



HAL
open science

Bilan d'utilisation d'un système informatisé à 5 ans de suivi des patients porteurs et contact de bactéries hautement résistantes émergentes

Anaïs Colas

► **To cite this version:**

Anaïs Colas. Bilan d'utilisation d'un système informatisé à 5 ans de suivi des patients porteurs et contact de bactéries hautement résistantes émergentes. Sciences pharmaceutiques. 2020. hal-03298181

HAL Id: hal-03298181

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298181v1>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

2020

FACULTÉ DE PHARMACIE

MÉMOIRE du DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES de PHARMACIE

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 26 Octobre 2020

par Anaïs COLAS

née le 25 Juillet 1993

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR en PHARMACIE

**BILAN D'UTILISATION D'UN SYSTÈME INFORMATISÉ À 5
ANS DE SUIVI DES PATIENTS PORTEURS ET CONTACT
DE BACTÉRIES HAUTEMENT RÉSISTANTES
ÉMERGENTES**

Membres du Jury

Président :	Béatrice DEMORÉ	PU-PH, CHRU Nancy
Juges :	Arnaud FLORENTIN	MCU-PH, CHRU Nancy
	Sara ROMANO-BERTRAND	MCU-PH, CHU Montpellier
	Mathieu LLORENS	PH, CHR Metz-Thionville

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Référent vie associative

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Pierre DIXNEUF
 Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

Mariette BEAUD
 François BONNEAUX
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT ^H	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND ^H	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Natacha DREUMONT ^H	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^H	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A
LEUR AUTEUR ».

Remerciements :

À Madame le Professeur Béatrice Demoré, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Nancy et Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury et de co-diriger cette thèse. Pour votre disponibilité tout au long de ces études de pharmacie, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Arnaud Florentin, Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier en hygiène hospitalière, Faculté de Médecine de Nancy et Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail, de m'encadrer et m'enseigner l'hygiène hospitalière ces deux dernières années, je te remercie sincèrement.

À Madame le Docteur Sara Romano-Bertrand, Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier en microbiologie et hygiène hospitalière, Université de Montpellier, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres de ce jury, acceptez mes sincères remerciements.

À Monsieur le Docteur Mathieu Llorens, Praticien hospitalier en hygiène hospitalière, Centre Hospitalier Régional de Metz-Thionville

Je vous adresse ma vive reconnaissance pour avoir accepté de juger ce travail. Trouvez ici mes profonds remerciements.

À Madame le Docteur Julie Lizon, Praticien hospitalier en hygiène hospitalière, Centre Hospitalier Régional de Nancy

Pour ton encadrement, tes conseils avisés et ta bonne humeur au quotidien, sois assurée de ma reconnaissance.

À Madame Élodie Conrath, Analyste de données, Centre Hospitalier Régional de Nancy

Pour ta collaboration et ton aide précieuse tout au long de ce travail, je te remercie.

A tous les professionnels avec qui j'ai eu l'opportunité de collaborer

Pour tous les conseils et enseignements que vous m'avez prodigués, je vous remercie.

À ma famille, mes amis.

Table des matières

Listes des abréviations	5
Liste des figures.....	7
Liste des tableaux	9
Introduction	10
Partie 1 : Antibiorésistance.....	12
1 Histoire de l'antibiothérapie	12
2 Mécanismes d'action des antibiotiques	13
2.1 Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne	14
2.2 Inhibition de la synthèse protéique.....	14
2.3 Inhibition de la synthèse ou du fonctionnement de l'ADN	15
2.4 Altération membranaire	15
3 Antibiorésistance.....	16
3.1 Résistance acquise et résistance naturelle	16
3.2 Les mécanismes de la résistance acquise.....	17
3.2.1 Inactivation enzymatique de l'antibiotique	18
3.2.2 Modification de la cible.....	18
3.2.3 Diminution de la perméabilité	19
3.2.4 Efflux.....	19
3.3 Origine des résistances	19
3.3.1 Résistance chromosomique	19
3.3.2 Résistance extra-chromosomique	20
3.4 Antibiogramme et concentration minimale inhibitrice	22
Partie 2 : Les bactéries hautement résistantes émergentes	24
1 Bactéries multirésistantes	24
1.1 Définitions.....	24
1.2 Epidémiologie des BMR	24
2 Bactéries hautement résistantes émergentes.....	25
2.1 Définitions.....	25
2.2 Les entérobactéries productrices de carbapénèmase.....	26
2.3 Les entérocoques résistants aux glycopeptides.....	27
2.4 Epidémiologie des BHRe.....	29

2.5	Facteurs de risque d'acquisition	30
2.5.1	Lien avec l'étranger.....	30
2.5.2	Transmission croisée	32
2.5.3	Position des différentes organisations	32
3	Infections associées aux soins	33
Partie 3 : Prévention de la diffusion		35
1	Organisation de la lutte contre l'antibiorésistance.....	35
2	Prévention de la transmission croisée	36
2.1	Principe général.....	36
2.2	Les précautions standard	38
2.2.1	Hygiène des mains.....	38
2.2.2	Équipements de protection individuels	39
2.2.3	Hygiène respiratoire	39
2.2.4	Gestion des excréta	39
2.2.5	Gestion de l'environnement.....	40
2.2.6	Prévention des accidents d'exposition au sang	40
2.3	Les précautions complémentaires	41
3	Maitrise de la diffusion des BHRé.....	42
3.1	Prise en charge des patients porteurs	42
3.1.1	Dépistage.....	42
3.1.2	Mesures d'hygiène en milieu hospitalier	42
3.2	Prise en charge des patients contact	43
3.2.1	Niveaux de risque d'acquisition	43
3.2.2	Mesure d'hygiène en milieu hospitalier.....	43
3.2.3	Dépistage.....	44
3.3	Surveillance épidémiologique	45
3.3.1	Signalement externe	45
3.3.2	Signalement interne	46
3.3.3	Modalités de suivi des patients.....	46
3.3.4	Informatisation	47
Objectifs.....		49
Matériel et méthodes		50
1	Procédure institutionnelle de gestion des BHRé.....	50
1.1	Recherche de FDR à l'admission.....	50
1.2	Précautions à mettre en place	50

1.3	Politique de dépistage locale	50
1.3.1	Identification des patients contact	50
1.3.2	Dépistages	51
1.3.3	Négatation des patients contact.....	51
1.3.4	Inactivation des patients contact	51
1.4	Schéma synthétique des mesures à mettre en place.....	52
2	Base de données	53
2.1	Principe de fonctionnement	53
2.2	Recueil de données.....	53
2.2.1	Gestion des patients	53
2.2.2	Mouvements et séjours	54
2.2.3	Prélèvements	55
2.3	Diffusion des données	55
3	Lutte contre la diffusion des BHRé au CHRUN.....	56
3.1	Surveillance active et système d'alerte	56
3.1.1	Repérage des patients connus porteurs.....	56
3.1.2	Transfert d'un patient porteur	56
3.1.3	Identification d'un nouveau patient porteur	57
3.2	Investigation et analyse de risque.....	57
3.3	Alimentation de la BDD et signalements	57
3.4	Communication interne de l'information	58
3.5	Accompagnement.....	58
3.6	Suivi des patients contact	59
3.6.1	Suivi des mouvements	59
3.6.2	Suivi des dépistages	60
4	Matériel et méthodes.....	61
4.1	Type d'étude.....	61
4.2	Population et critères d'inclusion.....	61
4.3	Recueil de données.....	61
4.4	Aspects éthiques et réglementaires	61
4.5	Analyse.....	61
4.5.1	Consolidation des données	61
4.5.2	Description de la population	64
4.5.3	Tests statistiques	64
	Résultats.....	65
1	Description de la population	65

1.1	Patients porteurs	65
1.1.1	Effectifs	65
1.1.2	Caractéristiques démographiques	66
1.1.3	BHRe impliquées	66
1.1.4	Etude spatio-temporelle	70
1.1.5	Prélèvements bactériologiques	73
1.2	Patients contact	75
1.2.1	Effectifs	75
1.2.2	Espèces impliquées	76
1.2.3	Lieu d'exposition	78
1.2.4	Durée d'exposition	79
1.2.5	Suivi des patients contact	80
2	Etude des épisodes épidémiques	85
2.1	Type de BHRe impliqué	85
2.2	FDR individuels et mesures spécifiques d'hygiène	86
2.3	Durée	88
2.4	Patients contact et cas secondaires	88
2.4.1	Cas secondaires	88
2.4.2	Patients contact	90
2.4.3	Séjours-patient inactivés	91
2.4.4	Séjours-patient négativés	91
2.4.5	Séjours-patient toujours actifs	92
2.4.6	Comparaison de la réalisation des dépistages	93
	Discussion	94
	Conclusion et perspectives	104
	Annexes	105
	Bibliographie	107
	Résumé	116

Listes des abréviations

ADN	Acide Désoxyribonucléique
AES	Accident d'Exposition au Sang
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARN	Acide Ribonucléique
ARS	Agence Régionale de Santé
BDD	Base De Données
BGN	Bacille à Gram Négatif
BHRe	Bactérie Hautement Résistante émergente
BLSE	β -Lactamase à Spectre Étendu
BMR	Bactérie multirésistante
CDC	Centre for Disease Prevention and Control
CDS	Cadre de santé
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CHRUN	Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CNR	Centre National de référence de la Résistance aux antibiotiques
CPIAS	Centre de Prévention des Infections Associées aux Soins
DPI	Dossier Patient Informatisé
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EBLSE	Entérobactéries Productrices de β -Lactamase à Spectre Étendu
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EMA	European Medicines Agency, Agence Européenne du Médicament
EOH	Équipe Opérationnelle d'Hygiène
EPC	Entérobactérie Productrice de Carbapénèmase
EPI	Équipement de Protection Individuel
ERG	Entérocoque Résistant aux Glycopeptides
Et. Extérieur	Établissement extérieur

FDR	Facteur De Risque
FHA	Friction Hydroalcoolique
FQ	Fluoroquinolone
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique
IDE	Infirmier Diplômé d'État
JPE	Jour(s) Post-Exposition
MCO	Médecine Chirurgie Obstétrique
OXA	« <i>Oxacillinase</i> »
PAVM	Pneumopathies Acquisées sous Ventilation Mécanique
PC	Précautions Complémentaires
PCA	Précautions Complémentaires Air
PCC	Précautions Complémentaires Contact
PCG	Précautions Complémentaires Gouttelette
PDR	« <i>Pan-drug resistance</i> », panrésistance
PLP	Protéine Liant les Pénicillines
PS	Précautions Standard
PROPIAS	Programme National d'actions de prévention des Infections Associées aux Soins
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Méricilline
SC	Soins Continus
SF2H	Société Française d'Hygiène Hospitalière
SHA	Solution Hydroalcoolique
SI	Soins Intensifs
SPF	Santé Publique France
SPIADI	Surveillance et Prévention des Infections Associées aux Dispositifs Invasifs
UF	Unité Fonctionnelle
XDR	« <i>Extensively Drug Resistant</i> », bactérie ultrarésistance

Liste des figures

Figure 1 : Les modes d'action des antibiotiques (Inserm, 2018)	13
Figure 2 : La résistance aux antibiotiques (Santé Publique France, 2019)	17
Figure 3 : Cibles des antibiotiques et mécanismes de résistance (Emilie Cardot Martin, 2019)	18
Figure 4 : Les mécanismes de transfert horizontal (E yoko Furuya et Franklin D Lowy, 2006 (35))	22
Figure 5 : Évolution du pourcentage de souches d' <i>E. faecium</i> résistantes à la vancomycine en France (Atlas, ECDC)	29
Figure 6 : Évolution du pourcentage de souches de <i>K. pneumoniae</i> résistantes aux carbapénèmes en France (ECDC)	30
Figure 7 : Évolution du pourcentage de souches d' <i>E. coli</i> résistantes aux carbapénèmes en France (ECDC)	30
Figure 8 : Pourcentages de souches d' <i>E. faecium</i> résistantes à la vancomycine en Europe en 2018 (Atlas, ECDC)	31
Figure 9 : Pourcentages de souches de <i>K. pneumoniae</i> résistantes aux carbapénèmes en Europe en 2018 (Atlas, ECDC)	31
Figure 10 : Localisation des infections associées aux soins (ENP, 2017)	34
Figure 11 : Les mesures de prévention en hygiène hospitalière	37
Figure 12 : Conduite à tenir lors de la prise en charge d'un patient porteur excréteur	52
Figure 13 : Interface d'accueil de la BDD	53
Figure 14 : Formulaire de saisie d'un patient porteur	54
Figure 15 : Formulaire de saisie d'un prélèvement	55
Figure 16 : Formulaire de recherche du statut BHRe des patients sur l'intranet du CHRUN	56
Figure 17 : Couvertures des plaquettes d'information à destination du patient porteur, des patients contact et du personnel soignant	59
Figure 18 : Diagramme d'exclusion de l'étude descriptive des patients porteurs	65
Figure 19 : Pyramide des âges des patients porteurs lors de l'identification d'une BHRe	66
Figure 20 : Évolution du nombre de nouveaux porteurs de BHRe au cours du temps	67
Figure 21 : Répartition graphique des EPC selon l'espèce identifiée	68
Figure 22 : Évolution du nombre d'ERG identifiés au cours du temps	69

Figure 23 : Diagramme d'exclusion de l'étude spatio-temporelle des patients porteurs	70
.....
Figure 24 : Localisation des patients lors de l'identification du portage	70
Figure 25 : Antécédents d'hospitalisation des patients porteurs de BHRe	71
Figure 26 : Diagramme d'exclusion de l'étude des prélèvements bactériologiques	73
Figure 27 : Types d'infections recensées chez les patients porteurs de BHRe	74
Figure 28 : Diagramme d'exclusion de l'étude descriptive des patients contact	75
Figure 29 : Nombre de microorganismes auxquels ont été exposés les patients contact	76
.....
Figure 30 : Espèces d'EPC et résistances impliquées dans la génération de patients contact	77
.....
Figure 31 : Gènes de résistances des ERG impliqués dans la génération de patients contact	77
.....
Figure 32 : Localisation des patients contact lors de l'exposition à une BHRe	78
Figure 33 : Localisation des patients contact lors de l'exposition à une EPC	78
Figure 34 : Localisation des patients contact lors de l'exposition à un ERG	79
Figure 35 : Répartition du nombre de patients contact selon la durée d'exposition à une BHRe	80
.....
Figure 36 : Motifs d'inactivation des patients contact	81
Figure 37 : Réalisation des dépistages post-exposition	82
Figure 38 : Nombre de séjours-patient générés sur les deux périodes	84
Figure 39 : Durée des épisodes épidémiques	88
Figure 40 : Motifs d'inactivation des patients contact générés lors des épisodes épidémiques	91
.....
Figure 41 : Schémas de négativation des patients contact négatifs générés lors d'épisodes épidémiques	92
.....

Liste des tableaux

Tableau I : Les principaux types de carbapénèmase.....	26
Tableau II : Les principaux gènes de résistance des ERG	28
Tableau III : Types de carbapénèmase impliqués	68
Tableau IV : Délais d'identification (en jours)	72
Tableau V : Nombre d'infections et colonisations recensées chez les patients porteurs de BHRe.....	74
Tableau VI : Durée d'exposition des patients contact (en jours)	79
Tableau VII : Séjours-patients négatifs	81
Tableau VIII : Motifs de négatification des patients contact.....	82
Tableau IX : Séjours-patient encore actifs au 01/10/219	83
Tableau X : Suivi des patients contact, comparaison des deux périodes.....	85
Tableau XI : Description des épisodes épidémiques	86
Tableau XII : FDR et prise en charge du patient source lors des épisodes épidémiques	87
Tableau XIII : Délai d'identification des cas secondaires générés lors d'épisodes épidémiques (en jours)	90
Tableau XIV : Nombre de séjours d'exposition générés par épisode épidémique	90
Tableau XV : Séjours-patient générés lors d'épisodes épidémiques encore actifs au 01/10/219	92
Tableau XVI : Comparaison des séjours-patient selon le contexte d'exposition	93

Introduction

La diffusion de la résistance bactérienne constitue une menace de plus en plus inquiétante pour la population mondiale. Elle entraîne un allongement des durées d'hospitalisation et est responsable de plus de 25 000 morts chaque année en Europe. L'émergence de ce phénomène a initialement été compensée par le développement et l'utilisation de nouvelles molécules anti-infectieuses de spectre étendu. Mais rapidement, l'industrie pharmaceutique s'est essouffée dans ce domaine et de nouvelles souches résistantes aux derniers antibiotiques mis sur le marché sont apparues. Dans la prise en charge de certaines infections, l'arsenal thérapeutique efficace est de plus en plus réduit, avec parfois même des situations d'impasse thérapeutique. La gravité de la situation a fait de la lutte contre l'antibiorésistance une priorité en santé publique.

Parmi les bactéries résistantes, un groupe se démarque par son caractère émergent et son potentiel épidémique : les bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe). Il s'agit de bactéries commensales du tube digestif qui présentent des mécanismes de résistance transférables entre elles. Elles sont représentées par deux groupes : les entérobactéries productrices de carbapénèmases et les entérocoques résistants aux glycopeptides.

La maîtrise de leur diffusion, accélérée par l'utilisation croissante d'antibiotiques à large spectre, repose sur l'application de trois grands principes : les mesures d'hygiène, le signalement et la mise en place de mesures de prévention spécifiques. Ces mesures font l'objet de recommandations nationales émises par le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP). Il est préconisé de réaliser un suivi des patients porteurs mais également un suivi des patients pris en charge en même temps qu'un patient porteur : les patients contact. Afin d'identifier une éventuelle transmission croisée à partir du patient source, les patients contact doivent bénéficier de dépistages. Lorsque ces dépistages sont conduits selon une chronologie définie et reviennent négatifs ; il est admis que la transmission croisée n'a pas eu lieu. Le patient contact peut alors être négativé, soit retiré des listes de suivi.

Le HCSP recommande également l'utilisation d'un système informatisé pour faciliter le suivi des patients et notamment le suivi de leurs mouvements. En accord avec ces préconisations, l'équipe opérationnelle d'hygiène utilise un outil informatisé depuis 2014. Il prévoit le suivi des mouvements, mais également le suivi des dépistages des patients contact. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'apport d'un système informatisé dans la gestion quotidienne des BHRe.

Pour introduire ce travail nous aborderons le phénomène de l'antibiorésistance, les BHRé et la prévention de la transmission croisée. Nous présenterons ensuite la mise en place et les résultats de notre étude afin de conclure sur l'apport d'un outil informatisé dans le suivi des BHRé.

Partie 1 : Antibiorésistance

1 Histoire de l'antibiothérapie

Lorsque l'on aborde l'histoire de l'antibiothérapie, un élément marquant est souvent mentionné : la découverte fortuite de la pénicilline, molécule active sur des souches de staphylocoques. Pourtant, cette découverte réalisée par Alexander Fleming et ses collaborateurs à la fin des années 1920 s'inscrit dans un ensemble de travaux de recherche sur les maladies infectieuses débutés à la fin du siècle précédent par celui qui est considéré comme le père de la microbiologie : Louis Pasteur. A partir de 1860, il étudie les maladies infectieuses et affirme que leur origine provient de certains microorganismes. Il pense les premières mesures de prévention et entreprend la mise au point d'un procédé nouveau, la vaccination (1). Il ouvre alors la voie à de nombreux scientifiques. Au XX^{ème} siècle, le vaccin contre le Bacille de Calmette et Guérin (BCG), agent de la tuberculose responsable de milliers de morts, est expérimenté (2). Les recherches de Gaston Ramon et Pierre Descombey sur les anatoxines permettent la mise au point des vaccins contre la diphtérie et le tétanos (3,4).

En parallèle, des découvertes sur le plan thérapeutique sont réalisées. Le bactériologiste allemand Gerhard Domagk poursuit des travaux portant sur les propriétés bactéricides de colorants appelés sulfamides et découvre l'efficacité de l'un d'entre eux sur des souches de streptocoques. Le procédé de fabrication est breveté et le premier sulfamide antibactérien à visée systémique est commercialisé (5). Les sulfamides créent une révolution dans la prise en charge des maladies infectieuses, on parle alors de chimiothérapie et le prix Nobel de physiologie ou médecine est décerné à Domagk en 1939 (6). Leur mécanisme d'action, le blocage de la synthèse des folates, indispensable à la survie de la bactérie, ne sera élucidé qu'à la fin du XX^{ème} siècle (7).

La pénicilline n'est utilisée qu'à partir des années 1940, après la longue mise au point d'un procédé d'extraction, de purification et de production à grande échelle par le pharmacologue Howard Florey et le chimiste Ernst Chain (8). Fleming, Florey et Chain reçoivent le prix Nobel en 1945 pour leurs travaux et l'application thérapeutique de la pénicilline notamment sur les blessures des soldats de la Seconde Guerre Mondiale (9).

C'est ensuite Selman Waksman, au cours de ses travaux sur les bactéries du sol qui montre l'efficacité d'une substance isolée à partir d'une souche de *Streptomyces*, la streptomycine sur le bacille de Koch. Le Nobel lui est attribué en 1952 pour la découverte du premier antibiotique actif sur la tuberculose (10).

Entre 1940 et 1960, la mise au point de molécules antibiotiques s'accélère dont la majorité sont toujours utilisées aujourd'hui. Les tétracyclines, les fluoroquinolones, les macrolides, les céphalosporines et la vancomycine voient le jour. Leur utilisation se répand rapidement (11).

A partir de 1970, on observe un essouffement de l'industrie pharmaceutique dans le développement des anti-infectieux (12). Des travaux de recherches sont menés pour améliorer l'efficacité et la tolérance des molécules déjà existantes mais il n'y a plus d'innovation dans le domaine. Ce n'est qu'au XXI^{ème} siècle, face à l'importante diffusion des résistances, que de nouvelles classes d'antibiotiques seront développées : le linézolide, la daptomycine, la fidaxomycine (11,13)...

2 Mécanismes d'action des antibiotiques

Pour comprendre le phénomène de l'antibiorésistance il est nécessaire de s'intéresser préalablement aux mécanismes d'action des antibiotiques. Chaque famille d'antibiotique agit sur les bactéries selon un mécanisme spécifique qui bloque la prolifération (action bactériostatique) ou qui provoque la mort des bactéries (action bactéricide).

Les principaux mécanismes sont :

- l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne,
- l'inhibition de la synthèse des protéines,
- l'inhibition de la synthèse ou du fonctionnement de l'ADN,
- l'altération de la membrane cytoplasmique (Figure 1).

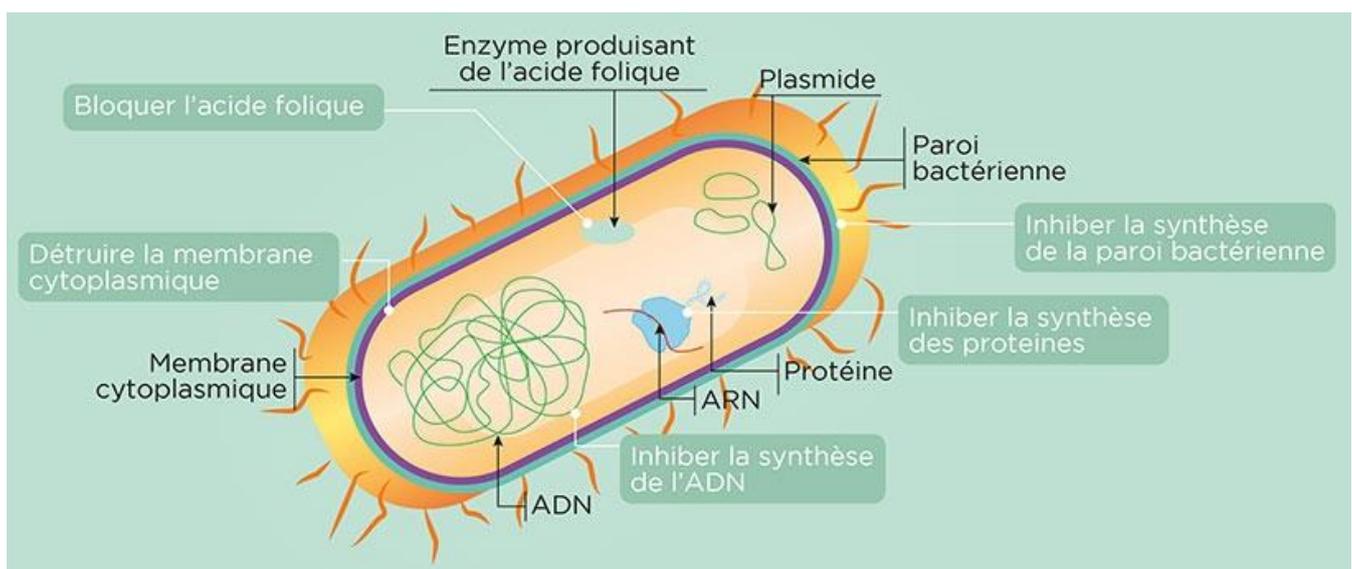


Figure 1 : Les modes d'action des antibiotiques (Inserm, 2018)

2.1 Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne

Le peptidoglycane est un constituant de la paroi bactérienne qui lui confère sa rigidité et lui assure une protection. Il est présent en fine couche, de faible densité chez les bactéries à Gram négatif et en couche épaisse chez les bactéries à Gram positif (14).

La dernière étape de la synthèse de la paroi cellulaire correspond à la polymérisation des sous-unités du peptidoglycane et à leur attachement au peptidoglycane préexistant de la paroi cellulaire. Les protéines impliquées dans ce processus sont appelées protéines de liaison à la pénicilline (PLP).

Les bêta-lactamines sont des inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne. Elles présentent une analogie structurale avec les précurseurs du peptidoglycane qui vont leur permettre de se fixer sur les PLP. La synthèse du peptidoglycane est alors bloquée ne permettant pas à la paroi cellulaire d'être rigide, la bactérie ne peut survivre.

Les glycopeptides sont également des inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne. Ils présentent une affinité pour les précurseurs du peptidoglycane et lors de leur fixation vont provoquer un encombrement stérique empêchant la liaison au peptidoglycane.

La fosfomycine inhibe la synthèse du peptidoglycane par un mécanisme d'analogie avec le substrat de la pyruvyl-transférase lors de la synthèse des précurseurs moléculaires du peptidoglycane.

L'action de ces inhibiteurs provoque également la libération d'autolysines qui vont participer à la dégradation de la paroi bactérienne (15,16).

2.2 Inhibition de la synthèse protéique

La synthèse des protéines nécessaires à la vie de la bactérie s'opère dans le ribosome. Il s'agit d'une machinerie moléculaire constituée de deux sous unités : une petite sous-unité ribosomale (30S) qui permet le décodage de l'information génétique par lecture de l'ARN messager et une grande sous unité ribosomale (50S) qui réalise la synthèse des protéines à partir des acides aminés (17). Ces sous unités sont les cibles d'antibiotiques.

Les aminoglycosides se fixent sur la sous unité 30S du ribosome et provoquent des erreurs de lecture de l'information génétique. Cette mauvaise interprétation du code génétique aboutit à une synthèse protéique anormale responsable de la mort de la bactérie.

Une autre classe d'antibiotique, les tétracyclines présentent le même mécanisme d'action. Seulement, pour ces molécules, la fixation est réversible n'aboutissant qu'à l'inhibition de la croissance bactérienne et non pas à la mort cellulaire.

La sous-unité ribosomale 50S est la cible de deux grandes classes moléculaires d'antibiotiques : les macrolides et apparentés, une classe de grandes molécules cycliques et les oxazolidinone dont le chef de file est le linézolide, développé dans les années 2000. Les macrolides empêchent l'intégration de nouvel acide aminé dans la chaîne peptidique (inhibition de la transpeptidation) et les oxazolidinones empêchent la formation du complexe d'initiation essentiel à la transcription (13,15,16).

2.3 Inhibition de la synthèse ou du fonctionnement de l'ADN

Il existe différents antibiotiques qui interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques. Un tel mécanisme d'action implique la capacité des molécules à entrer à l'intérieur de la bactérie.

Le mode d'action des fluoroquinolones (FQ) consiste en l'inhibition de la réplication de l'ADN. Les FQ forment un complexe avec des enzymes impliquées dans les mécanismes d'enroulement de l'ADN : l'ADN gyrase et les topoisomérases. Ces enzymes interviennent lors de la réplication et leur inhibition aboutit au blocage de la synthèse de l'ADN puis à la mort de la bactérie.

Les sulfamides antibactériens sont des inhibiteurs compétitifs de la dihydroptéroate synthétase, enzyme impliquée dans la biosynthèse de l'acide folique. Ils jouent un rôle de faux substrat au niveau de la dihydrofolate synthétase et bloquent ainsi la synthèse des folates, nécessaires au métabolisme de la bactérie.

Les rifamycines, dont le principal représentant est la rifampicine, se lient à l'ARN polymérase, l'enzyme responsable de la synthèse de l'ARN à partir de l'ADN. La formation de ce complexe provoque un encombrement stérique rendant impossible la synthèse de l'ARN.

Les nitro-imidazolés, provoquent des ruptures de brins dans l'ADN bactérien des bactéries anaérobies et des protozoaires (15,16).

2.4 Altération membranaire

Les membranes cellulaires sont constituées de lipides, protéines et lipoprotéines. Elles assurent une fonction de protection en se comportant comme une barrière vis-à-vis de l'environnement extérieur. Elles contrôlent les échanges d'eau, de nutriments et d'ions. Le

mécanisme d'action de certains antibiotiques consiste en la désorganisation de cette membrane (14).

La colistine, un antibiotique de la famille des polymyxines se fixe sur le lipopolysaccharide de la membrane externe et désorganise la perméabilité de la membrane en déplaçant les cations divalents. Cette désorganisation se manifeste par la fuite du contenu cellulaire de la bactérie vers l'extérieur provoquant sa mort (15,16).

La daptomycine altère l'intégrité de la membrane bactérienne ce qui provoque une dépolarisation membranaire aboutissant à l'interruption de la synthèse des macromolécules et à la mort bactérienne (15,18).

3 Antibiorésistance

3.1 Résistance acquise et résistance naturelle

La découverte des anti-microbiens est une des innovations les plus importantes du siècle dernier dans la prise en charge des maladies infectieuses. Leur développement a permis de diminuer de façon importante la mortalité liée aux infections. Mais l'utilisation des antibiotiques s'est accompagnée, dès les prémices de leur utilisation, de l'émergence de résistances. Déjà en 1945, Fleming, à la remise de son prix Nobel averti des dangers d'une mauvaise utilisation de la pénicilline lorsqu'il constate des résistances en conditions expérimentales mais également chez l'Homme (19).

On distingue deux types de résistances bactériennes : la résistance naturelle et la résistance acquise. On parle de résistance naturelle ou intrinsèque lorsque le mécanisme d'action de l'antibiotique ne permet pas d'être actif sur l'ensemble des souches d'une même espèce bactérienne. Cette résistance est stable et est inscrite dans le matériel génétique de l'espèce bactérienne. La résistance naturelle fait partie des caractéristiques qui permettent de définir le type de bactérie. Pour exemple, les bactéries anaérobies sont naturellement résistantes aux aminosides. Pour agir, les aminosides doivent être transportés à travers la membrane cytoplasmique afin d'atteindre leur cible, le ribosome. Or les bactéries anaérobies sont dépourvues d'un système de transport actif permettant cet acheminement, les aminosides sont donc inefficaces. Les bactéries naturellement sensibles à un antibiotique constituent le spectre d'activité de la molécule (20,21).

On parle de résistance acquise lorsque les bactéries initialement sensibles, par des mécanismes d'adaptation, prolifèrent en présence d'antibiotique. La résistance peut concerner un seul antibiotique ou une classe toute entière. Le développement des résistances acquises

est principalement lié à l'utilisation inadaptée des antibiotiques. L'usage massif et répété des anti-infectieux crée une pression de sélection sur les microorganismes (Figure 2). Elle se manifeste par l'élimination des bactéries sensibles qui laissent place aux bactéries résistantes. Le risque de colonisation par des bactéries résistantes est d'autant plus présent lorsqu'un traitement antibiotique est sous-dosé ou mal conduit (non-respect de la posologie ou de la durée de traitement) (20,21).

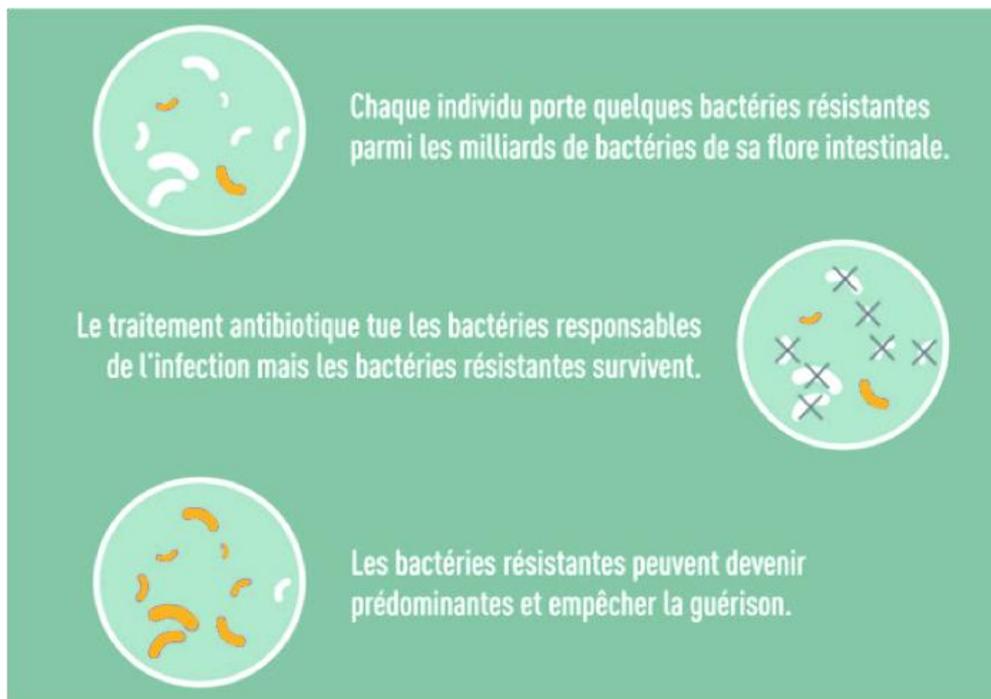


Figure 2 : La résistance aux antibiotiques (Santé Publique France, 2019)

3.2 Les mécanismes de la résistance acquise

L'antibiotique, pour être efficace doit se rendre à l'intérieur de la bactérie, il se déplace ensuite pour atteindre sa cible et enfin il se fixe pour exercer son action antibiotique. Les bactéries ont développé divers mécanismes qui ciblent les étapes précédemment énoncées pour échapper à l'activité des anti-infectieux (Figure 3). Parmi les principaux, on identifie :

- la production d'une enzyme qui altère la molécule antibiotique,
- la modification de la cible de l'antibiotique,
- la diminution de la perméabilité de la membrane bactérienne,
- l'efflux (22).

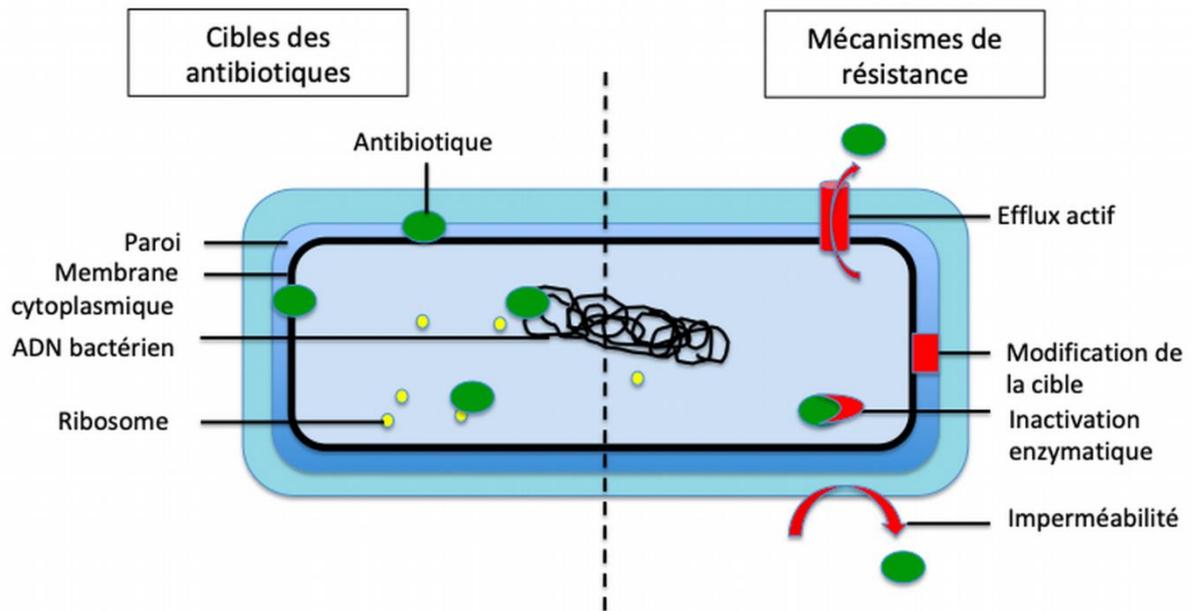


Figure 3 : Cibles des antibiotiques et mécanismes de résistance (Emilie Cardot Martin, 2019)

3.2.1 Inactivation enzymatique de l'antibiotique

L'inactivation enzymatique se manifeste par la synthèse d'une enzyme qui va modifier la structure ou détruire l'antibiotique. Cette modification de conformation va perturber la fixation sur son site d'action, empêchant son activité (22).

