

# Quelles mesures, quel impact de l'importation des BHRé ?

*Jean-Christophe Lucet*

*UHLIN*

*Hôpital Bichat – Cl Bernard, AP-HP*

*Université Paris 7 Denis Diderot,*

*Journées nationales d'infectiologie, 21-23 juin 2017*

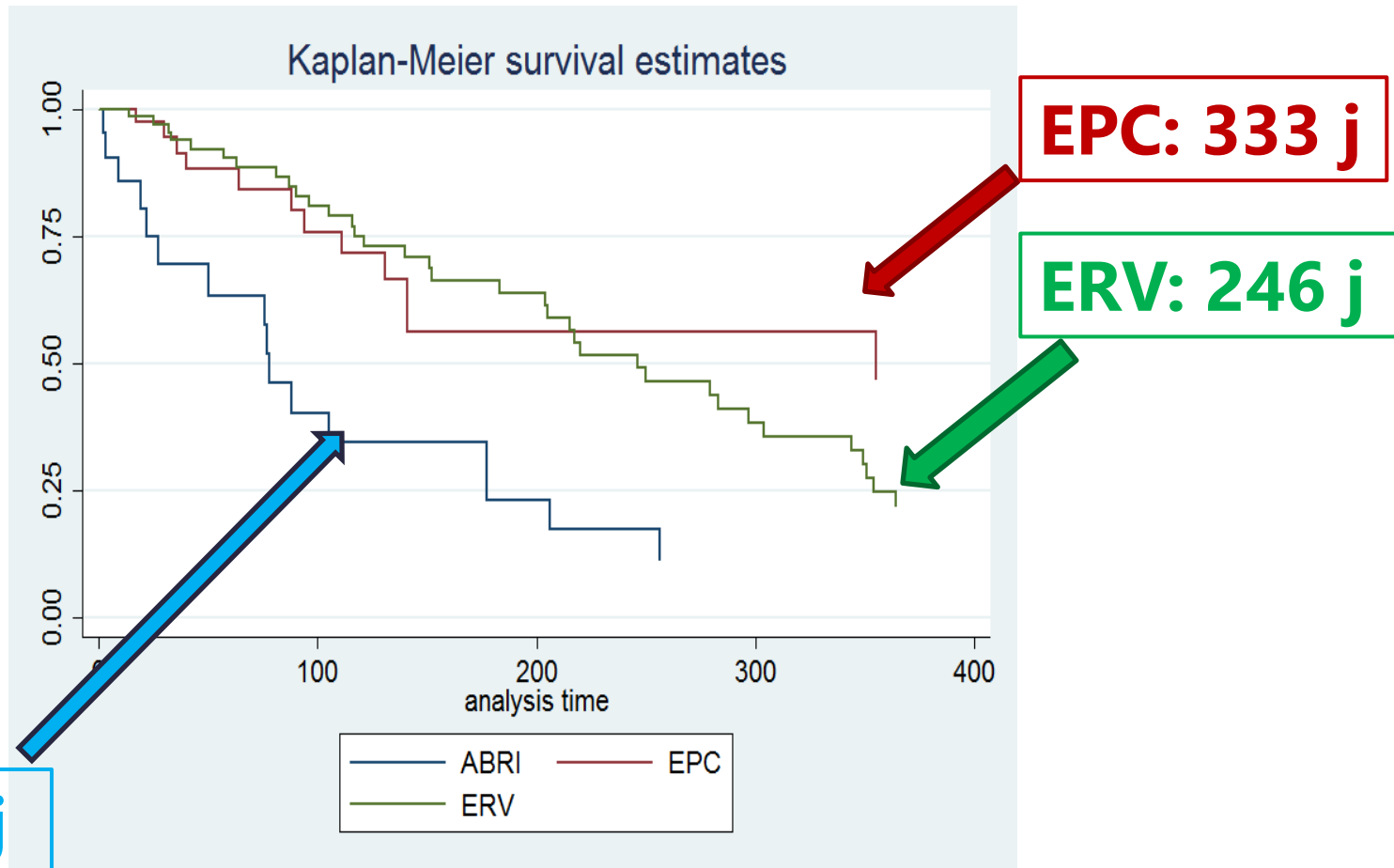
Pas de lien d'intérêt en rapport avec cette présentation

# BHRe importées

*CHU de 900 lits, 15 mois (07/12 - 10/13)*

- 132 hospitalisés à l'étranger, dont 35 rapatriés
- 63 porteurs de BMR ou BHR (48%) :
  - 65 BMR chez 63 patients : **60 EBLSE**, 5 SARM
  - 23 BHR chez 15 patients : **6 ERG, 9 EPC, 8 ABRI**
- Selon l'origine :
  - Rapatriés : 10/35 (28%)
  - Hospitalisés dans l'année : 5/92 (5%)
- 18 cas secondaires à partir de 4 cas index :
  - 2 ERG pour un épisode
  - **16 ABRI pour 3 épisodes en réanimation**

# Décolonisation spontanée des BHRé



V Goldstein, C Janssen, congrès SF2H 2017

# Prise en charge des patients porteurs de BHRE : recommandations

APHP 10/2008- 02/2009

ASSISTANCE  
PUBLIQUE  HÔPITAUX  
DE PARIS  
CLIN CENTRAL

Patient en provenance d'un hôpital d'un pays  
à prévalence élevée de BMR émergentes

Recommandations du 20/10/2008 actualisées en avril 2009

ASSISTANCE  
PUBLIQUE  HÔPITAUX  
DE PARIS  
CLIN CENTRAL

Prévention de l'émergence  
des entérobactéries  
résistantes à l'imipénème par carbapénèmase  
Recommandations du 06/02/2009

Mars 2010



Rapport relatif à la maîtrise de l'émergence  
et de la diffusion des entérocoques résistants aux glycopeptides  
(ERG) dans les établissements de santé français

Haut Conseil de la santé publique

Commission spécialisée « Sécurité des Patients : infections nosocomiales  
et autres événements indésirables liés aux soins et aux pratiques »

Septembre 2010- Mars 2011



# Bactéries hautement résistantes émergentes (BHRé)



**Prévention de la transmission  
croisée des Bactéries  
Hautement Résistantes  
aux antibiotiques  
émergentes  
(BHRé)**

