

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

**Soutenu publiquement le 14 septembre 2018
Par M^{lle} Constance BAILLIE**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**SUIVI D'UNE COHORTE DE PATIENTS COLONISES A *ENTEROCOCCUS
FAECIUM* RESISTANT AUX GLYCOPEPTIDES ENTRE 2008 ET 2017**

Membres du jury :

Président :

Professeur Pascal ODOU

Professeur des universités - Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Lille 2.
Praticien Hospitalier - Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille.

Assesseurs :

Docteur Elodie BECLIN

Praticien en Hygiène - Centre Hospitalier de Béthune-Beuvry.

Docteur Karine BLANCKAERT

Praticien en Hygiène, responsable du Centre d'appui pour la prévention des infections associées aux soins (CPIas) Hauts-de-France.

Docteur Sophie LIABEUF

Maître de conférences des universités – Université de Picardie Jules Verne.
Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Régional et Universitaire d'Amiens.



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie

Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maitres de Conférences Associés - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A mon Président de jury,

Monsieur le Professeur Odou, merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

A D^r Grandbastien, D^r Lavigne, D^r Descamps,

Merci pour votre disponibilité, vos remarques pertinentes et votre aide précieuse dans la réalisation de cette étude.

Aux membres de mon jury,

Elodie, Dr Blanckaert, un grand merci pour votre présence aujourd'hui.

Elodie, merci pour ta confiance, ta pédagogie et ton soutien dans ce projet.

A mes collègues du Centre Hospitalier de Béthune,

Céline, Corine, Véro, Mimi, Corinne, merci pour cette merveilleuse année passée à vos côtés. Merci de m'avoir transmis votre savoir, et votre amour pour ce beau métier. Merci pour votre patience et votre dévouement. J'espère sincèrement que nos chemins seront amenés à se croiser.

Un grand merci également à Sophie, tu es une personne tellement généreuse et à l'écoute, c'était un bonheur de travailler à tes côtés.

A mes parents,

Merci infiniment pour les valeurs que vous m'avez transmises, votre soutien sans faille. Merci pour ces moments en famille qui me sont si précieux. Merci de croire en moi plus que je ne le fais moi-même. J'en suis là grâce à vous.

A mes frères et sœur,

J'ai de la chance de vous avoir. Vous pourrez toujours compter sur moi. Ma sœur, tu es la meilleure du monde. Merci infiniment pour l'affection que tu m'apportes depuis 27 ans, ta compréhension, ta générosité. Aucun mot ne pourra suffire pour te témoigner toute ma reconnaissance et mon amour.

Au reste de ma famille,

Ma cousine, merci d'être comme une deuxième sœur pour moi. Loin des yeux mais près du cœur.

Clément, Clémence et Laurine, c'est un bonheur et une chance de vous avoir
comme beau-frère et belles-sœurs depuis toutes ces années.

A mes 2 grands-mères, que j'aime profondément.

J'ai également une pensée pour mes 2 grands-pères, que j'espère rendre fiers.

Vous êtes mes bonnes étoiles.

A mes amis,

Julie et Mathilde, merci pour nos inoubliables années « Beaucamps » et notre si
belle amitié qui s'est poursuivie depuis.

Flo, ma copine de galère en P1, ma binôme de TP, devenue rapidement ma
complice, ma confidente, et l'une des personnes qui comptent le plus pour moi. Merci
pour ta présence depuis 9 ans, ton amitié vaut de l'or. Sache que tu pourras toujours
compter sur moi.

Célinou, tu es la preuve que les coups de foudre existent aussi en amitié. Merci pour
ces 6 belles années ensemble, je sais que l'avenir nous en réserve bien d'autres.
Merci pour ces innombrables soirées au QG. Promets-moi de garder ce grain de folie
que j'aime tant chez toi.

Pauline, Mathilde, Agathe, Quentin, Boti, merci d'avoir rendu mes années fac si
merveilleuses. Merci pour nos folles soirées, et tous ces souvenirs inoubliables.
Vive la fine équipe !!! Je suis heureuse de voir que le Club des 5 résiste aux années
qui passent, et j'ai hâte de vivre de nouvelles aventures avec vous !!

Franci, Ophélie, Marion, Julie, Alice, Nanou, Aline, Terry, merci pour ces 4 belles
années d'internat passées (bien trop vite) à vos côtés. J'espère qu'elles ne sont que
le début d'une longue et belle amitié.

Clémence, Arnaud, Célia, Aless' et Piv, merci pour nos soirées, nos week ends de
folie, et notre amitié grandissante depuis 1 an. Il me tarde d'accueillir le nouveau
membre de notre team de choc !!

A mon amoureux,

Merci pour tout ce que tu m'apportes depuis bientôt 6 ans. Ta présence au quotidien,
ton réconfort, ton amour immense, ta confiance. Merci de croire en moi, de me
supporter, de me surprendre chaque jour. Je t'aime pour le meilleur et pour le rire, et
surtout, je t'aime pour la vie.

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AP-HP : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
BHRe : Bactéries hautement résistantes émergentes
BMR : Bactéries multi-résistantes
C3G : Céphalosporines de 3^{ème} génération
CClin : Centre de coordination et de lutte contre les infections nosocomiales
CDC: Centers for Disease Control and Prevention
CH: Centre Hospitalier
CHBB : Centre Hospitalier de Béthune-Beuvry
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CMI : Concentration minimale inhibitrice
CNR : Centre National de Référence
CTINILS : Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins
DGS : Direction générale de la santé
DHOS : Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
DPI : Dossier patient informatisé
EARSS : European Antimicrobial Resistance Surveillance System
EOH : Equipe opérationnelle d'hygiène
EPC : Entérobactéries productrices de carbapénémases
EfRG : *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides
ERG : Entérocoques résistants aux glycopeptides
ERV : Entérocoques résistants à la vancomycine
HCSP : Haut Conseil de la santé publique
HD : Hémodialyse
HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
InVS : Institut de veille sanitaire
ONERBA : Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
PCC : Précautions complémentaires contact
PCH : Précautions complémentaires d'hygiène
PCR : Polymerase Chain Reaction
PS : Précautions standard
RH : Réhospitalisation(s)
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
SSR : Soins de suite et de réadaptation
UF : Unité fonctionnelle
USLD : Unité de soins longue durée
VRSA : *Staphylococcus aureus* résistant à la vancomycine

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	17
A. CONTEXTE	17
B. OBJECTIFS.....	18
II. GENERALITES	19
A. GLYCOPEPTIDES	19
1. <i>Description et mécanisme d'action</i>	19
2. <i>Utilisation en thérapeutique</i>	19
B. ENTEROCOQUES	19
1. <i>Description</i>	19
2. <i>Mode de transmission</i>	20
3. <i>Pathogénicité</i>	20
C. ENTEROCOQUES RESISTANTS AUX GLYCOPEPTIDES (ERG).....	20
1. <i>Description du phénomène de résistance</i>	20
2. <i>Epidémiologie des ERG</i>	22
3. <i>Facteurs d'acquisition d'ERG en milieu hospitalier</i>	23
D. PREVENTION DE LA TRANSMISSION DES ERG	24
1. <i>Principes généraux de prévention de la transmission des BHRé</i>	24
2. <i>Gestion d'une épidémie</i>	25
E. STATUT DES PATIENTS	26
III. MATERIELS ET METHODES	27
A. CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE AU CENTRE HOSPITALIER DE BETHUNE - BEUVRY	27
1. <i>Description de l'épidémie</i>	27
2. <i>Gestion de l'épidémie au CHBB</i>	28
a) Détection des EfRG : rôle du laboratoire de bactériologie	28
i. <i>Mise en culture</i> :.....	28
ii. <i>Détection moléculaire des gènes codant pour la résistance par Polymerase Chain Reaction (PCR) temps réel TaqMan</i>	28
b) <i>Maitrise de l'épidémie au CHBB</i>	29
c) <i>Suivi post-épidémique des patients connus porteurs d'EfRG</i>	30
d) <i>Identification des réhospitalisations des porteurs d'EfRG</i>	30
B. DESCRIPTION DE L'ETUDE	31
1. <i>Type d'étude</i>	31
2. <i>Autorisation et droits des patients</i>	31
3. <i>Population de l'étude</i>	31
a) <i>Critères d'inclusion des patients</i>	31
b) <i>Critères d'exclusion</i>	31
c) <i>Critères de jugement</i>	31
IV. RESULTATS	33
A. CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE GLOBALE (201 PATIENTS).....	33
1. <i>Caractéristiques générales</i>	33
2. <i>Contexte de dépistage</i>	33
3. <i>Souche identifiée</i>	33
4. <i>Suivi depuis la découverte du portage d'EfRG</i>	33
5. <i>Délai de réalisation du dépistage par rapport à l'entrée lors des RH</i>	35
B. PATIENTS SANS SUIVI MICROBIOLOGIQUE (51).....	36
C. PATIENTS AVEC DEPISTAGES DE SUIVI (150).....	37
1. <i>Bilan du suivi</i>	37

2.	<i>Patients n'ayant pas présenté de dépistage négatif (24)</i>	38
3.	<i>Patients ayant présenté un (des) dépistage(s) de suivi négatif(s) (126)</i>	39
a)	Patients ne répondant pas à la définition de « non excréteur »	42
i.	Nombre de dépistages de suivi insuffisant	42
ii.	Délai de suivi < 3 mois	42
b)	Patients répondant à la définition de « non excréteur » (84).....	43
i.	Contexte.....	43
ii.	Antibiothérapie au moment du dépistage validant le statut « non excréteur ».....	43
iii.	Bilan du suivi après obtention du statut « non excréteur ».....	43
c)	Patients répondant à la définition de « négativé » (23).....	44
i.	Contexte.....	44
ii.	Statut « non excréteur » ?	44
iii.	Antibiothérapie au moment de la « négativation »	45
iv.	Suivi et antibiothérapie post « négativation ».....	45
d)	Patients ayant présenté à nouveau un (des) dépistage(s) positif(s) à EfRG	46
D.	FOCUS SUR LES PATIENTS HEMODIALYSES	47
V.	DISCUSSION	49
A.	METHODES ET BIAIS	49
1.	<i>Prélèvement et technique d'analyse</i>	49
a)	La technique de prélèvement	49
b)	Les modalités de prélèvement.....	49
c)	La technique d'analyse	49
2.	<i>Recensement des dépistages</i>	49
3.	<i>Données sur l'antibiothérapie</i>	50
4.	<i>Définition d'un patient « non excréteur »</i>	50
B.	RESULTATS DE L'ETUDE	51
1.	<i>Epidémiologie</i>	51
2.	<i>Perdus de vue</i>	52
3.	<i>Suivi des patients</i>	52
a)	Patients n'ayant pas présenté de dépistage négatif	52
b)	Patients « non excréteurs ».....	53
c)	Patients ayant présenté à nouveau un (des) dépistage(s) positif(s) à EfRG	53
C.	LA NOTION DE « NEGATIVATION » DU CCLIN EST	54
1.	<i>Quand parler de patient « négativé » ?</i>	54
2.	<i>Limites de la définition du CCLin Est</i>	55
a)	Concernant les dépistages.....	55
b)	Concernant l'antibiothérapie.....	56
D.	POINT SUR LES RECOMMANDATIONS NATIONALES	57
E.	PLACE DE LA DECOLONISATION	58
F.	REFLEXION SUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS EfRG AU CHBB	58
1.	<i>BMR et BHRé, 2 politiques différentes</i>	58
2.	<i>Faut-il maintenir définitivement les précautions spécifiques pour les patients porteurs connus de BHRé ?</i>	59
3.	<i>Proposition d'une modification de prise en charge des patients porteurs d'EfRG en cas de RH au CHBB</i>	61
4.	<i>Nouvelles recommandations en cours ?</i>	61
VI.	CONCLUSION	63
VII.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	65

SOMMAIRE DES FIGURES

Figure n°1 : Illustration du phénomène de pression de sélection des antibiotiques.....	21
Figure n°2 : Représentation des différents niveaux de mesures à appliquer pour maîtriser la diffusion de la transmission croisée (HCSP 2013).....	24
Figure n°3 : Courbe épidémique du portage d'EfRG au CHBB entre 2008 et 2010.....	27
Figure n°4 : Nombre de dépistages de suivi des patients porteurs d'EfRG.....	34
Figure n°5 : Répartition des patients selon le résultat des dépistages de suivi.....	35
Figure n°6 : Délai de réalisation du dépistage en cas de réadmission d'un patient porteur d'EfRG.....	36
Figure n°7 : Nombre de RH pour les patients perdus de vue.....	37
Figure n°8 : Délai de réalisation des dépistages de suivi par rapport à la date de découverte du portage d'EfRG.....	38
Figure n°9 : Dépistages des patients restés positifs.....	38
Figure n°10 : Nombre de dépistages de suivi des patients restés positifs.....	39
Figure n°11 : Dépistages des patients ayant présenté un (des) dépistage(s) de suivi négatif(s).....	40-41
Figure n°12 : Antibiothérapie au moment de la « négativation ».....	45
Figure n°13 : Suivi des patients ayant présenté à nouveau un (des) dépistage(s) de suivi positif(s).....	46

SOMMAIRE DES TABLEAUX

Tableau n°1 : Résistance aux glycopeptides chez les entérocoques.....	22
Tableau n°2 : Répartition et durée des RH pour les patients perdus de vue.....	37
Tableau n°3 : Prise en charge des patients porteurs de BMR et de BHRe au CHBB.....	59

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : « Contrôle d'une épidémie de BHRe », Fiche 4, Haut Conseil de santé publique, 2013.....	69
Annexe 2 : « Admission d'un patient déjà connu porteur BHRe », Fiche 5, Haut Conseil de santé publique, 2013.....	70

I. INTRODUCTION

A. CONTEXTE

Depuis le début des années 2000, la surveillance et la maîtrise de la diffusion des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) constituent un enjeu mondial de santé publique. Décrites pour la première fois en France en 1988 (1), les BHRe sont définies par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) comme des bactéries commensales du tube digestif, résistantes à de nombreux traitements antibiotiques, dont les mécanismes de résistance sont transférables entre bactéries et n'ayant été diffusées en France que sur un mode sporadique ou épidémique limité (2). Sont considérées comme BHRe : les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) également appelés entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) et les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC). Parmi les ERG, seule l'espèce *E.faecium* est considérée comme BHRe.

Bien qu'elles ne possèdent pas de facteur de pathogénicité particulier, les BHRe présentent un impact écologique majeur. De nombreuses études décrivent notamment le risque de transfert du gène de résistance à la vancomycine des ERG à d'autres bactéries, dont le *Staphylococcus aureus* (3).

La transmission se fait essentiellement par manuportage (4). En plus du respect des précautions standard (PS) (5), la prise en charge des patients porteurs de BHRe nécessite la mise en place de mesures spécifiques. En 2013, suite à plusieurs épidémies nationales, des recommandations ont été publiées par le HCSP (2) afin d'harmoniser la prise en charge des patients porteurs de BHRe en établissement de santé.

Par ailleurs, la France fait partie des pays les plus consommateurs d'antibiotiques en Europe et dans le Monde. Dans son rapport de 2017, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) fait part d'une diminution globale de la consommation d'antibiotiques en France de 11.4% entre 2000 et 2015, mais avec une tendance à la reprise depuis 2010 (avec une augmentation de 5.4% entre 2010 et 2015) (6). Or, de nombreuses études établissent un lien entre la surconsommation d'antibiotiques et l'augmentation des résistances bactériennes aux antibiotiques. Une utilisation raisonnée et adaptée des antibiotiques fait partie de la stratégie de prévention de diffusion des BHRe.

B. OBJECTIFS

L'objectif principal de ce travail est d'établir le suivi de la colonisation de patients identifiés porteurs d'ERG au cours de deux épidémies ayant concerné le Centre Hospitalier de Béthune-Beuvry (CHBB) en 2008 et 2010. L'objectif secondaire est d'évaluer la décolonisation éventuelle de ces patients malgré une antibiothérapie ciblée, et de proposer une réflexion à la fois sur le maintien ou non du statut BHRé de ces patients et sur la prise en charge associée lors de leur(s) réhospitalisation(s) (RH). Cette étude permettra la réactualisation du protocole institutionnel pour la prise en charge des patients porteurs d'ERG au CHBB.

II. GENERALITES

A. GLYCOPEPTIDES

1. Description et mécanisme d'action

La vancomycine et la teicoplanine sont les deux représentants de la famille des glycopeptides. Ils possèdent une structure peptidique (enchaînement d'acides aminés). Ils se définissent comme des antibiotiques bactéricides temps-dépendants qui agissent par inhibition de la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne. Cette inhibition est due à l'affinité des glycopeptides pour l'extrémité des précurseurs pentapeptidiques du peptidoglycane, se terminant par le dipeptide D-alanyl-D-alanine, à l'origine d'un encombrement stérique. Il en résulte une inhibition de la croissance bactérienne (7).