Les bêta-lactamases sont des enzymes qui hydrolysent le noyau bêta-lactame commun à tous les antibiotiques de la classe des bêta-lactamines. Elles ne sont alors plus en capacité de se lier à la PLP pour y bloquer la synthèse du peptidoglycane. Il existe plusieurs types de bêta-lactamases selon leur affinité pour le noyau bêta-lactame :

- les pénicillinases, qui hydrolysent les pénicillines,
- les céphalosporinases qui hydrolysent les céphalosporines et les pénicillines,
- les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) qui hydrolysent les céphalosporines, l'aztréonam et les pénicillines,
- les carbapénémases qui hydrolysent les carbapénèmes (23).

3.2.2 Modification de la cible

La cible de l'anti-infectieux peut être modifiée par différents mécanismes afin de perturber l'activité antibiotique.

La cible peut être modifiée structurellement de façon à entraîner une perte d'affinité de l'antibiotique pour sa cible, exigeant une concentration plus importante d'anti-infectieux.

La cible peut être hyperproduite par la bactérie pour augmenter les sites d'action de l'antibiotique et exiger également une concentration antibiotique supérieure (phénomène de dilution de l'antibiotique).

La cible peut être substituée par une autre cible dont l'affinité pour l'anti-infectieux est moindre. La résistance à la pénicilline, rencontrée chez certaines souches de staphylocoques utilise ce mécanisme. Elle se manifeste par la synthèse d'une PLP additionnelle : la PLP2a, pour laquelle les bêta-lactamines possèdent une affinité plus faible (22,24).

3.2.3 Diminution de la perméabilité

Les antibiotiques pénètrent au sein de la bactérie pour y atteindre leur cible, généralement par diffusion. Chez les bactéries à Gram négatif, la structure de la paroi ne permet pas une diffusion optimale. Les antibiotiques utilisent alors la présence de canaux, appelés porines pour pénétrer à l'intérieur de la bactérie. Ces canaux peuvent être sous-exprimés ou réduits en taille diminuant la perméabilité de la bactérie (22,25).

3.2.4 Efflux

Le mécanisme d'efflux est un système permettant d'expulser la molécule hors de la bactérie. C'est un mécanisme actif qui s'opère via des protéines transmembranaires appelées pompes à efflux ou transporteurs actifs. La concentration de l'antibiotique à l'intérieur de la bactérie est alors diminuée permettant de limiter son action. Il existe différentes pompes à efflux selon le substrat qu'elles sont capables de transporter (22,25).

3.3 Origine des résistances

Les résistances surviennent à la suite de deux mécanismes :

- une mutation génétique, il s'agit d'une résistance chromosomique,
- une acquisition de matériel génétique étranger porteur de résistance, il s'agit d'une résistance extrachromosomique (20).

3.3.1 Résistance chromosomique

L'acquisition de mécanisme de résistance par mutation est un phénomène rare qui confère un caractère résistant spontané à la bactérie. La mutation est héréditaire, elle est

transmissible d'une bactérie mère à une bactérie fille (transmission selon un mode vertical). Bien que la survenue de résistance ne soit pas directement liée à l'utilisation d'antibiotique, leur utilisation crée une pression de sélection favorisant le développement des bactéries mutantes (20).

3.3.2 Résistance extra-chromosomique

L'acquisition de matériel génétique étranger est un phénomène plus fréquent. Il se fait au moyen d'éléments mobiles. Cette méthode d'acquisition est transmissible selon un mode horizontal et permet aux bactéries d'intégrer du matériel génétique provenant d'autres bactéries en dehors d'une relation mère-fille. Le mécanisme est moins stable que la mutation et la sensibilité aux anti-infectieux peut parfois être restaurée. Il existe différents types d'éléments mobiles impliqués dans ce mécanisme (20,22).

3.3.2.1 Les plasmides

Les plasmides sont des molécules d'ADN extrachromosomique de conformation circulaire particulière, contenues dans le cytoplasme des bactéries et non indispensables au métabolisme bactérien. Les plasmides sont porteurs de gènes qui confèrent un avantage à la bactérie. Ils lui permettent de développer des mécanismes favorisant sa survie dans des conditions hostiles tels que la production de toxines ou des phénomènes de résistances aux antibiotiques. Les plasmides ont une machinerie qui leur permet de se répliquer de façon autonome. Ils peuvent être transmis d'une bactérie mère vers une bactérie fille. Les bactéries ont également la capacité d'échanger du matériel génétique entre elles, notamment par le transfert de plasmides. Ce phénomène est très fréquent et est une des principales sources de résistance acquise. Une bactérie peut contenir plusieurs plasmides et un même plasmide peut être porteur de plusieurs gènes de résistance à différents antibiotiques (multirésistance). Les transferts de plasmides d'une bactérie à l'autre peuvent occasionner une dissémination très rapide de gènes de résistance au sein d'une population (22).

3.3.2.2 Les transposons

Les transposons sont des segments d'ADN qui sont capables de se déplacer et de s'insérer dans le génome bactérien. Ce phénomène, la transposition, est possible grâce à l'action d'enzymes appelées transposases, codées par les transposons eux-mêmes. Ils provoquent des modifications dans la structure du génome et dans l'expression génique. Les transposons sont capables de se transférer via les plasmides et les séquences contenues dans les transposons peuvent conférer à la bactérie des mécanismes de résistances (26,27).

3.3.2.3 Les intégrons

Les intégrons sont des systèmes génétiques capables de contenir des gènes de résistance sous forme d'éléments mobiles : les cassettes. Ces cassettes peuvent être excisées ou intégrées dans le génome par un mécanisme spécifique de recombinaison par l'intervention d'une intégrase. Ce système de capture de gènes constitue un moyen efficace de dissémination des résistances (27,28).

3.3.2.4 Mécanismes de transfert horizontal

L'information génétique peut être transférée d'une bactérie à une autre selon trois mécanismes principaux de transfert horizontal (Figure 4).

La conjugaison est un mécanisme de transfert unidirectionnel entre une bactérie donatrice et une bactérie réceptrice. Le transfert peut concerner des plasmides mais également des éléments du chromosome bactérien. Le mécanisme s'initie par l'adhésion des deux bactéries au moyen des *pili*, les tubes de conjugaison constitués de filaments protéiques. Il s'ensuit la formation d'un pont cytoplasmique par lequel le transfert va s'opérer. L'ADN se réplique par un mécanisme de cercle roulant et un seul brin est transféré. Le brin d'ADN transféré est converti en double brin et s'incorpore dans le génome de la bactérie réceptrice par recombinaison. En parallèle, un processus de réplication va se mettre en place au sein de la bactérie donatrice pour synthétiser le brin d'ADN complémentaire au brin restant. Le pont cytoplasmique se rétracte et les bactéries se séparent (27,29,30).

La transformation correspond à l'incorporation d'ADN exogène dans le génome d'une cellule réceptrice à partir de son environnement. L'ADN exogène provient généralement de cellules mortes et pour que le mécanisme s'opère la bactérie réceptrice doit mettre en place un système de transport d'ADN de l'extérieur vers l'intérieur, c'est ce que l'on appelle l'état de compétence (27,31,32).

Enfin, la transduction est un phénomène de transmission de matériel génétique par l'intermédiaire d'un vecteur viral, un bactériophage. Le phage reconnaît la paroi d'une bactérie qu'il digère pour y pénétrer. A l'intérieur, de l'ADN viral est synthétisé à partir de l'ADN de l'hôte. L'assemblage de nouveaux phages est réalisé et de l'ADN bactérien peut être empaqueté lors de ce processus. Les phages sont libérés et vont ensuite infecter d'autres bactéries en transférant l'ADN bactérien qu'ils ont intégré (27,33,34).

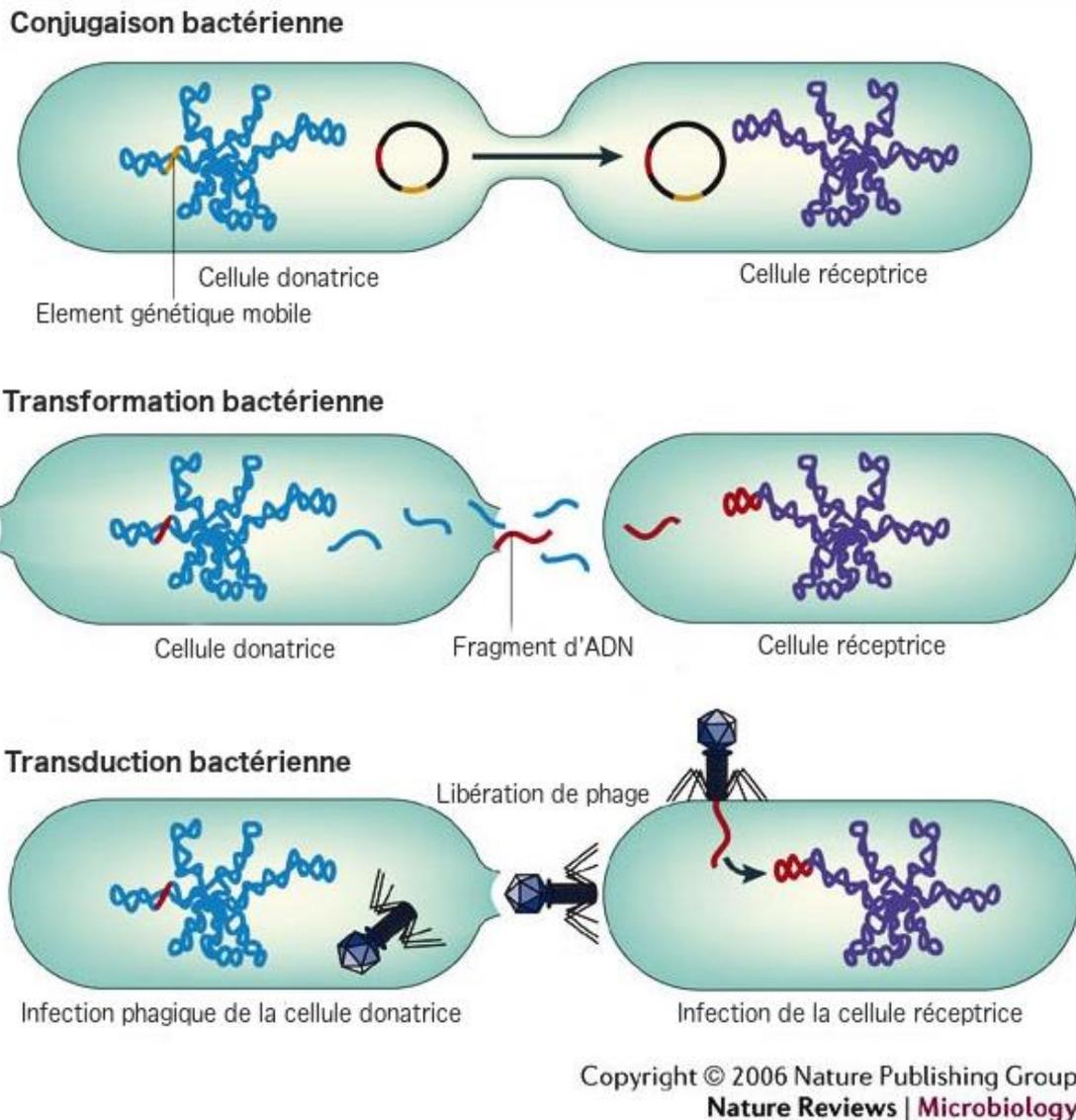


Figure 4 : Les mécanismes de transfert horizontal (E yoko Furuya et Franklin D Lowy, 2006 (35))

3.4 Antibiogramme et concentration minimale inhibitrice

Les mécanismes de résistance potentiels sont des éléments très importants à prendre en compte dans la stratégie de prise en charge des pathologies infectieuses. Ils conditionnent le succès des thérapeutiques anti-infectieuses mises en place.

Lorsqu'une souche bactérienne est identifiée, la résistance aux antibiotiques peut être déterminée par des tests de laboratoire. Ces analyses sont réalisées en routine car elles présentent un double intérêt : mettre en évidence les résistances naturelles (éléments importants qui interviennent dans la caractérisation de l'espèce) et identifier les molécules efficaces vis-à-vis du ou des microorganismes impliqués pour débiter une antibiothérapie adaptée.

Le principe de ces tests repose sur l'exposition d'une souche à différentes concentrations d'antibiotiques permettant de définir ce que l'on appelle la concentration minimale inhibitrice (CMI). Il s'agit de la plus faible concentration d'un antibiotique engendrant l'absence de croissance d'une population bactérienne en 24 heures, soit une inhibition totale de la croissance (14).

Les résultats obtenus sont comparés à des valeurs de référence et l'interprétation des CMI permet de catégoriser le niveau de résistance de la souche bactérienne. Trois catégories cliniques sont définies par la Société Française de Microbiologie et l'European Committee on antimicrobial susceptibility testing (36) :

- souche sensible (S) : probabilité élevée de succès thérapeutique,
- souche résistance (R) : probabilité élevée d'échec thérapeutique,
- souche de catégorie intermédiaire (I) : forte probabilité de succès thérapeutique dans le cadre d'une antibiothérapie systémique à posologies élevées.

Les résultats sont ensuite restitués sous la forme d'un tableau, par souche bactérienne identifiée : l'antibiogramme.

Partie 2 : Les bactéries hautement résistantes émergentes

1 Bactéries multirésistantes

1.1 Définitions

Les bactéries multirésistantes (BMR) sont des bactéries qui, par l'acquisition de plusieurs mécanismes de résistance en plus des résistances naturelles, ne sont sensibles qu'à un très faible nombre d'antibiotiques. Les deux types de BMR les plus connus sont *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et les entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu (EBLSE). L'utilisation massive et répétée des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire a largement participé à la diffusion des résistances (37). Aujourd'hui l'ensemble des espèces bactériennes impliquées dans les infections humaines et toutes les classes d'antibiotiques sont touchés par ce phénomène. La multirésistance est devenue une préoccupation générale et s'est déjà propagée à l'ensemble du monde, même dans les régions les plus reculées (38).

Différents niveaux de résistances peuvent être définis. On parle de multirésistance, « *multidrug-resistance* » (MDR) lorsqu'une bactérie est résistante à au moins trois classes d'antibiotiques, d'ultrarésistance « *extensively drug resistance* » (XDR) lorsque seules une ou deux classes d'antibiotiques sont encore efficaces et de panrésistance, « *pandrug resistance* » (PDR) lorsque la résistance concerne l'ensemble des classes d'antibiotiques (39).

Parmi les bactéries résistantes, un groupe se démarque par son caractère émergent et son potentiel épidémique. Il s'agit des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe).

1.2 Epidémiologie des BMR

En 2009, le rapport publié par l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) et l'European Medicines Agency (EMA) s'appuyant sur les données de 2007 de l'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) estime à plus de 385 000 le nombre de patients infectés par des BMR occasionnant 25 000 décès par an. Les bacilles à Gram négatif (BGN) étaient impliqués dans deux tiers des décès et la prise en charge de ces infections a entraîné 2,5 millions de journées d'hospitalisation supplémentaires en Europe. Selon l'ECDC, le coût estimé de la prise en charge de ces infections associé à la perte de productivité des patients représenterait un total de 1,5 milliard d'euros (40). Une étude européenne reprenant la même méthodologie avec les données de l'EARS-Net de 2015 montre une progression du nombre et de la mortalité associée à ces infections en Europe :

672 000 infections et 33 000 décès attribuables sont constatés. Parmi ces infections, près de 64 % sont associées aux soins (41).

Aux Etats-Unis, le Center for Disease Control (CDC) dans son rapport sur l'antibiorésistance en 2013 recense deux millions d'infections bactériennes résistantes chaque année, dont 23 000 décès. En 2019, un nouveau rapport actualise les données sur l'antibiorésistance et recense 2,8 millions d'infections annuelles dont 35 000 décès sur le territoire américain (42).

L'étude française Burden BMR menée en 2015 sur les données de prévalence des infections à BMR en 2012 dénombre 158 000 patients infectés, dont 16 000 infections invasives et 12 500 décès attribuables (43).

2 Bactéries hautement résistantes émergentes

2.1 Définitions

Dans la littérature, il existe différentes définitions des BHRé. Cette terminologie a évolué au cours du temps.

En 2010, le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) parle de « bactéries commensales porteuses de mécanismes de résistances émergents » dont le mode de diffusion en France est sporadique ou épidémique limité. Sont concernés par cette définition les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) et les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) (44).

En 2013, le HCSP définit les BHRé comme des bactéries commensales du tube digestif, résistantes à de nombreux antibiotiques avec des mécanismes de résistances transférables entre bactéries et émergentes (mode de diffusion sporadique ou épidémique limité), soit les EPC et les ERG à l'exception d'*Enterococcus faecalis* résistant aux glycopeptides (45). Ces microorganismes peuvent être à l'origine de colonisations (portages digestifs) ou d'infections lorsqu'ils sont identifiés sur un prélèvement clinique.

A l'international, il n'existe pas de terminologie équivalente regroupant les EPC et les ERG. Comme précédemment décrit, on parle néanmoins de bactéries ultrarésistantes « *Extensively Drug Resistant* » (XDR) pour les bactéries sensibles à moins de deux classes d'antibiotiques (39).

2.2 Les entérobactéries productrices de carbapénèmase

Les carbapénèmes sont des bêta-lactamines de très large spectre réservés à l'usage hospitalier. Ils font partie de la liste des antibiotiques dits « critiques » de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) car ils sont considérés comme des molécules de derniers recours dans la prise en charge des infections à BGN et sont particulièrement générateurs de résistances (46). L'augmentation de la consommation de ces molécules occasionne la sélection de souches résistantes, notamment parmi les entérobactéries et les BGN non fermentants (*Pseudomonas sp.* et *Acinetobacter sp.*).

La résistance aux carbapénèmes résulte de deux mécanismes. Le premier repose sur la sécrétion d'une céphalosporinase ou d'une BLSE associée à une diminution de la perméabilité (par diminution de l'expression des porines). Le second mécanisme repose sur la sécrétion de bêta-lactamases capables d'hydrolyser les carbapénèmes : les carbapénémases. C'est le mécanisme de résistance le plus problématique car il compromet l'efficacité de la majorité des bêta-lactamines. Différents types de carbapénèmase sont décrits chez plusieurs espèces (Tableau I) (47–51).

A l'heure actuelle, parmi les différentes espèces productrices de carbapénémases, seules les entérobactéries sont considérées comme des BHRé. En effet, les autres pathogènes opportunistes, notamment les BGN non fermentants ne sont pas considérés comme des BHRé mais comme des BMR car bien qu'ils présentent le même mécanisme de résistance, le risque de diffusion de ces bactéries reste limité au milieu hospitalier (45).

Tableau I : Les principaux types de carbapénèmase

Nom	Classification d'Ambler	Résistance	Réservoir principal	Zones de fortes prévalences	Découverte
OXA	<i>Oxacillinase</i> , classe D : hydrolyse de la cloxacilline, faible inhibition par l'acide clavulanique	Hydrolyse des aminopénicillines, carboxypénicillines, et hydrolyse partielle de l'imipénème Diminution de la sensibilité aux carbapénèmes (résistance à bas niveau)	Entérobactéries	Pourtour méditerranéen, Europe, Afrique du Nord et de l'Ouest	Ecosse, 1993, <i>A. baumannii</i>
VIM	<i>Verona imipénémase</i> , classe B : métallo-β-lactamase résistante à l'acide clavulanique mais inhibée par l'EDTA (ion Zinc contenu dans le site actif)	Hydrolyse des bêta-lactamines sauf l'aztréonam	<i>P. aeruginosa</i> , Entérobactéries	Grèce, Europe du Sud	Vérone, Italie, 1997 <i>P. aeruginosa</i>

KPC	<i>Klebsiella Pneumoniae carbapenemase</i> , Classe A pénicillinase de type sérine protéase, inhibée par l'acide clavulanique et le tazobactam	Hydrolyse des bêta-lactamines, activité des céphamycines et ceftazidime peu modifiée Support plasmidique souvent associé à d'autres gènes de résistance (aminosides, fluoroquinolones...)	Entérobactéries	États-Unis, Israël, Grèce	États-Unis, 1996, <i>K. pneumoniae</i>
NDM	<i>New Delhi métallobêta-lactamase</i> , classe B : métallobêta-lactamase résistante à l'acide clavulanique mais inhibée par l'EDTA (ion Zinc contenu dans le site actif)	Hydrolyse des bêta-lactamines sauf l'aztréonam Souvent associé à d'autres gènes de résistance pouvant conférer une pan-résistance antibiotique	Entérobactéries, <i>Acinetobacter</i>	Inde, Pakistan, Grande-Bretagne	Inde, 2009, <i>K. pneumoniae</i>
IMP	<i>Active on imipenem</i> , Classe B : métallobêta-lactamase résistante à l'acide clavulanique mais inhibée par l'EDTA (ion Zinc contenu dans le site actif)	Hydrolyse des bêta-lactamines sauf l'aztréonam	Entérobactéries, <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i>	Asie, Europe	Japon, 1988, <i>P. aeruginosa</i>
IMI	<i>Imipenem-hydrolyzing bêta-lactamase</i> Classe A : pénicillinases de type sérine protéases, inhibées par l'acide clavulanique et le tazobactam	Hydrolyse des carbapénèmes et de l'aztréonam mais pas des C3G	Entérobactéries	Amérique du Nord, Asie	Etats-Unis, 2003, <i>E. cloacea</i>

2.3 Les entérocoques résistants aux glycopeptides

La famille des glycopeptides dont les représentants sont la vancomycine et la teicoplanine sont des antibiotiques bactéricides qui inhibent la synthèse de la paroi bactérienne. Ils sont également considérés comme des antibiotiques « critiques » car ils sont utilisés en dernier recours dans la prise en charge des infections à *cocci* à Gram positif et sont particulièrement générateurs de résistances (46). Ce sont des molécules qui ciblent uniquement les bactéries à Gram positif car leur grande taille ne leur permet pas de traverser la membrane externe des bactéries à Gram négatif pour atteindre leur cible. En plus des bactéries Gram à négatif, certaines espèces d'entérocoques dont *E. casseliflavus* et *E. gallinarum* présentent une résistance naturelle de bas niveau aux glycopeptides. Cette résistance est portée par le gène *VanC* (52).

Le mécanisme de résistance acquise aux glycopeptides repose sur une modification de la cible. Cette résistance est portée par des gènes qui codent la synthèse de précurseurs du peptidoglycane modifiés, les gènes sont localisés sur des transposons et certains peuvent

être transférés. Les premiers entérocoques résistants à la vancomycine ont été découverts en 1988 en Grande-Bretagne (53). Depuis, différentes espèces d'entérocoques résistantes à la vancomycine et/ou à la teicoplanine ont été décrites à travers le monde. Il existe différents gènes impliqués dans ce mécanisme de résistance (Tableau II) (52,54–59).

Tableau II : Les principaux gènes de résistance des ERG

Phénotype	Résistance	Réservoir principal	CMI Vancomycine	CMI Teicoplanine
VanA	Haut niveau de résistance à la vancomycine et à la teicoplanine	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i>	64 – >1,000 µg/mL	16 – 512 µg/mL
VanB	Haut niveau de résistance à la vancomycine Sensibilité in vitro à la teicoplanine conservée	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i>	4 – 1,024 µg/mL	≤ 0,5 µg/mL
VanC	Résistance intrinsèque de bas niveau à la vancomycine Sensibilité à la teicoplanine conservée	<i>E. gallinarum</i> , <i>E. casseliflavus</i> , <i>E. flavescens</i>	2 – 32 µg/mL	≤ 0,5 µg/mL
VanD	Résistance modérée à la vancomycine et résistance de bas niveau à la téicoplanine	<i>E. faecium</i>	128 µg/mL	4 µg/mL
VanE	Résistance de bas niveau à la vancomycine Sensibilité à la teicoplanine conservée	<i>E. faecalis</i>	16 µg/mL	≤ 0,5 µg/mL
VanG VanL VanN	Résistance de bas niveau à la vancomycine Sensibilité à la teicoplanine conservée	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	≤ 16 µg/mL	≤ 0,5 µg/mL
VanM	Résistance de haut niveau	<i>E. faecium</i>	> 256 µg/mL	96 µg/mL

Les souches d'*E. faecium* résistantes aux glycopeptides sont souvent multirésistantes et présentent un potentiel épidémique important, elles sont considérées comme des BHRé. En revanche, les souches d'*E. faecalis* résistantes aux glycopeptides sont considérées

comme des BMR, car très peu d'épisodes épidémiques impliquant cette espèce ont été décrits (45).

2.4 Épidémiologie des BHRé

D'après les études menées par le CDC sur les données épidémiologiques américaines de 2017, la diffusion des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes est une préoccupation majeure dans la lutte contre l'antibiorésistance. Plus de 13 000 patients porteurs ont été identifiés parmi les patients hospitalisés dont 1 100 décès attribuables. Le coût de la prise en charge de ces patients est estimé à 130 millions de dollars (42).

Concernant les patients porteurs d'ERG, plus de 54 000 ont été recensés parmi les patients hospitalisés en 2017 dont 5 400 décès attribuables. Le coût des soins associés est estimé à 540 millions de dollars. Une décroissance du nombre de patients porteurs est observée depuis les années 2012 ce qui a amené le CDC à considérer les ERG comme une menace sérieuse mais inférieure à celle que représentent les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (42).

En Europe, selon les données de l'EARS-Net, le nombre de patients porteurs d'ERG a augmenté significativement depuis 2002. En France, avant 2004, seuls quelques cas de portage d'ERG ont été signalés (Figure 5). Puis, entre 2004 et 2008, la France est touchée par plusieurs épisodes épidémiques impliquant des ERG de type *Van A*, notamment l'Île de France, le Centre puis l'Est et le Nord du pays. L'étude des signalements émis par les centres hospitaliers a permis d'identifier près de 3 000 patients porteurs d'ERG entre 2001 et 2015. La majorité, près de 80 %, présentait une colonisation et 8 % une infection. Ces signalements concernaient *Enterococcus faecium* dans 95 % des cas et le mécanisme de résistance le plus fréquemment associé était le type *VanA* (72 %). Actuellement, la proportion de souches résistantes aux glycopeptides est inférieure à 1 % en France (60).

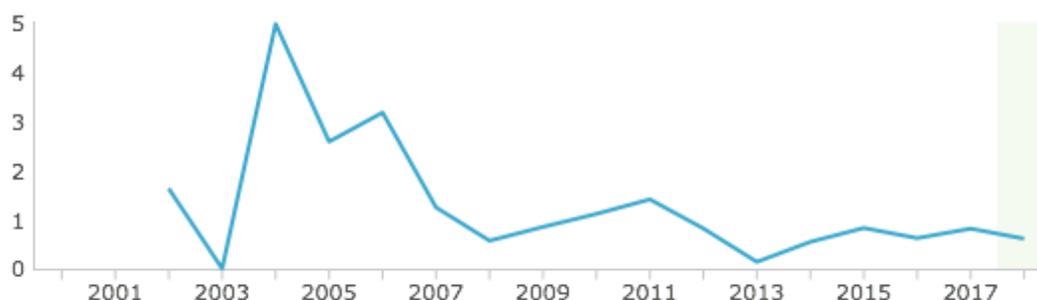


Figure 5 : Évolution du pourcentage de souches d'*E. faecium* résistantes à la vancomycine en France (Atlas, ECDC)

En France, le nombre de patients porteurs d'EPC est en constante augmentation depuis 2009 avec un pic plus important identifié entre 2013 et 2014. Près de 5 500 cas d'EPC ont été signalés en France entre 2004 et 2016. Parmi ces patients, 82 % présentaient une colonisation et 18 % une infection. Les espèces les plus fréquemment rencontrées étaient *Klebsiella pneumoniae* (54 %) et *Escherichia coli* (38 %). Le mécanisme de résistance le plus fréquent était le type OXA-48 (78 %), suivi de NDM (14 %). Actuellement, les EPC restent émergentes en France et la proportion de souches résistantes aux carbapénèmes est inférieure à 1 % (61,62) (Figure 6, Figure 7).

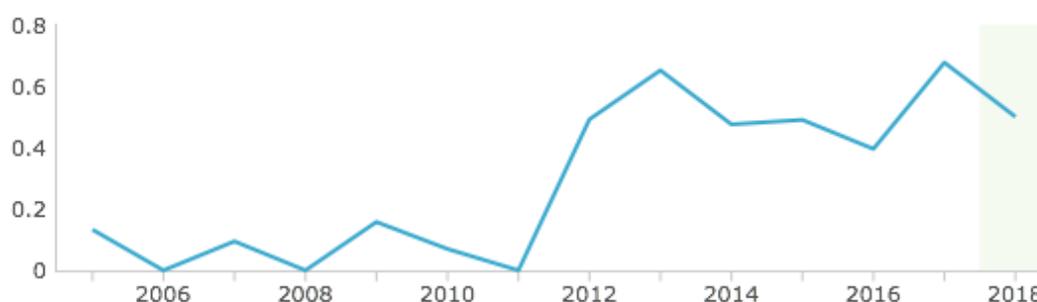


Figure 6 : Évolution du pourcentage de souches de *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes en France (ECDC)

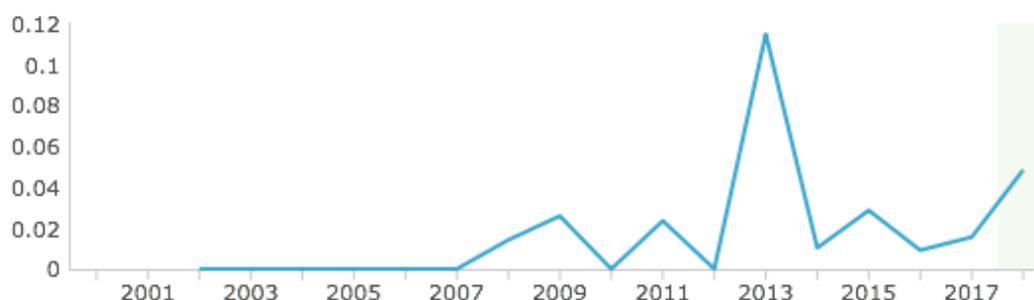


Figure 7 : Évolution du pourcentage de souches d'*E. coli* résistantes aux carbapénèmes en France (ECDC)

2.5 Facteurs de risque d'acquisition

2.5.1 Lien avec l'étranger

La répartition des BMR est hétérogène dans les différentes régions du Monde et il existe des zones à forte prévalence de BMR et de BHRé (Figure 8 et Figure 9). Pour exemple, en Europe la prévalence des ERG en 2018 varie de plus de 35 % en Grèce à moins de 1 % en France (63). Dès lors, dans un pays où la prévalence reste faible, le séjour dans un établissement de santé étranger est un facteur de risque (FDR) d'acquisition

de BMR (64). L'ensemble des établissements de soins hors de France, dont l'écologie n'est pas toujours connue et étudiée, sont considérés à risque. Le risque d'acquisition est proportionnel à la durée d'hospitalisation et les secteurs les plus exposés, de par l'utilisation d'antibiotiques à large spectre et la complexité des prises en charge sont les réanimations, les secteurs de greffe et les services de chirurgie.

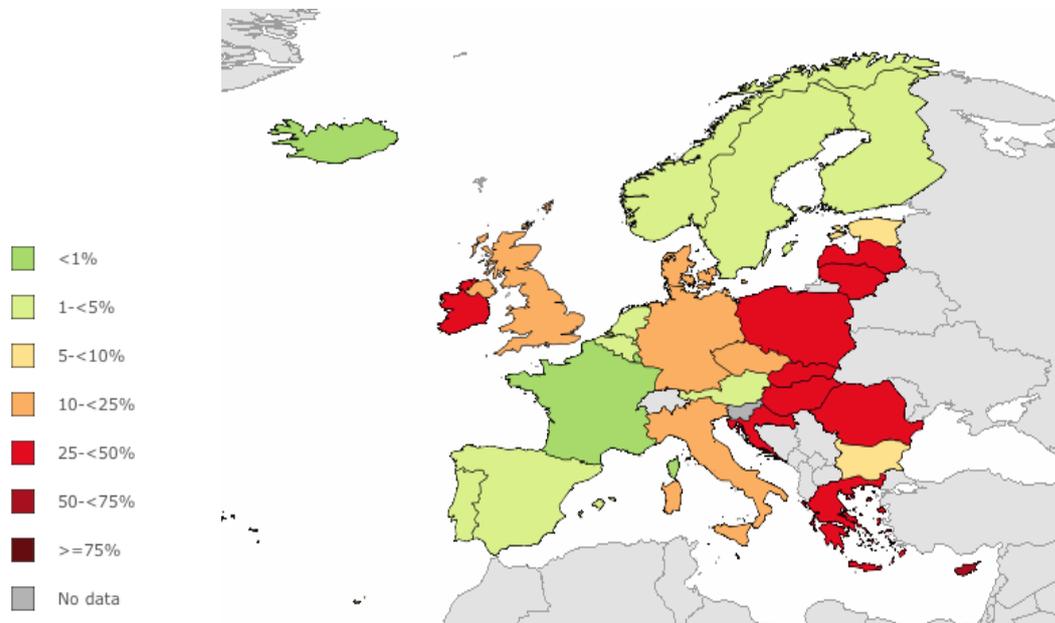


Figure 8 : Pourcentages de souches d'*E. faecium* résistantes à la vancomycine en Europe en 2018 (Atlas, ECDC)

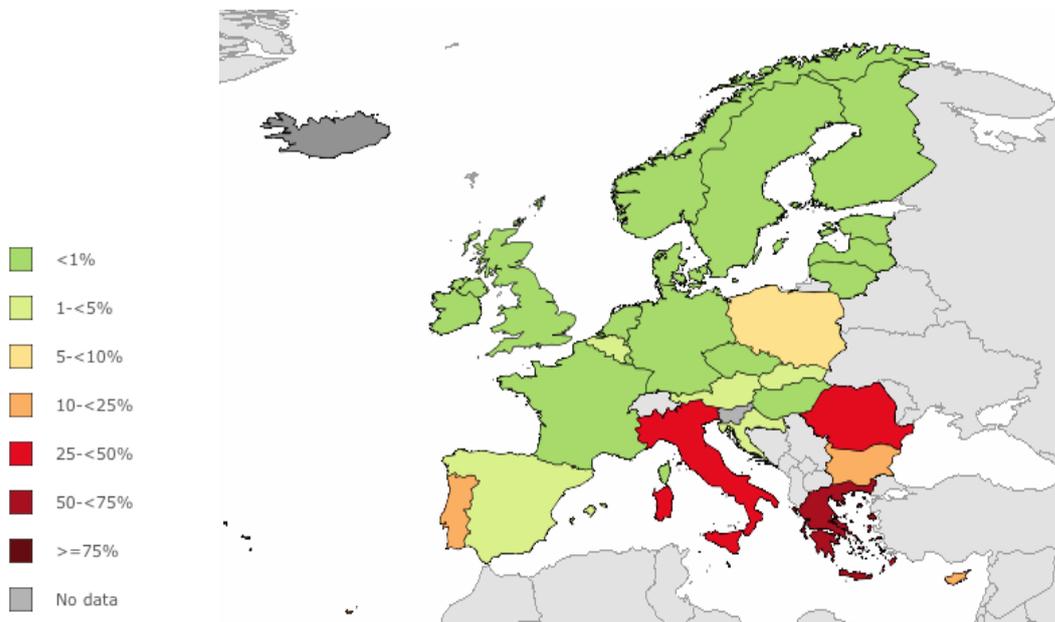


Figure 9 : Pourcentages de souches de *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes en Europe en 2018 (Atlas, ECDC)

2.5.2 Transmission croisée

Lorsqu'un patient porteur est pris en charge au sein d'une unité, la diffusion des BHRé est favorisée par la transmission manuportée. Les BHRé étant des microorganismes de la flore digestive commensale, la gestion des excréta chez un patient porteur est une source de contamination potentielle importante. La transmission s'opère par l'intermédiaire des soignants qui prennent en charge des patients de différents niveaux de risque infectieux. Au sein des établissements de santé, la proximité géographique avec les patients porteurs est donc un FDR d'acquisition de BHRé (65). Les patients exposés répondent à la dénomination de patients contact, définie dans les recommandations du HCSP relatives à la maîtrise de la diffusion des BHRé. Les patients contact sont les patients pris en charge par la même équipe paramédicale qu'un patient porteur de jour et de nuit (hors consultations) (45).

