



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Epidémie à Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC) dans un service de médecine gériatrique : description et évaluation médico- économique

Présentée et soutenue publiquement le 9 Juin 2015 à 18 Heures
au Pôle Recherche
Par Aurélie MORAUD

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François PUISIEUX

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Eric BOULANGER

Monsieur le Docteur Olivier GAILLOT

Monsieur le Docteur Bruno GRANDBASTIEN

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Cédric GAXATTE

Liste des abréviations

ADL	Activity of Daily Living
AS	Aide soignante
BHRe	Bactérie Hautement Résistante émergente
BLSE	Béta lactamases à spectre étendu
BMR	Bactérie MultiRésistante
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
DM	Données Manquantes
DMS	Durée Moyenne de Séjour
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EPC	Entérobactéries Productrices de Carbapénémases
ERG	Entérocoque Résistant aux Glycopeptides
ETP	Equivalent Temps Plein
HAD	Hospitalisation A Domicile
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique
IDE	Infirmier Diplômé d'Etat
InVS	Institut national de Veille Sanitaire
Kp oxa-48	<i>Klebsiella pneumoniae</i> productrice de carbapénémase oxa-48
PCR	Polymerase Chain Reaction
PMCT	Poids Moyen du Cas Traité
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Méricilline
SGRIVI	Service de Gestion du Risque Infectieux et des Vigilances
T2A	Tarifcation A l'Acte

TABLE DES MATIERES

Remerciements	2
Table des matières	9
RESUME	10
Introduction	12
Patients et méthodes	15
1. Description du service de gériatrie	15
2. Définition de la période épidémique	17
2.1. Définition du cas index, des cas secondaires et des patients contact	17
2.2 Gestion pratique de l'épidémie	17
2.3. Recommandations pour les patients sortants du service	18
3. Recueil de données	19
3.1. Données démographiques	19
3.2. Données microbiologiques	19
4. Calcul de l'impact médico-économique de l'épidémie	20
4.1 Coûts directs	20
4.2 Coûts indirects	20
Résultats	22
1. Description du cas index	22
2. Caractéristiques des patients hospitalisés pendant la période épidémique	24
3. Chronologie de l'épidémie et mesures d'hygiène	28
3.1 Résumé de l'épidémie	28
3.2. Description hebdomadaire de l'épidémie	29
3.3. Dépistages post exposition	32
4. Evaluation médico-économique	37
4.1 Conséquences administratives de l'épidémie	37
4.2 Coûts humain	40
4.3 Coût du matériel	40
4.4 Coût des dépistages (écouvillons et analyse microbiologique)	41
4.5 Dépenses globales relatives à l'épidémie d'EPC	41
Discussion	42
1. Principaux résultats	42
2. Facteurs de risque d'acquisition d'une BHRe et modalités de transmission	42
2.1 Facteurs de transmission de BHRe	43
2.2 Facteurs de risque d'acquisition de BHRe/EPC	43
3. Retour sur les différents moyens utilisés afin de maîtriser les épidémies à BHRe et leurs limites	45
4. Suivi post-exposition	50
5. Coûts économiques d'une épidémie à EPC	52
Conclusion	54
Références bibliographiques	55
Annexes	60

RESUME

CONTEXTE : La résistance des bactéries aux antibiotiques est un problème de santé publique. Depuis quelques années, les épidémies à Bactéries Hautement Résistantes Emergentes (BHRe) se multiplient en France.

METHODES : Les objectifs de ce travail étaient de décrire une épidémie à Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC) dans le service de médecine gériatrique du CHRU de Lille, de préciser les mesures préventives mises en place pour contrôler la diffusion de cette bactérie et d'en évaluer le coût médico-économique, par l'approche des coûts directs (dépistage, embauche de personnel supplémentaire) et indirects (perte d'activité liée à la fermeture de lits et à l'allongement de la durée moyenne de séjour (DMS)). Enfin, nous avons évalué le suivi des dépistages par écouvillonnage anal proposés à l'issue de l'hospitalisation des patients quittant le service.

RESULTATS : Un patient, au départ lui-même contact d'un patient EPC dans un autre service, s'est vu découvrir un portage anal de *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase oxa-48-BLSE. Malgré les mesures d'isolement, 3 nouveaux cas de portage anal à ce germe ont été identifiés dans le service. La gestion de l'épidémie a nécessité les mesures d'isolement spécifique, l'instauration d'un dépistage par écouvillons anaux des patients contact, puis dans un second temps d'un cohorting, nécessitant l'embauche de personnel supplémentaire, une fermeture de lits. Le coût des dépistages (écouvillon+ analyse microbiologique) est évalué à 11 081 €, les frais liés au renforcement de l'équipe soignante sont de 6371 €, la perte d'activité liée à la fermeture de lits et à l'allongement de la DMS est estimée dans une fourchette de 174 160 € à 233 841 €, soit un coût global de 191

612 € à 251 293 €. La surveillance post-exposition par écouvillon a été peu suivie : seul 40% des patients contacts ont réalisé 3 dépistages, et 32% n'ont réalisé aucun dépistage post-exposition.

CONCLUSION : Le respect strict des mesures de précaution et d'isolement pour les patients contact ou porteurs est indispensable pour prévenir les épidémies de germes BHRe, car le contrôle d'une épidémie avérée à EPC s'accompagne d'un coût financier important pour un service de soins.

Mots clefs:

BHRe : Bactérie Hautement Résistante émergente

EPC: Entérobactéries Productrices de Carbapénémases

Epidémie

Evaluation médico-économique

INTRODUCTION

La résistance des bactéries aux antibiotiques est un problème de santé publique depuis de nombreuses années, en particulier avec l'apparition de Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe) dont la première épidémie a été répertoriée en 2004 en France.^{1,2,3}

Une BHRe est définie par le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP)⁴ comme une bactérie commensale du tube digestif, résistante à de nombreux antibiotiques, avec des mécanismes de résistance transférables entre bactéries émergentes, c'est à dire évoluant de manière sporadique ou sur un mode épidémique très limité.

On retient actuellement comme BHRe les Entérocoques Résistants aux Glycopeptides (ERG) et les Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC).

L'utilisation massive de carbapénèmes^{5,6}, liée à l'émergence initialement de bactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération, a favorisé l'émergence de mutants aux carbapénèmes.^{7,8,9}

Ces souches productrices de carbapénémases sont capables d'hydrolyser les carbapénèmes. Ces bactéries initialement commensales manuportées et de transmission oro-fécale, peuvent-être responsables de bactériémies, de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique, d'infections urinaires ou d'infections post-opératoires. Certains patients peuvent être porteurs sains.^{10,11}

Ces nouveaux profils de résistance sont multiples : carbapénémases de classe A, métallo- β -lactamases, oxacillinases, mutation ou disparition de porines.¹⁰

Klebsiella pneumoniae (*K. pneumoniae*) est la bactérie la plus fréquemment associée à ces mécanismes de résistance et en tout cas la plus délétère.

En France, depuis 2004, 1210 signalements d'infections à EPC ont été enregistrées par l'Institut National de Veille sanitaire (InVS) ³ (figure 1) et les signalements de ces épisodes ne cessent d'augmenter. La région Paris-Nord représente 57% de ces signalements.

L'importation de ces souches résistantes était initialement le fait de voyageurs de retours de zones endémiques (Israël, Inde, Turquie) ou d'un contact avec un cas index porteur. ^{7,12}

Actuellement, dans plusieurs épidémies le premier cas est sans lien avec un voyage dans une zone endémique. ³

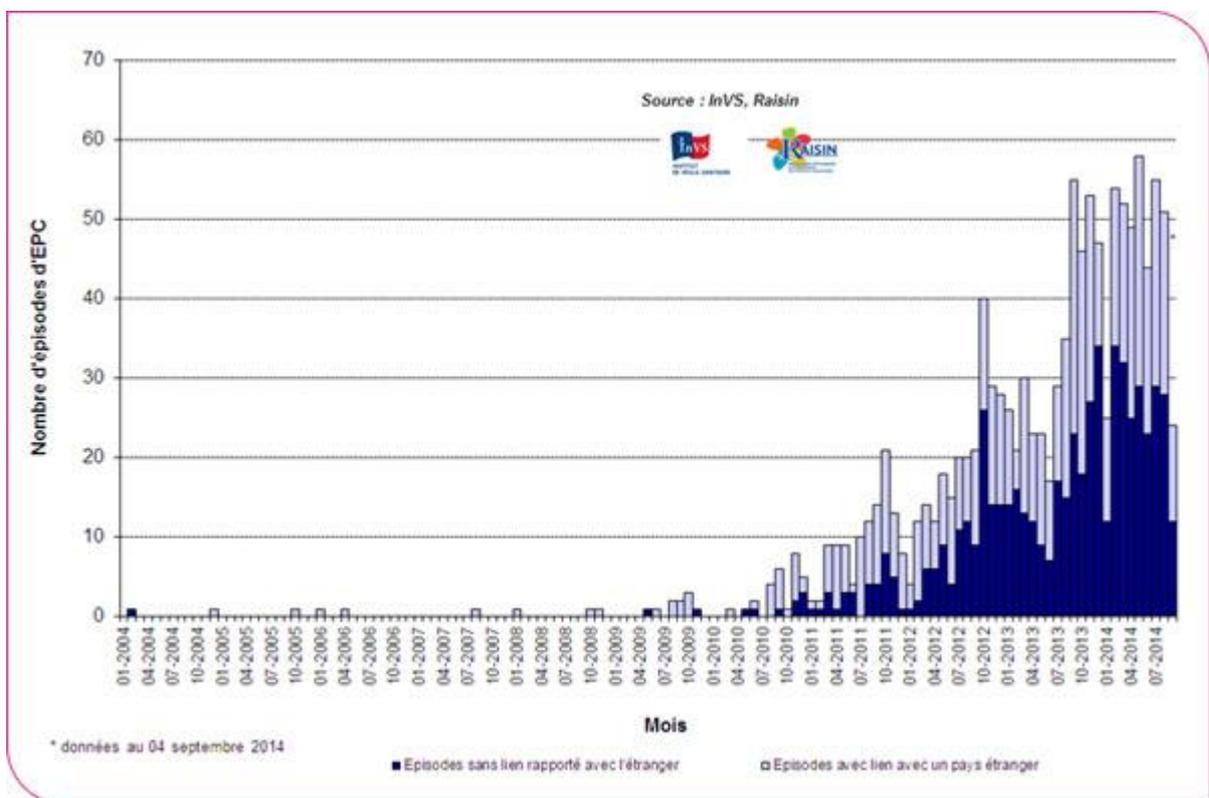


Figure 1 : Evolution des signalements des cas d'EPC en France

Le portage de ces BHRe est associé à une augmentation de la morbi-mortalité en raison du peu d'alternatives thérapeutiques en cas d'infection. Il est également responsable d'un surcoût hospitalier dû à une augmentation de la durée de séjour et aux modifications des fonctionnements des services (organisation, isolements des patients et nécessité de moyens humains supplémentaires).^{13,14,15}

Plusieurs recommandations nationales et internationales ont été émises afin d'endiguer ce phénomène (dépistages des sujets à risque, précautions complémentaires, méthodes de *cohorting*).

A l'heure actuelle, en dehors de quelques services le dépistage de germes multirésistants n'est pas réalisé de manière systématique. Il le devient en revanche dès qu'un porteur est détecté dans un service.¹⁶

A partir d'un cas importé, le service de médecine gériatrique de l'Hôpital Salengro (CHRU de Lille) a été confronté à une épidémie de BHRe.

Notre travail est un retour sur cette épidémie due à une entérobactérie productrice de carbapénémases (EPC) avec l'étude des moyens mis en œuvre pour le contrôle et l'évaluation de l'impact financier pour l'établissement.

PATIENTS ET METHODES

1. Description du service de gériatrie

Le service de médecine aiguë gériatrique est situé à l'hôpital Roger Salengro au sein du CHRU de Lille. Il se compose de 20 chambres dont 8 doubles pour une capacité d'accueil totale de 28 patients. Le service comprend également deux salles de soins, un bureau médical, le bureau de la cadre de santé, deux pièces dédiées à la réserve du matériel, une salle de repos et une salle d'accueil des familles.



Le personnel soignant est composé de 12 infirmiers diplômés d'état (IDE) de jour et 5 de nuit, 14 aides-soignants (AS) de jour et 3 de nuit, 3 agents des hôpitaux, 3 étudiants en médecine, 4 internes de médecine, 2 assistants et/ou chef de clinique, 1 praticien hospitalier temps plein.

Le service de médecine aiguë gériatrique du CHRU de Lille de l'hôpital Roger Salengro accueille en moyenne 750 patients par an, âgés en moyenne de 83 ans dont la durée moyenne de séjour est de 13 jours (données 2013).

Les motifs d'hospitalisation sont variés, parfois multiples. Ces patients présentent volontiers une multi morbidité, un ou plusieurs syndromes gériatriques, une dépendance ou un risque de dépendance pour les gestes élémentaires de la vie quotidienne (toilette, habillage, transferts et déplacement, continence et alimentation).

Son activité globale pour 2013 était de 3 796 887 €.

2. Définition de la période épidémique

2.1. Définition du cas index, des cas secondaires et des patients

contact

Le cas index correspond au premier cas identifié dans le service de médecine aiguë gériatrique.

Les cas secondaires correspondent aux patients s'étant vu découvrir un portage ou une infection à BHRé après l'identification du cas index.

Un patient contact est défini comme tout patient ayant été hospitalisé dans le même service et en même temps, ou ayant été pris en charge par la même équipe de soins médicale ou paramédicale qu'un patient porteur d'une BHRé.

La période épidémique considérée pour l'étude est de 15 jours avant la première identification de la BHRé – cette période de 15 jours représentant la période estimée au cours de laquelle, le patient initialement non porteur, s'est colonisé – jusqu'à la sortie du dernier patient infecté ou porteur, et l'obtention de 3 dépistages négatifs pour l'ensemble des patients ayant été au contact d'un ou plusieurs cas avérés de BHRé et encore présents dans le service.

2.2 Gestion pratique de l'épidémie

Tout patient porteur de BHRé, qu'il soit colonisé ou infecté, bénéficiait de mesures spécifiques d'isolement et de prise en charge.

Tout patient contact était placé en précautions complémentaires ' contact ' probabilistes jusqu'à la fin de la procédure des dépistages, selon la même procédure qu'un patient porteur.

Les patients contact étaient dépistés par écouvillonnage anal de manière hebdomadaire. Chaque patient bénéficiait lors de sa sortie d'un écouvillon

supplémentaire.

L'arrêt des précautions complémentaires contact intervenait après 3 prélèvements négatifs à l'arrêt du contact (sortie d'un patient contact ou départ du patient porteur) afin d'affirmer l'absence de transmission croisée.

Des patients naïfs pouvaient être accueillis dans le service s'ils étaient pris en charge par une équipe médico-soignante dédiée, sans lien avec un patient contact ou porteur.

2.3. Recommandations pour les patients sortants du service

Pour tout patient quittant le service (sauf décès), une lettre type expliquant le statut de contact était remise lors de la sortie ou envoyée par voie postale, mentionnant le statut de contact ou porteur.

