

RECOMMANDATIONS NATIONALES RELATIVES À LA MAÎTRISE DE LA DIFFUSION DES BACTÉRIES HAUTEMENT RÉSISTANTES AUX ANTIBIOTIQUES ÉMERGENTES (BHRE)

SÉMINAIRE J21 DÉCEMBRE 2021, PARIS

Didier LEPELLETIER

Haut Conseil de la Santé Publique

Centre Hospitalier Universitaire de Nantes

Université de Nantes



DISCLAIMER

- *« Les présentations des orateurs au cours de cette réunion d'information à caractère exclusivement médical et scientifique organisée par MSD France (MSD Vaccins) sont destinées à clarifier la prise en charge sur les pathologies, un domaine thérapeutique ou un sujet donné en lien avec les besoins des professionnels de santé et des patients en conformité avec les recommandations thérapeutiques en vigueur. MSD France rappelle que les informations partagées au cours de cette réunion n'ont pas de vocation promotionnelle.*
- ***Le Bon usage des médicaments éventuellement cités et leur place dans la stratégie thérapeutique doivent toujours être respectés.*** Les informations présentées sont fournies à titre d'accompagnement aux professionnels de santé ; elles reflètent l'opinion des orateurs et pas nécessairement celle de MSD France ni de sa maison mère Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA, et de ses filiales.

Conflit d'intérêt

QUIZ

- ✦ Aucun en relation avec la présentation de ce jour
- ✦ Sinon : BD Europe et Mylan France et Europe



Lepelletier D et al. *J Travel Med* 2011



Lepelletier D et al. *J Hosp Infect* 2015

Deux saisines en 2009 et 2013 avec publications de recommandations ont permis de :

- Répondre à une situation émergente avec principalement la détection de cas sporadiques en provenance de l'étranger possiblement à l'origine de situations épidémiques dans quelques hôpitaux français
- Maîtriser des épidémies débutantes en limitant le nb de cas secondaires et en assurant un suivi étroit des cas et des contacts
- Maîtriser des épidémies étendues dans des grands hôpitaux français
- Ne pas laisser s'installer en France une situation épidémiologique inquiétante comme dans d'autres pays d'Europe en particulier l'Italie et la Grèce

Quelles étaient les bactéries retenues dans les recommandations du HCSP comme BHRé ?

1. *Acinetobacter baumannii* producteurs de carbapénémases
2. Entérobactéries productrices de carbapénémases
3. *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes sans production de carbapénémase
4. *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides
5. *Enterococcus faecalis* résistant aux glycopeptides

Quelles étaient les bactéries retenues dans les recommandations du HCSP comme BHRé ?

1. *Acinetobacter baumannii* producteurs de carbapénémases
2. Entérobactéries productrices de carbapénémases
3. *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes sans production de carbapénémase
4. *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides
5. *Enterococcus faecalis* résistant aux glycopeptides

WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS

Priority 1: CRITICAL[#]

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

Enterobacteriaceae^{*}, carbapenem-resistant, 3rd generation
cephalosporin-resistant

Priority 2: HIGH

Enterococcus faecium, vancomycin-resistant

Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin
intermediate and resistant

Helicobacter pylori, clarithromycin-resistant

Campylobacter, fluoroquinolone-resistant

Salmonella spp., fluoroquinolone-resistant

Neisseria gonorrhoeae, 3rd generation cephalosporin-resistant,
fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

Streptococcus pneumoniae, penicillin-non-susceptible

Haemophilus influenzae, ampicillin-resistant

Shigella spp., fluoroquinolone-resistant

Commensaux vs saprophytes



Troisième saisine en 2016 relative à l'émergence de la résistance à la colistine par *mcr-1*



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif aux mesures à prendre en lien avec l'émergence d'une résistance plasmidique à la colistine (*mcr-1*) chez les entérobactéries

27 septembre 2016



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif au diagnostic microbiologique des entérobactéries productrices de carbapénémases ou résistantes à la colistine renfermant le gène *mcr-1*

