la mise en place de précautions complémentaires d'hygiène adaptées à la situation. Les points clés de cette stratégie sont notamment la détection précoce des patients porteurs de BHRe ou contact à risque élevé ainsi que la rapidité de la mise en alerte de l'EOH. Cette stratégie est notamment retranscrite par le PROPIAS, via les actions sur le dépistage (Voir partie 4.3.2) et sur la transmission des informations concernant le statut de porteur de BHRe et des patients contact à toutes les étapes du parcours de santé (réadmission et transfert entre les trois secteurs ES-EMS-ville). Cette transmission se fait notamment via lettres de liaison et les systèmes informatiques de repérages de patients (285).

Le HCSP recommande donc la mise en place d'un système de repérage informatisé pouvant alerter en temps réel les équipes soignantes ainsi que l'EOH lors de la réadmission, le transfert ou le déplacement interne de patients porteurs de BHRe ou de patients contact à risque élevé. A noter que les patients porteurs sont fréquemment réadmis en milieu hospitalier. Une étude de cohorte menée dans un contexte d'épidémie à EPC OXA-48 entre juin 2013 et mai 2016 a montré que, sur 189 patients porteurs d'EPC et environ 3000 patients contact, 114 porteurs ont été réadmis (60,3 %) ainsi que 500 patients contact dont 5 se sont finalement avérés positifs. 67,5 % des 114 patients porteurs ont été réadmis au moins 2 fois (298). Entre mai et juin 2012, une étude nationale menée sur 286 hôpitaux a pu ainsi observer que 134 (47 %) d'entre

eux menaient une stratégie de dépistage systématique de patient réadmis ayant eu un historique de colonisation aux BHRé (299).

Concernant l'EOH, il est conseillé que cette dernière ait accès à la liste et la localisation dans l'établissement de l'ensemble des patients porteurs de BHRé et de leurs patients contact à un jour donné. Cette liste devrait pouvoir être extraite informatiquement, et ce, de manière autonome par l'EOH.

Il est recommandé que les informations vis-à-vis des patients porteurs soient partagées au sein des Groupements Hospitaliers de Territoire (GHT) ou équivalents. Un partage d'informations via les CPIAS au niveau régional et inter-régional de manière régulière est aussi recommandé. Ce partage d'informations doit être impérativement réalisé dans le respect des règles informatiques et de confidentialité en vigueur.

5. Conclusion

Les BHRe représentent un enjeu de santé publique. En effet, ces résistances sont en constantes évolutions : de nouveaux phénotypes, gènes et mécanismes de résistances sont découverts continuellement. De plus leurs capacités à transmettre ces résistances à des bactéries parfois appartenant à d'autres genres mettent en péril les solutions de traitements pour le patient. Il faut aussi noter qu'à ce jour, les antibiotiques pour traiter ces BHRe sont peu nombreux et sont pour beaucoup encore au stade d'étude clinique. Actuellement, peu d'informations sont à disposition pour déterminer l'impact réel des BHRe sur les chances du patient. On peut citer cependant l'étude produite par M. J. D. Dautzenberg et all. qui se base sur les données de 1007 patients admis en réanimation en Grèce, dont 13,1 % étaient colonisés par des EPC. Cette étude conclue que les patients colonisés par des EPC ont un risque de décès 1,79 fois plus important que le reste des patients (300).

De plus, les chances du patient sont aussi impactées par sa prise en charge. Il est très probable que la bonne ou mauvaise gestion du signalement, de l'isolement, de la formation du personnel etc. peuvent influencer sur les chances de survie. C'est pourquoi les recommandations, notamment celle de l'HCSP, apportent un ensemble d'informations afin que les établissements français puissent, via l'EOH, prévenir au maximum la transmission des BHRe au sein d'un ou plusieurs services. Une meilleure prévention et gestion de ces derniers, outre l'enjeu de santé publique, peut permettre la diminution des coûts. Là encore, peu d'études ont pu déterminer quel est l'impact économique des BHRe. En 2014, l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) a recensé 220 alertes pour des BHRe, dont 12 étaient des épidémies. L'AP-HP estime que le surcoût total s'est élevé à un montant de 2,8 millions d'euros, en allant de 2500 euros pour un simple porteur et jusqu'à 48 300 euros dans le contexte d'une épidémie (301).

Ainsi, la lutte contre les BHRe doit passer par une amélioration de nos connaissances sur ces dernières, afin d'optimiser la recherche de traitements adéquats. Mais, cette lutte doit aussi passer par une politique de santé adaptée et à une sensibilisation des établissements de soin et de leurs personnels concernant la prévention des transmissions et le cas échéant, la gestion des patients contaminés.

6. ANNEXES

6.1. Annexe 1 : Gènes codant pour des carbapénèmes parmi les CRE observés de 2007 à 2009 et 2014 à 2016, d'après Castenheira et al. (270)

Carbapenemase Group/Carbapenemase	No. of Isolates from Study Periods	2007-2009		2014-2016	
		n	%	n	%
MIR	133	16	4.3	117	57.2
SBP	11	7	13	4	3.4
SBP-1	3	3	0.8		
SBP-4	3	1	0.3	2	0.2
SBP-6	3			1	0.1
SBP-10	1	1	0.3		
SBP-25	2	2	0.5		
SBP-04	1			1	0.1
NDM	95			95	49.3
NDM-1	89			89	43
NDM-2	5			5	0.8
NDM-0	2			2	0.2
VIM	27	8	2.4	19	10
VIM-1	21	7	1.9	14	7.1
VIM-2	1	1	0.3		
VIM-4	3			3	0.3
VIM-5	3			1	0.1
VIM-23	1	1	0.3		
Some carbapenemase	490	187	40.0	303	54.4
KPC	607	196	30.7	411	64.2
KPC-2	249	52	13.9	197	31.3
KPC-3	236	43	11.2	294	31.8
KPC-4	3			2	0.2
KPC-6	1			1	0.1
KPC-12	1			1	0.1
KPC-17	1			1	0.1
KPC-20	3			1	0.1
KPC-96 ^a	96	32	34.8	64	6.4
SMI	3	1	0.3	2	0.2
SMI-2	1	1	0.3		
SMI-4	2			2	0.2
OXA	122	36	4.3	86	17.6
OXA-27	1			1	0.1
OXA-48	119	16	4.3	85	17.1
OXA-102	1			1	0.1
OXA-232	1			1	0.1
OXA-244	1			1	0.1
Dualite carbapenemase	26			26	2.8
KPC+MBL	4			4	0.4
KPC-2, NDM-1	1			1	0.1
KPC-3, NDM-1	1			1	0.1
KPC-3, VIM-1	1			1	0.1
KPC-12, NDM-1	1			1	0.1
MIR+OXA-48	19			19	2.1
NDM-1, OXA-232	10			10	1.1
NDM-1, OXA-48	5			5	0.5
NDM-6, OXA-232	2			2	0.2
VIM-1, OXA-48	2			2	0.2
KPC+OXA-48	3			3	0.3
KPC-3, OXA-48	3			3	0.3
Negative	291	124	25.2	167	15.0
Not tested	36	21	0.3	5	0.1

Abbreviations: (SB), carbapenem-resistant beta-lactamase; (NDM) nitrogenase metallo-beta-lactamase; (KPC), K. pneumoniae carbapenemase; (MIR), metallo-beta-lactamase; (NDM), New Delhi metallo-beta-lactamase; (OXA), oxalidase.

^aSequence homology was not performed. Isolates were tested using a multiplex PCR and sequenced using Sanger.