2. Utilisation en thérapeutique

A cause de leur taille, les glycopeptides ne peuvent pas traverser la paroi des bactéries à GRAM négatif, leur action s'exerce donc exclusivement sur les bactéries à GRAM positif (aérobie et anaérobie). Malgré un spectre étroit, ils possèdent un intérêt thérapeutique majeur et constituent le traitement de première intention dans les infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) (7).

Les premières résistances aux glycopeptides n'ont été décrites que plusieurs décennies après le début de leur utilisation dans les années 1950 (8). C'est principalement l'utilisation inappropriée de ces antibiotiques qui a conduit à l'émergence de bactéries résistantes.

B. ENTEROCOQUES

1. Description

Les entérocoques sont des cocci à GRAM positif aérobie anaérobie facultatif non sporulé dont on dénombre une quarantaine d'espèces. Leur réservoir principal est le tractus gastro-intestinal de l'Homme et des animaux, où ils sont présents cependant de façon minoritaire, la flore digestive étant surtout constituée de bactéries anaérobies (90%) (9). On les retrouve également dans l'eau et les végétaux. Ils présentent une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques, et sont capables de survivre en conditions hostiles : ils résistent à des températures extrêmes (10 à 60°C), sont

capables de se développer en milieu très alcalin ou riche en sel, et peuvent survivre longtemps sur les surfaces inertes (10). Les plus isolés chez l'Homme sont *E.faecalis* (le plus fréquent) et *E.faecium*, que l'on différencie à partir de tests biochimiques (9).

2. Mode de transmission

Les mains contaminées du personnel soignant constituent le principal vecteur de transmission des entérocoques (4), mais celle-ci peut se faire de patient à patient par contact direct, ou via l'environnement hospitalier, dans lequel les entérocoques sont capables de survivre plusieurs mois. Ainsi, les surfaces inertes et le matériel médical ont été décrits comme sources potentielles de transmission (11). Celle-ci est facilitée par la diarrhée, l'incontinence fécale et les suppurations (12).

3. Pathogénicité

Les entérocoques sont considérés comme faiblement virulents, ce qui justifie que le nombre de porteurs d'entérocoques (appelés également « colonisés ») est beaucoup plus élevé que le nombre de patients infectés (13). Bien que ces germes ne soient pas des pathogènes stricts, ils peuvent être responsables d'infections urinaires, de bactériémies, d'endocardites et de surinfections de plaie et de tissus mous (14). Ces infections sont pour la plupart d'origine endogène (à partir de la flore digestive des patients). L'espèce *E.faecalis* est responsable de la majorité des infections (15). Cependant, c'est l'espèce *E.faecium* qui est impliquée dans les phénomènes épidémiques.

C. ENTEROCOQUES RESISTANTS AUX GLYCOPEPTIDES (ERG)

1. Description du phénomène de résistance

La résistance naturelle est intrinsèque à une espèce et se définit par la présence de façon innée d'un mécanisme de résistance à un antibiotique. Elle est stable et se transmet à la descendance. Par opposition, la résistance acquise ne concerne que certaines souches d'une espèce, et résulte de modification(s) génétique(s) à l'origine d'une résistance à un ou plusieurs antibiotique(s) chez une bactérie auparavant sensible.

Concernant les ERG, la résistance est la conséquence d'une modification enzymatique au niveau du site de fixation du glycopeptide, codée par des gènes *Van*

(15) (16). Il en résulte la synthèse d'un précurseur de moindre affinité pour les glycopeptides. L'origine de la résistance peut être :

- Naturelle ou chromosomique : par mutation spontanée sur un gène chromosomique ; c'est le cas du phénotype de résistance *Van C*. Cette résistance naturelle concerne : les bêta lactamines, les aminosides, les sulfamides, les quinolones, l'acide fucidique et les lincosamides. Elle se transmet de façon verticale.
- Acquisie : le plus souvent par transfert d'un fragment d'ADN autonome et mobile appelé plasmide ou d'un transposon (plus petit et plus mobile). La résistance se transmet de façon horizontale, par conjugaison. Le type *Van A* est le plus fréquent en Europe et aux Etats-Unis, et confère un haut niveau de résistance aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine). Le type *Van B* est responsable d'une résistance variable à la vancomycine mais la sensibilité à la teicoplanine reste conservée (15).

Les souches d'ERG sont apparues du fait de la pression de sélection exercée par les antibiotiques, qui favorisent l'émergence de bactéries résistantes par rapport aux souches sensibles (schéma ci-dessous) (17) :

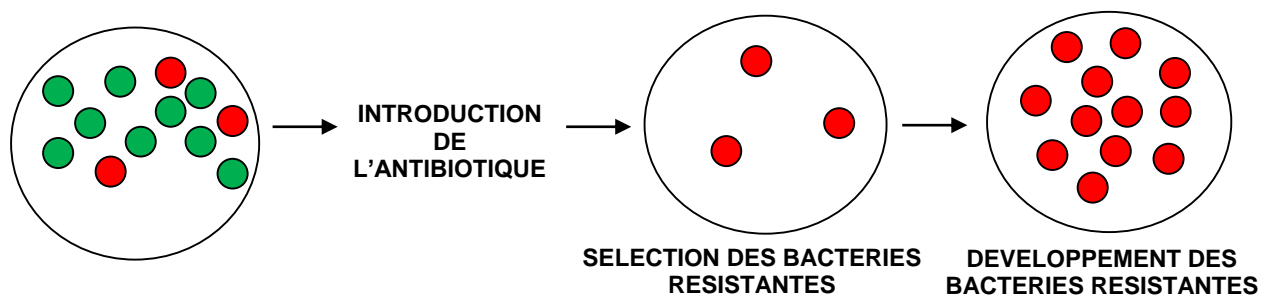


Figure n°1 : Illustration du phénomène de pression de sélection des antibiotiques

Le tableau ci-dessous détaille les différents types de résistances des ERG (d'après (15))

Résistance	Acquise								Naturelle
	Haut		Variable	Modéré	Bas				
Niveau	VanA	VanM	VanB	VanD	VanE	VanG	VanL	VanN	VanC1/C2/C3
Sensibilité									
Vancomycine	R	R	r-R	R	r	r	r	r	r
Teicoplanine	R	R	S	r-R	S	S	S	S	S
Transférabilité	+	+	+	-	-	+	-	+	-
Principales espèces bactériennes	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> Diverses espèces d'entérocoques	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i>
Expression	Inductible	?	Inductible	Constitutive	Inductible Constitutive	Inductible	Inductible	Constitutive	Constitutive Inductible
Support du gène de résistance	Plasmide (Chromosome)		Chromosome (Plasmide)		Chromosome	Chromosome	?	Chromosome	Chromosome
Terminaison des précurseurs	D-Ala-D-Lac				D-Ala-D-Ser				

Tableau n°1 : Résistance aux glycopeptides chez les entérocoques
(S= sensible, r= faible niveau de résistance, R= haut niveau de résistance)

La concentration minimale inhibitrice (CMI) est la plus petite concentration en antibiotique nécessaire pour inhiber la croissance d'une bactérie. Elle reflète l'activité in vitro d'un antibiotique. Chez les entérocoques, la résistance est définie par une CMI supérieure à 4 mg/L pour la vancomycine et supérieure à 2 mg/L pour la teicoplanine.

2. Epidémiologie des ERG

C'est en 1987 qu'a été décrite la première résistance acquise des entérocoques. Aux Etats-Unis, la consommation très élevée de vancomycine par voie orale dans les infections à *Clostridium difficile*, la diffusion très tardive des recommandations (18) et la difficulté de leur mise en application (19) ont contribué à la dissémination endémique des ERG dans les années 2000. Le rapport du Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de 2013 est alarmant, avec un taux estimé à 30% d'ERG parmi l'ensemble des infections à entérocoques et un taux de létalité de 6.5% (20).

En Europe, l'émergence des ERG, plus tardive, serait apparentée à l'utilisation de l'avoparcine (antibiotique proche de la vancomycine) comme promoteur de croissance dans l'élevage animal (4) (21), jusqu'en 1997 où son utilisation est devenue interdite.

Selon les données de l'European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) en 2008, le taux d'ERG est très variable selon les pays d'Europe (22), avec des taux record (plus de 25 %) en Grèce, en Irlande et au Royaume Uni. La prévalence du portage digestif d'ERG en France reste faible, estimée à 0.3% par l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) suite à une enquête réalisée en 2006 dans 73 établissements (23). Face au nombre croissant d'épidémies de portage d'ERG à partir de 2004, différentes recommandations ont été émises en France, dont celles du HCSP pour la « prévention du risque de transmission croisée des BHRe » en 2013 (2).

A noter que les ERG ne causent pas davantage d'infections que les autres entérocoques, cependant la difficulté réside dans le choix du traitement en cas d'infection. De plus, l'augmentation de la prévalence des ERG pourrait, à long terme, provoquer l'apparition d'un plus grand nombre d'infections sévères.

Des cas de résistance aux antibiotiques utilisés dans les infections à ERG, notamment le linézolide, ont été rapportés (24).

En plus de l'impasse thérapeutique, un autre risque est constitué par le transfert du gène de résistance à la vancomycine vers le SARM (14). Ce phénomène a été décrit pour la première fois aux Etats-Unis en 2002 (7). Actuellement, très peu de souches de SARM résistants à la vancomycine (VRSA) ont été isolées au niveau mondial, mais le phénomène est surveillé de près étant donné l'incidence élevée des infections à SARM, pour lesquelles les glycopeptides sont le traitement de premier choix.

3. Facteurs d'acquisition d'ERG en milieu hospitalier

Les facteurs de risque de colonisation et / ou infection à ERG sont nombreux et se répartissent en 3 catégories :

- Les facteurs liés à l'hôte : âge (25), pathologie sévère sous-jacente : insuffisance rénale, hémopathie, cancer, cirrhose (16), immunodépression (26), présence d'une colonisation antérieure à ERG (27).
- Les facteurs liés à l'environnement : durée de séjour prolongée (27), proximité d'un patient porteur (ce phénomène est appelé « pression de colonisation ») (25), hospitalisations multiples (26).

- Les facteurs liés aux soins : séjour en réanimation, hémodialyse (HD), hémato-cancérologie ou soins intensifs, procédures invasives (25), intervention chirurgicale de l'abdomen (12), antibiothérapie (27) (28).

L'utilisation des antibiotiques joue un rôle particulièrement important dans la colonisation par les ERG, à cause des modifications du microbiote intestinal qu'ils entraînent (29). On retrouve parmi les principaux antibiotiques favorisant la colonisation par les ERG : les glycopeptides (8), les fluoroquinolones (27), les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération (27), les carbapénèmes (16) et le métronidazole (29).

D. PREVENTION DE LA TRANSMISSION DES ERG

1. Principes généraux de prévention de la transmission des BHRe

Le HCSP a défini différents niveaux de mesures à appliquer pour la prévention de la diffusion des microorganismes :

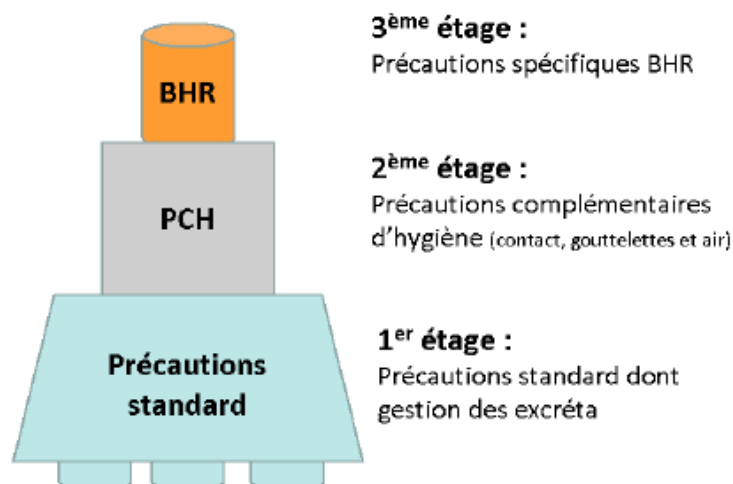


Figure n°2 : Représentation des différents niveaux de mesures à appliquer pour maîtriser la diffusion de la transmission croisée (HCSP 2013) d'après (2)

Les précautions standard (PS) (5), dont la mesure principale est l'hygiène des mains, constituent le premier rempart contre la transmission croisée des microorganismes. Elles concernent les mesures d'hygiène applicables en tout lieu, pour tout soin, pour tout patient et par tout professionnel.

A ces PS viennent s'ajouter, selon la nature du microorganisme et du mode de transmission, les précautions complémentaires d'hygiène (PCH). Parmi elles, les précautions complémentaires contact (PCC) (30) sont indiquées (entre autres) pour

les patients colonisés ou infectés par une bactérie multi-résistante aux antibiotiques (BMR). Elles se caractérisent par : l'accueil du patient en chambre individuelle, le respect de l'hygiène des mains, le port d'équipements de protection individuelle de façon adaptée, la signalisation du portage, l'utilisation de matériel dédié et la mise en place du principe de « marche en avant » dans l'organisation des soins.

Enfin, les précautions spécifiques pour les BHRé constituent le niveau le plus élevé et se traduisent par l'identification des patients à risque et leur dépistage à la recherche du portage digestif de BHRé, la mise en place des PCC avec un très haut niveau de respect (renforcement de l'hygiène des mains et de la maîtrise de l'environnement), et une organisation spécifique des soins.

2. Gestion d'une épidémie

Le HCSP a mis en place une fiche technique opérationnelle pour la maîtrise de la diffusion des BHRé en cas d'épidémie (voir Annexe 1). Cette situation fait appel à diverses mesures à appliquer de manière rigoureuse et précoce :

- Respect des PCC pour les porteurs. Cette mesure concerne également les patients contacts [(cf. II)E)] jusqu'à obtention de 3 dépistages négatifs.
- Renforcement des mesures d'hygiène : hygiène des mains (en privilégiant la solution hydro-alcoolique), contrôle des pratiques, bionettoyage.
- Définition de zones de cohorting, qui correspond au regroupement des patients « porteurs d'ERG », des patients « contacts » et des patients « indemnes » dans trois zones distinctes, avec du personnel dédié pour chaque zone identifiée.
- Campagne de dépistage des patients contacts jusqu'à obtention de 3 dépistages négatifs à 1 semaine d'intervalle, afin de dépister des éventuels cas secondaires.
- Arrêt des transferts et des entrées pour les services concernés par un nouveau cas d'ERG.
- Suivi d'une liste de patients contacts, présents et sortis.
- Suivi des RH des patients porteurs et des contacts.
- Information au public, patients, médecins traitants et structures en cas de transfert d'un patient contact ou d'un porteur d'ERG.

Les hôpitaux de Paris (AP-HP), concernés par une vaste épidémie d'ERG en 2004-2006, ont démontré que ces mesures favorisent le contrôle rapide des épidémies en réduisant le risque de transmission croisée à partir d'un patient porteur (28).

E. STATUT DES PATIENTS

- Patient porteur d'ERG: patient colonisé ou infecté, pour lequel a été identifié un ERG dans un prélèvement à visée diagnostique ou de dépistage.
- Patient contact : patient exposé à un cas, c'est-à-dire ayant été présent dans l'unité de soin, pris en charge par la même équipe soignante (médicaux, paramédicaux) et en même temps que le patient diagnostiqué porteur d'ERG, quels que soient les postes de travail considérés (jour ou nuit).
- Patient « non excréteur » : patient dont le dernier prélèvement positif date de plus de trois mois, avec au moins deux dépistages négatifs. Cette définition est proposée dans une étude réalisée par les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) (31). Elle diffère légèrement de la définition du Centre de coordination et de lutte contre les infections nosocomiales de l'Est (CClin Est) dans son « guide pratique de la prise en charge d'une épidémie à ERG » de 2008 (32), qui se base sur l'obtention de 3 dépistages négatifs à un mois d'intervalle.
- Patient « négatif » : Patient considéré comme n'étant plus porteur d'ERG. Actuellement, ce statut n'est pas reconnu au niveau national. Cependant, le CClin Est propose une définition de la « négativation » d'un patient porteur : *« Si un patient connu porteur ERG reçoit un traitement antibiotique d'au moins 5 jours faisant appel à des céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) injectables, aux pénems, aux fluoroquinolones, aux nitroimidazolés et / ou aux glycopeptides, et prescrit dans un contexte infectieux établi, alors il est recommandé de réaliser un dépistage entre le 2^{ème} et le 7^{ème} jour suivant la fin de l'antibiothérapie. Si le prélèvement s'avère négatif, alors le patient est considéré comme définitivement négatif ».*

III. MATERIELS ET METHODES

A. CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE AU CENTRE HOSPITALIER DE BETHUNE - BEUVRY

1. Description de l'épidémie

En 2008, le CHBB était un établissement de 475 lits (médecine : 229 lits, chirurgie : 79 lits, gynécologie obstétrique : 26 lits, néonatalogie : 6 lits, moyen séjour : 49 lits, long séjour : 80 lits, et urgences : 6 lits).