6 décembre 2016



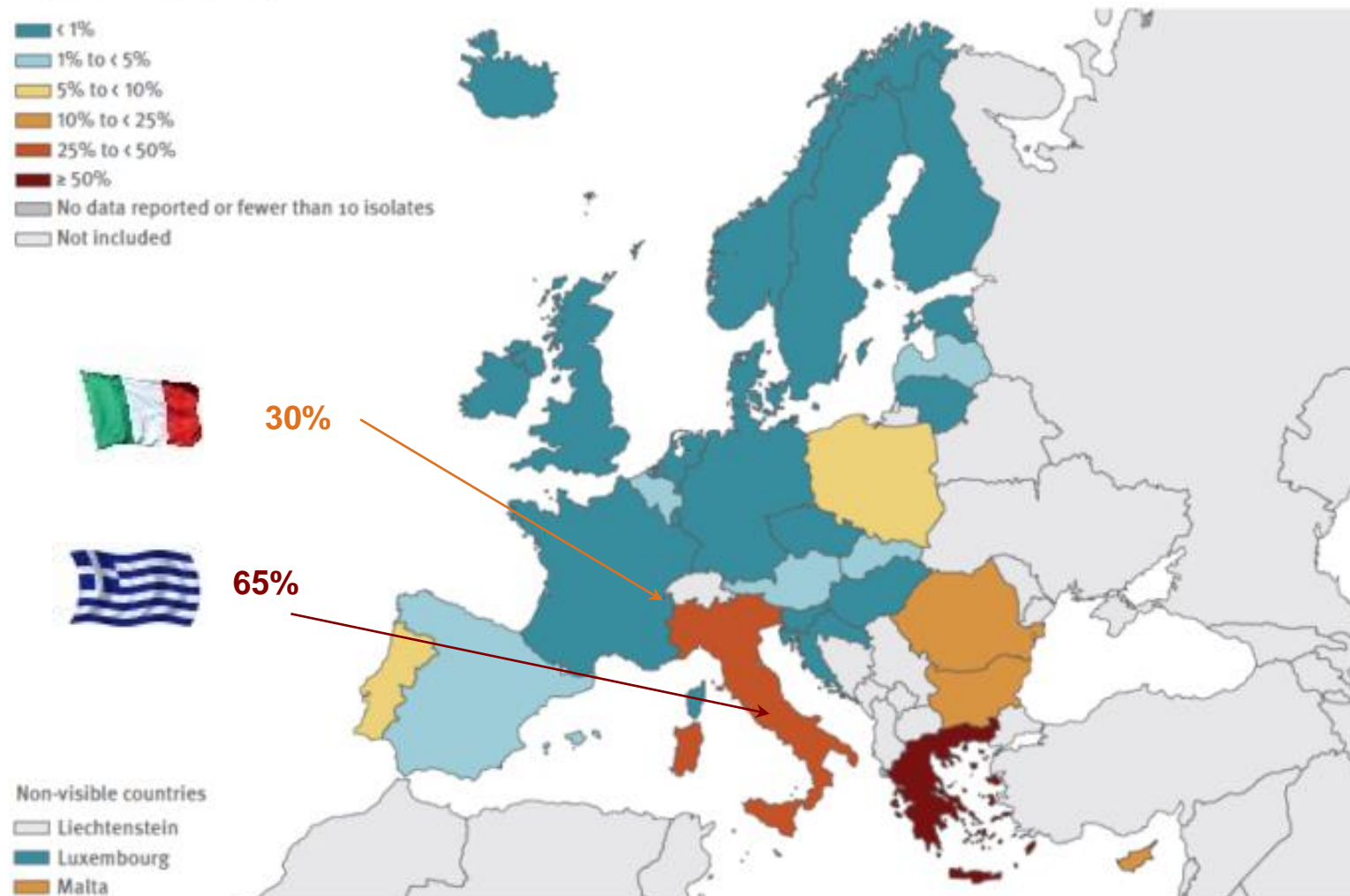
Haut Conseil de la santé publique

AVIS

Complément d'information aux mesures de maîtrise de la diffusion recommandées dans l'avis du HCSP du 27 septembre 2016 au regard de l'émergence d'une résistance plasmidique à la colistine (*mcr-1*) chez les entérobactéries

23 mai 2017

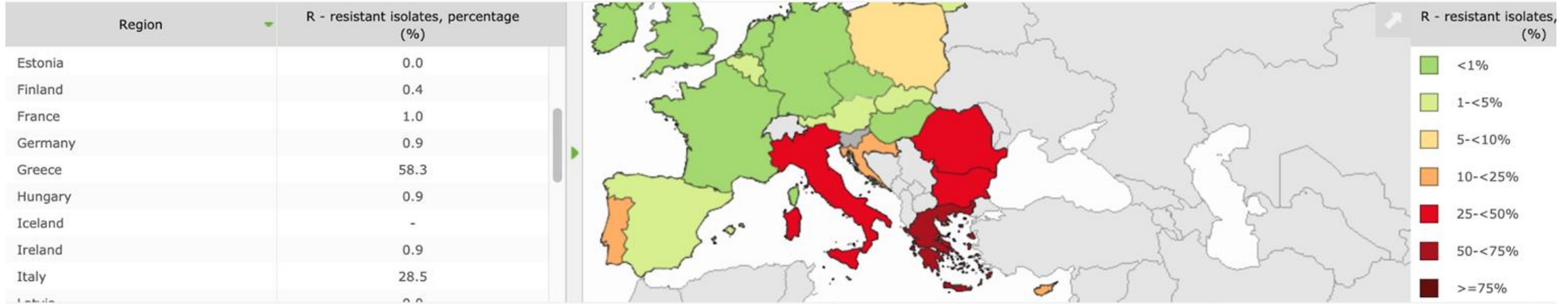
Figure 3.11. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2017



Surveillance Atlas of Infectious Diseases



Antimicrobial resistance ▾ Klebsiella pneumoniae ▾ Carbapenems ▾ R - resistant isolates, percentage ▾ 2019 ▾



