

Bactéries multi- et hautement résistantes aux antibiotiques : stratégies et enjeux

D. Lepelletier, P. Berthelot, S. Fournier, V. Jarlier, B. Grandbastien

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 BMR, comme Staphylococcus aureus résistant à la méticilline, les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu et Acinetobacter baumannii multirésistant et des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe), comme les entérocoques résistants aux glycopeptides et les entérobactéries productrices de carbapénémases, 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 identifiés porteurs. La stratégie de prévention repose sur trois niveaux différents selon la situation dont le socle est l'application systématique des précautions standard pour tout patient avec une attention particulière sur la gestion des excréta, des précautions complémentaires pour les patients porteurs de BMR et des précautions spécifiques pour les patients porteurs BHRe. Ce qui rend la tâche difficile, c'est que le portage est le plus souvent complètement asymptomatique, les entérobactéries et les entérocoques étant des commensaux normaux du microbiote intestinal. 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'entérobactéries productrices de carbapénémases dont l'importation par des patients ayant des antécédents d'hospitalisation à l'étranger ne semble plus être la seule source de diffusion en France.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Bactéries multirésistantes aux antibiotiques ; Bactéries hautement résistantes aux antibiotiques ; Émergence ; Prévention

Plan

■ Introduction	1
■ Définitions des bactéries multi- et hautement résistantes aux antibiotiques	2
■ Surveillance épidémiologique des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes en France	3
■ Principes pour la recherche du portage digestif des BHRe	4
Recherche d'entérobactéries productrices de carbapénémases	4
Recherche d'entérocoques résistant aux glycopeptides	4
■ Principes généraux de la prévention de la transmission croisée et du risque épidémique	4
Les précautions standard	5
Les précautions complémentaires « contact »	5
Précautions spécifiques pour la maîtrise de la diffusion des BHRe	6
■ Détection d'un patient à risque BHRe au sein d'un établissement	7
■ Conclusion	8

■ Introduction

La résistance croissante des bactéries aux antibiotiques est devenue un enjeu majeur de santé publique faisant craindre des impasses thérapeutiques^[1]. C'est notamment ce qui se passe pour les bêta-lactamines qui sont le pilier majeur de l'antibiothérapie des infections à entérobactéries. Certaines entérobactéries potentiellement très pathogènes, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* ou *aerogenes*, sont devenues résistantes à l'ensemble des molécules de cette classe, y compris les carbapénèmes^[2-5]. Ces souches sont souvent corésistantes à de nombreux autres antibiotiques ce qui peut rendre le traitement très problématique. Il en est exactement de même pour les entérocoques devenus résistants aux glycopeptides. Pour l'instant, la France apparaît moins atteinte par ces phénomènes que d'autres pays^[6] et l'enjeu est donc de tenter de retarder leur émergence tout d'abord en appliquant une politique d'usage raisonné des antibiotiques^[7-12].

Dans ce contexte, la maîtrise de la diffusion des bactéries multi- ou hautement résistantes (BMR ou BHR) aux antibiotiques 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. La stratégie consiste à dépister et à isoler les patients porteurs de tels microorganismes, à la fois pour eux (tenir compte du portage pour le choix de l'antibiothérapie au cas où le patient s'infecterait), mais aussi pour la collectivité (éviter que ces bactéries et leurs gènes de résistance ne disséminent à d'autres microorganismes et/ou à d'autres patients et y soient la source d'infections ou de l'adaptation de l'antibioprophylaxie)^[13]. Ce qui rend la tâche difficile, c'est que le portage est le plus souvent complètement asymptomatique, les entérobactéries et les entérocoques 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 : on ne dispose en pratique d'aucun moyen reconnu de 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 *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), ne peut donc actuellement pas être appliqué dans le cadre d'un portage digestif. Les précautions standard (PS) sont applicables par tout professionnel de santé lors de la prise en charge de tout patient alors que des mesures plus spécifiques, complémentaires des PS, sont recommandées pour des patients présentant des maladies infectieuses transmissibles ou porteurs de BMR en situations sporadique ou épidémique^[13]. Des précautions encore plus ciblées peuvent être proposées à des populations particulièrement à risque d'infection ou de colonisation par des BHR émergentes (BHRé)^[14,15]. Notre capacité à détecter et identifier précocement les patients porteurs de BHRé et à assurer leur suivi, à travers une communication efficace entre tous les acteurs concernés, représente un challenge important dans la maîtrise de la diffusion de ces BHRé.

■ Définitions des bactéries multi- et hautement résistantes aux antibiotiques

Les bactéries sont dites multirésistantes aux antibiotiques lorsque, du fait de l'accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutique. La multirésistance est une étape vers l'impasse thérapeutique. Elle concerne les bactéries responsables d'infections communautaires (par exemple, pneumocoques, bacilles de la tuberculose) et les bactéries responsables d'infections nosocomiales (IN) ou associées aux soins. La lutte contre les BMR dans les établissements de santé (ES), qui s'intègre dans une politique globale de prévention des IN et de maîtrise de la résistance aux antibiotiques, est une priorité nationale qui implique toute la communauté médicale (dans les ES mais aussi en ville). Elle fait partie des indicateurs d'activité et de qualité et des référentiels d'accréditation des ES^[16].

Le terme « BMR » pour « bactérie multirésistante aux antibiotiques » a été défini pour la première fois en 1999 dans le guide sur la maîtrise de la diffusion des BMR aux antibiotiques diffusés par le Comité technique national des infections nosocomiales (CTIN), sous l'égide du ministère de la Santé^[17]. Une première liste de BMR était définie, pour lesquelles des mesures complémentaires d'hygiène (appelées à cette période « précautions particulières ») étaient recommandées en milieu hospitalier. Ce sigle « BMR » a donc pris initialement une connotation de prévention. D'autres bactéries peuvent présenter des résistances à plusieurs antibiotiques, mais compte tenu de leur caractère saprophyte/commensal, du potentiel épidémique ou non, des conséquences en termes de colonisation/infection, elles ne sont pas considérées comme des BMR, c'est-à-dire nécessitant des mesures complémentaires pour limiter leur diffusion collective. C'est le cas en particulier des staphylocoques à coagulase négative. Par ailleurs, en situation épidémique et quelle que soit la résistance aux antibiotiques, des mesures

Tableau 1.

Définition des bactéries multi- ou hautement résistantes aux antibiotiques.

BHRé	Entérocoques résistants aux glycopeptides Entérobactéries productrices de carbapénémases
BMR^a	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline Entérobactéries productrices de BLSE <i>Acinetobacter baumannii</i> multirésistant aux antibiotiques <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirésistant aux antibiotiques
Exemple de bactéries présentant plusieurs résistances^b sans être classées comme BMR ou BHR	Entérobactéries résistantes aux C3G par production de céphalosporinase déréprimée <i>Staphylococcus epidermidis</i> résistant à la méticilline

BHRé : bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes ; BLSE : bêta-lactamases à spectre étendu ; BMR : bactéries multirésistantes aux antibiotiques ; C3G : céphalosporines de troisième génération.