**HCSP, juillet 2013**

## *Lesquelles ?*

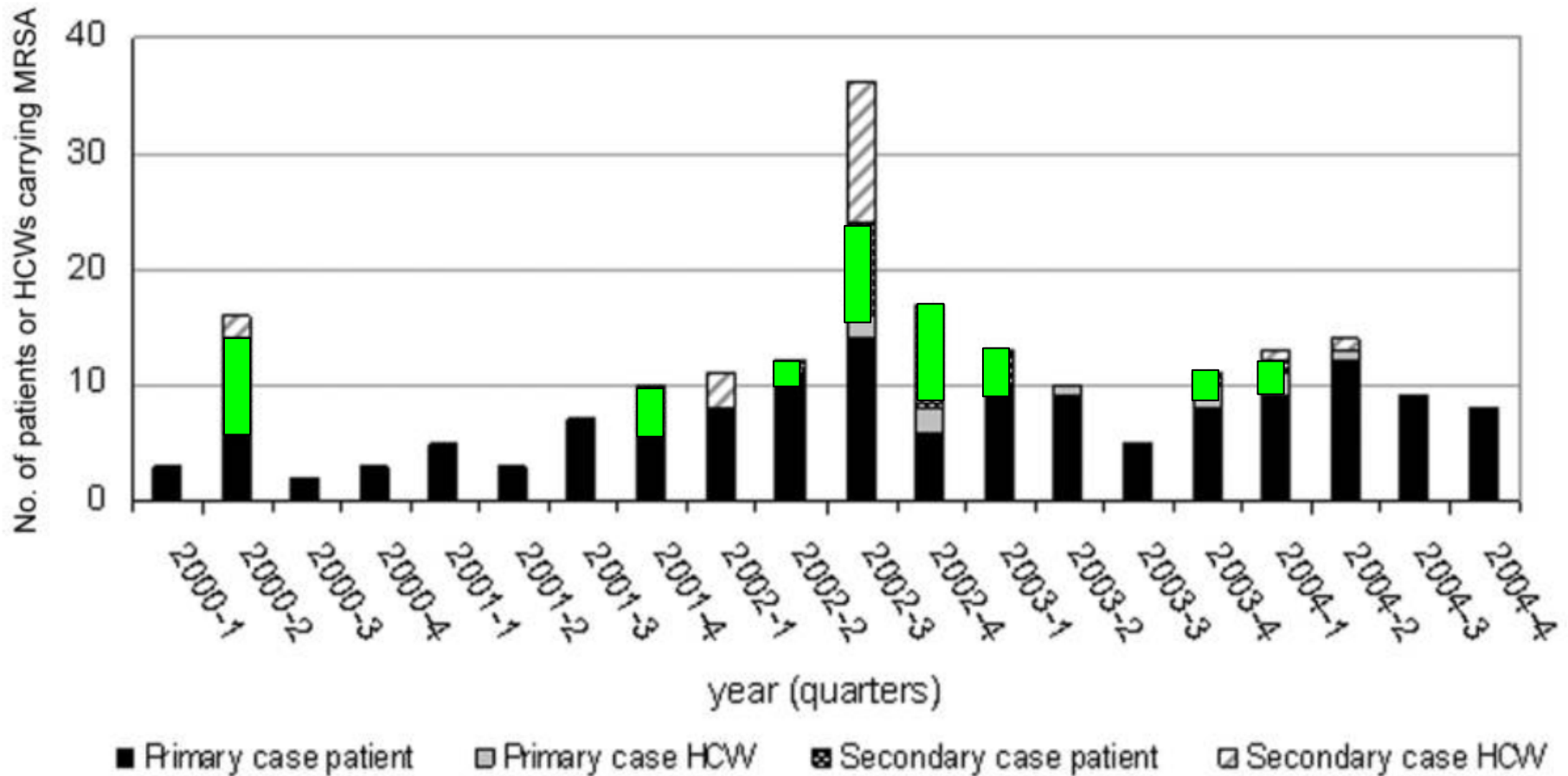
- ERV, EPC (*A. baumannii*)
- Risque majeur des patients rapatriés (hospitalisés dans l'année)
- Des mesures plus souples, adaptées à la situation
- PCC strictes + dépistage extensif et prolongé
- Prise en charge des patients contacts
- Importance des P. standard
- Gestion coordonnée

# Quelles mesures ? SARM

*Pays-bas, 1200 bed tertiary care hospital, 2000-2004*

- Screening:
  - Previous MRSA carrier
  - **Transfer from foreign country,**
  - **Transfer from medical center with MRSA outbreak**
- Preventive measures:
  - **Strict contact precautions, single room**
  - Decolonization (mupirocin + chlorhexidine ± systemic antibiotic), with prolonged surveillance cultures
- Unexpected MRSA:
  - Strict control measures for the index case
  - **Screening of contact patients**
  - **if contact positive: ward closed, isolation of contact patients**

# The Dutch Search and Destroy Policy



## Equipe dédiée

## Epidémie

# Position des mesures

		C dès l'admission sans équipe dédiée	Retard à la mise en place des PCC	Epidémie
Adm				
po	Au moins un cas secondaire			
- Ch	Chambre individuelle, PCC			
- Re	- Renforcement PNM	mission d'un Pt connu	Découverte fortuite	Au moins un cas secondaire
- Pe	- 3 secteurs distincts avec personnels dédiés	porteur ou patient hospitalisé à l'étranger		
	Arrêté	chambre individuelle, PCC	Chambre individuelle, PCC	Chambre individuelle, PCC
Lim	Hebdomadaire	renforcement PNM personnel dédié. Sinon, marche en avant	<ul style="list-style-type: none"> <li>Renforcement PNM</li> <li>Personnel dédié. Sinon, marche en avant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Renforcement PNM</li> <li>3 secteurs distincts avec personnels dédiés</li> </ul>
Seld	Arrêtés jusqu'au contrôle de l'épidémie	limité au strict nécessaire	Limité au strict nécessaire	Arrêté
Pos	- Poursuivies secteur « indemnes »	hebdomadaire, si porteur présent + 1 dépistage hors exposition	Hebdomadaire, 3 fois, puis selon modalités de prise en charge du porteur	Hebdomadaire
	Porteurs et Contacts	possibles, PCC + 1 dépistage hors exposition	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non jusqu'à 3 dépistages négatifs : alors PCC + 1 dépistage hors exposition</li> </ul>	Arrêtés jusqu'au contrôle de l'épidémie
Pou	Strict nécessaire, avis			
		poursuivies	Poursuivies	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poursuivies secteur « indemnes »</li> </ul>
Porteur		porteur	Porteur et contacts non dépistés	Porteurs et Contacts
	Strict nécessaire, avis	strict nécessaire, avis	Strict nécessaire, avis réfert	Strict nécessaire, avis