Surveillance Atlas of Infectious Diseases

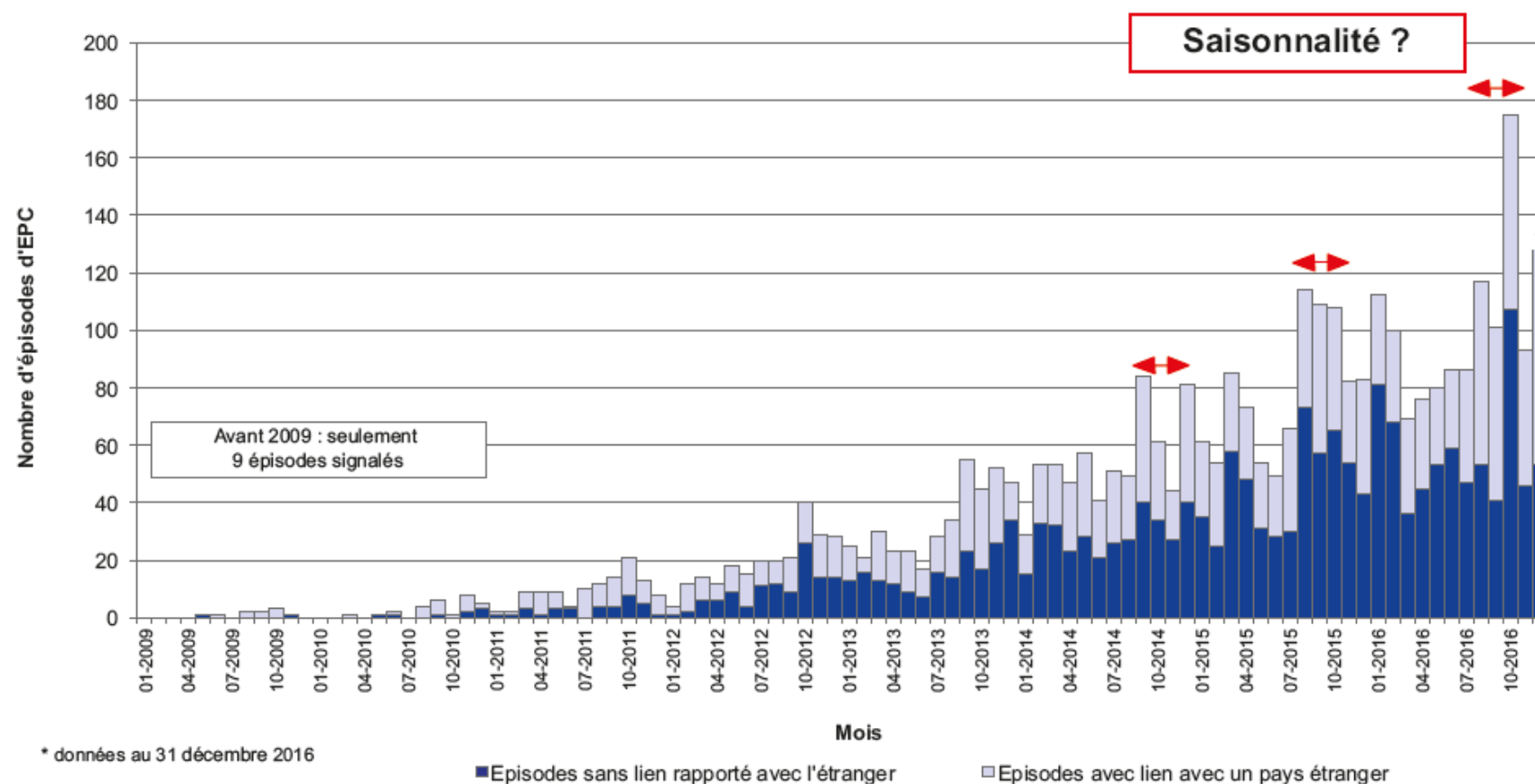


Antimicrobial resistance ▾ Enterococcus faecium ▾ Vancomycin ▾ R - resistant isolates, percentage ▾ 2019 ▾



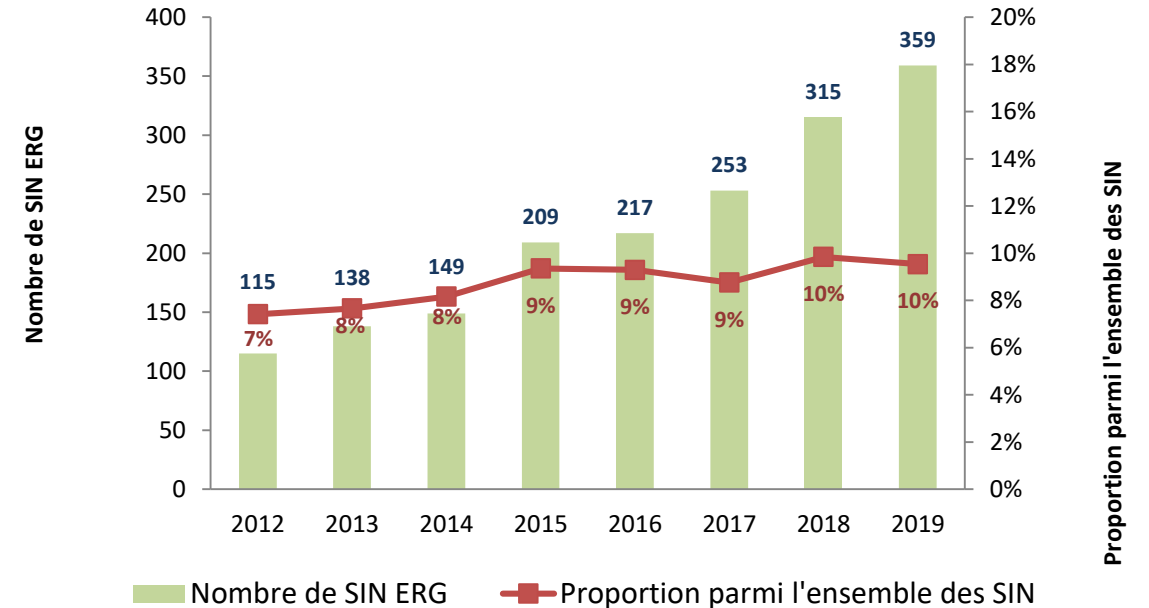
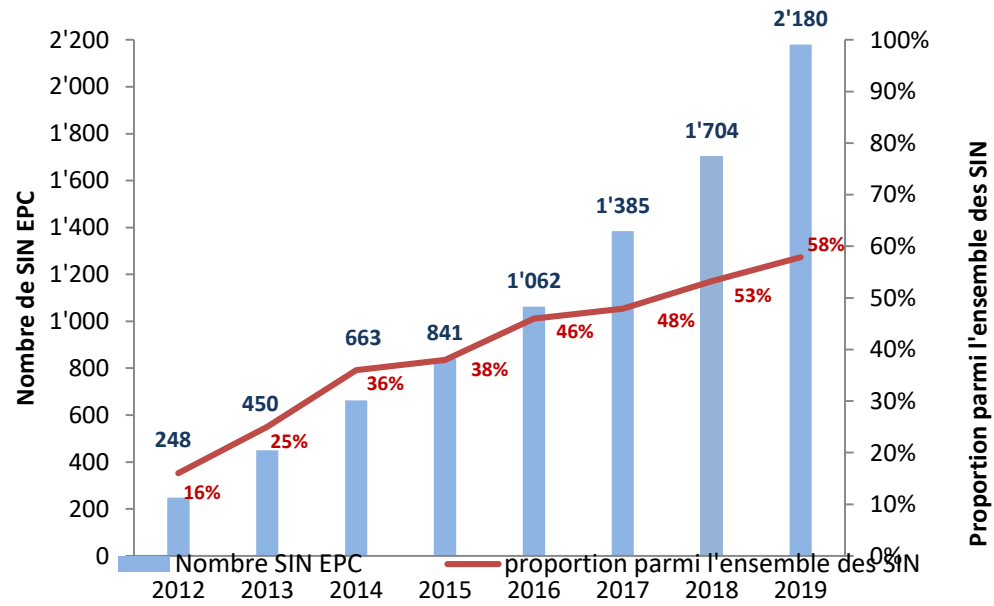
Evolution des EPC en France