Entre 2008 et 2010, l'établissement a connu deux vagues épidémiques à *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides (EfRG). La première a eu lieu entre mars et septembre 2008 avec une souche de type *Van B* majoritaire (seulement 3 patients *Van A*) et un profil de résistance : Ampicilline R, Vancomycine R (CMI > 32 mg/L) Teicoplanine S (CMI < 0.5mg/L). Elle a débuté dans le service de néphrologie-rhumatologie et a concerné 8 services au total (HD, endocrinologie, neurologie, médecine polyvalente, soins de suite et de réadaptation (SSR), chirurgie viscérale, réanimation). La reprise de l'épidémie a été constatée en novembre 2008 à partir du dépistage systématique réalisé lors de la réadmission de deux patients connus porteurs d'EfRG dans le service de néphrologie-rhumatologie. Elle s'est terminée en juillet 2009, et a concerné 13 services. Deux enquêtes de prévalence ont été organisées (en mai 2008 et en janvier 2009) afin d'établir un état des lieux du portage d'EfRG dans l'établissement (33).

Le CHBB a été confronté à une seconde épidémie plus limitée en 2010, avec une majorité d'EfRG de type *Van A*, qui a concerné les services de néphrologie-rhumatologie, endocrinologie et SSR.

Au total, 201 patients ont été identifiés porteurs d'EfRG entre 2008 et 2010. Il s'agit d'épidémies de grande ampleur si l'on tient compte de la taille de l'établissement. La courbe épidémique est représentée ci-dessous :

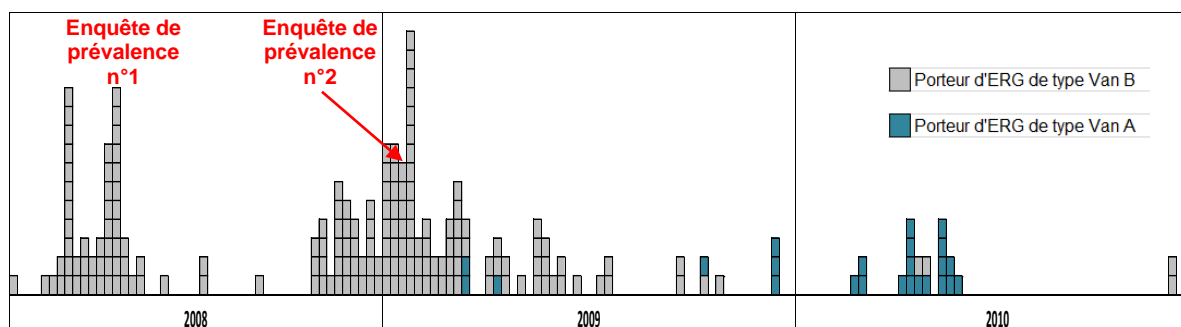


Figure n°3 : Courbe épidémique du portage d'EfRG au CHBB entre 2008 et 2010 27

L'envoi des souches au Centre National de Référence (CNR) de Caen, qui permet l'analyse des clones par une technique d'électrophorèse en champ pulsé, a révélé pour les souches *Van B* un profil majoritaire appelé « LillB1 » associé à quelques clones sporadiques. Les souches *Van A* ne possèdent pas de profil clonal particulier.

Ces deux épidémies sont concomitantes à un pic d'ERG au niveau national : en effet, l'Institut de veille sanitaire (InVS) évoque un pic de signalements d'ERG à la même époque, avec une majorité d'*E.faecium* (34).

2. Gestion de l'épidémie au CHBB

a) Détection des EfRG : rôle du laboratoire de bactériologie

Au CHBB, la recherche d'un portage d'EfRG au niveau digestif se fait principalement par un écouvillon rectal profond dans le service de soins (écouvillon de type COPAN Venturi Transystem®). Celui-ci est ensuite transporté au laboratoire dans un milieu de transport adapté. L'analyse au laboratoire utilise deux méthodes :

i. Mise en culture :

C'est la technique de référence. Elle combine plusieurs étapes :

- Ensemencement d'un bouillon d'enrichissement contenant 3mg/L de vancomycine, puis incubation 18 à 24 heures à 37°C.
- Ré-ensemencement le lendemain sur milieu gélosé sélectif et chromogène contenant 8 mg/L de vancomycine.
- Lecture après 24 et 48 heures et ré-isolément des colonies suspectes sur gélose au sang pour identification et antibiogramme sur Vitek 2.

En l'absence de culture, la recherche d'ERG est rendue négative après 72 heures. L'inconvénient de cette méthode est donc le délai d'obtention des résultats.

ii. Détection moléculaire des gènes codant pour la résistance par Polymerase Chain Reaction (PCR) temps réel TaqMan

Cette technique a été utilisée à partir de mars 2009, elle utilise l'automate GeneXpert de la société Cepheid®. Le principe repose sur l'utilisation de cartouches à usage unique en système clos, renfermant des réactifs. Elle permet de mettre en évidence le gène *Van A* et /ou *Van B*.

Le résultat peut être obtenu très rapidement (moins d'une heure), ce qui en fait une technique intéressante en situation épidémique. Le test possède un intérêt pour sa sensibilité et sa valeur prédictive négative (100%), ainsi l'utilisation de la PCR seule suffit en cas de résultat négatif.

Cependant, une étude menée au sein de notre établissement après l'épidémie d'EfRG de type *Van B* (35) a mis en évidence que cette méthode présente une mauvaise valeur prédictive positive (26.3%), et expose donc à un risque de faux positifs. En effet, les séquences du gène *Van B* ne sont pas spécifiques aux entérocoques et peuvent être hébergées par d'autres bactéries anaérobies du tube digestif. Si la PCR met en évidence la présence du gène *Van B*, il est nécessaire de réaliser une culture en parallèle, pour confirmer qu'il s'agit bien d'un entérocoque.

b) Maitrise de l'épidémie au CHBB

Les recommandations du HCSP n'ayant été diffusées qu'en 2013, la gestion des deux épidémies de 2008 et 2010 s'est appuyée sur les recommandations nationales de 2005 du Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS) (36), la fiche opérationnelle établie en 2006 par la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) (37), et les recommandations du CClin Est de 2008 (32). Celles-ci s'appuient sur l'expérience du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy (38), confronté à une épidémie de grande ampleur à partir de fin 2004. Le HCSP a confirmé ces recommandations dans son rapport de 2010 (12).

L'ampleur de l'épidémie de 2008 a rendu difficile la mise en application immédiate des recommandations au CHBB (33). Une zone de cohorting a été mise en place pour les patients porteurs d'EfRG, cependant, l'épidémie ayant généré un très grand nombre de patients contacts, ceux-ci étaient accueillis en PCC dans les services de soins dont ils dépendaient en cas de réadmission.

La mise en place d'un dispositif de gestion de crise adapté aux recommandations nationales existantes à l'époque ainsi que l'implication de l'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) en coordination avec les acteurs de santé ont permis de juguler ces épidémies.

c) Suivi post-épidémique des patients connus porteurs d'EfRG

Conformément aux recommandations, la réadmission au CHBB d'un patient identifié porteur d'EfRG implique :

- La mise en place de précautions spécifiques pour les BHRe dès l'entrée du patient.
- Le suivi microbiologique, avec la réalisation d'un dépistage (écouvillon rectal) à l'entrée pour confirmer le portage puis de façon hebdomadaire. Cette mesure n'a été appliquée qu'après la rédaction d'une procédure interne concernant la prise en charge des patients porteurs de BHRe (2012).

Le dépistage systématique a concerné :

- Tous les patients pris en charge en HD. En effet, il est établi que ces patients constituent un groupe à risque de portage d'ERG, en raison de leurs comorbidités et leurs contacts fréquents avec l'environnement hospitalier (25). De plus, ce service accueillait des patients porteurs d'EfRG connus, et le dépistage systématique avait pour but de détecter une transmission croisée éventuelle. Pour ces patients, dans un premier temps, un dépistage était réalisé tous les 3 mois environ. Au moment de la rédaction de la procédure, il a été établi que les patients hémodialysés devaient bénéficier d'un dépistage tous les semestres, car aucune transmission croisée n'avait été identifiée en période post-épidémique.
- Tous les patients pris en charge dans le service de néphrologie-rhumatologie, à l'entrée. Cette mesure a été appliquée uniquement pendant la période post-épidémique (de 2009 à 2011).
- Tous les patients admis en réanimation (service à risque d'acquisition de BHRe), à l'entrée.

d) Identification des réhospitalisations des porteurs d'EfRG

Lors de la première vague épidémique, le laboratoire tenait à jour une liste informatisée des patients identifiés porteurs d'EfRG, en partage avec l'EOH, qui était consultable par tous les services via l'intranet de l'établissement. Entre 2010 et 2015, cette liste était accessible à partir du dossier patient informatisé (DPI), et devait également être consultée à chaque réadmission. A partir de l'année 2015, le statut porteur d'EfRG a

été intégré sur le logiciel Crossway® pour chaque patient, ce qui a facilité la réalisation des dépistages d'entrée. En effet, il n'était plus nécessaire de consulter la liste en cas de RH.

Contrairement aux patients porteurs de BMR, pour lesquels l'alerte informatique est active durant une année seulement, le statut BHRe n'est jamais levé, conformément à la procédure institutionnelle de l'établissement.

B. DESCRIPTION DE L'ETUDE

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective descriptive.

2. Autorisation et droits des patients

Cette étude a fait l'objet d'une demande d'accès aux dossiers patients auprès du médecin du Département d'Information Médicale. Les données personnelles des patients inclus ont été recueillies et exploitées de façon anonymisée.

3. Population de l'étude

a) Critères d'inclusion des patients

Ont été inclus tous les patients identifiés porteurs d'un EfRG selon un phénotype de résistance *Van A* ou *Van B* entre 2008 et 2010, quel que soit le service d'hospitalisation.

b) Critères d'exclusion

Aucun critère d'exclusion n'a été défini dans cette étude.

c) Critères de jugement

Les données recueillies ont été saisies dans un tableau Excel®. Elles ont été extraites à partir des logiciels Crossway® (le logiciel de prescription et des DPI), Hémodialyse® (pour les patients suivis en HD), ainsi que des tableaux de suivi et des dossiers papiers internes à l'EOH.

Les informations suivantes ont été relevées :

- Age du patient, sexe, date de décès (si retrouvée).

- Date et unité fonctionnelle d'hospitalisation (UF) lors du premier dépistage positif à EfRG.
- Phénotype de résistance de la souche identifiée (*Van A / Van B*).
- Nombre de RH.
- Pour chaque RH : dates d'entrée et de sortie, UF, nombre de dépistages réalisés, dates et résultats des dépistages, résultats chronologiques des dépistages réalisés, antibiothérapie(s) initiée(s) lors de ces RH : molécule(s), durée, indication, dates.

Remarques :

- Les passages aux urgences et les séances d'HD n'ont pas été considérés comme une RH. Cependant, tous les dépistages réalisés lors d'un passage aux urgences ou d'une séance d'HD ont été pris en compte.
- N'ont été relevées que les antibiothérapies de plus de 5 jours.
- Les données concernant les RH et les dépistages ont été récupérées jusqu'au 31 décembre 2017.

IV. RESULTATS

A. CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE GLOBALE (201 PATIENTS)

1. Caractéristiques générales

Au total, les dossiers de 201 patients ayant été découverts porteurs d'EfRG au CHBB entre 2008 et 2010 ont été étudiés. L'âge moyen des patients au moment de la découverte du portage d'EfRG est de 72.1 (+/- 13.6) ans. Le sexe ratio est de 0.97 (99/102). Le statut « décédé » est connu pour 99 patients depuis 2008, cependant aucun décès n'est imputable à un portage ou une infection à EfRG.

2. Contexte de dépistage

Il s'agissait d'un prélèvement clinique à visée de diagnostic dans un contexte infectieux pour seulement 2 patients (une infection urinaire et une infection de liquide d'ascite), dont l'un des 2 était considéré comme le premier cas (= cas index) de l'épidémie de 2008-2009.

Pour les 199 autres patients, l'EfRG a été identifié dans un contexte de dépistage. Parmi eux, 189 patients étaient initialement contacts et se sont ensuite révélés porteurs. Pour 10 patients, le portage d'EfRG a été découvert au cours de deux enquêtes de prévalence organisées au CHBB (respectivement en mai 2008 et en janvier 2009) (33).

Le ratio patients infectés / colonisés est donc de 0.99% (2/201). Aucun patient n'a développé d'infection à EfRG par la suite.

3. Souche identifiée

La souche d'*E.faecium* identifiée était de type *Van B* pour 88% des patients (177/201), qui représentent surtout la cohorte épidémique de 2008-2009, et *Van A* pour les 24 patients restants.

4. Suivi depuis la découverte du portage d'EfRG

Les dépistages de suivi peuvent être réalisés pendant ou après la période épidémique :

- En cas de réadmission d'un patient.

- Au cours d'un séjour.
- Après administration d'un traitement antibiotique.
- Dans le cadre du suivi systématique des patients accueillis en HD, en néphrologie-rhumatologie (à l'entrée) pendant la période post-épidémique, ou en réanimation (à l'entrée).
- Après la sortie du patient, dans un laboratoire de ville.

Au total, 524 RH de patients porteurs connus ont été comptabilisées entre 2008 et 2017 dont environ la moitié (48.8%) a eu lieu entre 2008 et 2010. 77.6% (156/201) des patients ont été réhospitalisés au moins une fois depuis la découverte de leur portage d'EfRG. Leur nombre de RH varie de 1 à 102 (médiane : 3).

Le graphique ci-dessous détaille le nombre de dépistages de suivi des patients de la cohorte (médiane : 2 ; extrêmes : 0 - 35) :

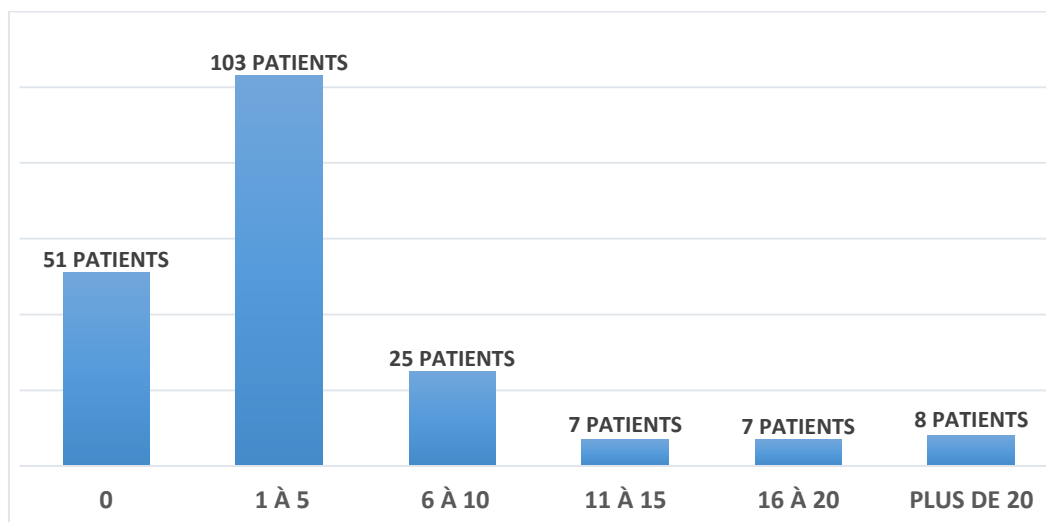


Figure n°4 : Nombre de dépistages de suivi des patients porteurs d'EfRG

En se basant sur les résultats des dépistages de suivi, les patients de la cohorte épidémique se répartissent comme suit :