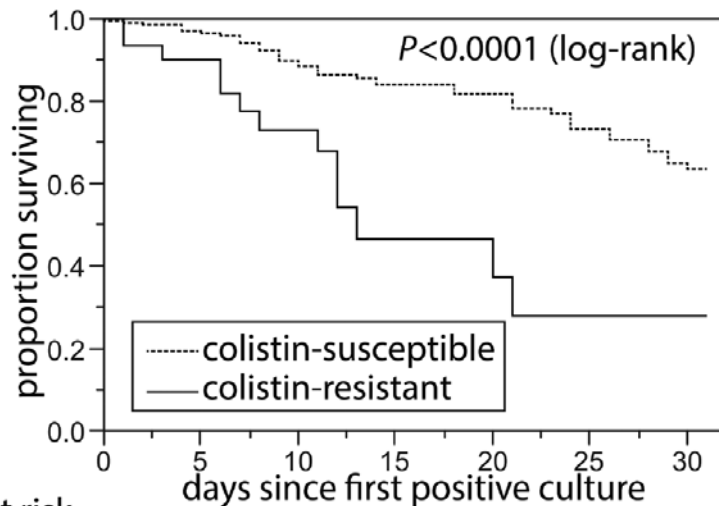
# Mortalité des infections à EPC

83 bactériémies EPC (n= 37) vs non-CP R (n= 46)

Covariate	Adjusted Odds Ratio <sup>a</sup> (95% CI)	P Value
Carbapenemase-producing carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> bacteremia	4.92 (1.01–24.81)	.05
Pitt bacteremia score $\geq 4$	11.89 (2.38–59.30)	.005
Active empiric antibiotic therapy	2.46 (0.53–11.48)	.25
Active directed antibiotic therapy	0.10 (0.004–2.22)	.14
Days of combination antibiotic therapy	0.73 (0.59–0.93)	.01
Polymixin therapy administered	5.57 (1.07–28.96)	.04
Diabetes	3.42 (0.62–19.07)	.16
Immunocompromised	–	–
Carbapenem therapy administered	–	–
Meropenem minimum inhibitory concentration $\geq 16$ $\mu\text{g/mL}$	–	–

# Mortalité des infections à EPC

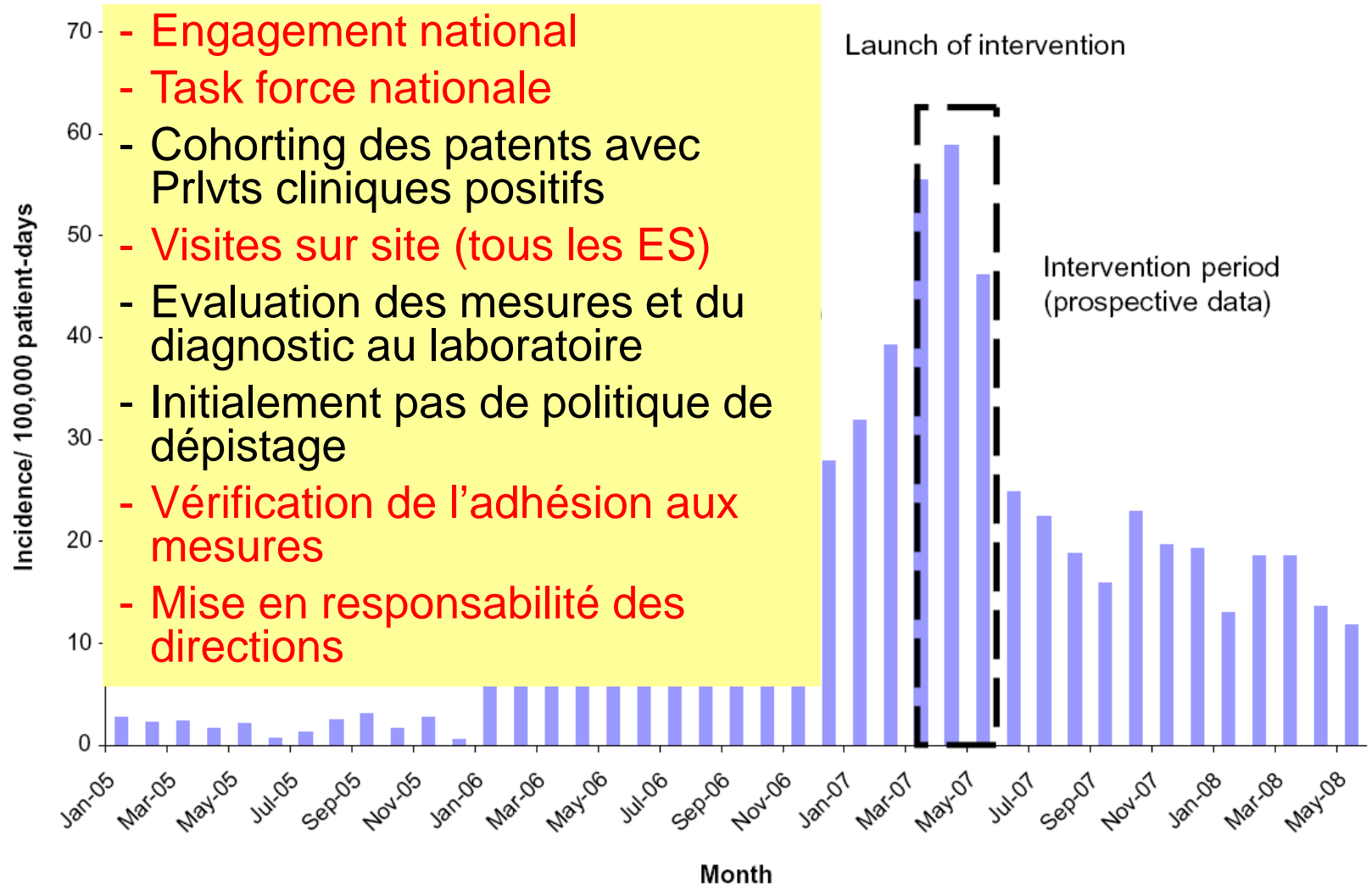
246 infection à KPC (60% urines), 31 coli-R



No. at risk	0	5	10	15	20	25	30
colistin-S	215	195	145	103	73	61	48
colistin-R	31	27	15	7	7	4	4