2.5.3 Position des différentes organisations

Selon les recommandations de l'OMS publiées en 2017, les patients qui sont à considérer à risque d'acquisition sont :

- les patients qui présentent un antécédent d'infection ou colonisation à BHRé, sans limite de temps,
- les patients contact hospitalisés dans le même service qu'un patient porteur,
- les patients hospitalisés récemment dans une région où le risque d'acquisition y est majoré (épidémie en cours),
- les patients présentant des FDR d'acquisition individuels tels que les patients immunodéprimés, les patients hospitalisés en réanimation ou en secteur de greffe (66).

Les Etats-Unis considèrent comme patients à risque de portage EPC les patients, qui au cours des douze derniers mois :

- ont présenté un antécédent de portage d'EPC,
- ont été dialysés,
- ont reçu une chimiothérapie anticancéreuse,
- ont séjourné au minimum une nuit dans une structure de soins étrangère,
- ont un lien avec un patient porteur confirmé (dans le cadre familial ou médical) (67).

Dans d'autres régions du Monde, comme par exemple en Australie, les dispositifs invasifs (cathéters centraux, sondes urinaires ...) et le traitement antibiotique par des

molécules génératrices de résistances (céphalosporines, FQ et carbapénèmes) constituent des FDR d'acquisition d'EPC (68).

En France, la liste des FDR a été réactualisée récemment en 2019 par le HCSP. Selon ces nouvelles recommandations, les patients à risque d'acquisition de BHRé sont :

- les patients hospitalisés pendant au moins 24 heures dans une structure de soins étrangère au cours des douze derniers mois,
- les patients aux antécédents de portage BHRé,
- les patients résidents à l'étranger,
- les patients ayant séjourné hors de France pendant trois mois minimum après réalisation d'une analyse de risque basée sur le lieu de séjour et l'écologie locale, la durée et les conditions de séjour, la prise d'antibiotique ...
- les patients provenant d'un établissement médico-social où un foyer épidémique est actif,
- les patients contact (69).

Il n'existe pas de consensus international sur les FDR d'acquisition de BHRé à prendre en compte. Néanmoins, les sociétés savantes s'accordent sur le fait que pour apprécier le risque d'acquisition de BHRé il faut considérer l'exposition à un risque de transmission et les FDR individuels des patients.

3 Infections associées aux soins

Les infections associées aux soins (IAS) sont définies comme des infections qui surviennent chez les patients au décours d'une prise en charge par un professionnel de santé, au domicile ou au sein d'un établissement de santé. Lorsque l'infection survient à l'hôpital, elle est caractérisée de nosocomiale. L'association entre l'infection et la prise en charge doit être plausible cliniquement : l'infection ne doit pas être présente ni en incubation au début de la prise en charge (70).

Les IAS sont directement responsables de la mort chaque année de plus de 70 000 personnes aux Etats-Unis et de 4 000 à 5 000 patients en France. Leur prise en charge génère un allongement de la durée d'hospitalisation d'environ 16 millions de journées en Europe sur une année et un surcoût annuel non négligeable estimé aux environs de 7 milliards d'euros en Europe et 6,5 milliards de dollars aux Etats-Unis (71). En France, chaque année, un patient sur vingt (5 %) présente une IAS. Parmi ces infections, les localisations les plus fréquemment identifiées sont les infections urinaires, les infections du site opératoire, les pneumopathies et les bactériémies (Figure 10) (72).

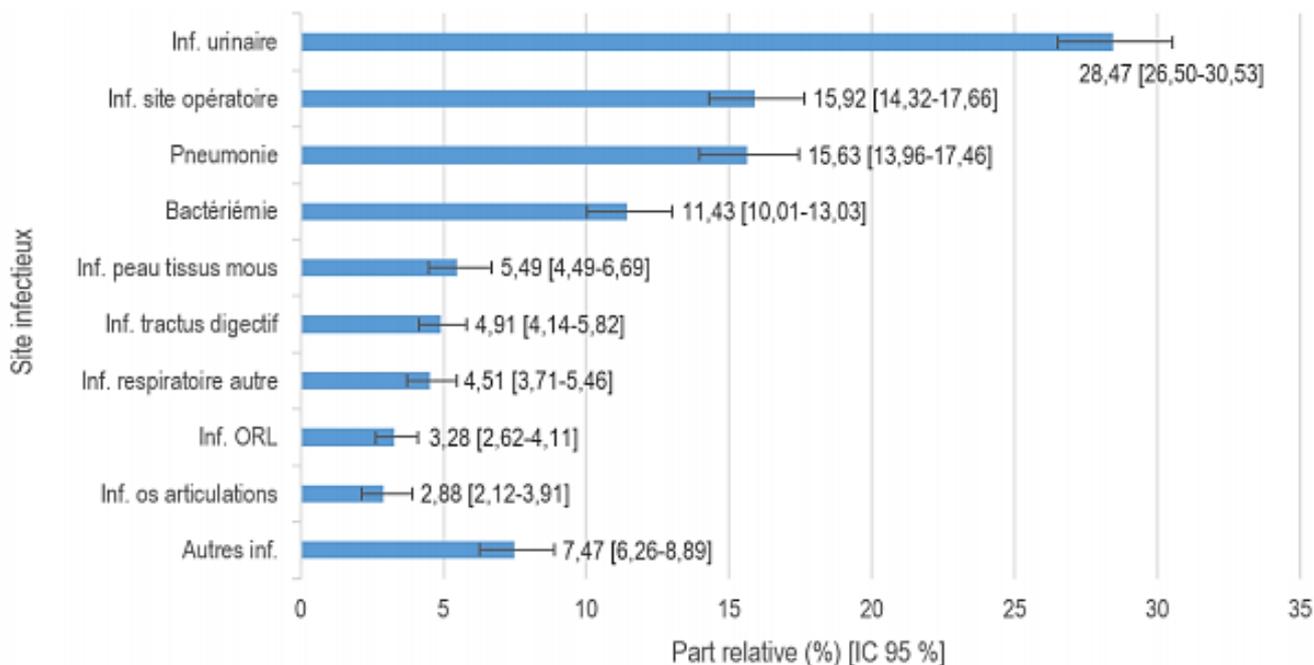


Figure 10 : Localisation des infections associées aux soins (ENP, 2017)

D'après les données de la surveillance française des infections associées aux dispositifs invasifs, les BMR sont impliquées dans 10 % des bactériémies et dans 22,3 % pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) (73). Au sein des réanimations, 0,9 % des souches d'entérocoques impliquées dans les infections nosocomiales sont résistantes aux glycopeptides et 1,5 % des entérobactéries impliquées sont résistantes aux carbapénèmes (74).

Selon une étude française menée entre 2012 et 2013, le coût moyen de la prise en charge d'un patient porteur de BHRé isolé représente 4 500 € lorsqu'il est identifié à l'admission et 11 500 € lorsqu'il est identifié plus tardivement dans la prise en charge. Dans le cadre d'une épidémie (au moins un cas secondaire identifié), le coût moyen total représente 15 000 € et peut atteindre des sommes proches de 140 000 € lorsque plusieurs cas secondaires sont mis en évidence. Les coûts engendrés correspondent aux mesures de prévention mises en place pour limiter la diffusion et rechercher les éventuels cas secondaires (75).

Au-delà de l'impact financier, la diffusion des résistances et l'absence d'innovation thérapeutique dans le domaine de l'antibiothérapie créent une véritable problématique dans le traitement de ces infections. L'arsenal thérapeutique est de plus en plus réduit et dans les situations les plus graves il faut faire face à l'absence d'antibiotique efficace, où le pronostic vital des patients est mis en jeu.

Partie 3 : Prévention de la diffusion

1 Organisation de la lutte contre l'antibiorésistance

L'antibiorésistance est un grave problème de santé publique qui ne cesse d'évoluer. Prévenir la diffusion des souches résistantes est devenu une priorité mondiale. La lutte doit s'axer sur deux grands principes : le bon usage des antibiotiques pour prévenir l'émergence des BMR et la prévention de la transmission croisée pour limiter leur diffusion.

Face à l'urgence de la situation, l'OMS, en 2015, présente un plan de lutte international qui repose sur une collaboration des différentes disciplines et acteurs impliqués que sont la médecine humaine, la médecine vétérinaire, l'environnement, l'agriculture, les finances et les consommateurs. Ce plan d'action, qui s'inscrit dans la démarche « un monde, une santé » incite la mise en œuvre de programmes collaboratifs nationaux et définit 5 objectifs stratégiques (76) :

- « mieux faire connaître et comprendre le problème de la résistance aux antimicrobiens grâce à une communication, une éducation et une formation efficaces ;
- renforcer les connaissances et les bases factuelles par la surveillance et la recherche ;
- réduire l'incidence des infections par des mesures efficaces d'assainissement, d'hygiène et de prévention des infections ;
- optimiser l'usage des médicaments antimicrobiens en santé humaine et animale ;
- dégager les arguments économiques en faveur d'investissements durables qui tiennent compte des besoins de tous les pays et accroître les investissements dans la mise au point de nouveaux médicaments, outils diagnostiques, vaccins et autres interventions ».

En France, différents plans de lutte visant à préserver l'efficacité des anti-infectieux ont été élaborés dès les années 2000. Trois plans pluriannuels se sont succédés : 2001-2005, 2007-2010 et 2011-2016 (77). En 2015, un nouveau plan de plus grande envergure est diffusé : le programme national d'actions de prévention des IAS (PROPIAS) qui concerne les différents secteurs de l'offre de soins (ville, établissements de santé et établissements médico-sociaux). Il vise à renforcer la prévention des IAS, la maîtrise de l'antibiorésistance et à réduire les risques infectieux associés aux actes invasifs. Les grands axes prioritaires sont déclinés

en thèmes, objectifs et actions selon trois niveaux de mise en œuvre : local, régional et national.

L'amélioration de la maîtrise des BMR endémiques et des BHRe est abordée dans le second d'axe « renforcer la prévention et la maîtrise de l'antibiorésistance ». Le PROPIAS fait l'état de quatre objectifs chiffrés à atteindre concernant la gestion des BHRe (78) :

- au niveau local : mise à disposition d'un système informatique de repérage des patients BHRe et des patients contact en cas de réadmission pour 100 % des établissements de santé, information du statut dans la lettre de liaison en cas de transfert vers les différents secteurs de soins pour 100 % des établissements,
- au niveau national : taux d'EPC parmi les bactériémies à *Klebsiella pneumoniae* $\leq 1\%$ et taux d'ERG parmi les bactériémies à *Enterococcus faecium* $\leq 1\%$,
- A tous les niveaux : proportion de cas secondaires sur l'ensemble des cas de BHRe $\leq 20\%$ et proportion d'épisodes avec cas secondaires $\leq 10\%$.

2 Prévention de la transmission croisée

2.1 Principe général

La prévention de la transmission croisée consiste en l'application de mesures d'hygiène destinées à rompre la chaîne de transmission des microorganismes. Ces mesures font partie intégrante de toute stratégie de prévention des IAS et de maîtrise de la diffusion des BMR. Elles doivent être appliquées à des moments opportuns et s'adapter à la situation épidémiologique. Il existe trois niveaux de maîtrise du risque qui font l'objet de recommandations nationales de la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) (Figure 11) (79–81).

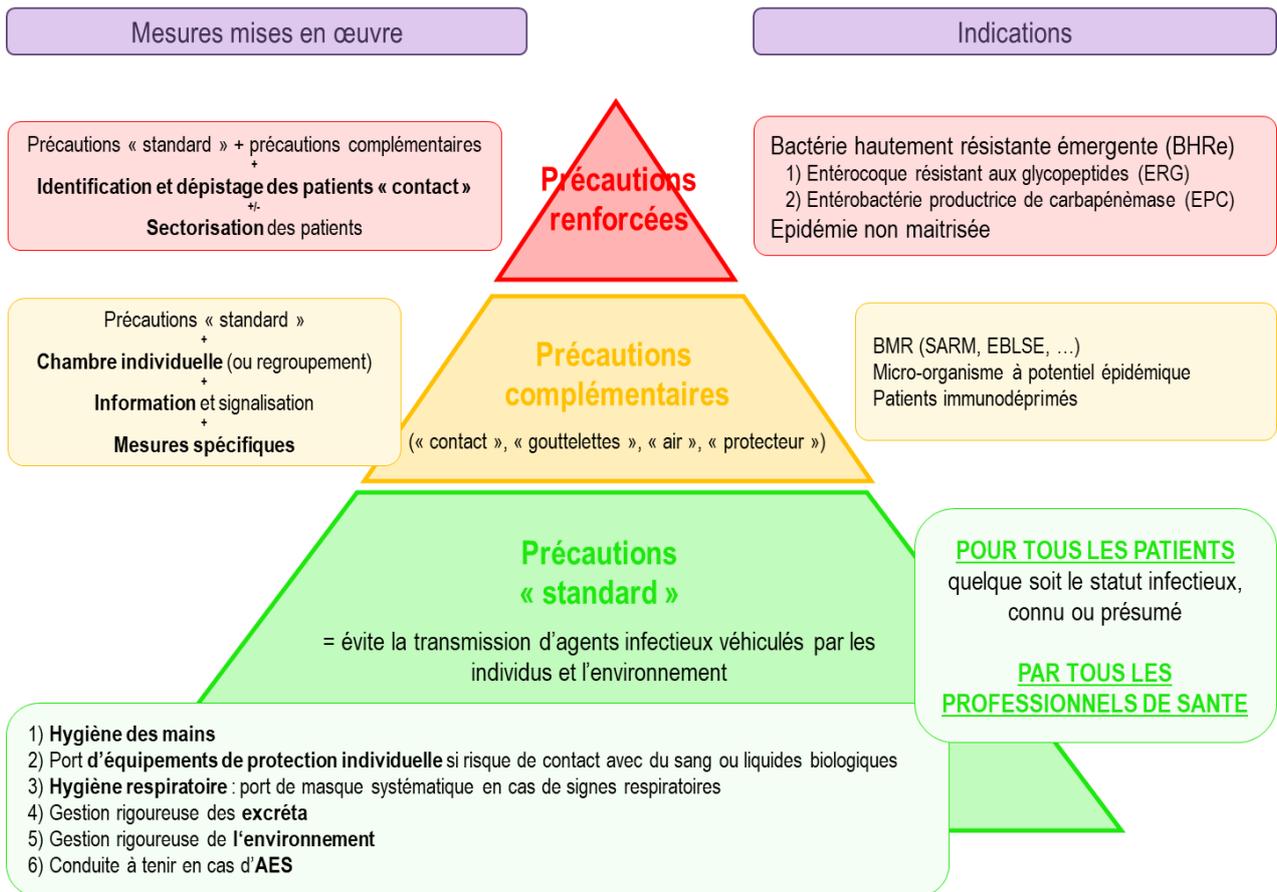


Figure 11 : Les mesures de prévention en hygiène hospitalière

Les précautions standard (PS) constituent le socle de base des pratiques d'hygiène à adopter. Ce sont les mesures barrière à appliquer par l'ensemble des personnes impliquées dans la prise en charge de tout patient en tout lieu et quel que soit son statut infectieux. Elles permettent la protection des soignants, des patients et de l'environnement et participent à la sécurité des soins (79).

Dans certaines situations, d'autres précautions peuvent être associées : il s'agit des précautions complémentaires (PC). Les PC sont les mesures à appliquer, en complément des PS, lorsqu'une BMR ou une pathologie contagieuse infectieuse est suspectée ou mise en évidence. Les mesures sont adaptées au mode de transmission du microorganisme suspecté. On en distingue trois types :

- les PC contact (PCC) : lorsque la transmission d'un microorganisme a potentiel épidémique s'opère par contact direct ou indirect (*Clostridium difficile*, ...) (80),
- les PC gouttelettes (PCG) : lorsque la transmission s'opère par les sécrétions oro-trachéo-bronchiques sous forme de gouttelettes, des particules supérieures

à cinq micromètres qui sédimentent rapidement (virus de la grippe, méningocoque ...) (81),

- les PC air (PCA) : lorsque la transmission s'opère par voie aérienne par de fines particules inférieures à cinq micromètres, les *droplet nuclei*, qui restent en suspension dans l'air (bacille de Koch, virus de la rougeole ...) (81).

Et enfin, les précautions renforcées sont les mesures à appliquer en complément des PS et PC lorsqu'un microorganisme résistant présentant un risque de dissémination important est identifié (45).

2.2 Les précautions standard

Ces recommandations visent à exposer les bonnes pratiques d'hygiène à adopter lors de la prise en charge des patients. Elles sont basées sur un principe simple : tout individu est potentiellement porteur d'agents infectieux qui peuvent se transmettre au cours d'un soin. Les précautions standard font l'objet de recommandations nationales déclinées en 6 axes de prévention.

2.2.1 Hygiène des mains

2.2.1.1 Transmission manuportée

Le mode de transmission des agents infectieux le plus courant dans une structure de soins est la transmission manuportée. Ce transfert de microorganismes d'un patient ou d'une surface à l'autre s'opère principalement par les mains des soignants qui se colonisent progressivement à partir de l'environnement ou lors de la réalisation de soins. L'hygiène des mains (HDM) est une mesure clé qui permet de casser cette chaîne de transmission (82).

2.2.1.2 Recommandations internationales

En 2010, l'OMS élabore des recommandations pour l'HDM qui s'inscrivent dans une perspective mondiale d'amélioration de la sécurité des patients. La réalisation d'une HDM est indiquée au plus proche du soin, selon cinq situations que l'on appelle opportunités : avant un contact avec le patient, avant un geste aseptique, après un contact avec le patient, après un contact avec l'environnement proche du patient et après un risque d'exposition aux liquides biologiques. Elle doit être réalisée par l'ensemble des intervenants y compris patients, visiteurs et usagers (83).

2.2.1.3 Technique de référence

La mise au point des solutions hydroalcooliques (SHA) à la fin des années 1960 et la généralisation de leur utilisation dans les années 2000 ont permis une diminution de l'incidence des IAS, notamment des infections à SARM (84). Les SHA permettent une désinfection des mains en un minimum de temps (une trentaine de secondes) avec une efficacité et une tolérance cutanée supérieures au savon doux. En dehors de mains visiblement souillées, la friction hydroalcoolique (FHA) est la technique de référence recommandée par l'OMS (83).

2.2.2 Équipements de protection individuels

Les équipements de protection individuels (EPI) désignent les dispositifs destinés à être portés par les soignants pour se protéger du risque d'exposition à des microorganismes. On distingue trois niveaux de protection : le port de gants de soins, la protection de la tenue et la protection du visage. Dans le cadre des PS, les différents EPI peuvent être portés seuls ou en association selon la nature du risque. Le port d'EPI est indiqué lors des soins impliquant un contact avec une peau lésée, des muqueuses ou des liquides biologiques et lors des soins à risque d'aérosolisation ou projection de liquides biologiques. Les EPI sont portés juste avant le soin et ne sont pas conservés pour plusieurs patients (79).

2.2.3 Hygiène respiratoire

Cet axe de prévention a pour objectif de limiter la transmission des agents infectieux par les sécrétions respiratoires. Il consiste en le port d'un masque de soins en continu pour l'ensemble des intervenants (soignants, patients, visiteurs, usagers ...) qui présentent des symptômes respiratoires supposés d'origine infectieuse (79). Le masque de soins joue un rôle de filtre qui prévient la transmission directe des particules infectantes entre individus mais également la transmission indirecte par contamination de l'environnement (85,86).

2.2.4 Gestion des excréta

Les excréta sont le terme utilisé pour caractériser les selles, les urines et les vomissements. Les excréta, majoritairement les selles, constituent un réservoir important de microorganismes du tube digestif potentiellement porteurs de résistances (87). Des transmissions croisées par l'intermédiaire de dispositifs contaminés par les excréta ou par l'intermédiaire du personnel ont été mises en évidence (88). La tenue professionnelle peut également constituer un réservoir : plus de 25 % des soignants ont déjà déclaré un accident d'exposition par éclaboussures (89). La contamination de l'environnement des sanitaires

communs a également été mis en cause dans la survenue d'épisodes épidémiques impliquant des ERG (90).

La gestion des excréta apparaît donc comme un acte à haut risque de transmission croisée et fait l'objet de recommandations spécifiques qui concernent les soins impliquant un contact étroit avec les excréta (toilette, changes...) ainsi que la vidange et l'entretien des dispositifs médicaux (DM) impliqués (urinaux, bassins...). Les mesures de prévention principales consistent au port adapté d'EPI, au respect de l'HDM et à la limitation des gestes à risque d'aérosolisation notamment la vidange manuelle et l'utilisation de douchettes pour le nettoyage des contenants (79).

2.2.5 Gestion de l'environnement

La gestion de l'environnement comprend la désinfection des DM, l'entretien des sols et surfaces, le traitement du linge et des déchets.

La survie des microorganismes dans l'environnement est conditionnée par différents paramètres tels que la température ou l'hygrométrie. Dans des conditions favorables, certains agents infectieux présentent une durée de vie sur les surfaces de quelques heures à quelques jours. Les DM ont largement été impliqués dans la survenue des IAS par le passé, notamment dans le domaine de la chirurgie. Un défaut de stérilisation du matériel chirurgical peut rapidement entraîner des infections du site opératoire (91). Concernant le linge et les déchets, le risque principal est la génération d'aérosols lors de la manipulation de ces derniers en cas de contamination par les liquides biologiques.

Ainsi les PS font l'état de recommandations visant à prévenir la contamination de l'environnement. Les mesures à mettre en place sont l'utilisation d'EPI adaptés lors de la manipulation du linge et des déchets potentiellement contaminés, l'élimination au plus près du soin du linge et des déchets selon les filières adaptées, l'entretien des DM après utilisation et l'augmentation de la fréquence d'entretien des surfaces manuportées (79).

2.2.6 Prévention des accidents d'exposition au sang

Le risque de transmission en cas d'accident d'exposition au sang (AES) concerne les microorganismes présents dans le sang ou dans les liquides biologiques, il s'agit majoritairement de virus hématogènes. Les mesures de prévention reposent principalement sur le port d'EPI adaptés et l'utilisation de matériel sécurisé pour limiter le risque de coupure, piqûre lors de la manipulation d'objet tranchant (79,92).

2.3 Les précautions complémentaires

Certaines situations, notamment lorsqu'un microorganisme à fort potentiel de diffusion est identifié, nécessitent la mise en place de mesures d'hygiène supplémentaires pour limiter la transmission. La mise en œuvre des PC, quel qu'en soit le type, implique la réalisation de trois actions principales de prévention :

- l'hospitalisation en chambre individuelle,
- la mise en place de mesures d'hygiène adaptées au mode de transmission pour protéger le personnel (port d'EPI) et limiter la contamination de l'environnement,
- et enfin l'information des acteurs de la prise en charge et la signalisation permettant de faciliter l'application de ces mesures.

Le port du masque constitue la mesure principale de prévention de la transmission croisée par voie respiratoire. Les PCG impliquent le port d'un masque chirurgical et les PCA le port d'un appareil de protection respiratoire de type FFP2. Concernant les PCC, une des actions complémentaires à mettre en œuvre par les soignants pour limiter la transmission par contact est la protection de la tenue professionnelle. L'utilisation d'un tablier à usage unique est nécessaire lorsqu'un contact direct est engagé avec un patient. Le port de gants de soins systématiquement dès l'entrée de la chambre n'est pas recommandé. En effet le port de gants en continu participe à la contamination de l'environnement et constitue un frein à la réalisation de l'HDM. En plus de la protection du personnel, il est également fortement recommandé, quel que soit le type de PC de limiter l'usage de DM réutilisables ou de dédier leur utilisation à un patient donné afin de prévenir tout réservoir environnemental et tout risque de transmission croisée par l'intermédiaire de ces DM.

En plus des principes généraux des PC, il existe des spécificités intrinsèques au microorganisme impliqué. Par exemple, le fort potentiel de persistance dans l'environnement des spores de *C. difficile* nécessite l'utilisation d'un détergent/désinfectant sporicide lors de l'entretien de la chambre du patient.

La mise en œuvre des PC relève d'une prescription médicale et la levée de ces précautions s'envisage une fois la phase de contagiosité de la maladie révolue ou lorsqu'un traitement anti-infectieux efficace est correctement conduit (79–81).

3 Maitrise de la diffusion des BHRé

Le potentiel épidémique des BHRé impose la mise en place de mesures spécifiques pour limiter leur diffusion. L'organisation de la prise en charge des patients porteurs de BHRé est définie au sein de recommandations nationales émanant du HCSP, mises à jour en 2019 (69).

Les recommandations sont élaborées sur un principe de gestion du risque infectieux : le « *search and isolate* », une stratégie de prévention qui consiste à rechercher les patients porteurs afin de mettre en œuvre l'ensemble des actions permettant d'en limiter la diffusion. Le « *search and isolate* » est inspiré d'une autre stratégie déployée en Europe pour limiter la diffusion du SARM : le « *search and destroy* ». Cette stratégie européenne, qui a démontré son efficacité dans la gestion d'épidémies à SARM de grande envergure, repose sur le dépistage, l'isolement la décolonisation des patients et personnels porteurs (93–95). Le « *search and isolate* » est une version adaptée aux BHRé, pour lesquelles une décolonisation n'est pas réalisable (96).

Cette stratégie repose sur deux éléments principaux : les mesures d'hygiène et le dépistage rectal à la recherche d'un portage digestif BHRé.

3.1 Prise en charge des patients porteurs

3.1.1 Dépistage

Un dépistage rectal à l'admission doit être réalisé pour l'ensemble des patients à risque d'acquisition de BHRé (cf. 2.5). Il s'agit d'une des mesures clés dans la lutte contre la diffusion des BHRé puisqu'il permet l'identification rapide d'un éventuel portage et la mise en place d'actions de prévention. En effet, la littérature décrit des épisodes épidémiques pour lesquels le patient source présentait des FDR d'acquisition non recherchés lors de l'admission et pour lequel aucun dépistage n'avait été réalisé (97). Il est recommandé de rechercher les FDR à l'admission pour ensuite réaliser ou non un dépistage. La réalisation du dépistage implique la mise en place des PCC dans l'attente du résultat.

3.1.2 Mesures d'hygiène en milieu hospitalier

La prise en charge des patients porteurs de BHRé repose sur l'application des PS et des PCC. L'origine digestive des BHRé fait de l'hygiène des mains et la gestion des excréta les deux axes de prévention majeurs dans la maîtrise de la diffusion. Des cas de transmissions croisées ont été décrits malgré l'application des PS et des PCC. Devant ce constat, d'autres

mesures ont été réfléchies pour favoriser le respect des précautions et limiter le risque de diffusion. Si les mouvements des patients et des personnels impliqués dans la prise en charge sont réduits, le risque de transmission croisée est alors lui aussi limité. Dans cet objectif, des mesures additionnelles peuvent alors être mises en place : équipe de soins dédiée, renfort de personnel, marche en avant, cohorting géographique si plusieurs patients porteurs sont identifiés, arrêt des transferts et des admissions, surveillance active pour rechercher des cas secondaires, renforcement de la maîtrise de l'environnement et évaluation des pratiques d'hygiène. Ces actions, difficilement réalisables de manière systématique lorsqu'un seul patient porteur est identifié, s'envisagent selon le contexte épidémique local et le niveau de respect des PS et PCC (98). Ce sont les équipes opérationnelles d'hygiène (EOH) qui sont chargées de réaliser une analyse de risque pour définir l'organisation des soins (69).

3.2 Prise en charge des patients contact

3.2.1 Niveaux de risque d'acquisition

Les modalités de la prise en charge des patients contact dépendent de la prise en charge initiale du patient source. Trois niveaux de risque de transmission sont définis par le HCSP selon la situation (69) :

- lorsque les PCC sont mises en œuvre à l'admission du patient porteur le risque est **faible**,
- lorsque seules les PS sont mises en œuvre à l'admission du patient porteur le risque est **moyen**,
- lorsqu'au moins un cas secondaire est identifié parmi les patients contact (situation épidémique) le risque est **élevé**.

3.2.2 Mesure d'hygiène en milieu hospitalier

La prise en charge des patients contact repose sur l'application des PS et dans certaines situations, des PCC. En 2013, le HCSP recommandait de prendre en charge les patients contact en PCC dès lors qu'ils n'étaient plus exposés au patient porteur. Cette mesure s'appliquait en cas de transfert ou hospitalisation ultérieure d'un patient contact pour lequel aucun dépistage n'avait été réalisé (45). En 2019, les nouvelles recommandations du HCSP actualisent la prise en charge des patients contact selon le niveau de risque de transmission (Annexe 1).

Pendant la période d'exposition, tant que le patient porteur est présent dans l'unité, les PS s'appliquent pour tous les patients contact, quel que soit le niveau de risque d'acquisition.

Hors exposition, lorsque le patient source quitte le service ou lorsqu'un patient contact est transféré, les patients contact à faible risque d'acquisition sont transférés en PS et les patients contact à risque moyen et élevé sont transférés en PCC. Les structures ou services d'aval sont systématiquement informés du statut contact et du niveau de risque de transmission.

Lors d'une hospitalisation ultérieure, seuls les patients contact à risque élevé d'acquisition et pour lesquels les dépistages ne sont pas correctement réalisés nécessitent une prise en charge en PCC. Dans toutes les autres situations, il est recommandé de prendre en charge les patients contact en PS lors d'une réadmission.

La durée de maintien des précautions complémentaires est conditionnée par la réalisation de dépistage (69).

3.2.3 Dépistage

Le dépistage rectal est une mesure instaurée pour rechercher d'éventuels cas secondaires lorsqu'un patient positif est identifié. On distingue deux types de dépistages. Le dépistage en cours d'exposition permet, dès l'identification d'un cas positif, de réaliser un état des lieux de la situation, de repérer d'éventuelles transmissions et d'évaluer l'efficacité des mesures d'hygiène déployées pour prévenir le risque de diffusion. Le dépistage post-exposition permet de s'assurer que la transmission n'a pas eu lieu et de ne plus considérer les patients contact comme à risque d'acquisition par transmission croisée (45,69).

3.2.3.1 En cours d'exposition

Pour tous les niveaux de risques, un dépistage hebdomadaire est recommandé chez l'ensemble des patients contact tant que le patient source présentant un dépistage positif est présent dans la structure (45,69).

3.2.3.2 Post-exposition

Les patients contact à risque faible peuvent être transférés sans restriction. En plus des dépistages hebdomadaires en cours d'exposition, un dépistage sera renouvelé entre le 4 et 7^{ème} jour après l'arrêt de l'exposition.

Dans le cadre de la limitation des mouvements des patients, il est recommandé de ne pas transférer les patients contact à risque moyen en l'absence d'un premier dépistage négatif des patients contact. La réalisation d'au moins deux dépistages hebdomadaires supplémentaires post-exposition est recommandée. Si le premier est réalisé moins de 48 heures après l'arrêt de l'exposition, un 3^{ème} dépistage hebdomadaire est nécessaire.

Concernant les patients contact à risque élevé, les transferts ne sont possibles que si la prise en charge des patients le nécessite. Ils ne sont possibles qu'après un premier dépistage en cours d'exposition négatif. Pour améliorer la sensibilité de détection des éventuels cas secondaires, la réalisation d'au moins trois dépistages hebdomadaires hors exposition est recommandée (99).

La levée des précautions est conditionnée par le nombre de dépistages hebdomadaires hors exposition réalisés et revenus négatifs : un pour les patients contact à risque faible, deux ou trois pour le risque moyen et au minimum trois pour le risque élevé. Lever les précautions revient à considérer que la transmission croisée n'a pas eu lieu et donc que le patient n'est plus à risque d'acquisition.

Le dépistage des patients retournant à domicile ne fait pas partie des recommandations nationales. Lors d'une hospitalisation ultérieure, la poursuite des dépistages non réalisés est recommandée uniquement pour les patients contact à risque élevé (69).

3.3 Surveillance épidémiologique

3.3.1 Signalement externe

La surveillance nationale des BHRé repose sur deux dispositifs : le signalement des IAS et les données du Centre National de référence de la Résistance aux antibiotiques (CNR).

D'après l'article R1413-79 du Code de la Santé Publique, la survenue d'IAS doit faire l'objet d'un signalement dès lors qu'elle présente un caractère inattendu, notamment du fait du profil de résistance du microorganisme impliqué et/ou de la survenue de cas groupés (100). La circulaire de 2004 de la Direction Générale de la Santé relative au signalement des infections nosocomiales précise que le signalement concerne également les situations de colonisation du fait du potentiel de diffusion des microorganismes résistants (101). Il est donc recommandé de déclarer toute infection ou colonisation à BHRé. Les déclarations sont réalisées à partir du portail de signalement externe des infections nosocomiales de Santé Publique France (SPF) « e-sin » (102).

Ce signalement a plusieurs objectifs : il permet d'abord de réaliser une surveillance épidémiologique nationale et de détecter l'émergence de phénomène épidémique. Ensuite, l'information de l'Agence Régionale de Santé (ARS) et des Centres de Prévention des Infections Associées aux Soins (CPIAS) permet d'enclencher, si l'établissement est demandeur ou si la situation le nécessite, un accompagnement pour la mise en œuvre des mesures de prévention de la transmission (45,69). Le CNR est également sollicité pour ses capacités diagnostiques et d'expertise dans les mécanismes de résistances. Il est fortement recommandé dès identification ou suspicion d'une souche résistante d'envoyer cette dernière au CNR pour confirmation et éventuellement comparaison avec d'autres souches dans le cadre d'épisodes épidémiques (103).

3.3.2 Signalement interne

Préalablement à la déclaration sur le portail de signalement, il est recommandé de mettre en place un système d'information en interne. L'efficacité d'un tel système repose sur la collaboration des services cliniques, du laboratoire de microbiologie médicale et de l'EOH pour rapidement identifier et dépister dès l'admission les patients à risque d'acquisition. Lorsqu'un patient porteur est identifié, l'EOH doit en être informée pour réaliser une analyse du risque de transmission afin d'émettre les recommandations sur les mesures d'hygiène à appliquer (cf. 3.1.2) et identifier les patients contact à dépister (69).

3.3.3 Modalités de suivi des patients

Les patients contact et porteurs BHRe font l'objet d'un suivi dans le temps.

Il est recommandé de tenir à jour une liste de tout patient présentant des antécédents de portage de BHRe pour qu'en cas de réadmission les précautions et le dépistage puissent être mis en place. Les recommandations du HCSP prévoient le retrait de cette liste pour les patients pour lesquels cinq dépistages rectaux successifs seraient rendus négatifs sur une période minimale d'une année (69).

Les patients contact peuvent également faire l'objet d'un suivi dans le cadre d'une hospitalisation ultérieure. Selon les recommandations de 2013, les patients contact à risque modéré et élevé pour lesquels les trois dépistages n'avaient pas été réalisés au cours de l'hospitalisation initiale faisaient l'objet d'un dispositif de suivi (45). En 2019, le HCSP révisé cette notion et seuls les patients contact à risque élevé d'acquisition font l'objet d'une inscription sur une liste de suivi. L'objectif est de pouvoir identifier les patients afin de poursuivre la réalisation des dépistages manquants. Les patients sont retirés de la liste des patients contact dès lors que trois dépistages rectaux hebdomadaires hors exposition

reviennent négatifs. Si ces dépistages ne sont pas réalisés, les patients ne seront retirés de la liste qu'après une période de deux ans après la fin de l'exposition (en dehors d'une situation épidémique non contrôlée) (69).

3.3.4 Informatisation

3.3.4.1 Système d'alerte en cas de découverte d'un portage

A la découverte fortuite d'une BHRe, il est recommandé de mettre en place un système d'alerte émanant du laboratoire pour informer les différents acteurs de la prise en charge : à minima l'EOH et les soignants. Pour une meilleure réactivité, l'alerte doit être lancée dès confirmation du mécanisme de résistance (69).

