

L'ENTÉROCOQUE AU CHU DE CONSTANTINE ET SA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

LAOUAR H^(1,2), SMATI F^(1,2), BENLABED K^(1,2).

1) Faculté de Médecine de Constantine.

2) Service de Microbiologie, CHU de Constantine.

E-mail: lhoucine25@gmail.com

E-mail: kbenlabed@yahoo.fr

RÉSUMÉ :

Bien que les entérocoques soient relativement peu virulents, leur incidence dans les infections nosocomiales est en progression depuis les années 80. Ces bactéries, naturellement peu sensibles à de nombreux antibactériens, ont développé des résistances à la plupart des antibiotiques tels que les bêta-lactamines, les aminosides et récemment les glycopeptides. Cette étude a été entreprise pour évaluer la résistance aux antibiotiques des souches d'entérocoque isolées au CHU de Constantine. Ce travail a porté sur 349 souches d'entérocoque isolées de différents produits pathologiques collectés au Service de Microbiologie. L'identification a été réalisée essentiellement par des mini-galeries API20 STREP (Bio-Mérieux). La sensibilité aux antibiotiques a été déterminée par la technique de diffusion sur milieu gélosé selon les recommandations du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Les gènes conférant la résistance aux aminosides, aux cyclines, aux macrolides, aux glycopeptides et au triméthoprim ont été recherchés par PCR chez des souches résistantes à ces antibiotiques ou suspectées de l'être. Pour les résultats de notre étude, la majorité de nos souches est isolée des hémocultures (37%), des pus (26,1%) et des urines (13,8%). *E.faecalis* est l'espèce la plus fréquemment isolée (82%), suivi par *E.faecium* (16,6%). Les autres espèces : *E.casseliflavus*, *E.durans*, *E.hirae* et *E.avium* représentent moins de 2%. Toutes les souches d'*E.faecalis* de notre série sont sensibles à l'ampicilline contrairement à celles d'*E.faecium* qui y sont résistantes. Les taux de résistance aux antibiotiques des souches d'*E.faecalis* et d'*E.faecium* étaient respectivement: gentamicine 14,3% et 39,7%, érythromycine 75,9% et 96,6%, tétracycline 74,8% et 70,4%, chloramphénicol 33,2% et 24,1% et lévofloxacine 14,3% et 39,7%. Le gène *aac* (6')-Ie-aph (2'')-Ia a été caractérisé chez 40 souches sélectionnées pour leur résistance de haut à la gentamicine. Aucun des gènes responsables de la résistance aux glycopeptides (VanA, VanB, VanD, VanE et VanG) n'a été retrouvé. En conclusion: les souches et particulièrement celles d'*E.faecium* étaient très résistantes aux antibiotiques. L'utilisation massive de la vancomycine pour traiter les infections dues à cette espèce va inéluctablement conduire à l'émergence des entérocoques résistants à cet antibiotique.

Mots clés : Entérocoque, Antibiotiques, Résistance.

ABSTRACT: ENTEROCOCCI IN THE UNIVERSITY HOSPITAL CENTER OF CONSTANTINE AND ITS RESISTANCE TO ANTIBIOTICS.

Although the enterococci are relatively mildly virulent, their incidence in nosocomial infections is progressing since the eighties. These bacteria, naturally mildly susceptible to many antibacterials, have developed resistances to most of antibiotics such as beta-lactamines, aminoglycosides and recently the glycopeptides. This study was conducted in order to evaluate the antibiotics resistance of the enterococci strains isolated in the University Hospital of Constantine. This study was conducted on 349 strains of enterococci isolated from different pathologic samples collected in the department of Microbiology. The identification was performed using the API20 STREP kits (Bio-Mérieux) and according to some bacteriologic characteristics. The antibiotics susceptibility was determined by the disk diffusion method according to the CLSI (Clinical and Laboratory Standards institute) recommendations. The genes conferring resistance to aminoglycosides, to tetracyclines, to macrolides and to glycopeptides and trimethoprim were researched using PCR in the strains that were resistant or suspected to be. Results: the majority of ours strains were isolated from blood cultures (37%), pus (26,1%) and urine (13,8%). *E.faecalis* is the most frequently isolated species (82%), followed by *E.faecium* (16,6%). The other species: *E.casseliflavus*, *E.durans*, *E.hirae*, and *E.avium* represent less than 2%. All the strains of *E.faecalis* from our series are susceptible to ampicillin contrary to those of *E.faecium* which are resistant. The antibiotics resistance rates of *E.faecalis* and *E.faecium* strains were respectively: gentamicin 14.3% and 39.7%, erythromycin 75.9% and 96.6%, tetracycline 74.8% and 70.4%, chloramphenicol 33.2% and 24.1% and levofloxacin 14.3% and 39.7%. The gene *aac* (6')-Ie-aph (2'')-Ia was characterized in 40 strains selected for their high resistance to gentamicin. None of the genes responsible for glycopeptide resistance (VanA, VanB, VanD, VanE and VanG) were found. Conclusion: the strains and particularly those of *E.faecium* were very resistant to antibiotics. The massive usage of vancomycin for treating the infections due to this specie will inevitably lead to the emergence of vancomycin resistance.