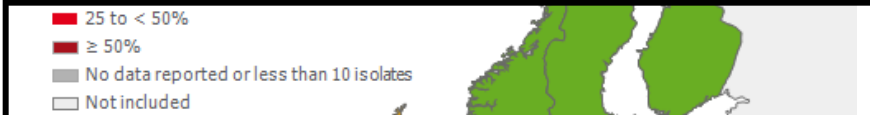
Variable	Adjusted Hazard Ratio	95% Confidence Interval	P Value
Colistin resistance	3.48	1.73–6.57	< .001
Age (by decade)	1.24	1.03–1.53	.02
Origin			< .01
Home (reference)	—	—	
Skilled nursing facility	2.52	1.12–6.03	
Hospital transfer	2.64	1.18–6.35	
Long-term acute care	5.18	2.17–12.82	
Source			< .01
Blood (reference)	—	—	
Urine	0.35	0.19–0.66	
Other	0.29	0.13–0.60	

# Contrôle des EPC en Israël



# BHRe : contexte épidémiologique en France

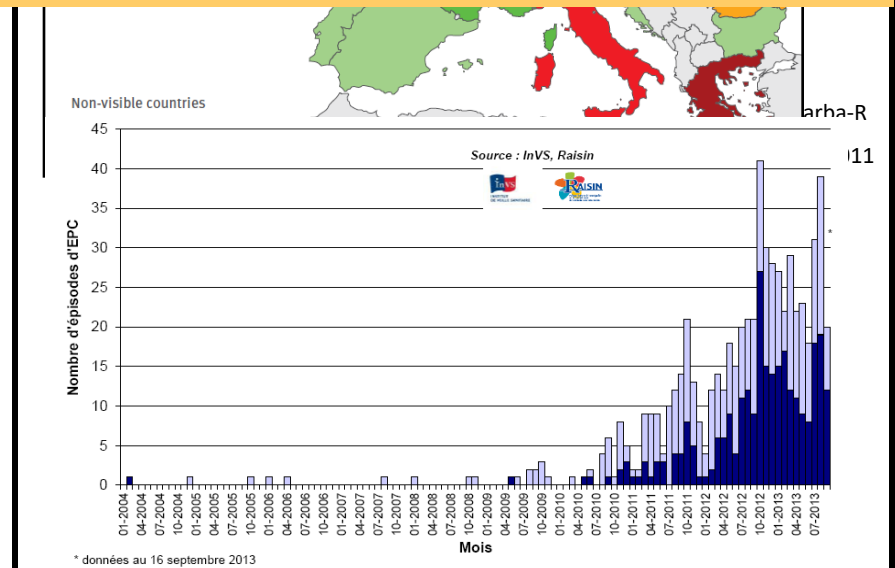
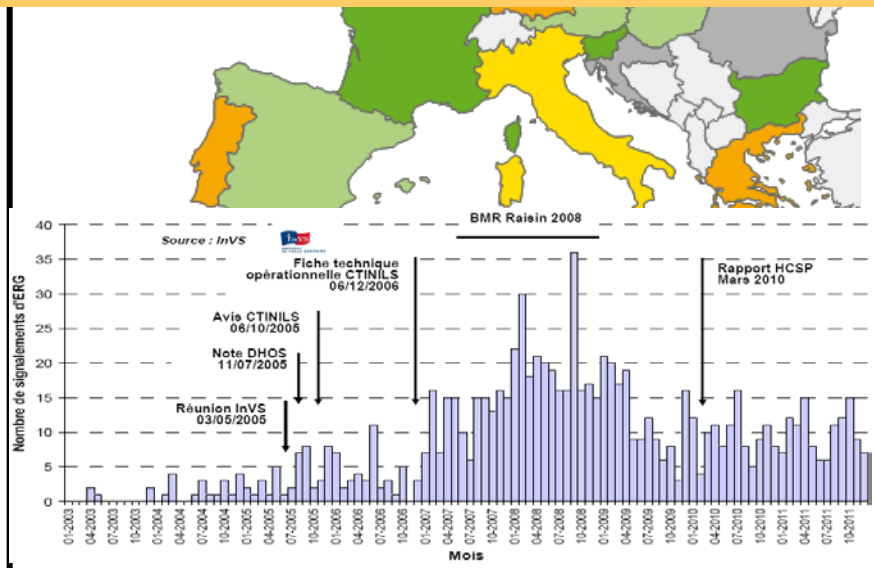
## ERV, 2015



