



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Maîtrise de la diffusion des entérobactéries productrices de carbapénémases : épidémiologie, stratégies de prévention et enjeux



Carbapenemase-producing enterobacteriae: Epidemiology, strategies to control their spread and issues

D. Lepelletier^{a,*}, E. Bataud^b, P. Berthelot^c, J.-R. Zahar^d, J.-C. Lucet^e, S. Fournier^f, V. Jarlier^{f,g}, B. Grandbastien^h

^a Unité de gestion du risque infectieux, université de Nantes, 6, rue du prof.-Yves-Boquien, 44093 Nantes cedex 01, France

^b EA3826, thérapeutiques cliniques et expérimentales des infections, université de Nantes, 44035 Nantes, France

^c Unité d'hygiène inter-hospitalière, service des maladies infectieuses et de microbiologie, CHU de Saint-Étienne, 42100 Saint-Étienne, France

^d Unité de lutte contre les infections nosocomiales, CHU d'Angers, 49100 Angers, France

^e Unité hospitalière de lutte contre l'infection nosocomiale, groupe hospitalier Bichat–Claude-Bernard, AP-HP, 75877 Paris, France

^f CLIN central de l'AP-HP, 75004 Paris, France

^g Laboratoire de bactériologie, hôpital La Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris, France

^h Unité de lutte contre les infections nosocomiales, service de gestion du risque infectieux, des vigilances et d'infectiologie, CHRU de Lille, 59000 Lille, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 15 janvier 2015

Mots clés :

Bactéries hautement résistantes aux antibiotiques
Carbapénémases
Émergence
Prévention

Keywords:

Highly-resistant bacteria
Carbapenemase
Emergence
Prevention

RÉSUMÉ

La résistance croissante des bactéries aux antibiotiques est devenue un enjeu majeur de santé publique faisant craindre des impasses thérapeutiques. Dans ce contexte, la maîtrise de la diffusion des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe), comme les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) et les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC), est basée sur une double stratégie de réduction de la prescription des antibiotiques pour limiter la pression de sélection et de prévention de la diffusion à partir des patients porteurs. La stratégie de prévention repose sur différents niveaux dont l'application systématique des précautions standard pour tout patient avec une attention particulière sur la gestion des excréta, des précautions complémentaires d'hygiène et des précautions spécifiques pour les patients porteurs de BHRe. L'explosion de la diffusion des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu en milieu hospitalier et communautaire préfigure l'émergence déjà constatée des souches d'EPC dont l'importation par des patients ayant des antécédents d'hospitalisation à l'étranger demeure la principale source de diffusion en France.

© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société nationale française de médecine interne (SNFMI).

ABSTRACT

The increasing bacterial resistance to antibiotics has become a major public health concern bringing the threat of therapeutic impasses. In this context, control of the spread of highly-resistant bacteria emerging antibiotics (BHRe), such as glycopeptide-resistant enterococci (VRE) and *Enterobacteriaceae* producing carbapenemases (CPE), is based on a dual strategy of reducing the prescription of antibiotics to limit the pressure selection and preventing the spread from carriers. Prevention strategy is based on three different levels such as standard precautions for all patients with a particular focus on the management of excreta, and additional precautions for BHRe carriers. What makes it difficult is that carriage is usually completely asymptomatic, enterobacteria and enterococci are normal commensal of gut microbiota. Explosive dissemination of *Enterobacteriaceae* producing extended spectrum beta-lactamases in hospital and community heralds the emergence of CPE whose import by patients with a history of hospitalization in abroad may be the main source of spread in France.

© 2015 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of the Société nationale française de médecine interne (SNFMI).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : didier.lepelletier@chu-nantes.fr (D. Lepelletier).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2014.12.006>

0248-8663/© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société nationale française de médecine interne (SNFMI).