6.2. Annexe 2 : Recommandations du HCSP pour le contrôle de la transmission croisée des BHRé en fonction de la situation épidémiologique et de la prise en charge du patient à son admission, d'après l'actualisation de 2019 des recommandations à la maîtrise de la diffusion des BHRé de l'HCSP (284)

Tableau de synthèse 1 : Mesures de contrôle de la transmission croisée selon les modalités de prise en charge du patient porteur depuis son admission et selon la situation épidémiologique

Situation épidémiologique	POC dès l'admission	Retard à la mise en place des POC	Épisème	
	Admission d'un patient connu porteur ou patient hospitalisé à l'échange	Porteur pris en charge en précautions standard à son admission (déclarer le forfait)	Ne connu ni cas déclarés	
Précautions d'hygiène	Chambre individuelle avec WC + POC*	Chambre individuelle avec WC + POC	Chambre individuelle avec WC + POC	
Porteur	Organisation des soins Selon l'analyse de risque : - Personnel dédié - Renfort en personnel - Marche en avant	Selon l'analyse de risque : - Personnel dédié - Renfort en personnel - Marche en avant	Trois secteurs dédiés avec personnels dédiés : - secteur porteurs, - secteur contact, - secteur indemnes (receveurs admis)	
	Admissions	Poursuivies	Poursuivies, entrants interdits selon statut vers secteurs porteurs, contacts ou indemnes	
	Précautions d'hygiène	PS**	PS	PS dans le secteur dédié
Patient contact	Dépistages	Hebdomadaires tant que le porteur est présent. Puis un dépistage hors exposition (idéalement après 4 à 7 jours ou à la sortie du contact), puis arrêt.	Hebdomadaires tant que l'épidémie n'est pas contrôlée et tant qu'au moins un porteur est présent.	
	Technique dépistage	Culture	Puis au moins 3 dépistages hebdomadaires hors exposition.	
	Transfert des contacts	Possible sans restriction.	Si transfert, au moins 2 dépistages hebdomadaires hors exposition. Si le 1 ^{er} dépistage est réalisé moins de 48 heures après l'arrêt de l'exposition, réaliser 3 dépistages.	Puis au moins 3 dépistages hebdomadaires hors exposition.
	Précautions d'hygiène si transfert	PS	PCR souhaitable pour le 1 ^{er} dépistage (ou à défaut culture), puis culture.	PCR ou culture
	Nonhospitalisation	Précautions standard et pas de dépistage	Possible après au moins un dépistage négatif des contacts présents dans l'unité.	Seulement si nécessaire et après au moins un dépistage négatif. Sans restriction après 3 dépistages négatifs hors exposition.
Identification microbienne en cas de réadmission	Uniquement le porteur.	Chambre individuelle + POC jusqu'à au moins 2 dépistages négatifs hors exposition.	Chambre individuelle + POC jusqu'à au moins 3 dépistages négatifs hors exposition.	
Antibiotiques	Précautions standard et pas de dépistage	Précautions standard et pas de dépistage	POC jusqu'à au moins 3 dépistages négatifs hors exposition.	
Antibiotiques	Uniquement le porteur.	Limités au strict nécessaire. Après avis référent.	Limités au strict nécessaire. Après avis référent.	

*POC : Précautions complémentaires contact, **PS : précautions standard.

7. Bibliographie

1. Résistance aux antimicrobiens [Internet]. [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
2. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 12 févr 2022;399(10325):629-55.
3. L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques [Internet]. [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
4. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. mars 2012;18(3):268-81.
5. Thiercelin M, Jouhaud L. Sur un diplocoque saprophyte de l'intestin susceptible de devenir pathogene. *CR Soc Biol*. 1899;5(26971.2).
6. Andrewes FW, Horder TJ. A STUDY OF THE STREPTOCOCCI PATHOGENIC FOR MAN. *The Lancet*. 15 sept 1906;168(4333):708-13.
7. Murray BE. The life and times of the Enterococcus. *Clin Microbiol Rev*. janv 1990;3(1):46-65.
8. Schleifer KH, Kilpper-Balz R. Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the Genus *Enterococcus* norn. rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. :4.
9. Hayden MK. Insights into the epidemiology and control of infection with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. oct 2000;31(4):1058-65.
10. Noskin GA, Stosor V, Cooper I, Peterson LR. Recovery of vancomycin-resistant enterococci on fingertips and environmental surfaces. *Infect Control Hosp Epidemiol*. oct 1995;16(10):577-81.
11. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis*. 16 août 2006;6:130.
12. Oprea SF, Zervos MJ. Enterococcus and its Association with Foodborne Illness. In: Simjee S, éditeur. *Foodborne Diseases* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2007 [cité 26 déc 2022]. p. 157-74. (Infectious Disease). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-501-5_6
13. Aguilar-Galvez A, Dubois-Dauphin R, Destain J, Campos D, Thonart P. Les entérocoques : avantages et inconvénients en biotechnologie (synthèse bibliographique). *Biotechnol Agron Soc Env*. 2012;10.

14. Ghrairi T, Frere J, Berjeaud JM, Manai M. Purification and characterisation of bacteriocins produced by *Enterococcus faecium* from Tunisian rigouta cheese. *Food Control*. 2008;19(2):162-9.
15. Fao R, Consulta de Expertos FAO/OMS sobre Evaluacion de las Propiedades Suludables y Nutricionales de los Probioticos en los Alimentos incluida la L en P con BV del AL spa 1 4 O 2001 C, Oms G, Grupo de Trabajo Conjunto FAO/OMS sobre Borrador de Directrices para la Evaluacion de los Probioticos en los Alimentos spa 30 Apr-1 May 2002 London O. Probioticos en los alimentos. Propiedades saludables y nutricionales y directrices para la evaluacion [Internet]. Rome (Italy) FAO/WHO; 2006 [cit  16 oct 2022]. Disponible sur: <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512e/a0512e00.pdf>
16. Graninger W, Ragette R. Nosocomial bacteremia due to *Enterococcus faecalis* without endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. juill 1992;15(1):49-57.
17. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. nov 2008;29(11):996-1011.
18. SPF. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, mai-juin 2017 [Internet]. [cité 24 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-mai-juin-2017>
19. Noskin GA, Peterson LR, Warren JR. *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* bacteremia: acquisition and outcome. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. févr 1995;20(2):296-301.
20. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Mir  JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 9 mars 2009;169(5):463-73.
21. Agudelo Higueta NI, Huycke MM. Enterococcal Disease, Epidemiology, and Implications for Treatment. In: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N,  diteurs. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection* [Internet]. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014 [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190429/>
22. Stevens MP, Edmond MB. Endocarditis due to vancomycin-resistant enterococci: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 oct 2005;41(8):1134-42.
23. Kristich CJ, Rice LB, Arias CA. Enterococcal Infection—Treatment and Antibiotic Resistance. In: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N,  diteurs. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection* [Internet]. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014 [cité 28 f vr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190420/>
24. Karchmer AW, Moellering RC, Watson BK. Susceptibility of various serogroups of streptococci to clindamycin and lincomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. f vr 1975;7(2):164-7.

25. Toala P, McDonald A, Wilcox C, Finland M. Susceptibility of group D streptococcus (enterococcus) to 21 antibiotics in vitro, with special reference to species differences. *Am J Med Sci.* déc 1969;258(6):416-30.
26. Jonas BM, Murray BE, Weinstock GM. Characterization of *emeA*, a *norA* Homolog and Multidrug Resistance Efflux Pump, in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2001;45(12):3574-9.
27. Zervos MJ, Schaberg DR. Reversal of the in vitro susceptibility of enterococci to trimethoprim-sulfamethoxazole by folinic acid. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 1985;28(3):446-8.
28. Raycroft RE, Zimmerman LN. NEW MODE OF GENETIC TRANSFER IN STREPTOCOCCUS FAECALIS VAR. LIQUEFACIENS. *J Bacteriol.* avr 1964;87:799-801.
29. Atkinson BA, Lorian V. Antimicrobial agent susceptibility patterns of bacteria in hospitals from 1971 to 1982. *J Clin Microbiol.* oct 1984;20(4):791-6.
30. Acar JF, Buu-Hoi AY. Resistance patterns of important gram-positive pathogens. *J Antimicrob Chemother.* avr 1988;21 Suppl C:41-7.
31. Burdett V, Inamine J, Rajagopalan S. Heterogeneity of tetracycline resistance determinants in *Streptococcus*. *J Bacteriol.* mars 1982;149(3):995-1004.
32. Burdett V. Streptococcal tetracycline resistance mediated at the level of protein synthesis. *J Bacteriol.* févr 1986;165(2):564-9.
33. McMurry LM, Park BH, Burdett V, Levy SB. Energy-dependent efflux mediated by class L (*tetL*) tetracycline resistance determinant from streptococci. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 1987;31(10):1648-50.
34. Yagi Y, Clewell DB. Plasmid-determined tetracycline resistance in *Streptococcus faecalis*: Tandemly repeated resistance determinants in amplified forms of pAM[α]1 DNA. 15 avr 1976 [cité 16 oct 2022]; Disponible sur: <http://deepblue.lib.umich.edu/handle/2027.42/21789>
35. Vollmer W, Blanot D, De Pedro MA. Peptidoglycan structure and architecture. *FEMS Microbiol Rev.* mars 2008;32(2):149-67.
36. Neuhaus FC, Baddiley J. A Continuum of Anionic Charge: Structures and Functions of d-Alanyl-Teichoic Acids in Gram-Positive Bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR.* déc 2003;67(4):686-723.
37. Yang H, Singh M, Kim SJ, Schaefer J. Characterization of the tertiary structure of the peptidoglycan of *Enterococcus faecalis*. *Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr.* 1 nov 2017;1859(11):2171-80.
38. Schleifer KH, Kandler O. Peptidoglycan types of bacterial cell walls and their taxonomic implications. *BACTERIOL REV.* :71.