^a Le sigle « BMR » est habituellement réservé aux bactéries pour lesquelles des mesures complémentaires d'hygiène sont recommandées.

^b Ces bactéries présentent une multirésistance aux antibiotiques qui doivent alerter le clinicien pour le choix thérapeutique en cas d'infection, mais il n'est pas recommandé de mettre en place des précautions complémentaires d'hygiène, en dehors d'un contexte épidémique ou épidémiologique local particulier.

de contrôle de la diffusion pourront être recommandées pour maîtriser la diffusion de n'importe quel agent infectieux transmissible^[18]. Compte tenu de l'évolution épidémiologique de la diffusion de la résistance bactérienne, cette liste de BMR a évolué entre le premier guide publié en 1999 et celui plus récent publié par la Société française d'hygiène hospitalière en 2009^[13]. L'évolution et la liste des BMR sont précisées dans le Tableau 1.

Pour les BHRé, le premier rapport du HCSP du 16 novembre 2010^[19] ciblait les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) et les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) comme principales BHR à rechercher prioritairement chez les patients aux antécédents d'hospitalisation dans des hôpitaux étrangers (rapatriés sanitaires et hospitalisés dans l'année). Ce choix reposait sur deux arguments :

- la diffusion en France de ces deux BHR sur des modes sporadique ou épidémique limités^[20] ;
- et ces bactéries appartenant au microbiote intestinal sont donc susceptibles d'être portées longtemps et de diffuser largement (hôpital et communauté). 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, ne justifiaient pas les mêmes mesures de prévention, du fait de leur situation de saprophytes et d'un risque de diffusion limité aux ES, voire qu'à quelques secteurs hospitaliers à fort potentiel de transmission (réanimation, etc.).

Les BMR évoluant sous un mode endémo-épidémique en France, par exemple SARM, entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) ne sont pas considérées comme des BHR. Aussi, ce qui caractérise les BHR est le fait qu'elles sont des commensales du tube digestif à fort potentiel de diffusion tant à l'hôpital qu'en ville et qu'elles émergent en France (cas sporadique ou cas groupés limités). La façon de stigmatiser cette épidémiologie est de parler de BHRé, « e » pour émergentes. Cette stigmatisation pourra être étendue au-delà des ERG et EPC quand émergeront d'éventuelles nouvelles BHR commensales du tube digestif, à fort potentiel de diffusion et porteuses de mécanismes de résistances transmissibles. Les patients « suspects » d'être porteurs d'une BHRé sont les patients ayant eu dans les 12 derniers mois une hospitalisation de plus de 24 heures quel que soit le

secteur ou prise en charge dans une filière de soins spécifique (dialyse) à l'étranger, les patients transférés d'un établissement sanitaire français et ayant été en contact avec un patient porteur de BHRé, les patients réhospitalisés ou admis dans une structure type établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), et ayant été antérieurement connus porteurs de BHRé et enfin les patients réhospitalisés ou admis dans une structure type EHPAD, et ayant été au contact d'un cas porteur d'une BHRé.

Au niveau international et notamment européen, la terminologie BHRé peut correspondre à une traduction de *Extensively Drug Resistant* (XDR) tel que défini dans un consensus international [21]. Ces bactéries XDR sont sensibles à seulement une ou deux classes d'antibiotiques (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST]). Les XDR incluent les EPC mais aussi toutes les autres bactéries à Gram négatif produisant des carbapénèmes, comme *A. baumannii* et *P. aeruginosa*. Cependant, cette définition est purement microbiologique et ne prend en compte ni les caractéristiques écologiques des espèces, ni le caractère émergent (*A. baumannii* et *P. aeruginosa* multirésistant aux antibiotiques ne sont pas émergents en France), ni le niveau de mesures de gestion requis pour maîtriser leur diffusion.

“ Point important

Patient hospitalisé suspect d'être porteur d'une bactérie hautement résistante aux antibiotiques émergente (BHRé)

- Patient ayant eu dans les 12 derniers mois une hospitalisation de plus de 24 heures quel que soit le secteur ou prise en charge dans une filière de soins spécifique (dialyse) à l'étranger.
- Patient transféré d'un établissement sanitaire français et ayant été en contact avec un patient porteur de BHRé.
- Patient réhospitalisé ou admis dans une structure type EHPAD et ayant été antérieurement connu porteur de BHRé.
- Patient réhospitalisé ou admis dans une structure type EHPAD et ayant été au contact d'un cas porteur d'une BHRé.

■ Surveillance épidémiologique des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes en France

En raison de leur fréquence élevée, de leur potentiel pathogène se traduisant par une morbidité, mortalité et des coûts accrus, de leur caractère commensal qui expose au risque de diffusion, de leur caractère clonal ou du caractère aisément transférable des mécanismes de résistance impliqués, les BMR qui font l'objet du programme national sont les SARM et les EBLSE. Les autres bactéries nosocomiales qui ne présentent pas toutes ces caractéristiques (par exemple, *Enterobacter* ou *Serratia* hyperproducteurs de céphalosporinases, *P. aeruginosa* ou *A. baumannii* résistants aux bêta-lactamines, etc.), ne sont pas incluses dans le programme national, mais peuvent justifier, dans certaines circonstances, des mesures de surveillance ou d'intervention, en particulier au niveau local en cas d'événements particuliers ou dans le cadre d'actions visant à diminuer la pression de sélection par les antibiotiques [22].

Dans le réseau de surveillance des BMR en France (BMR-Raisin) [22], le taux de densité d'incidence globale des SARM pour

1000 journées d'hospitalisation (JH) sur l'ensemble des participants a augmenté de 0,63 (2002) à 0,68 (2003), puis a diminué progressivement passant de 0,62 en 2004 à 0,38 en 2011, soit une diminution globale de -40 % en dix ans. De 2002 à 2011, ce taux est passé de 0,79 à 0,44 (-44 %) en court séjour, de 0,38 à 0,24 en soins de suite et de réadaptation - soins de longue durée (SSR-SLD) (-37 %), et de 2,52 à 1,14 (-55 %) en réanimation ce qui traduit sans doute les efforts faits dans les services de cette discipline. Le taux de densité d'incidence des EBLSE pour 1000JH a augmenté entre 2002 et 2011, que ce soit globalement (de 0,13 en 2002 à 0,46 en 2011, +254 %), en court séjour (réanimation comprise) (de 0,16 à 0,57, +256 %) y compris en réanimation (de 0,79 à 2,05, +159 %), ou en SSR-SLD (de 0,08 à 0,26, +225 %) [22].