1. Introduction

La résistance croissante des bactéries aux antibiotiques est devenue un enjeu majeur de santé publique faisant craindre des situations épidémiques et endémiques et des impasses thérapeutiques [1,2]. L'urgence de la situation est telle que les autorités sanitaires internationales se mobilisent activement pour sauvegarder les antibiotiques afin que les progrès qu'ils ont permis dans le traitement et la prévention des infections bactériennes depuis 70 ans ne soient pas réduits à néant dans quelques années [3–5]. C'est notamment le cas pour les bêtalactamines, pilier de l'antibiothérapie des infections à entérobactéries. Certaines entérobactéries potentiellement très pathogènes, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* ou *aérogènes*, sont devenues résistantes à l'ensemble des molécules de cette classe, y compris les carbapénèmes [6,7]. En France, la situation épidémiologique est actuellement à la croisée des chemins : l'identification d'entérobactéries productrices de carbapénèmes (EPC) à partir de prélèvements cliniques reste rare par rapport à d'autres pays d'Europe [8], mais des situations épidémiques, majoritairement de colonisation digestive sont déjà observées sur le territoire national français, préfigurant une diffusion à bas bruit des EPC au sein d'un réservoir de patients hospitalisés dans les filières de soins tels que les soins de suite et de réadaptation (SSR) et les soins de longue durée (SLD) ou dans des structures de vie telles que les établissements hospitaliers pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), source potentielle de colonisation dans les services de court séjour [9–12]. Une enquête récente réalisée par la Société française d'hygiène hospitalière a montré à travers un échantillon de 286 établissements de santé français, que seule la moitié d'entre eux avait mis en place un système de surveillance et de prévention des BHRé, que la détection des patients susceptibles d'être porteurs de BHRé utilisait peu le système d'information hospitalier, bien qu'un tiers des établissements de santé avait déjà eu à gérer une telle situation. La dernière leçon de cette enquête est que le nombre de cas secondaires était limité lorsque l'on appliquait les mesures de contrôle préconisées [13].

Trois caractéristiques définissent les EPC comme des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRé) : l'émergence, la multirésistance aux antibiotiques avec transfert plasmidique des gènes de résistance entre espèces d'entérobactéries commensales du tube digestif et le risque de diffusion épidémique en milieu hospitalier mais aussi communautaire [14,15]. Cet article fait la synthèse des principaux éléments épidémiologiques relatifs à la diffusion des EPC au niveau national et international, aux mesures de prévention et de prise en charge des patients porteurs d'EPC ou de patients ayant été au contact de patients porteurs d'EPC.

2. Définitions des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRé) et des patients cibles à dépister

Le rapport du Haut conseil de la santé publique (HCSP) [14] définit comme BHRé les EPC et parmi les entérocoques, *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides (ERG). Ce choix repose sur deux arguments :

- en France, ces deux BHRé diffusent sur des modes sporadique ou épidémique limités ;
- ces bactéries appartenant au microbiote intestinal sont donc susceptibles d'être portées longtemps dans le tube digestif des patients (en particulier chez les patients exposés aux antibiotiques modifiant le microbiote intestinal) et de diffuser largement (à l'hôpital mais aussi dans la communauté).

Les patients « suspects » d'être porteurs d'une BHRé sont ceux ayant eu au cours des 12 derniers mois une hospitalisation de plus de 24 h, quel que soit le secteur, ou une prise en charge dans une filière de soins spécifique (dialyse par exemple) à l'étranger, les patients transférés d'un établissement sanitaire français et ayant été en contact avec un patient porteur de BHRé, les patients ré-hospitalisés ou admis dans une structure de type EHPAD et ayant été antérieurement connus porteurs de BHRé et enfin les patients ré-hospitalisés ou admis dans une structure de type EHPAD et ayant été au contact d'un cas porteur d'une BHRé.

D'autres pathogènes opportunistes, notamment des saprophytes comme *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii*, bien que pouvant également être importés au décours de séjours hospitaliers étrangers, et bien que portant potentiellement des mécanismes transférables de résistance aux carbapénèmes de type carbapénémase, ne justifient pas les mêmes mesures de prévention, du fait de leur caractère saprophyte et d'un risque de diffusion limité aux établissements de santé voire limité à quelques secteurs hospitaliers à fort potentiel de transmission (réanimation, etc.). Les BMR évoluant sous un mode endémo-épidémique en France – par exemple, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE) – ne sont également pas considérées comme des BHRé.