39. Blaskovich MAT, Hansford KA, Butler MS, Jia Z, Mark AE, Cooper MA. Developments in Glycopeptide Antibiotics. *ACS Infect Dis.* 11 mai 2018;4(5):715-35.
40. Butler MS, Hansford KA, Blaskovich MAT, Halai R, Cooper MA. Glycopeptide antibiotics: Back to the future. *J Antibiot (Tokyo).* sept 2014;67(9):631-44.
41. Hollenbeck BL, Rice LB. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. *Virulence.* 15 août 2012;3(5):421-569.
42. Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev Anti Infect Ther.* oct 2014;12(10):1221-36.
43. Patel S, Preuss CV, Bernice F. Vancomycin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 16 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459263/>
44. Ahmed MO, Baptiste KE. Vancomycin-Resistant Enterococci: A Review of Antimicrobial Resistance Mechanisms and Perspectives of Human and Animal Health. *Microb Drug Resist.* juin 2018;24(5):590-606.
45. Cattoir V, Leclercq R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? *J Antimicrob Chemother.* 1 avr 2013;68(4):731-42.
46. Werner G, Coque TM, Hammerum AM, Hope R, Hryniewicz W, Johnson A, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Eurosurveillance.* 20 nov 2008;13(47):19046.
47. Dutka-Malen S, Blaimont B, Wauters G, Courvalin P. Emergence of high-level resistance to glycopeptides in *Enterococcus gallinarum* and *Enterococcus casseliflavus*. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 1994;38(7):1675-7.
48. Kristich CJ, Rice LB, Arias CA. Enterococcal Infection—Treatment and Antibiotic Resistance. In: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, éditeurs. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection* [Internet]. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014 [cité 28 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190420/>
49. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clin Microbiol Rev.* oct 2000;13(4):686-707.
50. Baptista M, Depardieu F, Courvalin P, Arthur M. Specificity of induction of glycopeptide resistance genes in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 1996;40(10):2291-5.
51. Arthur M, Quintiliani R. Regulation of VanA- and VanB-Type Glycopeptide Resistance in Enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2001;45(2):375-81.
52. Arthur M, Molinas C, Depardieu F, Courvalin P. Characterization of Tn1546, a Tn3-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium* BM4147. *J Bacteriol.* janv 1993;175(1):117-27.

53. Lai MH, Kirsch DR. Induction signals for vancomycin resistance encoded by the vanA gene cluster in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 1996;40(7):1645-8.
54. Arthur M, Molinas C, Dutka-Malen S, Courvalin P. Structural relationship between the vancomycin resistance protein VanH and 2-hydroxycarboxylic acid dehydrogenases. *Gene.* 15 juill 1991;103(1):133-4.
55. Bugg TD, Dutka-Malen S, Arthur M, Courvalin P, Walsh CT. Identification of vancomycin resistance protein VanA as a D-alanine:D-alanine ligase of altered substrate specificity. *Biochemistry.* 26 févr 1991;30(8):2017-21.
56. Reynolds PE, Depardieu F, Dutka-Malen S, Arthur M, Courvalin P. Glycopeptide resistance mediated by enterococcal transposon Tn1546 requires production of VanX for hydrolysis of D-alanyl-D-alanine. *Mol Microbiol.* sept 1994;13(6):1065-70.
57. Wu Z, Wright GD, Walsh CT. Overexpression, purification, and characterization of VanX, a D-, D-dipeptidase which is essential for vancomycin resistance in *Enterococcus faecium* BM4147. *Biochemistry.* 28 févr 1995;34(8):2455-63.
58. Clewell DB. Movable genetic elements and antibiotic resistance in enterococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* févr 1990;9(2):90-102.
59. Qu T ting, Zhang J li, Zhou Z hui, Wei Z qing, Yu Y song, Chen Y gang, et al. Heteroresistance to Teicoplanin in *Enterococcus faecium* Harboring the vanA Gene. *J Clin Microbiol.* déc 2009;47(12):4194.
60. Park IJ, Lee WG, Shin JH, Lee KW, Woo GJ. VanB Phenotype-vanA Genotype *Enterococcus faecium* with Heterogeneous Expression of Teicoplanin Resistance. *J Clin Microbiol.* sept 2008;46(9):3091-3.
61. Lee WG, Huh JY, Cho SR, Lim YA. Reduction in Glycopeptide Resistance in Vancomycin-Resistant Enterococci as a Result of vanA Cluster Rearrangements. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2004;48(4):1379-81.
62. Heaton MP, Discotto LF, Pucci MJ, Handwerger S. Mobilization of vancomycin resistance by transposon-mediated fusion of a VanA plasmid with an *Enterococcus faecium* sex pheromone-response plasmid. *Gene.* 24 mai 1996;171(1):9-17.
63. Bruand C, Le Chatelier E, Ehrlich SD, Jannièrè L. A fourth class of theta-replicating plasmids: the pAM beta 1 family from gram-positive bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 déc 1993;90(24):11668-72.
64. Zhu W, Murray PR, Huskins WC, Jernigan JA, McDonald LC, Clark NC, et al. Dissemination of an *Enterococcus* Inc18-Like vanA Plasmid Associated with Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2010;54(10):4314.

65. Werner G, Freitas AR, Coque TM, Sollid JE, Lester C, Hammerum AM, et al. Host range of enterococcal vanA plasmids among Gram-positive intestinal bacteria. *J Antimicrob Chemother.* févr 2011;66(2):273-82.
66. al-Obeid S, Billot-Klein D, van Heijenoort J, Collatz E, Gutmann L. Replacement of the essential penicillin-binding protein 5 by high-molecular mass PBPs may explain vancomycin-beta-lactam synergy in low-level vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* D366. *FEMS Microbiol Lett.* 1 févr 1992;70(1):79-84.
67. Périchon B, Courvalin P. VanA-Type Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2009;53(11):4580-7.
68. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, et al. Infection with Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Containing the vanA Resistance Gene. *N Engl J Med.* 3 avr 2003;348(14):1342-7.
69. Sujatha S, Praharaj I. Glycopeptide Resistance in Gram-Positive Cocci: A Review. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2012;2012:781679.
70. Quintiliani R, Courvalin P. Characterization of Tn1547, a composite transposon flanked by the IS16 and IS256-like elements, that confers vancomycin resistance in *Enterococcus faecalis* BM4281. *Gene.* 12 juin 1996;172(1):1-8.
71. Praharaj I, Sujatha S, Parija SC. Phenotypic & genotypic characterization of vancomycin resistant *Enterococcus* isolates from clinical specimens. *Indian J Med Res.* oct 2013;138(4):549-56.
72. Bender JK, Kalmbach A, Fleige C, Klare I, Fuchs S, Werner G. Population structure and acquisition of the vanB resistance determinant in German clinical isolates of *Enterococcus faecium* ST192. *Sci Rep.* 23 févr 2016;6(1):21847.
73. Launay A, Ballard SA, Johnson PDR, Grayson ML, Lambert T. Transfer of Vancomycin Resistance Transposon Tn1549 from *Clostridium symbiosum* to *Enterococcus* spp. in the Gut of Gnotobiotic Mice. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2006;50(3):1054-62.
74. Arthur M, Quintiliani R. Regulation of VanA- and VanB-Type Glycopeptide Resistance in *Enterococci*. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2001;45(2):375-81.
75. Dahl KH, Simonsen GS, Olsvik Ø, Sundsfjord A. Heterogeneity in the vanB Gene Cluster of Genomically Diverse Clinical Strains of Vancomycin-Resistant *Enterococci*. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 1999;43(5):1105-10.
76. Patel R, Uhl JR, Kohner P, Hopkins MK, Steckelberg JM, Kline B, et al. DNA Sequence Variation within vanA, vanB, vanC-1, and vanC-2/3 Genes of Clinical *Enterococcus* Isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 1998;42(1):202-5.