Key words : Enterococcus, Antibiotics, Resistance.

INTRODUCTION

Longtemps considérés comme des commensaux du tube digestif, les entérocoques sont devenus des germes de plus en plus impliqués dans les infections nosocomiales à partir des années 1970-1980 [1]. Aux Etats-Unis, en 1984, ils occupaient la troisième place parmi les bactéries responsables d'infections nosocomiales après *E. coli* et le staphylocoque [2].

L'émergence et la transmission des entérocoques en milieu hospitalier semblent être favorisées par certains facteurs propres au genre *Enterococcus* comme sa capacité à coloniser les patients, le personnel et l'environnement ou sa résistance aux antibiotiques. Les facteurs de risques d'acquisition d'une infection à entérocoque rapportés par la majorité des études sont l'administration préalable d'antibiotiques, une hospitalisation supérieure à 15 jours, une maladie débilitante sous-jacente et des interventions instrumentales invasives [3,4]. Les deux espèces les plus fréquemment isolées en pathologie humaine sont *Enterococcus faecalis* (80 à 90 %) et *Enterococcus faecium* (5 à 15 %), les autres espèces comme *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. avium*, *E. durans*, *E. hirae* et *E. raffinosus* sont rarement isolées [5-7].

Les infections nosocomiales dues à ces germes sont essentiellement des infections urinaires, des surinfections des plaies chirurgicales ou d'escarres, des bactériémies, et des méningites post chirurgicales ou néonatales [1]. L'entérocoque est connu pour sa résistance remarquable aux antibiotiques, il est résistant aux céphalosporines et peu sensible aux aminosides et aux pénicillines. A ce fond de résistance naturelle, s'ajoute l'acquisition de plus en plus fréquente de résistance élevée à ces mêmes molécules et à d'autres antibiotiques limitant ainsi le choix des antibiotiques [8]. La résistance de haut niveau aux aminosides est décrite pour la première fois en France en 1979, chez *E. faecalis* et aux Etats-Unis en 1986 chez *E. faecium* [3]. Cette résistance de support plasmidique est inquiétante parce qu'elle abolit la synergie de ces antibiotiques avec les bêta-lactamines et les glycopeptides.

Des souches d'*E. faecalis* productrices de bêta-lactamases sont décrites en 1980, mais seulement dans certains pays comme les Etats-Unis, l'Argentine et le Liban [9,10]. La résistance la plus spectaculaire est celle qui concerne les glycopeptides, considérés comme des antibiotiques de dernier recours pour le traitement des infections à staphylocoques et à streptocoques, résistants aux bêta-lactamines. Les premières souches hospitalières de ERV (Entérocoque Résistant à la Vancomycine) sont rapportées en France en 1986 [11], il s'agissait d'isolement sporadique et en Grande Bretagne en 1987[12] dans un contexte épidémique. L'incidence de la résistance aux glycopeptides la plus élevée est observée dans les unités de soins intensifs aux Etats-Unis: 0,3% en 1989 à 28% en 2003 [13]. Actuellement, ces souches sont de plus en plus retrouvées dans notre pays et particulièrement dans les unités de soins intensifs. En Algérie, l'épidémiologie des infections à entérocoque reste mal connue à cause du peu d'intérêt que suscite cette bactérie pour les cliniciens, c'est pourquoi nous avons réalisé cette étude pour évaluer la résistance aux antibiotiques des souches d'entérocoque isolées au CHU de Constantine.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective à visée descriptive, réalisée au service de microbiologie du CHU de Constantine, sur une période allant de janvier 2005 à décembre 2009. Les prélèvements pathologiques en provenance des différents services de l'hôpital et de malades en consultation externe ont été réceptionnés au niveau de notre laboratoire, accompagnés d'une fiche de renseignements remplie par le médecin traitant.

Toutes les souches de notre étude ont été identifiées grâce à des mini-galeries API20 STREP (Bio-Mérieux) et par certains caractères spécifiques au genre entérocoque telles que la croissance sur milieu bile-esculine et sur milieux ordinaires, la présence d'une pyrrolidonyl arylamidase et la résistance aux céphalosporines. L'antibiogramme des souches a été réalisé par la méthode classique de diffusion en gélose selon les normes du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), et selon les normes du CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) pour certains antibiotiques. La recherche d'une bêta-lactamase à l'aide d'un disque de cefinase (BD BBL) a été systématique pour toutes nos souches d'entérocoque isolées. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de ampicilline et de la vancomycine ont été déterminées par la technique des bandelettes E-test (AB Biodisk) chez 90 souches (60 *E. faecalis* et 30 *E. faecium*) montrant des diamètres d'inhibitions légèrement diminués autour des disques de ces antibiotiques sur l'antibiogramme standard. Les méthodes génotypiques ont été réalisées au Centre National de Référence des entérocoques (CHU de Caen, France). Les gènes codant pour la résistance aux aminosides, aux cyclines, aux macrolides et aux glycopeptides ont été recherchés par PCR classique sur 40 souches (30 *E. faecalis* et 10 *E. faecium*), ceux codant pour la résistance au triméthoprim sur 28 souches d'*E. faecalis*. Ces souches sont choisies en fonction de leur résistance à ces antibiotiques sur l'antibiogramme standard.