Les sorties du service étaient autorisées :

- Sans restriction pour les patients (porteurs, contact ou sains) rentrant au domicile, y compris EHPAD, sous réserve d'au moins un dépistage.
- Avec la nécessité de trois écouvillons négatifs pour les patients contacts transférés dans un autre service ou autre établissement hospitalier (hors urgences).

3. Recueil de données

3.1. Données démographiques

Pour les données démographiques, le recueil est basé sur les observations des courriers de sortie des patients. Les paramètres suivants ont été relevés :

- Âge
- Sexe
- Lieu de vie avant l'entrée dans le service hospitalier et à la sortie
- ADL (Activities of Daily Living) d'entrée et de sortie
- Score de comorbidités de Charlson
- Nombre de médicaments à l'entrée dans le service de médecine
- L'existence ou non d'une dénutrition clinique, ainsi que le taux d'albumine
- L'existence de troubles de la marche ou de chutes
- La notion de troubles mnésiques, évalué par le Mini Mental State (MMS) selon la version consensuelle du GRECO

3.2. Données microbiologiques

Les écouvillonnages anaux étaient réalisés par le personnel paramédical du service de médecine aiguë gériatrique. Les échantillons étaient acheminés au laboratoire de microbiologie puis analysés.

Les compte rendus étaient validés dans les 48 heures suivant le prélèvement.

Pour les résultats des écouvillons réalisés en dehors du CHRU de Lille, les autres services hospitaliers ainsi que les laboratoires de ville réalisant les analyses microbiologiques étaient incités à les transmettre au Service de Gestion du Risque Infectieux et des Vigilances (SGRIVI).

4. Calcul de l'impact médico-économique de l'épidémie

4.1 Coûts directs

Ils comprennent les coûts liés au dépistage (écouvillon anal), le matériel nécessaire aux précautions complémentaires ainsi qu'au renforcement de moyens humains (embauches supplémentaires, heures supplémentaires) mis en place pour la gestion de cette épidémie.

4.2 Coûts indirects

Ils sont calculés à la fois à partir de la perte d'activité liée à la prolongation d'hospitalisation des patients porteurs et/ou contacts ainsi qu'à partir de la perte d'activité liée à la fermeture de lits, induisant un manque à gagner pour le service hospitalier.

Nous avons identifié deux façons de calculer le manque à gagner financier :

1) Manque à gagner calculé à partir de la différence d'activité comparativement à la période n-1 (soit 2013), en considérant le nombre de séjours non réalisés et en le multipliant par le Poids Moyen du Cas Traité (PMCT) en prenant là encore le PMCT moyen des patients hospitalisés durant l'année n-1 (afin de s'affranchir de la période épidémique actuelle dans les calculs).

2) Manque à gagner calculé en considérant le nombre de séjours hospitaliers non réalisés sur la période épidémique (lits fermés administrativement) en tenant compte du PMCT ainsi que de l'allongement de la durée moyenne de séjour (DMS) des patients contact hospitalisés dans le service de médecine aiguë gériatrique.

Ce manque à gagner peut-être approché par les formules suivantes :

$$\begin{aligned}
 \text{Manque à gagner} &= \frac{\text{Nombres de journées d'hospitalisation avec 1 lit fermé}}{\text{Durée moyenne de séjour (année n-1)}} \times \text{PMCT moyen sur l'année} \\
 &+ (\text{nombre de séjours non réalisés par allongement de la DMS} * \text{PMCT moyen}) \\
 &= \frac{\text{Nombres de journées d'hospitalisation avec 1 lit fermé}}{\text{Durée moyenne de séjour (année n - 1)}} \times \text{PMCT moyen sur l'année} \\
 &+ \left[\frac{(\text{DMS contact} - \text{DMS moyenne}) \times \text{nombre de contacts}}{\text{DMS moyenne habituelle}} \times \text{PMCT moyen} \right]
 \end{aligned}$$

Certains coûts difficilement évaluables n'ont pas été pris en compte :

- Le surcoût lié au nettoyage et désinfection des locaux (chambres et salles de soins)
- Le surcoût de frais postaux (courriers et ordonnances adressés aux médecins traitants et aux patients)
- Le surcoût lié à l'information des autres services hospitaliers prenant en charge les sujets contact (courriers postaux et téléphonie)

RESULTATS

1. Description du cas index

Patiente de 86 ans :

- Hospitalisée initialement en médecine aiguë gériatrique du 13 au 30 mai 2014 puis
- Transférée en réanimation après un choc hémorragique sur ulcères gastroduodénaux. Identifiée comme contact d'un patient porteur de BHRé. Les premiers dépistages effectués en réanimation étant cependant négatifs (figure 2).
- Retour en médecine aiguë gériatrique le 13 juin 2014, après 19 jours en réanimation. Le diagnostic d'endocardite mitrale à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) est posé moins de 48 heures après son arrivée. Une antibiothérapie initiale par gentamicine, oxacilline et vancomycine est relayée par daptomycine pendant 6 semaines.

Le service de médecine aiguë gériatrique n'ayant pas été informé de ce statut de patient contact, la patiente était initialement installée en chambre double. La mise en évidence du SARM sur le cathéter de voie veineuse centrale jugulaire droite à J2 ainsi que la communication par le SGRIVI du statut contact de la patiente la font transférer en chambre seule avec instauration des précautions contacts BHRé.

Elle bénéficie de dépistages de BHRé par écouvillonnage anal hebdomadaire. Le dépistage du 16 juillet 2014 met en évidence le portage d'une *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase oxa-48 et de bêta lactamases à spectre étendu (Kp oxa-48/BLSE). (Annexe 4)

Le retour au domicile est autorisé le 18/08/2014 avec un dispositif d'Hospitalisation Au Domicile (HAD).

La durée totale d'hospitalisation dans le service de gériatrie a été de 66 jours

pour un PMCT facturé de 14 460 €.

Sur le plan gériatrique:

Elle habitait avec son fils au domicile, marchait occasionnellement avec un déambulateur. Il n'y avait pas d'aides humaines au domicile. Le score de Charlson est de 7. Pas de troubles cognitifs. Elle présente une perte d'autonomie importante (ADL à 3/6) ainsi qu'une dénutrition clinico-biologique.

2. Caractéristiques des patients hospitalisés pendant la période épidémique

Un total de 143 patients a été considéré sur la période de notre étude. (Tableau 1).

Les patients sont très âgés (moyenne de 85,3 ans), arrivant en majorité par le service des urgences et présentant un ou plusieurs syndromes gériatriques.

La répartition des patients sur la période de l'étude est la suivante :

- Quatre porteurs du germe *Kp oxa-48/BLSE* ont été identifiés, dont 3 cas secondaires.
- 94 patients contact ont bénéficié d'une surveillance active par écouvillons.
- 4 patients contact ont été de nouveau hospitalisés dans notre service sur la période concernée (comptabilisés comme deux fois contact en l'absence de 3 écouvillons négatifs réalisés en ville).
- 45 patients ont été hospitalisés entre le 11 août et le 8 septembre lors de l'ouverture de lits ' naïfs ' pris en charge par une équipe dédiée.

Caractéristiques (moyennes)	Population Totale (n = 143) (%)	Population Contact (n = 94) (%)	Population Cas (n = 4) (%)	Population Naïfs (n = 45) (%)
Âge (ans)	85.3+/-4,2	85.7+/-6,4	90.75+/-6,9	83,6 +/-7,1
Sexe féminin (%)	92 (64)	64 (71.1)	4 (100)	29
Durée séjour (j)	14.95	16.33	34.5	10,65
Lieu de vie: domicile personnel	87 (6 DM)	53	3	27 (3 DM)
Mode entrée (par urgence)	106 (3 DM)	58	4	30 (2 DM)
ADL entrée	3.8 (19 DM)	3.8 (4 DM)	4	4 (9 DM)
Score Charlson	7	7.15	6.25	7,1
Nb. Médicaments à l'entrée	7.7	7.6	8.2	7,9
Troubles cognitifs	70 (49%) (20 DM)	45 (48%) (5 DM)	1 (25%)	22 (49%) (7 DM)
MMSE (/30)	19 (58 DM)	19 (25 DM)	18 (2 DM)	18 (20DM)
Risques de chute	75 (52%) (13 DM)	51 (54%) (1 DM)	1 (25%)	24 (53%) (5 DM)
Dénutrition	52 (36%) (21 DM)	34 (36%) (11 DM)	2 (50%)	14 (31%) (6 DM)
Albumine (g/L)	33.6 (32 DM)	34 (6 DM)	38 (1 DM)	33,4 (15 DM)
Antibiothérapie	54 (38%) (14 DM)	30 (32%) (1 DM)	3 (75%)	18 (40%) (4 DM)
Retour au domicile	84 (59%)	48 (51%)	4 (100%)	18 (40%)
Coût séjour (€)	4997.5	4716.82	7762.55	4558,98

Tableau 1 : Caractéristiques des populations (DM = Données Manquantes)

3. Déroulement de l'épidémie (figure 2)

L'épidémie s'est déroulée du 18 juillet (date de la communication du dépistage positif) au 8 septembre 2014 (date de réouverture totale du service) soit 54 jours.

Le cas initial a été hospitalisé du 13 juin au 18 août 2014. Le premier dépistage positif d'EPC est le 16 juillet (rendu des résultats 48 heures après le dépistage en cas de positivité, 24 heures si le prélèvement est négatif vis à vis de la recherche d'EPC), soit le troisième écouvillon de dépistage post exposition.

Deux cas secondaires ont été mis en évidence en date du 29 juillet (sur les écouvillons du 28 juillet qui étaient pour l'un des contacts son troisième dépistage et pour l'autre le cinquième).

Enfin le troisième cas secondaire a été identifié le 14 août 2014 après réalisation de son quatrième écouvillon de dépistage.

Trois des cas ont reçu au cours de leur hospitalisation une antibiothérapie, dont 2 par une β lactamine.

Le retour au domicile a été possible pour tous les patients porteurs d'EPC, dont l'un est retourné en EHPAD. Le dernier patient porteur d'EPC est sorti du service de gériatrie le 20 août 2014.

Treize patients contact sont décédés durant la période épidémique, dont 8 dans le service de gériatrie.

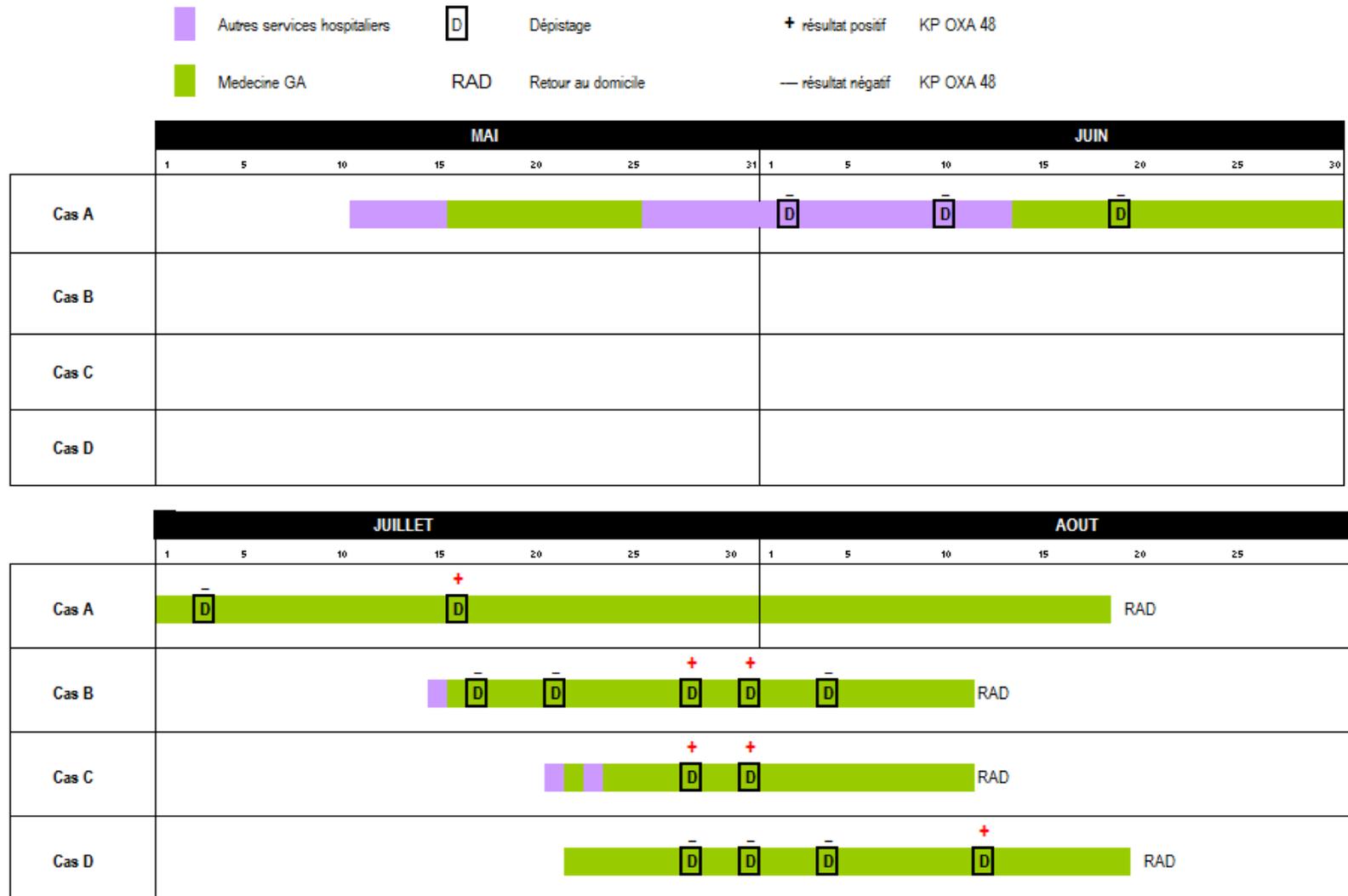
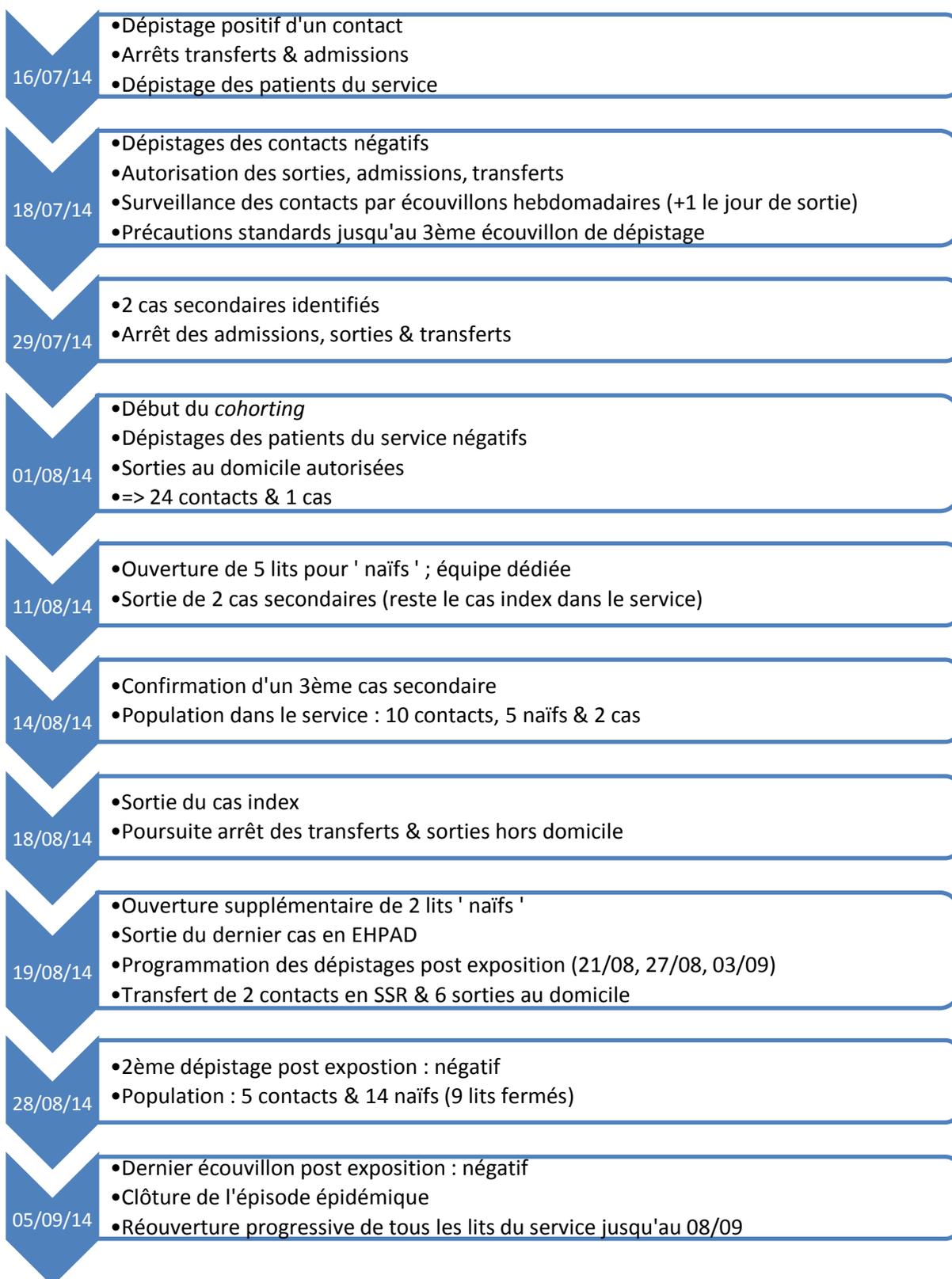