77. Arthur M, Depardieu F, Reynolds P, Courvalin P. Quantitative analysis of the metabolism of soluble cytoplasmic peptidoglycan precursors of glycopeptide-resistant enterococci. *Mol Microbiol.* 1996;21(1):33-44.
78. Evers S, Courvalin P. Regulation of VanB-type vancomycin resistance gene expression by the VanS(B)-VanR (B) two-component regulatory system in *Enterococcus faecalis* V583. *J Bacteriol.* 1996;178(5):1302-9.
79. Baptista M, Rodrigues P, Depardieu F, Courvalin P, Arthur M. Single-cell analysis of glycopeptide resistance gene expression in teicoplanin-resistant mutants of a VanB-type *Enterococcus faecalis*. *Mol Microbiol.* 1999;32(1):17-28.
80. Hayden MK, Trenholme GM, Schultz JE, Sahm DF. In vivo development of teicoplanin resistance in a VanB *Enterococcus faecium* isolate. *J Infect Dis.* mai 1993;167(5):1224-7.
81. Depardieu F, Courvalin P, Msadek T. A six amino acid deletion, partially overlapping the VanSB G2 ATP-binding motif, leads to constitutive glycopeptide resistance in VanB-type *Enterococcus faecium*. *Mol Microbiol.* 2003;50(3):1069-83.
82. Carias LL, Rudin SD, Donskey CJ, Rice LB. Genetic Linkage and Cotransfer of a Novel, vanB-Containing Transposon (Tn5382) and a Low-Affinity Penicillin-Binding Protein 5 Gene in a Clinical Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Isolate. *J Bacteriol.* sept 1998;180(17):4426-34.
83. Quintiliani R, Courvalin P. Conjugal transfer of the vancomycin resistance determinant vanB between enterococci involves the movement of large genetic elements from chromosome to chromosome. *FEMS Microbiol Lett.* 15 juin 1994;119(3):359-63.
84. Zheng B, Tomita H, Inoue T, Ike Y. Isolation of VanB-Type *Enterococcus faecalis* Strains from Nosocomial Infections: First Report of the Isolation and Identification of the Pheromone-Responsive Plasmids pMG2200, Encoding VanB-Type Vancomycin Resistance and a Bac41-Type Bacteriocin, and pMG2201, Encoding Erythromycin Resistance and Cytolysin (Hly/Bac). *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2009;53(2):735-47.
85. Lu JJ, Chang TY, Perng CL, Lee SY. The vanB2 Gene Cluster of the Majority of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Isolates from Taiwan Is Associated with the pbp5 Gene and Is Carried by Tn5382 Containing a Novel Insertion Sequence. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2005;49(9):3937-9.
86. Woodford N, Johnson AP, Morrison D, Speller DC. Current perspectives on glycopeptide resistance. *Clin Microbiol Rev.* oct 1995;8(4):585-615.
87. Naser SM, Vancanneyt M, Hoste B, Snauwaert C, Vandemeulebroecke K, Swings J. Reclassification of *Enterococcus flavescens* Pompei et al. 1992 as a later synonym of *Enterococcus casseliflavus* (ex Vaughan et al. 1979) Collins et al. 1984 and *Enterococcus saccharominimus* Vancanneyt et al. 2004 as a later synonym of *Enterococcus italicus* Fortina et al. 2004. *Int J Syst Evol Microbiol.* 1 févr 2006;56(2):413-6.

88. Watanabe S, Kobayashi N, Quiñones D, Hayakawa S, Nagashima S, Uehara N, et al. Genetic diversity of the low-level vancomycin resistance gene *vanC-2/vanC-3* and identification of a novel *vanC* subtype (*vanC-4*) in *Enterococcus casseliflavus*. *Microb Drug Resist* Larchmt N. mars 2009;15(1):1-9.
89. Panesso D, Abadía-Patiño L, Vanegas N, Reynolds PE, Courvalin P, Arias CA. Transcriptional Analysis of the *vanC* Cluster from *Enterococcus gallinarum* Strains with Constitutive and Inducible Vancomycin Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2005;49(3):1060-6.
90. Reynolds PE, Courvalin P. Vancomycin Resistance in Enterococci Due to Synthesis of Precursors Terminating in d-Alanyl-d-Serine. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2005;49(1):21-5.
91. Patel R, Uhl JR, Kohner P, Hopkins MK, Cockerill FR. Multiplex PCR detection of *vanA*, *vanB*, *vanC-1*, and *vanC-2/3* genes in enterococci. *J Clin Microbiol.* mars 1997;35(3):703-7.
92. Depardieu F, Foucault ML, Bell J, Dubouix A, Guibert M, Lavigne JP, et al. New Combinations of Mutations in VanD-Type Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, and *Enterococcus avium* Strains. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2009;53(5):1952-63.
93. Boyd DA, Miller MA, Mulvey MR. *Enterococcus gallinarum* N04-0414 Harbors a VanD-Type Vancomycin Resistance Operon and Does Not Contain a d-Alanine:d-Alanine 2 (*ddl2*) Gene. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2006;50(3):1067-70.
94. Depardieu F, Kolbert M, Pruul H, Bell J, Courvalin P. VanD-Type Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2004;48(10):3892-904.
95. Casadewall B, Courvalin P. Characterization of the *vanD* Glycopeptide Resistance Gene Cluster from *Enterococcus faecium* BM4339. *J Bacteriol.* juin 1999;181(12):3644-8.
96. Perichon B, Reynolds P, Courvalin P. VanD-type glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* BM4339. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 1997;41(9):2016-8.
97. Depardieu F, Reynolds PE, Courvalin P. VanD-Type Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* 10/96A. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2003;47(1):7-18.
98. Dalla Costa LM, Reynolds PE, Souza HAPHM, Souza DC, Palepou MFI, Woodford N. Characterization of a Divergent *vanD*-Type Resistance Element from the First Glycopeptide-Resistant Strain of *Enterococcus faecium* Isolated in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2000;44(12):3444-6.
99. AL Rubaye MTS, Janice J, Bjørnholt JV, Jakovljević A, Hultström ME, Sundsfjord A, et al. Novel genomic islands and a new *vanD*-subtype in the first sporadic VanD-type vancomycin resistant enterococci in Norway. *PLoS ONE.* 23 juill 2021;16(7):e0255187.
100. Patiño LA, Courvalin P, Perichon B. *vanE* Gene Cluster of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis* BM4405. *J Bacteriol.* déc 2002;184(23):6457-64.

101. Boyd DA, Cabral T, Van Caesele P, Wylie J, Mulvey MR. Molecular Characterization of the vanE Gene Cluster in Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis* N00-410 Isolated in Canada. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2002;46(6):1977-9.
102. Paulsen IT, Banerjee L, Myers GSA, Nelson KE, Seshadri R, Read TD, et al. Role of mobile DNA in the evolution of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Science.* 28 mars 2003;299(5615):2071-4.
103. Fines M, Perichon B, Reynolds P, Sahm DF, Courvalin P. VanE, a New Type of Acquired Glycopeptide Resistance in *Enterococcus faecalis* BM4405. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 1999;43(9):2161-4.
104. Reynolds PE, Courvalin P. Vancomycin Resistance in Enterococci Due to Synthesis of Precursors Terminating in d-Alanyl-d-Serine. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2005;49(1):21-5.
105. Boyd DA, Du T, Hizon R, Kaplen B, Murphy T, Tyler S, et al. VanG-Type Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis* Strains Isolated in Canada. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2006;50(6):2217-21.
106. Depardieu F, Bonora MG, Reynolds PE, Courvalin P. The vanG glycopeptide resistance operon from *Enterococcus faecalis* revisited. *Mol Microbiol.* 2003;50(3):931-48.
107. Ahmed MO, Baptiste KE. Vancomycin-Resistant Enterococci: A Review of Antimicrobial Resistance Mechanisms and Perspectives of Human and Animal Health. *Microb Drug Resist.* juin 2018;24(5):590-606.
108. McKessar SJ, Berry AM, Bell JM, Turnidge JD, Paton JC. Genetic Characterization of vanG, a Novel Vancomycin Resistance Locus of *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2000;44(11):3224-8.
109. Reynolds PE, Courvalin P. Vancomycin Resistance in Enterococci Due to Synthesis of Precursors Terminating in d-Alanyl-d-Serine. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2005;49(1):21-5.
110. Boyd DA, Willey BM, Fawcett D, Gillani N, Mulvey MR. Molecular Characterization of *Enterococcus faecalis* N06-0364 with Low-Level Vancomycin Resistance Harboring a Novel d-Ala-d-Ser Gene Cluster, vanL. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 2008;52(7):2667-72.
111. Xu X, Lin D, Yan G, Ye X, Wu S, Guo Y, et al. vanM, a New Glycopeptide Resistance Gene Cluster Found in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2010;54(11):4643-7.
112. Lebreton F, Depardieu F, Bourdon N, Fines-Guyon M, Berger P, Camiade S, et al. d-Ala-d-Ser VanN-Type Transferable Vancomycin Resistance in *Enterococcus faecium* ∇ . *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2011;55(10):4606-12.
113. Foucault ML, Depardieu F, Courvalin P, Grillot-Courvalin C. Inducible expression eliminates the fitness cost of vancomycin resistance in enterococci. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 28 sept 2010;107(39):16964-9.