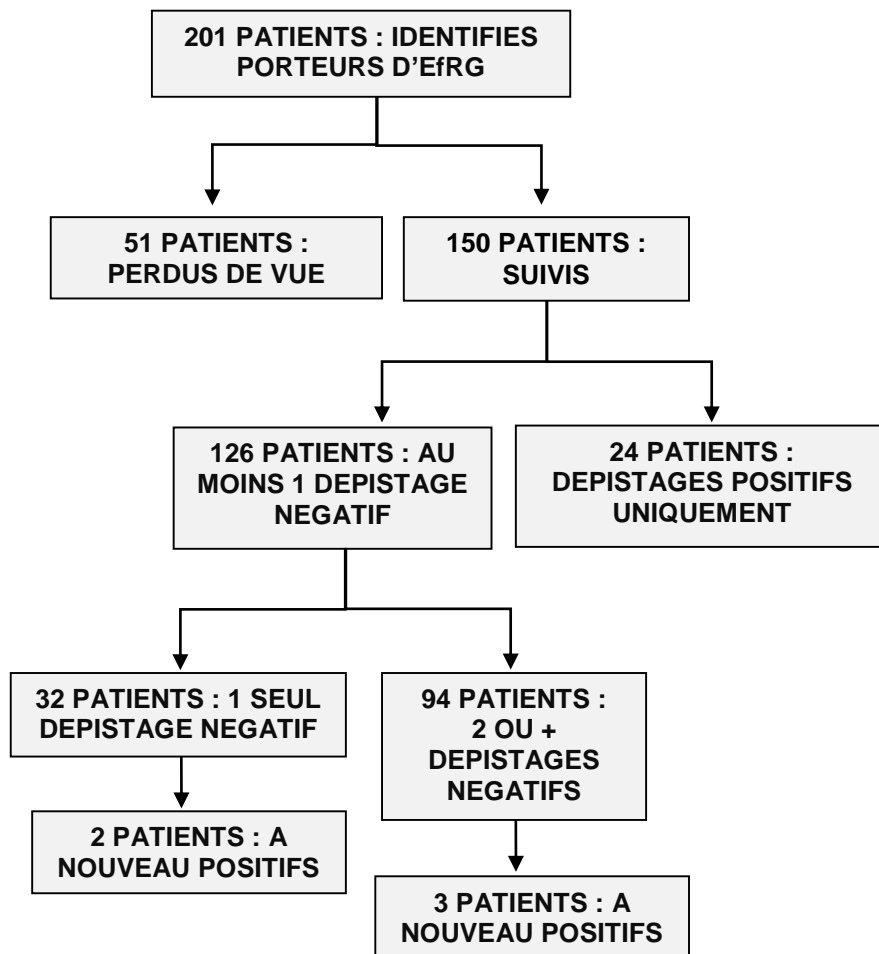


Figure n°5 : Répartition des patients selon le résultat des dépistages de suivi

5. Délai de réalisation du dépistage par rapport à l'entrée lors des RH

Le graphique ci-dessous présente le délai de réalisation du dépistage de suivi par rapport à l'admission des patients en cas de RH. Il est admis qu'aucun dépistage ne soit réalisé si la durée de la RH est inférieure à 24 heures. Si plusieurs dépistages ont été réalisés au cours d'une même hospitalisation, seul le premier dépistage a été pris en compte.

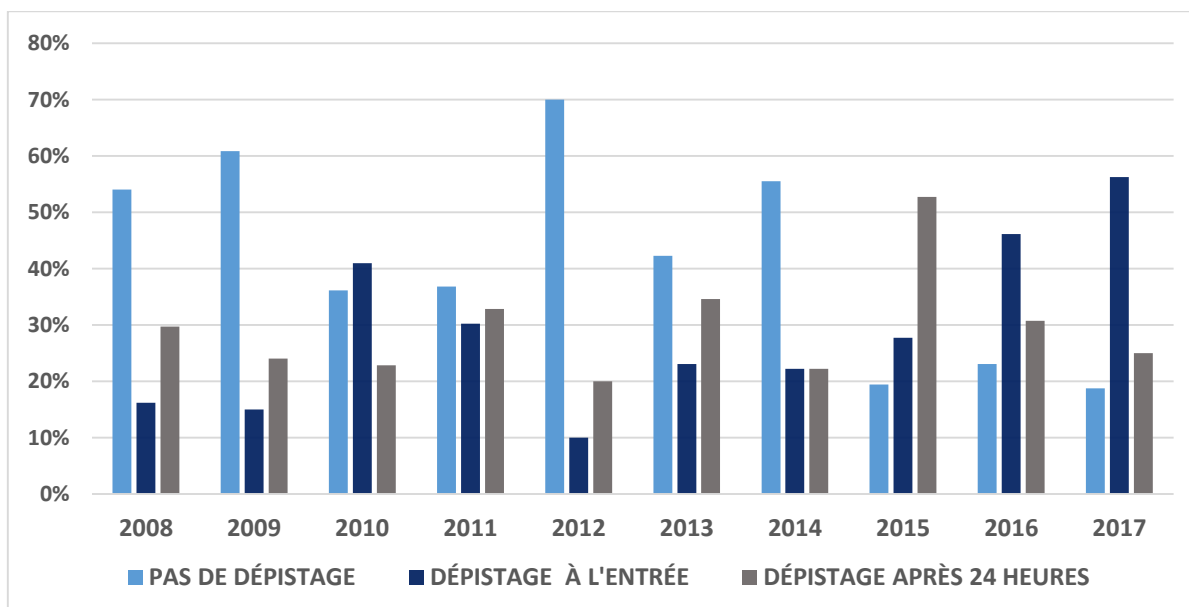


Figure n°6 : Délai de réalisation du dépistage en cas de réadmission d'un patient porteur d'EfRG

Entre 2008 et 2014 : environ la moitié (49.2%) des RH étaient accompagnées d'un dépistage, et 46.5% des dépistages étaient réalisés dans un délai de 24 heures après l'admission du patient. Depuis 2015, suite à la mise en place d'une procédure interne de prise en charge des patients porteurs connus de BHRe ainsi que l'identification du statut « porteur BHRe » sur le logiciel informatique, le taux de dépistage en cas de réadmission est de 80%. Dans 48% des cas, il est réalisé dans un délai de 24 heures après l'admission. L'identification du statut sur Crossway® a donc permis d'améliorer le suivi des patients porteurs d'EfRG au CHBB.

B. PATIENTS SANS SUIVI MICROBIOLOGIQUE (51)

25.4% des patients (51/201) n'ont pas bénéficié d'un suivi microbiologique après la découverte du portage d'EfRG. Ces patients sont considérés comme perdus de vue. Le bilan de leurs RH est présenté ci-dessous :

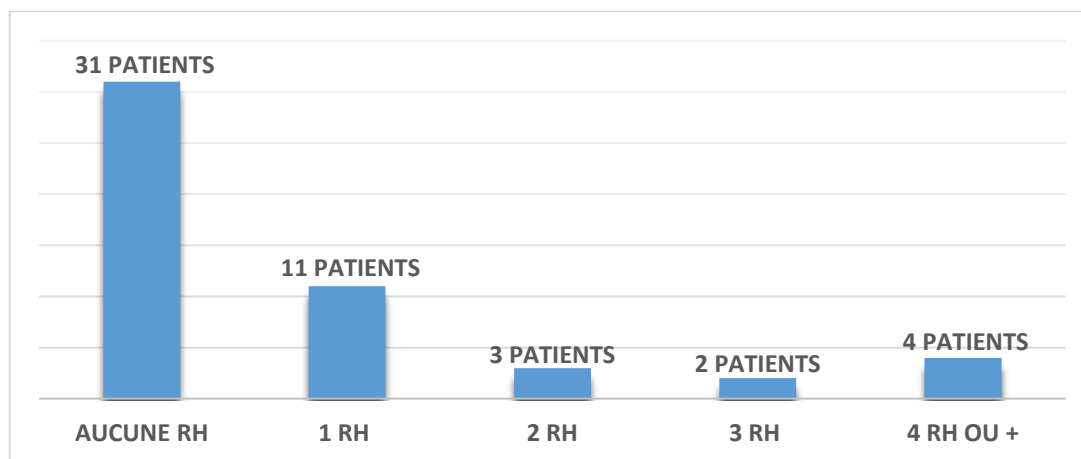


Figure n°7 : Nombre de RH pour les patients perdus de vue

60.8% des patients (31/51), n'ont jamais été réhospitalisés au CHBB. On retrouve entre 1 et 8 RH pour les 20 patients restants. Au total, 46 RH ont été dénombrées et réparties ci-dessous en fonction de l'année et la durée de RH :

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	TOTAL (%)
RH < 24 HEURES	3	16	2	1	1	2	0	3	1	63%
RH > 24 HEURES	0	11	1	0	4	0	0	1	0	37%

Tableau n°2 : Répartition et durée des RH pour les patients perdus de vue

89.1% des RH (41/46) ont eu lieu avant la mise en place du système d'alerte informatique sur Crossway®, dont la majorité au cours de l'année 2009 (soit pendant l'épidémie). 63% des RH avaient une durée inférieure à 24 heures. Les RH de plus de 24 heures concernent 10 patients au total.

C. PATIENTS AVEC DEPISTAGES DE SUIVI (150)

1. Bilan du suivi

74.6% des patients (150/201) ont bénéficié d'au moins un dépistage après la découverte du portage d'EfRG. Au total, ont été comptabilisés 857 dépistages de suivi, avec un nombre de dépistages par patient qui varie de 1 à 35 (médiane : 3). 60.7 % des patients (91/150) n'ont pas eu d'autre dépistage positif que celui de la découverte

du portage. Pour les 59 patients restants, on retrouve en moyenne 1.9 dépistages de suivi positifs.

Le graphique ci-dessous présente la répartition des prélèvements de suivi selon leur délai de réalisation, en prenant comme point de départ la date de découverte du portage d'EfRG.

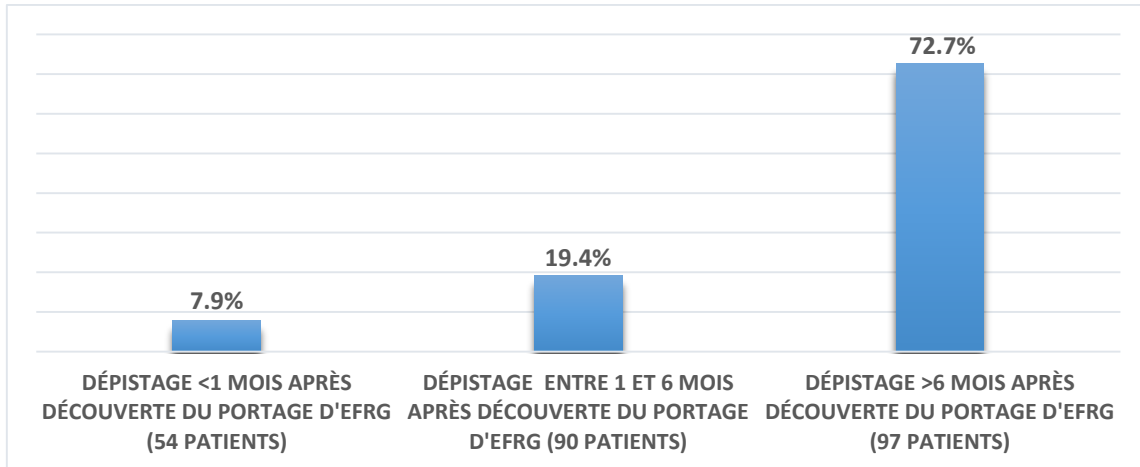


Figure n°8 : Délai de réalisation des dépistages de suivi par rapport à la date de découverte du portage d'EfRG

72.7% (623/857) des dépistages ont été réalisés plus de 6 mois après la découverte du portage d'EfRG, et concernent une majorité de patients (97/150). Les autres patients n'ont pas bénéficié d'un suivi après ce délai (décès, arrêt des RH, ou RH non accompagnée(s) d'un dépistage d'entrée).

2. Patients n'ayant pas présenté de dépistage négatif (24)

24 patients (16% des patients suivis) n'ont présenté que des prélèvements rectaux positifs à EfRG, représentés dans la figure ci-dessous (par ordre chronologique) :

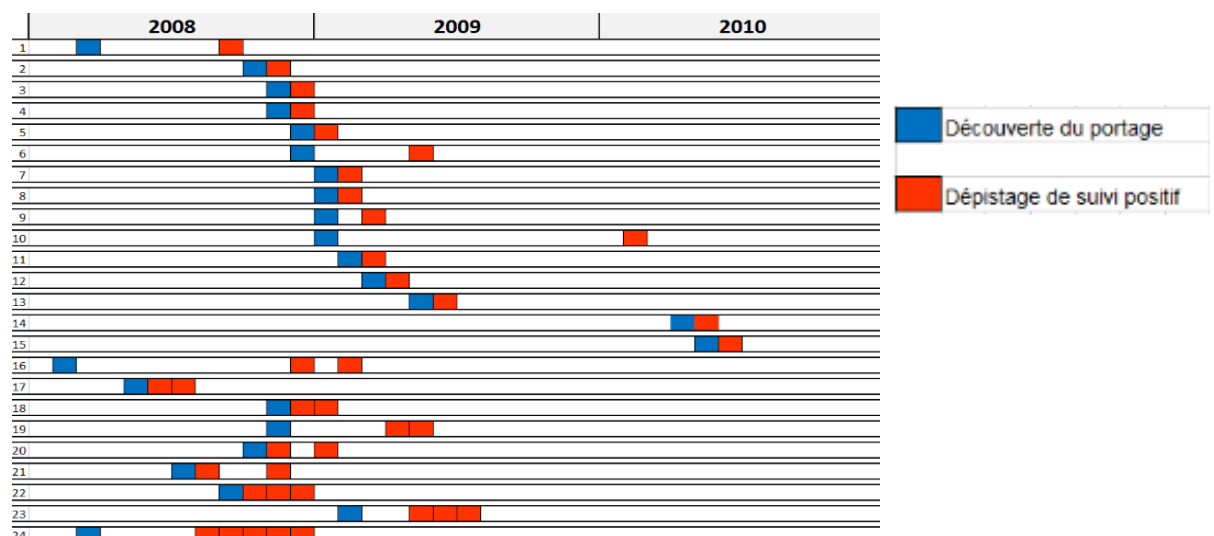


Figure n°9 : Dépistages des patients restés positifs

Ces patients n'ont pas bénéficié d'un suivi microbiologique important. En effet, tous les dépistages (38 au total) ont été réalisés entre 2008 et 2010 (soit au cours de la période épidémique). Le nombre de dépistages de suivi par patient est présenté dans le graphique ci-dessous (médiane : 1 extrêmes : 1 – 5).

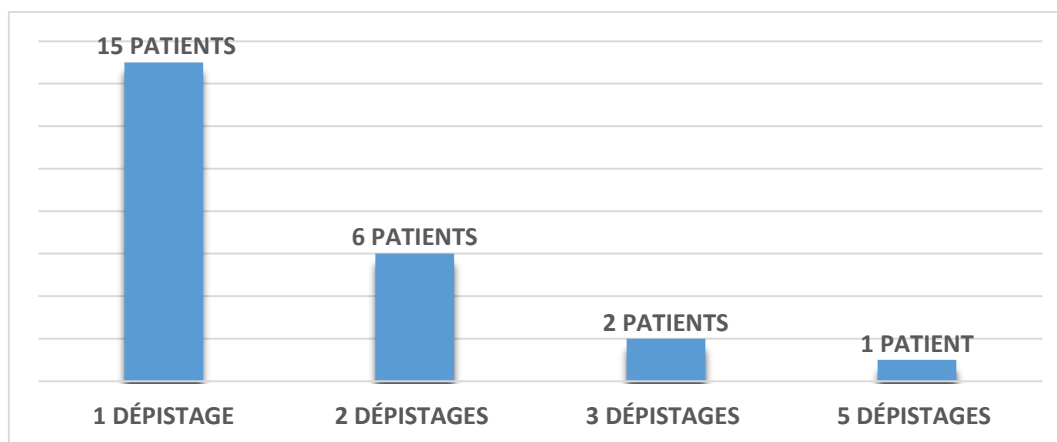


Figure n°10 : Nombre de dépistages de suivi des patients restés positifs

La majorité des patients (15/24) n'ont eu qu'un seul dépistage de suivi. 29% (11/38) des dépistages ont été réalisés dans le mois suivant la découverte du portage d'EfRG, 52.6% (20/38) entre 1 et 6 mois après la découverte du portage et 18.4% (7/38) après 6 mois. Le suivi au-delà de 6 mois concerne 4 patients (dont un patient pour lequel on retrouve un dépistage positif plus d'un an après la découverte du portage).

Le délai médian entre la découverte du portage d'EfRG et le dernier dépistage réalisé est de 60 jours (extrêmes : 3 – 311).