En 2013, les BHRé (ERG, EPC) restent émergentes en France : les données 2011 du réseau EARS-Net [6] (souches isolées d'infections invasives) montrent que la proportion de résistance (I+R) à la vancomycine était de 1,6 % pour l'espèce *E. faecium*; la proportion de résistance aux carbapénèmes était nulle pour *K. pneumoniae* (0/1638 souches) et < 1 % pour *E. coli* (2/8497 souches). À ce jour, environ 0,7 % des isolats cliniques d'entérobactéries est résistant aux carbapénèmes, dont environ 12 % par production de carbapénèmes [23]. La rareté de ces BHRé explique qu'elles ne bénéficient d'aucun réseau de surveillance en incidence dédié, à l'image des SARM ou EBLSE (BMR endémiques) surveillées par le réseau BMR-Raisin.

La surveillance des BHRé repose actuellement sur un dispositif associant le signalement externe des IN (articles L1413-14 et R6111-12 à 17 du code de la santé publique, le Centre national de référence [CNR] de la résistance aux antibiotiques pour les ERG et les EPC, certains laboratoires hospitalo-universitaires et l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques [ONERBA]) [24-27].

Au titre du critère 1a (infection ayant un caractère rare ou particulier, du fait de la nature, des caractéristiques ou du profil de résistance aux anti-infectieux de l'agent pathogène en cause), le signalement d'un ou plusieurs patients porteurs ou infectés à BHRé est indiqué [28,29]. Même si le nombre de signalements d'EPC a considérablement augmenté depuis 2011, le nombre d'épisodes pour toute la France, dans le dernier bilan publié par l'InVS au 1^{er} avril 2013 [20], atteignait 482 depuis 2004. Ce dispositif permet d'informer l'Agence régionale de santé (ARS) et le Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CClin), d'obtenir si besoin une aide à la mise en œuvre des mesures de gestion et également de contribuer à la surveillance de ces BHRé. Il est conseillé, dans le cadre de l'application de ce critère, de procéder au signalement même lorsque l'agent pathogène est identifié dans une situation de colonisation [24].

Avant même que ce signalement externe soit réalisé, l'organisation effective au sein de l'établissement de santé du signalement interne (des services cliniques ou du laboratoire vers l'équipe opérationnelle d'hygiène [EOH]) des patients porteurs de BHRé (ou suspects de l'être) renforce la capacité de l'établissement à mettre en place les mesures de contrôle de manière réactive. Pour les EPC, sur la base des informations recueillies par l'EOH, des outils informatiques sont mis à disposition des établissements par l'InVS pour aider au suivi des cas; ils permettent de produire automatiquement une courbe épidémique, des bilans d'épisode et un tableau de suivi des cas et des sujets « contact », et aussi de générer un tableau synoptique [26].

Sur le plan microbiologique, le CNR de la résistance aux antibiotiques met à disposition des ES 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. Des capacités diagnostiques et d'expertise pour les BHRé et mécanismes de résistance les plus fréquents sont également disponibles au niveau régional, et les laboratoires compétents peuvent fournir une assistance de proximité.

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 [20,27].

■ Principes pour la recherche du portage digestif des BHR

Le réservoir des EPC et des ERG est le tube digestif. Le portage digestif est mis en évidence par la recherche de ces BHR dans les selles ou à défaut à partir d'écouvillonnages rectaux : dans ce cas, vérifier visuellement la présence de matières fécales sur l'écouvillon et 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 µl d'eau stérile (= suspension). Selles, écouvillonnages rectaux ou aliquots de la suspension sont ensemencés sur des géloses sélectives appropriées à la recherche des EPC et des ERG, respectivement, et incubés 24, voire 48 heures.

Recherche d'entérobactéries productrices de carbapénémases

À ce jour, aucun milieu sélectif ne permet de détecter toutes les EPC. La commercialisation de tels milieux est proche. Pour l'heure, il est recommandé 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 OXA48, les souches EPC sont résistantes aux C3G). Ce milieu sera ensemencé en quadrant avec un aliquot de selles ou de la suspension de l'écouvillon rectal et un disque d'ertapénème (ERT) sera déposé au niveau du point d'ensemencement. Les colonies cultivant au plus près du disque d'ERT sont fortement susceptibles d'être des EPC (première orientation). Toutefois, il convient d'identifier et de mesurer la sensibilité aux antibiotiques des souches « oxydase négative » cultivant sur ce milieu tant de façon proche du disque d'ERT qu'à distance.

Pour tenter d'isoler les EPC non résistantes aux C3G mais néanmoins productrices d'OXA48, un aliquot de selles ou de la suspension de l'écouvillon sera ensemencé sur une gélose Drigalski (ou équivalent), et un disque d'ERT sera déposé au niveau du point d'ensemencement. Seules les colonies cultivant dans la zone proche du disque (cercle de rayon de 13 mm depuis le centre du disque) seront identifiées et testées pour leur sensibilité aux antibiotiques.

Si l'antibiogramme montre une non-sensibilité à au moins un des carbapénèmes testés autres que l'ERT, la souche peut être déclarée non sensible aux carbapénèmes. En revanche, si la non-sensibilité ne concerne que l'ERT (diamètre d'inhibition à ERT < 28 mm ou selon les automates : concentration minimale inhibitrice [CMI] « estimée » $\geq 0,5$ mg/l), la souche ne pourra être déclarée non sensible à l'ERT qu'après avoir confirmé que la CMI de l'ERT est supérieure à 0,5 mg/l. Le laboratoire qui a détecté cette souche et qui n'a pas les outils pour déclarer que la souche produit une carbapénémase, se met en contact avec le laboratoire compétent avec lequel il a établi des liens fonctionnels ou avec le CNR de la résistance aux antibiotiques pour déterminer dans un délai court (quatre jours maximum, temps de transfert de souche inclus) si cette souche produit ou non une carbapénémase. Toute EPC, une fois la présence d'une carbapénémase identifiée, doit être signalée aux autorités sanitaires [24,28].

Recherche d'entérocoques résistants aux glycopeptides

Comme des milieux gélosés sélectifs pour la recherche d'ERG sont commercialisés, il est recommandé que tout laboratoire de biologie médicale en charge d'établissement de santé dispose en permanence d'au moins un milieu sélectif permettant la recherche d'ERG. L'identification des souches d'entérocoques cultivant sur ce type de milieu ainsi que les CMI de la vancomycine et de la

teicoplanine vis-à-vis de ces souches doivent être déterminées. Seules les souches d'*Enterococcus faecium* résistantes à la vancomycine et/ou à la teicoplanine doivent être prises en considération dans le programme de dépistage des BHR.

Cette simple procédure permet à tout laboratoire de biologie médicale de détecter les E(*E. faecium*)RG. Si le laboratoire n'a pas les outils permettant de caractériser le mécanisme en cause, il doit se mettre en contact avec le laboratoire compétent avec lequel il a établi des liens fonctionnels ou avec le CNR des entérocoques pour déterminer si la résistance est liée au gène *vanA* ou à d'autres gènes. Toute identification d'ERG doit être signalée aux autorités sanitaires selon la procédure de signalement externe de certaines IN [24].