114. Nomura T, Tanimoto K, Shibayama K, Arakawa Y, Fujimoto S, Ike Y, et al. Identification of VanN-Type Vancomycin Resistance in an *Enterococcus faecium* Isolate from Chicken Meat in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2012;56(12):6389-92.
115. Patel R, Piper K, Cockerill FR, Steckelberg JM, Yousten AA. The Biopesticide *Paenibacillus popilliae* Has a Vancomycin Resistance Gene Cluster Homologous to the Enterococcal VanA Vancomycin Resistance Gene Cluster. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2000;44(3):705-9.
116. Farrell DJ, Mendes RE, Ross JE, Sader HS, Jones RN. LEADER Program Results for 2009: an Activity and Spectrum Analysis of Linezolid Using 6,414 Clinical Isolates from 56 Medical Centers in the United States ▽. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2011;55(8):3684-90.
117. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective Endocarditis. *Circulation.* 14 juin 2005;111(23):e394-434.
118. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the Treatment of Multidrug-Resistant, Gram-Positive Infections: Experience from a Compassionate-Use Program. *Clin Infect Dis.* 15 janv 2003;36(2):159-68.
119. El Khoury J, Fishman J a. Linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in solid organ transplant recipients: report of a multicenter compassionate-use trial. *Transpl Infect Dis.* 2003;5(3):121-5.
120. Chong YP, Lee SO, Song EH, Lee EJ, Jang EY, Kim SH, et al. Quinupristin-dalfopristin versus linezolid for the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteraemia: efficacy and development of resistance. *Scand J Infect Dis.* juill 2010;42(6-7):491-9.
121. Bérenger R, Bourdon N, Auzou M, Leclercq R, Cattoir V. In vitro activity of new antimicrobial agents against glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* clinical isolates from France between 2006 and 2008. *Med Mal Infect.* août 2011;41(8):405-9.
122. Erlandson KM, Sun J, Iwen PC, Rupp ME. Impact of the more-potent antibiotics quinupristin-dalfopristin and linezolid on outcome measure of patients with vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 janv 2008;46(1):30-6.
123. Diaz L, Kiratisin P, Mendes RE, Panesso D, Singh KV, Arias CA. Transferable Plasmid-Mediated Resistance to Linezolid Due to cfr in a Human Clinical Isolate of *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 2012;56(7):3917-22.
124. Colomb-Cotinat M, Soing-Altrach S, Leon A, Savitch Y, Poujol I, Naas T, et al. Emerging extensively drug-resistant bacteria (eXDR) in France in 2018. *Médecine Mal Infect.* 1 nov 2020;50(8):715-22.
125. Rahim S, Pillai SK, Gold HS, Venkataraman L, Inglima K, Press RA. Linezolid-Resistant, Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Infection in Patients without Prior Exposure to Linezolid. *Clin Infect Dis.* 1 juin 2003;36(11):e146-8.

126. Eliopoulos GM, Wennersten CB, Gold HS, Moellering RC. In vitro activities in new oxazolidinone antimicrobial agents against enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 1996;40(7):1745-7.
127. Bostic GD, Perri MB, Thal LA, Zervos MJ. Comparative In Vitro and Bactericidal Activity of Oxazolidinone Antibiotics Against Multidrug-Resistant Enterococci 11Supported in part by the Pharmacia Upjohn Co., and by the William Beaumont Hospital Research Institute. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1 févr 1998;30(2):109-12.
128. Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J, Blumberg EA, Bompart F, Talbot GH, et al. The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother.* 1 janv 1999;44(2):251-61.
129. Lobritz M, Hutton-Thomas R, Marshall S, Rice LB. Recombination Proficiency Influences Frequency and Locus of Mutational Resistance to Linezolid in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2003;47(10):3318-20.
130. Moellering RC, Weinberg AN. Studies on antibiotic synergism against enterococci. *J Clin Invest.* déc 1971;50(12):2580-4.
131. Winston DJ, Emmanouilides C, Kroeber A, Hindler J, Bruckner DA, Territo MC, et al. Quinupristin/Dalfopristin Therapy for Infections Due to Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis.* 1 mai 2000;30(5):790-7.
132. Arias CA, Murray BE. Emergence and management of drug-resistant enterococcal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* oct 2008;6(5):637-55.
133. Mave V, Garcia-Diaz J, Islam T, Hasbun R. Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: is daptomycin as effective as linezolid? *J Antimicrob Chemother.* juill 2009;64(1):175-80.
134. Bethea JA, Walko CM, Targos PA. Treatment of vancomycin-resistant enterococcus with quinupristin/dalfopristin and high-dose ampicillin. *Ann Pharmacother.* juin 2004;38(6):989-91.
135. Freeman C, Robinson A, Cooper B, Mazens-Sullivan M, Quintiliani R, Nightingale C. In vitro antimicrobial susceptibility of glycopeptide-resistant enterococci. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1 janv 1995;21(1):47-50.
136. Donabedian SM, Perri MB, Vager D, Hershberger E, Malani P, Simjee S, et al. Quinupristin-Dalfopristin Resistance in *Enterococcus faecium* Isolates from Humans, Farm Animals, and Grocery Store Meat in the United States. *J Clin Microbiol.* sept 2006;44(9):3361-5.
137. Chow JW, Donabedian SM, Zervos MJ. Emergence of Increased Resistance to Quinupristin/Dalfopristin During Therapy for *Enterococcus faecium* Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 1 janv 1997;24(1):90-1.
138. Linden PK, Pasculle AW, Manez R, Kramer DJ, Fung JJ, Pinna AD, et al. Differences in Outcomes for Patients with Bacteremia Due to Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* or Vancomycin-Susceptible *E. faecium*. *Clin Infect Dis.* 1 avr 1996;22(4):663-70.

139. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P, Chaves RL, Johnson AP. A potential role for daptomycin in enterococcal infections: what is the evidence? *J Antimicrob Chemother.* 1 juin 2010;65(6):1126-36.
140. Poutsika DD, Skiffington S, Miller KB, Hadley S, Snyderman DR. Daptomycin in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in neutropenic patients. *J Infect.* 1 juin 2007;54(6):567-71.
141. Arias CA, Torres HA, Singh KV, Panesso D, Moore J, Wanger A, et al. Failure of Daptomycin Monotherapy for Endocarditis Caused by an *Enterococcus faecium* Strain with Vancomycin-Resistant and Vancomycin-Susceptible Subpopulations and Evidence of In Vivo Loss of the vanA Gene Cluster. *Clin Infect Dis.* 15 nov 2007;45(10):1343-6.
142. Mohr JF, Friedrich LV, Yankelev S, Lamp KC. Daptomycin for the treatment of enterococcal bacteraemia: results from the Cubicin® Outcomes Registry and Experience (CORE). *Int J Antimicrob Agents.* 1 juin 2009;33(6):543-8.
143. Stevens MP, Edmond MB. Endocarditis Due to Vancomycin-Resistant Enterococci: Case Report and Review of the Literature. *Clin Infect Dis.* 15 oct 2005;41(8):1134-42.
144. Schutt AC, Bohm NM. Multidrug-Resistant *Enterococcus faecium* Endocarditis Treated with Combination Tigecycline and High-Dose Daptomycin. *Ann Pharmacother.* 1 déc 2009;43(12):2108-12.
145. Jawetz E, Sonne M. Penicillin-Streptomycin Treatment of Enterococcal Endocarditis. *N Engl J Med.* 31 mars 1966;274(13):710-5.
146. Schwalbe RS, McIntosh AC, Qaiyumi S, Johnson JA, Johnson RJ, Furness KM, et al. In vitro activity of LY333328, an investigational glycopeptide antibiotic, against enterococci and staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 1996;40(10):2416-9.
147. Biavasco F, Vignaroli C, Lupidi R, Manso E, Facinelli B, Varaldo PE. In vitro antibacterial activity of LY333328, a new semisynthetic glycopeptide. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 1997;41(10):2165-72.
148. Patel R, Rouse MS, Piper KE, Cockerill FR, Steckelberg JM. In Vitro Activity of LY333328 Against Vancomycin-Resistant Enterococci, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, and Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* 11 Presented in part at the 1996 American Society for Microbiology's, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, LA. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1 févr 1998;30(2):89-92.
149. Arias CA, Mendes RE, Stilwell MG, Jones RN, Murray BE. Unmet Needs and Prospects for Oritavancin in the Management of Vancomycin-Resistant Enterococcal Infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 avr 2012;54(Suppl 3):S233-8.
150. Norris AH, Reilly JP, Edelstein PH, Brennan PJ, Schuster MG. Chloramphenicol for the Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococcal Infections. *Clin Infect Dis.* 1 mai 1995;20(5):1137-44.