3.3.4.2 Suivi des mouvements

La détection précoce des patients à risque d'acquisition fait partie des enjeux majeurs de maîtrise de la diffusion des BHRe. A l'admission, le repérage de ces patients et de leurs contacts doit permettre la mise en place d'actions de prévention de manière réactive. La détection est d'autant plus importante que les patients porteurs de BHRe sont généralement des patients qui sont hospitalisés ultérieurement à plusieurs reprises. D'après une étude française, plus de 60 % des patients porteurs sont réadmis dans les suites de la découverte du portage (104). Pourtant, d'après une autre publication, seulement moins de 50 % des structures réalisent un dépistage rectal lors de l'hospitalisation d'un patient connu porteur de BHRe (105).

Le HCSP encourage les établissements à développer un système de détection informatisé en privilégiant l'utilisation du système d'informatisation hospitalier. Ce système doit permettre le repérage des patients ayant un antécédent de portage et des patients contact à niveau de risque élevé afin de déclencher l'alerte de l'EOH et des soignants à chaque mouvement de patients : à l'admission et lors de transferts intra et inter-hospitaliers (transmission de l'information au sein des groupements hospitaliers de territoire). Une analyse informatique quotidienne des mouvements est fortement recommandée (69).

3.3.4.3 Suivi des patients contact

L'identification des patients contact implique la réalisation d'une investigation spatio-temporelle du parcours du patient, à la charge de l'EOH. Celle-ci peut être facilitée par la mise en place de requêtes permettant de rechercher à partir d'un patient source, l'ensemble des patients contact sur une période donnée.

Lorsque les patients contact sont identifiés, le suivi des dépistages implique une collaboration avec le laboratoire de bactériologie afin de collecter l'ensemble des dépistages nécessaires au retrait des listes de suivi. L'EOH doit pouvoir utiliser un système informatique lui permettant de tenir à jour en temps réel les listes de porteurs et de contacts et le nombre de dépistages réalisés ou restants à réaliser. Ces informations doivent être disponibles à tout moment et accessibles par l'ensemble des acteurs impliqués dans la prise en charge (69).

L'informatisation permet de répondre à trois objectifs essentiels dans la maîtrise de la diffusion des BHRé : elle permet la détection des mouvements de patients, l'extraction de patients contact et le suivi des dépistages. Conformément aux objectifs mentionnés dans le PROPIAS en 2015, la mise au point de systèmes informatisés doit être encouragée et déployée (78) .

Objectifs

Comme décrit précédemment, l'augmentation de la prévalence et surtout les conséquences cliniques liées à l'absence d'arsenal thérapeutique suffisamment efficace font de la diffusion des BMR, et surtout des BHRé, un phénomène préoccupant en santé publique. Ainsi, pour limiter leur diffusion, les sociétés savantes de différents pays ont émis tour à tour des recommandations à destination des établissements de santé pour maîtriser ce phénomène. Ces dernières semblent s'accorder sur la mise en œuvre d'une stratégie globale de prévention reposant sur trois axes : la surveillance active, le dépistage et les mesures d'hygiène de limitation de la transmission croisée.

Au sein du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy (CHRUN), la gestion des BHRé est assurée par l'EOH et ce depuis la découverte des premiers cas dans les années 2000. Dans le cadre de la surveillance active et en accord avec les recommandations nationales, l'EOH a développé en 2014 un système informatisé de suivi des patients porteurs et des contacts. Ce système permet le repérage spatio-temporel des patients en analysant les séjours et mouvements. Il permet également la détection précoce d'un éventuel portage par un import automatique des prélèvements bactériologiques analysés au sein de l'établissement.

L'objectif de ce travail est d'une part d'évaluer l'apport d'un système informatisé dans la mise en œuvre du suivi des patients porteurs et contact BHRé et d'autre part de réaliser une étude épidémiologique locale des cas d'EPC et d'ERG.

Matériel et méthodes

1 Procédure institutionnelle de gestion des BHRé

La procédure en vigueur au CHRUN a été réactualisée en 2017 en prenant en compte les recommandations nationales, les données de la littérature et l'expérience de l'établissement dans la gestion des BHRé.

1.1 Recherche de FDR à l'admission

Lors de toute hospitalisation, les FDR d'acquisition de BHRé doivent être identifiés. Un antécédent de portage BHRé est systématiquement recherché. Cette notion fait partie de la check-list d'entrée pour l'ensemble des patients. Les soignants identifient également au moyen de l'interrogatoire un éventuel lien avec l'étranger.

1.2 Précautions à mettre en place

Tout patient présentant un FDR d'acquisition de BHRé est placé en PCC probabilistes le temps de la réalisation et de l'analyse du dépistage rectal. Si le prélèvement revient positif, les précautions sont maintenues pendant toute la durée de l'hospitalisation et le statut porteur est communiqué aux différents acteurs de la prise en charge. S'il revient négatif, les PCC sont levées et la prise en charge repose sur l'application des PS, à l'exception des patients présentant un antécédent de portage pour lesquels les PCC sont systématiquement maintenues pour toute la durée de la prise en charge. Ces patients sont considérés comme porteurs non excréteurs : le dépistage sera renouvelé lors de l'hospitalisation au minimum toutes les trois semaines et à la fin de chaque cure d'antibiothérapie. Aucune procédure de négativation des patients porteurs n'est utilisée au CHRUN, ils sont considérés porteurs à vie.

Concernant les patients contact, ils sont pris en charge en PS lorsqu'ils sont toujours en contact avec le patient porteur (en cours d'exposition), et en PCC lors de la période post-exposition. Les PCC sont maintenues le temps de la réalisation des dépistages.

1.3 Politique de dépistage locale

1.3.1 Identification des patients contact

Lorsqu'un prélèvement revient positif, la recherche des patients contact est réalisée sur une période de trois semaines précédant le dépistage positif. Cette période peut être réduite dans le cas où le patient porteur présenterait un prélèvement antérieur négatif dans

cette période. Seuls les services d'hospitalisation sont concernés par la recherche de patient contact.

1.3.2 Dépistages

Un dépistage hebdomadaire systématique chez les patients contact en cours d'exposition est mis en place à la découverte du portage. Par la suite, l'ensemble des patients contact, indépendamment de la prise en charge initiale du patient porteur, bénéficie de dépistages post-exposition. Le schéma de prélèvements institutionnel post-exposition est la réalisation de trois dépistages rectaux à une semaine d'intervalle (J0, J7 et J14) (Figure 12). Ces dépistages sont organisés au sein des établissements de santé mais également au domicile des patients.

1.3.3 Négativation des patients contact

La négativation des patients contact intervient lorsque les dépistages sont réalisés conformément au schéma institutionnel et reviennent négatifs. Dans le cas où ce schéma ne peut être correctement conduit, un dépistage négatif réalisé à plus de 60 jours de la fin de l'exposition permet également de négativer le patient.

Jusqu'en 2017, selon les anciennes procédures du CHRUN, les patients n'ayant pas réalisé le schéma institutionnel, mais présentant un dépistage négatif réalisé à plus de 14 jours de la fin de l'exposition ont été négativés. A la révision des procédures institutionnelles, ce motif n'est plus utilisé. En parallèle, une grande campagne de négativation a également été mise en place pour les patients perdus de vue toujours non négativés et dont l'exposition était antérieure à 2015.

1.3.4 Inactivation des patients contact

L'inactivation correspond au retrait effectif de la liste des patients contact. Différents motifs justifient ce retrait : la négativation du patient par la réalisation des dépistages post-exposition, le décès d'un patient ou lorsqu'un patient devient ou est déjà porteur. L'inactivation s'effectue automatiquement lorsque les prélèvements sont importés, en revanche lors d'un décès ou à la découverte d'un portage, l'inactivation est réalisée manuellement.

L'importation des patients contact se fait au moyen d'une liste de séjours. Il est donc possible pour un même patient contact d'avoir plusieurs séjours rattachés à un ou plusieurs patients porteurs, on parle de séjours-patient. Pour un même type de BHRe, seul le dernier

est pris en compte et les séjours-patient antérieurs sont inactivés automatiquement par un système informatique qui inscrit le motif d'inactivation « exposition plus récente ».

1.4 Schéma synthétique des mesures à mettre en place

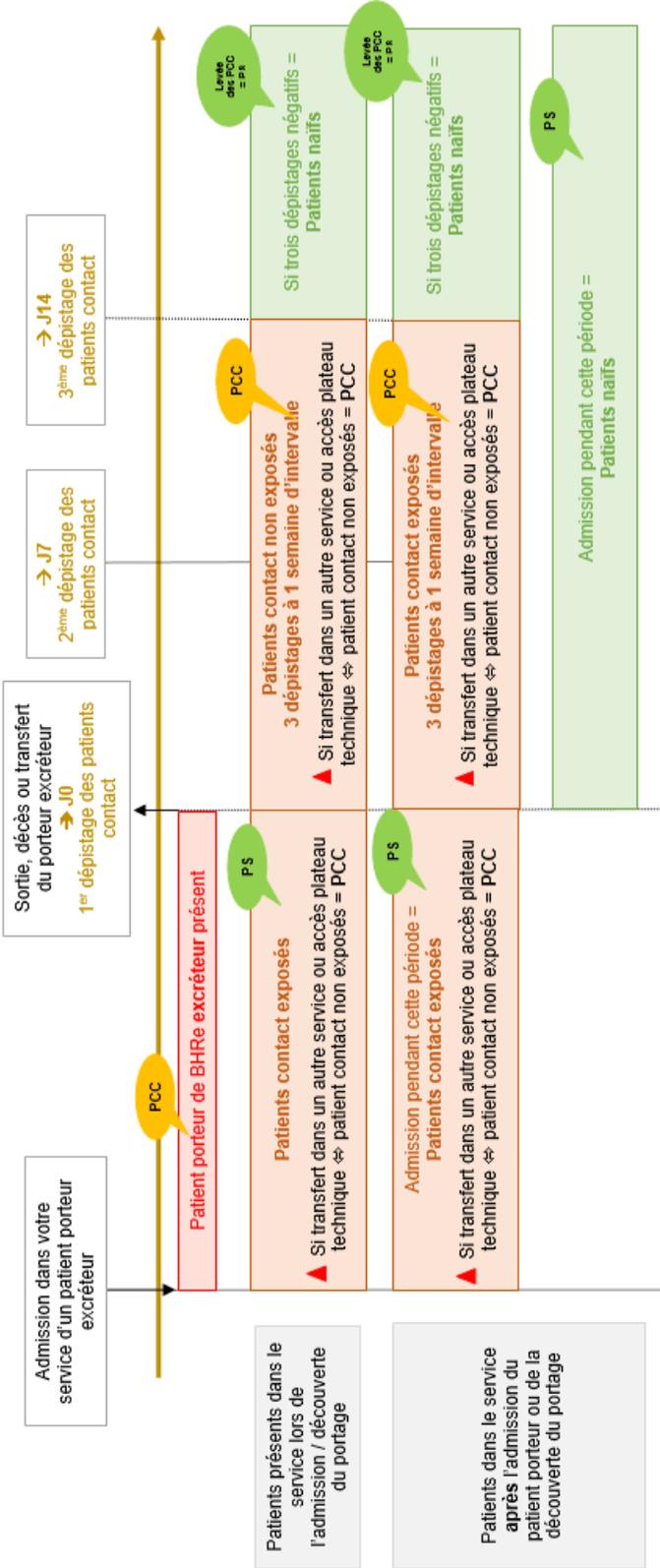


Figure 12 : Conduite à tenir lors de la prise en charge d'un patient porteur excréteur

2 Base de données

2.1 Principe de fonctionnement

Le CHRU de Nancy dispose d'une base de données (BDD) informatisée, créée en 2014 à l'aide du logiciel Microsoft Access, pour assurer quotidiennement la gestion des BHRé. Elle permet de tenir à jour en temps réel la liste des patients porteurs et des patients contact et assure également le suivi des mouvements et des prélèvements. La BDD se présente sous forme d'une interface d'accueil qui permet la recherche d'informations et la saisie de données manuelle au moyen de formulaires. Cette interface facilite la navigation et prévient les erreurs de manipulations (Figure 13).

CHU NANCY
www.chu-nancy.fr

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
Service d'Hygiène et d'Analyses
Environnementales
Equipe Opérationnelle d'Hygiène Hospitalière

Version 1.82

STOP

Mettre à jour les compteurs

Gestion des patients BHRé

Gestion des patients BHRé
29794 patients connus
421 patients positifs actifs dont **1** présent(s)
4108 patients "contact" actifs dont **501** présent(s)

Afficher les patients présents au CHU

Importer des données

Gestion des patients

Gestion des Prélèvements

Gestion des cas "POSITIFS"

Gestion des cas "CONTACTS"

Mise à jour de la base de données Intranet

Figure 13 : Interface d'accueil de la BDD

2.2 Recueil de données

2.2.1 Gestion des patients

Depuis 2014, lorsqu'un patient porteur est identifié, une fiche informatique est créée par l'EOH dans la BDD. Les données relatives à l'identité du patient, au séjour et au(x) prélèvement(s) bactériologique(s) sont enregistrées (Figure 14). Les données antérieures relatives aux patients porteurs identifiés entre 2004 et 2014 ont manuellement été importées dans la BDD à sa création à partir des archives papiers et informatiques de l'EOH.

Choisissez un patient dans la liste ci-dessous...

Saisissez l'IPP du patient Nouveau patient Actif

ID_positif Nouv. Type Créé 10/07/2020 11:45:37

ES positivation Nouveau ES

UF positivation 0

Première positivation

ID resultat premiere positiv

PVT Entrée

Dernière positivation

ID resultat derniere positiv 0

Agent 0

Commentaire

Statut: Excréteur

Agent MAJ D.T. Date MAJ EOH 10/07/2020 11:45:37

Première positivation

Appel laboratoire

Date entree CHU

Date entree UF

Date sortie CHU

Date sortie UF

Negativation

Fin statut

Motif

Dossier_negé 0

IPUM Mouvement

UF UROLOGIE SECTEUR 2

Admission CHU

Admission UF

Sortie UF

Sortie ES

Mode sortie CHU

Figure 14 : Formulaire de saisie d'un patient porteur

La recherche de patient contact s'effectue via le logiciel Business Object qui exploite les données relatives aux mouvements des patients. Une requête permet à partir du numéro de séjour du patient porteur, des dates et des unités fonctionnelles d'hébergement d'extraire une liste exhaustive de séjours relatifs aux patients contact. Cette liste est ensuite importée dans la BDD qui lie les patients contact au patient porteur. Lorsqu'un patient porteur est présent, les séjours des patients contact sont recherchés puis importés quotidiennement. A chaque import, un séjour-patient est créé.

La BDD contient l'ensemble des séjours-patient identifiés depuis sa création en 2014 (import automatique).

2.2.2 Mouvements et séjours

Tous les jours, une extraction automatique de l'ensemble des mouvements des patients de la veille est réalisée à partir du logiciel d'admission du CHRUN : le logiciel GAM (Gestion Administrative du Malade). Chaque matin (jours ouvrés), ces mouvements sont importés dans la BDD. A la fin de l'importation, un compte-rendu est édité : il permet de repérer l'admission, la sortie ou le transfert d'un patient porteur.

2.2.3 Prélèvements

De la même manière, un import quotidien automatique est réalisé à partir du logiciel de gestion des prélèvements du laboratoire de microbiologie médicale du CHRUN : InfectioGlobal. Tous les prélèvements BHRé sont importés puis liés aux patients s'ils sont présents dans la BDD. Elle permet le suivi au long cours des dépistages et détecte la bonne réalisation des prélèvements nécessaires au retrait des patients de la liste des contacts. Lorsqu'un patient présente l'ensemble des dépistages négatifs requis, la BDD négative automatiquement ce patient puis le retire de la liste des patients dits « actifs » (patients pour lesquels des prélèvements sont encore à réaliser), c'est ce que l'on appelle l'inactivation.

La BDD permet également de réaliser un suivi des dépistages réalisés hors CHRUN, que ce soit au sein d'un autre établissement ou à domicile. Lorsque le résultat d'un prélèvement est communiqué par un laboratoire extérieur, il est enregistré manuellement (Figure 15).

Saisir un nouveau prélèvement pour:
Mr(Mme): _____ **né(e) le M** _____

No Analyse	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> <- pyt EXT	IPP	<input type="text"/>
Date admission CHU	<input type="text"/>		Date integration	<input type="text"/>
Date prélèvement	<input type="text"/>		Conservation	<input checked="" type="checkbox"/>
UF	<input type="text" value="0"/>			
Type prélèvement	<input type="text"/>			<input type="button" value="Ajouter Type de Prélèvement"/>
Technique	<input type="text" value="N.A."/>			<input type="button" value="Ajouter Technique"/>
Laboratoire	<input type="text"/>			<input type="button" value="Ajout laboratoire"/>
Résultat:	<input type="text" value="Negatif"/>			
Microorganisme	<input type="text" value="Negatif"/>			
Résistance	<input type="text" value="-"/>			

Figure 15 : Formulaire de saisie d'un prélèvement

2.3 Diffusion des données

La BDD est gérée par l'EOH, mais les informations relatives aux patients porteurs et contact sont accessibles par l'ensemble des soignants via l'intranet du CHRUN. Une interface

simplifiée permet de réaliser une recherche nominative afin d'identifier le statut BHRé d'un patient. La BDD édite alors une fiche d'identité du patient : on y trouve le statut (porteur ou contact), la conduite à tenir lors de l'hospitalisation, notamment la mise en place des précautions et le suivi des prélèvements avec le nombre de dépistages restants à effectuer (Figure 16).

Le patient nécessite-t-il une prise en charge particulière au regard d'un germe épidémique

[Pour plus de renseignements, vous pouvez joindre un paramédical de l'EOHH au 03 83 1\(5 39 71\).](#)

Nom : Prénom :

Né(e) le : Sexe : Féminin Masculin

R Patient contact BHRé type EPC

Conduite à tenir: Patient contact de C. farmeri OXA 48 à hospitaliser en chambre seule et en PCC. Réaliser 1 écouvillon(s) à une semaine d'intervalle à la recherche BHRé BMR/EPC.

Figure 16 : Formulaire de recherche du statut BHRé des patients sur l'intranet du CHRUN

3 Lutte contre la diffusion des BHRé au CHRUN

3.1 Surveillance active et système d'alerte

3.1.1 Repérage des patients connus porteurs

Chaque jour, le compte-rendu édité à la fin de l'importation des mouvements quotidiens dans la BDD est transmis par mail aux membres médicaux de l'EOH pour repérage des éventuelles nouvelles admissions.

3.1.2 Transfert d'un patient porteur

Lorsqu'un patient est transféré vers un autre établissement de santé, l'EOH se met en contact au préalable avec le correspondant en hygiène de l'établissement d'aval. L'ensemble des informations relatives au patient sont transmises pour assurer la continuité de la prise en charge tout en limitant le risque de diffusion. La notion de portage est mentionnée dans le compte-rendu d'hospitalisation et les ambulanciers chargés du transfert du patient sont également informés par le service demandeur des précautions à respecter lors du transport.

3.1.3 Identification d'un nouveau patient porteur

L'EOH travaille en étroite collaboration avec le laboratoire de microbiologie médicale du CHRUN. Lorsque la présence d'une BHRé est confirmée sur un prélèvement, l'EOH en est immédiatement informée par un système d'alerte. Cette alerte est générée par mail lors la validation des résultats de l'analyse bactériologique. Les informations transmises sont : l'identité du patient, le service prescripteur, le type et la date de prélèvement, le microorganisme identifié et son mécanisme de résistance. L'alerte automatique s'accompagne systématiquement d'une communication orale des résultats par téléphone par le bactériologiste à l'hygiéniste d'astreinte téléphonique.

Le laboratoire réalise des tests phénotypiques pour l'identification des EPC (test CIM « *carbapenem inactivation method* » et immunochromatographie). Pour la recherche d'ERG, des milieux de cultures sélectifs et des bouillons d'enrichissements sont utilisés ; lorsqu'une résistance est mise en évidence, le génotype est confirmé par des techniques de biologie moléculaire. L'ensemble des souches résistantes sont envoyées au CNR par le laboratoire.

3.2 Investigation et analyse de risque

Dès réception d'une alerte, un membre de l'EOH réalise une investigation spatio-temporelle du séjour du patient porteur. Cette investigation implique également la recherche des FDR d'acquisition, d'un éventuel lien avec un autre patient porteur et des mesures d'hygiène mises en place, notamment les PCC. La localisation et les mouvements du porteur sont étudiés pour élaboration de la liste des patients contact. A partir de ces éléments, l'EOH réalise une analyse de risque afin d'identifier les éventuelles mesures spécifiques à mettre en place pour limiter la diffusion.

3.3 Alimentation de la BDD et signalements

Les informations du patient sont enregistrées dans la base de données et les résultats de l'investigation sont transmis aux autorités par dépôt systématique d'un signalement sur le portail « e-sin » de SPF. Les patients contact sont recherchés puis importés dans la BDD.

Chaque semaine, la liste des patients porteurs présents au CHRUN est communiquée au CPIAS qui centralise les données relatives aux patients BHRé hospitalisés puis redistribue l'information à l'ensemble des établissements du Grand Est.

3.4 Communication interne de l'information

Le portage et la conduite à tenir sont immédiatement communiqués au service par téléphone : au cadre de santé (CDS), au médecin et à l'Infirmier Diplômé d'État (IDE) en charge du patient. Les informations relatives au portage et à la prise en charge du patient porteur et des patients contact sont retranscrites dans le Dossier Patient Informatisé (DPI) par l'EOH depuis 2019. Elles sont également transmises au moyen d'un mail institutionnel au chef de service de l'unité où est hospitalisé le patient porteur, aux autres médecins impliqués dans la prise en charge et au CDS pour diffusion de l'information à l'ensemble de l'équipe paramédicale. L'information du patient porteur et des contacts relève de la responsabilité du médecin du secteur de soins.

3.5 Accompagnement

Un membre de l'équipe médicale et un membre de l'équipe paramédicale de l'EOH se rendent au sein du service pour exposer les bonnes pratiques à adopter et échanger avec les soignants. Cet accompagnement sur le terrain est systématique dès l'identification d'un patient porteur excréteur et peut être réitéré si la situation le nécessite, par exemple en cas de découverte de cas secondaires. Il peut également être quotidien en situation épidémique.

Des plaquettes d'information à destination du patient porteur, des patients contact et des soignants sont diffusées (Figure 17). Une ordonnance type pour la réalisation des dépistages post-exposition est également transmises aux médecins du service en cas de retour à domicile de patients contact.

Régulièrement, un membre de l'équipe paramédicale de l'EOH se rend à nouveau au sein du service pour s'assurer de bon respect des procédures d'hygiène et répondre aux interrogations du personnel. Les observations portent principalement sur l'application des PC (signalisation, port adapté d'EPI, gestion de l'environnement...). Lorsque des non-conformités sont mises en évidence, un nouvel accompagnement peut être déclenché.

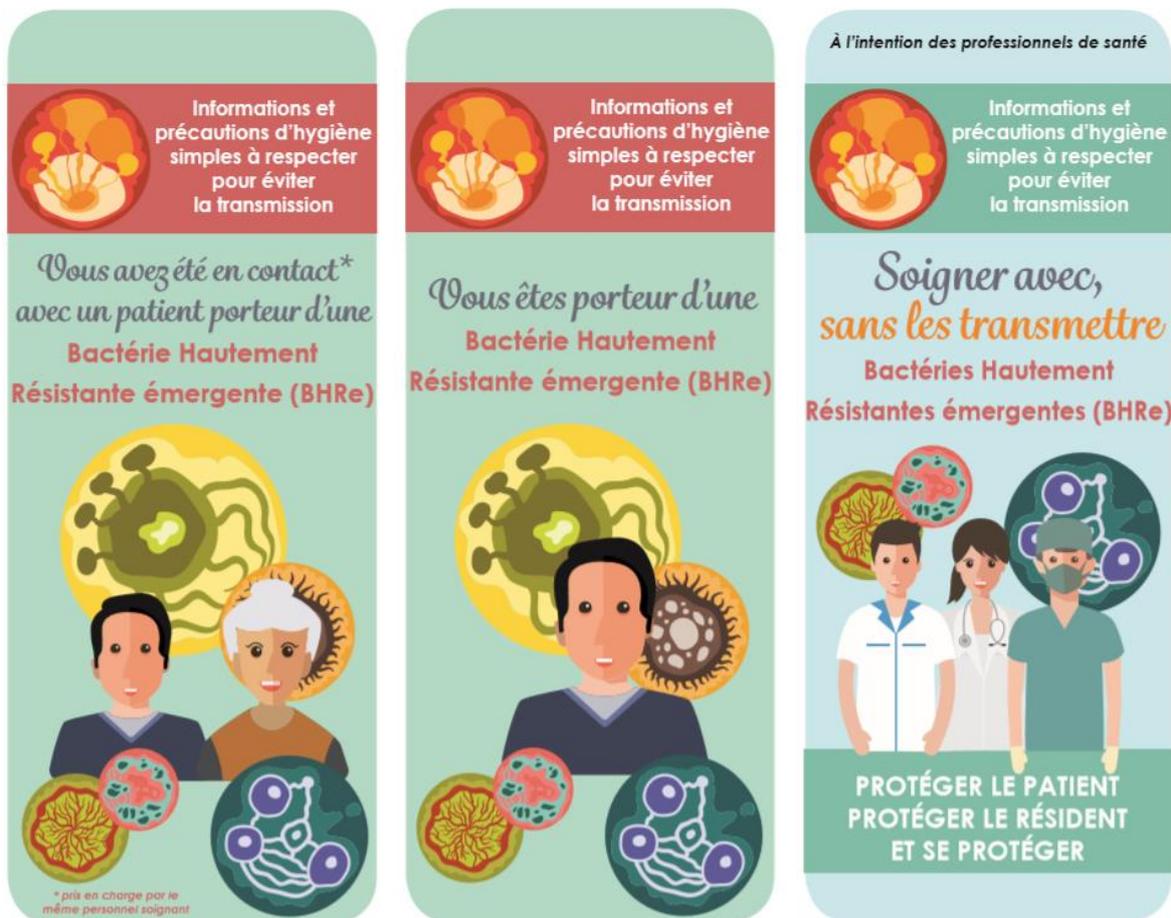


Figure 17 : Couvertures des plaquettes d'information à destination du patient porteur, des patients contact et du personnel soignant

3.6 Suivi des patients contact

3.6.1 Suivi des mouvements

La liste des patients contact est actualisée quotidiennement par l'importation des mouvements dans la BDD. A l'heure actuelle, le suivi journalier des admissions ultérieures, sorties ou transferts des patients contact n'est pas réalisé.

3.6.1.1 Transferts

Le transfert des patients contact, hors situation épidémique non contrôlée, n'est pas limité. Lorsqu'un transfert est envisagé, le service de soins en avertit l'EOH. S'il s'agit d'un transfert intra-hospitalier, le service d'aval est informé par l'EOH du statut contact du patient par l'envoi d'un mail institutionnel et l'appel du CDS et de l'IDE. Si le patient est transféré dans un autre établissement, l'exposition est mentionnée dans la lettre de transfert. L'EOH informe

le correspondant en hygiène de l'établissement d'aval par téléphone et/ou par mail et recommande la réalisation de dépistage post-exposition.

3.6.1.2 Retours à domicile

Lorsqu'un patient contact retourne à domicile, l'exposition est mentionnée dans le courrier d'hospitalisation. En plus de la plaquette d'information, une fiche de liaison à destination des professions libérales impliquées dans la prise en charge à domicile (médecin traitant, IDE ...) est remise au patient. Une prescription type pour réalisation des dépistages post-exposition à domicile est délivrée conformément à la procédure institutionnelle de dépistage.

Il se peut qu'à la découverte d'une BHRe, certains patients contact soient déjà retournés à domicile. Dans ce cas, ils sont informés de la situation par voie postale. Un courrier explicatif, accompagné d'une ordonnance pour la réalisation des dépistages post-exposition, est rédigé par un système de publipostage puis envoyé par l'EOH (Annexe 2). Avant la révision de la procédure institutionnelle en 2017, le courrier d'information était envoyé au médecin traitant qui avait la charge d'informer le patient et d'éditer la prescription des dépistages.

3.6.2 Suivi des dépistages

Lorsque les dépistages post-exposition sont réalisés au sein du CHRUN, ils sont automatiquement importés dans la BDD.

S'ils sont réalisés dans un établissement extérieur, le correspondant en hygiène transmet les résultats dès leur validation à l'EOH.

Les coordonnées de l'EOH du CHRUN sont mentionnées sur les ordonnances types de dépistages délivrées aux services de soins. Ainsi les résultats des analyses prescrites par les services en cas de retour à domicile et celles prescrites directement par l'EOH par publipostage sont transmis par voie électronique ou par courrier à l'EOH.

Les résultats des prélèvements extérieurs sont manuellement saisis dans la BDD puis archivés.

4 Matériel et méthodes

4.1 Type d'étude

Actuellement, le CHRU de Nancy prend en charge chaque année près de 700 000 patients (570 000 consultations, 480 000 journées d'hospitalisation, 95 000 passages aux urgences et 2 700 naissances) grâce à une capacité d'accueil de 1 577 lits, 184 places d'hospitalisation de jour ou de chirurgie ambulatoire et 25 postes de dialyse en 2018. L'objectif de ce travail est de réaliser une étude épidémiologique observationnelle descriptive des patients identifiés porteurs et contact BHRe au sein d'un CHRU.

4.2 Population et critères d'inclusion

La population source est l'ensemble des patients hospitalisés au CHRUN ayant bénéficié de la réalisation d'analyses bactériologiques entre le 01/10/2004 et le 01/10/2019. La population étudiée est l'ensemble des patients porteurs de BHRe (EPC et ERG), quel que soit leur âge, inscrits dans la BDD. Il s'agit donc d'une cohorte de l'ensemble des patients ayant présenté une infection ou une colonisation à BHRe entre le 01/10/2004 et le 01/10/2019. Sont également inclus dans l'étude les patients contact identifiés entre le 01/01/2014 et le 01/10/2019.

4.3 Recueil de données

Les données utilisées sont celles recueillies de manière prospective via la BDD depuis sa création jusqu'au 01/10/2019 (*cf.* 2.2).

4.4 Aspects éthiques et réglementaires

Le traitement et la conservation des données sont réalisés conformément aux exigences du règlement général sur la protection des données (RGPD) (106).

4.5 Analyse

4.5.1 Consolidation des données

4.5.1.1 Identités

Depuis la création de la BDD, deux méthodes d'enregistrements ont été utilisées :

- utilisation de l'Identifiant Patient Permanent (IPP),
- création d'un numéro local d'identification (EOH-XX) des patients porteurs pour certains patients identifiés avant 2014 et manuellement importés.

L'IPP des patients identifiés sous un n° local a été manuellement recherché dans le logiciel de gestion des séjours grâce aux autres informations disponibles : nom, prénom, date de naissance et unité fonctionnelle (UF) d'hospitalisation. Dans une démarche d'harmonisation, le n° local a ensuite été remplacé dans la BDD par l'IPP correspondant. Le n° local a exceptionnellement été conservé pour les cas où l'IPP d'un patient porteur n'a pas pu être retrouvé. Pour les patients contact non identifiables par un IPP, une suppression a été réalisée.

4.5.1.2 Patients porteurs

4.5.1.2.1 Recherche de doublons

Dans le logiciel Microsoft Access, une requête a été élaborée pour rechercher les doublons éventuels parmi les patients porteurs. Les informations relatives à ces patients ont alors été mutualisées.

4.5.1.2.2 Prélèvements bactériologiques

Les prélèvements identifiant des BHRé ont été recherchés à partir de différentes sources de données : extractions des prélèvements bactériologiques positifs mis en évidence par le laboratoire de microbiologie médicale, historiques des analyses dans le DPI et archives du laboratoire de bactériologie pour les données antérieures à 2014 non présentes dans le DPI ni dans les extractions du laboratoire. Toutes ces données ont ensuite été confrontées aux prélèvements positifs enregistrés dans la BDD.

4.5.1.2.3 Séjours

Dans le logiciel de gestion des séjours actuel, l'historique des mouvements de chaque patient est disponible jusqu'au 01/01/2009. Au-delà, les données ne sont plus accessibles. Ainsi, pour chaque patient porteur identifiés après 2008, les dates et UF d'hospitalisation relatives au séjour de la découverte du portage ont été vérifiées et complétées dans la BDD à l'aide du logiciel GAM.

Une recherche complémentaire d'informations dans les archives informatiques de l'EOH a été entreprise pour les patients non hospitalisés au CHRUN à la découverte du portage de BHRé.

4.5.1.2.4 *Inactivation*

L'inactivation d'un patient porteur n'est effective qu'en cas de décès. Pour chaque patient identifié après 2008, la mention d'une éventuelle date de décès dans le logiciel GAM a été recherchée pour mise à jour de la liste des porteurs actifs.

4.5.1.3 Patients contact

4.5.1.3.1 *Lien avec le patient source*

Dans la BDD, les patients contact sont systématiquement liés à un microorganisme résistant (auquel ils ont été exposés) et à un patient porteur source, identifiable par un numéro unique appelé ID+. Pour certains patients, l'ID+ n'était pas renseigné. Une recherche manuelle des séjours de ces patients contact a été conduite pour relier les patients aux patients source. Si nécessaire, le DPI a également été consulté pour rechercher une notion d'exposition à une BHRé.

4.5.1.3.2 *Négativisation et inactivation*

Pour certains patients, il a été constaté que la négativisation automatique ne s'opérait pas correctement. Pour pallier ce problème, des requêtes permettant d'identifier les patients non négativés, mais présentant le nombre de prélèvements requis ont été développées. À partir de ces requêtes, les dates de réalisation et les types de prélèvements (recherches EPC ou ERG) ont été confrontés à la date de fin d'exposition et au type de microorganisme résistant impliqué. Si les dépistages étaient correctement conduits, le patient était manuellement négativé puis inactivé en précisant le motif applicable.

4.5.1.3.3 *Cas secondaires*

Lorsqu'un cas secondaire est identifié, ses séjours-patient doivent être manuellement inactivés. Dans la pratique quotidienne, il a été constaté que cette opération n'était pas systématiquement réalisée.

Une requête permettant d'identifier les patients à la fois présents dans la liste des patients contact et dans celle des patients porteurs a été déployée. Cette requête a permis d'identifier les cas secondaires. Une fois les cas secondaires mis en évidence, les données relatives à l'exposition initiale ont été étudiées et si le lien entre les deux patients était avéré (même type de résistance et plausibilité temporelle), le ou les séjours-patient avec le patient source a (ont) été inactivé(s). L'inactivation a été réalisée manuellement en précisant le motif applicable.

4.5.2 Description de la population

Les variables qualitatives sont représentées par des pourcentages (arrondis à un chiffre après la virgule). Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne de la population (arrondie à un chiffre après la virgule). En cas de répartition asymétrique, la médiane ainsi que les valeurs les plus basses et les valeurs les plus hautes sont présentées.

4.5.3 Tests statistiques

Les tests statistiques sont réalisés avec un risque de première espèce α fixé à 5 %. Les pourcentages sont comparés avec la méthode du X^2 . Les moyennes sont comparées par le test Z de l'écart réduit ou le test de Wilcoxon-Mann-Whitney lorsque la normalité n'est pas démontrée.

Résultats

1 Description de la population

1.1 Patients porteurs

1.1.1 Effectifs

Sur la période étudiée, du 01/10/2004 au 01/10/2019, 718 patients étaient enregistrés dans la BDD. Parmi ces patients, 375 (52,2 %) étaient identifiés par un n° local et non par un IPP. La recherche manuelle de séjour a permis de retrouver l'IPP pour 53 patients. Les patients sans IPP enregistrés après 2009 (date de l'informatisation des mouvements) et sans historique de séjour dans les archives informatiques ont été considérés comme non incluables (9 patients).

Sur les 718 patients présents dans la BDD au 01/10/2019, 3 étaient des patients fictifs créés pour gérer les dépistages des patients contact en provenance d'établissements extérieurs, 5 patients étaient enregistrés deux fois, 10 patients présentaient des informations aberrantes non vérifiables et 29 patients étaient identifiés porteurs hors du CHRUN sans antécédent d'hospitalisation dans la trois mois précédents l'identification d'une BHRe au CHRUN. Ces patients ont été exclus de l'étude portant le nombre de sujets à 671 (Figure 18).