Figure 2 : Synoptique des cas

3. Chronologie de l'épidémie et mesures d'hygiène

3.1 Résumé de l'épidémie



3.2. Description hebdomadaire de l'épidémie

Semaine 1 (14/07/2014 au 20/07/2014)

- 16/07/2014 : Dépistage anal positif à EPC (*Kp oxa-48/BLSE*) du patient transféré de réanimation considéré comme contact (résultat transmis le 18/07/2014)
- 18/07/2014 : Arrêt de tout transfert et annulation des sorties. Arrêt des admissions dans l'attente des résultats des dépistages de tous les patients présents dans le service.
- 19/07/2014 : Tous les écouvillons des patients contact sont négatifs pour une BHRe. Autorisation des sorties, transferts et admissions sous réserve de réaliser un écouvillon de dépistage le jour de la sortie.

Mise en place d'un dépistage anal hebdomadaire d'EPC de tous les patients contact. Rappel à l'équipe soignante la nécessité du lavage des mains ainsi que la réalisation des soins en terminant par les patients porteurs de BMR et/ou BHRe.

⇒ Répartition : 1 cas, 27 contacts, 0 lits fermés, 0 patient naïf

Semaine 2 (21/07/2014 au 27/07/2014)

- 21/07/2014 : Tous les prélèvements de dépistage des patients du service sont négatifs.

Les précautions complémentaires sont maintenues pour le cas index.

⇒ Répartition : 1 cas, 27 contacts, 0 lits fermés, 0 patient naïf

Semaine 3 (28/07/2014 au 03/08/2014)

- 29/07/2014 : Deux nouveaux cas de portage anal EPC sont mis en évidence par le laboratoire. Arrêt des admissions dans le service et des transferts en milieu hospitaliers.

Décision de considérer a posteriori tous les patients hospitalisés dans le service

depuis le 1er juillet comme contact. Patients et médecins traitants sont informés par courriers (Annexes 1, 2 et 3) si le patient était retourné au domicile; les équipes médicales des patients contact ayant été transférés en milieu hospitalier étaient informées par le SGRIVi.

Transmission du statut contact des patients quittant le service dans le courrier de sortie avec remise d'une ordonnance pour la réalisation de 3 écouvillons.

- 31/07/2014 : Dépistages négatifs de tous les patients contact.
- 1/08/2014 : Mise en place d'un *cohorting*. Recrutement spécifique d'une aide soignante de nuit.

Réunion d'information avec l'équipe soignante à l'initiative du SGRIVi pour préciser l'importance des modalités des précautions standards et complémentaires, mais également afin de réponse aux interrogations des soignants.

⇒ Répartition : 3 cas, 21 contacts, 4 lits fermés, 0 patient naïf

Semaine 4 (04/08/2014 au 10/08/2014)

• 5/08/2014 : Dépistages EPC négatifs des contacts. Prolongation de l'arrêt des admissions et transferts dans un autre service hospitalier.

Recrutement d'une aide soignante pour renforcer l'équipe soignante en journée.

⇒ Répartition : 3 cas, 12 contacts, 13 lits fermés, 0 patient naïf

Semaine 5 (11/08/2014 au 17/08/2014)

• 11/08/2014 : Dépistages EPC négatifs des contacts. Réouverture d'un secteur de 5 lits avec une équipe dédiée (médicale et paramédicale : un binôme infirmier-aide soignant et un interne) pour des patients dits naïfs. Seuls des patients non déambulants pouvaient être admis. Rappel sur les précautions complémentaires et standards fait aux équipes.

- 14/08/2014 : Positivité EPC d'un sujet contact.

⇒ Répartition : 2 cas, 10 contacts, 11 lits fermés, 5 patients naïfs

Semaine 6 (18/08/2014 au 24/08/2014)

- 19/08/2014 : Dépistages EPC négatifs des contacts.

Ouverture de 2 lits supplémentaires ' naïfs ' , toujours avec une équipe dédiée. Le *cohorting* est poursuivi.

Recrutement d'une aide soignante pour maintenir le fonctionnement en équipe dédiée.

- 20/08/2014 : Sortie du dernier cas EPC du service
- 21/08/2014 : Début des dépistages post-exposition. 3 dépistages à une semaine d'intervalle sont considérés comme nécessaires afin de s'assurer de l'absence de transmission croisée.

⇒ Répartition : 0 cas, 8 contacts, 6 lits fermés, 14 patients naïfs

Semaine 7 (25/08/2014 au 31/08/2014)

- 27/08/2014 : Deuxième dépistage post-exposition des contacts négatif.

⇒ Répartition : 0 cas, 5 contacts, 9 lits fermés, 14 patients naïfs

Semaine 8 (01/09/2014 au 7/09/2014, 8/09/2014 inclus)

- 02/09/2014 : Troisième dépistage post-exposition des contacts négatif.
- 05/09/2014 : Episode épidémique considéré comme terminé. Réouverture progressive des lits.
- 08/09/2014 : Réouverture complète des lits aux admissions.

⇒ Répartition : 0 cas, 0 contact, 0 lit fermé, 28 patients naïfs

3.3. Dépistages post exposition

284 écouvillons de dépistage ont été réalisés dans le cadre de cette épidémie, dont 108 réalisés en post exposition. (Tableau 2, figure 4)

Treize des patients contact sont décédés sur la période épidémique, sans lien établi avec *Kp oxa-48/BLSE*. Deux patients transférés en soins palliatifs n'ont pas été inclus dans la surveillance post-exposition.

Un total de 77 patients contact étaient concernés par le suivi post-exposition. 51 patients sont retournés au domicile, en EHPAD ou ont été transférés dans un établissement hospitalier hors CHRU de Lille.

Seuls 31 patients sur 77 (40%) ont bénéficié de trois écouvillons (revenus négatifs) à une semaine d'intervalle en post exposition (soit après leur sortie d'hospitalisation du CHRU soit lors de prélèvements hospitaliers intra CHRU après la sortie des 4 cas EPC du service). Vingt-cinq patients (32%) n'ont bénéficié d'aucun dépistage post-exposition (figure 4).

No Contact	PRELEVEMENTS EXPOSITION							PREL. POST EXPOSITION				Statut	Mode sortie
	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	PE1	PE2	PE3	PE4		
1	17/7	31/7						14/8					SSR
2								13/8	23/8	3/9			CHRU *
3								31/7	7/8	14/8			SSR
4	21/7	28/7	31/7	4/8				3/9	?	?			CHRU*
5								16/8	23/8	30/8			Domicile
6													Domicile
7	17/7	21/7	28/7					21/8					Domicile
8												DCD	
9	21/7	25/7											EHPAD
10													EHPAD
11								25/7	30/7	18/8			SSR CHRU
12	17/7							4/9	11/9	19/9			CHRU*
13	28/7	31/7	4/8	12/8	18/8			21/8	27/8	3/9			SSR
14	16/7	21/7	31/7	4/8								Cas Index	Domicile
15	17/7											DCD	
16	21/7	28/7											SSR
17	17/7	21/7	25/7					31/7	7/8	14/8			SSR CHRU
18													EHPAD
19	28/7							18/8	25/8				Domicile
20								30/7					SSR
21	31/7	4/8	12/8	18/8				21/8	29/8	9/9			USLD
22	28/7	31/7	4/8	18/8				21/8	27/8	2/9			Domicile
23													EHPAD
24	17/7	21/7	24/7										SSR
25								17/7					Soins Palliatifs
26	31/7	4/8	12/8										EHPAD
27													EHPAD
28	28/7	31/7	4/8	12/8	18/8			21/8	27/8	3/9			SSR CHRU
29												DCD	Soins Palliatifs
30	17/7												SSR
31								30/7	4/8	11/8			SSR CHRU
32	17/7	21/7	28/7										Soins Palliatifs
33	31/7	4/8	12/8	18/8				21/8	1/9	26/9			Domicile
34								13/8					Domicile
35	28/7	31/7						4/8					Domicile
36	17/7	21/7										DCD	
37								13/8	20/8	27/8			EHPAD
38													Domicile
39												DCD	
40	28/7	31/7	4/8									DCD	
41													SSR
42	17/7	21/7						30/7	4/8	11/8			SSR
43	17/7	21/7	28/7					27/8	5/9	13/9			Domicile
44	17/7	21/7	24/7										EHPAD

Tableau 2 : Chronologie des dépistages – Partie 1

CHRU*= patients réhospitalisés; DCD= patients décédés

No Contact	PRELEVEMENTS EXPOSITION							PRELEVEMENTS POST EXPOSITION				Statut	Mode sortie
	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	PE1	PE2	PE3	PE4		
45								16/9	23/9	1/10			Domicile
46								12/8	14/8				SSR CHRU
47	28/7	31/7	4/8	12/8	18/8			21/8					EHPAD
48	17/7	21/7	18/8					21/8	27/8	14/1			EHPAD
49	31/7	4/8	12/8	18/8				21/8	26/8				EHPAD
50	17/7	21/7	28/7	31/7	4/8	12/8	18/8	21/8	27/8	3/9			SSR CHRU
51								1/8	13/8	18/8			SSR CHRU
52													DCD
53	31/7	4/8	12/8	18/8				21/8	27/8	3/9			EHPAD
54	28/7	31/7	4/8	12/8									DCD
55													DCD
56								17/7	25/7	1/8			Domicile
57	17/7	21/7	25/7					12/8					Domicile
58	17/7	21/7											EHPAD
59	21/7	28/7											SSR
60													DCD
61													EHPAD
62													Domicile
63	17/7	21/7	25/7					20/8	27/8	5/9			Domicile
64	28/7	31/7	4/8	12/8	18/8			21/8	27/8	3/9			CSG
65													Domicile
66	25/7							19/9					EHPAD
67	28/7	31/7	4/8	12/8	18/8			21/8	27/8	6/9	12/09/2014		CHRU*
68	21/7	24/7											Domicile
69	28/7	31/7	4/8										Cas 2 ^{aire}
70	17/7	21/7	28/7	31/7	4/8								Cas 2 ^{aire}
71	28/7	31/7	4/8					13/8	20/8	25/8			Domicile
72													DCD
73	21/7	22/7	24/7										EHPAD
74	17/7	22/7						20/8	29/8				Domicile
75	17/7	21/7						25/8	1/9				Domicile
76	21/7	24/7						28/7	6/8				SSR
77	28/7	31/7	4/8	12/8									Cas 2 ^{aire}
78													DCD
79													Domicile
80								29/7	5/8	11/8			CHRU*
81	28/7	31/7	4/8	9/8				12/8					Domicile
82	17/7	17/9						18/9	25/9	2/10			Domicile
83	17/7												Transfert
84								20/8	27/8				SSR
85	17/7	21/7						31/7	4/8	11/8			SSR CHRU
86	31/7	4/8						11/8					Domicile
87													DCD
88	28/7	31/7						5/8	12/8	19/8			Domicile
89	28/7	31/7	4/8	11/8				22/9	29/9				Domicile
90	17/7	21/7	28/7	31/7				4/8					Domicile