151. Okamoto R, Okubo T, Inoue M. Detection of genes regulating beta-lactamase production in *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 1996;40(11):2550-4.
152. Laverde Gomez JA, van Schaik W, Freitas AR, Coque TM, Weaver KE, Francia MV, et al. A multiresistance megaplasmid pLG1 bearing a hylEfm genomic island in hospital *Enterococcus faecium* isolates. *Int J Med Microbiol.* 1 févr 2011;301(2):165-75.
153. Papanicolaou GA, Meyers BR, Meyers J, Mendelson MH, Lou W, Emre S, et al. Nosocomial Infections with Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* in Liver Transplant Recipients: Risk Factors for Acquisition and Mortality. *Clin Infect Dis.* 1 oct 1996;23(4):760-6.
154. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococci. *Am J Med.* mars 1997;102(3):284-93.
155. Brandt CM, Rouse MS, Laue NW, Stratton CW, Wilson WR, Steckelberg JM. Effective Treatment of Multidrug-Resistant Enterococcal Experimental Endocarditis with Combinations of Cell Wall-Active Agents. *J Infect Dis.* 1 avr 1996;173(4):909-13.
156. Eliopoulos GM, Wennersten CB, Cole G, Moellering RC. In vitro activities of two glycylicyclines against gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 1994;38(3):534-41.
157. Tsai HY, Liao CH, Chen YH, Lu PL, Huang CH, Lu CT, et al. Trends in Susceptibility of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* to Tigecycline, Daptomycin, and Linezolid and Molecular Epidemiology of the Isolates: Results from the Tigecycline In Vitro Surveillance in Taiwan (TIST) Study, 2006 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2012;56(6):3402-5.
158. Kessel J, Bender J, Werner G, Griskaitis M, Herrmann E, Lehn A, et al. Risk factors and outcomes associated with the carriage of tigecycline- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Infect.* 1 févr 2021;82(2):227-34.
159. Piddock LJ. New quinolones and gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 1994;38(2):163-9.
160. Burney S, Landman D, Quale JM. Activity of clinafloxacin against multidrug-resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 1994;38(7):1668-70.
161. Quale JM, Landman D, Mobarakai N. Treatment of experimental endocarditis due to multidrug resistant *Enterococcus faecium* with ciprofloxacin and novobiocin. *J Antimicrob Chemother.* 1 nov 1994;34(5):797-802.
162. Landman D, Mobarakai NK, Quale JM. Novel antibiotic regimens against *Enterococcus faecium* resistant to ampicillin, vancomycin, and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 1993;37(9):1904-8.
163. French P, Venuti E, Fraimow HS. In vitro activity of novobiocin against multiresistant strains of *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 1993;37(12):2736-9.

164. Collins LA, Eliopoulos GM, Wennersten CB, Ferraro MJ, Moellering RC. In vitro activity of ramoplanin against vancomycin-resistant gram-positive organisms. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 1993;37(6):1364-6.
165. Johnson CC, Taylor S, Pitsakis P, May P, Levison ME. Bactericidal activity of ramoplanin against antibiotic-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 1992;36(10):2342-5.
166. Shonekan D, Mildvan D, Handwerger S. Comparative in vitro activities of teicoplanin, daptomycin, ramoplanin, vancomycin, and PD127,391 against blood isolates of gram-positive cocci. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 1992;36(7):1570-2.
167. Moellering RC Jr, Wennersten C. Therapeutic Potential of Rifampin in Enterococcal Infections. *Rev Infect Dis.* 1 juill 1983;5(Supplement_3):S528-32.
168. Whitman MS, Pitsakis PG, Zausner A, Livornese LL, Osborne AJ, Johnson CC, et al. Antibiotic treatment of experimental endocarditis due to vancomycin- and ampicillin-resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 1993;37(10):2069-73.
169. Shrestha NK, Chua JD, Tuohy MJ, Wilson DA, Procop GW, Longworth DL, et al. Antimicrobial Susceptibility of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*: Potential Utility of Fosfomycin. *Scand J Infect Dis.* janv 2003;35(1):12-4.
170. Perri MB, Hershberger E, Ionescu M, Lauter C, Zervos MJ. In vitro susceptibility of vancomycin-resistant enterococci (VRE) to fosfomycin. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1 avr 2002;42(4):269-71.
171. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med.* 21 juill 1988;319(3):157-61.
172. Directive Européenne n°97-6 du 30 janvier 1997 DE LA COMMISSION N0 976 MODIFIANT LA DIRECTIVE 70524 CEE DU CONSEIL CONCERNANT LES ADDITIFS DANS L'ALIMENTATION DES ANIMAUX.
173. Bager F, Aarestrup FM, Madsen M, Wegener HC. Glycopeptide resistance in *Enterococcus faecium* from broilers and pigs following discontinued use of avoparcin. *Microb Drug Resist Larchmt N.* 1999;5(1):53-6.
174. Kempf I, Hellard G, Perrin-Guyomard A, Bruneau M, Sanders P, Leclercq R. Prevalence of high-level vancomycin-resistant enterococci in French broilers and pigs. *Int J Antimicrob Agents.* 1 sept 2008;32:463-4.
175. Willems RJL, 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.* juin 2005;11(6):821-8.
176. Kirst HA, Thompson DG, Nicas TI. Historical Yearly Usage of Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 1998;42(5):1303-4.

177. Lucet JC. Les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) : situation épidémiologique, mesures de contrôle actuelles et enjeux à venir. :5.
178. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, Huyen 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.* 28 déc 2000;343(26):1925-32.
179. Austin DJ, Bonten MJM, 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 U S A.* 8 juin 1999;96(12):6908-13.
180. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program [Internet]. JMI Laboratories. [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.jmilabs.com/sentry-surveillance-program/>
181. Pfaller MA, Cormican M, Flamm RK, Mendes RE, Jones RN. Temporal and Geographic Variation in Antimicrobial Susceptibility and Resistance Patterns of Enterococci: Results From the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–2016. *Open Forum Infect Dis.* 15 mars 2019;6(Suppl 1):S54-62.
182. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internet]. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>
183. Décret n°2001-671 du 26 juillet 2001 relatif à la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) - Légifrance [Internet]. [cité 24 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000579496>
184. Maugat S, Pontiès V, Colomb-Cotinat M, Soing-Altrach S, Subiros M, Bernet C, et al. Bilan 2001-2017 des signalements externes d'infections nosocomiales. Part des signalements impliquant une bactérie multirésistante, hautement résistante-émergente ou un clostridium difficile
185. Subiros M. Entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé en France : données épidémiologiques du signalement des infections nosocomiales, juillet 2001-juin 2015. :9.
186. E-sin : signalement externe des infections nosocomiales [Internet]. [cité 27 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/articles/e-sin-signalement-externe-des-infections-nosocomiales>
187. Lettre du signalement [Internet]. [cité 24 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/signalement-externe-des-infections-nosocomiales/lettre-du-signalement>
188. Janda JM, Abbott SL. The Changing Face of the Family Enterobacteriaceae (Order: “Enterobacterales”): New Members, Taxonomic Issues, Geographic Expansion, and New Diseases and Disease Syndromes. *Clin Microbiol Rev.* 24 févr 2021;34(2):e00174-20.

189. Louisiana Department of health, Infectious Disease Epidemiology Section. Enterobacteriaceae Manual. 21 juin 2018
190. Ashurst JV, Dawson A. Klebsiella Pneumonia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 31 déc 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519004/>
191. Seifi K, Kazemian H, Heidari H, Rezagholizadeh F, Saeed Y, Shirvani F, et al. Evaluation of Biofilm Formation Among Klebsiella pneumoniae Isolates and Molecular Characterization by ERIC-PCR. Jundishapur J Microbiol. 2 janv 2016;9(1):e30682.
192. Safa S. Caractérisation morphologique, biochimique et mutagénèse des Klebsiella pneumoniae au CHU de Constantine.
193. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. Front Microbiol. 1 avr 2019;10:539.
194. Sanchez GV, Master RN, Clark RB, Fyyaz M, Duvvuri P, Ekta G, et al. Klebsiella pneumoniae Antimicrobial Drug Resistance, United States, 1998–2010. Emerg Infect Dis. janv 2013;19(1):133-6.
195. Hormaeche E, Edwards PR. A Proposed Genus Enterobacter. Int Bull Bacteriol Nomencl Taxon. 1960;10(2):71-4.
196. Davin-Regli A, Lavigne JP, Pagès JM. Enterobacter spp.: Update on Taxonomy, Clinical Aspects, and Emerging Antimicrobial Resistance. Clin Microbiol Rev. 17 juill 2019;32(4):e00002-19.
197. Canada A de la santé publique du. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – Enterobacter spp. [Internet]. 2011 [cité 1 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/enterobacter.html>
198. Singh NK, Bezdán D, Checinska Sielaff A, Wheeler K, Mason CE, Venkateswaran K. Multi-drug resistant Enterobacter bugandensis species isolated from the International Space Station and comparative genomic analyses with human pathogenic strains. BMC Microbiol. 23 nov 2018;18(1):175.
199. Mueller M, Tainter CR. Escherichia Coli. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 3 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564298/>
200. Poirel L, Madec JY, Lupo A, Schink AK, Kieffer N, Nordmann P, et al. Antimicrobial Resistance in Escherichia coli. Microbiol Spectr. 12 juill 2018;6(4):6.4.14.
201. Wolff M, Joly-Guillou ML, Pajot O. Les carbapénèmes. Réanimation. sept 2009;18:S199-208.
202. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. mars 2010;54(3):969-76.