Figure 1 | Évolution par mois du nombre d'épisodes impliquant des EPC en France signalés entre 2009 et 2016, selon la mise en évidence ou non d'un lien avec un pays étranger (N=3 595)



Répartition annuelle des signalements EPC et ERG

(Source SPF : bilan EPC 2019)



Toutes ces recommandations ont été structurantes et sont globalement efficaces pour limiter la diffusion des BHRé

Quelles sont les modalités de prise en charge initiale des patients suspects d'être porteurs d'une BHRe réduisant le plus le risque de transmission secondaire ?
(répondez par ordre prioritaire de succès)

QUIZ

1. Précautions complémentaires de type contact
2. PCC et personnel dédié
3. Précautions standard

Quelles sont les modalités de prise en charge initiale des patients suspects d'être porteurs d'une BHRe réduisant le plus le risque de transmission secondaire ?
(répondez par ordre prioritaire de succès)

QUIZ

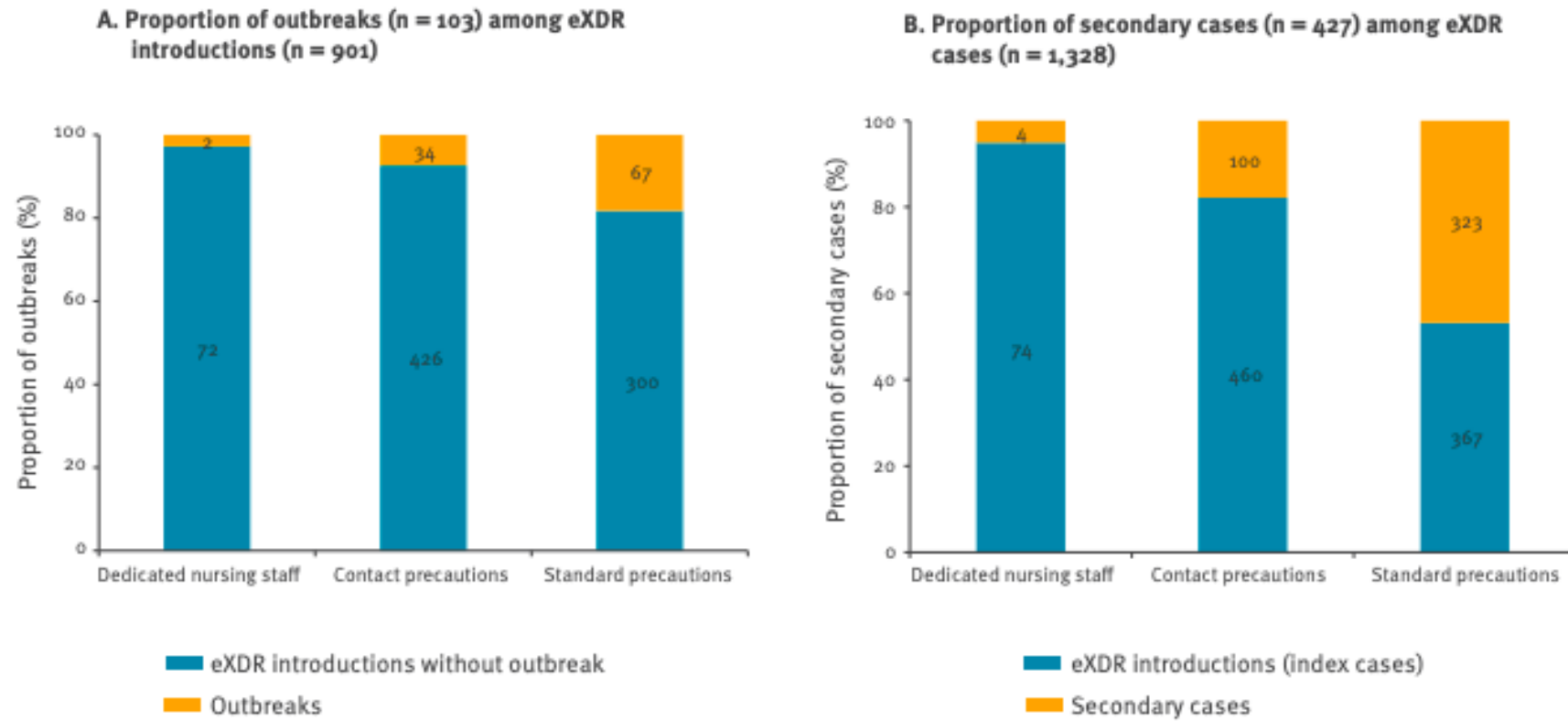
1. Précautions complémentaires de type contact
2. PCC et personnel dédié
3. Précautions standard

BHRe 2010-2015 à l'AP-HP

Epidémies et leur importance selon les mesures de prévention

FIGURE 2

(a) Proportion of outbreaks among eXDRa introductions and (b) proportion of secondary cases among eXDR cases, according to measures implemented within the first two days around an eXDR index case, in the 38 hospitals of Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, France, 2010-2015



BHRe 2010-2015 à l'AP-HP

Réduction du risque de transmission en fonction des mesures

TABLE 3

Multivariate analysis of factors associated with occurrence of outbreaks among CPE and GRE introductions, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, France, 2010–2015

Measures implemented around the index case within the first 2 days of hospitalisation	OR (95% CI)	P value
CPE		
Standard precautions	1	< 0.001
Contact precautions	0.41 (0.22–0.74)	
Dedicated nursing staff	0.17 (0.02–1.29)	
Bacterial species: <i>Klebsiella pneumoniae</i>	4.98 (1.16–21.45)	< 0.05
GRE		
Standard precautions	1	< 0.001
Contact precautions	0.26 (0.13–0.51)	
Dedicated nursing staff	0.05 (0.01–0.40)	