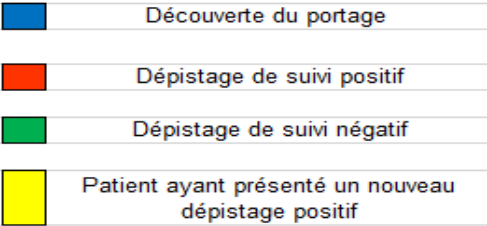
Après le dernier dépistage positif, on retrouve au moins une RH supérieure à 24 heures pour 10 patients. Ces RH n'ont donc pas été accompagnées d'un suivi du portage. La plupart de ces RH ont eu lieu pendant la période épidémique. Cependant, 3 patients ont été réhospitalisés à plusieurs reprises entre 2014 et 2017 sans bénéficier de dépistages de suivi.

3. Patients ayant présenté un (des) dépistage(s) de suivi négatif(s) (126)

84% des patients (126/150) ont donc présenté au moins un résultat négatif lors des dépistages qui ont suivi la découverte du portage d'EfRG.

Pour ces patients, on retrouve entre 0 et 102 RH (médiane : 5) et entre 1 et 35 dépistages de suivi (médiane : 4).

Le délai médian entre la découverte du portage d'EfRG et le premier dépistage négatif est de 13.8 semaines (extrêmes : 0.28 - 447). Les dépistages de suivi des 126 patients sont présentés ci-dessous par ordre chronologique :



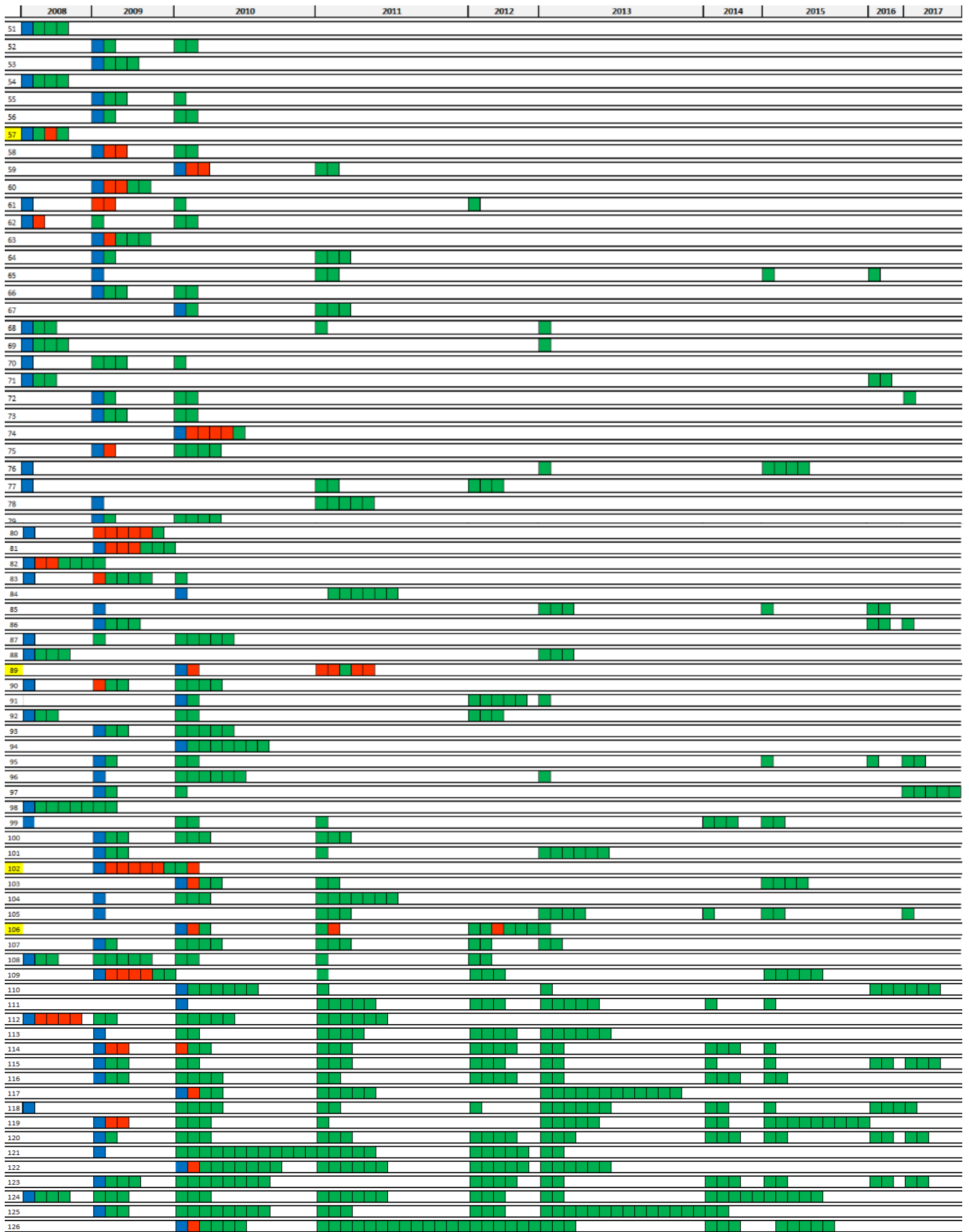


Figure n°11 : Dépistages des patients ayant présenté un (des) dépistage(s) de suivi négatif(s) 41

a) Patients ne répondant pas à la définition de « non excréteur »

i. Nombre de dépistages de suivi insuffisant

Pour 32 patients, le statut « non excréteur » n'a pas été obtenu car ils n'ont présenté qu'un seul dépistage négatif au cours de leur suivi. Pour seulement un tiers d'entre eux (11/32), ce dépistage était précédé d'un ou plusieurs prélèvement(s) positif(s), avec en moyenne 2 dépistages positifs (+/- 1).

Le dépistage négatif a été obtenu après un délai médian après la découverte du portage d'EfRG de 14.7 semaines (extrêmes : 1.6 - 276.3). Pour 13 patients, une antibiothérapie sélectionnant les EfRG était retrouvée au moment du dépistage ou dans les 6 mois précédent.

Après leur dépistage négatif, 30 patients n'ont plus été suivis (malgré une ou des RH supérieure(s) à 24 heures pour 13 patients), et 2 patients ont présenté à nouveau un (des) prélèvement(s) positif(s) [voir IV)C)3)d)].

ii. Délai de suivi < 3 mois

94 patients ont donc bénéficié de plusieurs dépistages de suivi négatifs.

Cependant, 7 patients sont concernés par des dépistages négatifs réalisés dans un délai inférieur à 3 mois après le dernier dépistage positif. Ceci ne leur permet pas d'être considérés comme « non excréteurs ». On retrouve 2 dépistages négatifs pour 6 patients et 7 dépistages négatifs pour 1 patient.

Ces 7 patients n'en demeurent pas moins une cohorte intéressante. En effet, malgré un suivi inférieur à 3 mois depuis la découverte du portage, seuls 2 patients ont obtenu des dépistages positifs (2 dépistages chacun), avant d'obtenir leur premier dépistage négatif.

4 patients ont reçu une antibiothérapie sélectionnant les EfRG au cours de leur suivi, parmi lesquels un patient répond aux critères du statut « négatif » [voir IV)C)3)c)]. En effet, on retrouve pour ce patient un dépistage négatif à J7 d'un traitement par ceftriaxone. Pour les 3 autres patients, l'antibiothérapie n'a pas été suivie de dépistage entre J2 et J7.

2 patients ont été réhospitalisés pendant une durée supérieure à 24 heures après leur dernier dépistage et auraient pu bénéficier d'un suivi. 1 autre patient a présenté un dépistage positif entre les 2 dépistages de suivi négatifs [(voir IV)C)3)d)].

b) Patients répondant à la définition de « non excréteur » (84)

i. Contexte

86 patients répondent à la définition établie par les HUS. Cette partie s'intéresse aux 84 patients qui n'ont pas présenté par la suite de nouveau(x) dépistage(s) de suivi positif(s). Les 2 patients qui répondent à ce cas de figure seront étudiés ultérieurement [voir IV)C)3)d)].

Le dépistage validant le statut « non excréteur » a été obtenu en moyenne après 2.5 dépistages de suivi (+/- 0.8) et un délai médian depuis la découverte du portage d'EfRG de 49.8 semaines (extrêmes : 12.7 - 359).

Avant l'obtention du statut « non excréteur », 17 patients ont eu un ou plusieurs dépistage(s) positif(s) (en moyenne : 1.7 +/- 1). Les 67 autres patients n'ont pas eu d'autre dépistage positif que celui de la découverte du portage.

Le statut « non excréteur » a été obtenu pour la plupart des patients (74/84) dès le deuxième dépistage de suivi négatif (celui-ci ayant été réalisé plus de 3 mois après la découverte du portage d'EfRG).

ii. Antibiothérapie au moment du dépistage validant le statut « non excréteur »

On retrouve une antibiothérapie au moment du dépistage ou dans un délai de 6 mois précédant le dépistage validant le statut « non excréteur » pour 45.2% des patients (38/84) avec une antibiothérapie sélectionnant les EfRG dans 65.8% (25/38) des cas. Seuls 3 patients ont bénéficié d'un dépistage entre J2 et J7 post antibiothérapie et ont obtenu le statut « négatif » avant (1 patient) ou en même temps (2 patients) que le statut « non excréteur ».

iii. Bilan du suivi après obtention du statut « non excréteur »

- 82.1% des patients (69/84) ont eu des dépistages de suivi après avoir obtenu le statut « non excréteur », tous revenus négatifs (500 dépistages au total, médiane : 4 ; extrêmes : 1 – 32). Le délai médian entre le dépistage validant le statut « non excréteur » et le dernier dépistage réalisé est de 120.7 semaines (extrêmes : 1 – 428.9). 40 patients ont reçu au moins un traitement comportant une molécule sélectionnant les EfRG après obtention du statut « non excréteur », mais seuls 17 patients ont bénéficié d'un dépistage post-antibiothérapie et obtenu le statut « négatif » [voir IV)C)3)c)].

- Les 15 autres patients n'ont plus été suivis: 6 patients sont décédés, 4 n'ont pas été réhospitalisés et 5 l'ont été sans qu'aucun dépistage ne soit réalisé.

c) Patients répondant à la définition de « négatif » (23)

23 patients de la cohorte globale répondent à la définition du patient « négatif » du CClin Est.

i. Contexte

Le dépistage validant le statut « négatif » a été obtenu après un délai médian de 172.4 semaines (extrêmes : 3.3 – 473.3) après la découverte du portage d'EfRG, et a été précédé de 1 à 21 dépistage(s) de suivi (médiane : 4).

Avant le prélèvement validant le statut « négatif », 8 patients ont eu un ou plusieurs dépistage(s) positif(s) (médiane : 1, extrêmes : 1 - 4) et 21 patients, au moins un dépistage négatif (médiane : 5, extrêmes : 1 - 21).

Tous les patients ont été hospitalisés au moins une fois au CHBB dans les 6 mois précédant leur « négativation » et 15 patients ont reçu au moins un traitement antibiotique (en moyenne : 1.7 antibiotiques +/- 0.8). Au cours des épisodes infectieux, 8 patients ont reçu au moins une molécule de la liste établie par le CClin Est.

ii. Statut « non excréteur » ?

Les 23 patients se répartissent comme suit :

- 17 patients ont obtenu le statut « non excréteur » auparavant, avec un délai médian de 130 semaines (extrêmes : 1 - 390.3) entre le dépistage validant le statut « non excréteur » et celui validant le statut « négatif ».
A noter que le statut « négatif » aurait pu être obtenu plus tôt pour 5 patients, qui avaient reçu auparavant une antibiothérapie sélectionnant les EfRG, celle-ci n'ayant malheureusement pas été suivie d'un dépistage de contrôle entre J2 et J7 post-antibiothérapie.
- 1 patient a obtenu le statut « négatif » avant le statut « non excréteur ».
- 2 patients ont obtenu le statut « négatif » en même temps que le statut « non excréteur ».
- 3 patients n'ont pas obtenu le statut « non excréteur ». L'un des patients a bénéficié de 7 dépistages de suivi négatifs mais ceux-ci ont été réalisés dans

un délai inférieur à 3 mois par rapport à la date de découverte du portage. Il a obtenu le statut « négatif » lors du 4^{ème} dépistage de suivi. Pour deux autres, la « négativation » n'a été ni précédée ni suivie d'autre dépistage négatif.

iii. Antibiothérapie au moment de la « négativation »

Le graphe ci-dessous présente le traitement antibiotique qui a permis l'obtention du statut « négatif ». Il s'agissait d'une monothérapie pour 95.7% des patients (22/23).

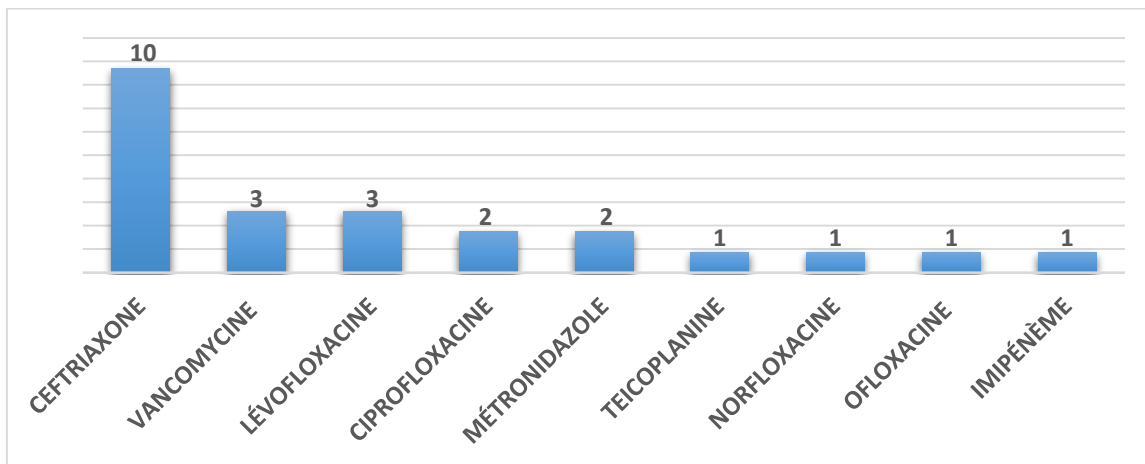


Figure n°12 : Antibiothérapie au moment de la « négativation »

iv. Suivi et antibiothérapie post « négativation »

Après le prélèvement validant le statut « négatif » :

- 16 patients ont eu des dépistages de suivi (médiane : 3.5, extrêmes : 1 – 18), tous revenus négatifs. Le recul médian de suivi microbiologique post « négativation » est de 32.8 semaines (extrêmes : 1.4 – 211.3). Parmi eux, 5 patients ont reçu une antibiothérapie après « négativation ». Dans la totalité des cas celle-ci faisait appel à au moins un antibiotique sélectionnant les EfRG. Aucun patient n'a présenté de nouveau dépistage positif. 8 patients sont décédés, et des RH récentes (2017) ont été retrouvées pour 3 patients.
- 7 patients n'ont plus été suivis après « négativation » : 4 sont décédés et 3 n'ont pas été réhospitalisés. A noter que 2 des 7 patients n'avaient obtenu que des dépistages positifs avant d'être « négativés ».

d) Patients ayant présenté à nouveau un (des) dépistage(s) positif(s) à EfRG

5 patients (4 hommes et 1 femme) ont présenté à nouveau un (des) dépistage(s) positif(s) à EfRG, après un ou plusieurs dépistage(s) négatif(s). 3 patients étaient porteurs du gène *Van B*, et 2 du gène *Van A*.