Tableau 2 : Chronologie des dépistages – Partie 2

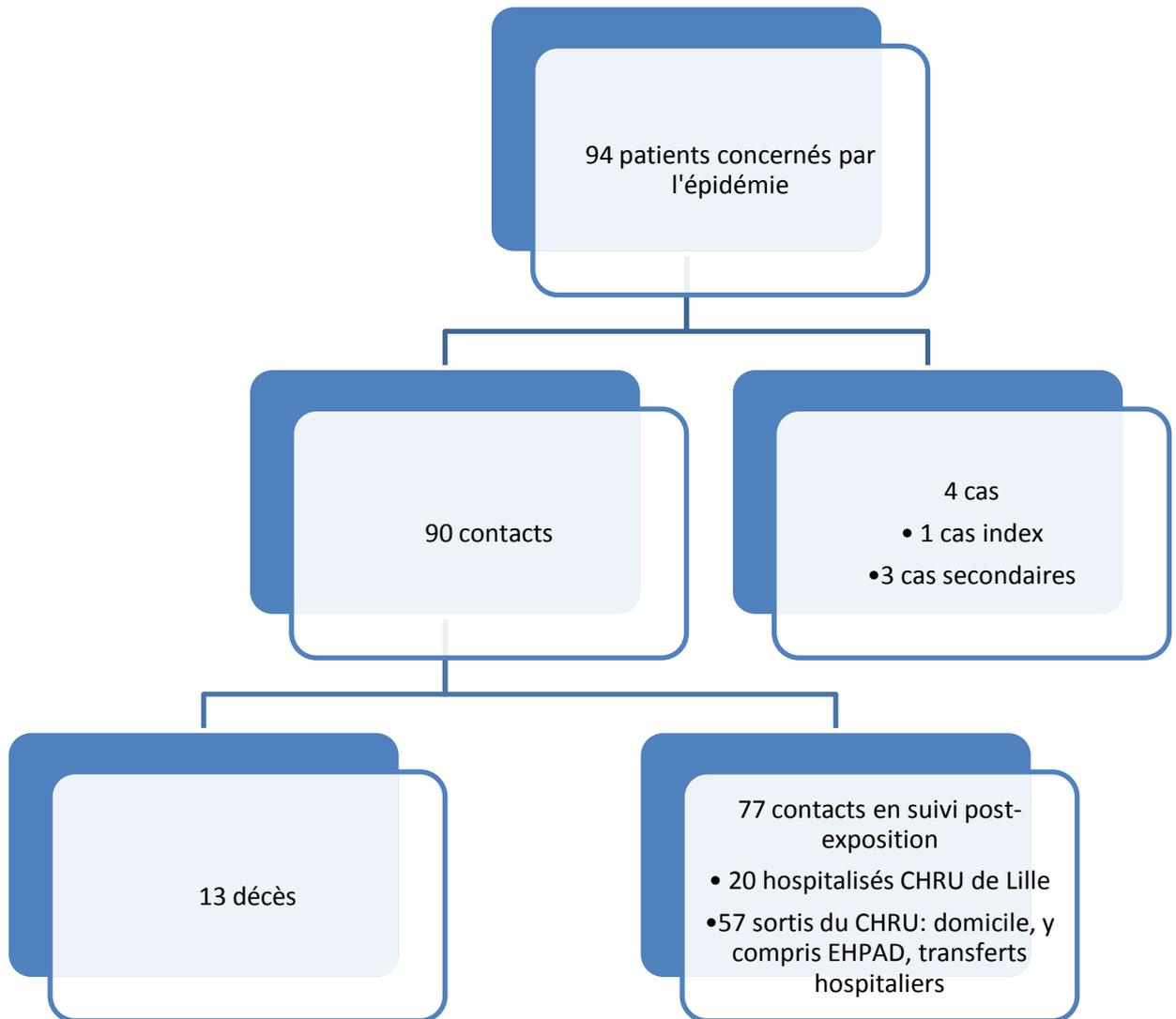


Figure 3: population contact

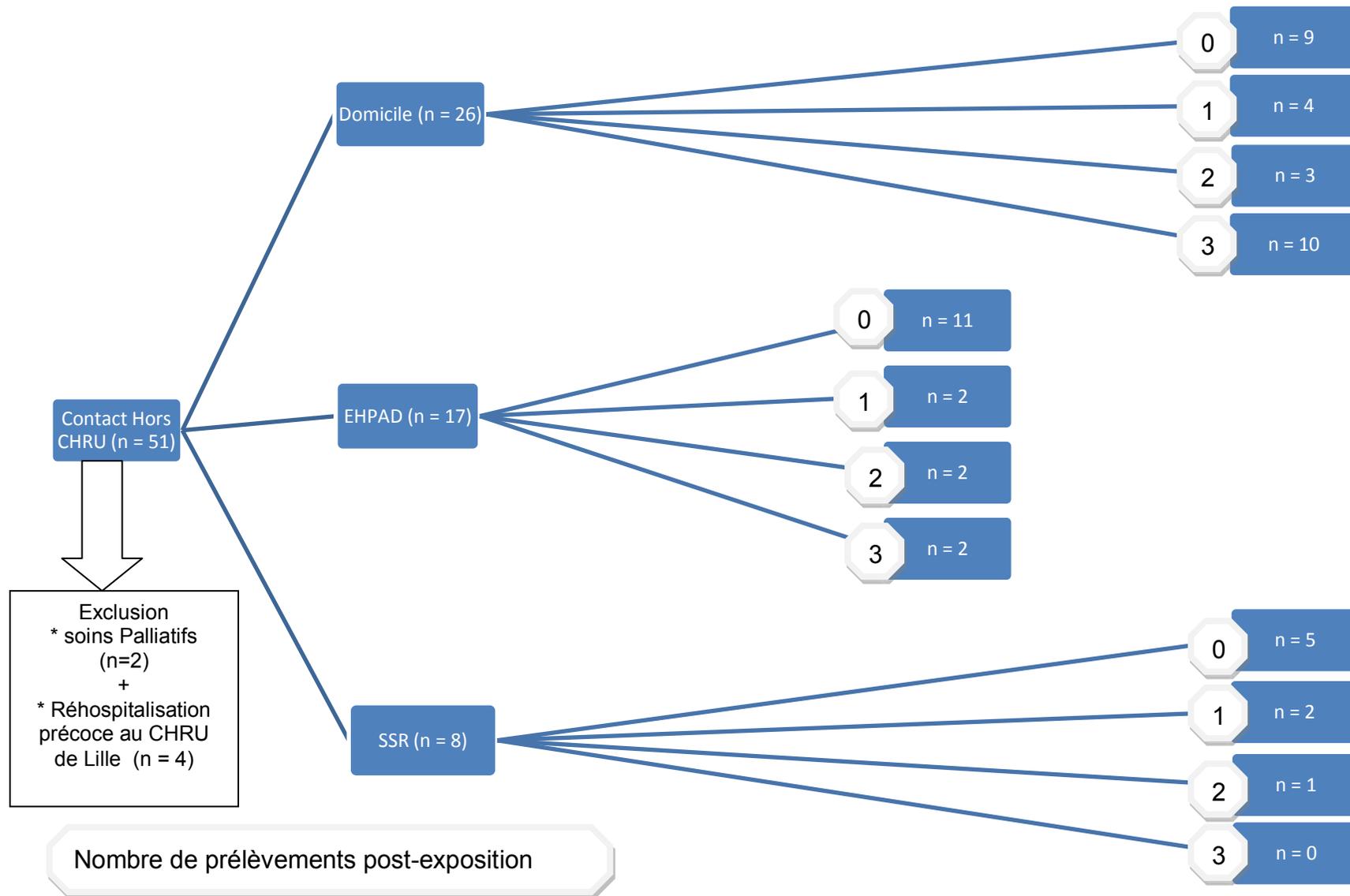


Figure 4 : Suivi post-exposition des patients hors CHRU

4. Evaluation médico-économique

Durant cette période, le service a réalisé 67 entrées sur le mois de juillet, 32 entrées pour le mois d'août et 57 en septembre. Plusieurs lits ont été administrativement fermés afin d'éviter d'exposer des patients naïfs à une contamination EPC. Il a été nécessaire de renforcer les équipes paramédicales afin de respecter les recommandations nationales de prévention des transmissions des BHRe et notamment pour assurer et maintenir le *cohorting* décidé le 1er août.

Les dépistages par écouvillons anaux nécessaires au suivi des épidémies à BHRe ont également eu un impact pour le service en termes de charge financière supplémentaire.

4.1 Conséquences administratives de l'épidémie

Sur les 54 jours qu'auront duré l'épidémie; le nombre total de journées d'hospitalisation avec au moins un lit fermé administrativement est de 42 jours; avec un total de 312 lits fermés administrativement pour la période épidémique : 6 en juillet ; 265 en août et 41 pour la période du 1er au 8 septembre 2014).

La figure 5 représente le nombre d'entrées sur les années 2013 et 2014. En période épidémique, le nombre d'entrées dans le service chute de 61 en août 2013 à 37 en août 2014, de 68 en septembre 2013 à 57 en septembre 2014. Le mois de juillet 2014 n'est pas très impacté, la fermeture administrative de lits était intervenue tout à la fin du mois de juillet.

Parallèlement, la DMS mensuelle (figure 6) passe de 11,66 jours en août 2013 à 18,22 jours en août 2014. Les DMS des mois de juillet et septembre n'ont pas été impactées.

1. Manque à gagner calculé à partir de la différence d'activité comparativement à la période n-1 (soit 2013):

$$35 \text{ séjours non réalisés} \quad 4976 \text{ € (M } \quad \text{moyen 2013)} \quad 174 \text{ 160 €}$$

2. Manque à gagner calculé en considérant le nombre de séjours hospitaliers non réalisés sur la période épidémique (lits fermés administrativement) en tenant compte du PMCT moyen ainsi que de l'allongement de la durée moyenne de séjour (DMS) des patients contact hospitalisés dans le service de médecine aiguë gériatrique.

$$\begin{aligned}
 &= \frac{\text{Nombre de journées d'hospitalisation avec un lit fermé}}{\text{Durée moyenne de séjour (n - 1)}} \times \text{PMCT moyen} \\
 &+ \text{nombre de séjours non réalisés par allongement de la DMS} \times \text{PMCT moyen} \\
 &= \frac{\text{Nombre de journées d'hospitalisation avec un lit fermé}}{\text{Durée moyenne de séjour (n - 1)}} \times \text{PMCT moyen} \\
 &\quad + \frac{[\text{DMS contact} - \text{DMS moyenne}] \times \text{nombre de contact}}{\text{DMS moyenne habituelle}} \times \text{PMCT moyen}
 \end{aligned}$$

Soit :

$$\frac{312}{13,1} \times 4976 + \left(\frac{16,33 - 13,1}{13,1} \right) \times 94 \times 4976 = 233 \text{ 841 €}$$

Le manque à gagner estimé à travers la perte d'activité est de l'ordre de 233 841 €.

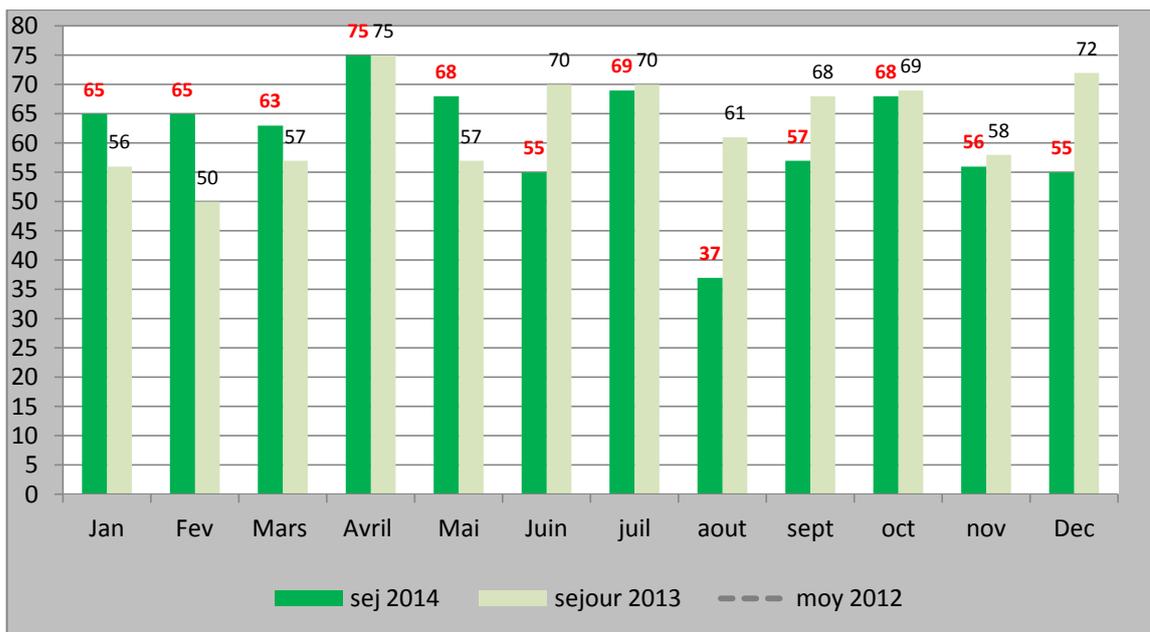


Figure 5 : Graphique en barre avec le nombre de séjours mensuels comparatif avec 2013

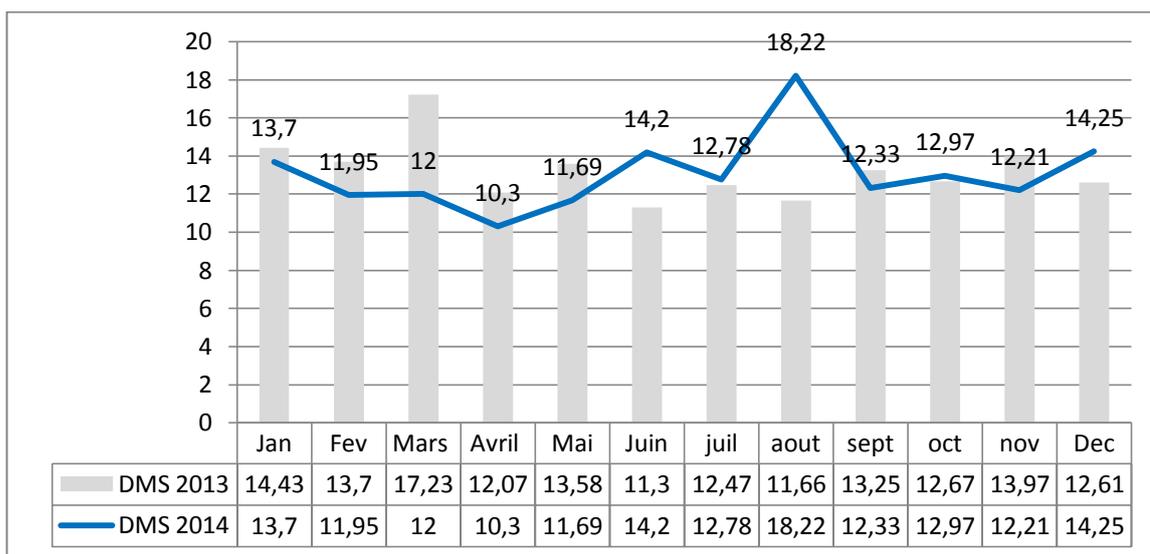


Figure 6 : Durée moyenne de séjour différence en 2013 et 2014

4.2 Coûts humain

Un recrutement de 3 aides soignants intérimaires a été nécessaire pour l'instauration du *cohorting* pour un total de 2,8 ETP (Equivalent Temps Plein) sur une période d'un mois représentant 392 heures supplémentaires.

Le coût total humain s'élève donc à 4486 € en salaire brut et environ 1885 € de charges patronales soit 6371€ payés par l'hôpital pour ces embauches supplémentaires.

4.3 Coût du matériel

L'instauration de précautions complémentaires majore l'usage de matériel unique (gants, surblouse, stéthoscope, tensiomètre et thermomètre à usages uniques).

Il est difficile de chiffrer précisément ces dépenses, mais comparativement à 2013, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des dépenses de matériel (coût annuel stable de 8 766 €).

Il n'a pas été mis en évidence de majoration des dépenses sur le plan des médicaments ni sur le plan des dispositifs médicaux. Seule l'utilisation de matelas à air dynamique a augmentée par rapport au prévisionnel avec une différence de 6 024 € (soit 22,16%), non imputable à l'épidémie à EPC estivale.

4.4 Coût des dépistages (écouvillons et analyse microbiologique)

Un total de 284 écouvillons de dépistage a été réalisé afin de suivre les recommandations nationales. 56 de ces écouvillons ont été réalisés hors CHRU de Lille.