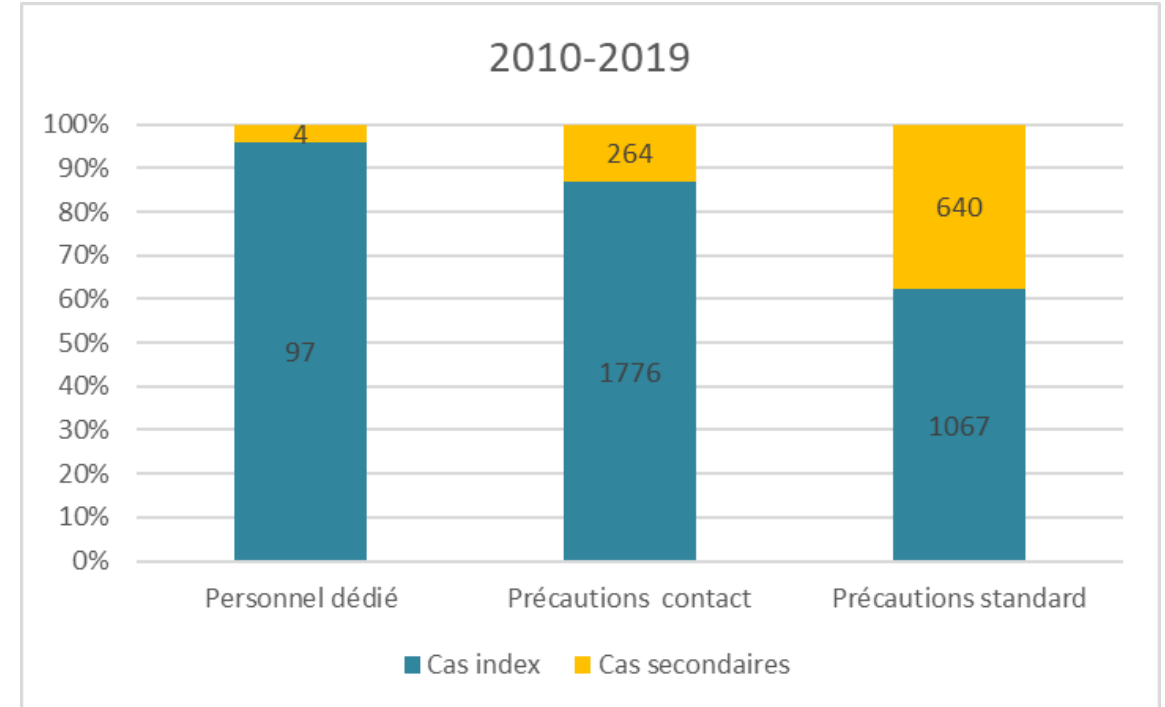
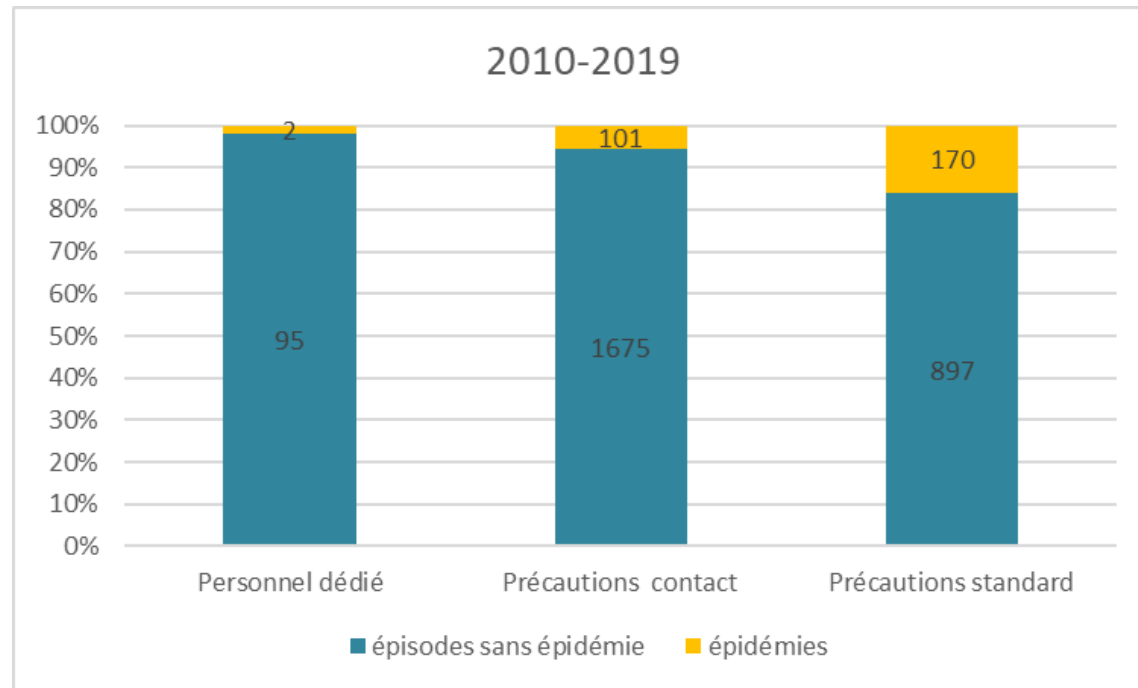
CPE: carbapenemase-producing Enterobacteriaceae; GRE: glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium*.



BHRe 2010-2019 à l'AP-HP

Même tendance avec 4 années supplémentaires de surveillance

Source : Dr Sandra Fournier, AP-HP (Atelier BHRe SF2H Nantes 2021)



Cependant

- ✦ Mesures des maîtrises **contraignantes** pour un seul cas : personnels dédiés ou marche en avant, dépistage des contacts, suivi du portage du cas et de contacts dans le temps et dans des listes
- ✦ En cas de détection en cours d'hospitalisation ou d'apparition de cas secondaires :
 - ➔ **Gestion des transferts** de patients porteurs et contacts très impactée, contraintes organisationnelles majeures
- **Difficultés à transférer** les patients de MCO en établissements d'aval (soins de suite et réadaptation)
 - ▶ Par crainte d'un impact organisationnel et financier important et donc pertes de chance pour les patients porteurs de BHRe
- Augmentation des cas de patients porteurs de BHRe **sans antécédents d'hospitalisation à l'étranger** : circulation autochtone de BHRe
- Politiques de dépistages différentes entre établissements
- Lors de gestion de réservoirs importants de cas et de contacts, adaptation par les EOH de leurs stratégies, à distance de la phase épidémique

CASSE-TETE BHR_e :

Comment gérer les listes de cas et de contacts et les mesures associées à moyen et long termes ???