La figure ci-dessous présente les résultats chronologiques des dépistages pour ces 5 patients :

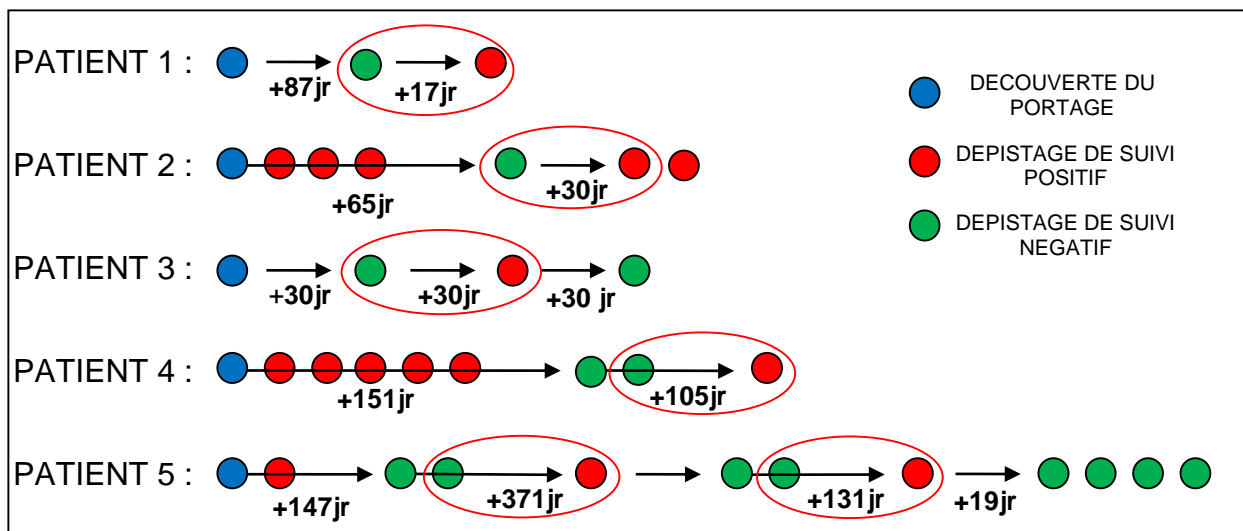


Figure n°13 : Suivi des patients ayant présenté à nouveau un (des) dépistage(s) de suivi positif(s)

L'analyse du suivi de ces patients révèle une grande variabilité concernant :

- Le nombre total de dépistages de suivi : il varie de 2 à 11 avec une moyenne de 6 dépistages par patient.
- Le délai entre la découverte du portage et l'obtention du premier dépistage négatif : de 30 à 151 jours (médiane : 87 jours).
- La durée totale du suivi microbiologique : de 8.7 à 123.4 semaines (médiane : 18). Les 5 patients sont décédés entre 2008 et 2011.
- Le service et la date de RH au moment où un nouveau dépistage positif a été identifié : SSR pour les patients 2 et 3 (l'un en 2008, l'autre en 2011), chirurgie viscérale pour les patients 1 et 4 (l'un en 2008, l'autre en 2010) et endocrinologie pour le patient 5 (2011 et 2012).
- Le statut des patients : les patients 1, 2 et 3 n'étaient pas considérés comme « non excréteurs » avant de présenter à nouveau un dépistage positif. Le patient

4 avait obtenu le statut « non excréteur » et n'a plus bénéficié de dépistage par la suite. Le patient 5 a obtenu le statut « non excréteur » à 2 reprises. A noter qu'aucun des patients n'avait obtenu le statut « négatif ».

- L'antibiothérapie : pour les patients 1, 3 et 4, il n'y a eu aucune instauration d'antibiothérapie entre le dépistage négatif et le nouveau dépistage positif. Le patient 2 a reçu de nombreux traitements antibiotiques depuis la découverte du portage d'EfRG (céphalosporines, imidazolés, pénèmes, glycopeptides). Il a été traité par imipénème avant le nouveau dépistage positif, puis par vancomycine. Concernant le patient 5, les 2 dépistages à nouveau positifs qui ont succédé à 2 dépistages négatifs ont été réalisés sous antibiotiques (le premier sous amoxicilline/acide clavulanique et le second sous ceftriaxone).

D. FOCUS SUR LES PATIENTS HEMODIALYSES

19 patients ont été suivis en HD entre 2008 et 2017. Ces patients appartiennent à la cohorte épidémique de 2008 qui a débuté dans le service de néphrologie-rhumatologie, et présentent tous un type de résistance *Van B*. L'âge moyen au moment de la découverte du portage était de 69 (+/- 13.2) ans.

Ces patients nous intéressent tout particulièrement car ils ont bénéficié d'un long suivi microbiologique, avec un recul médian de 224.3 semaines (extrêmes : 25.6 – 453.6) depuis la date de découverte du portage d'EfRG.

On compte en moyenne pour ces patients 12 (+/-9) RH et 14.6 (+/-11) dépistages de suivi depuis la découverte du portage d'EfRG. On dénombre au total 277 dépistages de suivi, dont 97.5% (270/277) sont revenus négatifs, la plupart des patients (17/19) n'ayant pas eu d'autre dépistage de suivi positif que celui de la découverte du portage. Aucun patient n'a présenté de nouveau dépistage positif depuis l'identification du premier dépistage négatif.

Tous les patients ont obtenu le statut « non excréteur », après un délai médian depuis la découverte du portage de 25.6 semaines (extrêmes : 18.3 - 96).

Au cours de leur suivi, 94.7% des patients (18/19) ont présenté des épisodes infectieux, avec en moyenne 2.8 (+/-2) épisodes. Les 18 patients ont reçu des antibiotiques appartenant à la liste établie par le CClin Est. Pourtant, seuls 4 patients répondent aux critères de « négativation », les autres patients n'ayant pas bénéficié d'un dépistage entre J2 et J7 post-antibiothérapie.

Au 31 décembre 2017, 15 patients sont décédés, 1 patient n'a plus été suivi en dialyse au CHBB, et 3 patients sont toujours accueillis dans le service de dialyse 3 fois par semaine. Les 3 patients sont pris en charge aux mêmes séances et par le même personnel soignant.

V. DISCUSSION

A. METHODES ET BIAIS

1. Prélèvement et technique d'analyse

Plusieurs facteurs peuvent influencer l'interprétation d'un dépistage :

a) La technique de prélèvement

Au CHBB, la détection des EfRG est réalisée principalement à partir d'un écouvillonnage rectal, le prélèvement de selles étant plus difficile à analyser au laboratoire. Une étude d'Agata *et al.* a montré que cette technique présente une sensibilité moindre (environ 58%) par rapport au prélèvement de selles, et qu'elle varie selon la densité d'EfRG dans les selles (39) ce qui constitue un premier risque de faux négatifs.

b) Les modalités de prélèvement

La détection d'un EfRG est conditionnée par la qualité du prélèvement, il est indispensable que l'écouvillon soit souillé visuellement. Or, ce paramètre est difficile à contrôler, étant donné que la technique de prélèvement n'est pas standardisée (le prélèvement peut être réalisé par le soignant ou par le patient lui-même).

c) La technique d'analyse

Les porteurs ont été identifiés à partir des techniques d'analyse disponibles, différentes en fonction des périodes. Même si la méthode de mise en culture reste la technique de référence, elle présente un défaut de sensibilité et expose à un risque de faux négatifs non négligeable (certains patients ont pu, à tort, être considérés comme non porteurs d'EfRG).

A partir de mars 2009, l'utilisation de la PCR a permis d'affiner la sensibilité. Bien qu'elle présente un risque de faux positifs, elle est systématiquement complétée par une mise en culture en cas de résultat positif (35).

2. Recensement des dépistages

Deux sources ont été utilisées pour le recueil des dates et des résultats des prélèvements de suivi :

- Pour les prélèvements effectués entre 2008 et 2010, l'ancien logiciel du laboratoire n'étant plus accessible, le recensement s'est basé sur les données du tableau de suivi du laboratoire, en partage avec l'EOH, et des informations contenues dans les documents papiers tenus et régulièrement mis à jour par l'EOH à l'époque. On ne peut cependant exclure l'hypothèse que certains prélèvements n'aient pas été recensés (oubli de saisie).
- Pour les prélèvements effectués à partir de 2010, leurs dates et résultats ont été intégrés au logiciel Cyberlab®, ce qui a facilité et garanti l'exhaustivité du recueil.

3. Données sur l'antibiothérapie

Le recueil de données a été réalisé à partir des DPI et des dossiers papiers.

Plusieurs éléments ont rendu l'accès aux prescriptions d'antibiotiques complexe : pas de prescription informatisée jusqu'en 2010, comptes rendus d'hospitalisation non exhaustifs, défaut de traçabilité dans les dossiers papiers, durée de traitement pas toujours détaillée etc... Afin de préciser certaines données, il a été nécessaire de s'appuyer sur les courriers de sortie, les avis des infectiologues et les prescriptions informatisées si celles-ci étaient disponibles.

De plus, l'accès aux éventuelles antibiothérapies initiées en dehors de l'établissement est complexe compte tenu de l'ancienneté de l'épidémie. Dans le cadre de notre étude, nous avons pris en compte les traitements antibiotiques prescrits au sein du CHBB, ainsi que ceux instaurés en ville ou dans d'autres établissements uniquement si ceux-ci étaient précisés dans le dossier patient. Il est possible que l'antibiothérapie ait été sous-estimée pour certains patients.

4. Définition d'un patient « non excréteur »

Le CClin Est propose de considérer un patient « non excréteur » après 3 prélèvements mensuels consécutifs négatifs (32).

Dans le cadre de notre étude, nous avons décidé d'utiliser la définition établie par les HUS, légèrement différente, puisque celle-ci se base sur l'obtention de minimum 2 dépistages négatifs, dont l'un au moins doit être réalisé plus de 3 mois après le dernier dépistage positif (31).

Concernant la cohorte des patients hémodialysés, le guide du CClin Est recommande un prélèvement de contrôle toutes les 2 semaines. A partir de 6 prélèvements négatifs

consécutifs (soit pendant 3 mois), le patient peut être considéré comme « non excréteur ». Or dans notre établissement, le suivi microbiologique de ces patients se base depuis 2012 sur un prélèvement tous les 6 mois environ. Les conditions établies par le CClin Est ne sont donc pas applicables.

Dans notre étude, nous avons considéré que les patients hémodialysés répondent aux mêmes critères que les autres patients pour l'obtention du statut « non excréteur ». La même démarche était utilisée aux HUS.

B. RESULTATS DE L'ETUDE

Cette étude a permis d'avoir un recul satisfaisant (environ une décennie) sur le suivi des patients identifiés porteurs d'EfRG au cours de la période épidémique de 2008-2010.

1. Epidémiologie

Le CNR de Caen, spécialisé dans la résistance aux antibiotiques, décrit dans son rapport de 2008 les caractéristiques des souches d'ERG adressées par les hôpitaux français (13). Il évoque, entre 2006 et 2008, une majorité de souches appartenant à l'espèce *E.faecium*, avec un gène de résistance de type *Van A* majoritaire. Il précise que l'année 2008 a été marquée par la diffusion des EfRG de type *Van B* dans plusieurs Centres Hospitaliers (CH) du Nord de la France, dont le CHBB. Les données épidémiologiques du rapport de l'InVS de 2001 – 2013 (34) confirment la proportion élevée d'EfRG de type *Van A* (72%). Lors de la deuxième vague épidémique (en 2010) la souche retrouvée était donc comparable à celle observée au niveau national.

Le ratio infecté / colonisé du CHBB est très faible (2/201), bien inférieur à celui observé au niveau national entre 2003 et 2013 (0.27), ce qui signifie que le nombre de patients colonisés est particulièrement important. Cela peut s'expliquer par la mise en place d'une campagne de dépistage très importante au CHBB au moment de l'épidémie. La mise en place de deux enquêtes de prévalence, ainsi que le dépistage ciblé des patients hospitalisés dans les services à risque à leur entrée au moment de la reprise de l'épidémie (septembre 2008) a pu contribuer à identifier davantage de patients porteurs.

2. Perdus de vue

En dehors des patients pris en charge en HD et en néphrologie-rhumatologie (en période post-épidémique), les patients porteurs d'EfRG n'ont pas bénéficié de dépistages systématiques, ceux-ci ont été réalisés lors des réadmissions, en fonction du système d'alerte existant, ce qui explique la grande variabilité dans le suivi des patients de la cohorte.

51 patients n'ont bénéficié d'aucun dépistage de suivi. Pour 31 d'entre eux, cela s'explique par l'absence de RH, et pour 10 autres par une (ou des) RH de durée inférieure à 24 heures, et pour lesquelles on admet qu'aucun dépistage ne soit réalisé. 10 patients n'ont donc pas bénéficié de dépistage de suivi malgré une (ou des) RH supérieure(s) à 24 heures, dont une seule ayant eu lieu après la mise en place de l'identification « porteur BHRe » sur Crossway®. En effet, la plupart des RH concerne l'année 2009. A cette époque, l'EOH privilégiait le contrôle de l'épidémie et le dépistage des patients contacts, ce qui explique que la plupart des RH des patients déjà connus porteurs d'EfRG n'aient pas été accompagnées d'un dépistage d'entrée.

L'identification de leur statut « porteur BHRe » sur Crossway® à partir de 2015 a nettement amélioré et facilité le dépistage en cas de réadmission des patients.

3. Suivi des patients

a) Patients n'ayant pas présenté de dépistage négatif

Concernant les 24 patients n'ayant eu que des dépistages positifs à EfRG, ceux-ci ont été exposés à différents facteurs qui ont pu contribuer à prolonger leur portage d'EfRG :

- Les dépistages ont été réalisés en pleine période épidémique, avec la proximité de patients porteurs d'EfRG (forte pression de colonisation).
- Certaines RH ont eu lieu dans des services à risque (réanimation / néphrologie-rhumatologie).
- Les patients sont concernés par des multiples RH et / ou des RH de longue durée.
- La majorité des patients (19/24) ont reçu un traitement antibiotique entre la découverte de leur portage et les dépistages positifs qui ont suivi.

Toutefois, aucun des patients n'a bénéficié d'un suivi à long terme, et leur nombre de dépistages de suivi reste limité (malgré des RH supérieures à 24 heures pour 10 patients). L'hypothèse que ces patients auraient présenté des dépistages négatifs s'ils avaient bénéficié d'un suivi microbiologique plus long et plus important est à envisager.

b) Patients « non excréteurs »

Concernant les 126 autres patients, à l'exception de 5 patients qui ont présenté à nouveau un (des) dépistage(s) de suivi positif(s), tous les dépistages réalisés se sont avérés négatifs à partir de 2011 (soit après la période épidémique).

Étant donné que le statut « non excréteur » dépend du nombre et du délai de réalisation des dépistages de suivi, nous pouvons supposer qu'avec des dépistages supplémentaires, les patients n'ayant eu qu'un seul dépistage négatif et ceux ayant eu 2 dépistages négatifs dans un intervalle de temps inférieur à 3 mois après la découverte du portage d'EfRG auraient pu répondre aux critères du patient « non excréteur ». Cette remarque s'applique notamment aux patients qui n'ont pas été suivis malgré des RH supérieures à 24 heures.

Beaucoup d'études s'intéressent à la décolonisation spontanée des patients. Dans une revue de la littérature, Walensky *et al* (40) ont retrouvé des durées de portage très variables (de 1 à 43 semaines) selon les études, avec une durée médiane de 26 semaines (environ 6 mois). Des dépistages positifs au-delà de ce délai ont été retrouvés pour 11 patients de notre cohorte, dont 6 ont présenté par la suite un (des) dépistage(s) négatif(s), les autres n'ayant plus été suivis.

Dans notre étude, le délai médian d'excrétion est plus important (49.8 semaines) que dans la littérature. Ceci peut s'expliquer par une grande disparité dans le suivi des patients, à cause de l'absence de RH pendant de longues périodes et un défaut de suivi lors du retour à domicile. En ne prenant en compte que les patients hémodialysés (pour lesquels les dépistages sont plus rapprochés), le délai est plus petit (25.6 semaines), comparable à celui retrouvé dans la littérature.

c) Patients ayant présenté à nouveau un (des) dépistage(s) positif(s) à EfRG

5 patients de notre cohorte ont présenté à nouveau un (ou des) dépistage(s) positif(s) avec la même souche d'EfRG, malgré un ou plusieurs dépistage(s) précédent(s) négatif(s). Les 5 patients ont des profils très différents (âge, sexe, type de souche

identifiée, année de découverte du portage, nombre et service de RH, antibiothérapie). L'obtention de nouveaux prélèvements positifs après des prélèvements négatifs chez ces patients justifie le caractère discontinu du portage d'EfRG.

On ne peut écarter l'hypothèse d'un « faux négatif » pour 3 des 5 patients (patients 1, 2 et 3), pour lesquels un seul dépistage négatif avait été obtenu entre les 2 dépistages positifs.

2 patients retiennent notre attention : le patient 4 qui avait obtenu le statut « non excréteur » avant de présenter à nouveau un dépistage positif, sans notion d'antibiothérapie, et le patient 5 qui a présenté à 2 reprises un dépistage à nouveau positif. Ce dernier avait bénéficié de plusieurs lignes d'antibiothérapie, avec des antibiotiques sélectionnant les EfRG.

Cependant, le suivi microbiologique de ces 5 patients est limité : ils n'ont eu que 6 dépistages de suivi en moyenne et sont tous décédés avant 2012.

C. LA NOTION DE « NEGATIVATION » DU CCLIN EST

1. Quand parler de patient « négatif » ?

Un dépistage négatif ne traduit pas forcément l'absence d'EfRG au niveau digestif mais le fait que leur densité est trop faible pour être détecté par les techniques d'analyse usuelles. En supposant qu'une antibiothérapie réputée sélectionnant les EfRG augmente leur densité au niveau digestif, ce qui les rendrait à nouveau détectables, l'obtention d'un dépistage négatif post-antibiothérapie s'interprète par l'absence résiduelle d'EfRG au niveau digestif.