## EPC, 2015

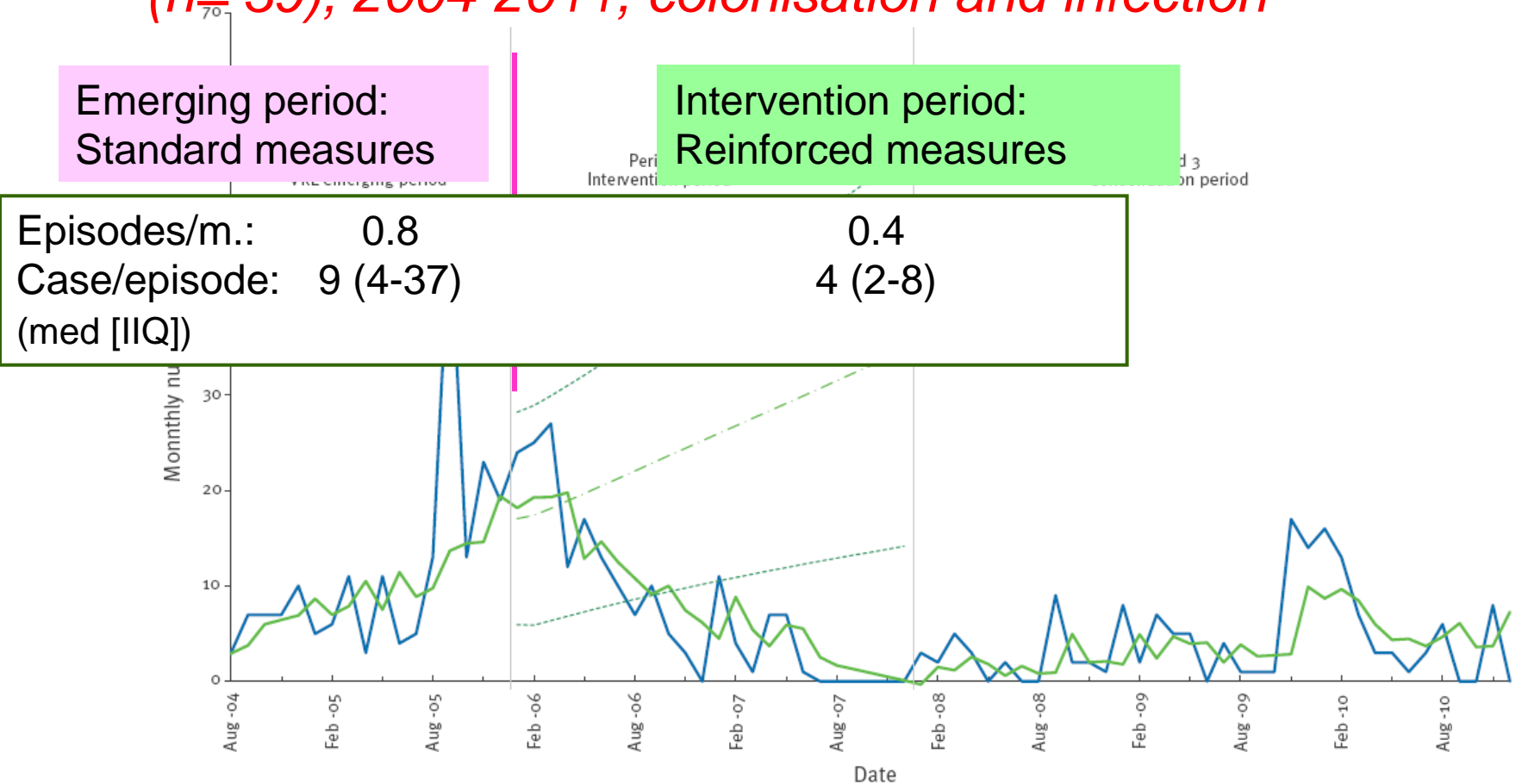


Situation « rassurante », mais (*Y Carmeli*) :  
 EPC : 1 bactériémie = 7 Plvts cliniques = 49 porteurs  
 ERV ?? (plus de porteurs pour une bactériémie)



# VRE, France: several large outbreaks

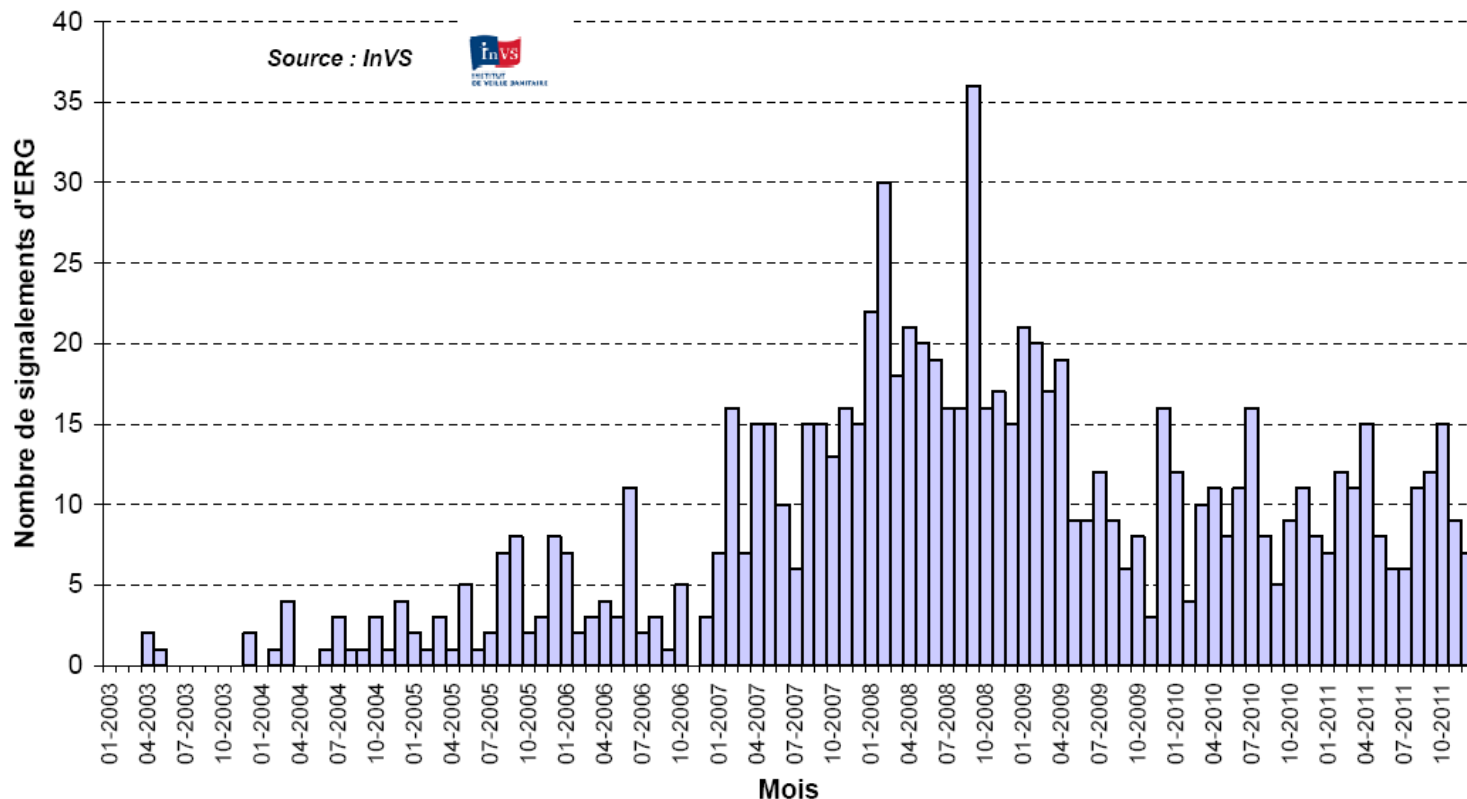
*Search and Isolate strategy, University Parisian Hospitals, (n= 39), 2004-2011, colonisation and infection*



# VRE, France, 2003-2011

*Early warning and response system (InVS, Institute for Public Health Surveillance)*