“ Point important

Principaux éléments nécessaires à la détection d'une bactérie hautement résistante aux antibiotiques émergente (BHR) au laboratoire d'analyses médicales

Tout laboratoire de biologie médicale a en permanence dans sa chambre froide au moins :

- pour la recherche des EPC :
 - des géloses sélectives pour la recherche d'entérobactéries résistantes aux C3G,
 - des disques d'ertapénème (ERT),
 - des outils pour mesurer la CMI de l'ertapénème ;
- pour la recherche d'ERG :
 - des géloses sélectives pour la recherche d'ERG,
 - des outils pour déterminer l'identification au niveau de l'espèce dans le genre *Enterococcus*,
 - des outils pour mesurer la CMI de la vancomycine et de la teicoplanine.

Tout laboratoire de biologie médicale a établi des liens fonctionnels avec un laboratoire compétent (par exemple, de sa région) ou avec le CNR de la résistance aux antibiotiques pour obtenir en quatre jours maximum (temps de transfert de la souche inclus) l'identification du mécanisme de résistance des souches suspectes d'être EPC ou ERG.

■ Principes généraux de la prévention de la transmission croisée et du risque épidémique

Les précautions à appliquer pour minimiser le risque de diffusion des microorganismes doivent être pragmatiques et adaptées à la situation épidémiologique. Ainsi trois niveaux de recommandations sont définis pour maîtriser ce risque (Fig. 1) :

- l'application systématique des *précautions standard* (PS) d'hygiène pour tout patient, quels que soient son statut infectieux et le lieu de sa prise en charge, pour limiter la transmission croisée de microorganismes et assurer une protection systématique des autres patients, des personnels de santé et de l'environnement du soin ;
- les *précautions complémentaires* (PC) d'hygiène en cas de mise en évidence de BMR ou de pathologie infectieuse contagieuse (infections à *Clostridium difficile*, coqueluche, tuberculose respiratoire, rougeole, etc.). Il s'agit majoritairement de PC de type contact (PCC) mais elles peuvent être complétées par des mesures de type « gouttelettes » ou « air » ;
- les *précautions spécifiques de type « BHR »*, en fonction des situations épidémiologiques locales : risque de dissémination, situation épidémique.

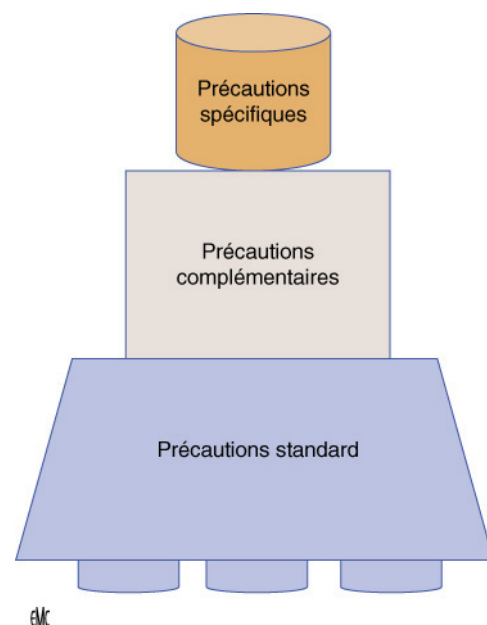


Figure 1. Différents niveaux de précautions « en fusée à trois étages » à appliquer pour maîtriser la diffusion de la transmission croisée des bactéries multirésistantes (BMR) ou hautement résistantes émergentes (BHRe) aux antibiotiques. Premier étage : précautions standard (dont la gestion des excréta pour les commensaux du tube digestif) pour tous les patients, quel que soit leur statut infectieux connu ou non. Deuxième étage : précautions complémentaires d'hygiène (contact, gouttelettes et air selon le mode de transmission) pour les patients porteurs de BMR ou autres agents infectieux transmissibles. Troisième étage : précautions complémentaires spécifiques avec notamment le dépistage des patients « contact » et l'encadrement de leur transfert, le regroupement des patients avec l'affectation de personnel de santé dédié, ... pour les patients porteurs de BHRe ou lors d'épidémie non contrôlée quel que soit l'agent infectieux et sa résistance.

Les précautions standard

Les PS s'appliquent toujours pour tous les patients. Elles représentent la base indispensable des mesures de prévention de la transmission croisée des microorganismes^[13,30]. Ces PS doivent s'appliquer quel que soit le statut infectieux du patient.

Elles ont notamment pour objectif de minimiser le risque de transmission croisée par l'hygiène des mains avant et après contact avec le patient et son environnement et la mise en place de barrières physiques limitant l'exposition aux liquides biologiques et aux muqueuses et facilitant l'efficacité des mesures d'hygiène. À titre d'exemple, le port de gants (première barrière) lors de l'exposition à des selles réduit la contamination des mains et l'hygiène des mains réalisée après le retrait des gants (deuxième étape) complète la prévention de la transmission de microorganismes commensaux du tube digestif. A contrario, les gants mal utilisés c'est-à-dire non enlevés immédiatement après le soin ou revêtus alors que non nécessaires, sont un facteur important de contamination de l'environnement et par-delà un risque de transmission croisée. L'observance des PS est d'une importance capitale pour limiter le risque de transmission croisée entre patients mais également pour minimiser le risque de transporter le microorganisme présent sur la peau, les muqueuses ou dans le tube digestif en un autre site (colonisation multisite du patient). C'est ainsi le premier et parfois le seul rempart contre la diffusion épidémique de microorganismes^[31].

Les points suivants reprennent et synthétisent les éléments constitutifs des PS :

- l'hygiène des mains, essentiellement par friction avec des produits hydroalcooliques (PHA), est une des mesures majeures. Dans le respect de cette recommandation, un travail doit être réalisé dans chaque établissement et au sein de chaque unité fonctionnelle sur la mise à disposition de PHA au plus près des soins. Cette réflexion doit être engagée avec chaque catégorie

professionnelle : médecin, infirmière, aide-soignante, kinésithérapeute, etc. Le patient et les visiteurs sont des acteurs de la prévention de la transmission croisée et du risque épidémique. Les équipes de soins doivent donc veiller à informer tout particulièrement les patients, les aidants, les familles... de l'importance qu'il y a à réaliser un geste d'hygiène des mains lors des actes simples de la vie courante (avant le repas^[32], après le passage aux toilettes, etc.). Les recommandations d'hygiène des mains plus spécifiques aux ES sont également à rappeler (en sortant de la chambre du patient, avant d'accéder à un plateau de rééducation, etc.)^[13] ;