Notre étude, conformément à la définition du « patient négatif » proposée par le CCLin Est, a pris en compte les patients ayant reçu un traitement par un (ou des) antibiotique(s) de la liste établie, pendant une durée de 5 jours minimum, suivi d'un dépistage négatif entre J2 et J7 après la fin de l'antibiothérapie.

23 patients de notre cohorte répondent à ces critères, et pourraient être considérés comme « négatifs ». Le contexte infectieux n'a pas toujours pu être établi, à cause d'une perte d'information lié au caractère rétrospectif de l'étude. Cela ne remet pas en question le statut « négatif » des patients. Le délai des 5 jours d'antibiothérapie est confirmé dans l'étude d'Agata *et al* qui démontre qu'à partir de 5 jours

d'antibiothérapie, la densité d'EfRG retrouvée dans les selles est beaucoup plus élevée qu'après seulement 3 à 4 jours de traitement (39).

Concernant le délai de réalisation du dépistage, dans l'étude réalisée aux HUS (31) (41), la « négativation » de certains patients a été validée malgré un dépistage de suivi réalisé « hors délai ». Les HUS considèrent qu'il existe un délai acceptable pour le dépistage de contrôle, qui doit être adapté au cas par cas.

Aucun des patients « négatifs » de notre cohorte n'a présenté de nouveau dépistage positif malgré un suivi bactériologique post -« négativation » médian de 32.8 semaines. Ce recul paraît suffisant pour avoir une idée du devenir des patients. L'étude des HUS a mis en évidence que 2 patients « négatifs » ont par la suite présenté de nouveaux dépistages positifs à EfRG, mais avec une souche différente (en faveur d'une nouvelle contamination). Le CHU de Nancy, qui a également appliqué les recommandations du CClin Est, n'a retrouvé aucun cas secondaire malgré la levée des PCC pour les patients « négatifs ». (42)

Ces données constituent un argument pour justifier l'hypothèse selon laquelle un patient porteur de BHRé peut, en respectant certains critères, être considéré comme définitivement « négatif ».

2. Limites de la définition du CClin Est

a) Concernant les dépistages

En ne prenant en compte que les critères de « négativation » établis par le CClin Est, un patient qui présente un ou plusieurs dépistages positifs, qui reçoit ensuite une antibiothérapie sélectionnant les EfRG suivi d'un dépistage négatif (entre J2 et J7 post-antibiothérapie) est considéré « négatif », même s'il ne bénéficie d'aucun suivi microbiologique par la suite.

Certains des patients de notre cohorte ont présenté depuis plusieurs années de nombreux dépistages négatifs (jusqu'à 34). Ils ne répondent pas pour autant au statut de patient « négatif », soit parce qu'ils n'ont pas reçu d'antibiothérapie sélectionnante pour les EfRG, soit parce que malgré l'administration d'une antibiothérapie sélectionnante, aucun dépistage n'a été réalisé entre J2 et J7 post-antibiothérapie. C'est le cas pour 23 patients de la cohorte des « non excréteurs » (dont 14 patients hémodialysés) pour lesquels le statut « négatif » aurait potentiellement pu être confirmé s'ils avaient bénéficié d'un dépistage entre J2 et J7 post-antibiothérapie.

A contrario, 2 patients répondent à la définition du patient « négatif » alors qu'ils n'ont obtenu que des dépistages positifs avant la « négativation » et n'ont plus été suivis par la suite.

La « négativation » n'inclut donc pas de notion de délai de suivi, ni de nombre minimal de dépistages négatifs à obtenir, et ne tient pas compte d'un délai minimal entre le dernier dépistage positif et le dépistage qui valide le statut « négatif ».

D'autre part, un patient peut être considéré « négatif » indépendamment du statut « non excréteur ». C'est le cas pour certains patients de notre cohorte : 1 patient a obtenu le statut « non excréteur » après la « négativation » et 3 patients « négatifs » n'ont jamais obtenu le statut « non excréteur ». Ces chiffres pourraient être sous-estimés : en effet, 16 patients qui n'ont pas obtenu le statut « non excréteur » ont reçu une antibiothérapie sélectionnant les EfRG sans bénéficier de dépistage de suivi entre J2 et J7 post-antibiothérapie. Il nous paraît judicieux cependant que l'obtention du statut « non excréteur » soit un prérequis à celle du statut « négatif ».

b) Concernant l'antibiothérapie

La liste des antibiotiques « sélectionnant » les EfRG établie par le CClin Est est constituée des C3G injectables, des carbapénèmes, des fluoroquinolones, des glycopeptides et des nitroimidazolés. De nombreuses études s'intéressent à l'impact des antibiotiques sur l'acquisition d'un ERG et sont très controversées (29). Certaines confirment que l'administration de ces antibiotiques augmente le risque de portage d'EfRG au niveau digestif.

Cependant, plusieurs questions peuvent être soulevées :

- La liste proposée est-elle exhaustive?

En effet, les antibiotiques appartenant à une même famille ne présentent pas les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques : au sein des C3G par exemple, la ceftriaxone est éliminée de façon plus importante dans les fèces que les autres molécules de la même classe. D'autre part, une molécule n'a pas le même impact sur la flore digestive selon la voie d'administration. Le rôle de la vancomycine dans l'émergence des ERG a été décrit surtout après une administration orale (29).

D'autre part, cette liste est remise en cause dans l'étude de Donskey *et al* (43) qui met en évidence que les antibiotiques ayant une action sur la flore anti-anaérobie (l'amoxicilline / acide clavulanique, la pipéracilline / tazobactam, les carbapénèmes, la

céfoxitine, le métronidazole, la clindamycine, la ceftriaxone, et la vancomycine) ont tendance à augmenter la densité d'ERG dans les selles, alors que ce n'est pas le cas pour les autres antibiotiques, notamment les fluoroquinolones.

- Un patient porteur d'un EfRG de type *Van B* (qui confère une résistance uniquement à la vancomycine) peut-il être considéré « négatif » après un traitement par teicoplanine ?

Le guide du CClin Est n'apporte pas de précision sur ce cas de figure, et nous ne l'avons pas rencontré dans notre étude (le patient qui s'est « négativé » sous teicoplanine était porteur d'un EfRG de type *Van A*).

- Par extrapolation, quelle conclusion apporter en cas de dépistage négatif après une antibiothérapie sélectionnant les EfRG en association avec d'autres antibiotiques qui sont actifs sur les EfRG ? L'obtention d'un dépistage négatif se traduit-elle réellement par la « négativation » du patient ?

Tous ces éléments peuvent amener à reconsidérer la liste des antibiotiques sélectionnant les ERG.

D. POINT SUR LES RECOMMANDATIONS NATIONALES

La notion de « négativation » est propre au CClin Est et n'est pas évoquée dans les recommandations du HCSP de 2013 (voir Annexe 2). On y retrouve cependant 2 notions :

- Après 3 dépistages consécutifs négatifs, les PCC sont maintenues mais il est possible d'espacer les dépistages.
- Des dépistages négatifs réalisés sous antibiothérapie peuvent être suivis d'une décision de levée des PCC et d'arrêt des dépistages de façon collégiale avec l'EOH.

Ces recommandations posent des interrogations :

- Après l'obtention de 3 dépistages négatifs consécutifs, à quelle fréquence est-il nécessaire de réaliser des dépistages ?
- Quelle antibiothérapie est concernée ?
- Combien de dépistages sont nécessaires avant de lever les PCC et d'interrompre le suivi microbiologique ?

Actuellement, la politique de suivi des porteurs BHRé diffère d'un établissement de santé à l'autre. En effet, l'interprétation des recommandations est laissée à l'appréciation de chaque EOH.

E. PLACE DE LA DECOLONISATION

Pour tenter de réduire le portage d'ERG au niveau digestif, une des méthodes consiste à administrer des antibiotiques et / ou des probiotiques. Malgré les nombreux protocoles existants pour tenter de décontaminer les patients porteurs d'ERG au niveau digestif, aucune des méthodes n'a pour le moment fait ses preuves à moyen et long terme.

A titre d'exemple, en 2005, le CHU de Nancy, en pleine épidémie d'ERG, a mis en place un protocole de tentative de décolonisation chez 39 porteurs (44). La méthode consistait en l'administration d'antibiotiques (pristiniamycine et / ou streptomycine) per os. L'étude met en évidence un taux de réussite de décolonisation de 62%. Après un délai moyen de 23 jours, 39% des patients ont présenté à nouveau des dépistages de suivi positifs à ERG.

Cette étude met en évidence d'une part l'absence d'efficacité durable de la décolonisation, et d'autre part, l'acquisition par la souche épidémique d'une résistance à ces antibiotiques quelques mois plus tard. Au CHBB, aucun patient n'a été concerné par une tentative de décolonisation. Le recours à cette méthode n'est actuellement pas recommandé au niveau international.

D'autre part, des études récentes s'intéressent à la transplantation de microbiote fécal pour « décoloniser » les patients porteurs de BHRé (45). Pour le moment, la seule indication validée est l'infection récidivante à *Clostridium difficile*.

F. REFLEXION SUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS E_fRG au CHBB

1. BMR et BHRé, 2 politiques différentes

Au CHBB, la conduite à tenir vis-à-vis des patients porteurs de BMR ou de BHRé est décrite dans la procédure interne de l'établissement et validée institutionnellement.

La prise en charge des patients porteurs de BHRé est beaucoup plus stricte que celle des patients BMR :



	PATIENT BMR 	PATIENT BHRé 
Découverte du portage / infection en cours d'hospitalisation	-PCH + chambre individuelle -Maintien des PCH jusqu'à la sortie sauf SSR-USLD* : jusqu'à obtention de 2 dépistages négatifs à 1 semaine d'intervalle	-PCH spécifiques BHRé + chambre individuelle + personnel dédié -Dépistage des autres patients de l'UF
Réadmission du patient	-PCH + chambre individuelle -Dépistage d'entrée (rectal/nasal/pharyngé) →Si positif : Maintien des PCH jusqu'à la sortie sauf SSR-USLD : jusqu'à obtention de 2 dépistages négatifs à 1 semaine d'intervalle →Si négatif : levée des PCH pour cette hospitalisation	-PCH + chambre individuelle -Dépistage d'entrée (rectal) →Si positif : Dépistage hebdomadaire des autres patients du service →Si négatif : Pas de dépistage des autres patients, maintien des PCH durant toute la durée de l'hospitalisation
Maintien du statut sur Crossway® (alerte DPI)	Un an	A vie

Tableau n°3: Prise en charge des patients porteurs de BMR et de BHRé au CHBB
(USLD* : Unité de soins longue durée)

2. Faut-il maintenir définitivement les précautions spécifiques pour les patients porteurs connus de BHRé ?

Les recommandations actuelles stipulent qu'il faut considérer un porteur BHRé comme définitivement colonisé. Les patients de notre cohorte bénéficient donc tous de la mise en place des précautions spécifiques pour BHRé à chacune de leur RH, sans distinction de leur statut « non excréteur » ou « négatif ».

En plus de l'impact psychologique néfaste sur le patient (46), les précautions spécifiques pour les BHRe entraînent des contraintes :

- Humaines : charge de travail, anxiété.
- Financières : surcoûts générés par la réalisation des dépistages, la mise en place de matériel et de personnel dédiés ; pertes dues à l'occupation des chambres doubles par les patients colonisés qui doivent être mis en chambre seuls.
- Organisationnelles : isolement des patients en chambre, contraintes liées à la mise en place des PCH, perte de chance pour le patient.

Pour gérer toutes les problématiques engendrées par une épidémie à ERG, certains établissements ont décidé de réadapter les recommandations du HCSP. C'est le cas du CHU de Toulouse, où une réflexion a été menée sur l'importance de maîtriser la diffusion des BHRe tout en s'adaptant aux contraintes budgétaires et au manque de ressources auquel fait face l'établissement (9). Les recommandations officielles ont été « allégées » : ainsi, un patient découvert porteur de BHRe conserve son statut un an, au-delà duquel, après un dépistage négatif, il n'est plus considéré porteur et les PCH sont levées.

Au sein de notre cohorte, seuls 2 patients ont présenté des dépistages positifs dans un délai supérieur à 1 an après la découverte du portage. On retrouve pour les 2 patients de nombreuses RH dans des services à risque, et une notion d'antibiothérapie multiple pour l'un des 2 patients. Si l'on avait appliqué la même politique que celle des patients BMR, en les dépistant lors de leur réadmission, cela aurait été sans conséquence étant donné que pour les 2 patients, le statut porteur BHRe aurait été prolongé : en effet, le premier patient n'a eu que des dépistages positifs pendant un an, et le second patient appartient à la cohorte des patients qui ont présenté à nouveau un (des) dépistage(s) positif(s)). Ces patients auraient donc bénéficié d'un suivi plus long.

En Suisse, au CH de Lausanne, en l'absence de recommandations nationales, il a été décidé d'éliminer de la liste des patients relevant d'une prise en charge spécifique BHRe, les patients négatifs 2 ans après le dernier prélèvement positif, sous réserve d'avoir 3 dépistages négatifs à 1 mois d'intervalle au minimum, et en l'absence d'un traitement antibiotique susceptible d'être efficace sur les BHRe. Le 3^{ème} dépistage doit être réalisé à partir d'un prélèvement de selles et non d'un écouvillon rectal afin d'optimiser la sensibilité du prélèvement.

D'autre part, l'utilité du maintien des PCH pour les patients porteurs d'ERG est actuellement remise en cause aux USA. Marra *et al* ont réalisé une méta analyse à partir de l'expérience de différents établissements qui ont décidé de lever les PCH pour les patients porteurs d'ERG (hors période épidémique) (47). L'interruption des PCH n'a pas provoqué d'augmentation du taux d'infections à ERG. Une autre étude de Mutters *et al.* propose d'adapter les mesures au contexte (26). Ainsi, l'application des PS suffirait en dehors d'une situation épidémique ou d'une hospitalisation dans un service à risque.

3. Proposition d'une modification de prise en charge des patients porteurs d'EfRG en cas de RH au CHBB

Au 31 décembre 2017, au moins 18 patients porteurs d'EfRG sont considérés comme « susceptibles d'être réhospitalisés au CHBB », dont 3 patients toujours suivis en HD, et 15 patients pour lesquels des RH ont été retrouvées au cours de l'année 2017. La prise en charge proposée est la suivante :

- Pour les 2 patients répondant aux critères de « négativation » : arrêt des précautions spécifiques BHRé et des dépistages de suivi et prise en charge identique à un patient standard.
- Pour les 11 patients ayant le statut « non excréteur » : prise en charge identique à celle des patients porteurs de BMR. En cas d'antibiothérapie intégrant un (ou des) antibiotique(s) sélectionnant les EfRG : réalisation d'un dépistage de suivi post-antibiothérapie. Si celui-ci est négatif, le patient sera considéré comme « négativé ».
- Pour les 5 patients restants n'ayant eu aucun ou un seul dépistage négatif (à cause d'un défaut de suivi lors des RH) : maintien des précautions spécifiques BHRé, et réalisation de dépistages de suivi pour adapter la conduite à tenir.

4. Nouvelles recommandations en cours ?

Cette étude s'inscrit pleinement dans l'actualité du domaine de l'hygiène hospitalière. En effet, une réactualisation des recommandations concernant le suivi des patients porteurs de BHRé est prévue au niveau national au cours de l'année 2019.

VI. CONCLUSION

La problématique concernant la prise en charge à long terme des patients porteurs connus d'ERG concerne de nombreux établissements de santé ayant été confrontés à une épidémie. La nécessité de prévenir la diffusion des ERG tient compte de plusieurs éléments : la part non connue des patients colonisés à ERG mais non dépistés qui peuvent constituer un réservoir participant à la dissémination des souches, le risque d'augmentation à long terme du nombre d'infections à ERG, et le transfert de résistance au SARM, germe très impliqué dans les infections hospitalières. Ce co-portage, bien que peu décrit actuellement, constitue une menace pour la santé publique. Toutes ces problématiques sont un argument qui justifie la nécessité de mettre en place des mesures pour limiter la diffusion des ERG.

Les recommandations nationales actuelles se sont avérées efficaces, comme le montre le maintien d'un faible taux de prévalence du portage d'ERG en France, mais elles posent des difficultés d'application pour les établissements de santé. Le concept « BHRé un jour, BHRé toujours » ne laisse pas la place à une réflexion qui tiendrait compte du profil de chaque patient et du recul bactériologique. Or, le suivi de notre cohorte épidémique de 2008-2010 semble remettre en cause ce concept : la quasi-totalité des dépistages de suivi réalisés après la période épidémique se sont avérés négatifs.