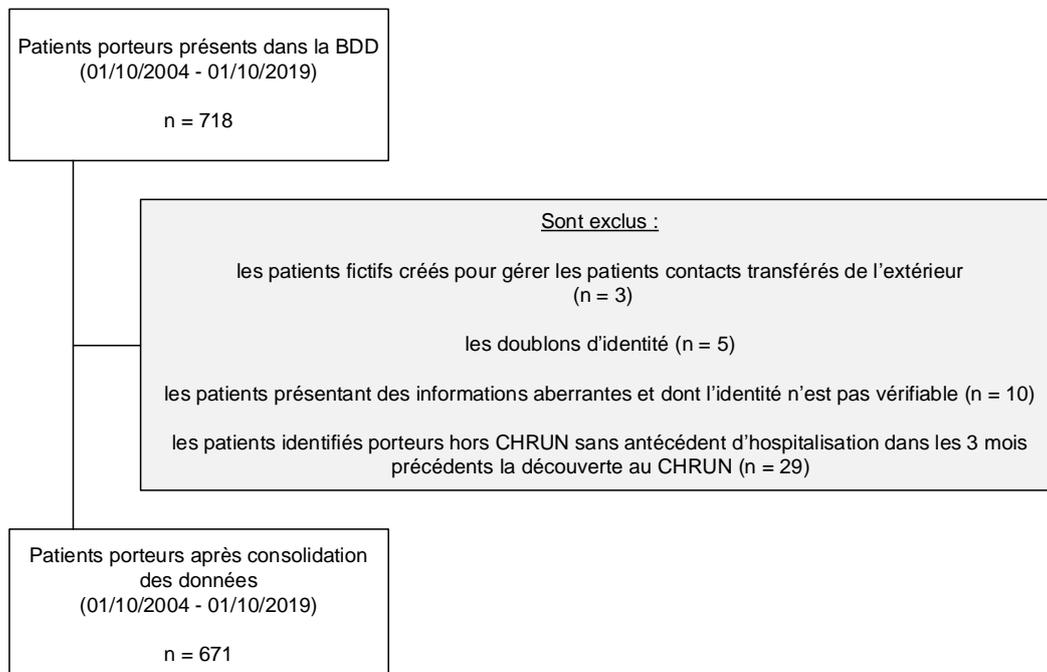


Figure 18 : Diagramme d'exclusion de l'étude descriptive des patients porteurs

1.1.2 Caractéristiques démographiques

Sur les 671 patients analysés, 327 (48,7 %) étaient des femmes et 344 (51,3 %) étaient des hommes. À la découverte du portage BHRé, l'âge médian des femmes était de 77,8 ans [0,0 ; 99,8 ans] et l'âge médian des hommes était de 70,3 ans [3,9 ; 101,7 ans] (Figure 19). Au 01/10/2019, 61 patients porteurs étaient connus décédés (9,1 %).

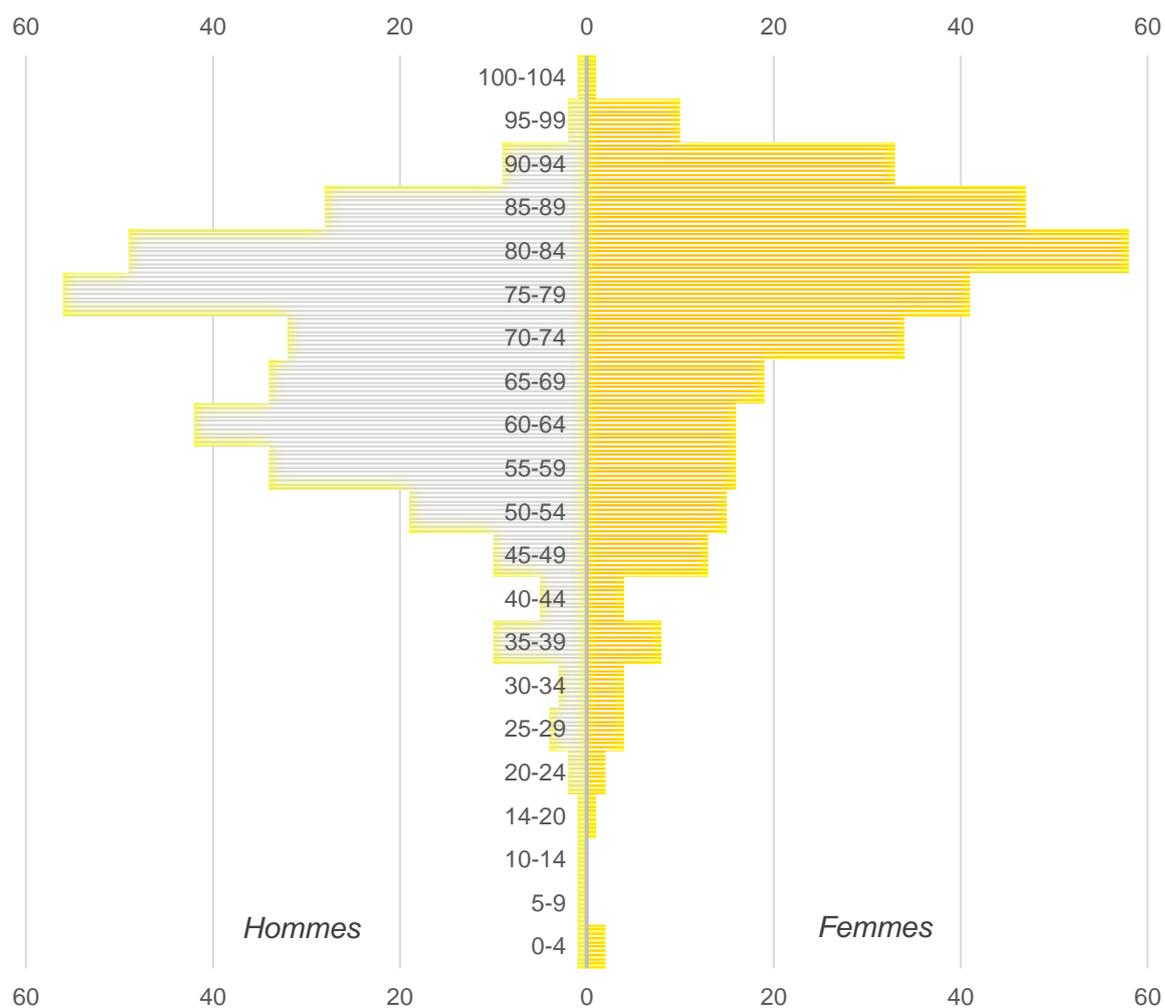


Figure 19 : Pyramide des âges des patients porteurs lors de l'identification d'une BHRé

1.1.3 BHRé impliquées

Les premiers ERG ont été identifiés en 2004, l'incidence la plus forte a été observée en 2007 (223 patients) et l'incidence la plus faible en 2012 (1 patient). Les premières EPC ont été identifiées en 2009, l'incidence la plus forte a été observée en 2010 (22 patients) et l'incidence la plus faible en 2009 (2 patients) (Figure 20).

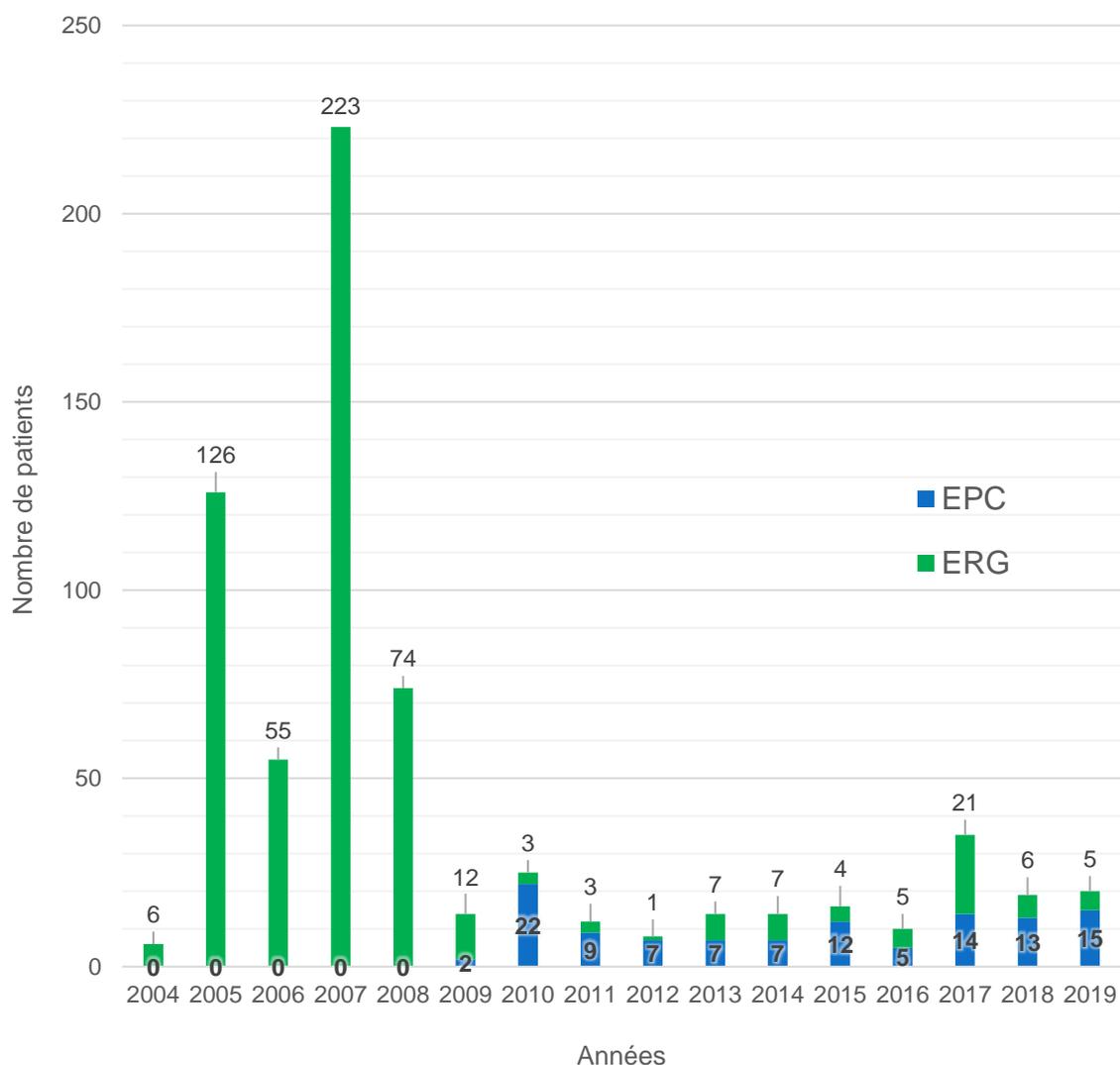


Figure 20 : Évolution du nombre de nouveaux porteurs de BHRs au cours du temps

Au total, 113 patients ont été identifiés porteurs d'une EPC (16,8 %) : 44 femmes et 69 hommes et 558 patients ont été identifiés porteurs d'un ERG (83,2 %) : 283 femmes et 275 hommes. Parmi eux, un patient était à la fois porteur d'une EPC et d'un ERG. Un autre patient était porteur de deux types d'ERG (Van A et Van B).

Il n'existait pas d'association significative entre le type de BHRs et le sexe du patient ($p = 0,96$).

1.1.3.1 Répartition des EPC

Les espèces d'EPC les plus fréquemment rencontrées étaient *Klebsiella pneumoniae* (57,1 %), *Enterobacter cloacae* (15,9 %) et *Escherichia coli* (9,7 %) (Figure 21). La carbapénémase majoritairement associée était de type OXA-48 (95,6 %). Le type VIM a été

identifié chez deux patients, le type OXA-23 chez deux patients également et le type NDM-1 chez un seul patient (Tableau III).

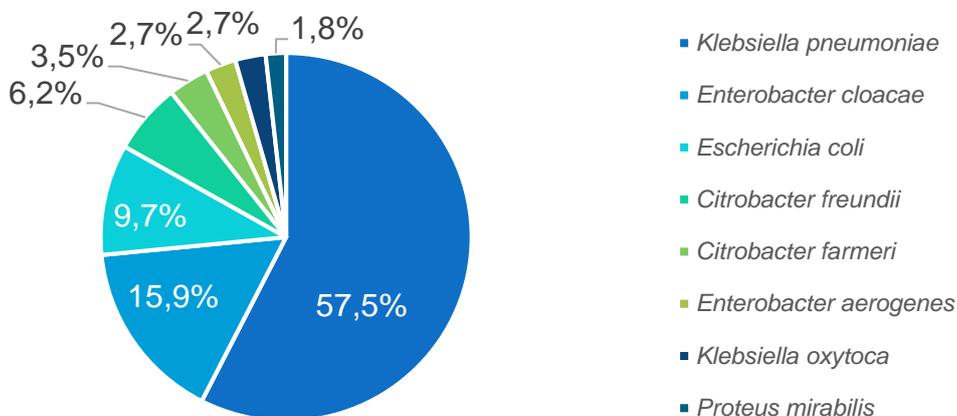


Figure 21 : Répartition graphique des EPC selon l'espèce identifiée

Tableau III : Types de carbapénèmase impliqués

Carbapénèmase	Effectifs
OXA-48	108
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	63
<i>Enterobacter cloacae</i>	17
<i>Escherichia coli</i>	11
<i>Citrobacter freundii</i>	7
<i>Citrobacter farmeri</i>	4
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3
VIM	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
OXA-23	2
<i>Proteus mirabilis</i>	2
NDM-1	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
Total	113

1.1.3.2 Répartition des ERG

Parmi les patients porteurs d'ERG, le type *VanA* était retrouvé chez 539 d'entre-deux (96,6 %) et le type *VanB* seulement chez 19 patients (3,4 %). Les premiers ERG *VanA* ont été identifiés au CHRUN en 2004 et les premiers *VanB* en 2015 (Figure 22).

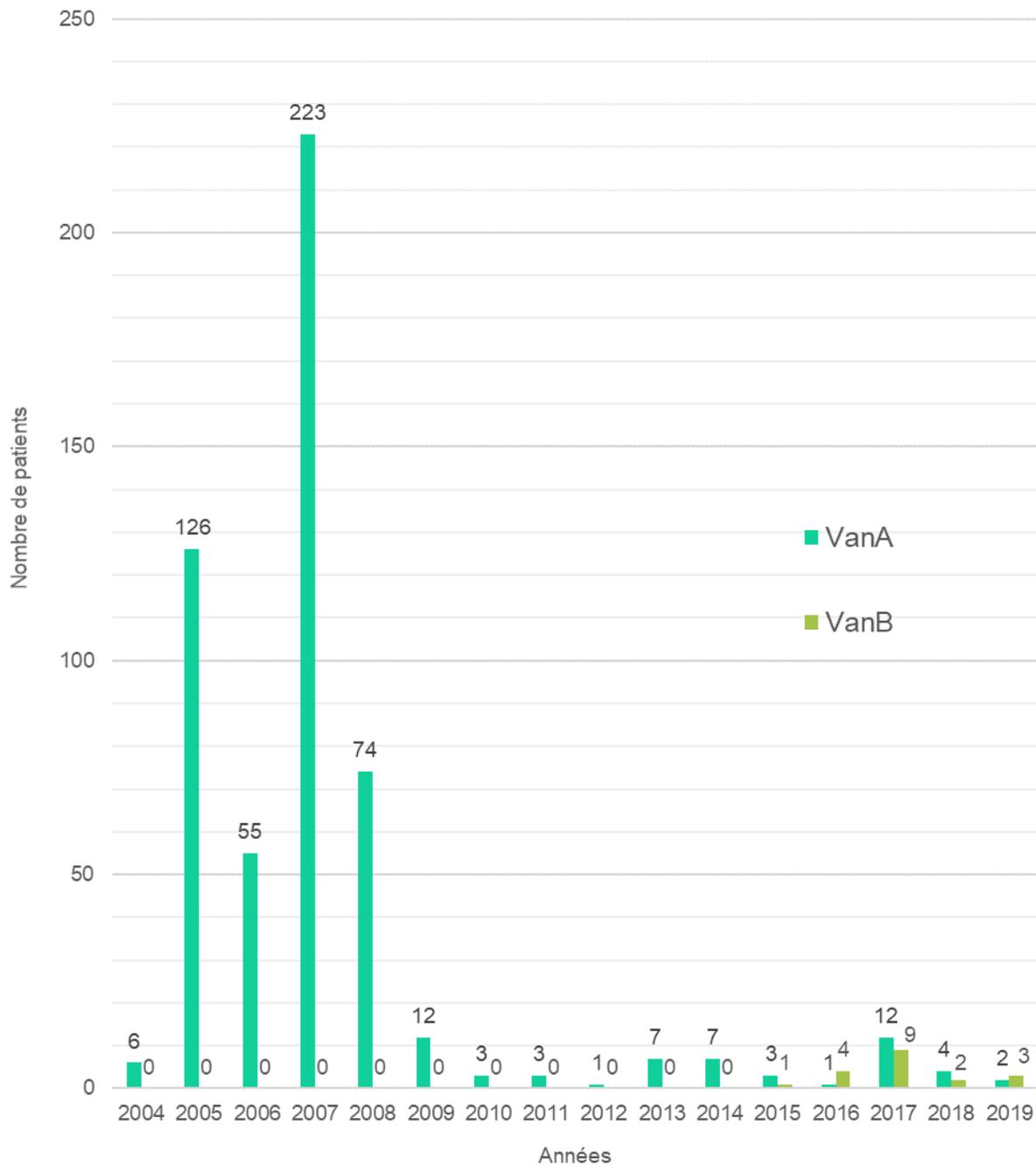


Figure 22 : Évolution du nombre d'ERG identifiés au cours du temps

1.1.4 Etude spatio-temporelle

La mise en place d'un système informatique de gestion des séjours hospitaliers est opérationnelle depuis 2009 au CHRUN. Au-delà de cette date, les mouvements des patients ne sont pas disponibles (Figure 23).

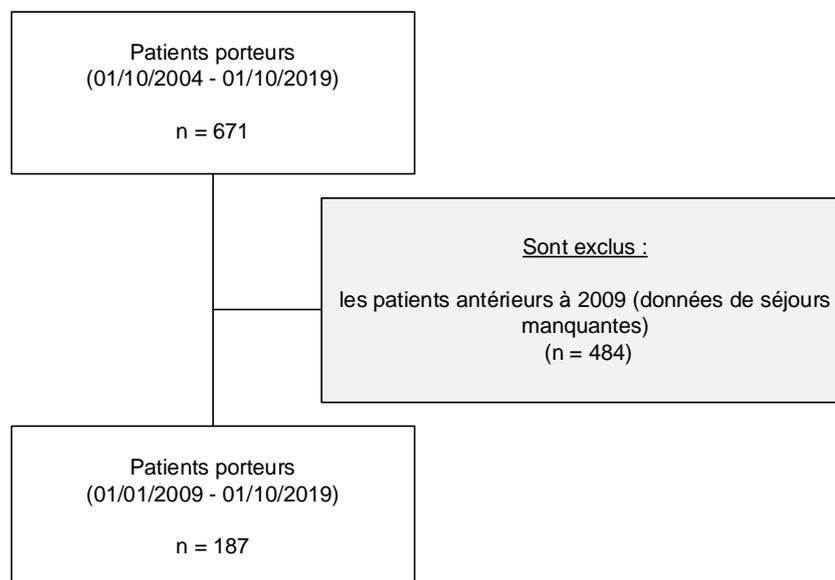


Figure 23 : Diagramme d'exclusion de l'étude spatio-temporelle des patients porteurs

1.1.4.1 Lieu d'identification

Parmi les 187 patients découverts porteurs après le 01/01/2009, 167 (89,3 %) ont été identifiés porteurs lors d'un séjour au CHRUN, 16 patients (8,6 %) ont été identifiés porteurs dans un établissement extérieur (Et. Extérieur) après avoir été hospitalisés au CHRUN et 4 patients (2,1 %) ont été identifiés porteurs en ville (Figure 24). Pour ces 4 patients, le dépistage a été réalisé dans le cadre d'une exposition à un autre patient porteur au CHRUN.

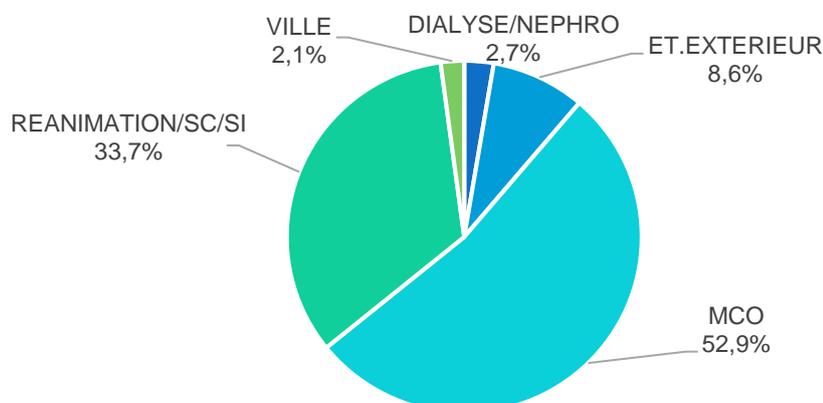


Figure 24 : Localisation des patients lors de l'identification du portage

L'étude des séjours a permis de retrouver un antécédent d'hospitalisation en réanimation, soins continus (SC) ou soins intensifs (SI) dans les trois mois précédents la découverte du portage chez 74 patients porteurs d'EPC (65,5 %) et chez 23 patients porteurs d'ERG (31,1 %). Concernant les autres patients, 38 patients porteurs d'EPC (33,6 %) et 47 patients porteurs d'ERG (63,5 %) ont été hospitalisés dans les trois mois dans un service de Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO) ; 1 patient porteur d'EPC (0,9 %) et 4 patients porteurs d'ERG (5,4 %) ont été hospitalisés en néphrologie/dialyse (Figure 25).

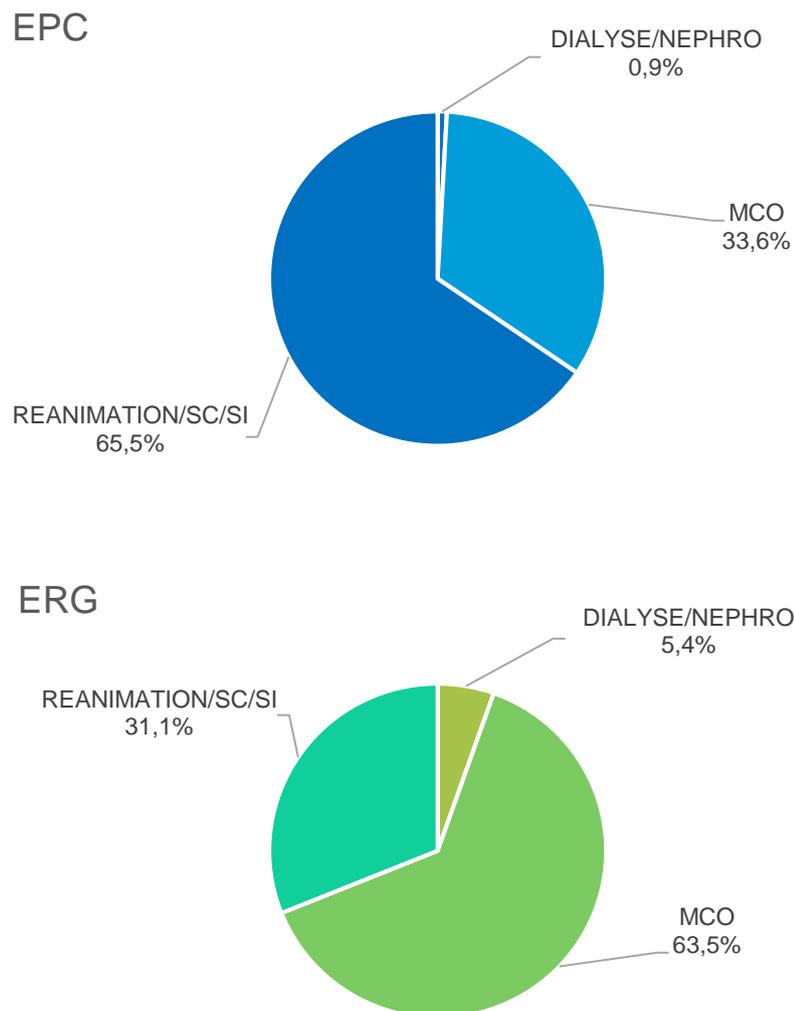


Figure 25 : Antécédents d'hospitalisation des patients porteurs de BHRé

Il n'existait pas de différence significative entre les proportions d'EPC et d'ERG identifiées en MCO ($p = 0,06$). Mais il existait une différence significative entre les proportions d'EPC et d'ERG identifiées en dialyse/néphrologie ($p < 0,001$) ainsi qu'entre les proportions identifiées en réanimation/SC/SI ($p < 0,001$).

1.1.4.2 Délais de survenue

L'étude des séjours a permis de calculer le délai entre le premier jour d'hospitalisation au CHRUN (J0) et le premier prélèvement positif pour chaque patient. Une découverte dans les 48 premières heures d'hospitalisation a été constatée pour 32 patients (17,1 %) (16 porteurs d'EPC et 16 porteurs d'ERG).

Le délai moyen d'identification était de 20,3 jours après le J0 de l'hospitalisation (20,1 jours pour les EPC et 20,8 jours pour les ERG) (Tableau IV). Il n'existait pas de différence significative entre les délais observés pour les ERG et ceux observés pour les EPC ($p = 0,836$). Il n'existait pas non plus de différence significative entre les délais d'identification observés en réanimation/SC/SI et ceux observés en MCO ($p = 0,052$).

Tableau IV : Délais d'identification (en jours)

BHRe	<i>Effectifs</i>	<i>Délai moyen</i>	<i>Délai médian</i>	<i>Délai maximum</i>	<i>Délai minimum</i>
EPC	113	20,1	17,0	79,0	0,0
DIALYSE/NEPHRO	1	0,0	-	-	-
MCO	38	12,7	7,0	53,0	0,0
REANIMATION/SC/SI	74	24,1	18,5	79,0	0,0
ERG	74	20,8	16,0	88,0	0
DIALYSE/NEPHRO	4	5,0	0,0	20,0	0,0
MCO	47	23,8	18,0	88,0	0,0
REANIMATION/SC/SI	23	17,3	15,0	64,0	0,0
Total général	187	20,3	17,0	88,0	0,0

Concernant les patients hospitalisés en réanimations/SC/SI, il n'existait pas de différence significative entre les délais d'identification observés pour les ERG et ceux observés pour les EPC ($p = 0,086$). En revanche, il existait une différence significative entre les délais d'identification observés pour les ERG et ceux observés pour les EPC en services MCO ($p = 0,025$).

Concernant les patients porteurs d'EPC, il existait une différence significative entre les délais d'identification observés en MCO et ceux observés en réanimation/SC/SI ($p = 0,005$). Pour les patients porteurs d'ERG, il n'existait pas de différence significative entre les délais d'identification observés en MCO et ceux observés en réanimation/SC/SI ($p = 0,405$).

1.1.5 Prélèvements bactériologiques

L'historique des données bactériologiques antérieures à 2015 n'a pu être consulté. Seuls les prélèvements réalisés après le 01/01/2015 ont pu être vérifiés avec les archives des analyses bactériologiques et les dossiers médicaux en cas de donnée manquante. Les patients identifiés avant cette date et ceux identifiés hors du CHRUN ont été exclus de l'analyse (Figure 26). L'étude des prélèvements a néanmoins permis de retrouver 6 patients porteurs identifiés avant 2015 (3 porteurs d'EPC et 3 porteurs d'ERG) présentant à nouveau des prélèvements positifs après 2015 lors d'hospitalisation(s) ultérieure(s).

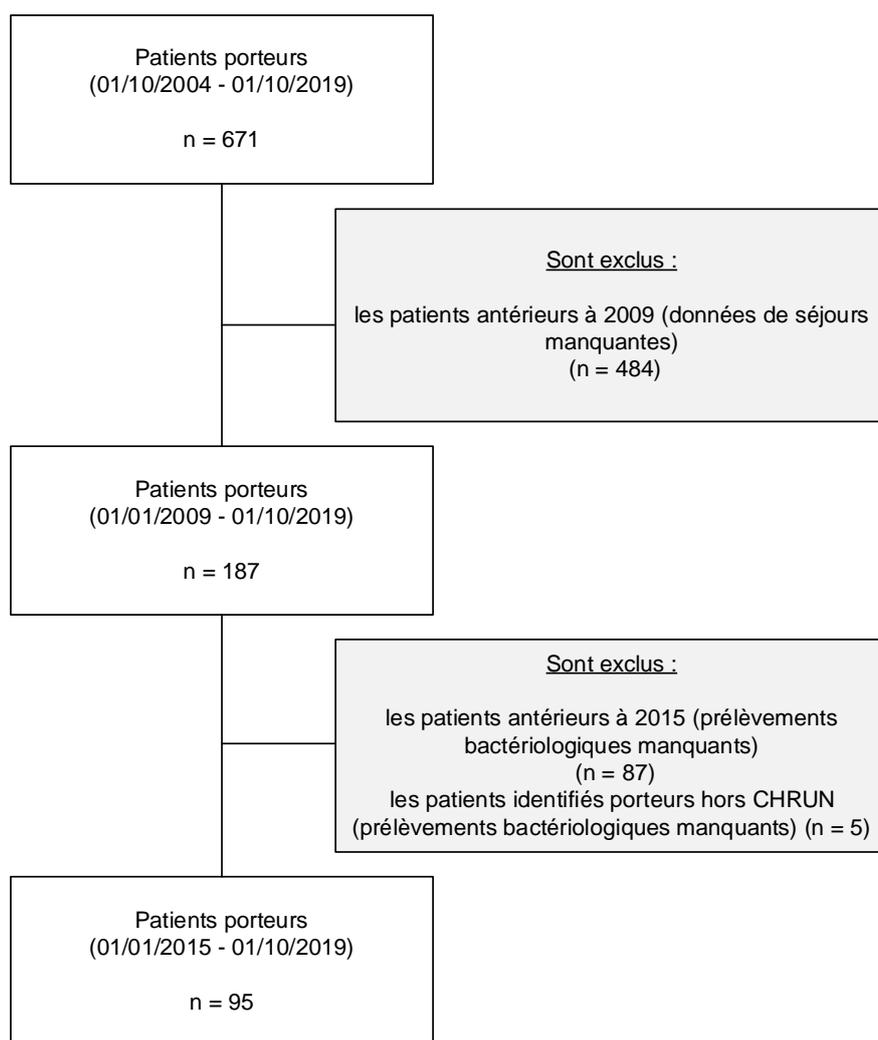


Figure 26 : Diagramme d'exclusion de l'étude des prélèvements bactériologiques

Parmi les 95 patients porteurs identifiés après le 01/01/2015, 70 (73,7 %) ont présenté une colonisation et 25 (26,3 %) une infection. Parmi les 56 porteurs d'EPC, 37 patients ont présenté une colonisation et 19 une infection. Parmi les 39 porteurs d'ERG, 33 ont présenté une colonisation et 6 une infection (Tableau V). Les pourcentages d'infection à EPC (33,4 %)

et ERG (15,4 %) étaient significativement différents ($p = 0,04$). En revanche, il n'existait pas de différence significative entre le pourcentage d'infection survenue en réanimation et le pourcentage d'infection survenue en MCO ($p = 0,15$) (Tableau V). Certains patients présentaient plusieurs prélèvements positifs au cours d'un même séjour (13 porteurs d'EPC et 9 porteurs d'ERG) et lors de séjours différents (4 porteurs d'EPC et 1 porteur d'ERG).

Tableau V : Nombre d'infections et colonisations recensées chez les patients porteurs de BHRé

	<i>EPC</i>	<i>ERG</i>	Total
Colonisation	37	33	70
MCO	18	21	39
REANIMATION/SC/SI	19	12	31
Infection	19	6	25
MCO	12	6	18
REANIMATION/SC/SI	7	0	7
TOTAL	56	39	95

Les infections les plus fréquemment identifiées étaient les infections urinaires (52,0 %) puis les bactériémies (20,0 %) et les infections pulmonaires (16,0 %). La totalité des infections pulmonaires était due à une EPC (Figure 27). Les espèces impliquées dans les infections à EPC étaient : *K. pneumoniae* (6 cas), *E. coli* (4 cas), *E. cloacea* (2 cas), *P. mirabilis* (2 cas), *E. aerogenes* (2 cas), *C. freundii* (2 cas) et *K. oxytoca* (1 cas). Concernant les ERG, le type *VanB* était responsable d'une infection de liquide d'ascite associée à une bactériémie et de deux infections urinaires ; *VanA* était responsable de deux autres infections urinaires.

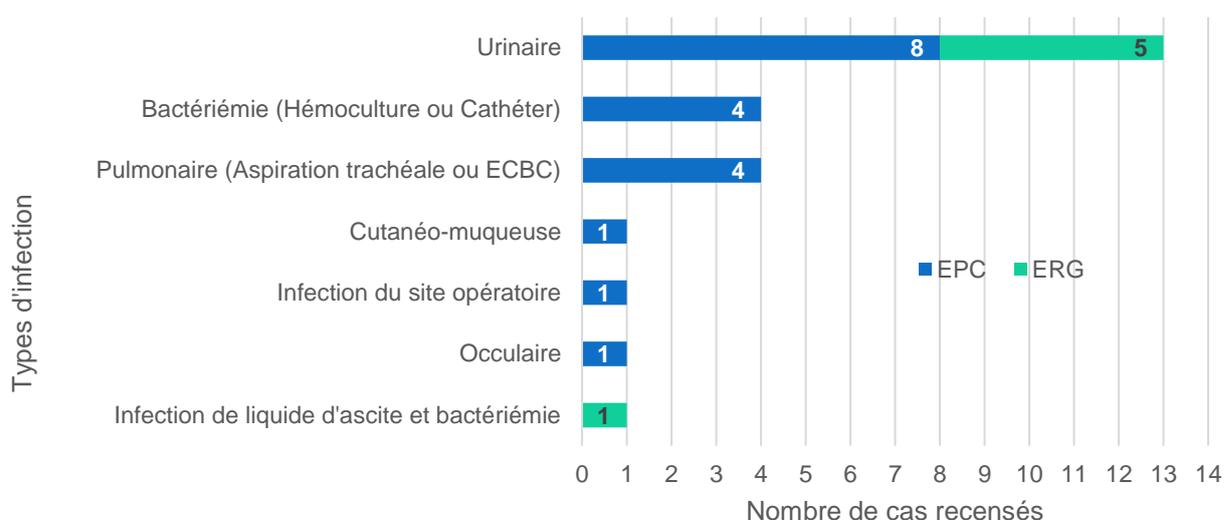


Figure 27 : Types d'infections recensées chez les patients porteurs de BHRé

1.2 Patients contact

1.2.1 Effectifs

Sur la période étudiée (01/10/2004 - 01/10/2019), 9 011 séjours-patient étaient enregistrés dans la BDD. L'ensemble des séjours concernaient la période entre le 01/01/2014 et le 01/10/2019. Parmi ces séjours, 51 concernaient des patients porteurs contact d'eux-mêmes, 17 ne permettaient pas d'identifier le patient contact, 4 concernaient des séjours en dehors du CHRUN et 160 séjours présentaient des incohérences entre les dates et l'UF d'exposition. Ces séjours ont été exclus de l'étude. Pour 785 séjours, l'identification du patient source n'était pas renseignée, l'étude des mouvements a permis de retrouver le patient porteur à l'origine de l'exposition pour 660 séjours, les 125 autres séjours ont été considérés comme données non vérifiables et ont été exclus de l'étude. Les séjours présentant les données manquantes suivantes : date de début d'exposition (631 séjours), date de fin d'exposition (27 séjours) et UF (4 séjours) ont également été exclus.

Parmi l'ensemble des séjours-patient restants, 313 ont été considérés comme des doublons, car ils concernaient le même patient contact, le même séjour d'hospitalisation au CHRUN, le même patient source et le même microorganisme impliqué. Ces séjours étaient inactivés avec le motif « exposition ultérieure » et n'ont pas été pris en compte dans l'analyse (Figure 28).