Un écouvillon technique est facturé au service selon la nomenclature actuelle à 48,60 € (B180) pour la recherche de BMR et/ou BHRe.

Selon le logigramme de recherche de BMR anal du CHRU de Lille, en cas d'absence de colonies bactériennes sur les milieux de culture, l'analyse prend fin.

Dans le cadre de cette épidémie, le coût total des dépistages pour le CHRU de Lille est de 11 081€. D'autres coûts peuvent se surajoutés en cas de positivité de l'ensemencement initial sur gélose spécifique. Le nombre exact de prélèvements ayant bénéficié d'une analyse complémentaire (antibiogramme, biologie moléculaire) n'est pas connu et les surcoûts liés à ces analyses complémentaires ne peuvent être intégrés.

4.5 Dépenses globales relatives à l'épidémie d'EPC

En considérant les coûts directs et indirects ci-dessus, le coût de l'épidémie à EPC pour le service de médecine aiguë gériatrique est de :

- coûts administratifs : 174 160 à 233 841 €
 - coûts humains : 6371 €
 - coûts matériel : non quantifiable
 - coûts des dépistages : 11 081 €
- Soit un total de 191 612 à 251 293 €.

DISCUSSION

1. Principaux résultats

Notre étude relate la diffusion d'une entérobactérie productrice de carbapénémases au sein d'un service de gériatrie, et revient sur les moyens mis en œuvre pour mettre un terme à cette épidémie. Cette épidémie est survenue en dépit des moyens habituels mis en œuvre pour prévenir la diffusion de cette EPC.

Le coût financier de cette épidémie est estimé dans une fourchette de 191 612 à 251 293 €.

La surveillance post-exposition par écouvillon a été peu suivie : seul 40% des patients contacts ont réalisé 3 dépistages, et 32% n'ont réalisé aucun dépistage post-exposition.

2. Facteurs de risque d'acquisition d'une BHRe et modalités de transmission

La première identification d'un cas à EPC a été mise en évidence en 2001 en Caroline du Nord aux Etats-Unis.^{2,12}

En France, le premier cas a été répertorié en 2004.³ Depuis le nombre de signalements ne cesse d'augmenter.

La majorité des épidémies sont liées à un patient de retour d'un pays étranger (principalement Maroc, Tunisie, Inde, Algérie et de plus en plus souvent Italie) mais cinq des six plus importantes épidémies françaises en 2014, étaient d'origine autochtone.³

K. pneumoniae, bactérie la plus fréquemment responsable de ces épidémies, est une entérobactérie gram négatif capsulé. Commensale du tractus digestif et

pulmonaire, elle survie également quelques jours dans l'environnement. La médiane de portage digestif est estimée entre 6 et 8 mois.¹⁷

2.1 Facteurs de transmission de BHRé

La transmission croisée de ces bactéries est favorisée par le caractère étroit des contacts, la durée des contacts et la fréquence de ces derniers avec le patient porteur, mais également le contact avec son environnement.¹⁷

Les BHRé colonisent le tube digestif. Les modalités de transmission des BHRé sont pour partie les mêmes que celles de *Clostridium difficile*, même si leur durée de vie dans l'environnement n'est pas la même.

Les facteurs de risque de transmission des spores de *C. difficile* sont dus à un mauvais usage ou la non utilisation de gants, une mauvaise hygiène des mains, mais également à des facteurs non contrôlables tels que le type de soins (les soins à risque étant ceux de la toilette ou les repas, les changes) ou encore la durée du soin (au plus le soin est long au plus le risque de contamination des mains des soignants est importante).²⁵

Ces facteurs de risque de transmission de ces spores sont très vraisemblablement extrapolables aux entérobactéries colonisant le tube digestif.

Les informations données aux équipes lors des réunions de service étaient principalement un rappel des règles d'hygiène et des précautions standards. Mais aucune mesure de surveillance active du respect des mesures d'hygiène et du respect des mesures d'isolement n'a été entreprise.

2.2 Facteurs de risque d'acquisition de BHRé/EPC

Plusieurs facteurs de risque d'acquisition de BHRé sont retrouvés dans la littérature. L'utilisation de carbapénèmes est l'un d'eux^{18,19,20} mais également

l'utilisation de fluoroquinolones et de céphalosporines à larges spectres dans le cas de *K. pneumoniae*.

Plus généralement, l'âge, la durée de séjour, l'existence de troubles neurologiques, l'institutionnalisation, la dépendance pour les gestes de la vie quotidienne (ADL bas), un score de Charlson élevé, une hospitalisation préalable en réanimation et une antibiothérapie préalable sont des facteurs de risque d'acquisition d'une EPC en milieu hospitalier.^{21,22,23}

Papadimitriou et al.²⁴ dans un service grec de réanimation, ont mis en évidence d'autres facteurs de risque d'acquisition de BHRe : une antibiothérapie (OR = 1,9 IC95%), le sexe masculin (OR = 2,5 IC95%), l'existence d'une trachéotomie réalisée pendant l'hospitalisation (OR = 2,7 IC95%), le nombre de cathéters présents après 3 jours d'hospitalisation en réanimation (OR = 4 IC95%).

Dans ce travail, il est noté également une association significative entre l'occupation antérieure d'un sujet porteur dans la même chambre (OR = 4,8 IC 95%), et surtout une association entre le nombre de sujets porteurs présents dans le service et localisés à proximité de la chambre d'un sujet initialement sain (OR = 11,9 IC 95%).

Les patients accueillis dans les services de médecine gériatrique présentent plusieurs facteurs de risque : un âge avancé, une institutionnalisation, une dépendance pour les actes de la vie quotidienne, des comorbidités multiples et une antibiothérapie pour environ un tiers d'entre eux.

Les porteurs de BHRe sont plus à risque de développer une infection à ces germes, avec un risque de conséquences graves et un taux de mortalité entre 30 et 50 %. Le délai moyen entre un dépistage BHRe positif et l'évolution vers une infection à EPC varie de quelques jours à quelques semaines, mais une majorité des patients reste asymptomatique.

Dans un hôpital général de Tel Aviv, au cours d'une enquête cas-témoins (44 patients infectés, 88 patients colonisés à *K. pneumoniae* porteuse du gène bla_{kpc}), les facteurs significativement associés à une infection à cette EPC étaient le diabète, la présence d'une voie veineuse, une hospitalisation en soins intensifs et une antibiothérapie antérieure par vancomycine et fluoroquinolones. Parmi les infections retenues, les infections urinaires étaient majoritaires (42.1%), devant les bactériémies (21.1 %) puis les pneumonies (15.8 %).²⁷

Dans un autre travail, un score de Charlson élevé, la présence d'une sonde vésicale à demeure, un ulcère gastrique, diabète et l'hémiplégie, ou la présence d'un cancer solide étaient des facteurs de risque d'infection à BHRe pour un patient colonisé.²⁸

Les actes connus comme étant des facteurs associés aux infections liées aux soins (ventilation mécanique assistée, les voies veineuses centrales, sondage vésical) constituent également des facteurs de risque.

3. Retour sur les différents moyens utilisés afin de maîtriser les épidémies à BHRe et leurs limites

La prévention est vraisemblablement un des meilleurs moyens d'éviter la diffusion de ces germes multirésistants.

Il existe trois niveaux de prévention de transmissions²⁹ :

- 1) Les précautions standards, applicables pour tout patient quel que soit son statut bactériologique et par tout soignant. Elles participent principalement à la protection du soignant vis à vis du patient "inconnu" ;
- 2) Les précautions complémentaires instaurées dès connaissance du statut infectieux du patient, elles sont fonction des modalités de transmission du germe (air,

fèces, cutané...);

3) Les précautions renforcées, utilisées pour réduire le risque d'épidémie à BHRé, dont la transmission est principalement liée à la flore digestive du patient.

Malgré l'application des recommandations nationales de prévention de la transmission de germes multirésistants, trois cas secondaires EPC sont survenus dans le service de gériatrie. Plusieurs facteurs expliquent probablement la diffusion de ces germes multirésistants : le non respect des mesures d'hygiène préconisées est probablement le facteur principal de la diffusion des germes.

Le contrôle de l'épidémie n'a été possible qu'avec la mise en place d'un plan de maîtrise d'une épidémie incluant : (annexes 5 et 6)

- La mise en place d'une cellule de crise, à l'initiative de l'Equipe Opérationnelle d'Hygiène (EOH) hospitalière (le SGRIVi au CHRU de Lille).
- La sectorisation des soins : regroupement géographique, unité de *cohorting*, ayant nécessité le recrutement de personne soignant supplémentaire.
- La limitation des admissions.
- L'organisation des dépistages des patients contacts, nécessitant pour les patients encore hospitalisés la collaboration étroite du laboratoire de microbiologie.

Ce plan de maîtrise d'une épidémie inclus la mesure de l'étendue de l'épidémie, avec l'établissement d'une répartition temporelle et spatiale des cas, ainsi que la recherche rétrospective des cas passés inaperçus.

La démarche dans l'épisode actuel a inclus une information de l'ensemble des services d'aval où avaient été transférés les patients, une information des patients exposés, ainsi que de leur médecin traitant, avec transmission d'une ordonnance pour la réalisation de 3 dépistages post exposition.

Une des limites rencontrée dans la gestion de l'épidémie tient à l'architecture

des locaux, qui ne permettent pas facilement la sectorisation géographique. Le service de gériatrie accueille volontiers des patients déambulants, dont il était impossible de maîtriser l'ensemble des déplacements. Une des conditions nécessaires à la réouverture partielle du service était d'accueillir des patients ne présentant pas de troubles du comportement de type déambulation, car les deux secteurs (naïfs/cas-contacts) du service n'étaient séparés que de manière fictive ou par quelques mesures signalétiques apposées dans le service pour dissuader l'entrée dans le secteur dédié.

La stratégie de dépistage systématique des patients porteurs de BHRé est régulièrement discutée. Plusieurs services, notamment en réanimation, ont adopté cette stratégie. Une étude française dans un service néphrologie et hémodialyse montre que cette stratégie de surveillance régulière par écouvillonnage de cette population à risque et le traçage de chaque patient comme sujet contact/sain, excréteur, à risque ou cas, permet par l'instauration des mesures d'isolement adéquates à chaque patient et évite la survenue de cas secondaires.²⁶ La limite actuelle de ces dépistages systématiques est leur coût. L'application stricte des précautions standards et complémentaires permet d'éviter les transmissions croisées dans des secteurs de soins à risque concernant les germes ERG mais également EPC.

La connaissance du statut contact ou porteur de BMR et/ou BHRé de chaque patient dès son admission dans un centre de soins permettrait de limiter le risque de transmission de ces germes. La procédure mise en place au CHRU de Lille pour identifier les patients porteurs ou contacts de BHRé reste imparfaite. Ainsi, des patients contact ont été réhospitalisés à deux reprises sans que leur statut contact n'ait été pris en considération (en dépit de l'information spécifiée en toutes lettres

dans le courrier de sortie d'hospitalisation de gériatrie).

Pour l'épidémie à EPC dans le service de gériatrie, 6 réunions d'informations des soignants ont été réalisées, ayant permis de rappeler les recommandations en terme d'hygiène mais également de dissiper (au moins en partie) les questionnements fréquents des soignants vis à vis de leur risque personnel de contamination.

Actuellement, le dépistage d'un portage BMR ou BHRe du personnel soignant n'est pas recommandé. D'une part, il ne s'agit pas d'une maladie professionnelle, d'autre part, un portage asymptomatique n'aboutirait à aucune prise en charge spécifique. Le portage, s'il était avéré chez les soignants, ne serait que transitoire, de quelques semaines à quelques mois, grâce à l'évolution régulière de la flore digestive.

Seul le dépistage des sujets contacts est préconisé.⁴ Il permet d'anticiper certaines thérapeutiques antimicrobiennes en cas de sepsis chez un patient colonisé à BHRe et de suivre l'évolution de la diffusion.

L'information des proches des patients hospitalisés sur le statut de colonisation BHRe ou BMR est primordiale. En effet, même si *C. difficile* est une bactérie avec quelques spécificités, un travail récent mettait en avant un risque de transmission par manuportage et par l'environnement, non pas par le personnel soignant mais par les visiteurs.³³ Cette étude montrait que peu de visiteurs étaient informés de l'épidémie en cours et sur les règles d'hygiène à appliquer lors de leurs visites.

Certaines recommandations restent surprenantes. Ainsi, le patient 4, colonisé à EPC et bénéficiant de mesures d'isolements très strictes en hospitalisation, a vu ces mesures s'interrompre brutalement le jour de sa sortie d'hospitalisation pour regagner son EHPAD. L'application des mesures complémentaires cessent lorsque

le patient cas ou contact est de retour au domicile. Seules les précautions standards y sont appliquées, amenant souvent à une incompréhension de la part des patients et de leur famille.

La situation est encore différente en EHPAD : ces structures sont à la fois un domicile privé pour le pensionnaire, mais également une structure collective où vivent plusieurs résidents. Les infections "collectives" y sont fréquentes par transmission entre résidents (gastroentérites virales, infections pulmonaires, grippe lorsque les résidents ne sont pas vaccinés...) mais maintenir les précautions complémentaires appliquées à l'hôpital en EHPAD est impossible.^{30,31,32}

Pourtant, dans une unité de soins de longs séjours à Strasbourg, suite à l'accueil de 6 cas ERG et afin d'éviter une épidémie, les mesures proposées par le HCSP ont été appliquées, avec le regroupement géographique des patients porteurs d'ERG et l'utilisation appropriée des précautions standard et complémentaires, rappelées aux équipes soignantes. Il n'était pas mis en évidence de nouveaux cas à 9 mois. Ainsi, la méthode du *cohorting* ainsi que le suivi des recommandations nationales dans ce service hospitalier d'USLD ont permis d'éviter une épidémie.³⁵

Plusieurs essais thérapeutiques ont évalué les mesures de décontamination digestive sélective. Quinze patients atteints de leucémie aiguë sous chimiothérapie et porteurs d'EPC ont reçus de la gentamicine (80 mg/j per os) ; après une durée médiane de traitement de 27 jours, 10 patients sur 15 étaient considérés comme éradiqués (soit 3 écouvillons répétés négatifs).³⁶

Dans un autre essai thérapeutique israélien, Oren et al.³⁷ sont utilisées la gentamicine, la colistine ou les deux. Le taux global d'éradication dans le bras traitement était de 44% (pas de différence significative entre les molécules testées ou l'association des deux) contre 7% pour le groupe contrôle. On note donc une

éradication spontanée des "contrôles" pour 7% d'entre eux. La flore digestive évoluant, ces BHRé peuvent spontanément être éliminées du tube digestif. Aucun effet secondaire grave n'a été signalé.

Le protocole choisi par l'équipe de Tascini³⁸ était l'utilisation de gentamicine (80 mg quatre fois par jour) pendant au moins 8 jours. Le taux de décontamination a été de 68% (34/50 patients) ; les patients décontaminés ont eu une durée médiane de traitement de 9 jours. La décontamination semble avoir été nettement influencée par la co-prescription d'une antibiothérapie (décontamination pour 96% des patients recevant gentamicine seule, versus 44% pour les patients recevant une antibiothérapie systématique concomitante à la gentamicine). Cependant, à la fin de cette étude, 25 % des porteurs persistants avaient un germe résistant à la gentamicine.