Situation nantaise

Journal of Hospital Infection 89 (2015) 248–253



Available online at www.sciencedirect.com

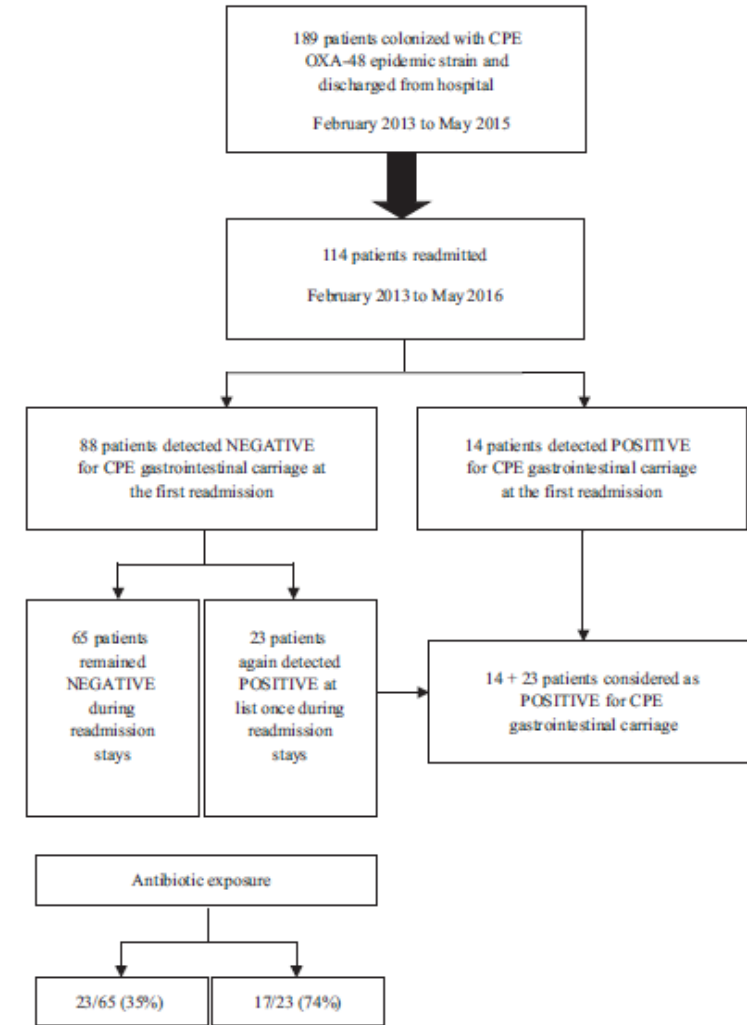
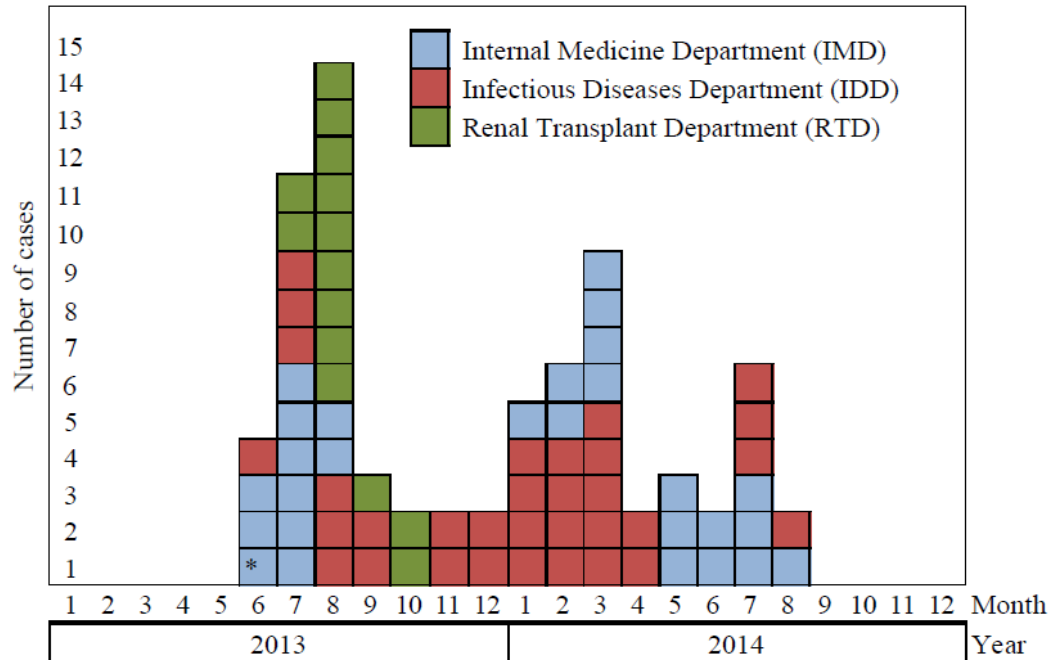
Journal of Hospital Infection

journal homepage: www.elsevierhealth.com/journals/jhin



Challenges of controlling a large outbreak of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a French university hospital☆

B. Semin-Pelletier^a, L. Cazet^a, C. Bourigault^a, M.E. Juvin^a, D. Boutoille^{b,c}, F. Raffi^b, M. Hourmant^d, G. Blancho^d, C. Agard^e, J. Connault^d, S. Corvec^{a,c}, J. Caillon^{a,c}, E. Bataud^{c,f}, D. Lepelletier^{a,c,*}



Journal of Hospital Infection 102 (2019) 25–30



Available online at www.sciencedirect.com

Journal of Hospital Infection


journal homepage: www.elsevier.com/locate/jhin



Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae digestive carriage at hospital readmission and the role of antibiotic exposure