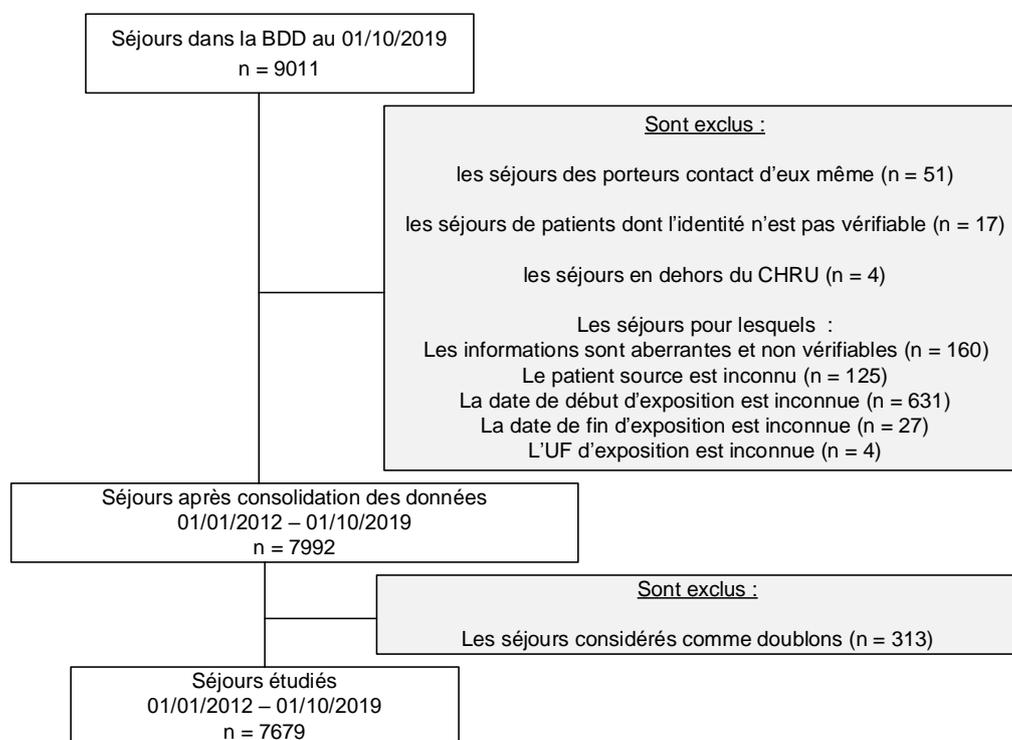


Figure 28 : Diagramme d'exclusion de l'étude descriptive des patients contact

Après exclusion des doublons, les 7 679 séjours-patient étudiés concernaient 6 303 patients, dont 2 756 femmes (43,7 %) et 3 547 hommes (56,3 %).

Le nombre moyen d'expositions par patient était de 1,2 [1 ; 10] et le nombre moyen de microorganismes différents auquel un patient était exposé était de 1,08 [1 ; 5]. Une seule exposition était enregistrée pour 5 341 patients (84,7 %).

Parmi les patients exposés plusieurs fois, 520 patients (47,2 %) ont été exposés à la même espèce bactérienne, 405 (48,3 %) à deux espèces différentes, 32 (3,8 %) à trois espèces différentes, 4 (0,6 %) à quatre espèces différentes et un seul patient (0,1%) à cinq espèces différentes (Figure 29). Parmi eux, 237 ont été exposés à la fois à une EPC et à un ERG (24,6 %).

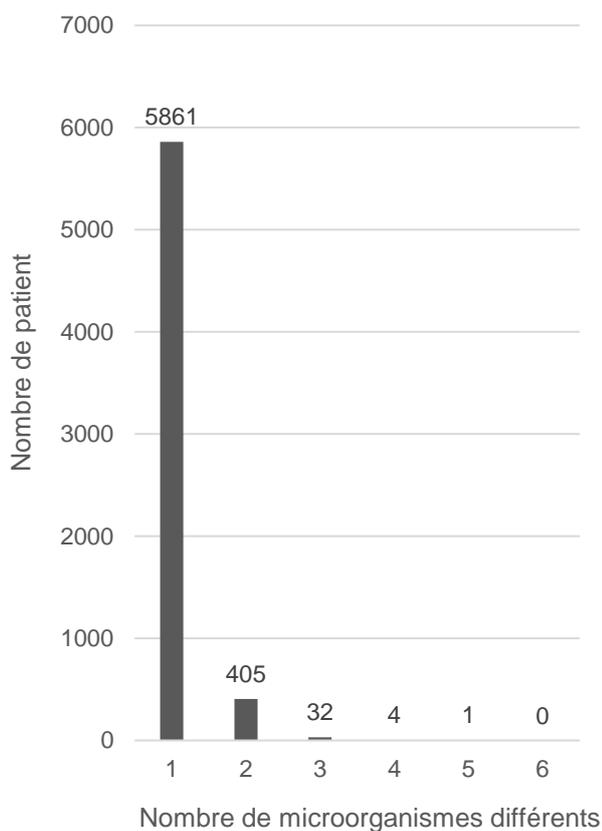


Figure 29 : Nombre de microorganismes auxquels ont été exposés les patients contact

1.2.2 Espèces impliquées

Une exposition à une EPC était recensée pour 4 848 séjours-patient (63,1 %) et une exposition à un ERG pour 2 831 séjours (36,9 %).

1.2.2.1 EPC

Les espèces d'EPC et mécanismes de résistances majoritairement impliqués dans la génération de patients contact étaient *E. cloacea* OXA-48 (1 546 séjours, 31,9 %), *K. pneumoniae* OXA-48 (1 079 séjours, 22,3 %) et *E. coli* OXA-48 (929 séjours, 19,2 %) (Figure 30).

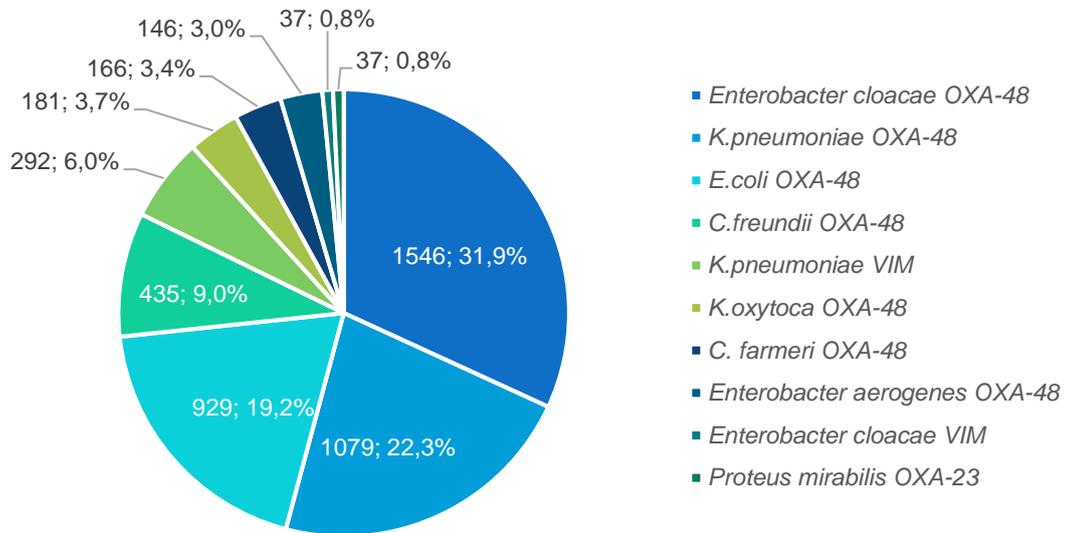


Figure 30 : Espèces d'EPC et résistances impliquées dans la génération de patients contact

1.2.2.2 ERG

Le mécanisme de résistance *VanA* était impliqué dans la génération de patients contact pour 1 877 séjours (66,3 %) et le type *VanB* pour 954 séjours (33,7 %) (Figure 31).

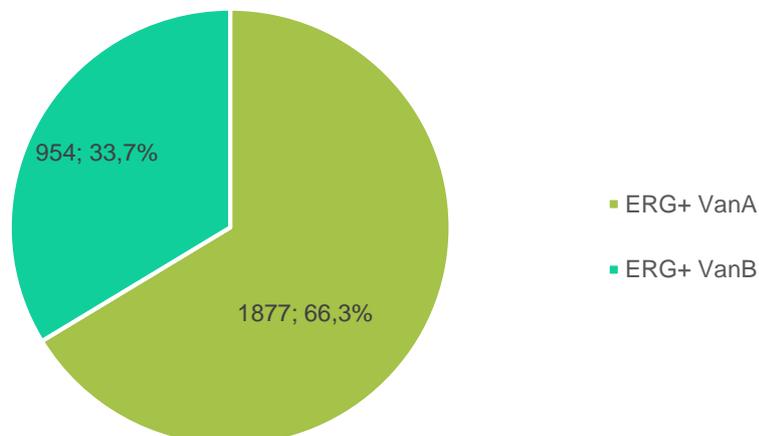


Figure 31 : Gènes de résistances des ERG impliqués dans la génération de patients contact

1.2.3 Lieu d'exposition

L'exposition a eu lieu en MCO pour 6 307 séjours-patient (82,1 %), en réanimation/SC/SI pour 1 167 séjours (15,2 %) et en service de dialyse/néphrologie pour 205 séjours (2,7 %) (Figure 32).

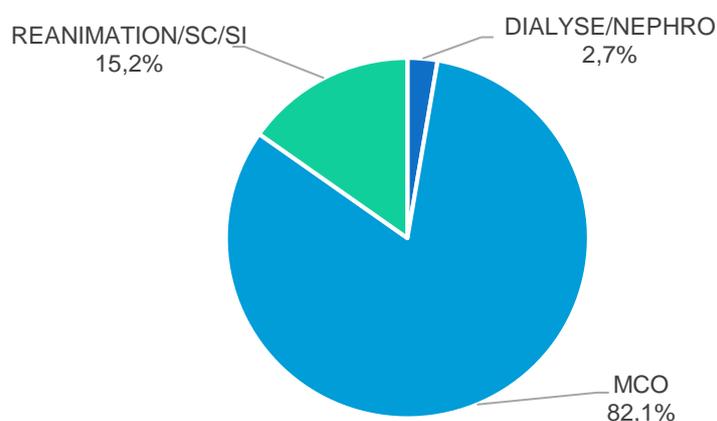


Figure 32 : Localisation des patients contact lors de l'exposition à une BHRe

Pour les patients contact EPC, l'exposition a eu lieu lors d'un séjour en MCO pour 4 015 séjours-patient (82,8 %), un séjour en réanimation/SC/SI pour 805 séjours-patient (16,6 %) et en service de dialyse/néphrologie pour 28 séjours-patient (0,6 %). Pour les patients contact ERG, l'exposition a eu lieu lors d'un séjour en MCO pour 2 292 séjours-patient (81,0 %), un séjour en réanimation/SC/SI pour 362 séjours-patient (12,8 %) et en service de dialyse/néphrologie pour 177 séjours-patient (6,3 %) (Figure 33, Figure 34). Ces pourcentages étaient significativement différents selon le type de BHRe impliqué dans chaque service (dialyse : $p < 0,001$; réanimation/SC/SI : $p < 0,001$; MCO : $p = 0,04$).

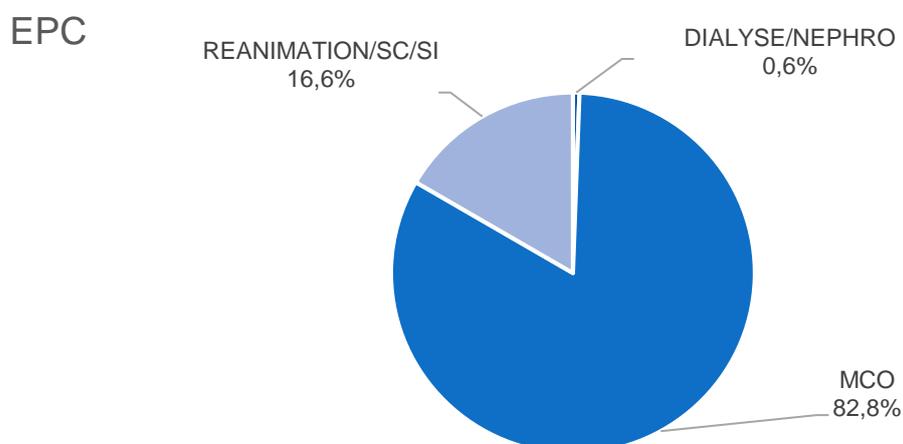


Figure 33 : Localisation des patients contact lors de l'exposition à une EPC

ERG

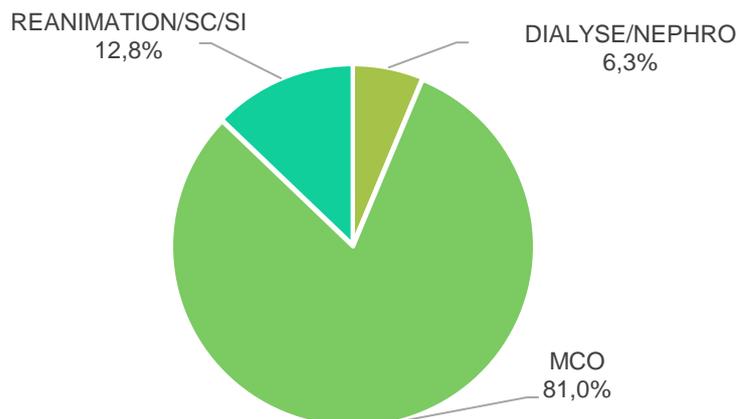


Figure 34 : Localisation des patients contact lors de l'exposition à un ERG

1.2.4 Durée d'exposition

Une analyse des dates de début et de fin d'exposition enregistrées dans la BDD a été conduite. Parmi les 7 679 séjours-patient, 424 présentaient une date de fin d'exposition antérieure à la date de début d'exposition enregistrée. Ces séjours ont alors été vérifiés manuellement et les dates ont été corrigées.

Après vérification des données, la durée moyenne d'exposition était de 5,8 jours et la durée médiane de 3,0 jours [0,0 ; 109,0 jours] (Tableau VI). L'exposition était d'une durée inférieure ou égale à 48 heures pour 3 466 séjours-patient (45,1 %), comprise entre 3 et 7 jours pour 2 438 séjours (31,7 %), entre 8 et 14 jours pour 952 séjours (12,4 %) et supérieure à 14 jours pour 823 séjours (10,7 %) (Figure 35).

Tableau VI : Durée d'exposition des patients contact (en jours)

BHRe	Effectifs	Durée moyenne d'exposition	Durée médiane d'exposition	Durée maximale d'exposition	Durée minimale d'exposition
EPC	4 848	5,9	3,0	109,0	0,0
DIALYSE/NEPHRO	28	6,8	4,5	21,0	1,0
MCO	4 015	5,7	3,0	109,0	0,0
REANIMATION/SC/SI	805	6,6	3,0	42,0	0,0
ERG	2 831	5,8	3,0	57,0	0,0
DIALYSE/NEPHRO	177	8,4	5,0	32,0	0,0
MCO	2 292	5,7	3,0	57,0	0,0
REANIMATION/SC/SI	362	5,6	2,0	42,0	0,0
Total général	7 679	5,8	3,0	109,0	0,0
DIALYSE/NEPHRO	205	8,1	5,0	32,0	0,0
MCO	6 307	5,7	3,0	109,0	0,0
REANIMATION/SC/SI	1167	6,3	3,0	42,0	0,0

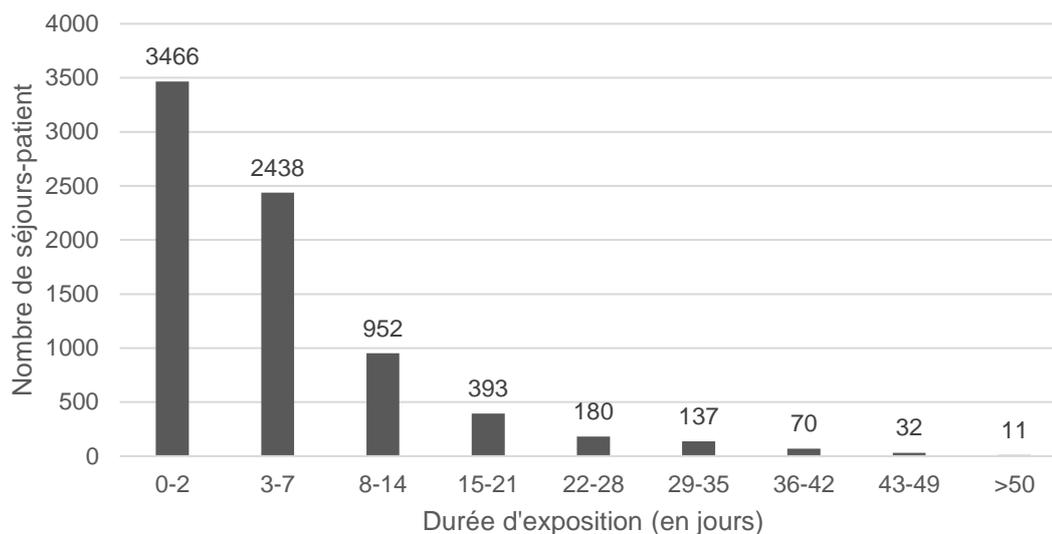


Figure 35 : Répartition du nombre de patients contact selon la durée d'exposition à une BHR

Les durées moyennes d'exposition des patients contact étaient significativement différentes selon l'UF d'hospitalisation ($p < 0,001$), mais il n'existait pas de différence selon le type de BHR impliqué pour l'ensemble des services confondus ($p = 0,14$). En réanimation/SC/SI seulement, la durée moyenne d'exposition était significativement différente selon le type de BHR impliqué ($p = 0,012$).

1.2.5 Suivi des patients contact

1.2.5.1 Séjours-patient inactivés

Sur les 7 679 séjours-patient, 2 011 séjours étaient négatifs (26,2 %) et 3 789 séjours inactivés (49,3 %). Les motifs d'inactivation relevés étaient :

- négativation (2 011 séjours, 53,1 %),
- exposition plus récente (856 séjours, 22,6 %),
- décès du patient (456 séjours, 12,0 %),
- patient perdu de vue (399 séjours, 10,5 %) (campagne d'inactivation réalisée le 01/01/2017 pour les patients exposés avant 2015 non négatifs),
- patient devenu porteur a posteriori (36 séjours, 1,0 %),
- patient déjà connu porteur (31 séjours, 0,8 %) (Figure 36).

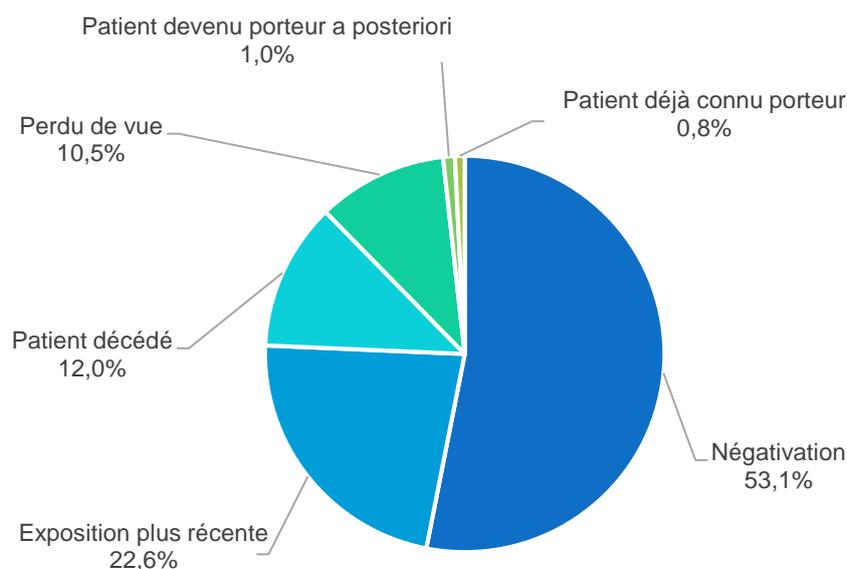


Figure 36 : Motifs d'inactivation des patients contact

1.2.5.2 Séjours-patient négativés

Parmi la totalité des séjours-patient, 26,2 % étaient négativés au 01/10/2019. Parmi ces séjours, 1 166 concernaient une exposition à une EPC (soit 24,1 % des séjours-patient liés à une exposition à une EPC) et 845 concernaient une exposition à un ERG (soit 29,8 % des séjours-patient liés à une exposition à un ERG) (Tableau VII). Ces proportions étaient significativement différentes ($p < 0,001$).

Tableau VII : Séjours-patients négativés

BHRe	<i>Nombre de séjours-patient négativés</i>	<i>Nombre de séjours-patient non négativés</i>	<i>Total</i>
EPC	1 166 (24,1 %)	3 682 (75,9 %)	4 848
DIALYSE/NEPHRO	13 (46,4 %)	15 (57,6 %)	28
MCO	956 (23,8 %)	3 059 (76,2 %)	4 015
REANIMATION/SC/SI	197 (24,5 %)	608 (75,5 %)	805
ERG	845 (29,8 %)	1 986 (70,2 %)	2 831
DIALYSE/NEPHRO	69 (39,0 %)	108 (61,0 %)	177
MCO	671 (29,3 %)	1 621 (70,7 %)	2 292
REANIMATION/SC/SI	105 (29,0 %)	257 (71,0 %)	362
Total général	2 011 (26,2 %)	5 668 (73,8 %)	7 679
DIALYSE/NEPHRO	82 (40,0 %)	123 (60,0 %)	205
MCO	1 627 (25,8 %)	4 680 (74,2 %)	6 307
REANIMATION/SC/SI	302 (25,9 %)	865 (74,1 %)	1 167

La proportion de séjours-patient négativés en réanimation/SC/SI (25,9 %) n'était pas différente des autres services ($p = 0,76$). La proportion de séjours-patient négativés en MCO (25,8 %) n'était pas non plus différente des autres services ($p = 0,39$). En revanche, la proportion de séjours-patient négativés en dialyse/néphrologique était significativement différente des autres unités ($p < 0,001$).

Au total, 1 245 (61,9 %) séjours ont été négativés par la réalisation de trois dépistages rectaux post-exposition, 548 (27,3 %) par la réalisation d'un dépistage après le 60^{ème} jour post-exposition (JPE) et 218 (10,8%) par la réalisation d'un dépistage après le 14^{ème} JPE (Figure 37, Tableau VIII).

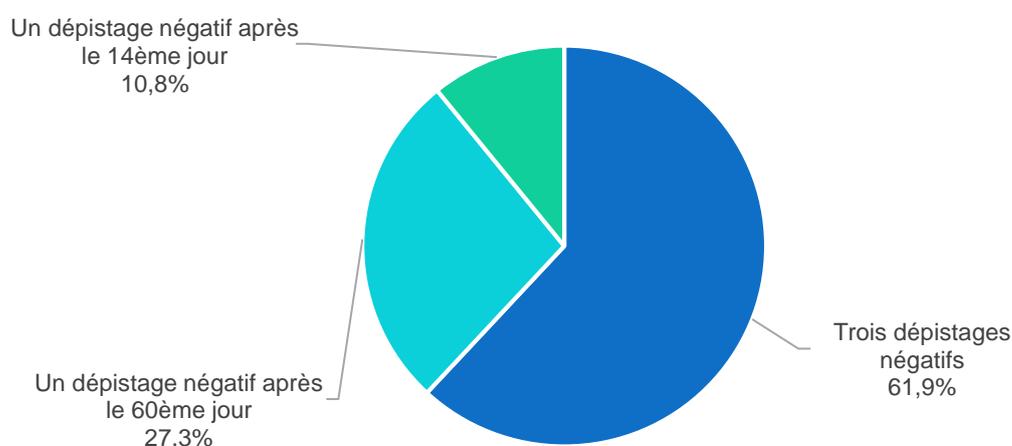


Figure 37 : Réalisation des dépistages post-exposition

Tableau VIII : Motifs de négativation des patients contact

<i>BHRe impliquée</i>	<i>Nombre de séjours négativés</i>	<i>Motifs de négativation</i>		
		<i>Trois dépistages négatifs</i>	<i>Un dépistage négatif à partir du 60^{ème} JPE</i>	<i>Un dépistage négatif à partir du 14^{ème} JPE</i>
EPC	1 166	687	318	161
ERG	845	558	230	57
Total général	2 011	1 245	548	218

Sur la totalité des dépistages rectaux enregistrés dans la BDD, 54,1% ont été réalisés en dehors du CHRUN.

Parmi les patients négativés conformément au schéma institutionnel de trois dépistages, la totalité des prélèvements a été réalisée à l'extérieur du CHRUN pour 676 séjours-patient (54,3 %) et au CHRUN pour 392 séjours (31,5 %). Les 177 séjours-patient restants (14,2 %) ont bénéficié de dépistages réalisés à la fois au CHRUN et à l'extérieur.

1.2.5.3 Séjours-patient toujours actifs

Au 01/10/2019, la BDD recensait 3 891 séjours-patient toujours actifs. Parmi ces séjours actifs, 2 628 concernaient une exposition à une EPC (soit 54,2 % de la totalité des séjours-patient liés à une exposition à une EPC) et 1 263 concernaient une exposition à un ERG (soit 44,6 % de la totalité des séjours-patient liés à une exposition à un ERG). Ces proportions étaient significativement différentes selon le type de BHRé impliqué ($p < 0,001$).

Parmi les 3 891 séjours-patient actifs, 2 574 séjours (66,1 %) ne présentaient aucun dépistage au 01/10/2019, 1 048 (26,9 %) présentaient au moins un dépistage négatif mais le nombre ou la chronologie de réalisation des prélèvements ne permettait pas de négativer ces séjours, enfin 269 séjours (6,9 %) présentaient des prélèvements non adaptés (recherches ERG pour une exposition à une EPC et inversement) (Tableau IX).

Tableau IX : Séjours-patient encore actifs au 01/10/219

	EPC	ERG	Total
3 prélèvements réalisés avant le 14 ^{ème} JPE	21	29	50
2 prélèvements réalisés avant le 14 ^{ème} JPE	55	29	84
2 prélèvements réalisés avant le 60 ^{ème} JPE (patients contact après 2017)	151	145	296
1 prélèvement réalisé avant le 14 ^{ème} JPE	194	126	320
1 prélèvement réalisé avant le 60 ^{ème} JPE (patients contact après 2017)	181	117	298
Aucun prélèvement	1 835	739	2 574
Prélèvement(s) non adapté(s)	191	78	269
Total général	2 628	1 263	3 891

1.2.5.4 Comparaison avant/après modification de la procédure de négativation

Entre le 01/01/2014 et le 31/12/2016 (Période A), 2 708 séjours-patient ont été générés. Entre le 01/01/2017 et le 01/10/2019 (Période B), 4 971 séjours-patient ont été générés (Figure 38).

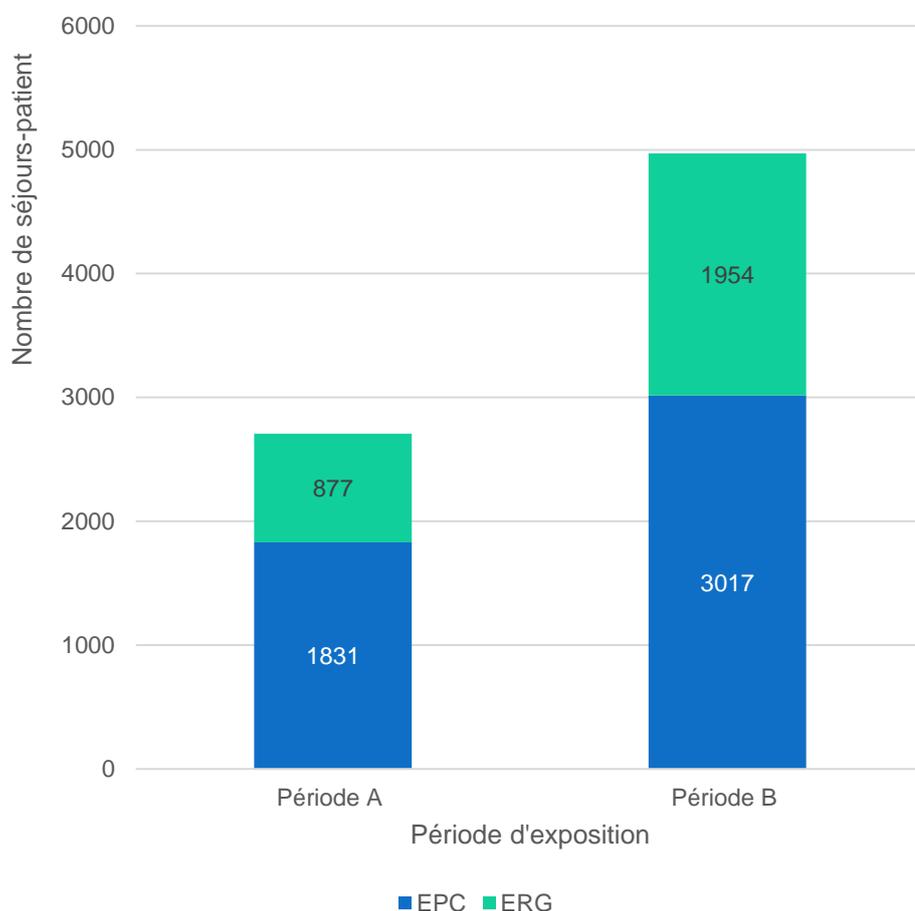


Figure 38 : Nombre de séjours-patient générés sur les deux périodes

Au 01/10/2019, 31,5 % des séjours-patient générés lors de la période A et 23,3 % des séjours-patient générés lors de la période B étaient négatifs. Ces pourcentages étaient significativement différents entre les deux périodes ($p < 0,001$).

Le pourcentage de séjours-patient ne présentant aucun dépistage était de 76,5 % (773 séjours) pour la période A et de 62,5 % (1 801 séjours) pour la période B (Tableau X). Ces pourcentages étaient significativement différents entre les deux périodes ($p < 0,001$).

Tableau X : Suivi des patients contact, comparaison des deux périodes

	Période A	Période B	Total
<i>Nombre de séjours générés</i>	2 708	4 971	7 679
<i>Nombre de séjours négatifs</i>	852	1 159	2 011
<i>Nombre de séjours toujours actifs</i>	1 011	2 880	3 891
<i>Nombre de patients n'ayant réalisé aucun dépistage</i>	773	1 801	2 574

2 Etude des épisodes épidémiques

2.1 Type de BHRe impliqué

Du 01/01/2014 au 01/10/2019, 16 épisodes épidémiques (identification d'au moins un cas secondaire) ont été recensés. Une EPC était impliquée dans 9 épisodes (56,25 %) et un ERG dans 7 épisodes (43,75 %) (Tableau XI).

La carbapénèmase identifiée pour tous les épisodes à EPC était le type OXA-48 ; cinq épisodes à EPC impliquaient la même espèce bactérienne et quatre épisodes une espèce différente. L'espèce identifiée chez le patient source était :

- *K. pneumoniae* (épisode n°1 et 6),
- *E. aerogenes* (épisodes n°3 et 11),
- *E. cloacae* (épisodes n°4 et 10),
- *E. coli* (épisode n°13),
- *C. freundii* (épisode n°15),
- *C. farmeri* (épisode n°16).

Le gène de résistance impliqué dans les épisodes épidémiques à ERG était le gène *VanA* dans les épisodes n°2,8,9 et 12 (57,1 %) et le gène *VanB* dans les épisodes n°5, 7 et 14 (42,9 %).

Au total, deux épisodes (12,5 %) sont survenus dans un service de réanimation/SC/SI (soins intensifs d'hématologie, adulte et pédiatrique) et 14 (87,5 %) dans un service de MCO (Tableau XI).

Tableau XI : Description des épisodes épidémiques

N° Episode	BHRe	Année	Nombre de cas secondaire	Durée (jours)	Service
1	EPC	2014	1	64	MCO
2	ERG	2014	1	70	MCO
3	EPC	2015	1	8	MCO
4	EPC	2015	2	18	MCO
5	ERG	2017	6	51	MCO
6	EPC	2017	2	26	MCO
7	ERG	2017	1	24	MCO
8	ERG	2017	9	34	MCO
9	ERG	2017	1	57	MCO
10	EPC	2017	4	32	MCO
11	EPC	2018	1	27	MCO
12	ERG	2018	2	20	MCO
13	EPC	2018	1	66	REA/SI/SC
14	ERG	2018	4	40	MCO
15	EPC	2019	1	20	MCO
16	EPC	2019	3	133	REA/SI/SC

2.2 FDR individuels et mesures spécifiques d'hygiène

Les dossiers des patients source ont été investigués. Un antécédent d'hospitalisation à l'étranger dans l'année était retrouvé pour quatre patients (25,0 % des épisodes), mais seulement deux patients ont été pris en charge en PCC dès l'admission. Trois patients source étaient sous chimiothérapie lors de l'identification de la BHRe, sept patients sous antibiothérapie et un patient sous immunosuppresseurs. Un seul épisode était lié à la ré-hospitalisation d'un patient déjà connu porteur (épisode n°12) et les précautions avaient été mises en place dès le début de la prise en charge (Tableau XII).

La moitié des patients source présentaient une infection. Les infections recensées étaient : infection urinaire (5 patients), bactériémie (2 patients) et infection du site opératoire (1 patient).

Tableau XII : FDR et prise en charge du patient source lors des épisodes épidémiques

N° Episode	BHRe	Portage	FDR d'acquisition	PCC à l'admission	ICHSA du service
1	EPC	Colonisation	Antécédent d'hospitalisation à l'étranger dans l'année (Maroc)	Inconnu	143,0 % (ICSHA2)
2	ERG	Colonisation	Antibiothérapie de 3 semaines (Rifampicine, Vancomycine)	NON	103,4 % (ICSHA2)
3	EPC	Infection urinaire	Inconnu	NON	72,1 % (ICSHA2)
4	EPC	Colonisation	Antibiothérapie par linézolide et carbapénème	NON	78,6 % (ICSHA2)
5	ERG	Colonisation	Hémopathie traitée par Chimiothérapie	NON	71,0 % (ICSHA2)
6	EPC	Colonisation	Antécédent d'hospitalisation à l'étranger dans l'année (Portugal)	OUI	142,0 % (ICSHA3)
7	ERG	Infection urinaire	Antibiothérapie par C3G/Métronidazole	NON	92,0 % (ICSHA3)
8	ERG	Infection urinaire	Antécédent d'hospitalisation à l'étranger dans l'année (Algérie)	NON	106,0 % (ICSHA3)
9	ERG	Colonisation	Hémopathie traitée par Chimiothérapie et antibiothérapie par piperacilline-tazobactam	OUI	162,0 % (ICSHA3)
10	EPC	Bactériémie	Multiples lignes d'antibiothérapie dont carbapénème, fosfomycine et vancomycine	NON	142,0 % (ICSHA3)
11	EPC	Infection urinaire	Antécédent d'hémopathie	NON	94,0 % (ICSHA3)
12	ERG	Colonisation	Immunosuppresseurs (greffe rénale)	OUI	83,0 % (ICSHA3)
13	EPC	Infection urinaire	Antécédent d'hospitalisation à l'étranger dans l'année (Maroc) et hémopathie sous chimiothérapie	NON	222,0 % (ICSHA3)
14	ERG	Bactériémie et infection du liquide d'ascite	Antibiothérapie par C3G/Métronidazole	NON	50,0 % (ICSHA3)
15	EPC	Infection du site opératoire	Inconnu	NON	57,0 % (ICSHA3)
16	EPC	Colonisation	Hémopathie traitée par chimiothérapie et Antibiothérapie par céfépim	NON	144,0 % (ICSHA3)

2.3 Durée

La durée moyenne des épisodes épidémiques (nombre de jours écoulés entre la découverte du premier patient positif et la découverte du dernier patient identifié) était de 43,1 jours [8 ; 133]. Cette durée moyenne était de 43,8 jours [8 ; 133] pour les EPC et de 42,3 jours pour les ERG [20 ; 70] (Figure 39). Il n'existait pas de différence significative entre ces deux moyennes ($p = 0,53$).