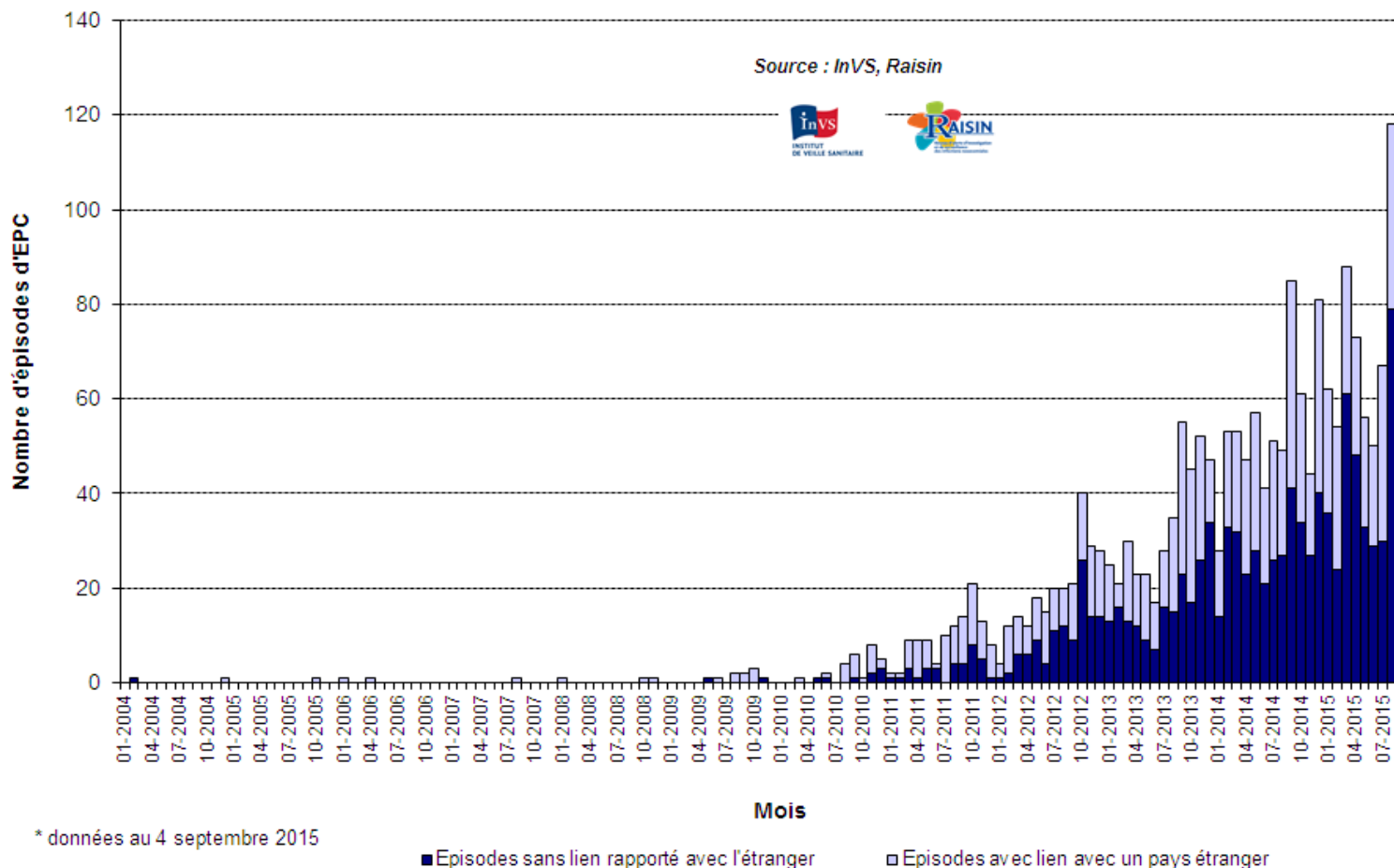
- Report unusual (rare or severe) HAI, including colonisation with HRB



Source: InVS (<http://www.invs.sante.fr/erg>)