3. Épidémiologie des carbapénémases

Les résistances aux bêtalactamines chez les entérobactéries sont dominées actuellement par les bêtalactamases à spectre élargi (BLSE) aussi bien en milieu communautaire qu'en milieu hospitalier. Les BLSE ont été décrites très largement depuis une vingtaine d'années à l'occasion d'épidémies d'infections nosocomiales à *K. pneumoniae* dans les unités de soins intensifs [16]. La nouveauté dans ce domaine résulte de l'augmentation rapide de ce mécanisme, non plus chez *K. pneumoniae*, mais chez *E. coli* essentiellement en pathologie urinaire communautaire [17–21].

L'émergence de la résistance aux carbapénèmes par production de carbapénémase représente une étape supplémentaire vers la pan-résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries [3,22]. Ce mécanisme fut largement décrit chez *Enterobacter* sp. La nouveauté résulte ici de l'identification de différentes carbapénémases, tout particulièrement chez *K. pneumoniae*. Ces carbapénémases sont de différents types : des métallo-bêtalactamases (IMP, VIMP), des carbapénémases de classe A (KPC, GES, etc.) et des oxacillinases [23]. Le spectre de ces enzymes n'est pas tout à fait superposable, mais elles hydrolysent au moins, en tout cas partiellement, les carbapénèmes. De nombreuses épidémies de souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases ont été rapportées dans le monde entier et en Europe, tout particulièrement dans le Sud du continent (Italie, Espagne, Grèce) [22]. La résistance aux carbapénèmes est variable, toujours plus marquée chez *Enterobacter* et *Klebsiella* que chez *E. coli* ou *Proteus mirabilis*.

À l'origine décrites aux États-Unis, les bêtalactamases de type KPC hydrolysent toutes les bêtalactamines sauf les céphamycines, leur activité étant inhibée par l'acide clavulanique [7,22]. Le réservoir de ces enzymes est essentiellement *K. pneumoniae* avec une distribution, semble-t-il, majoritairement hospitalière. Ces souches KPC+ ont été décrites tout d'abord sur la côte Est des États-Unis puis en Israël, en Grèce, en Amérique Centrale et Amérique du Sud, épisodiquement dans de nombreux pays d'Europe (France, Suède, Belgique, etc.) [22]. Actuellement, ces souches de *K. pneumoniae* sont considérées comme endémiques sur la côte Nord Est des États-Unis, en Grèce et en Israël où il semble que leur rapide dissémination dans le système de soins hospitalier est difficilement contenue [8,24].

Les bêta-lactamases de type OXA-48, décrites tout d'abord chez *K. pneumoniae* en Turquie puis chez *E. coli* [25–27] ont été identifiées comme étant à l'origine de multiples foyers épidémiques d'infections nosocomiales dans les hôpitaux d'Istanbul et d'Ankara. Cette enzyme hydrolyse modérément les carbapénèmes et plus faiblement, les autres β -lactamines. La détection de ces souches exprimant OXA-48 (en l'absence de BLSE) est donc particulièrement difficile, basée sur une discrète réduction de sensibilité aux carbapénèmes. Les EPC produisant cette enzyme sont prédominantes en France [28].

4. Surveillance épidémiologique nationale des EPC

La surveillance en France des BHRé repose actuellement sur un dispositif associant le signalement externe des infections nosocomiales (articles L. 1413-14 et R. 6111-12 à 17 du Code de la santé publique), l'expertise des Centres nationaux de référence (CNR) de la résistance aux antibiotiques pour les EPC et sur celles de certains laboratoires hospitalo-universitaires et de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA). Le nombre de signalements d'EPC a considérablement augmenté depuis 10 ans, 753 épisodes ayant été signalé entre 2012 et 2014, et 160 pour la période 2004–2011. Ce dispositif permet d'informer l'ARS et le réseau des CCLin-Arlin, et d'obtenir si besoin une aide à la mise en œuvre des mesures de gestion de ces BHRé. Il est conseillé, dans le cadre de l'application de ce dispositif, de procéder au signalement même lorsque l'agent pathogène est identifié dans une situation de colonisation. Les données issues des signalements et du CNR sont colligées par l'InVS qui met à disposition sur son site des bilans à intervalles réguliers [28].