- les occasions pour le port de gants sont limitées à l'exposition aux liquides biologiques, aux muqueuses et en cas de peau lésée chez le professionnel de santé. Les gants doivent être retirés dès la fin du soin. La recommandation est « une paire de gants pour un soin » et chaque retrait de gants est accompagné d'un geste d'hygiène des mains. En effet, le port de gants en excès peut contribuer à diminuer l'observance des gestes d'hygiène des mains. Le port de gants en excès peut de plus s'avérer source de contamination des surfaces (matériel biomédical, respirateur, clavier informatique, adaptable, etc.)^[33-35] ;
- la protection de la tenue professionnelle est également une des composantes des PS. Chaque établissement de santé ou médico-social doit veiller à mettre à disposition du personnel soignant des tabliers de protection nécessaires à l'application des PS, dans chaque service de soins et au plus près des soins, en quantité suffisante ;
- la stratégie de gestion des excréta doit être particulièrement définie car le tube digestif représente le principal réservoir de bactéries commensales potentiellement résistantes aux antibiotiques. La maîtrise de l'environnement avec un bionettoyage efficace est également un élément clé pour limiter les risques de contamination des mains des soignants lors de contacts avec l'environnement et la transmission croisée^[13]. Les précédentes recommandations du HCSP en 2010, relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination, avaient déjà estimé que les points critiques étaient l'hygiène des mains et la gestion des excréta manipulés par les soignants^[36]. L'évaluation régulière des besoins des services de soins en consommables et en matériels, notamment ceux dévolus à la gestion des excréta, est un prérequis à l'observance. L'exemple de l'AP-HP qui a initié une telle évaluation^[37] montre les limites de la mise à disposition de ces équipements pour optimiser cette gestion des excréta. Plus globalement, des évaluations régulières des pratiques de soins concernant l'application des PS, la gestion des excréta et l'entretien de l'environnement doivent être réalisées par l'intermédiaire d'audits avec nécessité de mettre en place un plan d'actions pour corriger les dysfonctionnements mis en évidence dans ces domaines. Ces mesures d'hygiène « de base » sont aussi importantes sur les plateaux techniques (imagerie, bloc, soins continus postopératoires, etc.), lieux de croisement des patients à forte densité de soins et pour tous les intervenants transversaux (médecins, kinésithérapeutes, brancardiers, ambulanciers, etc.). L'existence d'un protocole PS au sein de l'établissement de santé et l'évaluation de celui-ci sont valorisées au sein de l'Indicateur composite de lutte contre les infections nosocomiales de deuxième génération (ICALIN2)^[38].

S'il est de la responsabilité des directions des établissements de santé et médicosociaux de fournir aux personnels soignants tous les moyens (matériels et humains) nécessaires à l'application de ces PS, il est de la responsabilité des personnels médicaux des établissements de santé et médicosociaux de contribuer à faire adopter ces principes fondamentaux^[39]. La mise à disposition des moyens nécessaires à la mise en place de ces PS relève de la responsabilité de la direction de l'institution en lien étroit avec la Commission ou Conférence médicale d'établissement (CME).

Les précautions complémentaires « contact »

L'indication médicale des PCC pour un patient porteur de BMR (SARM, EBLSE) ajoute aux PS la prise en charge dans une chambre individuelle et l'identification sur la porte de la chambre et dans

le dossier médical du patient de ce portage. L'utilité d'un dépistage systématique des BMR dans le tube digestif (par exemple, entérobactéries productrices de BLSE) est limitée à des services à risque en fonction de l'épidémiologie microbienne du secteur ou au cours d'une épidémie^[13]. Il n'est, en effet, ni possible ni licite de dépister chaque patient vis-à-vis du risque de portage BMR.

Une mauvaise observance des PS met en défaut leur efficacité. A contrario, un haut niveau d'observance minimise le risque de transmission croisée. Il persiste de nombreux mésusages des gants^[40].

La nature des PCC a ainsi été récemment revue^[13] ; la modification essentielle pour les BMR est de ne plus recommander le port de gants pour les contacts avec l'environnement et la peau saine, alors que le placement en chambre individuelle, l'identification rapide et la signalisation du portage, le port de tablier pour tous les contacts directs avec le patient et l'utilisation de petit matériel dédié au patient sont conservés.

“ Point important

Les précautions complémentaires de type « contact » (PCC)

Les PCC impliquent une prise en charge des patients dont les principes sont les suivants :

- hospitalisation en chambre individuelle ;
- signalisation de la situation pour tous les intervenants ;
- soins personnalisés et regroupés par opposition aux soins en série ;
- petit matériel dédié dans la chambre du patient ;
- selon les cas, renforcement de la maîtrise de l'environnement par bionettoyage spécifique

Les PCC sont susceptibles d'impacter l'organisation des soins (organisation des soins à l'instar d'une globalisation et d'un regroupement des soins pour un même patient plutôt que des soins en série).

Précautions spécifiques pour la maîtrise de la diffusion des BHRé

Lors de la prise en charge des patients porteurs de BHRé, sous la responsabilité de la CME et en lien avec la direction de l'établissement de soins, l'expérience et la réactivité de l'EOH sont essentielles à la fois pour investiguer mais aussi pour mettre en place des mesures de contrôle, dans le cadre du plan local de maîtrise des épidémies.

L'EOH de l'établissement est en effet la plus apte à juger 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 ci-dessous :

- nombre de patients porteurs de BHRé présents dans le service/unité ;
- typologie des patients présents dans le service/unité (autonomie et charge en soins) ;
- ratio personnel paramédical/patients ;
- leadership et travail en équipe de l'unité de soins ;
- délai écoulé entre l'admission du patient porteur et la mise en place des mesures (durée d'exposition des patients « contact ») ;
- architecture du service, possibilité de chambres individuelles, possibilité de regroupement et de sectorisation ; WC individuels, lave-bassins, utilisation de douchettes rince-bassins ;
- organisation de soins, dotation en personnel, formation des personnels ;
- niveau d'observance des PS notamment l'hygiène des mains (consommation de solutions hydroalcooliques [SHA], audits, etc.), le bon usage des gants et la gestion des excreta d'où découle l'intensité de l'exposition des contacts ; application des PCC ;

- qualité de l'entretien de l'environnement ;
- disponibilité de l'EOH 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.

Le rôle du réseau Cclin-Arlin est également essentiel pour conseiller, aider l'établissement dans la gestion de crise notamment lorsque plusieurs établissements de soins sont concernés ou en cas de situation épidémique non maîtrisée.

Les principes de ces mesures spécifiques reposent sur :

- l'identification des patients à risque et leur dépistage à la recherche du portage digestif de BHRé ;
- l'application des PCC avec un très haut niveau de respect ;
- et une organisation spécifique des soins (allant jusqu'à la mise en place d'équipes dédiées).

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 (Tableau 2) :

- risque faible si le patient a été pris en PCC dès son admission ;
- risque moyen si le patient porteur a été identifié au cours de l'hospitalisation, le risque devenant faible si aucun cas secondaire n'a été identifié après trois dépistages ;
- risque 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.

L'expertise de l'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. Des outils de gestion de risque peuvent aider à prendre en compte ces différents éléments.