# Episodes d'EPC, France, 2004 – 2015, par mois de signalement

## Bilan au 4 septembre 2015 (N= 2 026 épisodes)

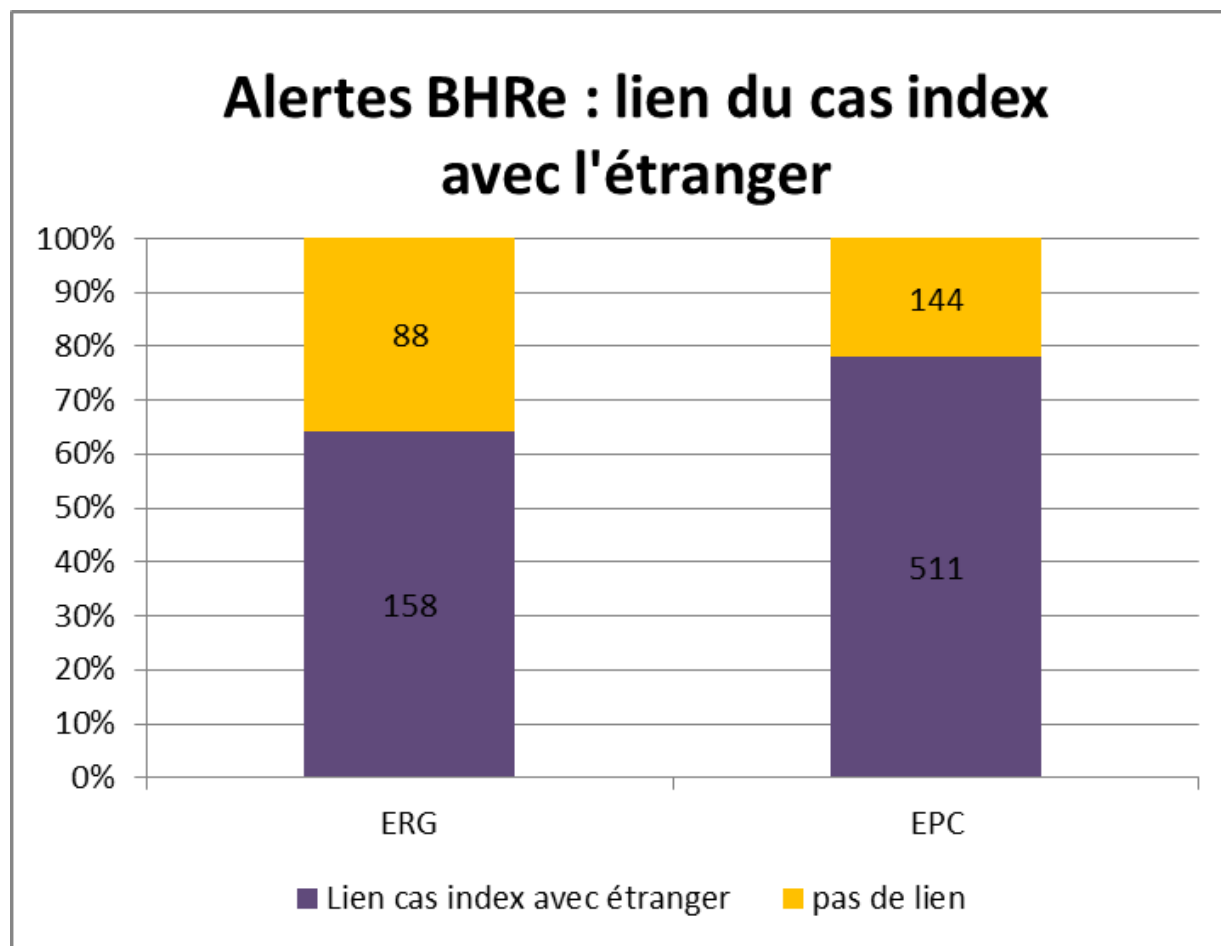


**2026 épisodes au total**

**2009 : 10, 2010 : 28, 2011 : 113, 2012 : 233, 2013 : 401, 2014 : 650, 2015 : 582**

# ERV- EPC à l'AP-HP 2010-2015

## lien avec l'étranger des cas index

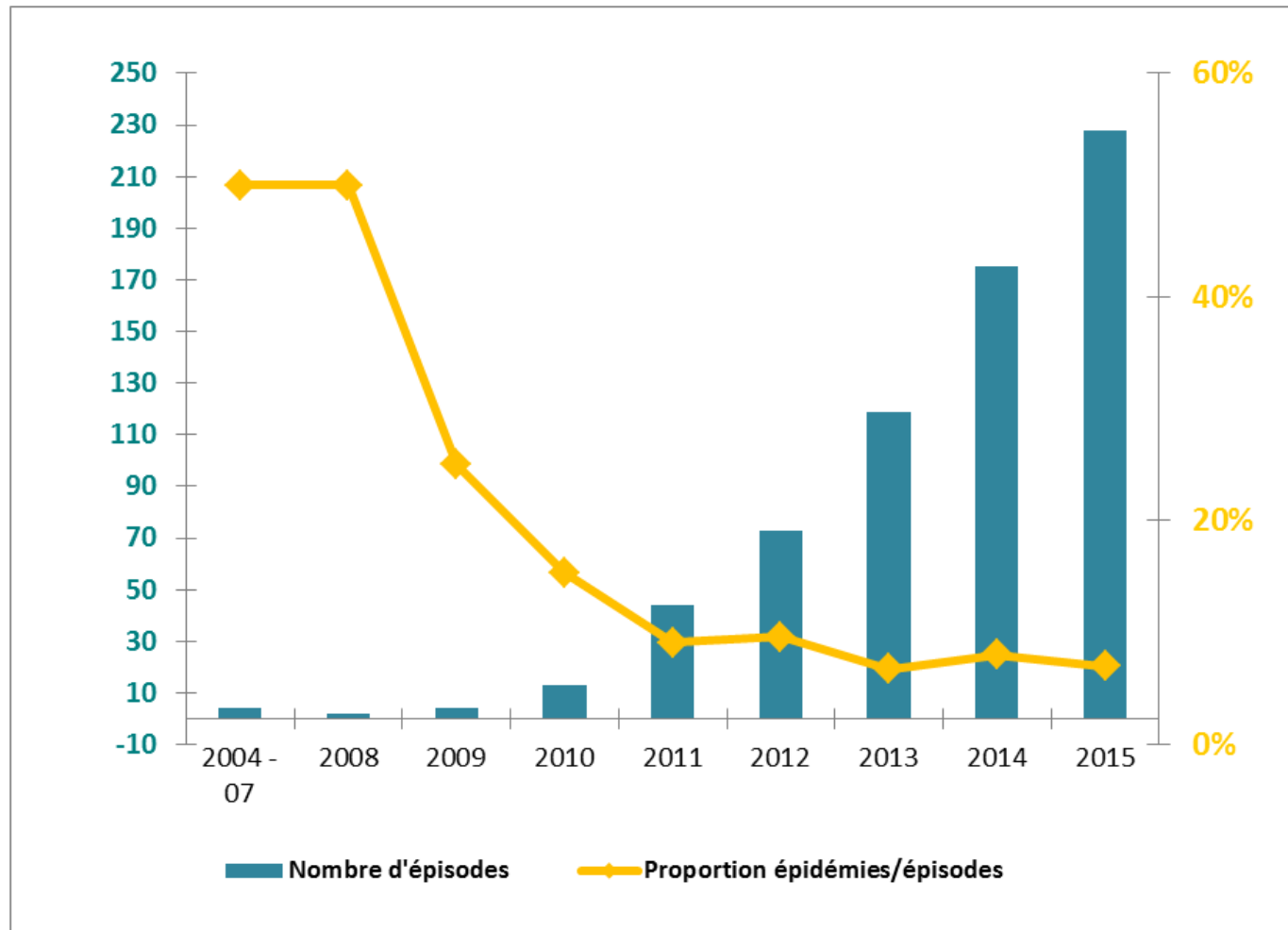


$p < 10^{-3}$



# Entérobactéries productrices de carbapénèmase

En 2015 : 228 épisodes (70% lien avec l'étranger), 16 épidémies



# ERV/EPC : risque épidémique selon modalités de prise en charge du cas index

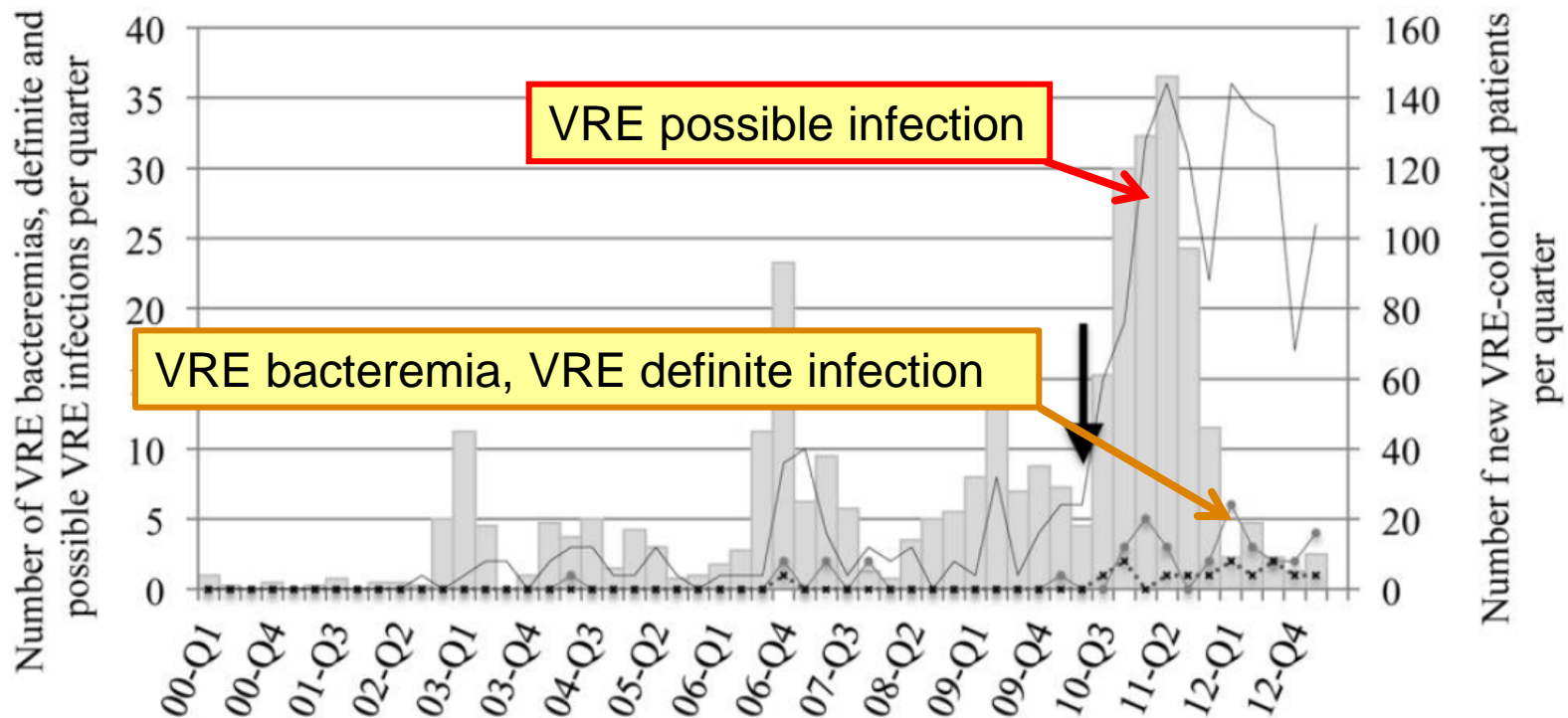