5. Détection des EPC au laboratoire

Le portage digestif est mis en évidence par la recherche d'EPC dans les selles ou à défaut à partir d'écouvillonnages rectaux. En cas d'écouvillonnage rectal, il convient de vérifier visuellement la présence de matières fécales sur l'écouvillon et de demander un écouvillon par type de recherche : un pour recherche d'EPC et un pour recherche d'ERG. En cas de réception d'un seul écouvillon, il est recommandé d'exprimer l'écouvillon dans un tube contenant 200 μ L d'eau stérile (suspension). Selles, écouvillonnages rectaux ou aliquots de la suspension sontensemencés sur des géloses sélectives, appropriées à la recherche des EPC et des ERG respectivement, et incubés 24 h voire 48 h. À ce jour, aucun milieu sélectif ne permet de détecter toutes les EPC. Cependant, certains tests rapides ont été développés comme le test CARBA-NP [29,30]. Le principe de ce test repose sur la mise en évidence d'une acidification du milieu lors de l'hydrolyse de l'imipénème par une carbapénémase.

L'indicateur de pH change de couleur (du rouge au jaune) lorsque le milieu devient acide, traduisant la présence d'une carbapénémase. Ce test a été largement évalué au sein du CNR. Il possède une excellente spécificité et une excellente sensibilité. Le protocole du test CARBA-NP est disponible sur le site du CNR (<http://www.cnrresistance-antibiotiques.fr/expertise-des-souches-1.html>). Des méthodes moléculaires de détection des gènes ont également été récemment développées. Ces techniques reposent sur l'utilisation de la PCR, complétée ou non par une technique de séquençage de l'ADN amplifié (utile uniquement à des fins épidémiologiques). Les données épidémiologiques actuelles des EPC en France impliquent la nécessité d'utiliser des techniques moléculaires capables de détecter au moins les gènes codant pour les carbapénémases de type OXA-48 (76%), NDM (11%), KPC (6%) et VIM (4%) couvrant ainsi 97% des EPC. Les 3% restant correspondant à des carbapénémases de type IMP et IMI [31]. Pour l'heure, il est recommandé au minimum que tout

laboratoire de biologie médicale en charge d'établissement de santé dispose en permanence d'au moins un milieu sélectif permettant de rechercher les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération (C3G) (à l'exception des souches produisant isolément une OXA-48, les EPC sont résistantes aux C3G).

Le CNR de la résistance aux antibiotiques met à disposition des établissements de santé son expertise pour la confirmation de souches suspectes et, en cas d'épidémie et sur demande préalable, leur comparaison. Ses coordonnées et les fiches d'envoi des prélèvements sont disponibles sur son site Internet [32]. Des capacités diagnostiques et d'expertise pour les BHRé et mécanismes de résistance les plus fréquents sont également disponibles au niveau régional dans la majorité des centres hospitaliers universitaires, et de tels laboratoires compétents peuvent fournir une assistance de proximité aux établissements de santé plus démunis.

6. Stratégie de prévention de la diffusion des EPC

La maîtrise de la diffusion des EPC repose sur une double stratégie de réduction de la prescription des antibiotiques pour limiter la pression de sélection et de prévention de la diffusion à partir des patients porteurs. Cette deuxième stratégie consiste à dépister et à isoler les patients porteurs de tels micro-organismes pour éviter que ces bactéries et leurs gènes de résistance ne disséminent à d'autres micro-organismes et ou à d'autres patients et y soient la source d'infections. Ce qui rend la tâche difficile, c'est que le portage est par définition asymptomatique, les entérobactéries étant des constituants normaux du microbiote intestinal. En outre, la détection des bactéries cibles au sein de l'écosystème intestinal est difficile. Enfin, nos stratégies de contrôle de la dissémination à partir des porteurs sont limitées aux barrières d'hygiène : nous ne disposons en pratique d'aucun moyen reconnu pour décontaminer le tube digestif des patients. Ainsi, l'un des deux piliers de la stratégie du *search and destroy* qui a pu être mise en œuvre avec succès dans les pays d'Europe du Nord vis-à-vis des porteurs nasaux de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM), ne peut donc actuellement être appliqué dans le cadre d'un portage digestif.

Les précautions à appliquer pour minimiser le risque de diffusion des micro-organismes doivent être pragmatiques et adaptées à la situation épidémiologique [33]. Ainsi 3 niveaux de recommandations sont définis pour maîtriser ce risque, les précautions standard d'hygiène, les précautions complémentaires d'hygiène et les précautions spécifiques BHRé (Tableau 1).