S. Evain^a, C. Bourigault^{a,b}, M.-E. Juvin^b, S. Corvec^b, D. Lepelletier^{a,b,*}

Quatrième saisine de la DGS 2017



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Direction générale de la Santé
Sous-direction de la Veille et Sécurité Sanitaire
Bureau des risques infectieux, et des vigilances

Paris, le 12 MARS 2018

18-6404

H. C. S. P.
ARRIVÉE

16 MARS 2018

Réf.: A 18-01812

Monsieur le Président du Haut Conseil en Santé Publique
18 place des cinq martyrs du lycée Buffon
75014 Paris

Objet : Saisine relative à l'actualisation des recommandations relative à la maîtrise de la diffusion des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe)

Vous avez émis différentes recommandations en 2010, 2013, 2016 et 2017 pour répondre à une situation émergente avec principalement la détection de cas sporadiques en provenance de l'étranger possiblement à l'origine de situations épidémiques dans quelques hôpitaux français. L'application de ces recommandations a permis de ne pas laisser s'installer en France une situation épidémiologique inquiétante. Il s'agit donc de maintenir les efforts mis en place pour lutter contre les épidémies en les adaptant. En effet, ces recommandations engagent des mesures de maîtrise contraignantes pour un seul cas détecté (personnels dédiés ou marche en avant, dépistage des contacts, suivi du portage du cas et de contacts dans le temps, etc.). En cas de détection de BHRe en cours d'hospitalisation ou d'apparition de cas secondaires, la gestion des transferts des patients porteurs et contacts est très impactée avec des contraintes organisationnelles majeures.

◆ Objectifs

- Définir une politique pragmatique de prévention et de surveillance des BHRe
- Situer la place de la biologie moléculaire dans la prise en charge des patients porteurs de BHRe

◆ Réflexion pouvant s'appuyer sur

- Une revue de littérature, notamment sur la gestion des épidémies en période d'acmé et au long cours
- Un rendu des expériences des établissements de santé ayant eu à gérer de nombreux cas sporadiques sans phase épidémique, et ceux ayant des réservoirs de patients porteurs

En association avec Santé publique France, les CPias, les ARS et des représentants d'établissements et d'usagers

Actualisation des recommandations relatives à la maîtrise de la diffusion des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe)

Collection
Documents

Décembre 2019

Actualisation des recommandations relatives à la maîtrise de la diffusion des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe)

Dans un contexte d'évolution de l'épidémiologie et des connaissances sur les BHRe, le HCSP actualise ses recommandations au travers de 12 fiches techniques.

Ces recommandations portent notamment sur :

- 1) Une analyse de risque pour adapter les mesures à la situation épidémiologique
- 2) La place du diagnostic microbiologique par PCR
- 3) L'importance de mettre en place une détection informatisée et automatisée des porteurs de BHRe et de leurs contacts réhospitalisés
- 4) La définition des conditions de suivi des patients contact en fonction de leur risque d'acquisition après exposition à un patient porteur de BHRe.

Sans remettre en question des recommandations qui ont montré leur efficacité lorsqu'elles sont déployées dans leur intégralité, il s'agit de définir une politique pragmatique de prévention et de surveillance des BHRe pour les établissements, basée sur une évaluation du risque, permettant à l'expertise locale d'opter pour des mesures adaptées à la situation.

Ont été pris en compte les données de la littérature, les recommandations internationales, la situation épidémiologique française, les données des centres d'appui pour la prévention des infections associées aux soins (CPIAS) et des établissements de santé, les aspects éthiques.

Les évolutions portent notamment sur les points suivants :

- . Élargissement des conditions de dépistage de patients à risque à l'admission
- . Indication des techniques de PCR pour le dépistage des patients contact
- . Modalités de surveillance d'un patient porteur de BHRe
- . Modalités de surveillance d'un patient contact suivant 3 niveaux de risque de devenir porteur, en ciblant le dépistage des contacts à risque élevé
- . Conditions de mise en place d'une unité de regroupement de patients porteurs de BHRe avec du personnel paramédical dédié en conditions épidémiques ou non
- . Analyse de risque de transmission croisée
- . Conditions de transport des patients porteurs de BHRe et de leurs contacts
- . Bon usage des antibiotiques chez les patients porteurs de BHRe et leurs contacts
- . Règles éthiques de mise en œuvre des recommandations
- . Cahier des charges pour une informatisation de la détection et de l'alerte vers l'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) des patients à risque

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP
Téléphone : 01 40 56 79 80

Site : www.hcsp.fr
Courriel : hcsp-secr-general@sante.gouv.fr

Cas clinique

- ✦ L'infirmier de la consultation d'un service de chirurgie vous informe de l'hospitalisation prochaine d'un patient qui vit au Maroc
- ✦ Il vous demande s'il faut faire une recherche du portage de BHRe chez ce patient

Quelle sont les mesures à mettre en œuvre?

1. Hospitaliser le patient en chambre individuelle avec des sanitaires individuels et en PCC
2. Recherche du portage de BHRe chez ce patient par écouvillon rectal dès l'arrivée dans le service
3. Dépistage par culture
4. Dépistage par biologie moléculaire (PCR)

Quelle sont les mesures à mettre en œuvre?

1. Hospitaliser le patient en chambre individuelle avec des sanitaires individuels et en PCC
2. Recherche du portage de BHRe chez ce patient par écouvillon rectal dès l'arrivée dans le service
3. Dépistage par culture
4. Dépistage par biologie moléculaire (PCR)

Le patient est positif (E. coli OXA48). Quels sont les patients contacts pour lesquels un dépistage hors exposition en aval est recommandé ?

1. Patient contact d'un cas pris en charge en précautions standard
2. Patient contact d'un cas pris en charge en PCC
3. Patient contact d'un cas découvert fortuitement sur un prélèvement à visée diagnostique
4. Patient contact d'un cas dans un service où un ou plusieurs cas secondaires ont été détectés

Le patient est positif (E. coli OXA48). Quels sont les patients contacts pour lesquels un dépistage hors exposition en aval est recommandé ?