RÉSULTATS

Le nombre total de souches d'entérocoque isolées sur les 5 années (de 2005 à 2009) est de 349 soit 2,7% de l'ensemble (12784) des bactéries isolées pendant cette période. L'entérocoque se place en quatrième position parmi les cocci à Gram positif après *Staphylococcus aureus*, les streptocoques et les staphylocoques à coagulase négative et occupe la dixième place parmi l'ensemble des bactéries colligées (Tableau I).

Tableau I. Fréquence des entérocoques parmi les germes isolés au CHU, années 2005 à 2009 (n=12784 souches).

Espèces	Nombre	Pourcentage
Bacilles à Gram négatif n=9881 souches (77,3 %)	<i>E.coli.</i>	3048
	<i>Klebsiella spp.</i>	1976
	<i>Pseudomonas spp.</i>	1373
	<i>Proteus spp.</i>	1119
	<i>Enterobacter spp.</i>	1114
	<i>Acinetobacter spp.</i>	722
	<i>Serratia spp.</i>	298
	<i>Salmonella spp.</i>	92
	<i>Citrobacter spp.</i>	81
	<i>Haemophilus spp.</i>	58
	<i>Staphylococcus aureus.</i>	1326
Cocci à Gram positif n=2866 souches (22,4%)	<i>Streptococcus spp.</i>	596
	<i>SNC*</i>	551
	<i>Enterococcus spp.</i>	349
	<i>Streptococcus pneumoniae.</i>	44
	<i>Autres espèces</i>	37
Total		12784
		100%

* SNC: *Staphylocoque à Coagulase Négative.*

E.faecalis est l'espèce la plus fréquemment isolée, il représente à lui seul 82% des souches retrouvées, il est suivi mais de loin par *E.faecium* (16.6 %). Les autres espèces rarement isolées comme *E.casseliflavus*, *E.durans*, *E.hirae* et *E.avium* représentent moins de 2% de l'effectif (Tableau II). La majorité des souches d'entérocoque est isolée chez les malades hospitalisés (91.1%) versus (8.9%) chez les patients en consultation externe. La répartition des entérocoques en fonction du type de prélèvement est la suivante : les hémocultures (37%), les pus (26.1%), les urines (13.8%), les ponctions (9.5%), les matériels (7.2%) le LCR (1.4%), les autres prélèvements (5.2%). Toutes les souches d'*E.faecalis* montrent une sensibilité constante à l'ampicilline ($\text{CMI} \leq 4 \mu\text{g/ml}$) contrairement à celles d'*E.faecium* qui y sont résistantes ($64 \leq \text{CMI} \leq 256 \mu\text{g/ml}$). Les glycopeptides, le linézolide et les furanes sont constamment actifs sur ces deux espèces.

Tableau II. Répartition des entérocoques isolés par espèces, années 2005 à 2009 (n=349souches).

Espèces	Nombre de souches	Pourcentage
<i>E.faecalis</i>	286	81,9 %
<i>E.faecium</i>	58	16,6 %
<i>E.casseliflavus</i>	2	0,6 %
<i>E.hirae</i>	1	0,3 %
<i>E.durans</i>	1	0,3 %
<i>E.avium</i>	1	0,3 %
TOTAL	349	100 %

La résistance aux autres antibiotiques est variable mais elle est plus importante chez l'espèce *E.faecium* que chez *E.faecalis*. Des taux de résistance (R+I) de 39.7 %, de 96.6 % et 74.1 % respectivement à la gentamicine, à l'érythromycine et à la lévofloxacine sont observés chez les souches d'*E.faecium* contre 14.3 %, 75.9 % et 23.8 % pour ces mêmes molécules chez *E.faecalis* (Tableau III et IV). Les autres espèces d'entérocoque sont sensibles à l'ampicilline et aux glycopeptides hormis l'espèce *E.casseliflavus* qui présente une résistance de bas niveau à la vancomycine.

Tableau III. Nombre et pourcentage de souches d'*E. faecalis* résistantes aux antibiotiques, années 2005 à 2009 (n=286souches).