Le dépistage sera organisé en fonction de ces niveaux de risque. La mise en place d'un dépistage pour la recherche de cas secondaires a deux objectifs :

- permettre un état des lieux de la transmission possiblement déjà avérée en cas de découverte fortuite d'un porteur de BHRé. 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 ;
- 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'une équipe dédiée d'emblée.

Le dépistage répété des patients « contact » permet ainsi d'identifier les cas secondaires éventuels. De nombreuses études démontrent l'importance du dépistage des contacts dans le contrôle des épidémies à BHRé^[41-45]. Le délai optimal entre ces dépistages répétés n'est pas connu, mais le principe de répéter ces dépistages à une semaine d'intervalle a été gardé dans les recommandations nationales.

L'organisation spécifique des soins comporte la notion de *cohorting* qui peut, selon les cas, signifier un regroupement ou une sectorisation géographique des patients concernés, ou la mise en place de personnels dédiés à la prise en charge du(des) patient(s) porteur(s) d'une BHRé. Ces organisations ressortent des expériences de gestion d'épidémies essentiellement. Le contexte local (service concerné, rapidité de détection, etc.) et le niveau de maîtrise de la transmission croisée des microorganismes (niveau de respect des PS et des PCC) doivent être pris en compte. Aussi, est-il difficile de recommander systématiquement une même stratégie.

Dans un contexte d'épidémie non maîtrisée impliquant des BHRé (comme pour des microorganismes non BHRé), des actions additionnelles sont requises :

- regroupement géographique des porteurs de BHRé ;
- 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 ;

Tableau 2.

Principales mesures de maîtrise de la transmission croisée à partir d'un patient détecté porteur d'une BHRé.

	Équipe dédiée dès l'admission	PCC dès l'admission sans équipe dédiée	Retard à la mise en place des PCC	Épidémie
Situation épidémiologique	Admission d'un patient connu porteur	Admission d'un patient connu porteur ou patient hospitalisé à l'étranger	Découverte fortuite	Au moins un cas secondaire
Précautions d'hygiène	Chambre individuelle avec WC dès l'admission PCC	Chambre individuelle avec WC dès l'admission PCC	Chambre individuelle avec WC PCC	Chambre individuelle avec WC PCC
Organisation des soins	Renforcement en personnel paramédical Personnel dédié	Renforcement en personnel paramédical Personnel dédié. Si impossible, marche en avant	Renforcement en personnel paramédical Personnel dédié. Si impossible, marche en avant	Renforcement en personnel paramédical Trois secteurs distincts avec personnels dédiés pour les porteurs, les contacts, les indemnes
Transfert des patients porteurs d'une BHRé	Limité au strict nécessaire	Limité au strict nécessaire	Limité au strict nécessaire	Arrêté
Dépistages des patients « contact »	Non obligatoire, selon l'appréciation et l'analyse de risque de l'EOH	Hebdomadaires, tant que le porteur est présent + 1 dépistage hors exposition	Hebdomadaires, 3 fois, puis selon modalités de prise en charge du porteur	Hebdomadaires
Transferts des patients « contact »	Possibles	Possibles Si transfert, PCC + 1 dépistage hors exposition	Arrêtés jusqu'à 3 dépistages des contacts Possibles après 3 dépistages négatifs : PCC + 1 dépistage hors exposition	Arrêtés jusqu'au contrôle de l'épidémie
Admissions de patients	Poursuivies	Poursuivies	Poursuivies	Poursuivies dans le secteur « indemnes » Arrêtées dans les secteurs incluant les patients « porteurs » et les patients « contact »
Identification informatique en cas de réadmission	Porteur	Porteur	Porteur et contacts non dépistés	Porteur et contacts
Antibiotiques	Limités au strict nécessaire Après avis référent	Limités au strict nécessaire Après avis référent	Limités au strict nécessaire Après avis référent	Limités au strict nécessaire Après avis référent

BHRé : bactérie hautement résistante aux antibiotiques émergentes ; EOH : équipe opérationnelle d'hygiène ; PCC : précautions complémentaires de type contact.

- audit des mesures d'hygiène.

Seule la stricte application de ces mesures en cas de découverte fortuite d'une BHRé 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 [46-48]. Plusieurs publications montrent que des mesures de type PCC ne suffisent pas, seules, à contrôler ces situations [45, 49, 50].



■ Détection d'un patient à risque BHRé au sein d'un établissement

Le laboratoire de microbiologie a, dans cette perspective, un rôle majeur et toute suspicion ou détection d'une BHRé 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 BHRé doit reposer 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 ES : sur le plan administratif, l'ajout de la caté-

gorie « rapatriement sanitaire » dans la documentation du mode d'entrée du patient, afin de l'afficher clairement dans le dossier médical ; sur le 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 est rapporté des cas de portage d'EPC à la suite d'un voyage à l'étranger sans hospitalisation [18], il n'existe pas suffisamment de données sur les facteurs de risque ou d'exposition additionnels qui permettraient de définir les voyageurs sans hospitalisation à risque de portage. Dans le cadre de l'application de ces 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 BHRé 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 BHRé déjà connus, afin de pouvoir générer une alerte et mettre en œuvre un dépistage de manière adaptée lors de toute réhospitalisation. 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 e-mail ou SMS) dans de telles circonstances [51] ; 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^[52].

Ces systèmes ne sont toutefois d'aucune aide pour l'établissement d'accueil d'un patient transféré ou réhospitalisé 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 réhospitalisation, prévenir l'équipe de soins concernée; une plaquette d'information ou une « carte » de patient porteur de BHR peut faciliter cette éducation du patient.

Le SIH peut jouer un rôle majeur dans la fluidité de l'information relative aux BHR; il peut intervenir ainsi à plusieurs niveaux :

- identifier les mouvements des patients connus porteurs : changement d'unité, sortie, lieu de destination après la sortie, réadmission ;
- identifier les mouvements des patients contacts en cas de situation épidémique : changement d'unité, sortie, lieu de destination après la sortie, réadmission ;
- extraire des listes de patients contacts en cas de situation épidémique ;
- alerter l'EOH et le référent antibiotique en cas de mise en route d'une antibiothérapie chez un patient porteur ou chez un contact en cas de situation épidémique.

■ Conclusion

Depuis plusieurs années, les deux principales BMR qui ont fait l'objet d'une surveillance et de stratégies de prévention à l'échelle locale dans les ES sont les SARM et les EBLSE. L'ensemble des résultats publiés montrent que leur destin, au moins en termes d'incidence, s'est croisé avec une baisse sensible des SARM et une explosion des EBLSE. Pourtant, les mêmes mesures de prévention sont recommandées et appliquées dans les ES français vis-à-vis de ces deux BMR. Plusieurs hypothèses liées aux déterminants de l'émergence et de la dissémination (pression de sélection antibiotique et transmission croisée) peuvent être évoquées pour expliquer ces évolutions contrastées. Les EBLSE sont des bactéries commensales du tube digestif et leur diffusion peut s'apparenter au péril fécal avec un inoculum bactérien très important par rapport au SARM, commensal naturel de la peau et des muqueuses. De plus, la diffusion des EBLSE est facilitée par la mobilité du support génétique de leur résistance (plasmides, transposons, etc.). La diffusion des EBLSE concerne aussi aujourd'hui en France non seulement les ES mais aussi la communauté, et son contrôle nécessite d'agir sur de nombreux facteurs (pression de sélection antibiotique, mesures d'hygiène et notamment lutte contre le péril fécal, rôle de l'alimentation, des effluents, etc.).