Ces essais montrent la difficulté de prise en charge des porteurs asymptomatiques qui sont des sources de disséminations de ces germes, à l'hôpital mais également au niveau communautaire, avec le risque en cas de décontamination de faire émerger des bactéries encore plus résistantes.

4. Suivi post-exposition

La surveillance post-exposition par écouvillon a été peu suivie : seul 40% des patients contacts ont réalisé 3 dépistages, et 32% n'ont réalisé aucun dépistage post-exposition. Tous les patients contact restés hospitalisés dans l'enceinte du CHRU de Lille ont bénéficié du suivi post-exposition. Mais seule une faible proportion de patients sortis du CHRU de Lille a bénéficié du suivi post exposition. Sur les 26 patients retournés au domicile, seuls 10 avaient réalisés les 3 écouvillons de dépistage post-exposition. Concernant les retours en EHPAD, 11 patients n'ont eu

aucun écouvillon post-exposition. Seuls deux patients retournés en EHPAD ont bénéficié de tous les dépistages nécessaires. Pour les transferts hospitaliers hors CHRU de Lille, cinq patients n'ont pas de données bactériologiques post-exposition, et aucun d'entre eux ne peut être défini comme standard (c'est à dire ayant réalisé 3 écouvillons de dépistage en dehors de tout exposition avec un cas).

Cependant, bien que nous ayons sollicité les laboratoires d'analyses médicales pour qu'ils transmettent un double du résultat au SGRIVI, le faible nombre de résultats d'écouvillons post-exposition récupérés peut-être lié à la non transmission de l'information et non à l'absence de réalisation du dépistage. Ni les médecins traitants ni les patients n'ont été recontactés directement pour vérifier la réalisation du dépistage.

Une étude israélienne montre que la durée moyenne de portage d'EPC est de 387 jours (IC95 % 312-463 jours). La durée de portage semble dépendante du nombre de réhospitalisations depuis le premier prélèvement positif, ainsi que du caractère symptomatique du portage d'EPC (infection clinique).³⁴

Plusieurs techniques sont réalisables pour le dépistage de BHRé. Dans le cadre de l'épidémie à EPC au CHRU de Lille, le laboratoire a privilégié la réalisation d'un ensemencement initial sur géloses. Certains hôpitaux français réalisent directement des PCR en temps réel. L'avantage est d'avoir un résultat plus rapidement mais avec un coût non négligeable ; néanmoins cette technique n'est pas disponible dans tous les établissements, et certains nouveaux mutants ne sont pas détectés par la PCR en temps réels car les réactifs ne sont pas présents dans les cassettes fournies par les industriels. Il peut y avoir de faux négatifs ou des résultats invalides liés à l'unique utilisation de cette technique.

5. Coûts économiques d'une épidémie à EPC

Le mode de fonctionnement des hôpitaux par la T2A (Tarification A l'Acte), prend mal en considération le surcoût financier lié aux épidémies (ex. SARM, *C. difficile*, ERG...), alors qu'elles engagent des moyens supplémentaires et s'accompagnent souvent d'un allongement de la durée de séjours hospitaliers.

Depuis quelques années, des codes issus du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations (PMSI) permettent néanmoins de valoriser le fait d'être porteur sain d'une BHRé.

Une étude française publiée récemment a évalué les coûts engendrés par une épidémie à EPC dans un hôpital périphérique.³⁹ Sur 2 ans (2012/2013), et 16 cas EPC identifiés (moyenne d'âge de 65 ans avec une durée médiane de séjour de 21 jours), le surcoût global est estimé à 624 106 €. Ce surcoût prend en considération la diminution d'activité par rapport à l'année n-1 (évaluée à 547 303 €), le nombre total d'heures supplémentaires payées (1 779 heures supplémentaires pour un coût de 63 870 €, et le coût des 716 écouvillons réalisés (30 931 €).

En reprenant les mêmes modalités pour estimer le coût de l'épidémie, nous obtenons un coût de 174 160 €. Nous avons également envisagé une approche un peu différente de l'évaluation de la perte financière, notamment dans l'évaluation de la perte d'activité. Outre la perte d'activité liée aux lits fermés, nous avons considérés également la perte d'activité liée à l'allongement de la durée moyenne de séjour. Avec cette simulation, le coût de l'épidémie apparaît encore plus élevé (233 841 €).

Néanmoins, l'évaluation économique de ces épidémies n'est pas exhaustive. Certains coûts, comme celui des matériels à usage unique, des détergents, des solutions hydro-alcooliques, le temps médical passé à la gestion de l'épidémie n'ont pas été pris en compte. Les conséquences pour les patients non accueillis dans le

service de gériatrie n'ont pas non plus été évaluées.

Plus généralement, les patients porteurs de germes résistants sont, lorsqu'ils sont hospitalisés, sont à l'origine de surcoûts. Pour une infection à SARM, le temps additionnel spécifique à ces patients porteurs était évalué à 151 minutes par cas dans une étude allemande, avec une augmentation de la durée de séjour de 2,46 jours en moyenne pour un surcoût de 1081,53 €/cas.⁴⁰

A Poitiers, une unité de soins intensifs post-opératoires a été confrontée à deux épidémies à *Acinetobacter baumannii* multirésistant, à quelques années d'intervalle. Les deux épidémies ont été à l'origine d'un surcoût financier. Mais la deuxième épidémie (7 patients) s'est révélée nettement moins coûteuse (202 214 € pour 25 jours d'épidémie) que la première (20 patients et un coût de 539 325 €). Les auteurs rapportent que la fermeture immédiate du service dès l'identification des premiers cas a permis cette perte financière moindre.⁴¹

Ce sont ces mêmes mesures drastiques (fermeture de lits, équipe de soins dédiée, *cohorting*) qui ont permis de maîtriser rapidement (moins de 2 mois) l'épidémie à EPC dans le service de médecine gériatrique.

Conclusion

La gestion d'un patient porteur d'une BHRe a un coût pour le service hospitalier qui l'accueille. La survenue d'une épidémie à BHRe entraîne la mobilisation de moyens importants et un surcoût beaucoup plus important pour le service hospitalier qui doit la supporter (recrutement de personnels supplémentaires, fermeture administrative de lits, dépistage des patients contact...).

Le respect des règles d'hygiène et des mesures d'isolement par toute l'équipe soignante reste le meilleur moyen de prévention de la transmission de ces germes multirésistants.

Quelques essais ont évalué l'intérêt d'une décontamination du tube digestif chez les patients porteurs de certaines BHRe, mais le risque de faire apparaître des germes encore plus résistants n'est pas nul, et aujourd'hui, la décontamination digestive sélective n'est pas recommandée.

La traçabilité des patients porteurs de germes BHRe, notamment lorsqu'ils entrent en milieu hospitalier, reste également un objectif de lutte contre la transmission de ces germes. Il est indispensable que les systèmes informatiques puissent signaler les sujets porteurs ou contacts, rapidement, dès lors que leur statut (porteur ou contact) est connu de cet établissement.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) Semin-Pelletier, B., Cazet, L., Bourigault, C., Juvin, M. E., Boutoille, D., Raffi, F., Hourmant, M. et al. « Challenges of Controlling a Large Outbreak of OXA-48 Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* in a French University Hospital ». *The Journal of Hospital Infection* 89, n° 4 (avril 2015) : 248-53.
- 2) Bratu, S., Landman, D., Haag, R., Recco, R., Eramo, A., Alam, M. et Quale, J. « Rapid Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: A New Threat to Our Antibiotic Armamentarium ». *Archives of Internal Medicine* 165, n° 12 (27 juin 2005) : 1430-35.
- 3) Institut national de Veille Sanitaire, Episodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France. Situation épidémiologique du 14 mars 2014, publié le 5/05/2014. <http://www.invs.sante.fr/>
- 4) Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations pour la prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRé). Juillet 2010.
- 5) Cuzon, G., Naas, T. et Nordmann, P. « Carbapénèmases de type K : quel enjeu en microbiologie clinique ? ». *Pathologie Biologie* 58, n° 1 (février 2010) : 39-45.
- 6) Gauzit, R., Gutmann, L., Brun-Buisson, C., Jarlier, V. et Fantin, B. « Recommandations de bon usage des carbapénèmes ». *Antibiotiques* 12, n° 4 (décembre 2010) : 183-89.
- 7) Tängdén, T. et Giske, C.G. « Global Dissemination of Extensively Drug-Resistant Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae: Clinical Perspectives on Detection, Treatment and Infection Control ». *Journal of Internal Medicine* 277, n° 5 (mai 2015) : 501-12.
- 8) Lucet, J.-C. et Birgand, G. « Les bacilles à Gram négatif multi-résistants : où va-t-on ? ». *Journal des Anti-infectieux* 13, n° 2 (juin 2011) : 122-32.
- 9) Perez, F. et Van Duin, D. « Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae : A Menace to Our Most Vulnerable Patients ». *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 80, n° 4 (avril 2013) : 225-33.
- 10) Nordmann, P. et Carrer, A. « Les carbapénèmases des entérobactéries ». *Archives de Pédiatrie* 17 (septembre 2010) : S154-62.
- 11) Poirel, L., Potron, A. et Nordmann, P. « OXA-48-like Carbapenemases: The Phantom Menace ». *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67, n° 7 (juillet 2012) : 1597-1606.
- 12) Mathers, A.J., Hazen, K.C., Carroll, J., Yeh, A.J., Cox, H.L., Bonomo, R.B. et Sifri, C.D. « First Clinical Cases of OXA-48-Producing Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United States: The “Menace” Arrives in the New World ». *Journal of Clinical Microbiology* 51, n° 2 (février 2013) : 680-83.

- 13) Fournier, S. « Maîtrise des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRE) ». *Journal des Anti-infectieux* 16, n° 2 (juin 2014) : 80-88.
- 14) Temkin, E., Adler, A., Lerner, A. et Carmeli, Y. « Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Biology, Epidemiology, and Management ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1323 (septembre 2014) : 22-42.
- 15) Carbonne, A., Thiolet, J.M., Fournier, S., Fortineau, N., Kassis-Chikhani, N., Boytchev, I., Aggoune, M. et al. « Control of a Multi-Hospital Outbreak of KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* Type 2 in France, September to October 2009 ». *Euro Surveillance: Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin* 15, n° 48 (2 décembre 2010).
- 16) Semin-Pelletier, B., Cazet, L., Bourigault, C., Juvin, M.E., Boutoille, D., Raffi, F., Hourmant, M. et al. « Challenges of Controlling a Large Outbreak of OXA-48 Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* in a French University Hospital ». *The Journal of Hospital Infection* 89, n° 4 (avril 2015) : 248-53.
- 17) Weber, David J., Rutala, W.A., Kanamori, H., Gergen, M.F. et Sickbert-Bennett, E.E. « Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Frequency of Hospital Room Contamination and Survival on Various Inoculated Surfaces ». *Infection Control and Hospital Epidemiology* 36, n° 5 (mai 2015) : 590-93.
- 18) Candevir U., Kurtaran, B., Seza Inal, A., Kömür, S., Kibar, F., Yapıcı Çiçekdemir, H., Bozkurt, S. et al. « Risk Factors of Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Infection: A Serious Threat in ICUs ». *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 21 (2015) : 219-24.
- 19) Gagliotti, C., Giordani, S., Ciccarese, V., Barozzi, A., Giovinnazzi, A., Pietrantonio, A.M., Moro, M.L., Pinelli, G. et Sarti, M. « Risk Factors for Colonization with Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Hospital : A Matched Case-Control Study ». *American Journal of Infection Control* 42, n° 9 (septembre 2014) : 1006-8.
- 20) Gasink, L. B., Edelstein, P.H., Lautenbach, E., Synnestvedt, M. et Fishman, N.O. « Risk Factors and Clinical Impact of *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* ». *Infection Control and Hospital Epidemiology* 30, n° 12 (décembre 2009) : 1180-85.
- 21) Correa, L., Dalla Valle Martino, M., Siqueira, I., Pasternak, J., Gales, A.C., Vallone Silva, C., Zinsly Sampaio Camargo, T., Scherer, P.F. et Marra, A.R. « A Hospital-Based Matched Case-Control Study to Identify Clinical Outcome and Risk Factors Associated with Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection ». *BMC Infectious Diseases* 13 (2013) : 80.
- 22) Schwaber, M.J., Klarfeld-Lidji, S., Navon-Venezia, S., Schwartz, D., Leavitt, A. et Carmeli, Y. « Predictors of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Acquisition among Hospitalized Adults and Effect of Acquisition on Mortality ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 52, n° 3 (mars 2008) : 1028-33.

- 23) Nouvenne, A., Ticinesi, A., Lauretani, F., Maggio, M., Lippi, G., Guida, L., Morelli, I., Ridolo, E., Borghi, L. et Meschi, T. « Comorbidities and Disease Severity as Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Colonization: Report of an Experience in an Internal Medicine Unit ». *PloS One* 9, n° 10 (2014)
- 24) Papadimitriou-Olivgeris, M., Marangos, M., Fligou, F., Christofidou, C., Sklavou, C., Vamvakopoulou, S., Anastassiou, E.D. et Filos, K.S. « KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* Enteric Colonization Acquired during Intensive Care Unit Stay: The Significance of Risk Factors for Its Development and Its Impact on Mortality ». *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 77, n° 2 (octobre 2013) : 169-73.
- 25) Landelle, C., Verachten, M., Legrand, P., Girou, E., Barbut, F. et Brun-Buisson, C. « Contamination of Healthcare Workers' Hands with *Clostridium Difficile* Spores after Caring for Patients with *C. difficile* Infection ». *Infection Control and Hospital Epidemiology* 35, n° 1 (janvier 2014) : 10-15.
- 26) Bourgain, C., Bertrand, M. et Seringe, E. « Les bactéries hautement résistantes émergentes en service d'hémodialyse et de néphrologie : pertinence des prélèvements systématiques ». *Néphrologie & Thérapeutique* 10, n° 5 (septembre 2014) : 395.
- 27) Schechner, V., Kotlovsky, T., Kazma, M., Mishali, H., Schwartz, D., Navon-Venezia, S., Schwaber, M. J. et Carmeli, Y. « Asymptomatic Rectal Carriage of blaKPC Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Who Is Prone to Become Clinically Infected? ». *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 19, n° 5 (mai 2013) : 451-56.
- 28) Borer, A., Saidel-Odes, L., Eskira, S., Nativ, R., Riesenber, K., Livshiz-Riven, I., Schlaeffer, F., Sherf, M. et Peled, N. « Risk Factors for Developing Clinical Infection with Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Hospital Patients Initially Only Colonized with Carbapenem-Resistant *K. pneumoniae* ». *American Journal of Infection Control* 40, n° 5 (juin 2012) : 421-25.
- 29) Instruction DGOS/PF2/DGS/RI1 n° 2014-08 du 14 janvier 2014 relative aux recommandations pour la prévention de la transmission croisée des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes.
- 30) Wyndels K. Mise en place et évaluation d'un dispositif pilote de surveillance, d'alerte et de gestion des risques infectieux épidémiques dans des EHPAD du Nord-Pas-de-Calais ; sous la direction de Bruno Grandbastien. Thèse d'exercice : Médecine : Lille 2 : 2010.
- 31) Béclin E. Organisation et conséquences financières de l'instauration des zones de regroupement de patients lors de l'épidémie d'infections à *Clostridium difficile* dans la région Nord-Pas-de-Calais : (janvier 2006-janvier 2007); sous la direction de B. Grandbastien. Thèse d'exercice : Pharmacie : Lille 2 : 2007.
- 32) Carlet, J. et De Wazières B. « Risque infectieux dans les structures hébergeant des personnes âgées ». *Médecine et Maladies Infectieuses* 35, n° 5 (mai 2005) : 245-51.