203. Bush K, Fisher JF. Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new β -lactamases from gram-negative bacteria. *Annu Rev Microbiol.* 2011;65:455-78.
204. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends Mol Med.* mai 2012;18(5):263-72.
205. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* oct 2005;18(4):657-86.
206. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* janv 2009;22(1):161-82, Table of Contents.
207. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci.* 10 avr 2018;115(15):E3463-70.
208. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care.* 2010;14(3):R113.
209. Doi Y, Paterson DL. Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Semin Respir Crit Care Med.* févr 2015;36(1):74-84.
210. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* oct 2011;17(10):1791-8.
211. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 16 mai 1980;289(1036):321-31.
212. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: Past, Present, and Future ∇ . *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2011;55(11):4943-60.
213. Sawa T, Kooguchi K, Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *J Intensive Care.* 2020;8:13.
214. Patel G, Bonomo R. "Stormy waters ahead": global emergence of carbapenemases. *Front Microbiol* [Internet]. 2013 [cité 7 nov 2022];4. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2013.00048>
215. Ahn C, Syed A, Hu F, O'Hara JA, Rivera JI, Doi Y. Microbiological features of KPC-producing *Enterobacter* isolates identified in a U.S. hospital system. *Diagn Microbiol Infect Dis.* oct 2014;80(2):154-8.
216. Robledo IE, Aquino EE, Vázquez GJ. Detection of the KPC gene in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* during a PCR-based nosocomial surveillance study in Puerto Rico. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2011;55(6):2968-70.

217. O'Hara JA, Hu F, Ahn C, Nelson J, Rivera JI, Pasculle AW, et al. Molecular Epidemiology of KPC-Producing *Escherichia coli*: Occurrence of ST131-fimH30 Subclone Harboring pKpQIL-Like IncFIIk Plasmid. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 2014;58(7):4234-7.
218. Castanheira M, Costello AJ, Deshpande LM, Jones RN. Expansion of Clonal Complex 258 KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Latin American Hospitals: Report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2012;56(3):1668-9.
219. Richter SN, Frasson I, Franchin E, Bergo C, Lavezzo E, Barzon L, et al. KPC-mediated resistance in *Klebsiella pneumoniae* in two hospitals in Padua, Italy, June 2009-December 2011: massive spreading of a KPC-3-encoding plasmid and involvement of non-intensive care units. *Gut Pathog.* 16 juill 2012;4(1):7.
220. Cuzon G, Naas T, Nordmann P. Functional characterization of Tn4401, a Tn3-based transposon involved in blaKPC gene mobilization. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2011;55(11):5370-3.
221. Stoesser N, Sheppard AE, Peirano G, Anson LW, Pankhurst L, Sebra R, et al. Genomic epidemiology of global *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Escherichia coli*. *Sci Rep.* 19 juill 2017;7(1):5917.
222. Wilson H, Török ME. Extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Microb Genomics.* 23 juill 2018;4(7):e000197.
223. Kitchel B, Rasheed JK, Endimiani A, Hujer AM, Anderson KF, Bonomo RA, et al. Genetic factors associated with elevated carbapenem resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2010;54(10):4201-7.
224. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2001;45(4):1151-61.
225. Kitchel B, Rasheed JK, Patel JB, Srinivasan A, Navon-Venezia S, Carmeli Y, et al. Molecular Epidemiology of KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolates in the United States: Clonal Expansion of Multilocus Sequence Type 258. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2009;53(8):3365-70.
226. Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med.* 27 juin 2005;165(12):1430-5.
227. Bradford PA, Bratu S, Urban C, Visalli M, Mariano N, Landman D, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 beta-lactamases in New York City. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 juill 2004;39(1):55-60.

228. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* sept 2013;13(9):785-96.
229. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* avr 2009;9(4):228-36.
230. Mojica MF, Bonomo RA, Fast W. B1-Metallo- β -Lactamases: Where Do We Stand? *Curr Drug Targets.* 2016;17(9):1029-50.
231. Kazmierczak KM, Rabine S, Hackel M, McLaughlin RE, Biedenbach DJ, Bouchillon SK, et al. Multiyear, Multinational Survey of the Incidence and Global Distribution of Metallo- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2016;60(2):1067-78.
232. Dortet L, Nordmann P, Poirel L. Association of the emerging carbapenemase NDM-1 with a bleomycin resistance protein in Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2012;56(4):1693-7.
233. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2009;53(12):5046-54.
234. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Worldwide dissemination of the NDM-type carbapenemases in Gram-negative bacteria. *BioMed Res Int.* 2014;2014:249856.
235. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis.* mai 2011;11(5):355-62.
236. Savard P, Gopinath R, Zhu W, Kitchel B, Rasheed JK, Tekle T, et al. First NDM-Positive *Salmonella* sp. Strain Identified in the United States ∇ . *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2011;55(12):5957-8.
237. Darley E, Weeks J, Jones L, Daniels V, Wootton M, MacGowan A, et al. NDM-1 polymicrobial infections including *Vibrio cholerae*. *Lancet Lond Engl.* 13 oct 2012;380(9850):1358.
238. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and Other Enterobacteriaceae: an Evolving Crisis of Global Dimensions. *Clin Microbiol Rev.* oct 2012;25(4):682-707.
239. Matsumura Y, Peirano G, Devinney R, Bradford PA, Motyl MR, Adams MD, et al. Genomic epidemiology of global VIM-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 1 août 2017;72(8):2249-58.
240. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis.* 15 févr 2017;215(Suppl 1):S28-36.

241. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo- β -Lactamases: the Quiet before the Storm? *Clin Microbiol Rev.* avr 2005;18(2):306-25.
242. Ito H, Arakawa Y, Ohsuka S, Wacharotayankun R, Kato N, Ohta M. Plasmid-mediated dissemination of the metallo-beta-lactamase gene blaIMP among clinically isolated strains of *Serratia marcescens*. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 1995;39(4):824-9.
243. Carrër A, Poirel L, Yilmaz M, Akan OA, Feriha C, Cuzon G, et al. Spread of OXA-48-encoding plasmid in Turkey and beyond. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2010;54(3):1369-73.
244. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2004;48(1):15-22.
245. Poirel L, Naas T, Nordmann P. Diversity, epidemiology, and genetics of class D beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2010;54(1):24-38.
246. Evans BA, Amyes SGB. OXA β -Lactamases. *Clin Microbiol Rev.* avr 2014;27(2):241-63.
247. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother.* juill 2012;67(7):1597-606.
248. N P, M G, R L, P V. Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: the state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. févr 2013 [cité 18 févr 2023];11(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23409822/>
249. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect.* 1 sept 2014;20(9):862-72.
250. Roberts JA, Kirkpatrick CMJ, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother.* juill 2009;64(1):142-50.
251. Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect.* 1 août 2011;17(8):1135-41.
252. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections: Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2014;58(4):2322-8.
253. Bulik CC, Nicolau DP. Double-Carbapenem Therapy for Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* ∇ . *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2011;55(6):3002-4.
254. Wiskirchen DE, Crandon JL, Nicolau DP. Impact of various conditions on the efficacy of dual carbapenem therapy against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents.* 1 juin 2013;41(6):582-5.