Nom de l'antibiotique	Nombre (R+I)	%
Ampicilline	0	0
Gentamicine (Haute concentration)	41	14,3
Streptomycine (Haute concentration)	94	32,8
Kanamycine (Haute concentration)*	97	33,9
Erythromycine	217	75,9
Lincomycine*	286	100
Pristinamycine*	286	100
Tétracycline	214	74,8
Linézolide*	0	0
Vancomycine	0	0
Teicoplanine	0	0
Chloramphénicol*	95	33,2
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	104	36,4
Lévofloxacine	68	23,8
Nitrofurantoine**	0	0

R : résistant; I : intermédiaire; S : sensible; * Normes CA-SFM.

** Testée uniquement dans les infections urinaires.

Tableau IV. Nombre et pourcentage de souches d'*E. faecium* résistantes aux antibiotiques, années 2005 à 2009 (n=58souches).

Nom de l'antibiotique	Nombre (R+I)	%
Ampicilline	58	100
Gentamicine (Haute concentration)	23	39,7
Streptomycine (Haute concentration)	43	74,1
Kanamycine (Haute concentration)*	48	82,8
Erythromycine	56	96,6
Lincomycine*	52	89,7
Pristinamycine*	1	1,7
Tétracycline	41	70,7
Linézolide*	0	0
Vancomycine	0	0
Teicoplanine	0	0
Chloramphénicol*	14	24,1
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	25	43,1
Lévofloxacine	43	74,1
Nitrofurantoine**	0	0

La recherche, par la technique de PCR, des gènes conférant la résistance aux aminosides, aux cyclines, aux macrolides et au triméthoprim nous a permis de retrouver les résultats suivants: le gène *aac* (6')-Ie-aph (2'')-Ia codant pour l'enzyme bifonctionnelle, qui inactive tous les aminosides sauf la streptomycine, a été retrouvé chez les quarante souches (30 *E.faecalis* et 10 *E.faecium*) résistantes de haut niveau à la gentamicine. Ces souches sont résistantes à d'autres antibiotiques (95% d'entre elles sont également résistantes à la lévofloxacine) (Figure1). Le gène *ermB* (erythromycin ribosom methylase B) et le gène *tet M* (tetracycline resistance protein) ont été retrouvés chez ces souches qui sont respectivement de phénotype MLSB (Macrolide-lincosamide-streptogramin B) et résistantes à la tétracycline sur l'antibiogramme standard.

Parmi les quatre gènes conférant la résistance au triméthoprim (dfr A, dfr D, dfr F et dfr G), recherchés sur les 28 souches *E.faecalis* résistantes au cotrimoxazole, seules les gènes dfr F, dfr G et dfr F associé au dfr G ont été caractérisés respectivement chez 24 (85,7%), 2 (7,1%) et 2 (7,1%) souches. Aucun des gènes responsables de la résistance aux glycopeptides (VanA, VanB, VanD, VanE et VanG) n'a été caractérisé chez les 40 souches testées, et chez lesquelles nous avons noté des diamètres d'inhibition légèrement diminués autour du disque de vancomycine et/ou de teicoplanine (figure 1).

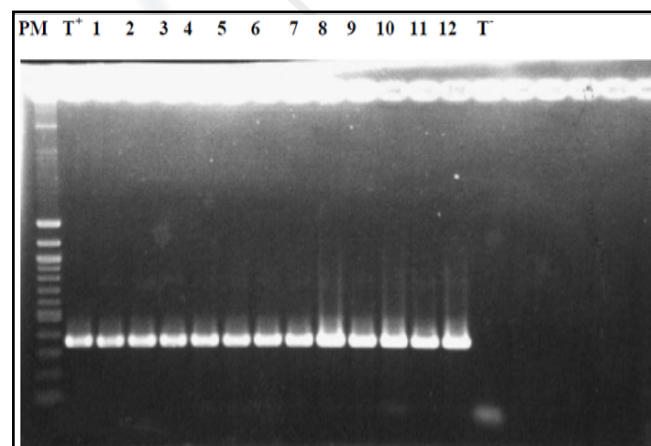


Figure 1. Electrophorèse sur gel d'agarose montrant l'amplification du gène *aac* (6')-Ie-aph (2'')-Ia.

DISCUSSION

Les entérocoques sont des bactéries ubiquitaires et commensales de la flore digestive humaine et animale. Ils colonisent également la peau, l'appareil urinaire et peuvent être retrouvés dans l'environnement. Chez l'homme, la concentration des entérocoques dans les selles est de l'ordre de 10^8 UFC par gramme [14]. Les espèces les plus fréquemment isolées au cours des infections par ces microorganismes sont en premier lieu *E. faecalis* suivi par *E. faecium* [5,7]. Dans notre série, *E. faecalis* est majoritaire (81.9 %), *E. faecium* représente 16,6 %, les autres espèces sont rares. Nos résultats sont comparables avec la plupart des travaux [9,14,15].