Le guide du CCLin Est de 2008 constitue un outil intéressant car il est le seul à proposer le concept de « négativation » d'un patient porteur d'ERG. Cependant, il soulève certains questionnements. D'une part, la liste des antibiotiques sélectionnant les ERG demande à être réévaluée, notamment concernant la place des fluoroquinolones et des molécules possédant une activité anti-anaérobie, ce qui pourrait faire l'objet d'une étude ultérieure. D'autre part, il nous paraît judicieux d'intégrer davantage de critères pour affirmer le statut « négativé » d'un patient :

- Obtention préalable du statut « non excréteur ».
- Prise en compte de l'antibiothérapie concomitante pouvant « masquer » le portage d'ERG.
- Obtention de dépistages de suivi négatifs supplémentaires, à distance de l'antibiothérapie.

La possibilité d'un allègement des mesures spécifiques BHRe est séduisante, mais implique d'avoir un système informatique efficace pour permettre le suivi des patients, et une démarche proactive de l'EOH, avec une analyse rigoureuse des dossiers patients et la mise en place de dépistages post-antibiothérapie.

Bien que notre étude ne concerne que les EfRG, notre réflexion pourrait être élargie aux autres BHRe.

Pour le moment, les établissements de santé restent dans l'attente d'une harmonisation des recommandations, tant au niveau national qu'international.

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Leclercq R, Derlot E, Weber M, Duval J, Courvalin P. Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 janv 1989;33(1):10-5.
2. Haut Conseil de la Santé Publique. Prévention de la transmission croisée des bactéries hautement résistantes émergentes (Bhre). 2013.
3. Rossi F, Diaz L, Wollam A, Panesso D, Zhou Y, Rincon S, et al. Transferable Vancomycin Resistance in a Community-Associated MRSA Lineage. *N Engl J Med.* 17 avr 2014;370(16):1524-31.
4. Bonten MJ, Willems R, Weinstein RA. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? *Lancet Infect Dis.* 2001;(5):314.
5. SF2H. Actualisation des précautions standard - Etablissements de santé, établissements médico sociaux, soins de ville. In 2017. p. 6-13.
6. ANSM. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. 2017 p. 8.
7. Binda E, Marinelli F. Antibiotics : Old and New Glycopeptide Antibiotics: Action and Resistance. :575.
8. Mainardi J-L. Éditorial: Les glycopeptides : stop ou encore ? *Glycopeptides Stop Engl.* 1 janv 2011;32:139-41.
9. Manton B. Entérocoques résistants à la Vancomycine - de grandes épidémies vers une gestion en routine. Toulouse; 2015.
10. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. 2006;
11. Ray A, Høyen C, Trina T, Eckstein E, Donskey C. Nosocomial transmission of vancomycin resistant-enterococci from surfaces. mars 2002;287(11):1400-14001.
12. Haut Conseil de Santé Publique. Rapport relatif à la maîtrise de l'émergence et de la diffusion des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) dans les établissements de santé français. 2010.
13. Bourdon N, Fines M, Leclercq R. Caractéristiques des souches d'entérocoques résistants aux glycopeptides isolées en France, 2006-2008. :4.
14. Skurnik D, Bourgeois-Nicolaos N, Andremont A. Histoire naturelle de la résistance transférable aux glycopeptides chez les entérocoques. *médecine/sciences.* août 2008;24:13-7.
15. Cattoir V, Leclercq R. Les entérocoques résistants aux glycopeptides. *médecine/sciences.* nov 2010;26(11):936-42.

16. Shepard BD, Gilmore MS. Antibiotic-resistant enterococci: the mechanisms and dynamics of drug introduction and resistance. *Microbes Infect.* févr 2002; 4(2):215-24.
17. Talon D, Bertrand X, Thouverez M. Facteurs de risque et prévention de l'acquisition et de la transmission des entérocoques résistants aux glycopeptides. *Pathol Biol.* janv 2001;49(8):641-8.
18. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Gastroenterol Nurs.* mai 1995;18(3):116.
19. McGowan J. Debate—Guidelines for control of glycopeptide-resistant enterococci (GRE) have not yet worked. *J Hosp Infect.* août 2004;57(4):281-4.
20. Antibiotic Resistance threats in the United States, 2013 - P67.
21. Werner G, Leclercq R, Lester CH, Lillie M, Novais C, Olsson-Liljequist B, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. :11.
22. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Annual Report. 2008.
23. Fortineau N, Leclercq R, Maugat S, Robert J. Entérocoques résistants à la vancomycine : données des réseaux de l'ONERBA et résultats de l'enquête nationale trans-réseaux 2006 sur le portage digestif. *Médecine Mal Infect.* juin 2008;38:S65-7.
24. Bi R, Qin T, Fan W, Ma P, Gu B. The emerging problem of linezolid-resistant enterococci. *J Glob Antimicrob Resist.* juin 2018;13:11-9.
25. Fossi Djembi L, Hodille E, Chomat-Jaboulay S, Coudrais S, De Santis N, Gardes S, et al. Factors associated with Vancomycin-resistant *Enterococcus* acquisition during a large outbreak. *J Infect Public Health.* mars 2017;10(2):185-90.
26. Mutters NT, Mersch-Sundermann V, Mutters R, Brandt C, Schneider-Brachert W, Frank U. Control of the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitals: epidemiology and clinical relevance. *Dtsch Arzteblatt Int.* oct 2013; 110(43) :725-31.
27. Papadimitriou-Olivgeris M, Drougka E, Fligou F, Kolonitsiou F, Liakopoulos A, Dodou V, et al. Risk factors for enterococcal infection and colonization by vancomycin-resistant enterococci in critically ill patients. *Infection.* déc 2014; 42(6):1013-22.
28. Fournier S, Akpabie A, Aubry A, Barbut F, Brossier F, Fortineau N, et al. Epidémies d'entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, 2004-2006. :1.

29. Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y. Effects of Antibiotics on Nosocomial Epidemiology of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 6 janv 2002;46(6):1619-28.
30. Recommandations nationales - Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact - Consensus formalisé d'experts - 2009. :60.
31. Neyrat L. Suivi des patients porteurs d'ERG aux HUS : Description et devenir des patients ayant pu être déclarés « négatifs ». Strasbourg; 2015.
32. Guide ERG C-CLIN Est - Prise en charge d'une épidémie à ERG. 2008;154.
33. Dekeyser S, Beclin E, Nguyen S, Dufosse F, Descamps D. Épidémie à *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine de type Van B au centre hospitalier de Béthune (Pas-de-Calais). Réalisation de deux enquêtes de prévalence en mai 2008 et en janvier 2009. *Pathol Biol.* avr 2010;58(2):e21-5.
34. Subiros M. Entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé en France : données épidémiologiques du signalement des infections nosocomiales, juillet 2001-juin 2015. :9.
35. Dekeyser S, Beclin E, Descamps D. Intérêt de la mise en place de la recherche des gènes vanA et vanB par technique PCR en système clos (Xpert vanA/vanB Cepheid®) dans un laboratoire de microbiologie dans le cadre de la gestion d'une épidémie à *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides (E_fRG). *Pathol Biol.* avr 2011;59(2):73-8.
36. Bulletin Officiel N°2005-10: Avis du comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins relatif à la maîtrise de la diffusion des entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé français.
37. Ministère de la Santé. Prévention de l'émergence des épidémies d'entérocoques résistants à la vancomycine dans les établissements de santé - Fiche technique opérationnelle. 2006.
38. Henard S, Cao-Huu T, Loos-Ayav C, Chanet P, Kessler M, Rabaud C. Conduite adoptée face à une épidémie à ERG (ERV) dans un établissement de santé. *Néphrologie Thérapeutique.* juin 2009;5:S265-71.
39. D'Agata E, Gautam S, Green WK, Tang Y-W. High rate of false-negative results of the rectal swab culture method in detection of gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci. 2002;34:167-72.
40. Walensky RP, Paras ML, Shenoy ES, Noubary F, Hooper DC. Natural history of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE): a systematic review.
41. Lavigne T, Neyrat L, Lefebvre N, Bettinger A. Négativation d'un patient porteur d'ERG: mission impossible ? 2017.

42. 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.* mars 2011;39(2):169-71.
43. Donskey CJ. Effect of Antibiotic Therapy on the Density of Vancomycin-Resistant Enterococci in the Stool of Colonized Patients. *N Engl J Med.* 2000;8.
44. Gendrin V. Efficacité d'une décolonisation digestive par streptomycine per os chez les patients porteurs d'entérocoques résistants à la vancomycine au niveau digestif. Lorraine; 2018.
45. Davido B, Batista R, Michelon H, Lepointeur M, Bouchand F, Lepeule R, et al. Is faecal microbiota transplantation an option to eradicate highly drug-resistant enteric bacteria carriage? *J Hosp Infect.* avr 2017;95(4):433-7.
46. Guilley-Lerondeau B, Bourigault C, Guille des Buttes A-C, Birgand G, Lepelletier D. Adverse effects of isolation: a prospective matched cohort study including 90 direct interviews of hospitalized patients in a French University Hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* janv 2017;36(1):75-80.
47. Marra AR, Edmond MB, Schweizer ML, Ryan GW, Diekema DJ. Discontinuing contact precautions for multidrug-resistant organisms: A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Infect Control.* mars 2018;46(3):333-40.

Annexe 1 : « Contrôle d'une épidémie de BHRe », Fiche 4, Haut Conseil de la Santé Publique, 2013.

Fiche 4. Contrôle d'une épidémie de BHRe

Dès les premiers jours

- Activer le plan local de maîtrise d'une épidémie
- Arrêter les transferts des porteurs et des contacts
- Arrêter temporairement les admissions
- Regrouper porteurs, contacts, indemnes en 3 secteurs distincts avec personnels dédiés
- Dépistage hebdomadaire des contacts
- Dépistage des contacts déjà transférés dans un autre établissement
- Alerte informatique pour repérer réadmission

Epidémie considérée comme contrôlée si, depuis la découverte du dernier porteur :

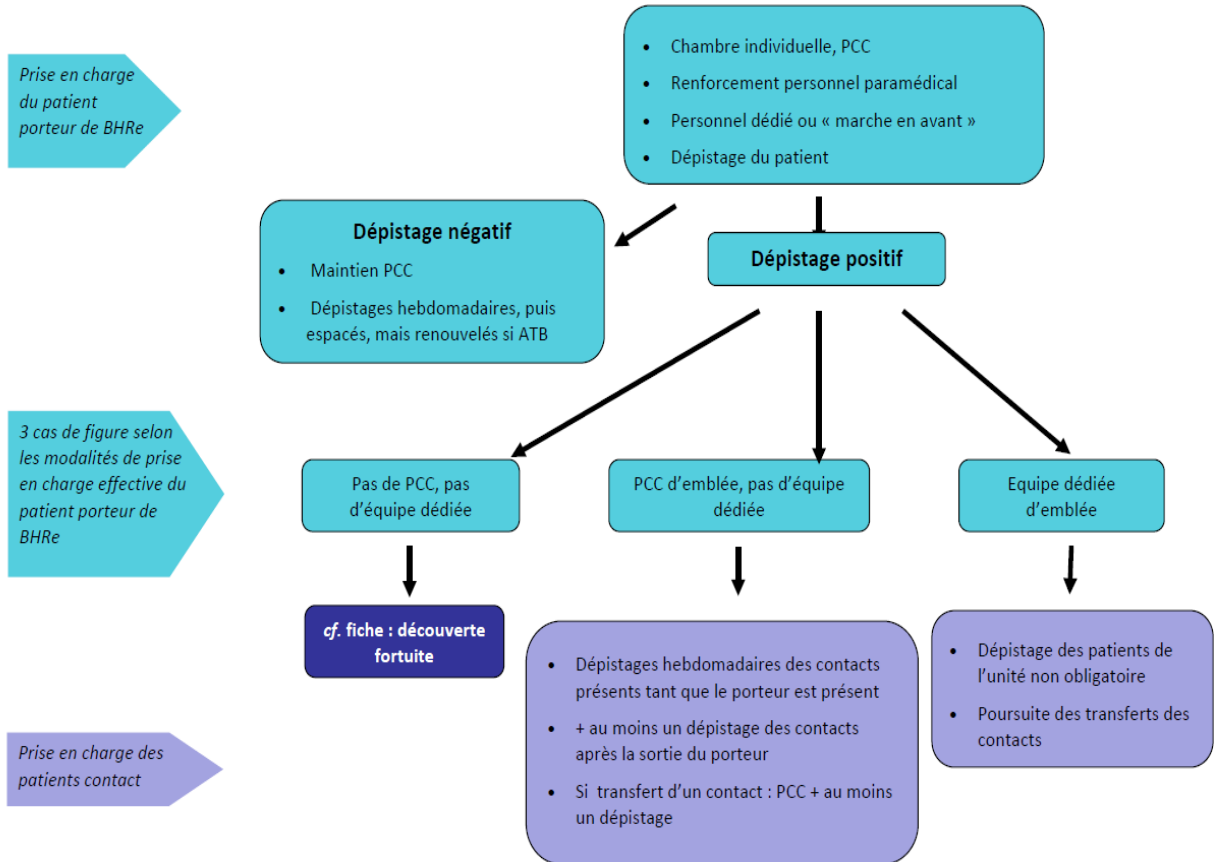
- les porteurs , les contacts, les indemnes sont pris en charge par du personnel distinct
- au moins 3 dépistages des contacts présents sont négatifs

Prise en charge des patients contact

- Reprise des transferts des contacts si nécessaire
- PCC pour les contacts transférés
- Poursuite des dépistages hebdomadaires des contacts
- Si hospitalisation prolongée, dépistages espacés, mais renouvelés si ATB
- Avis référent en antibiothérapie avant ATB

Annexe 2 : « Admission d'un patient déjà connu porteur BHRé », Fiche 5, Haut Conseil de la Santé Publique, 2013

Fiche 5. Admission d'un patient déjà connu porteur d'une BHRé



Université de Lille 2

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE

MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES

(Tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)

Année Universitaire 2017/2018

Nom : BAILLIE

Prénom : Constance

Titre du mémoire / thèse : SUIVI D'UNE COHORTE DE PATIENTS COLONISES A *ENTEROCOCCUS FAECIUM* RESISTANT AUX GLYCOPEPTIDES ENTRE 2008 ET 2017.

Mots-clés : Entérocoques résistants aux glycopeptides, épidémie, recommandations, étude, colonisation, décolonisation.

Résumé : Les ERG, décrits pour la première fois en France en 1988, et transmis principalement par manuportage, font partie des BHRé constituant un enjeu majeur de santé publique. Bien que faiblement virulents, ils exposent à un risque d'impasse thérapeutique en cas d'infection. En France, suite à plusieurs épidémies à ERG ayant concerné de nombreux établissements de santé, le HCSP a émis des recommandations en 2013 concernant les mesures de prévention de la transmission de ces bactéries hautement résistantes. Elles préconisent la mise en place de mesures rigoureuses lors de la découverte et de la réadmission d'un patient porteur d'ERG, celui-ci étant considéré comme définitivement colonisé. Or, le Cclin Est, en 2009, propose de considérer un patient porteur d'ERG « négativé » si celui-ci reçoit un traitement antibiotique sélectionnant les ERG, suivi d'un dépistage post-antibiothérapie négatif.

Le CH de Béthune-Beuvry a connu deux vagues épidémiques à ERG entre 2008 et 2010, qui ont concerné 201 patients au total. Une étude rétrospective descriptive a été réalisée afin d'établir le suivi de 150 patients connus porteurs d'ERG ayant bénéficié de dépistages, d'évaluer leur décolonisation éventuelle, et de proposer une réflexion sur le maintien de leur statut. Les 24 patients qui n'ont présenté que des dépistages positifs n'ont pas bénéficié d'un suivi à long terme. 84 patients ont obtenu le statut « non excréteur », parmi lesquels seuls 2 patients ont par la suite présenté à nouveau un dépistage positif. Par ailleurs, 23 patients répondent aux critères du Cclin Est, et ce nombre pourrait être sous-estimé, à cause d'un défaut de suivi des patients après une antibiothérapie. Bien que la liste des antibiotiques sélectionnant les ERG soit remise en cause dans certaines études et nécessite d'être réajustée, la notion de « négativation » du Cclin Est est intéressante car elle permet de s'affranchir des problématiques organisationnelles et financières auxquelles font face les établissements lors de la réadmission des patients porteurs de BHRé.

Président :

Professeur Pascal ODOU : PU-PH, CHRU Lille, faculté de pharmacie de Lille 2.

Asseseurs :

Docteur Elodie BECLIN : Praticien en Hygiène - Centre Hospitalier de Béthune-Beuvry.

Docteur Karine BLANCKAERT : Praticien en Hygiène - CPias Hauts-de-France.

Docteur Sophie LIABEUF : MCU-PH – CHRU Amiens, Université de Picardie Jules Verne.