255. Zavascki AP, Bulitta JB, Landersdorfer CB. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 1 déc 2013;11(12):1333-53.
256. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-09). *J Antimicrob Chemother.* sept 2011;66(9):2070-4.
257. Bogdanovich T, Adams-Haduch JM, Tian GB, Nguyen MH, Kwak EJ, Muto CA, et al. Colistin-resistant, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae* belonging to the international epidemic clone ST258. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* août 2011;53(4):373-6.
258. Al-Agamy MH, Shibl AM, Elkhizzi NA, Meunier D, Turton JF, Livermore DM. Persistence of *Klebsiella pneumoniae* clones with OXA-48 or NDM carbapenemases causing bacteraemias in a Riyadh hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis.* juin 2013;76(2):214-6.
259. Lee J, Patel G, Huprikar S, Calfee DP, Jenkins SG. Decreased Susceptibility to Polymyxin B during Treatment for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection. *J Clin Microbiol.* mai 2009;47(5):1611-2.
260. Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother.* juin 2010;65(6):1119-25.
261. Lynch JP, Clark NM, Zhanel GG. Evolution of antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae (focus on extended spectrum β -lactamases and carbapenemases). *Expert Opin Pharmacother.* févr 2013;14(2):199-210.
262. Anthony KB, Fishman NO, Linkin DR, Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E. Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 févr 2008;46(4):567-70.
263. van Duin D, Cober ED, Richter SS, Perez F, Cline M, Kaye KS, et al. Tigecycline therapy for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) bacteriuria leads to tigecycline resistance. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* déc 2014;20(12):O1117-1120.
264. Sbrana F, Malacarne P, Viaggi B, Costanzo S, Leonetti P, Leonildi A, et al. Carbapenem-sparing antibiotic regimens for infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in intensive care unit. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mars 2013;56(5):697-700.
265. Di Carlo P, Gulotta G, Casuccio A, Pantuso G, Raineri M, Farulla CA, et al. KPC - 3 *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone infection in postoperative abdominal surgery patients in an intensive care setting: analysis of a case series of 30 patients. *BMC Anesthesiol.* 3 juill 2013;13:13.
266. Livermore DM, Warner M, Mushtaq S, Doumith M, Zhang J, Woodford N. What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin,

- fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. *Int J Antimicrob Agents*. mai 2011;37(5):415-9.
267. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. janv 2014;43(1):52-9.
268. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. janv 2010;10(1):43-50.
269. Li H, Estabrook M, Jacoby GA, Nichols WW, Testa RT, Bush K. In vitro susceptibility of characterized β -lactamase-producing strains tested with avibactam combinations. *Antimicrob Agents Chemother*. mars 2015;59(3):1789-93.
270. Sader HS, Farrell DJ, Castanheira M, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam tested against *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae with various resistance patterns isolated in European hospitals (2011-12). *J Antimicrob Chemother*. oct 2014;69(10):2713-22.
271. Castanheira M, Deshpande LM, Mendes RE, Canton R, Sader HS, Jones RN. Variations in the Occurrence of Resistance Phenotypes and Carbapenemase Genes Among Enterobacteriaceae Isolates in 20 Years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Open Forum Infect Dis*. 15 mars 2019;6(Supplement_1):S23-33.
272. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. sept 2013;13(9):785-96.
273. Ito H, Arakawa Y, Ohsuka S, Wacharotayankun R, Kato N, Ohta M. Plasmid-mediated dissemination of the metallo-beta-lactamase gene blaIMP among clinically isolated strains of *Serratia marcescens*. *Antimicrob Agents Chemother*. avr 1995;39(4):824-9.
274. Lascols C, Hackel M, Marshall SH, Hujer AM, Bouchillon S, Badal R, et al. Increasing prevalence and dissemination of NDM-1 metallo- β -lactamase in India: data from the SMART study (2009). *J Antimicrob Chemother*. sept 2011;66(9):1992-7.
275. Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, Canton R, Rossolini GM, Campos J, et al. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 18 nov 2010;15(46):19711.
276. Glasner C, Albiger B, Buist G, Tambić Andrasević A, Canton R, Carmeli Y, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 11 juill 2013;18(28):20525.

277. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2015;20(45).
278. Brolund A, Lagerqvist N, Byfors S, Struelens MJ, Monnet DL, Albiger B, et al. Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018. *Eurosurveillance.* 28 févr 2019;24(9):1900123.
279. Object object. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. [cité 1 mars 2023]; Disponible sur: https://core.ac.uk/reader/79427605?utm_source=linkout
280. SPF. Caractéristiques et évolution des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) isolées en France, 2012-2020 [Internet]. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/caracteristiques-et-evolution-des-souches-d-enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-epc-isolees-en-france-2012-2020>
281. HCSP. Maîtrise de la diffusion des BMR importées en France par des patients rapatriés ou ayant des antécédents d'hospitalisation à l'étranger [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2010 nov [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=201>
282. Recommandations nationales - Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact - Consensus formalisé d'experts - 2009.
283. HCSP. Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe) [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 juill [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372>
284. HCSP. Entérobactéries résistantes à la colistine : mesures pour les établissements de santé (complément) [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017 mai [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=616>
285. HCSP. Actualisation des recommandations relatives aux BHRe [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2019 déc [cité 22 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=758>
286. France. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (propias). Paris, juin 2015. 42 p
287. Société Française d'Hygiène Hospitalière. Actualisation des Précautions standard. Paris ; 2017 juin. Volume XXV - Hors série ; ISSN 1249-0075. 68 p.

288. World Health Organization. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cité 25 mai 2023]. 74 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259462>
289. Centers for Disease Control and Prevention. Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) Atlanta; 2015 nov. 24 p.
290. Haut Conseil de la Santé Publique. Prévention de la transmission croisée des "Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes" (BHRE). Paris, 2013. 77 p
291. Magiorakos AP, Burns K, Rodríguez Baño J, Borg M, Daikos G, Dumpis U, et al. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrob Resist Infect Control*. 15 nov 2017;6(1):113.
292. Centres Nationaux de Référence. Note technique : Détection des souches d'entérobactéries productrices d'une carbapénémase. Paris, 2018 juillet. 35p. Disponible sur: https://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/ressources/pages/Note_technique__EPC_v6_2_juillet2018.pdf
293. CNR Résistance aux antibiotiques - Modalités d'envoi des souches [Internet]. [cité 24 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/modalites-denvoi-des-souches-3.html>
294. CNR Résistance aux antibiotiques - Modalités d'envoi des souches [Internet]. [cité 24 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/modalites-denvoi-des-souches-1.html>
295. ANSM [Internet]. [cité 4 mai 2023]. Dossier thématique - L'antibiorésistance. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/les-antibiotiques/lantibioresistance>
296. Article R1413-79 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034686956
297. Décret n° 2017-129 du 3 février 2017 relatif à la prévention des infections associées aux soins. 2017-129 févr 3, 2017.
298. Société Française d'Hygiène Hospitalière. Infections associées aux soins. Paris ; 2010 juin. Volume XXV - Hygiènes ; ISSN 1249-0075. 84 p. Disponible sur: https://www.sf2h.net/wp-content/uploads/2010/06/SF2H_IAS-guide-d-aide-a-la-communication-2010-1.pdf
299. Evain S, Bourigault C, Juvin ME, Corvec S, Lepelletier D. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae digestive carriage at hospital readmission and the role of antibiotic exposure. *J Hosp Infect*. mai 2019;102(1):25-30.
300. Lepelletier D, Lucet JC, Astagneau P, Coignard B, Vaux S, Rabaud C, et al. Control of emerging extensively drug-resistant organisms (eXDRO) in France: a survey among infection preventionists from 286 healthcare facilities. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. août 2015;34(8):1615-20.

301. Dautzenberg MJD, Wekesa AN, Gniadkowski M, Antoniadou A, Giamarellou H, Petrikos GL, et al. The Association Between Colonization With Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae and Overall ICU Mortality: An Observational Cohort Study. *Crit Care Med.* juin 2015;43(6):1170-7.
302. Figueiredo S, Leblanc PE. BACTÉRIES HAUTEMENT RÉSISTANTES (BHR): QUELLES CONSÉQUENCES POUR L'ANESTHÉSISTE-RÉANIMATEUR ?



FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : GUILLOTEAU Prénom : William

Nom d'usage (martial ou autre) : /

Né(e) le 25/OCT/1997 à Mulhouse (68)

TITRE DE LA THÈSE :

LES BACTERIES HAUTEMENT RESISTANTES AUX ANTIBIOTIQUES EMERGENTES : ETAT
DES LIEUX ET IMPACT EN MILIEU HOSPITALIER

Date et lieu de la soutenance : 19/03/2024

N° d'ordre : _____

RÉSUMÉ :

Les Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe) sont apparues dans les années 1990 et qui sont devenues un véritable enjeu de santé publique. Les BHRe sont des bactéries commensales du tube digestif et concernent les Entérocoques Résistants aux Glycopeptides (ERG) et les Entérobactéries Productrices de Carbapénèmes (EPC). Ces résistances sont d'autant plus préoccupantes qu'elles sont en mesure d'être transmises à d'autres espèces et genres bactériens. Les BHRe, de par leurs localisations digestives, ont un fort risque de transmission croisée par contact en milieu hospitalier. Plusieurs épidémies ont déjà pu être recensées de par le monde, et notamment en France. Le but du présent document est donc de réaliser un état des lieux des connaissances sur les BHRe, leurs impacts en milieu hospitalier et de citer les dernières recommandations françaises concernant la maîtrise de ces antibiorésistances.

MOTS-CLÉS :

Maladie Infectieuses | Résistance aux antibiotiques | Prévention des infections | Contrôle des infections | Epidémiologie | BHRe | ERG | EPC | Recommandations

Nom du Directeur de Thèse : Dr Stéphanie DEBOSCKER