La majorité des souches d'entérocoques de notre série est isolée chez les malades hospitalisés (91.1%) contre 8.9% chez les patients en consultation externe, ceci peut être expliqué par le fait que ces bactéries sont peu virulentes, responsables d'un nombre restreint d'infections communautaires comme les infections urinaires ou intra abdominales, les bactériémies et les d'endocardites [16]. Mais, c'est au cours des infections nosocomiales que le rôle des entérocoques a considérablement augmenté ces dernières décennies [17]. En effet, ces bactéries font partie des six pathogènes à l'origine de deux tiers des infections nosocomiales : «ESKAPE» pour *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacteriaceae* [18]. Cette augmentation est liée en partie à l'utilisation de plus en plus fréquente des céphalosporines de troisième génération et des fluoroquinolones pour le traitement des infections nosocomiales [1,17]. Les entérocoques sont des bactéries intrinsèquement résistantes à de nombreux antibiotiques, leur PLP5 de faible affinité pour les bêta-lactamines est responsable de la résistance aux céphalosporines et de l'augmentation par un facteur de 10 à 100 fois des valeurs des CMI des pénicillines par rapport à celles des streptocoques. Toutes les souches d'*E. faecalis* de notre série sont sensibles à l'ampicilline. Les souches d'*E. faecalis* productrices de bêta-lactamases sont rares dans le monde, elles sont décrites uniquement aux Etats-Unis, en Argentine et au Liban mais pas en Europe [10,19,20]. Cette bêta-lactamase, exceptionnelle chez *E. faecium* [21], est le plus souvent associée à une résistance de haut niveau à la gentamicine [10,20]. En 2012, une équipe tunisienne rapporte le premier isolement de souches d'*E. faecalis* productrices d'une pénicillinase de type TEM-1 associée à des pompes d'efflux de type *mefA* et *msrA/msrB* [22]. Aucune de nos souches appartenant à l'espèce *E. faecalis* ou à *E. faecium* ne sécrète une bêta-lactamase.

Certains auteurs rapportent dans leurs séries des souches d'*E. faecalis* résistantes à l'ampicilline sans production de bêta-lactamases [23-25]. Quoique rares, ces souches résistantes par un mécanisme similaire à celui d'*E. faecium* représentent un problème thérapeutique lorsqu'elles sont, aussi, résistantes de haut niveau aux aminosides [23]. Contrairement à *E. faecalis*, toutes nos souches d'*E. faecium* sont résistantes à l'ampicilline avec des CMI qui varient entre 64 à 256 µg/ml. L'hyperproduction et les mutations affectant le gène de la PLP5 sont à l'origine de souches hautement résistantes [26,27]. Nos résultats sont proches de ceux de certaines séries, qui trouvent également des taux très élevés de résistance à l'ampicilline chez *Enterococcus faecium* [28-31]. A l'inverse, les données de certaines études faites en France, en Tunisie, au Liban et au Koweït rapportent des taux de résistance moins importants que les nôtres [32-35]. Cette résistance élevée peut s'expliquer par le fait que nos souches sont toutes isolées de malades hospitalisés en majorité dans les services de soins intensifs où la pression de sélection par les antibiotiques est importante. Cette situation grave re-

présente l'étape qui aboutit inéluctablement à l'émergence des ERV (Entérocoque Résistant à la Vancomycine) comme décrite dans certains travaux [36,37] et dont nous avons eu la certitude en 2011 quand 3 souches d'*E. faecium* résistantes à la vancomycine ont fait leur apparition dans notre CHU.