Selon les modalités de prise en charge du patient porteur de BHRé depuis son admission, différents niveaux de risque de devenir porteur de BHRé pour un patient contact peuvent être établis :

- risque faible si le patient a été pris en précautions complémentaires de type contact (PCC) dès son admission ;
- risque moyen si le patient porteur a été identifié au cours d'hospitalisation, le risque devenant faible si aucun cas secondaire n'a été identifié après 3 dépistages ;
- risque élevé si au moins un patient porteur (cas secondaire) a été identifié parmi les patients contacts (situation épidémique), ce risque redevenant moyen si la situation épidémique est complètement maîtrisée.

L'expertise de l'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) prenant en compte le niveau d'observance des mesures d'hygiène des secteurs concernés, appuyée éventuellement par l'expertise du réseau CCLin-Arlin, peut aider à hiérarchiser les niveaux de risque et à évaluer si le service ou le secteur impliqué a les capacités de prendre en charge correctement ce ou ces patients notamment selon les différents critères listés dans le Tableau 2.

Tableau 1

Critères d'évaluation du niveau de risque de diffusion secondaire pour la prise en charge des patients porteurs de bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe).

Niveau 1 : précautions standard (PS) d'hygiène	Pour tout patient, quel que soit son statut infectieux et le lieu de sa prise en charge, pour limiter la transmission croisée de micro-organismes et assurer une protection systématique des autres patients, des personnels de santé et de l'environnement du soin (port de gants, de tablier et de masque en cas d'exposition aux liquides biologiques, hygiène des mains, traitement des déchets et du linge, bio-nettoyage de l'environnement de soins, gestion des excréta)
Niveau 2 : précautions complémentaires (PC) d'hygiène	En cas de mise en évidence de BMR ou de pathologie infectieuse contagieuse (infections à <i>Clostridium difficile</i> , coqueluche, tuberculose respiratoire, rougeole, etc.). Il s'agit majoritairement de PC de type contact (chambre seule, signalisation du statut infectieux, matériel dédié, utilisation d'une surblouse pour tout contact non mouillant) mais elles peuvent être complétées par des mesures de type « gouttelettes » ou « air » (masque)
Niveau 3 : précautions spécifiques BHRe	Les mesures peuvent varier en fonction du type de situation (cas sporadique ou épidémique) avec regroupement géographique des porteurs de BHRe, adaptation de l'activité à la situation épidémiologique (arrêt des transferts des cas et des contacts, limitation des admissions dans le secteur des cas, etc.), surveillance active d'apparition d'autres cas porteurs, équipe de soins dédiée, renforcement de la maîtrise de l'environnement y compris du matériel, audit des mesures d'hygiène

Parmi les mesures spécifiques BHRe, le dépistage digestif sera organisé en fonction de ces niveaux de risque. La mise en place d'un dépistage pour la recherche de cas secondaire a pour objectif :

- de permettre un état des lieux de la transmission possiblement déjà avérée en cas de découverte fortuite d'un porteur de BHRe. Dans ce but, la notion de cercles concentriques partant des patients les plus à risque d'avoir été exposés ou les plus facilement accessibles au dépistage (patients encore présents dans l'établissement) peut guider la stratégie de dépistage ;
- de s'assurer de l'efficacité des mesures de contrôle en cas de prise en charge d'un patient déjà connu porteur en l'absence d'équipe dédiée d'emblée.

Seule la stricte application de ces mesures en cas de découverte fortuite d'une BHRe chez un patient peut permettre de limiter le risque de découvrir un cas secondaire. Plusieurs publications montrent l'efficacité des mesures de type *search and isolate* pour contrôler les épidémies. La rapidité d'intervention est essentielle et conditionne le succès [34,35]. Plusieurs publications montrent que des mesures de type PCC ne suffisent pas seules, à tenir la situation en main [36–38].