- 33) Deloffre D. Diarrhées infectieuses en EHPAD dans le Nord-Pas-de-Calais : prévalence de ces diarrhées et des infections à *Clostridium difficile* et gestion de ce risque infectieux ; sous la direction de Monsieur le Docteur Grandbastien. Thèse d'exercice : Médecine : Lille 2 : 2008.
- 34) Zimmerman, F.S., Assous, M.V., Bdolah-Abram, T., Lachish, T., Yinnon, A.M. et Wiener-Well, Y. « Duration of Carriage of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Following Hospital Discharge ». *American Journal of Infection Control* 41, n° 3 (mars 2013) : 190-94.
- 35) Jehl, C., Vogel, T., Lavigne, T., Hitti, A., Berthel, M. et Kaltenbach, G. « Suivi prospectif de patients et créateurs d'entérocoques résistants aux glycopeptides en unité de soins de longue durée et efficacité des mesures de précaution « contact » ». *La Presse Médicale* 40, n° 7-8 (juillet 2011) : e325-32.
- 36) Zuckerman, T., Benyamini, N., Sprecher, H., Fineman, R., Finkelstein, R., Rowe, J. M., et Oren, I. « SCT in Patients with Carbapenem Resistant *Klebsiella pneumoniae*: A Single Center Experience with Oral Gentamicin for the Eradication of Carrier State ». *Bone Marrow Transplantation* 46, n° 9 (septembre 2011) : 1226-30.
- 37) Oren, I., Sprecher, H., Finkelstein, R., Hadad, S., Neuberger, A., Hussein, K., Raz-Pasteur, A. et al. « Eradication of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Gastrointestinal Colonization with Nonabsorbable Oral Antibiotic Treatment: A Prospective Controlled Trial ». *American Journal of Infection Control* 41, n° 12 (décembre 2013) : 1167-72.
- 38) Tascini, C., Sbrana, F., Flammini, S., Tagliaferri, E., Arena, F., Leonildi, A., Ciullo, I. et al. « Oral Gentamicin Gut Decontamination for Prevention of KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* Infections: Relevance of Concomitant Systemic Antibiotic Therapy ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 58, n° 4 (2014) : 1972-76.
- 39) Daroukh, A., Delaunay, C., Bigot, S., Ceci, J. M., Siddhoun, N., Bukreyeva, I., Raisin, J., Porcheret, H., Maisonneuve, L. et Bouldouyre, M. A. « Characteristics and Costs of Carbapenemase-Producing Enterobacteria Carriers (2012/2013) ». *Médecine Et Maladies Infectieuses* 44, n° 7 (juillet 2014) : 321-26.
- 40) Hübner, C., Hübner, N.-O., Hopert, K., Maletzki, S. et Flessa, S. « Analysis of MRSA-Attributed Costs of Hospitalized Patients in Germany ». *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology* 33, n° 10 (octobre 2014): 1817-22.
- 41) Ayraud-Thévenot, S., Huart, C., Mimos, O., Taouqi, M., Laland, C., Bousseau, A. et Castel, O. « Control of Multi-Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Outbreaks in an Intensive Care Unit: Feasibility and Economic Impact of Rapid Unit Closure ». *The Journal of Hospital Infection* 82, n° 4 (décembre 2012) : 290-92.

ANNEXES

Annexe 1 : Courrier type "contact"

CLINIQUE DE GERONTOLOGIE

Responsable du pôle
Professeur PUISIEUX François
Cadre supérieur de santé
Madame SELOSSE Annie



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

Lille, le 04/08/2014

EXEMPLAIRE POUR ARCHIVE

MEDECINE GERIATRIQUE HOPITAL ROGER SALENGRO 4^{ème} Etage Sud

Pr PUISIEUX François
Dr BLOCH Jennifer
Dr DURIG Fanny
Dr GAXATTE Cédric

Accueil ☎ 03.20.44.61.67
Secrétariat ☎ 03.20.44.61.80
Fax 03.20.44.61.51

Cadre de santé
BOCQUET Marianne ☎ 03.20.44.46.26
Assistants Sociale
PANTIGNY Véronique ☎ 03.20.44.61.76

MEDECINE GERIATRIQUE HOPITAL CARDIOLOGIQUE 5^{ème} Etage Sud

Pr BOULANGER Eric
Dr BOUMBAR Youcef
Dr BEUSCART Jean-Baptiste
Dr SELLIER Cyril

Accueil ☎ 03.20.44.50.82
Secrétariat ☎ 03.20.44.51.25
Fax 03.20.44.51.14

Cadre de santé
DUPUIS Marie-Paule ☎ 03.20.44.50.98
Assistante Sociale
DESTRUN Carole ☎ 03.20.44.54.63

SOINS DE SUITE ET READAPTATION Polyvalents, soins palliatifs, psychogériatrie SOINS DE LONGUE DUREE - EHPAD HOPITAL GERIATRIQUE LES BATELIERS

Accueil : 03.20.44.45.82
Secrétariat hospitalisation
☎ 03.20.44.46.02 Fax 03.20.44.64.87

CONSULTATION - HOPITAL DE JOUR HOPITAL GERIATRIQUE LES BATELIERS

Accueil : 03.20.44.45.75
Secrétariat consultation
☎ 03.20.44.48.60 FAX 03.20.44.45.90

Cs Chute
Cs Evaluation gériatrique
Cs Douleur, Nutrition
Cs Médecine Gériatrique
Cs Mémoire labellisée
Cs Néphro-Gériatrie
Cs Onco-Gériatrie
Cs Psycho-Gériatrie
Cs Soins Palliatifs

ANTENNE GERIATRIQUE AUX URGENCES ☎ 46183 - TSI 30221

EQUIPE MOBILE DE GERIATRIE ☎ 32802

Objet : Courrier d'accompagnement des ordonnances

Monsieur,

Vous avez été pris en charge au CHRU de Lille ces dernières semaines. Une bactérie résistante aux antibiotiques, ***Klebsiella pneumoniae* BLSE productrice de carbapénémase de type oxa 48**, a été retrouvée chez un patient hospitalisé en même temps que vous dans le service qui vous a accueilli.

Afin de s'assurer que vous n'avez pas acquis cette bactérie au cours de votre hospitalisation, nous vous demandons de réaliser un dépistage (3 examens successifs à 1 semaine d'intervalle). Ce dépistage peut être réalisé au plus près de chez vous, dans un laboratoire d'analyse médicale de votre choix. Pour faciliter cette démarche de dépistage, voici une **ordonnance permettant la réalisation de cet examen** (renouvelable).

Si vous avez besoin de plus d'informations, vous pouvez contacter votre médecin traitant, le service qui vous avait pris en charge au CHRU (Tel : 03.20.44.61.80 ou 03.20.44.61.67) ou encore le Service de Gestion du Risque Infectieux et des Vigilances (Tel secrétariat : 03.20.44.52.54).

Dr Cédric GAXATTE
Praticien Hospitalier

Annexe 2 Ordonnance type pour "contact"

CLINIQUE DE GERONTOLOGIE

Responsable du pôle
Professeur PUISIEUX François
Cadre supérieur de santé
Madame SELOSSE Annie



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

Lille, le 04/08/2014

EXEMPLAIRE POUR ARCHIVE

MEDECINE GERIATRIQUE HOPITAL ROGER SALENGRO 4^{ème} Etage Sud

Pr PUISIEUX François
Dr BLOCH Jennifer
Dr DURIG Fanny
Dr GAXATTE Cédric

Accueil ☎ 03.20.44.61.67
Secrétariat ☎ 03.20.44.61.80
Fax 03.20.44.61.51

Cadre de santé
BOCQUET Marianne ☎ 03.20.44.46.26
Assistante Sociale
PANTIGNY Véronique ☎ 03.20.44.61.76

MEDECINE GERIATRIQUE HOPITAL CARDIOLOGIQUE 5^{ème} Etage Sud

Pr BOULANGER Eric
Dr BOUMBAR Youcef
Dr BEUSCART Jean-Baptiste
Dr SELLIER Cyril

Accueil ☎ 03.20.44.50.82
Secrétariat ☎ 03.20.44.51.25
Fax 03.20.44.51.14

Cadre de santé
DUPUIS Marie-Paule ☎ 03.20.44.50.98
Assistante Sociale
DESTRUN Carole ☎ 03.20.44.54.63

SOINS DE SUITE ET READAPTATION Polyvalents, soins palliatifs, psychogériatrie SOINS DE LONGUE DUREE - EHPAD HOPITAL GERIATRIQUE LES BATELIERS

Accueil : 03.20.44.45.82
Secrétariat hospitalisation
☎ 03.2044.46.02 Fax 03.20.44.64.87

CONSULTATION - HOPITAL DE JOUR HOPITAL GERIATRIQUE LES BATELIERS

Accueil : 03.20.44.45.75
Secrétariat consultation
☎ 03.20.44.48.60 FAX 03.20.44.45.90

Cs Chute
Cs Evaluation gériatrique
Cs Douleur, Nutrition
Cs Médecine Gériatrique
Cs Mémoire labellisée
Cs Néphro-Gériatrie
Cs Onco-Gériatrie
Cs Psycho-Gériatrie
Cs Soins Palliatifs

ANTENNE GERIATRIQUE AUX URGENCES ☎ 46183 – TSI 30221

EQUIPE MOBILE DE GERIATRIE ☎ 32802

RECHERCHE DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* BLSE PRODUCTRICE DE *CARABAPENEMASE* DE TYPE OXA 48

Réaliser un *écouvillon rectal stérile avec ensemencement sur un milieu sélectif* permettant de rechercher les Entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G)

Ré-isoler les colonies suspectes, identifier et réaliser l'antibiogramme de ces souches.

Le milieu sera ensemencé en quadrant et un disque d'Ertapénème (ERT) sera déposé au niveau du point d'ensemencement.

Ordonnance renouvelable 2 fois afin de réaliser 3 dépistages espacés d'une semaine.

Les résultats doivent être faxés au Service de Gestion du Risque Infectieux et des Vigilances (CHRU Lille) au 03 20 44 49 42 à l'attention de Mme S. BORMS.

Dr Cédric GAXATTE
Praticien Hospitalier

Annexe 3 : Courrier type "contact" adressé au médecin traitant

CLINIQUE DE GERONTOLOGIE

Responsable du pôle
Professeur PUISIEUX François
Cadre supérieur de santé
Madame SELOSSE Annie



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

MEDECINE GERIATRIQUE HOPITAL ROGER SALENGRO 4^{ème} Etage Sud

Pr PUISIEUX François
Dr BLOCH Jennifer
Dr DURIG Fanny
Dr GAXATTE Cédric

Accueil ☎ 03.20.44.61.67
Secrétariat ☎ 03.20.44.61.80
Fax 03.20.44.61.51

Cadre de santé
BOCQUET Marianne ☎ 03.20.44.46.26
Assistants Sociale
PANTIGNY Véronique ☎ 03.20.44.61.76

MEDECINE GERIATRIQUE HOPITAL CARDIOLOGIQUE 5^{ème} Etage Sud

Pr BOULANGER Eric
Dr BOUMBAR Youcef
Dr BEUSCART Jean-Baptiste
Dr SELLIER Cyril

Accueil ☎ 03.20.44.50.82
Secrétariat ☎ 03.20.44.51.25
Fax 03.20.44.51.14

Cadre de santé
DUPUIS Marie-Paule ☎ 03.20.44.50.98
Assistante Sociale
DESTRUN Carole ☎ 03.20.44.54.63

SOINS DE SUITE ET READAPTATION
Polyvalents, soins palliatifs, psychogériatrie
SOINS DE LONGUE DUREE - EHPAD
HOPITAL GERIATRIQUE LES BATELIERS

Accueil : 03.20.44.45.82
Secrétariat hospitalisation
☎ 03.2044.46.02 Fax 03.20.44.64.87

CONSULTATION - HOPITAL DE JOUR
HOPITAL GERIATRIQUE LES BATELIERS

Accueil : 03.20.44.45.75
Secrétariat consultation
☎ 03.20.44.48.60 FAX 03.20.44.45.90

Cs Chute
Cs Evaluation gériatrique
Cs Douleur, Nutrition
Cs Médecine Gériatrique
Cs Mémoire labellisée
Cs Néphro-Gériatrie
Cs Onco-Gériatrie
Cs Psycho-Gériatrie
Cs Soins Palliatifs

ANTENNE GERIATRIQUE AUX URGENCES
☎ 46183 – TSI 30221

EQUIPE MOBILE DE GERIATRIE
☎ 32802

Objet : Courrier d'information des MT

Cher Confrère,

Votre patient, _____, a été hospitalisé au CHRU de Lille ces dernières semaines. Une bactérie résistante aux antibiotiques, *Klebsiella Pneumoniae* produisant une carbapénémase, a été retrouvée chez un patient hospitalisé en même temps que lui dans le service qui l'a accueilli. Lorsque cette bactérie est retrouvée chez un patient, le service accueillant le patient doit s'organiser pour éviter toute transmission de cette bactérie à d'autres patients.

Afin de s'assurer qu'il n'a pas acquis cette bactérie au cours de cette hospitalisation, nous recommandons de réaliser un dépistage (3 examens successifs à 1 semaine d'intervalle). Ce dépistage peut être réalisé soit au décours d'un passage au CHRU (par exemple pour une consultation) ou au laboratoire d'analyse médicale de votre choix. A ce titre, un courrier d'information ainsi qu'une ordonnance de dépistage ont été remis ou envoyés à votre patient.

S'il devait être accueilli dans un autre établissement de santé, il est important d'en informer dès l'admission le médecin qui le prendra en charge pour qu'il puisse réaliser et compléter ces 3 dépistages si nécessaire, dans les meilleurs délais.

Nous lui avons conseillé de se rapprocher de vous, ou du service où il a été hospitalisé pour de plus amples informations (Tel : 03.20.44.61.80 ou 03.20.44.61.67). Le Service de Gestion du Risque Infectieux et des Vigilances (Tel secrétariat : 03.20.44.52.54), reste également à votre disposition si nécessaire.