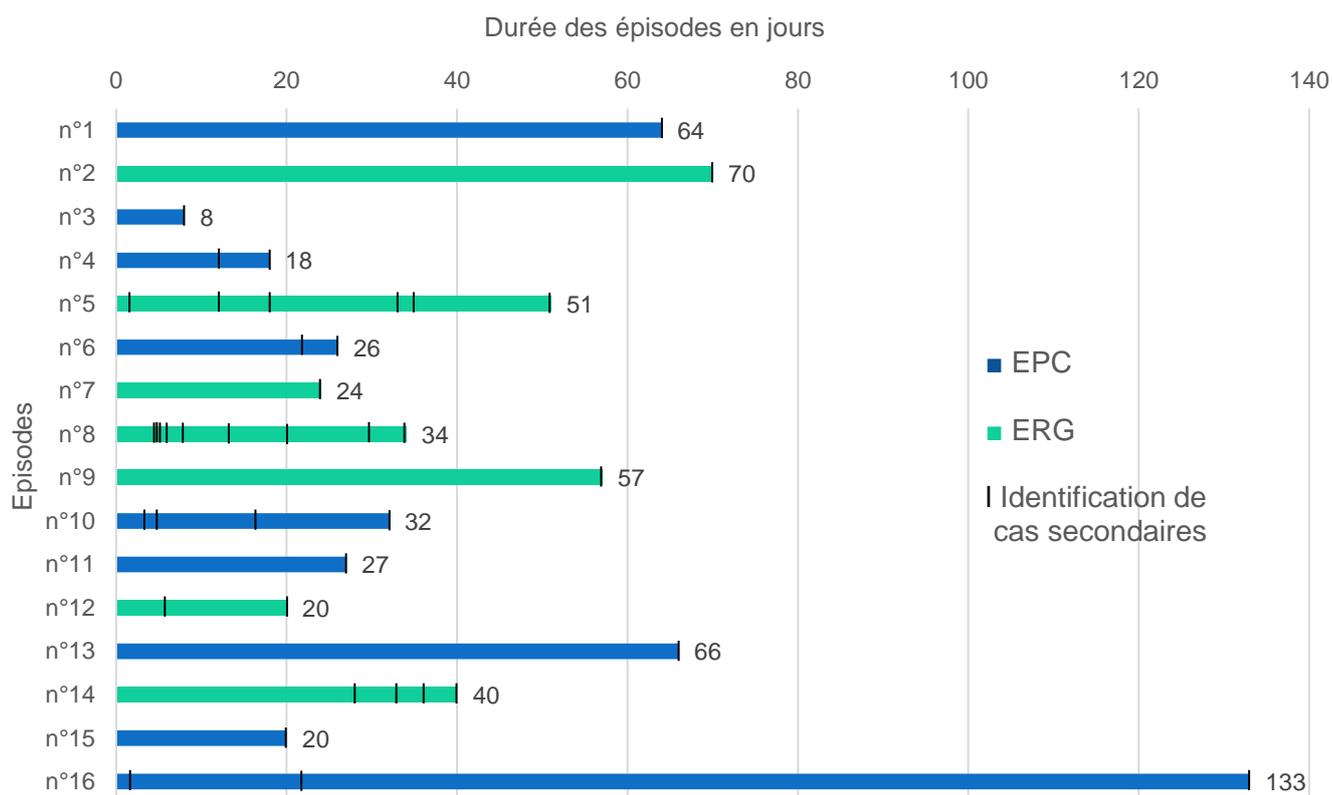


Figure 39 : Durée des épisodes épidémiques

2.4 Patients contact et cas secondaires

2.4.1 Cas secondaires

2.4.1.1 Effectifs

Sur l'ensemble des épisodes, 40 cas secondaires (16 porteurs d'EPC et 24 porteurs d'ERG) ont été identifiés. Ce nombre représentait 0,5 % des séjours-patient générés, 1,1 % des séjours-patient inactivés et 1,3 % des séjours-patient ayant réalisé au moins un dépistage adapté. Parmi eux, 35 présentaient un lien spatio-temporel direct avec le patient source ou un

autre cas secondaire : ils ont été hospitalisés en même temps au sein d'une même UF et pris en charge par une même équipe soignante. Lors de l'épisode n°5, deux cas secondaires parmi les six ne présentaient pas de lien direct temporel avec un autre patient porteur, mais ont été hospitalisés dans les mêmes unités de soins à des dates très proches des autres patients. Concernant l'épisode n°13, les trois cas secondaires ne présentaient pas de lien temporel avec un autre patient porteur, mais un lien spatial : ils ont tous occupé successivement la même chambre d'hospitalisation après le patient source.

L'identification du portage s'est réalisée au CHRUN pour 31 patients (77,5 %), dans un établissement extérieur pour 7 patients (17,5 %) et à domicile pour 2 patients (5,0 %). Aucun premier cas secondaire n'a été identifié à domicile.

Le nombre moyen de cas secondaires générés par épisode était de 2,5 et le nombre médian de 1,5 [1 ; 9]. Ce nombre était en moyenne de 1,8 [1 ; 4] pour les épisodes impliquant une EPC et de 3,4 pour les épisodes impliquant un ERG [1 ; 9], il n'existait pas de différence significative entre les deux ($p = 0,33$).

2.4.1.2 Délais d'identification

Le délai moyen d'identification du premier cas secondaire à partir du premier patient porteur mis en évidence était de 26 jours et le délai médian était de 21 jours [2 ; 70]. Le délai moyen était de 25 jours [2 ; 66] pour les épisodes impliquant des EPC et de 27,5 jours [2 ; 70] pour les épisodes impliquant des ERG, les délais médians étaient respectivement de 20 et 24 jours (Tableau XIII). Ces délais n'étaient pas significativement différents selon le type de BHRe impliqué ($p = 0,83$).

Lorsque plus d'un cas secondaire était mis en évidence, le délai d'identification du deuxième cas à partir du premier cas secondaire mis en évidence était de 5,4 jours [1 ; 14] et le délai médian était de 4,5 jours. Pour les épisodes impliquant des EPC, ce délai moyen était de 3,25 jours [1 ; 6] et de 7,5 jours pour les ERG [1 ; 14], les délais médians étaient respectivement de 3 et 7,5 jours (Tableau XIII). Ces délais n'étaient pas significativement différents selon le type de BHRe impliqué ($p = 0,31$).

Le délai moyen de positivité, soit le délai entre le premier jour d'exposition et la découverte du portage chez un cas secondaire était de 29,9 jours [7 ; 94] et le délai médian était de 25 jours. Pour les épisodes impliquant des EPC, le délai moyen était de 38,2 jours [8 ; 94] et de 25 jours pour les ERG [7 ; 62], les délais médians étaient respectivement de 26 et 23 jours (Tableau XIII). Ces délais n'étaient pas significativement différents selon le type de BHRe impliqué ($p = 0,17$).

Tableau XIII : Délai d'identification des cas secondaires générés lors d'épisodes épidémiques (en jours)

BHRe	Paramètre	Délai d'identification du 1 ^{er} cas secondaire	Délai d'identification du 2 ^{ème} cas secondaire	Délai de positivation des cas secondaires
EPC	Moyenne	25	3,25	38,2
	Médiane	20	3	26
	Etendue	[2 ; 66]	[1 ; 6]	[8 ; 94]
ERV	Moyenne	27,5	7,5	25
	Médiane	24	7,5	23
	Etendue	[2 ; 70]	[1 ; 14]	[7 ; 62]
TOTAL	Moyenne	26	5,4	29,9
	Médiane	21	4,5	25
	Etendue	[2 ; 70]	[1 ; 14]	[7 ; 94]

2.4.2 Patients contact

Sur la période étudiée, les épisodes épidémiques ont généré 3 380 séjours d'exposition, soit 44,0 % du nombre de séjours totaux enregistrés dans la BDD (Tableau XIV).

Tableau XIV : Nombre de séjours d'exposition générés par épisode épidémique

N° Episode	BHRe	Nombre total de patients porteurs impliqués	Nombre de séjours d'exposition générés	Nombre de séjours négatifs
1	EPC	2	292	62 (21,2 %)
2	ERG	2	44	16 (36,3 %)
3	EPC	2	191	45 (23,6 %)
4	EPC	3	151	50 (33,1 %)
5	ERG	7	264	85 (32,2 %)
6	EPC	3	72	1 (1,4%)
7	ERG	2	64	18 (28,1%)
8	ERG	10	503	112 (22,3 %)
9	ERG	2	265	74 (27,9 %)
10	EPC	5	526	105 (20,0%)
11	EPC	2	63	13 (20,6 %)
12	ERG	3	289	77 (26,6 %)
13	EPC	2	57	20 (35,1 %)
14	ERG	5	340	112 (32,9 %)
15	EPC	2	93	25 (26,9 %)
16	EPC	4	166	52 (31,3 %)
TOTAL		56	3380	867 (25,7 %)

Le nombre moyen de séjours d'exposition générés par épisode était de 211,25 et le nombre médian était de 178,5 séjours [44 ; 526]. Ce nombre était en moyenne de 179 [57 ; 526] pour les épisodes impliquant une EPC et de 252,7 pour les épisodes impliquant un ERG [44 ; 503]. Il n'existait pas de différence significative selon le type de BHRé impliqué ($p = 0,53$).

2.4.3 Séjours-patient inactivés

Au 01/10/2019, 867 séjours étaient négatifs (25,7 %) et 1 885 séjours d'exposition étaient inactivés (55,8 %). Les motifs d'inactivation relevés étaient :

- négativation (867 séjours, 46,0 %),
- exposition plus récente (603 séjours, 32,0 %),
- décès du patient (160 séjours, 8,5 %),
- patient perdu de vue (201 séjours, 10,7 %) (campagne d'inactivation réalisée le 01/01/2017 pour les patients exposés avant 2015 non négatifs),
- patient devenu porteur a posteriori (33 séjours, 1,8 %),
- patient déjà connu porteur (21 séjours, 1,1 %) (Figure 40).

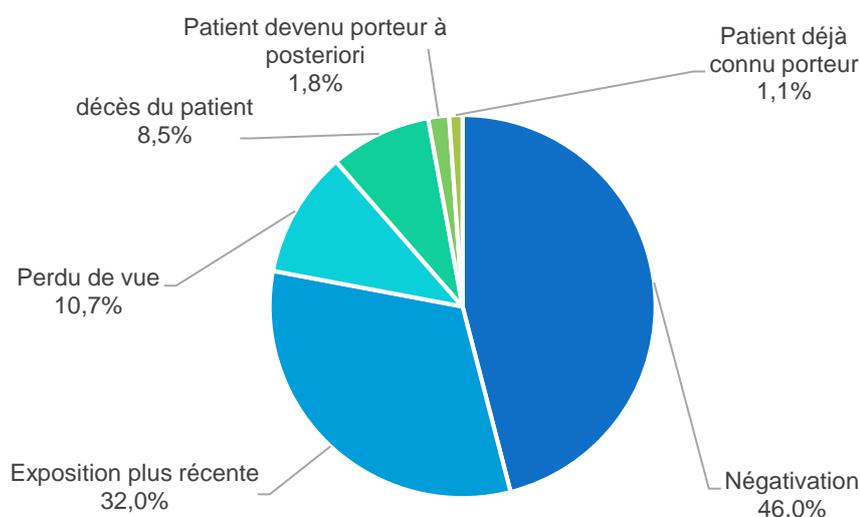


Figure 40 : Motifs d'inactivation des patients contact générés lors des épisodes épidémiques

2.4.4 Séjours-patient négatifs

Parmi les 867 séjours négatifs (25,7 %). Les motifs de négativation étaient le rendu de trois dépistages post-exposition négatifs pour 577 patients (66,6 %), le rendu d'un dépistage négatif après le 60^{ème} JPE pour 242 patients (27,9 %) et le rendu d'un dépistage négatif après le 14^{ème} JPE (épisodes antérieurs à 2017) pour 48 patients (5,5 %) (Figure 41).

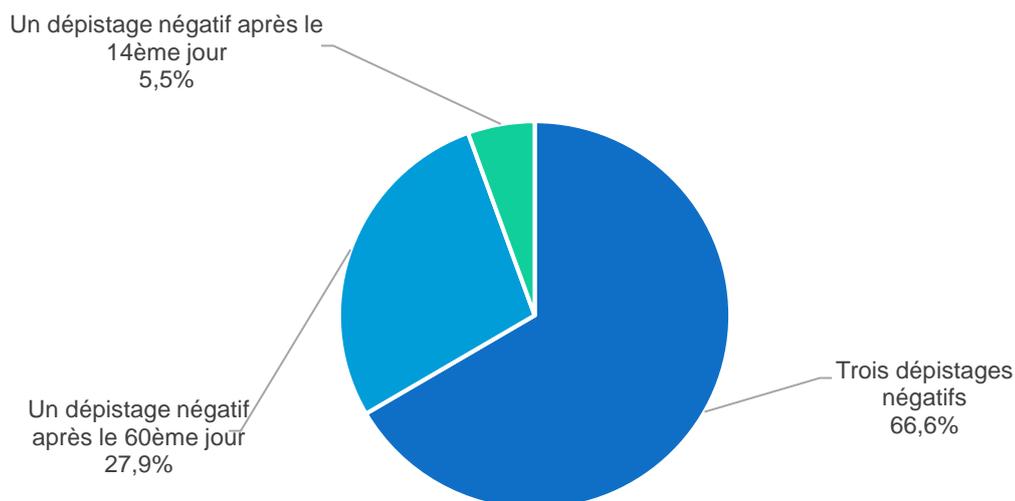


Figure 41 : Schémas de négativation des patients contact négativés générés lors d'épisodes épidémiques

2.4.5 Séjours-patient toujours actifs

Au 01/10/2019, la BDD recensait 1 495 séjours-patient toujours actifs (643 expositions à une EPC et 852 à un ERG). Parmi les séjours actifs, 942 séjours (63,0 %) ne présentaient aucun dépistage au 01/10/2019, 488 (32,6 %) présentaient au moins un dépistage négatif mais le nombre ou la chronologie de réalisation des prélèvements ne permettait pas de négativer ces séjours, enfin 65 séjours (4,4 %) présentaient des prélèvements non adaptés (recherche ERG pour une exposition à une EPC et inversement) (Tableau XV).

Tableau XV : Séjours-patient générés lors d'épisodes épidémiques encore actifs au 01/10/219

	EPC	ERG	Total
3 prélèvements réalisés avant le 14 ^{ème} JPE	3	4	7
2 prélèvements réalisés avant le 14 ^{ème} JPE	2	28	30
2 prélèvements réalisés avant le 60 ^{ème} JPE (patients contact après 2017)	58	139	197
1 prélèvement réalisé avant le 14 ^{ème} JPE	30	1	31
1 prélèvement réalisé avant le 60 ^{ème} JPE (patients contact après 2017)	87	136	223
Aucun prélèvement	420	522	942
Prélèvement(s) non adapté(s)	43	22	65
Total général	643	852	1 495

2.4.6 Comparaison de la réalisation des dépistages

Le pourcentage de séjours-patient négatifs n'étaient pas significativement différent selon le contexte d'exposition (épidémie ou hors épidémie) ($p = 0,33$). En revanche, la proportion de séjours-patient toujours actifs et la proportion de séjours-patient toujours actifs n'ayant réalisé aucun prélèvement étaient significativement différentes selon le contexte de l'exposition (respectivement $p < 0,001$ et $p < 0,001$) (Tableau XVI).

Tableau XVI : Comparaison des séjours-patient selon le contexte d'exposition

Nombre de séjours-patients	Séjours-patient liés à une épidémie	Séjours-patient non liés à une épidémie	TOTAL
Inactivés	1 885 (55,8 %)	1 905 (44,3 %)	3 789 (49,3 %)
Négatifs	867 (25,7 %)	1 144 (26,6 %)	2 011 (26,2 %)
3 dépistages négatifs	577 (17,0 %)	668 (15,5 %)	1 245 (16,2 %)
1 dépistage négatif après le 60 ^{ème} JPE	242 (7,2 %)	306 (7,1 %)	548 (7,1 %)
1 dépistage négatif après le 14 ^{ème} JPE	48 (1,4 %)	170 (4,0 %)	218 (2,8 %)
Toujours actifs	1 495 (44,2 %)	2 395 (55,7 %)	3 890 (50,7 %)
Aucun prélèvement	942 (27,9 %)	1 632 (37,8 %)	2 574 (33,5 %)
Nombre/chronologie des dépistages inadaptés	488 (14,4 %)	560 (13,0 %)	1 048 (13,6 %)
Prélèvements non adaptés	65 (1,9 %)	204 (4,7 %)	269 (3,5 %)
Total général	3 380	4 299	7 679

Discussion

Encouragée par les différents programmes nationaux tels qu'Hôpital Numérique en 2012 puis HOP'EN en 2019, l'informatisation du système de santé a connu une nette accélération ces dernières années. Cette volonté de développer le numérique s'inscrit dans une démarche d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins et fait partie de la modernisation du système de santé. En effet, l'informatisation présente de nombreux avantages et permet notamment la centralisation et l'accessibilité de l'information facilitant ainsi la gestion des données médicales. Le premier objectif de cette étude était d'évaluer l'apport d'un système informatisé dans la mise en œuvre du suivi des patients porteurs et contact BHRé au sein d'un CHRU.

La gestion des BHRé fait l'objet de recommandations nationales du HCSP, dans lesquelles l'utilisation de systèmes informatisés est encouragée (45,69). Dès 2013, il est recommandé, notamment dans le cadre de la maîtrise d'un phénomène épidémique, la mise en place de moyens permettant le repérage informatique des patients porteurs et des patients contact non négativés lors d'une éventuelle réadmission. L'actualisation de ces recommandations en 2019 accentue l'importance de l'informatisation en publiant un cahier des charges à destination des EOH pour informatiser la détection et le suivi des patients porteurs et contact, et ce même hors contexte épidémique.

En accord avec ces recommandations, l'EOH du CHRUN a mis au point dès 2014 un système informatisé pour la gestion des patients. Ce système permet non seulement d'établir une liste des patients porteurs identifiés (liste BHRé disponible sur l'intranet 24 heures sur 24) mais permet également de repérer l'admission de ces patients et de réaliser un suivi quotidien de leurs mouvements, différé de 24 heures. Le suivi des mouvements actuellement en place est un système qui nécessite un import manuel quotidien de l'extraction des séjours de la veille puis une mise à jour de la BDD. Le temps de réalisation moyen de cette étape est estimé à vingt minutes, il ne s'agit donc pas d'un système entièrement automatisé. De plus l'information n'est pas directement transmise aux services de soins, elle est d'abord transmise à un membre de l'EOH qui informe alors l'unité de soins et dicte la conduite à tenir pour la prise en charge du patient. L'information est donnée dans un premier temps par téléphone puis retranscrite par mail. Ce système est fonctionnel pour toute réadmission d'un patient enregistré dans la BDD, il s'agit donc d'un système semi-automatisé qui nécessite des ressources humaines non négligeables.

Cet outil, développé dans l'objectif de mettre en place immédiatement les PCC, diminue ainsi le nombre de patients contact à risque moyen d'acquisition (patient porteur pris en charge en PS à l'admission) et augmente le nombre de patients contact à risque faible (patient porteur pris en charge en PCC à l'admission). L'exhaustivité de cet outil participe à son efficacité, mais son impact est difficilement évaluable. En effet, la politique locale de gestion de BHRE de notre établissement est de considérer comme contact l'ensemble des patients exposés à un patient porteur, quel que soit les précautions mises en place. Ainsi, le nombre de contacts générés selon le niveau de risque ne peut être utilisé comme un indicateur mais il est admis que ce système de repérage informatique favorise la mise en place rapide et une bonne observance des PCC. L'expérience de gestion d'épisodes épidémiques de grande ampleur à travers le monde a largement démontré que la rapidité d'intervention était une mesure clé dans la prévention de la transmission croisée et cet outil y participe (107,108).

Puisqu'il s'agit d'une extraction des mouvements de la veille, le système est limité. Un délai maximal de 24 heures en semaine et de 72 heures le week-end peut être observé entre l'admission d'un patient porteur et l'information de l'EOH. Pour pallier ce délai et prévenir un retard de prise en charge adaptée, la liste des patients porteurs et contact est accessible à tout soignant sur l'intranet du CHRUN 24 heures sur 24. Le statut ainsi que la conduite à tenir y sont renseignés. Pour s'assurer de la vérification de ce statut à chaque admission, l'antécédent de portage BHRe fait partie de la check-list d'admission de tout patient hospitalisé et doit être obligatoirement investigué puis renseigné dans le DPI. Au CHRUN, il est exceptionnel qu'un patient connu contact ou porteur ne soit pas pris en charge en PCC dès son admission. Les professionnels de santé de l'établissement sont en effet habitués à consulter la liste des porteurs et contact disponible sur tous les postes informatiques. Les défauts de mise en place des PCC constatés sont généralement dus à un oubli ou une méconnaissance de cette liste par un nouveau professionnel arrivant.

Dans la pratique quotidienne, seuls les mouvements des patients porteurs sont étudiés, mais le système fonctionne de la même manière pour rechercher les mouvements des patients contact. Ces mouvements sont importés mais ne sont pour l'instant pas exploités du fait du nombre important de patients contact non négatifs présents dans la BDD (près de 3 900 patients). Le temps de traitement des dossiers seraient alors considérablement augmenté. Si les ressources humaines le permettent, une requête hebdomadaire pourrait être dans un premier temps envisagée afin de commencer ou poursuivre les dépistages des patients contact perdus de vue. Cela nécessiterait une collaboration étroite avec le laboratoire de bactériologie pour assurer la gestion d'un nombre augmenté de dépistages à analyser. Cette collaboration est d'ailleurs nécessaire tout au long du processus de gestion des BHRe et particulièrement lors de la découverte fortuite. Dans le cadre d'une nouvelle identification de

BHRe, la prévention de la transmission repose sur une réactivité de la part du laboratoire de microbiologie médicale pour informer le service de soins et l'EOH (67,108). Pour cela, le CHRUN dispose d'un système d'alerte mail qui émane du laboratoire à destination de l'EOH dès identification d'une BMR. Ce système est semi-automatisé (validation de la génération de l'alerte mail par le biologiste nécessaire) et consolidé par un appel téléphonique du bactériologiste à l'EOH pour les BHRe. En dehors d'un oubli ou d'une erreur de manipulation à la validation des résultats bactériologiques pouvant aboutir au blocage de l'alerte, ce système est fiable et réactif. Il permet à l'EOH d'intervenir rapidement et de guider le service dans la mise en place des mesures de prévention.

Une autre fonction de l'outil informatique très importante est le suivi des patients contact. La BDD permet de comptabiliser le nombre de séjours-patient générés par épisode et permet ensuite de suivre la réalisation des dépistages. Le suivi est automatisé pour les prélèvements réalisés au CHRUN (import quotidien) mais nécessite un import manuel pour les dépistages réalisés en ville ou dans un établissement extérieur. L'étude des données de la BDD a permis de recenser les dépistages réalisés hors CHRUN qui représentaient plus de 50 % des prélèvements enregistrés. L'autre moitié des prélèvements a donc été enregistrée manuellement occasionnant des temps de traitements très importants. Cette étape n'est pas la seule du circuit de gestion des BHRe qui nécessite une intervention manuelle : l'enregistrement d'un nouveau patient porteur, la recherche des patients contact exposés (saisie manuelle des dates et UF à exploiter) et la liaison des séjours-patient au patient source ne se réalisent pas de manière automatisée. Toutes ces étapes sont potentiellement génératrices d'erreurs de saisie qui ont été constatées lors de notre analyse. Ceci explique le nombre important de sujets exclus pour cause de donnée manquante ou aberrante. Des solutions pour prévenir ces erreurs de saisie sont en cours de réflexion, notamment la mise en place de champs obligatoires et l'utilisation de listes déroulantes pour harmoniser les enregistrements.

Le second objectif de notre travail était de réaliser une étude épidémiologique des cas de BHRe identifiés au CHRUN. L'étude des patients porteurs entre 2004 et 2019 reflète la diffusion locale des BHRe sur notre territoire. Les ERG ont été identifiés dès 2004 avec des incidences élevées entre 2005 et 2008 correspondant à une épidémie d'ERG *VanA* de grande ampleur dans l'Est de la France (109). Après cet épisode, le nombre de nouveau porteur d'ERG a chuté puis a de nouveau augmenté en 2017 à la suite de trois épisodes épidémiques locaux (97). La plus grande proportion des ERG rencontrés était de type de *VanA*, qui représente la majorité des souches d'ERG identifiées en Europe (110) . Le type *VanB* n'est apparu au CHRUN qu'en 2015 alors que des épisodes épidémiques étaient décrits dans le Nord de la France en 2008 (111) et dans le Sud-Ouest en 2013-2014 (60). Les premiers cas

d'EPC sont apparus en 2009 avec une incidence maximale relevée en 2010 mais contrairement à la tendance nationale (62) où le nombre d'épisodes a quasiment doublé chaque année entre 2010 et 2014, le nombre de cas mis en évidence au CHRUN est plutôt resté stable. Cette différence de tendance s'explique par une disparité du nombre de cas signalés en France selon les régions. Alors que l'Île de France et la région Provence-Alpes-Côte d'Azur sont identifiées comme des zones de fortes incidences, (respectivement 48 et 12 % des signalements d'EPC entre 2004 et 2015), le Grand Est fait partie des zones d'incidence moyenne (5 % des signalements). Les zones de faible incidence sont représentées par la Bourgogne-Franche-Comté, région limitrophe, l'Ouest de la France et le Pays de la Loire (112,113). Une augmentation des cas d'EPC au CHRUN est néanmoins observée plus tardivement à partir de 2017.

Le lieu de découverte du portage a été retrouvé par l'étude des séjours des patients. Une proportion plus importante d'EPC était identifiée en réanimation/SC/SI. Ces services sont de grands consommateurs d'antibiotiques et notamment d'antibiotiques critiques dont font partie les carbapénèmes pour leur potentiel générateur de résistance (46). L'utilisation des carbapénèmes est en effet considérée dans la littérature comme un FDR important d'acquisition de résistance aux carbapénèmes. Au sein des réanimations, ces derniers sont utilisés de manière croissante, notamment dans la prise en charge des infections à entérobactéries BLSE. La pression de sélection occasionnée par leur utilisation favorise alors l'émergence de résistance aux carbapénèmes et notamment la production de carbapénémase (114). C'est probablement aussi devant ce constat que les antibiotiques à large spectre sont plus facilement prescrits en probalibiste dans les réanimations, le phénomène est alors entretenu. De plus, la proportion importante de patients porteurs d'EPC identifiés dans ces services exerce une pression de colonisation en augmentant le risque de transmission croisée.

L'étude des prélèvements a permis d'identifier une infection dans 25 % des cas. Une infection de liquide d'ascite associée à une bactériémie et quatre infections urinaires à ERG ont été mises en évidence. Ces types d'infection font partie des infections à ERG décrites dans la littérature où les plus communément documentées sont les bactériémies, endocardites, infections digestives et urinaires (115). En France en 2018, 3 % des signalements ERG concernaient une hémoculture positive (116). Un nombre plus important d'infections à EPC à a été constaté : majoritairement des infections urinaires, bactériémies et infections pulmonaires ainsi qu'une infection cutanéomuqueuse et une infection du site opératoire. En France en 2018, 3 % des signalements EPC concernaient une hémoculture positive (116). Différents types d'infection à EPC et notamment les infections à *Klebsiella sp.* sont décrits dans la littérature (117) et sont généralement associés à un mauvais pronostic (118). Dans notre étude, la mortalité de ces infections n'a pas été documentée du fait de la difficulté à

évaluer l'imputabilité de l'infection dans le décès de patients polyopathologiques. Concernant l'infection oculaire, après investigation du dossier, les ophtalmologistes ont décidé de ne pas prendre en compte les résultats de l'analyse bactériologique devant une résolution clinique spontanée. La recherche bibliographique n'identifie qu'un seul cas d'endophtalmie décrite comme localisation secondaire d'une bactériémie à entérobactérie résistante aux carbapénèmes, mais non sécrétrice de carbapénémase (119).

L'étude des patients contact a montré que plus de 6 300 patients avaient été exposés à au moins une BHRé au cours des six dernières années. Cela représente près de quatre fois la capacité d'accueil de l'établissement et environ 0,15 % du nombre de patients pris en charge au CHRUN sur la même période. Ce nombre correspond à l'ensemble des patients pris en charge par la même équipe soignante et au sein d'une même unité de soins qu'un patient porteur quel que soit le type de prise en charge initiale. Il a été choisi pour la politique de gestion locale des patients contact de ne pas considérer les différents niveaux de risque d'acquisition exposés dans les recommandations nationales. Ce choix repose sur un argument principal : la survenue d'épisode épidémique malgré une prise en charge des patients porteurs en précautions complémentaires. En effet, les résultats des audits conduits au sein des unités de soins sur l'application des précautions standard et complémentaires, et en particulier la gestion des *excreta* n'étaient pas suffisamment satisfaisants (97). Ce constat a engendré un gros travail de révision des procédures puis d'information et de formation du personnel. De nouveaux audits sont en cours de mise en œuvre et si le bon respect de PCC est constaté, une révision de la procédure de gestion des patients contact BHRé pourrait être envisagée. La classification des patients selon les niveaux de risque permettrait en effet de limiter la durée de suivi des patients contact et le nombre de dépistages à réaliser.

Près d'un tiers des patients porteurs ont été identifiés dans un service de réanimation/SC/SI. Pourtant, seuls 15,2 % des séjours-patient y ont été générés. La proportion de séjours générés dans les services de MCO est nettement majoritaire (82,1 %). En cas d'évolution favorable, les patients de réanimation sont généralement transférés dans un service de MCO avant de retourner à domicile. Il a été constaté que ces patients généraient des contacts dans les deux types de services. En revanche la situation inverse (transfert d'un patient de MCO vers la réanimation) est moins fréquente. De plus, la durée moyenne de séjour est plus courte en MCO, le turnover est donc plus important et le nombre de patients contact générés augmenté. La durée moyenne de séjour explique également la différence significative démontrée entre les durées d'exposition moyennes en réanimation (6,3 jours), en MCO (5,7 jours) et celle en dialyse (8,1 jours) ($p < 0,001$).

Parmi les séjours-patient négatifs, on remarque, d'une part que la proportion est plus grande pour les ERG que pour les EPC. Les patients contact ERG semblent alors plus observants que les EPC. Pour en partie expliquer cette différence, il faut s'intéresser à l'histoire des BHRé au CHRUN. On recense d'abord un nombre supérieur de séjours-patient générés en dialyse pour les ERG par rapport aux EPC et il se trouve en effet que les services de dialyse et néphrologie sont des services historiquement touchés par des épidémies d'ERG (antérieurs à 2014). La génération de contacts au sein de ces services est probablement liée à des ré-hospitalisations fréquentes. D'autre part, l'étude des séjours-patient conclut à une proportion plus importante de séjours négatifs en service de dialyse/néphrologie. Il est alors légitime de penser que les praticiens de ces services sont sensibilisés à cette problématique et que le taux de prescription de dépistages est plus important.

Concernant l'observance de la réalisation de ces dépistages, il existe une proportion importante de patients non négatifs, et ce malgré une première campagne de négatation en 2017 des patients perdus de vue avant 2015. Ce constat ne semble pas être spécifique au CHRUN, l'expérience des hospices civils de Lyon rapporte également une proportion de patients contact non dépistés de plus de 40 % (120). Plusieurs motifs de non-réalisation semblent pouvoir expliquer en partie ce constat. Premièrement, il est possible que les dépistages soient correctement conduits mais que l'information ne remonte pas jusqu'à l'EOH. Une convention avec les laboratoires de ville peut s'envisager pour faciliter la communication des résultats. Ce système est actuellement en place au CHRUN pour un laboratoire privé partenaire qui communique les résultats des recherches BMR par voie informatique sécurisée quotidiennement. Ensuite, le refus du patient reste une possibilité. En plus des contraintes logistiques qu'entraîne la réalisation de trois dépistages à une semaine d'intervalle, l'écoouvonnage (ou la coproculture) reste un examen qui peut être perçu comme invasif. Enfin, un défaut d'information du patient ou un défaut de prescription des dépistages peut également survenir. Il aurait alors été intéressant d'identifier parmi ces patients la proportion de contacts ayant été directement informés par l'EOH (envoi d'un courrier explicatif et d'une ordonnance) et la proportion de patients informés par l'intermédiaire d'un service de soins ou d'un médecin traitant. Lors de la découverte fortuite d'une BHRé, le suivi des patients contact se fait en étroite collaboration avec les médecins du service, responsables de l'information du patient sur l'exposition. En effet, au vu des limites précédemment décrites du système informatisé de suivi des mouvements, l'EOH est en incapacité d'anticiper les sorties des patients contact sans information préalable du service de soins. C'est pour ces raisons que les médecins ont également la responsabilité d'informer les éventuels établissements d'aval en cas de transfert et de prescrire les dépistages post-exposition en cas de retour à domicile. Les expériences passées au CHRUN ont montré que ces étapes étaient difficilement réalisées. Des outils de

communication ont pourtant été rédigés par l'EOH pour faciliter la transmission d'informations tels que des plaquettes d'information patient, des courriers de liaison inter établissements et des ordonnances types pour la prescription des dépistages. Ces documents sont transmis systématiquement à l'ensemble des médecins de l'unité lors de l'identification d'un porteur, mais sont peu utilisés en pratique. L'exposition n'est d'ailleurs mentionnée que de très rares fois dans le compte-rendu d'hospitalisation. Il a déjà été démontré que les acteurs de soins ambulatoires sont peu sensibilisés aux BHRé, majoritairement par méconnaissance (121) mais en milieu hospitalier ce constat est plus étonnant ; d'autant plus que notre établissement a été confronté à plusieurs épisodes épidémiques. Cette problématique pourrait faire l'objet d'une enquête locale sur le niveau de sensibilisation des professionnels de santé. Elle pourrait permettre d'identifier les raisons de la négligence du risque d'acquisition de BHRé pour ces patients.

Au cours de la période étudiée, deux procédures de gestion des contacts ont été utilisées. Pour la période A, la procédure de négativation était la réalisation de 3 dépistages post-exposition ou d'un dépistage après le 14^{ème} JPE ; pour les patients contact retournés à domicile, l'information de l'exposition était transmise au médecin traitant avec des recommandations sur la réalisation de dépistages post-exposition. Pour la période B, la procédure de négativation était la réalisation de 3 dépistages post-exposition ou d'un dépistage après le 60^{ème} JPE ; pour les patients contact retournés à domicile, une lettre d'information avec une prescription pour la réalisation des dépistages leur étaient adressées directement par courrier. Afin d'étudier l'impact de la nouvelle procédure d'information des patients, les pourcentages de séjours-patient inactivés ne peuvent être comparés puisqu'une campagne d'inactivation des patients perdus de vue a été conduite en 2017 pour les expositions antérieures à 2015. Le pourcentage de séjours inactivés de la période A est alors surestimé par rapport à la période B. Les proportions de séjours-patients négativés étaient significativement différentes (31,5 % pour la période A et 23,3 % pour la période B ; $p < 0,001$). Ces résultats reflètent le procédé de négativation plus souple pour la période A. Il est également possible qu'une proportion des sujets de la période A ait été négativée au cours de la période B, lors d'une nouvelle hospitalisation par exemple. Les résultats sont donc biaisés et ne peuvent être interprétés. L'impact de la nouvelle procédure sur le nombre de séjours-patient négativés ne peut être évalué en l'état. Il semble plus pertinent de comparer les proportions de patients n'ayant réalisé aucun dépistage. Ces proportions étaient significativement différentes (76,5 % pour la période A et 62,5 % pour la période B ; $p < 0,001$). La nouvelle méthode d'information directement auprès des patients avec envoi des prescriptions semble alors avoir un impact positif sur le nombre de dépistages réalisés. Nous remarquons également que ces taux étaient significativement différents entre les séjours-

patients générés dans un contexte épidémique (27,9 %) et ceux générés lors d'épisodes sporadiques (37,8 %) ($p < 0,001$). Lorsque des cas secondaires sont identifiés, une amélioration de l'observance est constatée. Malgré le nombre plus important de patients ayant réalisé des prélèvements, il est toujours possible que les schémas de prélèvements ne soient pas correctement conduits et donc ne permettent pas une négativation effective.

La dernière partie de notre étude concernait les épisodes épidémiques. Ces phénomènes sont bien décrits dans la littérature, tant pour les EPC et les ERG. Le potentiel de diffusion de ces microorganismes est important et occasionne des transmissions croisées pouvant donner lieu à des épidémies conséquentes (122–124). Quarante cas secondaires ont été identifiés entre 2014 et 2019 soit 35 % des porteurs mis en évidence sur la même période. Cette proportion reste supérieure aux 20 % énoncés comme objectif à atteindre dans le PROPIAS (78). Des efforts sont encore à fournir dans la prévention de la transmission pour atteindre cet objectif.