7. Détection d'un patient à risque d'être porteur d'une EPC au sein d'un établissement

Le laboratoire de microbiologie a, dans cette perspective, un rôle majeur et toute suspicion ou détection d'une BHRe chez un patient hospitalisé doit faire l'objet d'une information immédiate du service hébergeant ce patient et de l'EOH, afin de mettre en œuvre rapidement les mesures de contrôle et de dépistage adaptées. Au-delà d'une détection fortuite (sur un prélèvement à visée diagnostique) au laboratoire, la détection des BHRe doit reposer

Tableau 2

Critères d'évaluation du niveau de risque de diffusion secondaire pour la prise en charge des patients porteurs de bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe).

Catégorie	Critères d'évaluation
Filière de soins et recrutement	Typologie des patients présents dans le service/unité (autonomie et charge en soins)
Pression de colonisation	Nombre de patients porteurs de BHRe présents dans le service/unité
Organisation	Ratio personnel paramédical/patients Leadership et travail en équipe de l'unité de soins Niveau de formation des professionnels de santé
Observance des pratiques	Précautions standard notamment l'hygiène des mains (consommation de SHA, audits, etc.), le bon usage des gants et la gestion des excréta d'où découle l'intensité de l'exposition des contacts Précautions complémentaires (qualité de l'information, matériel dédié ou systématiquement désinfecté) Fréquence et qualité de l'entretien de l'environnement
Architecture du service	Possibilité de chambres individuelles Possibilité de regroupement et de sectorisation WC individuels, lave bassin, utilisation de douchettes rince-bassins
Niveau de risque de diffusion	Délai écoulé entre l'admission du patient porteur et la mise en place des mesures (durée d'exposition des patients contacts)
Expertise transversale	Disponibilité des hygiénistes pour former et informer toutes les équipes soignantes, médicales et paramédicales, de jour et de nuit ; pour accompagner les équipes soignantes à davantage appliquer les mesures d'hygiène

sur la pratique de dépistage ciblant les patients considérés comme à risque d'être porteurs.

Deux mesures pourraient faciliter le repérage de tels patients dans tous les établissements de santé : au plan administratif, l'ajout de la catégorie « rapatriement sanitaire » dans la documentation du mode d'entrée du patient, afin de l'afficher clairement dans le dossier médical ; au plan médical, le rappel de l'intérêt de la recherche systématique d'une hospitalisation à l'étranger lors de l'admission du patient, aux étapes de création de son dossier administratif et lors de l'interrogatoire médical.

À ce jour, s'il a été rapporté des cas de portage d'EPC suite à un voyage à l'étranger sans hospitalisation, il n'existe pas suffisamment de données sur les facteurs de risque ou d'exposition additionnels permettant de définir les voyageurs sans hospitalisation à risque de portage. Dans le cadre de l'application des recommandations, la description des filières de soins propres à chaque établissement de santé peut faciliter le repérage des services les plus concernés par l'accueil de tels patients (réanimation, filières de soins hautement spécifiques, etc.) afin de les sensibiliser en priorité. L'EOH doit avoir identifié ces filières de soins exposant particulièrement au risque BHRe pour mieux cibler ses actions.

En complément de ces mesures, il est important pour chaque établissement de santé de garder un historique des patients porteurs de BHRe déjà connus, afin de pouvoir générer une alerte et mettre en œuvre un dépistage de manière adaptée lors de toute ré-hospitalisation. Pour être efficace, une telle alerte devrait être automatisée, et certaines équipes françaises ont aujourd'hui mis en place des systèmes avertissant l'EOH automatiquement (par courriel ou SMS) dans de telles circonstances ; de telles alertes sont aujourd'hui possibles grâce aux systèmes d'information de laboratoire de certains éditeurs, et leur usage doit être généralisé. Aujourd'hui, la contribution du système d'information hospitalier (SIH) du laboratoire et de l'hôpital est prépondérante pour le repérer à son arrivée [39].

Ces systèmes ne sont toutefois d'aucune aide pour l'établissement d'accueil d'un patient transféré ou ré-hospitalisé

quand l'information sur son statut (porteur ou contact) n'est pas disponible. Si des patients porteurs ou contacts doivent être transférés ou pris en charge dans un établissement de santé, la mention de leur statut (par l'établissement d'amont ou le médecin traitant) doit obligatoirement accompagner leur admission. Ce statut doit aussi être expliqué et communiqué au patient et à sa famille pour que celui-ci puisse, en cas de ré-hospitalisation, prévenir l'équipe de soins concernée ; une plaquette d'information de patient porteur de BHRé peut faciliter cette éducation du patient.