Dr Cédric GAXATTE
Praticien Hospitalier

Annexe 4 : Antibiogramme du Cas Index

CENTRE HOSPITALIER REGIONAL ET UNIVERSITAIRE DE LILLE
Tél. 03 20 44 59 62
CENTRE DE BIOLOGIE - PATHOLOGIE
Accueil:Tél. 03 20 44 54 54(Ouvert de 8h00-17h00)

Demandeur : UF 3711

SERVICE MEDECINE
Médecine gériatrique
Docteur GAXATTE Cédric
HOPITAL SALENGRO

Médecin prescripteur: Cédric GAXATTE

Edité le 13.05.2015 à 15h14

Page : 1/GePa

Compte rendu **COMPLET** du 16.07.2014 à 13h12

I N S T I T U T D E M I C R O B I O L O G I E
LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE-HYGIENE
Pr R.COURCOL

Nature de prélèvement : ANAL (DEPISTAGE BMR)

Culture :

Présence de Bactéries multi-résistantes ()*

Klebsiella pneumoniae

ATTENTION ! *Klebsiella* à β -lactamase à spectre étendu et
productrice de carbapénémase

(présence du gène de la carbapénémase OXA-48)



CENTRE HOSPITALIER REGIONAL ET UNIVERSITAIRE DE LILLE

CENTRE DE BIOLOGIE - PATHOLOGIE

Demandeur : UF 3711

Page : 2/GePa

Antibiogramme

1 - *Klebsiella pneumoniae***ATTENTION !** *Klebsiella* à β -lactamase à spectre étendu et productrice de carbapénémase

Antibiotiques	Résultats	CMI (mg/l)
<u>Pénicillines</u>		
Ampicilline	Résistant	≥ 32
Amoxi/Ac.clav	Résistant	≥ 32
Ticarcilline	Résistant	≥ 128
Ticar/Ac.clav	Résistant	≥ 128
Pipéracilline	Résistant	≥ 128
Pipéra/Tazo	Résistant	≥ 128
Imipénème	SENSIBLE	2
Ertapénème	SENSIBLE	1
<u>Céphalosporines</u>		
Céfalotine	Résistant	≥ 64
Céfoxitine	Résistant	≤ 4
Céfotaxime	Résistant	≥ 64
Ceftriaxone	Résistant	≥ 64
Ceftazidime	Résistant	≥ 64
Céfépime	Résistant	8
<u>Céphalosporines orales</u>		
Céfixime	Résistant	≥ 4
<u>Aminosides</u>		
Tobramycine	Résistant	≥ 16
Amikacine	SENSIBLE	≤ 2
Gentamicine	Résistant	≥ 16
<u>Tétracyclines</u>		
Tétracycline	Résistant	≥ 16
Tigécycline	Résistant	4
<u>Polypeptides</u>		
Colistine	SENSIBLE	$\leq 0,5$
<u>Sulfamides et associations</u>		
Triméthoprime + Sulfaméthoxazole	Résistant	≥ 320
<u>Nitrofuranes</u>		
Nitrofuranes	Résistant	≥ 512

CENTRE HOSPITALIER REGIONAL ET UNIVERSITAIRE DE LILLE

CENTRE DE BIOLOGIE - PATHOLOGIE

Demandeur : UF 3711

Page : 3/GePa

Antibiotiques	Résultats	CMI(mg/l)
Quinolones		
Acide nalidixique	Résistant	>=32
Ofloxacin	Résistant	>=8
Lévofoxacin	Résistant	>=8
Ciprofloxacine	Résistant	>=4

(*) Suite aux dernières recommandations de la Société Française d'Hygiène Hospitalière (Hygiènes 2010, tome 18) et du CLIN du CHU de Lille, le dépistage des bactéries considérées comme BMR (Bactéries Multi-Résistantes) concerne dorénavant :

- *Staphylococcus aureus* résistant à la métilcilline (SARM)
- Entérobactéries productrices de β -Lactamase à Spectre Etendu (E-BLSE)
- *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant
- *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème ou ne restant sensible qu'à l'imipénème

Pour toute autre recherche de BMR, faire une demande explicite.

- Biologie Moléculaire -

** Nature de prélèvement : Souche de *Klebsiella pneumoniae*

Détection des gènes impliqués dans la résistance aux carbapénèmes par technique moléculaire

Gène *vim* : Négative, ADN non détecté
 Gène *imp* : Négative, ADN non détecté
 Gène *oxa-48* : **Positive**
 Gène *kpc* : Négative, ADN non détecté
 Gène *ndm* : Négative, ADN non détecté

Validé par:

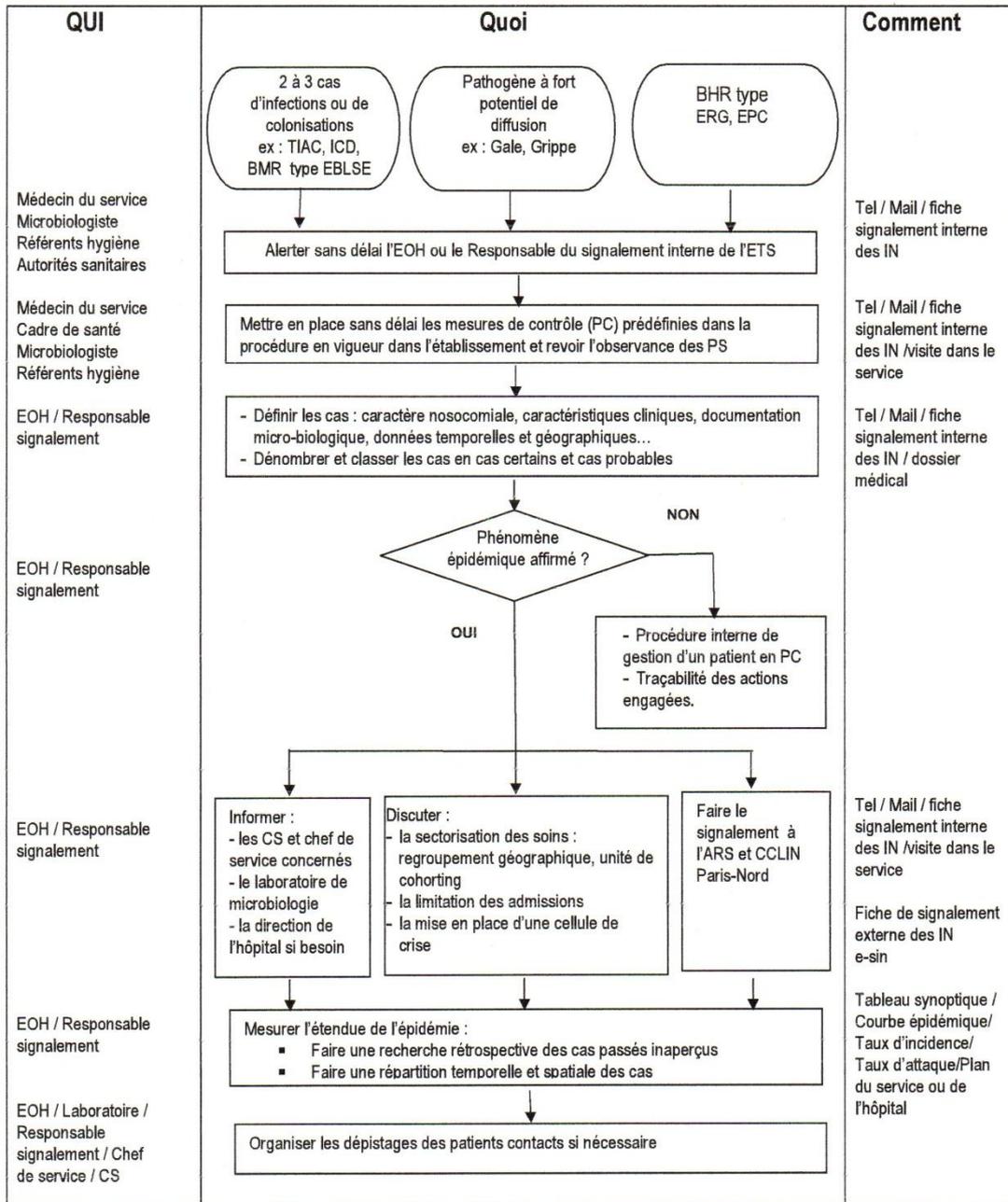
Olivier GAILLOT, MCU-PH

Responsable U.F. : Pr René COURCOL

ANNEXE 5 : LOGIGRAMME: Conduite à tenir en cas d'épidémie à BHRé.

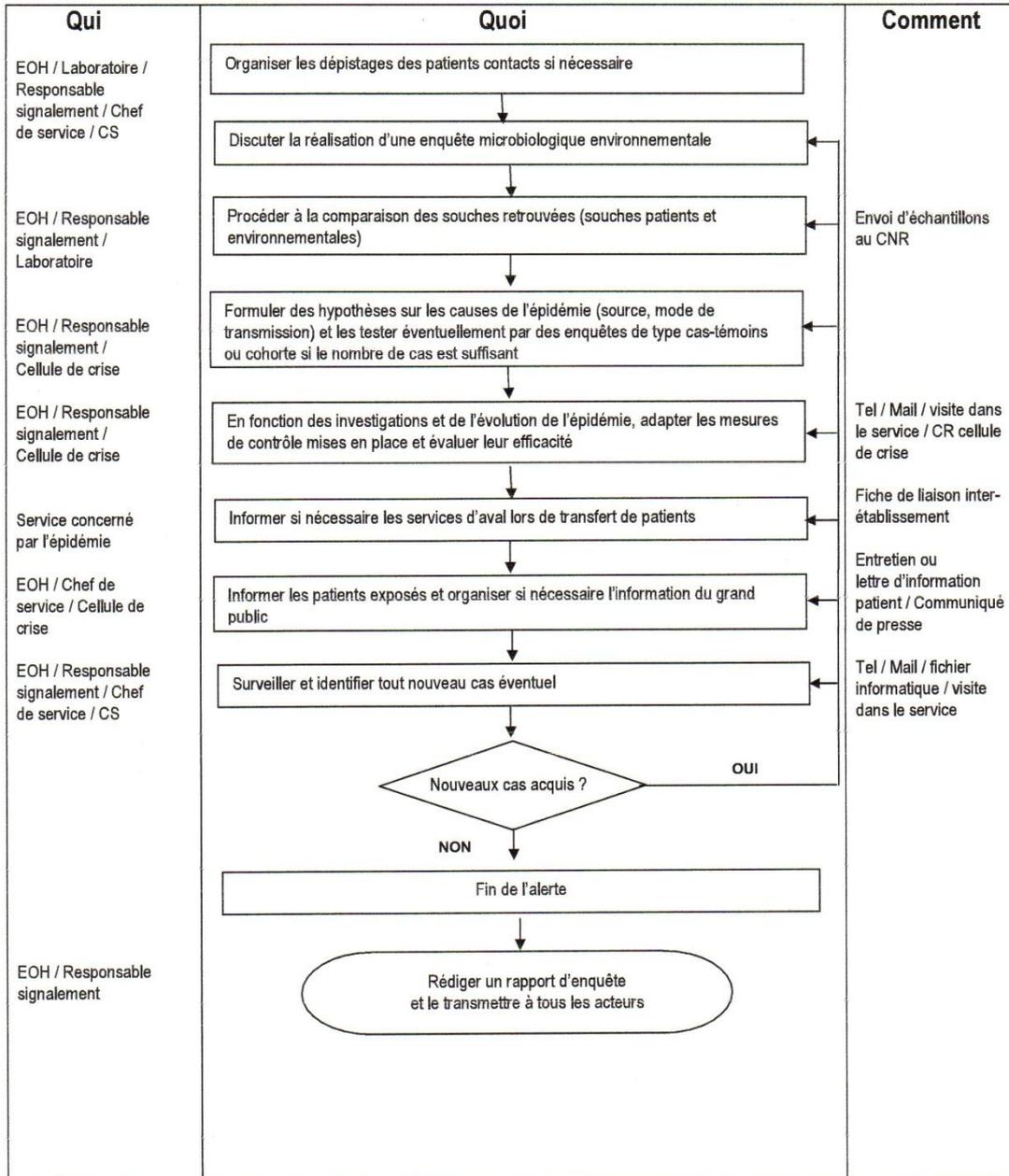
	PLAN DE MAITRISE D'UNE EPIDEMIE	Version 01
		Date : 07/07/11
		Page : 5/15

VIII. LOGIGRAMME : Conduite à tenir en cas d'épidémie



ANNEXE 6 : LOGIGRAMME: Modalités d'informations et suivi des dépistages en cas d'épidémie à BHRé.

	PLAN DE MAITRISE D'UNE EPIDEMIE	Version 01
		Date : 07/07/11
		Page : 6/15



AUTEUR : Nom : MORAUD

Prénom : Aurélie

Date de Soutenance : 9 Juin 2015

Titre de la Thèse : Epidémie à Entérobactéries productrices de Carbapénémases (EPC) dans un service de médecine gériatrique : description et évaluation médico-économique

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Médecine Générale

Mots-clés : Entérobactéries Productrices de Carbapénémases, évaluation médico-économique, Epidémie, Bactéries Hautement Résistantes émergentes

Résumé :

CONTEXTE : La résistance des bactéries aux antibiotiques est un problème de santé publique. Depuis quelques années, les épidémies à Bactéries Hautement Résistantes Emergentes (BHRe) se multiplient en France.

METHODES : Les objectifs de ce travail étaient de décrire une épidémie à Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC) dans le service de médecine gériatrique du CHRU de Lille, de préciser les mesures préventives mises en place pour contrôler la diffusion de cette bactérie et d'en évaluer le coût médico-économique, par l'approche des coûts directs (dépistage, embauche de personnel supplémentaire) et indirects (perte d'activité liée à la fermeture de lits et à l'allongement de la durée moyenne de séjour (DMS)). Enfin, nous avons évalué le suivi des dépistages par écouvillonnage anal proposés à l'issue de l'hospitalisation des patients quittant le service.

RESULTATS : Un patient, au départ lui-même contact d'un patient EPC dans un autre service, s'est vu découvrir un portage anal de *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase oxa 48. Malgré les mesures d'isolement, 3 nouveaux cas de portage anal à ce germe ont été identifiés dans le service. La gestion de l'épidémie a nécessité les mesures d'isolement spécifique, l'instauration d'un dépistage par écouvillons anaux des patients contact, puis dans un second temps d'un cohorting, nécessitant l'embauche de personnel supplémentaire, une fermeture de lits. Le coût des dépistages (écouvillon+ analyse microbiologique) est évalué à 11 081 €, les frais liés au renforcement de l'équipe soignante sont de 6371 €, la perte d'activité liée à la fermeture de lits et à l'allongement de la DMS est estimée dans une fourchette de 174 160 € à 233 841 €, soit un coût global de 191 612 € à 251 293 €. La surveillance post-exposition par écouvillon a été peu suivie : seul 40% des patients contacts ont réalisé 3 dépistages, et 32% n'ont réalisé aucun dépistage post-exposition.

CONCLUSION : Le respect strict des mesures de précaution et d'isolement pour les patients contact ou porteurs est indispensable pour prévenir les épidémies de germes BHRe, car le contrôle d'une épidémie avérée à EPC s'accompagne d'un coût financier important pour un service de soins.

Mots clefs: BHRe : Bactérie Hautement Résistante émergente, EPC: Entérobactéries Productrices de Carbapénémases, Epidémie, Evaluation médico-économique

Composition du Jury : Président : Professeur François Puisieux

Assesseurs : Professeur Eric Boulanger, Docteur Olivier Gaillot, Docteur Cédric Gaxatte, Docteur Bruno Grandbastien