1. Patient contact d'un cas pris en charge en précautions standard
2. Patient contact d'un cas pris en charge en PCC
3. Patient contact d'un cas découvert fortuitement sur un prélèvement à visée diagnostique
4. Patient contact d'un cas dans un service où un ou plusieurs cas secondaires ont été détectés

CHANGEMENTS MARQUANTS DES RECOMMANDATIONS HCSP 2019/2020

Changements marquants (1)

- ✦ Dépister les voyageurs de plus de trois mois avec des conditions qui laissent penser à un risque
- ✦ Re-dépister les patients aux ATCD d'hospitalisation à l'étranger négatif à l'entrée si doute en fonction de certains critères
- ✦ Ne pas dépister en ehpad si cas sporadique
- ✦ Dépister les résidents admis en MCO si épidémie active en ehpad

Changements marquants (2)

✦ Utiliser la PCR dans certains situations

- Patients hospitalisés à l'étranger
- Situation de découverte fortuite
- Situation épidémique non contrôlée

✦ Définir l'instauration de zone de cohorting

- En phase épidémique
- En phase hors épidémie avec cas éparpillés

✦ Analyser le risque de transmission selon 8 types de critères

- ✦ Microorganisme
- ✦ Caractéristiques du patient
- ✦ Caractéristiques de la situation initiale
- ✦ Type de service et filière de soins
- ✦ Aptitude du service
- ✦ Architecture
- ✦ Analyse de l'EOH
- ✦ Analyse selon les moyens

Annexe 8 - Check-list pour l'analyse de risque individuelle et collective de diffusion

Check-list à valeur indicative pour l'évaluation du risque épidémique (0, +, ++, +++)

Éléments microbiologiques	Appréciation de l'EOH
Pouvoir pathogène	
Capacité à diffuser	
Mécanisme de résistance	
Mécanisme de résistance transférable	
Persistance dans l'environnement	
Éléments liés au patient	
Facteurs favorisant la dissémination (diarrhée, dépendance, comportement,...)	
Charge en soins importante	
Type d'infection	
Plusieurs sites colonisés/infectés	
Traitement antibiotique en cours ou récent (moins de 15 j ?)	
Caractère « excréteur » en digestif si la BHRé a été identifiée sur un autre site	
Facteurs favorisant la survenue de l'infection et sa gravité (immunodéprimé, dispositif invasif/chirurgie)	
Éléments d'évaluation de la situation initiale	
Antécédents d'épidémie récente (ou encore active) dans le service ou dans l'ES	
Antécédents d'épidémie récente (ou encore active) dans la région	
Pas de PCC à l'admission	

Changements marquants (3)

✦ Redéfinir le risque pour un contact d'être porteur

- **faible** si le porteur a été pris en charge en PCC dès son admission
- **moyen** si le porteur a été pris en charge en précautions standard à son admission (ex. découverte fortuite en cours d'hospitalisation)
- **élevé** si au moins un patient porteur (cas secondaire) a été identifié parmi les patients contact (situation épidémique), ce risque redevenant moyen si la situation épidémique est complètement maîtrisée.

Changements marquants (4)

✦ Orientation de la politique de dépistage des contacts

- Risque faible : uniquement pdt la période d'exposition, aucune mesure en aval
- Risque intermédiaire : idem + deux dépistages en aval avec PCC
- Risque élevé : lister le contact et le redépister en cas de réhospitalisation en PCC (si trois dépistages négatifs hors exposition, le retirer de la liste)

} Pas de liste de suivi

Changements marquants (5)

- ✦ **Orientation de la politique de dépistage d'un porteur réhospitalisé**
 - Si négatif (patient porteur non excréteur), pas de dépistage des contacts
 - Si 5 dépistages négatifs chez le porteur à une semaine d'intervalle en l'espace d'un an, le retirer des listes
 - Si positif (patient excréteur), appliquer 2013

Au final

- ✦ Les recommandations de 2013 ont été structurantes et efficaces
- ✦ Leur actualisation 2019 est tournée vers la prise en charge des porteurs et des contacts à moyen et long termes dont on sait que la détection et le suivi sont la clé de la maîtrise d'épidémies débutantes (« Gestion des réservoirs »)
 - Avec des définitions de niveaux de risque pour un contact de devenir porteur devant simplifier la surveillance et la gestion de liste de contacts
 - Et apportant des éclairages sur d'autres aspects

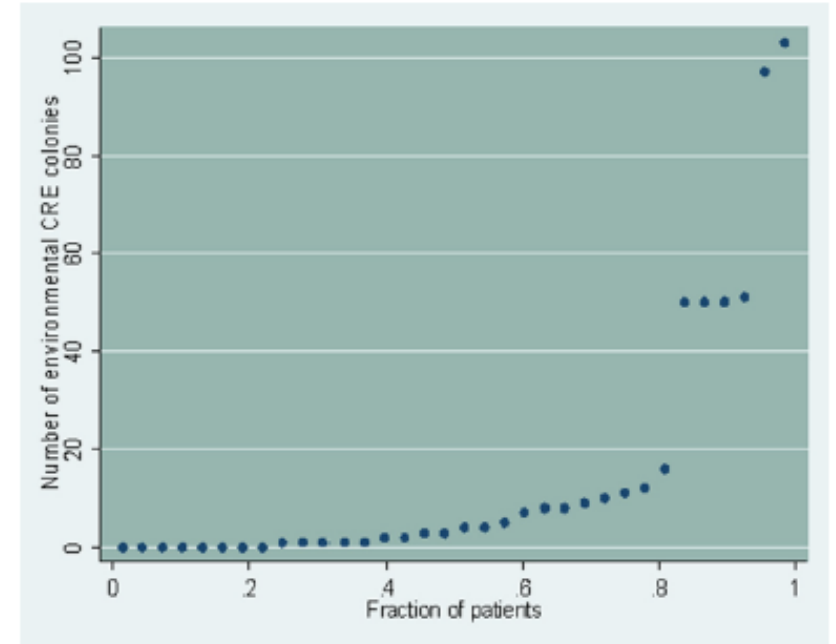


FIG. 1. The distribution of the number of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) colonies detected in the carriers' vicinity. The vicinity of six super-spreaders (18% of the patients) accounted for 80% of the environmental colonies.

Lerner et al. Clin Microbiol Infect 2013