8. Conclusion

L'émergence des EBLSE préfigure l'émergence déjà constatée en France des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémase dont l'importation par des patients ayant des antécédents d'hospitalisation à l'étranger demeure à ce jour la principale source de diffusion en France, même si une part importante de patients détectés porteurs d'EPC n'a, a priori, pas de lien retrouvé avec une hospitalisation à l'étranger [27]. L'amélioration de la capacité des laboratoires de microbiologie en ville et à l'hôpital à détecter l'ensemble des carbapénémases va probablement accroître le nombre de cas, notamment par une meilleure détection des souches productrices de carbapénémase de type OXA-48 qui semble être le plus prévalent en France [27]. Pour l'instant, la plupart des patients sont colonisés au niveau digestif ou urinaire. Les pays confrontés à une prévalence très élevée observent des cas d'infections avec des bactériémies et des taux de mortalité associés importants, liés aux choix très restreints des molécules antibiotiques restant efficaces [40]. Les mesures de maîtrise de la diffusion des BMR et BHRé, synthétisées dans le dernier guide du HCSP publié en 2013 [14], sont donc indispensables pour ralentir cette émergence et maîtriser le risque de diffusion épidémique locale ou régionale. Mais si la détection et la prise en charge des patients porteurs d'EPC en milieu hospitalier pourra être globalement réalisée, la diffusion à bas bruit de ces souches dans la communauté par des patients contacts non détectés ou des porteurs d'EPC rentrant à domicile ou transférés EHPAD pourrait représenter un réservoir difficilement identifiable et contrôlable à l'avenir.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Levy SB, O'Brien TF. Antimicrobial resistance alerts and implications. *Clin Infect Dis* 2005;41:S219–20.
- [2] American Society For Microbiology. Antibiotic resistance: an ecological perspective on an old problem; 2009. <http://www.asm.org/>
- [3] Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived. *J Antimicrob Chemother* 2009;64(Suppl 1):i29–36.
- [4] Huttner A, Harbarth S, Carlet J, Cosgrove S, Goossens H, Holmes A, et al. Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. *Antimicrob Resist Infect Control* 2013;18(2):31.
- [5] Organisation mondiale de la santé. La résistance aux antibiotiques; 2014. Disponible sur <http://www.euro.who.int/fr/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/antibiotic-resistance>
- [6] Nordmann P. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: overview of a major public health challenge. *Med Mal Infect* 2014;44:51–6.
- [7] Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis* 2013;13:785–96.
- [8] EARS-Net. Antimicrobial Resistance Interactive Database; 2014. Disponible sur <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011.pdf>
- [9] Fournier S, Monteil C, Lepointeur M, Richard C, Brun-Buisson C, Jarlier V, et al. Long-term control of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* at the scale of a large French multihospital institution: a nine-year experience, France, 2004 to 2012. *Euro Surveill* 2014;19, pii: 20802.
- [10] Cuzon G, Naas T, Demachy MC, Nordmann P. Nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumoniae* harbouring bla(KPC-3) in France subsequent to a patient transfer from Italy. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:448–9.
- [11] Carbonne A, Thiolet JM, Fournier S, Fortineau N, Kassis-Chikhani N, Boytchev I, et al. Control of a multi-hospital outbreak of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* type 2 in France, September to October 2009. *Euro Surveill* 2010;15, pii: 19734.
- [12] Crémet L, Bourigault C, Lepelletier D, Guillouzoic A, Juvin ME, Reynaud A, et al. Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* highlighting the interspecies transferability of the blaOXA-48 gene in the gut flora. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1041–3.
- [13] Lepelletier D, Lucet JC, Astagneau P, Coignard B, Vaux S, Rabaud C, et al. Résultats de l'enquête de la Société française d'hygiène hospitalière sur la prise en charge des patients suspects ou porteurs de bactéries hautement résistantes aux antibiotiques. *Bulletin SF2H*; 2013 [consulté le 07/07/2014] Disponible sur http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_enquete-BHR-2012.pdf
- [14] Haut Conseil de la santé publique. Commission spécialisée sécurité patient. Recommandations pour la prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRé); 2014. Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372>