Dans notre étude, les résistances de haut niveau à la gentamicine sont de 14.3% chez *E. faecalis* et de 39.6 % chez *E. faecium*. Ces résultats sont proches de ceux rapportés par le Réseau National Algérien de Surveillance de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques dans son 11^{ème} rapport d'évaluation de 2009 qui retrouve un taux de résistance de 16.67% à la gentamicine et de 37% à la streptomycine chez *Enterococcus spp.* [38]. Certaines études comme celles réalisées par Soussy et al en France entre 1999-2000 [39], celle de Zouain et Araj au Liban [34] et celle de Udo et al au Koweït [35], rapportent des taux de résistance à la gentamicine, chez *E. faecalis*, de 16%, 19% et 14.7% respectivement, contrairement à l'étude de Bensalah et al menée en 2003 en Tunisie sur cette même espèce et qui retrouve un taux de résistance à la gentamicine de 37% [40]. Pour l'espèce *E. faecium*, nos résultats sont plus élevés que ceux des études sus-citées et ne diffèrent pas beaucoup de ceux de Abassi et al en Tunisie [41] qui rapportent un taux de résistance à la gentamicine de 33.6%. Le gène *aac(6')-Ie-aph(2'')*-Ia codant pour l'enzyme bifonctionnelle et conférant la résistance de haut niveau à la gentamicine et aux autres aminosides exceptée la streptomycine a été caractérisé par PCR chez 40 de nos souches (30 *E. faecalis* et 10 *E. faecium*), toutes résistantes à la gentamicine. Plusieurs études soulignent l'importance de cette enzyme dans la résistance aux aminosides, elle est le plus souvent retrouvée chez les souches d'entérocoque avec des CMI supérieures à 500µg/l [42-44]. Le taux de résistance élevé à la gentamicine chez les souches d'*E. faecium* de notre série (39.6%) représente un obstacle pour le traitement des infections graves dues à cette espèce quand une synergie avec un antibiotique agissant sur la paroi est nécessaire. Au cours de la période de notre étude, nous n'avons pas isolé de souches d'entérocoque résistantes aux glycopeptides mais à partir de l'année 2011, des souches d'*E. faecium* hautement résistantes à la vancomycine, de phénotype VanA, ont fait leur apparition dans notre CHU. Ces BHRé (Bactéries Hautement Résistantes émergentes) sont également résistantes à toutes les bêta-lactamines, aux fluoroquinolones, à l'érythromycine, à la tétracycline, au cotrimoxazole et à la gentamicine. La résistance aux glycopeptides est apparue pour la première fois en Europe en 1986 [12,13] puis aux Etats-Unis [45]. A partir de cette date, plusieurs pays à travers le monde signalent l'isolement d'entérocoques résistants à la vancomycine [46-52]. En Algérie, la première souche d'entérocoque résistant à la vancomycine est isolée en 2008 à l'Hôpital Central de l'Armée de Ain Nâadja à Alger [53]. Plusieurs hôpitaux algériens signalent à leur tour l'isolement de ces bactéries et dont le nombre ne cesse de croître [54,55]. Le risque principal de l'émergence des ERV est en fait lié à l'importance des infections à SARM dans les hôpitaux, en effet, le « co-portage » de SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline) et d'ERV représente un très haut risque de santé publique, les ERV sont capables de transmettre les gènes de résistance aux glycopeptides vers des SARM. Bien que ces souches soient rares dans le monde, les Etats-Unis rapportent, entre 2002 et 2006, sept cas d'infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la vancomycine par acquisition du gène VanA. Les patients hébergeaient, en même temps, une souche de SARM sensible à la vancomycine (souche réceptrice) et une souche d'ERV (souche donatrice) [56].

CONCLUSION

Les souches d'*E. faecium* de notre série présentent des niveaux de résistance élevés vis-à-vis de nombreux antibiotiques, le traitement des patients infectés par ces bactéries reposait essentiellement sur l'administration de la vancomycine. L'émergence des entérocoques résistants aux glycopeptiques, au cours de ces dernières décennies, dans plusieurs pays du monde y compris le notre, représente une menace mondiale car les possibilités thérapeutiques sont très réduites, voire inexistantes. L'isolement des patients infectés ou colonisés et l'application stricte et précoce de mesures d'hygiène restent des moyens de lutte efficaces contre ces BHR.

DATE D'ENVOI DE L'ARTICLE : 03/02/2019.

DATE D'ACCEPTATION : 26/02/2019.

DATE DE PUBLICATION : 15/03/2020.