Parmi les 16 épisodes dénombrés, une majorité s'est produite dans des services de MCO. Pourtant dans les années 2010, les secteurs touchés par les épidémies étaient les services de dialyse/néphrologie et les réanimations qui ont été confrontées aux premières épidémies d'EPC. Après 2014, les secteurs de réanimation (en dehors de l'oncohématologie) semblent épargnés sans pour autant présenter une observance accrue dans l'application des mesures d'hygiène. La politique de dépistages des BMR en vigueur au CHRUN depuis peut expliquer ce constat. L'ensemble des services de réanimations/SC/SI effectue une campagne hebdomadaire de recherche de BMR rectales. Dès lors, dès l'identification d'un patient porteur, les précautions sont rapidement mises en place. Cette rapidité d'identification fait partie des mesures clés de contrôle de la diffusion des BMR et explique probablement en partie le faible nombre d'épisodes épidémiques identifiés en réanimation sur notre période d'étude. En effet, lorsqu'il est associé aux mesures d'hygiène, le dépistage régulier est décrit dans de nombreuses publications comme une mesure efficace de contrôle d'épidémies (122,123). A l'inverse, une détection tardive peut occasionner des transmissions croisées (125). Des études préliminaires de l'AP-HP suggèrent que le dépistage permet d'identifier rapidement un éventuel départ d'épidémie et permet de limiter de moitié le nombre de cas secondaire potentiel. Ces résultats justifieraient alors sa mise en œuvre même si les PCC sont mises en place à l'admission d'un patient porteur (126).

Le nombre de cas secondaires, le nombre de séjours-patient générés et la chronologie des épisodes ont été étudiés. Aucune différence significative n'a statistiquement été mise en évidence entre les épidémies impliquant des EPC et celles impliquant des ERG. Ces résultats sont néanmoins à interpréter avec prudence, car le nombre d'épisodes reste faible.

L'analyse des causes a permis d'identifier deux éléments principaux ayant participé à la diffusion des BHRé au sein des unités du CHRUN : un défaut d'identification des patients à risque d'acquisition de BHRé et un défaut dans l'application des précautions standard et/ou complémentaires. L'investigation objectivait un antécédent d'hospitalisation à l'étranger dans l'année pour le patient source de quatre épisodes. Les pays incriminés faisaient partie du bassin méditerranéen, zone de forte prévalence de la résistance bactérienne (127). Un défaut d'application de la procédure de gestion des patients à risque d'acquisition de BHRé a été observé à l'admission de deux de ces patients. Les PCC n'ont pas été mises en place d'emblée occasionnant des transmissions croisées. L'épisode épidémique le plus générateur de cas secondaires (épisode n°8) faisait partie de ces épisodes. Le patient source, hospitalisé trois mois plus tôt en réanimation en Algérie a été admis en chambre double (97). Le portage a été mis en évidence quelques semaines plus tard lors du transfert du patient dans un service de soins continus où une politique de dépistages hebdomadaires était en place. La recherche rétrospective des cas contact a mis en évidence très rapidement une première série de cas secondaires dans le service initial. De nouveaux cas sont identifiés a posteriori, reflet d'un défaut d'application des précautions standard. Ce défaut ne concernait pas l'hygiène des mains : le service présentait un taux d'ICSHA satisfaisant (classe de performance A) et les audits de pratiques ont révélé une bonne gestion du risque de transmission manuportée. En revanche, une mauvaise gestion des excréta a été observée dans le service, où la majorité des patients n'étaient pas autonomes. Le retour d'expérience de cette épidémie a permis l'insertion d'un nouvel item obligatoire dans la check-list d'admission : la notion d'hospitalisation à l'étranger doit être investiguée systématiquement.

Huit autres épisodes sont survenus dans des unités qui présentaient un défaut d'application des précautions standard. Les taux d'ICSHA calculés étaient insuffisants pour ces unités. Les autres services impliqués étaient les maladies infectieuses, l'onco-hématologie et la gériatrie. Dans ces services, les précautions standard étaient maîtrisées et les analyses des causes n'étaient pas concluantes. Néanmoins il s'agit d'unités qui hébergent des patients à risque individuel d'acquisition de BMR décrit dans la littérature. Nous pouvons notamment citer la prescription d'antibiotiques, les hémopathies ou encore l'âge avancé et les durées d'hospitalisation élevées (128–130).

Les 40 cas secondaires identifiés représentaient 1,3 % des patients contact enregistrés dans la BDD ayant au moins réalisé un dépistage post-exposition. Le lien entre les patients n'était pas confirmé bactériologiquement : le géotypage des souches n'a pas été réalisé. Il existe peu de données dans la littérature sur le dépistage des patients contact néanmoins une étude bisontine objectivait un taux similaire de détection (1,4 %) (113). Dès lors, devant le faible taux de détection, il convient de s'interroger sur la nécessité de maintenir le suivi étendu

des patients contact au CHRUN, notamment le suivi des sujets contact à risque faible voire moyen d'acquisition. La survenue d'épidémie alors que les PCC étaient en place pour le patient source justifie la réalisation de dépistages des patients encore hospitalisés quel que soit le niveau de risque d'acquisition initial. La question de la non-réalisation des dépistages se pose néanmoins pour les patients retournés à domicile, hors contexte épidémique. En effet, si un cas secondaire venait à être identifié parmi les patients encore hospitalisés, l'épidémie serait confirmée et l'ensemble des patients contact deviendraient des sujets à risque élevé d'acquisition. Dans ce cas les patients au domicile initialement non sollicités pour la réalisation de dépistage le seraient dès identification du premier cas secondaire. Les résultats de l'étude du lieu de réalisation des prélèvements sont en faveur de cette simplification puisqu'aucun premier cas secondaire n'a été identifié au domicile.

Conclusion et perspectives

Le système informatisé du CHRUN pour le suivi des BHRé présente un avantage considérable : il permet la tenue à jour d'une liste exhaustive de patients et le suivi de leurs mouvements. Après cinq années d'utilisation, cet outil a fait ses preuves dans le repérage des patients et le suivi des contacts. Nous avons vu néanmoins qu'il présentait des limites, notamment les ressources humaines nécessaires à son fonctionnement et le système d'enregistrement des patients qui peut occasionner des erreurs de saisie. Aujourd'hui le système nécessite une mise à jour permettant d'optimiser son utilisation et d'exploiter de nouvelles pistes d'amélioration dans la lutte contre la diffusion de la résistance bactérienne. Un projet de recherche ayant pour objectif de centraliser les données relatives à l'antibiorésistance, actuellement fragmentées dans différents systèmes, est en cours de déploiement. Ce projet, mené par l'EOH en collaboration avec l'équipe transversale d'infectiologie, le laboratoire de microbiologie médicale et la pharmacie à usage intérieure prévoit le déploiement d'une suite logicielle permettant le suivi de la consommation d'antibiotiques, la surveillance des infections associées aux soins et le suivi des BHRé, en simplifiant le processus d'alerte et de gestion des contacts. Ce projet s'inscrit pleinement dans la démarche de l'OMS « un monde, une santé » dans le cadre de la lutte contre la diffusion des résistances.

Ce travail a également été l'occasion d'évaluer la politique de suivi des patients contact actuellement en vigueur au CHRUN. Cette dernière prévoyait l'intégration dans le système de suivi et la réalisation de trois dépistages post-exposition pour l'ensemble des patients exposés, y compris ceux retournés à domicile. Les données de la littérature et l'expérience locale de gestion des BHRé nous permettent d'affirmer qu'en milieu hospitalier, la réalisation des dépistages doit être systématique pour identifier un éventuel départ d'épidémie, et ce quel que soit le niveau de risque d'acquisition. Cependant, le dépistage des patients contact à risque faible et moyen d'acquisition retournés à domicile présente un faible intérêt au vu des résultats de notre étude. D'autant plus que l'observance dans la réalisation des dépistages n'est pas suffisamment satisfaisante. Ces résultats vont dans le sens des recommandations nationales qui ne préconisent pas le dépistage post-exposition des patients à domicile. Il est alors préférable de ne pas prescrire les dépistages pour ces patients (hors contexte épidémique), mais, contrairement aux préconisations du HCSP, de tout de même les intégrer dans le dispositif de suivi. Cela permettra lors d'une hospitalisation ultérieure de mettre en place un dépistage à l'admission afin d'optimiser la réalisation effective de ce dernier et de déceler une éventuelle transmission croisée.

Annexes

Annexe 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, Actualisation des recommandations nationales, HCSP, 2019.

Situation épidémiologique	PCC dès l'admission	Retard à la mise en place des PCC	Épidémie
	Admission d'un patient connu porteur ou patient hospitalisé à l'étranger	Porteur pris en charge en précautions standard à son admission (découverte fortuite)	Au moins un cas secondaire
Précautions d'hygiène	Chambre individuelle avec WC + PCC*	Chambre individuelle avec WC + PCC	Chambre individuelle avec WC + PCC
Porteur	<p>Selon l'analyse de risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Personnel dédié - Renfort en personnel - Marche en avant <p>Poursuivies</p>	<p>Selon l'analyse de risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Personnel dédié - Renfort en personnel - Marche en avant <p>Poursuivies</p>	<p>Trois secteurs distincts avec personnels dédiés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - secteur porteurs, - secteur indemnes (nouveaux admis) <p>Poursuivies, entrants orientés selon statut vers secteurs porteurs, contacts ou indemnes</p>
Précautions d'hygiène	PS**	PS	PS dans le secteur dédié
Dépistages	<p>Hebdomadaires tant que le porteur est présent.</p> <p>Puis un dépistage hors exposition (idéalement après 4 à 7 jours ou à la sortie du contact), puis arrêt.</p>	<p>Hebdomadaires tant que le porteur est présent.</p> <p>Puis un dépistage hors exposition (idéalement après 4 à 7 jours ou à la sortie du contact), puis arrêt.</p> <p>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.</p>	<p>Hebdomadaires tant que l'épidémie n'est pas contrôlée et tant qu'au moins un porteur est présent.</p> <p>Puis au moins 3 dépistages hebdomadaires hors exposition.</p>
Technique dépistage	Culture	PCR souhaitable pour le 1 ^{er} dépistage (ou à défaut culture), puis culture.	PCR ou culture
Transfert des contacts	Possible sans restriction.	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.
Précautions d'hygiène si transfert	PS	Chambre individuelle + PCC jusqu'à au moins 2 dépistages négatifs hors exposition	Chambre individuelle + PCC jusqu'à au moins 3 dépistages négatifs hors exposition
Réhospitalisation	Précautions standard et pas de dépistage	Précautions standard et pas de dépistage	PCC jusqu'à au moins 3 dépistages négatifs hors exposition
Identification informatique en cas de réadmission	Uniquement le porteur	Uniquement le porteur	Patients contacts n'ayant pas eu 3 dépistages négatifs hors exposition et porteurs Limités au strict nécessaire
Antibiotiques	Limités au strict nécessaire Après avis référent	Limités au strict nécessaire Après avis référent	Après avis référent



CENTRE HOSPITALIER RÉGIONAL UNIVERSITAIRE

ÉQUIPE OPÉRATIONNELLE D'HYGIÈNE HOSPITALIÈRE

PÔLE LABORATOIRES

«Nom_Usage_Patient» «Prénom_Patient»
«Adresse_Domicile_Patient»
«Code_Postal_Domicile_Patient»
«Libellé_Commune_Domicile_Patient»

Date :

Fiche d'information destinée à un patient contact hospitalisé au CHRU

«Titre» «Nom_Usage_Patient»,

Lors de votre séjour au CHRU de Nancy, vous avez peut-être été directement ou indirectement en contact avec un patient chez qui une bactérie hautement résistante aux antibiotiques a été mise en évidence.

Cette bactérie est appelée Entérobactérie Productrice de Carbapénémase et elle possède des enzymes qui inactivent les antibiotiques : les antibiotiques ne peuvent plus être utilisés pour soigner une éventuelle infection.

Cette bactérie peut se transmettre d'un patient à l'autre. Les soignants qui vous ont pris en charge ont adopté des précautions particulières pour éviter cette diffusion telles que le renforcement de l'hygiène des mains au moyen de solutions hydro alcooliques, et le port de sur blouses ou de gants en cas de soins le nécessitant.

Le risque de contamination par cette bactérie est très faible du fait de la mise en place des mesures barrières d'hygiène décrites ci-dessus. Par ailleurs, dans la grande majorité des cas, la bactérie est présente temporairement dans le tube digestif sans pour autant occasionner de maladie.

Si malgré toutes ces précautions vous aviez quand même été en contact avec cette bactérie et que vous en soyez aujourd'hui porteur, il est important que nous puissions le savoir et le prendre en compte si vous deviez à nouveau être hospitalisé.

Afin d'éliminer cette éventualité, il paraît important de réaliser une simple recherche de cette bactérie dans votre tube digestif au moyen de 3 dépistages à une semaine d'intervalle soit par écouvillonnage rectal soit par recueil de selles dans un pot. Ces 3 prélèvements peuvent être réalisés dans le laboratoire de votre choix. Il vous suffit de présenter l'ordonnance ci-jointe.

Si vous avez des questions, les professionnels de santé qui vous prennent en charge sont à votre disposition.

Vous pouvez également joindre l'Equipe Opérationnelle d'Hygiène au **03.83.15.39.44**.

Recevez, «Titre», l'expression de nos sentiments dévoués.

Bibliographie

1. Pasteur L, Chamberland null, Roux null. Summary report of the experiments conducted at Pouilly-le-Fort, near Melun, on the anthrax vaccination, 1881. *Yale J Biol Med.* févr 2002;75(1):59-62.
2. Calmette A. La vaccination préventive contre la tuberculose par le « BCG, ». Paris: Masson et cie; 1927.
3. Ramon G, Zoeller C. Tetanus Anatoxin and Active Immunization of Humans Against Tetanus. *Ann Instit Pasteur.* 1927;41:805.
4. Descombey P. L'anatoxine tétanique. *Compt Rend Soc Biol.* 1924;91:239-41.
5. Mietzsch F, Klarer J. Verfahren zur herstellung von azoverbindungen. 1932;607-537.
6. Lesch JE. *The First Miracle Drugs: How the Sulfa Drugs Transformed Medicine.* Oxford University Press; 2007. 377 p.
7. Bovet D. Une chimie qui guérit. Histoire de la découverte des sulfamides. 1988^e éd. 132-133 p. (Paris, Payot).
8. Chain E, Florey HW, Gardner AD, Heatley NG, Jennings MA, Orr-Ewing J, et al. Penicillin as a chemotherapeutic agent. *The Lancet.* 24 août 1940;236(6104):226-8.
9. Notter A. Difficultés d'industrialisation de la pénicilline (1928-1942) (Alexander Fleming, Howard Florey, Ernst Boris Chain). *Hist Sci Médicales.* 1991;25(1):31-8.
10. Schatz A, Waksman SA. Effect of Streptomycin and Other Antibiotic Substances upon Mycobacterium tuberculosis and Related Organisms.,. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1 nov 1944;57(2):244-8.
11. Michel-Briand Y. Une histoire de la résistance aux antibiotiques: A propos de six bactéries. Editions L'Harmattan; 2009. 366 p.
12. Ruppé DÉ. Les antibiotiques : c'est la panique!: Les solutions pour lutter contre la résistance des bactéries.... Editions Quae; 2018. 162 p.
13. Dutronc H, Bocquentin F, Galpérine T, Lafarie-Castet S, Dupon M. Le linézolide, premier antibiotique de la famille des oxazolidinones. *Médecine et maladies infectieuses(9):*427-34.
14. Flandrois. Bactériologie médicale. Presses Universitaires Lyon; 1997. 328 p.
15. Collège national de pharmacologie médicale (CNPM), Société Française de pharmacologie et de thérapeutique. *Pharmacologie des anti-infectieux.* Elsevier Health Sciences; 2018. 226 p.
16. Neu HC, Gootz TD. Antimicrobial Chemotherapy. In: Baron S, éditeur. *Medical Microbiology.* 4th éd. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
17. Macé K, Giudice E, Gillet R. La synthèse des protéines par le ribosome - Un chemin semé d'embûches. *médecine/sciences.* 1 mars 2015;31(3):282-90.

18. Silverman JA, Perlmutter NG, Shapiro HM. Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2003;47(8):2538-44.
19. Fleming A. Nobel Lecture [Internet]. 1945 [cité 26 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/fleming/lecture/>
20. Lozniewski A, Rabaud C. Résistance bactérienne aux antibiotiques [Internet]. CCLIN Sud Est; 2020 [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/cclin_arlin/cclinSudEst/2010_ResistanceAntibiotiques_CCLinSE.pdf
21. INSERM. Résistance aux antibiotiques [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>
22. Muylaert A, Mainil JG. Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité ». *Ann Méd Vét.* 2012;156:109-23.
23. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update. *Clin Microbiol Rev.* oct 2005;18(4):657-86.
24. Quincampoix JC, Mainardi JL. Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. *Réanimation.* 1 mai 2001;10(3):267-75.
25. Philippon A. Résistance bactérienne : définitions, mécanismes, évolution. *Mal Infect.* 2008;5:1-13.
26. Datta N, Hedges RW, Shaw EJ, Sykes RB, Richmond MH. Properties of an R Factor from *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol.* déc 1971;108(3):1244-9.
27. Roy PH. Dissémination de la résistance aux antibiotiques : le génie génétique à l'oeuvre chez les bactéries. *MS Médecine Sci Rev Pap ISSN 0767-0974 1997 Vol 13 N° 8-9 P927-33.* 1997;
28. Stokes HW, Hall RM. A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene-integration functions: integrons. *Mol Microbiol.* déc 1989;3(12):1669-83.
29. Lederberg J, Tatum EL. Gene Recombination in *Escherichia Coli*. *Nature.* oct 1946;158(4016):558-558.
30. Burrus V, Pavlovic G, Decaris B, Guédon G. Conjugative transposons: the tip of the iceberg. *Mol Microbiol.* nov 2002;46(3):601-10.
31. Griffith Fred. The Significance of Pneumococcal Types. *J Hyg (Lond).* janv 1928;27(2):113-59.
32. Avery OT, MacLeod CM, McCarty M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. *J Exp Med.* 1 févr 1944;79(2):137-58.
33. Lederberg J, Lederberg EM, Zinder ND, Lively ER. Recombination analysis of bacterial heredity. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1951;16:413-43.
34. Zinder ND, Lederberg J. Genetic exchange in *Salmonella*. *J Bacteriol.* nov 1952;64(5):679-99.

35. Furuya EY, Lowy FD. Antimicrobial-resistant bacteria in the community setting. *Nat Rev Microbiol.* janv 2006;4(1):36-45.
36. Société Française de Microbiologie E. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie - Recommandations 2019 V.2.0. Paris; 2019. 142 p.
37. Guillemot D. How to evaluate and predict the epidemiologic impact of antibiotic use in humans: the pharmacoepidemiologic approach. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;7 Suppl 5:19-23.
38. Drobni M, Bonnedahl J, Hernandez J, Haemig P, Olsen B. Vancomycin-Resistant Enterococci, Point Barrow, Alaska, USA. *Emerg Infect Dis.* mai 2009;15(5):838-9.
39. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 avr 2008;46(7):1121-2; author reply 1122.
40. ECDC/EMA. The bacterial challenge: time to react A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. Stockholm; 2009 sept.
41. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):56-66.
42. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States. Atlanta: GA: U.S. Department of Health and Human Services; 2019.
43. Colomb-Cotinat M, Lacoste J, Coignard B, Vaux S, Brun-Buisson C, Jarlier V. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012 - étude Burden BMR. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2015 juin p. 21.
44. HCSP. Prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2010 févr.
45. HCSP. Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe). Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 juill.
46. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Liste des antibiotiques critiques - Actualisation 2015. 2015 févr.
47. Grall N, Andremont A, Armand-Lefèvre L. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ? *J Anti-Infect.* 1 juin 2011;13(2):87-102.
48. Nordmann P, Carrer A. Les carbapénémases des entérobactéries. *Arch Pédiatrie.* 1 sept 2010;17:S154-62.
49. Miltgen G, Bonnin RA, Avril C, Benoit-Cattin T, Martak D, Leclaire A, et al. Outbreak of IMI-1 carbapenemase-producing colistin-resistant *Enterobacter cloacae* on the French island of Mayotte (Indian Ocean). *Int J Antimicrob Agents.* 1 sept 2018;52(3):416-20.

50. Abbas M, Cherkaoui A, Fankhauser C, Harbarth S, Schrenzel J. Carbapénémases : implications cliniques et épidémiologiques pour la Suisse. *Rev Med Suisse*. 2012;8:882-9.
51. 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.
52. Cattoir V, Leclercq R. Les entérocoques résistants aux glycopeptides. *Médecine/sciences*. 2010;26:936-42.
53. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet Lond Engl*. 2 janv 1988;1(8575-6):57-8.
54. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med*. 9 mars 2000;342(10):710-21.
55. Sujatha S, Praharaj I. Glycopeptide Resistance in Gram-Positive Cocci: A Review. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2012;2012:10.
56. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev*. oct 2000;13(4):686-707.
57. 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.
58. 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* ν . *Antimicrob Agents Chemother*. oct 2011;55(10):4606-12.
59. 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.
60. Subioros M, Bervas C, Venier A, Colomb-Cotin M. Entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé en France : données épidémiologiques du signalement des infections nosocomiales, juillet 2001 - juin 2015. *Bull Epidémiologique Hebd*. juill 2016;24-25:419-27.
61. Santé Publique France, INVS. Episodes impliquant des enterobacteries productrices de carbapenemases en France. Situation épidémiologique du 4 mars 2015. 2015.
62. Pontès V, Savitch Y, Soing-Altrach S. Surveillance des entérobactéries sécrétrices de carbapénémases en France : bilan 2004 – 2016. *RICAI*; 2017.
63. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019 nov.
64. Kaiser AM, Schultsz C, Kruithof GJ, Debets-Ossenkopp Y, Vandenbroucke-Grauls C. Carriage of resistant microorganisms in repatriates from foreign hospitals to The Netherlands. *Clin Microbiol Infect*. 1 nov 2004;10(11):972-9.
65. Hilliquin D, Le Guern R, Thepot Seegers V, Neulier C, Lomont A, Marie V, et al. Risk factors for acquisition of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* among contact patients: a multicentre study. *J Hosp Infect*. mars 2018;98(3):253-9.

66. World Health Organization. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. 2017 nov p. 74.
67. 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*. 2017;6:113.
68. Richards (Chair) M, Cruickshank M, Cheng A, Gandossi S, Quoye C, Stuart R, et al. Recommendations for the control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE): A guide for acute care health facilities: Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. *Infect Dis Health*. 1 déc 2017;22(4):159-86.
69. HCSP. Actualisation des recommandations relatives aux BHRé. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2019 déc.
70. Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins. Définition des infections associées aux soins. Ministère de la jeunesse et des sports; 2007 mai p. 11.
71. World Health Organization. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. World Health Organization; 2011.
72. Daniau C, Léon L, Berger-Carbonne A. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, Mai - Juin 2017. *Santé Publique France*; 2019 sept p. 270.
73. SPIADI. Résultats de la surveillance nationale 2019. Tours: Réseau de Prévention des Infections Associées aux Soins, Santé Publique France; 2019.
74. Savey A, Machut A. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte : Réseau REA-Raisin, France, Résultats 2017. *Santé Publique France, Réseau REA-Raisin*; 2019 p. 82.
75. Birgand G, Leroy C, Nerome S, Luong Nguyen LB, Lolom I, Armand-Lefevre L, et al. Costs associated with implementation of a strict policy for controlling spread of highly resistant microorganisms in France. *BMJ Open*. 29 janv 2016;6(1):e009029.
76. Organisation mondiale de la Santé. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. 2016 p. 32.
77. Ministère chargé de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. 2011 p. 84.
78. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins. 2015 juin p. 92.
79. Société Française d'Hygiène Hospitalière. Actualisation des précautions standard Établissements de santé, Établissements médicosociaux et Soins de ville. *HYGIENES*. Vol. XXV. 2017. 68 p.
80. Société Française d'Hygiène Hospitalière. Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact. *HYGIENES*. Vol. XVII. 2009. 60 p.

81. Société Française d'Hygiène Hospitalière. Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire : Air ou Gouttelettes. HYGIENES. Vol. XX. 2013. 60 p.
82. Pittet D, Allegranzi B, Sax H, Dharan S, Pessoa-Silva CL, Donaldson L, et al. Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. *Lancet Infect Dis.* oct 2006;6(10):641-52.
83. Organisation mondiale de la Santé. Recommandations de l'OMS pour l'hygiène des mains au cours des soins. Genève; 2010. 262 p.
84. MacDonald A, Dinah F, MacKenzie D, Wilson A. Performance feedback of hand hygiene, using alcohol gel as the skin decontaminant, reduces the number of inpatients newly affected by MRSA and antibiotic costs. *J Hosp Infect.* janv 2004;56(1):56-63.
85. Liang M, Gao L, Cheng C, Zhou Q, Uy JP, Heiner K, et al. Efficacy of face mask in preventing respiratory virus transmission: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 27 mai 2020;101751.
86. HCSP. Prévention de la grippe et des infections respiratoires virales saisonnières. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2015 sept.
87. Ruppé É, Andremont A. Le microbiote intestinal est l'avenir de la multirésistance bactérienne. *J Anti-Infect.* 1 déc 2013;15(4):166-77.
88. Bartley JM, Olmsted RN, Haas J. Current views of health care design and construction: practical implications for safer, cleaner environments. *Am J Infect Control.* juin 2010;38(5 Suppl 1):S1-12.
89. Davanzo E, Frasson C, Morandin M, Trevisan A. Occupational blood and body fluid exposure of university health care workers. *Am J Infect Control.* déc 2008;36(10):753-6.
90. Noble MA, Isaac-Renton JL, Bryce EA, Roscoe DL, Roberts FJ, Walker M, et al. The toilet as a transmission vector of vancomycin-resistant enterococci. *J Hosp Infect.* nov 1998;40(3):237-41.
91. CCLIN Paris Nord. Recommandations pour le diagnostic et le traitement des infections osteo-articulaires à *Mycobacterium xenopi*. 1997 nov p. 17.
92. Arrêté du 10 juillet 2013 relatif à la prévention des risques biologiques auxquels sont soumis certains travailleurs susceptibles d'être en contact avec des objets perforants.
93. van Trijp MJCA, Melles DC, Hendriks WDH, Parlevliet GA, Gommans M, Ott A. Successful control of widespread methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in a large teaching hospital in the Netherlands. *Infect Control Hosp Epidemiol.* août 2007;28(8):970-5.
94. Pan A, Carnevale G, Catenazzi P, Colombini P, Crema L, Dolcetti L, et al. Trends in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bloodstream infections: effect of the MRSA « search and isolate » strategy in a hospital in Italy with hyperendemic MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol.* févr 2005;26(2):127-33.
95. Souverein D, Houtman P, Euser SM, Herpers BL, Kluytmans J, Boer JWD. Costs and Benefits Associated with the MRSA Search and Destroy Policy in a Hospital in the Region Kennemerland, The Netherlands. *PLOS ONE.* 5 févr 2016;11(2):e0148175.

96. HCSP. Maîtrise des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) dans les établissements de santé. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2009 févr.
97. Lizon J, Colas A, Renaudin L, Florentin A. Gestion d'une épidémie à bactérie hautement résistante émergente dans un service de médecine. Hygienes. nov 2019;XXVII.
98. Legeay C, Thépot-Seegers V, Pailhoriès H, Hilliquin D, Zahar J-R. Is cohorting the only solution to control carbapenemase-producing Enterobacteriaceae outbreaks? A single-centre experience. J Hosp Infect. août 2018;99(4):390-5.
99. Pearman JW, Perry PL, Kosaras FP, Douglas CR, Lee RC, Peterson AM, et al. Screening and electronic labelling of ward contacts of vancomycin-resistant Enterococcus faecium vanB carriers during a single-strain hospital outbreak and after discharge from hospital. Commun Dis Intell Q Rep. 2003;27 Suppl:S97-102.
100. Code de la santé publique - Article L5121-25. Code de la santé publique.
101. Ministère de la Santé de la Famille et des Solidarités. Circulaire DHOS/E2/DGS/SD5C n°2004-21 du 22 janvier 2004 relative au signalement des infections nosocomiales et à l'information des patients dans les établissements de santé. janv 22, 2004.
102. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Instruction N° DGOS/ PF2 /DGS/ RI3/ 2012/75 du 13 février 2012 relative au signalement externe des infections nosocomiales par les établissements de santé et les structures mentionnées à l'article R.6111-12 du Code de la santé publique ainsi qu'aux modalités de gestion des situations signalées. mars 1, 2012.
103. Plésiat P, Cattoir V, Bonnet R, Naas T, Dortet L. Centre Nationale de Référence de la Résistance aux Antibiotiques - Rapport d'activité 2018. 2018 p. 116.
104. Evain S, Bourigault C, Juvin M-E, 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.
105. 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. août 2015;34(8):1615-20.
106. Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). OJ L, 32016R0679 mai 4, 2016.
107. Schwaber MJ, Group the IC-REW, Lev B, Group the IC-REW, Israeli A, Group the IC-REW, et al. Containment of a Country-wide Outbreak of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae in Israeli Hospitals via a Nationally Implemented Intervention. Clin Infect Dis. 1 avr 2011;52(7):848-55.
108. Fournier S, Brossier F, Fortineau N, Gillaizeau F, Akpabie A, Aubry A, et al. Long-term control of vancomycin-resistant Enterococcus faecium at the scale of a large multihospital institution: a seven-year experience. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 26 juill 2012;17(30).

109. Henard S, Lozniewski A, Aissa N, Jouzeau N, Rabaud C. Evaluation of the duration of vanA vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* carriage and clearance during a large-scale outbreak in a region of eastern France. *Am J Infect Control*. 1 mars 2011;39(2):169-71.
110. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 janv 2006;42 Suppl 1:S25-34.
111. Bourdon N, Fines M, Leclercq R. Caractéristiques des souches d'entérocoques résistants aux glycopeptides isolées en France, 2006-2008. *Bull Epidémiologique Hebd*. 4 nov 2008;(41-42):391-4.
112. Santé Publique France. Situation épidémiologique - Épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) en France, de 2004 à 2015. 2015 déc.
113. Emery A, Jeanvoine A, Bailly P, Gbaguidi-Haore H, Hocquet D, Bertrand X. Management of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a low incidence area: A six-year experience in a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019;40(8):936-8.
114. van Loon K, Voor in 't holt AF, Vos MC. A Systematic Review and Meta-analyses of the Clinical Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother [Internet]*. 21 déc 2017 [cité 14 sept 2020];62(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5740327/>
115. O'Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist*. 24 juill 2015;8:217-30.
116. Santé Publique France. BHRé : bilan des dernières données disponibles. 2018.
117. Kontopidou F, Giamarellou H, Katerelos P, Maragos A, Kioumis I, Trika-Graphakos E, et al. Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients in intensive care units in Greece: a multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. févr 2014;20(2):O117-123.
118. Soontaros S, Leelakanok N. Association between carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and death: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 1 oct 2019;47(10):1200-12.
119. Zhou Y, Wang X, Shen J, Lu Z, Liu Y. Endogenous Endophthalmitis Caused by Carbapenem-Resistant Hypervirulent *Klebsiella Pneumoniae*: A Case Report and Literature Review. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(7):1099-104.
120. Jarrigue X, Khanafer N, De Bastiani C, Hilliquin D, Marion E, Dauwalder O, et al. Détection d'une BHRé différente de celle recherchée lors de gestions d'alertes BHRé : Expérience dans un groupement hospitalier universitaire. 2019 juin; SF2H, Strasbourg.
121. Boulay P. Le Médecin Généraliste et les risques infectieux spécifiques : BHRé, hygiène respiratoire. 2018 juin.

122. Aumeran C, Baud O, Lesens O, Delmas J, Souweine B, Traoré O. Successful control of a hospital-wide vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* outbreak in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* nov 2008;27(11):1061-4.
123. Pérez-Blanco V, Redondo-Bravo L, Ruíz-Carrascoso G, Paño-Pardo JR, Gómez-Gil R, Robustillo-Rodela A, et al. Epidemiology and control measures of an OXA-48-producing *Enterobacteriaceae* hospital-wide oligoclonal outbreak. *Epidemiol Infect.* avr 2018;146(5):656-62.
124. Henard S, Gendrin V, Simon L, Jouzeau N, Vernier N, Thiolet J-M, et al. Control of a regional outbreak of vanA glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium*, Eastern France, 2004-2009. *Int J Hyg Environ Health.* juin 2011;214(3):265-70.
125. Semin-Pelletier B, Cazet L, Bourigault C, Juvin ME, Boutoille D, Raffi F, et al. Challenges of controlling a large outbreak of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a French university hospital. *J Hosp Infect.* avr 2015;89(4):248-53.
126. Fournier S, Montiel C, Hoden L, Evrard M, Bourquard M, Jarlier V. Comment évolueraient les bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) sans les mesures du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) ? 2019 juin; Strasbourg, SF2H.
127. Ricciardi W, Giubbini G, Laurenti P. Surveillance and control of antibiotic resistance in the Mediterranean region. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 1 juill 2016;8:2016036.
128. Bassetti M, Carnelutti A, Peghin M. Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in gram-negative bacterial infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2 janv 2017;15(1):55-65.
129. Worth LJ, Thursky KA, Seymour JF, Slavin MA. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection in patients with hematologic malignancy: patients with acute myeloid leukemia are at high-risk. *Eur J Haematol.* sept 2007;79(3):226-33.
130. Rice L. Antimicrobial Pressure and the Emergence and Spread of Multiresistant *Enterococci*. *Postgrad Med.* 15 févr 2001;109(2):022-31.

Résumé

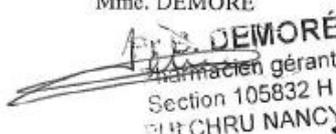
Parmi les bactéries résistantes, un groupe se démarque par son caractère émergent et son potentiel épidémique : les bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe). La maîtrise de leur diffusion fait l'objet de recommandations nationales émises par le Haut Conseil de Santé Publique. Ces dernières préconisent la mise en place d'un système de suivi informatisé des patients porteurs et des patients contact. Au CHRU de Nancy, la gestion des BHRe est informatisée depuis 2014 avec la création d'une base de données (BDD) capable de réaliser le suivi des mouvements et des dépistages.

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'apport d'un tel système dans la gestion des BHRe. Au quotidien, il facilite le suivi des patients porteurs et contact. Il présente l'avantage de tenir à jour des listes exhaustives de patients et de réaliser le suivi des analyses bactériologiques pour négativer les patients contact. Son fonctionnement nécessite néanmoins des ressources humaines non négligeables et les multiples étapes de traitement manuel occasionnent des erreurs de saisie. Après cinq années d'utilisation, une mise à jour apparaît indispensable pour améliorer la fiabilité du suivi des BHRe.

L'objectif secondaire était de réaliser une étude épidémiologique locale des cas d'EPC et des cas d'ERG à partir des données enregistrées dans la BDD. Entre 2004 et 2019, 671 patients porteurs ont été identifiés (113 EPC et 558 ERG). La majorité des porteurs d'EPC était identifiée en réanimation alors que la majorité des porteurs d'ERG était identifiée en MCO. L'étude des prélèvements bactériologiques a permis d'objectiver une infection chez 33,4 % des porteurs d'EPC et chez 15,4 % des porteurs d'ERG. Concernant les patients contact, plus de 9 000 séjours d'exposition ont été générés. L'étude des dépistages a mis en évidence une observance non satisfaisante dans la réalisation de ces derniers : seuls 26,2 % des séjours étaient négatifs. Seize épisodes épidémiques sont survenus entre 2014 et 2019 générant au total 40 cas secondaires. Aucun premier cas secondaire n'a été identifié à domicile et le taux de détection parmi les patients contact était de 1,3 %. Devant le faible taux de détection et l'observance insuffisante dans la réalisation des dépistages, le suivi étendu des patients contact, en particulier des patients retournés à domicile, n'apporte pas de bénéfice dans l'identification de cas secondaire.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 26/10/2020

<p style="text-align: center;">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Anaïs COLAS</p> <p><u>Sujet :</u> Bilan d'utilisation d'un système informatisé à 5 ans de suivi des patients porteurs et contacts de bactéries hautement résistantes émergentes</p> <p><u>Jury :</u> Président et co-directeur : Mme. Béatrice Demoré, PU-PH Directeur : M. Arnaud Florentin, MCU-PH Juges : Mme Sara Romano-Bertrand, MCU-PH M. Mathieu Llorens, Pharmacien</p>	<p style="text-align: center;">Vu, Nancy, le 20/09/2020</p> <p style="text-align: center;">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p style="text-align: center;">Mme. DEMORE M. FLORENTIN</p> <p style="text-align: center;"> DEMORÉ Pharmacien gérant Section 105832 H PUF CHRU NANCY</p>
<p style="text-align: center;">Vu et approuvé, Nancy, le</p> <p style="text-align: center;">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p style="text-align: center;"><i>Pr. Raphaël DUVAL</i></p>	<p style="text-align: center;">Vu, Nancy, le</p> <p style="text-align: center;">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p style="text-align: center;"><i>Pierre MUTZENHARDT</i></p> <p>N° d'enregistrement :</p>