- [15] Lepelletier D, Andremont A, Grandbastien B, the National Working Group. Risk of highly resistant bacteria importation from repatriates and travelers hospitalized in foreign countries: about the French recommendations to limit their spread. *J Travel Med* 2011;18:344–51.
- [16] Paterson DL, Bonomo R. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657–86.
- [17] Canton R, Coque TM. The CTX-M β -lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:466–75.
- [18] Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:52–9.
- [19] Zahar JR, Lortholary O, Martin C, Potel G, Plesiat P, Nordmann P. Addressing the challenge of extended-spectrum β -lactamases. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:172–80.
- [20] Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159–66.
- [21] Vodovar D, Marcadé G, Raskine L, Malissin I, Mégarbane B. [*Enterobacteriaceae* producing extended spectrum beta-lactamase: epidemiology, risk factors, and prevention]. *Rev Med Interne* 2013;34:687–93.
- [22] Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9:228–36.
- [23] Poirel L, Pitout JD, Nordmann P. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future Microbiol* 2007;2:501–12.
- [24] Borer A, Eskira S, Nativ R, Saidel-Odes L, Riesenber K, Livshiz-Riven I, et al. A multifaceted intervention strategy for eradication of a hospital-wide outbreak caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Southern Israel. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:1158–65.
- [25] Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:15–22.
- [26] Gulmez D, Woodford N, Palepou MF, Mushtaq S, Metan G, Yakupogullari Y, et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:523–6.
- [27] Carrer A, Poirel L, Eraskoy H, Cagaty AA, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2950–4.
- [28] InVS. Épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France : situation épidémiologique du 14 mars 2014; 2014. Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC/Episodes-impliquant-des-enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-en-France>
- [29] Dortet L, Brécharde L, Cuzon G, Poirel L, Nordmann P. Strategy for rapid detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2441–5.
- [30] Dortet L, Brécharde L, Poirel L, Nordmann P. Impact of the isolation medium for detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* using an updated version of the Carba NP test. *J Med Microbiol* 2014;63:772–6.
- [31] Cuzon G, Naas T, Bogaerts P, Glupczynski Y, Nordmann P. Evaluation of a DNA microarray for the rapid detection of extended-spectrum beta-lactamases (TEM, SHV and CTX-M), plasmid-mediated cephalosporinases (CMY-2-like, DHA, FOX, ACC-1, ACT/MIR and CMY-1-like/MOX) and carbapenemases (KPC, OXA-48, VIM, IMP and NDM). *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1865–9.
- [32] Centre national de référence. Résistance aux antibiotiques; 2014. Disponible sur <http://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/>
- [33] Société française d'hygiène hospitalière (SF2H). Prévention de la transmission croisée, 2009; 2014. Disponible sur http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_prevention-transmission-croisee-2009.pdf
- [34] Ozorowski T, Kawalec M, Zaleska M, Konopka L, Hryniewicz W. The effect of an antibiotic policy on the control of vancomycin-resistant enterococci outbreak and on the resistance patterns of bacteria isolated from the blood of patients in a hematology unit. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119:712–8.

- [35] Steinmann J, Kaase M, Gatermann S, Popp W, Steinmann E, Damman M, et al. Outbreak due to a *Klebsiella pneumoniae* strain harbouring KPC-2 and VIM-1 in a German university hospital, July 2010 to January 2011. *Euro Surveill* 2011;16, pii: 19944.
- [36] Christiansen KJ, Tibbett PA, Beresford W, Pearman JW, Lee RC, Coombs GW, et al. Eradication of a large outbreak of a single strain of vanB vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* at a major Australian teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:384–90.
- [37] Kassis-Chikhani N, Saliba F, Carbonne A, Neuville S, Decre D, Sengelin C, et al. Extended measures for controlling an outbreak of VIM-1 producing imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a liver transplant centre in France, 2003–2004. *Euro Surveill* 2010;15, pii: 19713.
- [38] Akova M, Daikos GL, Tzouvelekis L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:439–48.
- [39] Cohen MJ, Block C, Levin PD, Schwartz C, Gross I, Weiss Y, et al. Institutional control measures to curtail the epidemic spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a 4-year perspective. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:673–8.
- [40] Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranelou K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011;17: 1798–803.