Enfin, l'émergence des EBLSE préfigure l'émergence déjà constatée des souches d'EPC dont l'importation par des patients ayant des antécédents d'hospitalisation à l'étranger ne semble plus être la seule source de diffusion en France^[20]. Une enquête récente réalisée par la Société française d'hygiène hospitalière a montré à travers un échantillon de 286 ES français, que seule la moitié d'entre eux avait mis en place un système de surveillance et de prévention des BHR, que la détection des patients susceptibles d'être porteurs de BHR utilisait peu le SIH, qu'un tiers des ES avait déjà eu à gérer une telle situation, et que le nombre de cas secondaires était limité lorsqu'on appliquait les mesures de contrôle préconisées^[53]. 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 carbapénémases de type OXA48 qui semble être le plus prévalent en France^[20]. 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^[54].

Les mesures de maîtrise de la diffusion des BMR et BHR, synthétisées dans le dernier guide du HCSP publié en 2013 (www.hcsp.fr), sont donc indispensables pour ralentir cette émergence. Si elles sont efficaces dans les situations sporadiques ou épidémiques^[46], elles pourraient dans l'avenir être réévaluées, notamment en cas de passage à l'endémicité de BHR telles que les EPC de type OXA48 dont l'incidence en France est en augmentation.



■ Références

- [1] Levy SB, O'Brien TF. Antimicrobial resistance alerts and implications. *Clinical Infect Dis* 2005;**41**:S219–20.
- [2] Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived. *J Antimicrob Chemother* 2009;**64**(Suppl. 1):i29–36.
- [3] American Society For Microbiology. Antibiotic resistance: an ecological perspective on an old problem (2009). <http://academy.asm.org/images/stories/documents/antibioticresistance.pdf>.
- [4] Drobni M, Bonnedahl JH, Haemig, Olsen B. Vancomycin-resistant *Enterococci*, point barrow, Alaska, USA. *Emerg Infect Dis* 2009;**15**:838–9.
- [5] Bonnedahl J, Drobni M, Gauthier-Clerc M. Dissemination of *Escherichia coli* with CTX-M type ESBL between humans and yellow-legged gulls in the south of France. *PLoS One* 2009;**4**:e5958.
- [6] EARS-Net Annual report 2011, novembre 2012. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011.pdf>.
- [7] Carlet J. Halte à la résistance : sauvons les antibiotiques. *Med Mal Infect* 2011;**41**:351–2.
- [8] Ministère de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. www.sante.gouv.fr/plan-national-d-alerte-sur-les-antibiotiques-2011-2016.html.
- [9] Communication de la commission au Parlement européen et au Conseil. Plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens. 2011. 17 p. www.infectiologie.com/site/medias/_documents/ATB/pol_atb/2011-plan-ATBresistance-UE.pdf.
- [10] Ministère de l'Agriculture. Plan national de réduction des risques d'antibio-résistance en médecine vétérinaire. Paris, 2011. 32 p. http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_ABR-171111.pdf.
- [11] ANSM. Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France. Paris, juin 2012. 25 p. <http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques>.
- [12] Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). *Surveillance de la consommation des antibiotiques - Réseau ATB-Raisin - Résultats 2010*. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011, 67 p. www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2012/Surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-Reseau-ATB-Raisin-Resultats-2010.
- [13] SF2H. Prévention de la transmission croisée, 2009. 60 p. www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_prevention-transmission-croisee-2009.pdf.
- [14] HCSP. Maîtrise de la diffusion des bactéries commensales multi-résistantes aux antibiotiques importées en France lors de la prise en charge de patients rapatriés de l'étranger. Commission spécialisée « Sécurité des patients » (CsSP), Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Mai 2010. www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp20100518_bmrimportees.pdf.
- [15] Lepelletier D, Andreumont A, Grandbastien B. 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] Ministère en charge de la Santé. Circulaire N°DHOS/E2/DGS/RI/2009/272 du 26 août 2009 relative à la mise en œuvre du programme national de prévention des infections nosocomiales 2009/2013. www.cclin-france.fr/MAJ/ci26082009.pdf.
- [17] Comité technique national des infections nosocomiales (CTIN). *Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques - Recommandations pour les établissements de santé*. Paris: Ministère de l'Emploi et de la Solidarité; 1999, 23 p.
- [18] Société française d'hygiène hospitalière. Surveiller et prévenir les infections associées aux soins. Infections du site opératoire. *Hygiènes* 2010;**4**:111–9.