RÉFÉRENCES

1. Leclercq R. Epidémiologie des infections nosocomiales à entérocoques. Med Mal Infect. 1994 ; 24, Spécial: 199-206.
2. Centers for Disease Contrôle and Prevention. CDC surveillance summaries, 1984. Morbid Mortal Weekly Rep. 1986 ; 35(Special Suppl.1): 17SS-29SS.
3. Axelrod P, Talbot GH. Risks factors for acquisition of gentamicin-resistant enterococci. A multivariate analysis. Arch Inter Med. 1989; 49: 1397-1401.
4. Korten V and Murray BE. The nosocomial transmission of enterococci. Curr Opin Infect Dis. 1993; 6: 498-505.
5. Ruoff K L, De La Maza L, Murtagh M J, Spargo J D, and Ferraro M J. Species identities of enterococci isolated from clinical specimens. J Clin Microbiol 1990; 28: 434-437.
6. Lewis C M and Zervos M J. Clinical manifestations of enterococcal Infection. Eur. J Clin Microbiol Infect. Dis. 1990; 9: 111-117.
7. Moellering R C Jr. Emergence of enterococcus as a significant pathogen. Clin Infect Dis. 1992; 14: 1173-1178.
8. Leclercq R. Les coques à Gram positif multirésistants aux antibiotiques : intérêt du linézolide. Med Mal Infect. 2002; 32: 449-459.
9. Murray BE. Beta-lactamase-producing enterococci. Antimicrob Agents Chemother. 1992; 36: 2355-2359.
10. Patterson JE, Masencar B L and Zervos M J. Characterization and comparison of two penicillinase-producing strains of *Streptococcus (Enterococcus) faecalis*. Antimicrob Agents Chemother. 1988; 32: 122-124.
11. Leclercq R, Derlot E, Duval J and Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Engl J Med. 1988; 319: 157-161.
12. Uttley A H C, Collins C H, Naidoo J and George R C. Vancomycin resistant enterococci. Lancet. 1988; 1: 57-58.
13. CDC: National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report. Data summary from January 1992 through June 2004, issued October. Am J Infect Control. 2004; 32: 470-485.
14. Huycke MM, Sahm DF and Gilmore MS. Multiple-drug resistant enterococci: the nature of the problem and agenda for the future. Emerg Infect Dis. 1998; 4: 239-249.
15. Arias CA, Murray BE. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. Nat Rev Microbiol. 2012; 10: 266-278.
16. Delamare C, Lameloise V, Lozniewski A, Perrin M, Baudin C, Sellies J, et al. Epidémiologie en réanimation médicochirurgicale d'*Enterococcus faecium* résistants aux glycopeptides (ERG) avec co-circulation de deux clones différents. Patho Biol. 2008; 56: 454-460.
17. Wolff M, Leclercq B. Infections nosocomiales à entérocoques en réanimation et en hématologie-oncologie. Med Mal Infect. 1994, Spécial: 191-198.
18. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESCAPE. J Infect Dis. 2008; 197: 1079-1081.
19. Murray BE, Mederski-Samaroj B. Transferable beta-lactamase. A new mechanism for *in vitro* penicillin resistance in *Streptococcus faecalis*. J Clin Invest. 1983; 72: 1168-1171.
20. Murray BE, Lopardo HA, Rubergillo EA, Frosolono M and Sing KV. Intrahospital Sread of a single gentamicin-resistant, β -lactamase-producing Strains of *Enterococcus faecalis* in Argentina. Antimicrob Agents Chemother. 1992; 36: 230-232.
21. Coudron PE, Markowitz SM and Wong S. Isolation of a β -lactamase -producing aminoglycoside-resistant strain of *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother. 1992; 36: 1125-1126.
22. Chouchani C, El Salabi A, Marrakchi R, Ferchichi L, Walsh TR. First report of *mef A* and *msrA/msrB* multidrug efflux pumps associated with *blaTEM-1* β -lactamase in *Enterococcus faecalis*. Int J Infect Dis. 2012; 16: 104-109.
23. Cernado E, Vicente MF, Diaz MD, Sanchez-carrillo C and Sanchez-Rubiales M. Caracterisation of clinical isolates of β -lactamase-negative highly Ampicillin-resistant *Enterococcus faecalis*. Antimicrob Agents Chemother. 1996; 40:2420-2422.
24. Signoretto CM, Boaretti M and Canepari P. Cloning, sequencing and expression in *Escherichia coli* of the low-affinity penicillin binding protein of *Enterococcus faecalis*. FEMS Lett. 1994; 123: 99-106.
25. Barisic Z, Pundo-polic V. Antibiotic resistance among enterococcal strains isolated from clinical specimen. Inter J Antimicrob Agents. 2000; 16: 65-68.
26. Grayson ML, Eliopoulos GM, Wennersten CB, Ruoff KL, De Girolomi PC, Ferraro MJ et al. Increasing resistance to β -lactam antibiotic among clinical isolates of *Enterococcus faecium* a 22 Year review at one institution. Antimicrob Agents Chemother. 1991; 35: 2180-2184.
27. Boyce JM, Opal SM, Potter-Bynoe G, LaForge RG, Zervos MJ, Furtado G et al. Emergence and nosocomial transmission of ampicillin-resistant enterococci. Antimicrob Agents Chemother. 1992; 36: 1036-1039.
28. Kaçmaz B, Akoy A. Antimicrobial resistance of enterococci in Turkey. Int J Antimicrob Agents. 2005; 25: 535-538.
29. Marcus N, Peled N, Yagupsky P. Rapid increase in the prevalence of antimicrobial drug resistance among enterococcal blood isolates in South Israel. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1997; 16: 913-915.
30. Protonatariou E, Dimitroulia E, Pournaras S, Pitiriga V, Sofiano D, Tsakris A. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* in Greece between 2002 and 2007. J Hosp Infect. 2010; 75: 225-227.
31. Melo-Cristino J. Antibacterial resistance in staphylococci and enterococci in 10 Portuguese hospitals in 1996 and 1997. POSGAR. Portuguese Study Group of Antimicrobial Resistance. Microb Drug Resist. 1998; 4: 319-324.
32. Bourdon N. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques chez les entérocoques en France. Journal des Anti-Infectieux. 2011; 13: 2-11.
33. Belhadj M, Boutiba-Benboubaker I, BenRedjeb S, Bouchami O. Molecular characterization of high-level ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* isolates from hospitalized patients in Tunis. Int J Antimicrob Agents. 2008; 32: 284-286.