- [19] HCSP. Maîtrise de la diffusion des BMR importées en France par des patients rapatriés ou ayant des antécédents d'hospitalisation à l'étranger. CsSP, HCSP. Novembre 2010. www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp20101116_bmrimport.pdf.
- [20] InVS. Épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France : Situation épidémiologique du 1er avril 2013. 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.-Situation-epidemiologique-du-1er-avril-2013.
- [21] Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;**18**:268–81.
- [22] Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin. Résultats 2011. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013. 75 p. [www.invs.sante.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB.11417](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB.11417).
- [23] Enquête Trans-Réseaux ONERBA : communication au congrès de février 2013 de la SFM.
- [24] Circulaire DHOS\E2 - DGS\SD5 C n°21 du 22 janvier 2004 relative au signalement des infections nosocomiales et à l'information des patients dans les établissements de santé. www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2004/04-06/a0060429.htm.
- [25] Fortineau N, Bourdon N, Leclercq R, Vachée A, Delarbre JM, Maugeat S, et al. Low carriage of vancomycin-resistant enterococci in the digestive tract of French hospitalised patients: a nationwide prospective study in 2006. *J Hosp Infect* 2011;**77**:179–81.
- [26] Institut de veille sanitaire. Étude sur les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) en milieu hospitalier : signalements et mesures de contrôle (novembre 2011-2012). www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC/Etude-sur-les-Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC-en-milieu-hospitalier-signalements-et-mesures-de-contrôle-novembre-2011-2012.
- [27] InVS. Dossier Entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG). www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enteroocoques-resistants-aux-glycopeptides-ERG.
- [28] Circulaire n°DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 6 décembre 2010 relative à la mise en œuvre de mesure de contrôles des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC). www.circulaires.gouv.fr/pdf/2010/12/cir_32240.pdf.
- [29] CTINILS. Fiche technique opérationnelle du 09/10/06 « Prévention de l'émergence des épidémies d'ERG dans les établissements de santé ». http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/Ministere..Sante/2006..ficheERG_ministere.pdf.
- [30] Circulaire DGS/DH/98/249 du 20 avril 1998 relative à la prévention de la transmission d'agents infectieux véhiculés par le sang ou les liquides biologiques lors des soins dans les établissements de santé. www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/circulaire_249_20_avril_1998.pdf.
- [31] Berthelot P, Grattard F, Patural H, Ros A, Jelassi-Saoudin H, Pozzetto B, et al. Nosocomial colonization of premature babies with *Klebsiella oxytoca*: probable role of enteral feeding procedure in transmission and control of the outbreak with the use of gloves. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;**22**:148–51.
- [32] Rodriguez-Baño J, Lopez-Cerero L, Navarro M, Diaz de Alba P, Pascual A. Faecal carriage of extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology. *J Antimicrob Chemother* 2008;**62**:1142–9.
- [33] Hayden MK, Blom DW, Lyle EA, Moore CG, Weinstein RA. Risk of hand or glove contamination after contact with patients colonized with vancomycin-resistant *Enterococcus* or the colonized patient's environment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;**29**:149–54.
- [34] Grabsch EA, Mahony AA, Cameron DR, Martin RD, Heland M, Davey P, et al. Significant reduction in vancomycin-resistant enterococcus colonization and bacteraemia after introduction of a bleach-based cleaning-disinfection programme. *J Hosp Infect* 2012;**82**:234–42.
- [35] Morgan DJ, Rogawski E, Thom KA, Johnson K, Perencevich EN, Shardell M, et al. Transfer of multidrug-resistant bacteria to health-care workers gloves and gowns after patient contact increases with environmental contamination. *Crit Care Med* 2012;**40**:1045–51.
- [36] HCSP. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. HCSP février 2010. www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp20100202_enterobactBLSE.pdf.
- [37] Lepointeur M, Nérome S, Bendjelloul G, Cottard-Boulle B, Monteil C, Huang M, et al. Enquête sur la gestion des excréta dans les hôpitaux de l'AP-HP : évolution des résultats entre 2006 et 2008/2009. *Bull C-CLIN Paris-Nord* 2012;(n° 41):19–20. www.cclinparisnord.org/Bulletin/Bull41.pdf.
- [38] Ministère de la Santé. Cahier des charges de l'indicateur ICALIN2. Critère A31 « Il existe un protocole actualisé dans les 5 dernières années relatif aux précautions standard ». 2011. www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/cahier_des_charges_2011.pdf.
- [39] Article R. 4127-49 du code de la santé publique : « Le médecin appelé à donner ses soins dans une famille ou une collectivité doit tout mettre en œuvre pour obtenir le respect des règles d'hygiène et de prophylaxie. Il doit informer le patient de ses responsabilités et devoirs vis-à-vis de lui-même et des tiers ainsi que des précautions qu'il doit prendre ».
- [40] Girou E, Chai SH, Oppein F, Legrand P, Ducellier D, Cizeau F, et al. Misuse of gloves: the foundation for poor compliance with hand hygiene and potential for microbial transmission? *J Hosp Infect* 2004;**57**:162–9.
- [41] Ben-David D, Maor Y, Keller N, Regev-Yochay G, Tal I, Shachar D, et al. Potential role of active surveillance in the control of a hospital-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;**31**:620–6.
- [42] Kochar S, Sheard T, Sharma R, Hui A, Tolentino E, Allen G, et al. Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;**30**:447–52.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] Fournier S, Brossier F, Fortineau N, Gillaizeau F, Akpabie A, Aubry A, et al. Long-term control of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* at the scale of a large multihospital institution: a seven-year experience. *Euro Surveill* 2012;**17**:pii=20229.
- [47] Lucet JC, Armand-Lefevre L, Laurichesse JJ, Macrez A, Papy E, Ruimy R, et al. Rapid control of an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a French university hospital. *J Hosp Infect* 2007;**67**:42–8.
- [48] Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis* 2011;**52**:848–55.
- [49] Kassis-Chikhani N, Saliba F, Carbonne A, Neuville S, Decre D, Sengel 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.
- [50] Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2012;**18**:439–48.
- [51] Scanvic A, Denic L, Gaillon S, Giry P, Andremont A, Lucet JC. Duration of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after hospital discharge and risk factors for prolonged carriage. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:1393–8.
- [52] 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.
- [53] 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, mars 2013.

[54] Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou 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.

Pour en savoir plus

Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques : www.cnr-resistance-antibiotiques.fr.

Institut de veille sanitaire : www.invs.sante.fr/surveillance/erg/.

Nordmann P, Poirel L. Strategies for identification of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2013;**68**:487–9.

Fournier S, Lepointeur M, Kassis-Chikhani N, Huang M, Brun-Buisson C, Jarlier V; AP-HP Outbreaks Control Group. Link between carbapenemase-producing Enterobacteria carriage and cross-border exchanges: eight-year surveillance in a large French multihospitals institution. *J Travel Med* 2012;**19**:320–3.

Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al.; European Network on Carbapenemases. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2012;**18**:413–31.

Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012;**67**:2793–803.

Livermore DM, Andrews JM, Hawkey PM, Ho PL, Keness Y, Doi Y, et al. Are susceptibility tests enough, or should laboratories still seek ESBLs and carbapenemases directly? *J Antimicrob Chemother* 2012;**67**:1569–77.

Goddard S, Muller MP. The efficacy of infection control interventions in reducing the incidence of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the nonoutbreak setting: A systematic review. *Am J Infect Control* 2011;**39**:599–601.

Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;**9**:228–36.

D. Lepelletier (didier.lepelletier@chu-nantes.fr).

Unité de gestion du risque infectieux, service de bactériologie-hygiène hospitalière, bâtiment le Tourville, CHU Nantes, 5, rue du Pr.-Yves-Boquien, 44093 Nantes cedex 01, France.

Université de Nantes, UFR médecine, EA 3826, 1, rue Gaston-Veil, 44035 Nantes cedex 01, France.

P. Berthelot.

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

Université de Saint-Étienne, UFR médecine, France.

S. Fournier.

CLIN central de l'AP-HP, Paris, France.

V. Jarlier.

CLIN central de l'AP-HP, Paris, France.

Laboratoire de bactériologie, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France.

B. Grandbastien.

Unité de lutte contre les infections nosocomiales, service du risque infectieux, des vigilances et d'infectiologie, CHRU Lille, Université de Lille, Nord-de-France, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Lepelletier D, Berthelot P, Fournier S, Jarlier V, Grandbastien B. Bactéries multi- et hautement résistantes aux antibiotiques : stratégies et enjeux. *EMC - Biologie médicale* 2014;**9**(1):1-10 [Article 90-05-0075].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

[Cliquez ici](#)

1 cas clinique

[Cliquez ici](#)