34. Zouain MG, Araj GF. Antimicrobial resistance of enterococci in Lebanon. *Int J Antimicrob Chemother.* 2001; 17: 209-213.
35. Udo EE, Al-Sweih N, John P, Chugh TD. Antibiotic resistance of enterococci isolated at the teaching hospital in Kuwait. *Diag Microb Infect Dis.* 2002; 43: 233-238.
36. Galloway –Pena JR, Nallapareddy SR, Arias CA, Eliopoulos G M, and Barbara E. Murray BE. Analysis of clonality and antibiotic resistance among early clinical isolates of *Enterococcus faecium* in United States. *J Infect Dis.* 2009; 200: 1566-1573
37. Werner G, Coque TM, Hammerum AM, Hope RW, Hryniewicz W, Johnson AV et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Euro Surveill.* 2008; 13: 1-11.
38. MSPRH/OMS. Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques. 11ème Rapport d'évaluation (Janvier à Décembre 2009). 2010. 198 p. <http://www.sante.dz/aarn/documents/pdf/rapport11.pdf>
39. Soussy CJ, Leclercq R, Weber Ph, Maniot-Ville N, Dib C. Groupe d'Etude Multicentrique. Evaluation de la sensibilité aux antibiotiques des cocci à Gram positif isolés en France à l'hôpital et en pratique de ville en 1999-2000. 20ème RICA. 2000; 189 (résumé 282).
40. Bensalah D, Besbes M, Boutiba I, Greco A, Ghozzi R, Mahjoubi F et al. *Enterococcus faecalis*: a multicenter study on antibiotic resistance. *Tunis Med.* 2003; 81: 109-112.
41. Abassi MS, Achour W, Touati A, Benhassen A. *Enterococcus faecium* isolated from bone Marrow transplant patients in Tunisia. High prevalence of antimicrobial resistance and low pathogenic power. *Patho Biol.* 2009; 57: 268-271.
42. Udoo EE, Al-Sweih N, John P, Jacob LE and Mohanakrishnan S. Characterization of High-Level Aminoglycoside-Resistant enterococci in Kuwait Hospitals. *Microb drugs Resist.* 2004; 10: 139-145.
43. Feizabadi MM, Malek nejad P, Asgharzadeh A, Asadi S, Shokrzadeh L and Sayadi S. Prevalence of aminoglycoside-Modifying Enzyme genes Among Isolates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* in Iran. *Microb Drug Resist.* 2006; 12: 265-268
44. Del Campo R, Tenorio C, Rubia C, Castillo J, Torres C, Gomez-Lus R. Aminoglycoside-modifying enzymes in High-Level Streptomycin resistant *Enterococcus spp.* in Spain. *Inter J Antimicrob Agents* 2000; 15: 221-226.
45. Sahm DF, Kissenger J, Gilmore MS, Murray PR, Mulder R, Solliday J et al. *In vitro* susceptibility studies of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989; 33: 1588-1591.
46. Cetinkaya Y, Falk P and Mayhall G. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microb Rev.* 2000; 13: 686-707.
47. Fujita N, Yachimura M, Kamori T. First report of Isolation of High-Level Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* from a patient in Japon. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 42: 2150.
48. Dalla costa LM, Souza DC, Souza DC, Martins LTF, Zanella RC, Brandileone MC et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. First case in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 1998; 2: 160-163.
49. Marin E, Mera JR, Arduino RC, Correa AP, Coque TM, Stamboulia D et al. First report of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolated in Argentina. *Clin Infect Dis.* 1998; 26: 235-236.
50. Çolak D, Naas T, Gunseren F, Fortineau N, Ogunc D, Gultekin M, Nordmann P. First outbreak of vancomycin-resistant enterococci in tertiary hospital in Turkey. *J Antimicrob Chemother.* 2002; 50: 397-401.
51. Lior L, Litt M, Hockin J, Kennedy C, Jolley BA, Garcia M et al. Vancomycin-resistant enterococci on a renal ward in an Ontario hospital. *Can Commun Dis Rep.* 1999; 22: 125-128.
52. Koh TH, Hsu LY, Chiu LL, Lin RV. Emergence of epidemic clones of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Singapore. *J Hosp Infect.* 2006; 63: 234-236.
53. Aggoune N, Chabani A, Tiouit D, Naim M. Premier cas d'*Enterococcus faecalis* résistant à la vancomycine en Algérie. *Med Mal Infect.* 2008; 38: 557-558.
54. Djahmi N, Boutet-Dubois A, Nedjai S, Dekhil M, Sotto A, Lavigne JP. Epidémiologie moléculaire des entérocoques isolés au CHU d'Annaba en 2010. 31ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti infectieuse. 2011 :191 (résumé 447).
55. Hamidi M, Ammari H, Ghaffor M, Tali Maamer H, Rahal K, TalaKhir F et al. Emergence d'*Enterococcus faecium* résistants aux glycopeptides en Algérie: à propos d'un cas. 31ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti infectieuse. 2011: 192 (résumé 449).
56. Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB, McDonald LC, Wilkins MJ, Hageman JC. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006. *Clin Infect Dis.* 2008; 5: 668-674.