## Mesures mises en place dans les 2 jours suivant l'admission

		Personnel dédié	Isolement en précautions contact	Retard à l'isolement	
<b>ERV</b>	Nb de cas	13	71	187	
	Nb de cas 2aires	3 (23%)	27 (38%)	144 (77%)	P < 0.001
<b>EPC</b>	Nb de cas	18	74	108	
	Nb de cas 2aires	0 (0%)	19 (26%)	41 (38%)	P = 0.001

# Limitations, Drawbacks and Questions

## *Relaxing IC measures?*

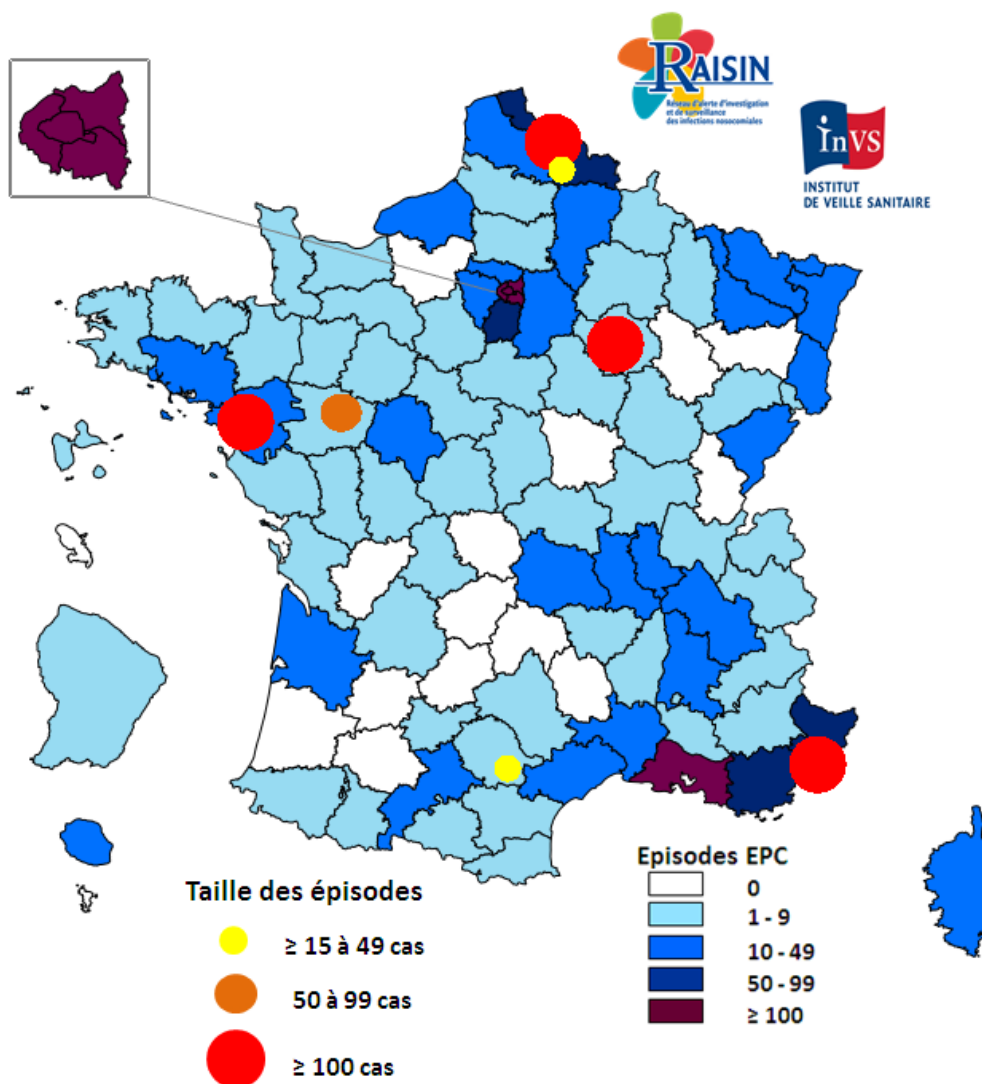
- One University hospital, Montreal, 2000-2013
- 2010: relaxing the screening program, contact precautions



# Nombre d'épisodes d'EPC, 2012 – 2015, par département

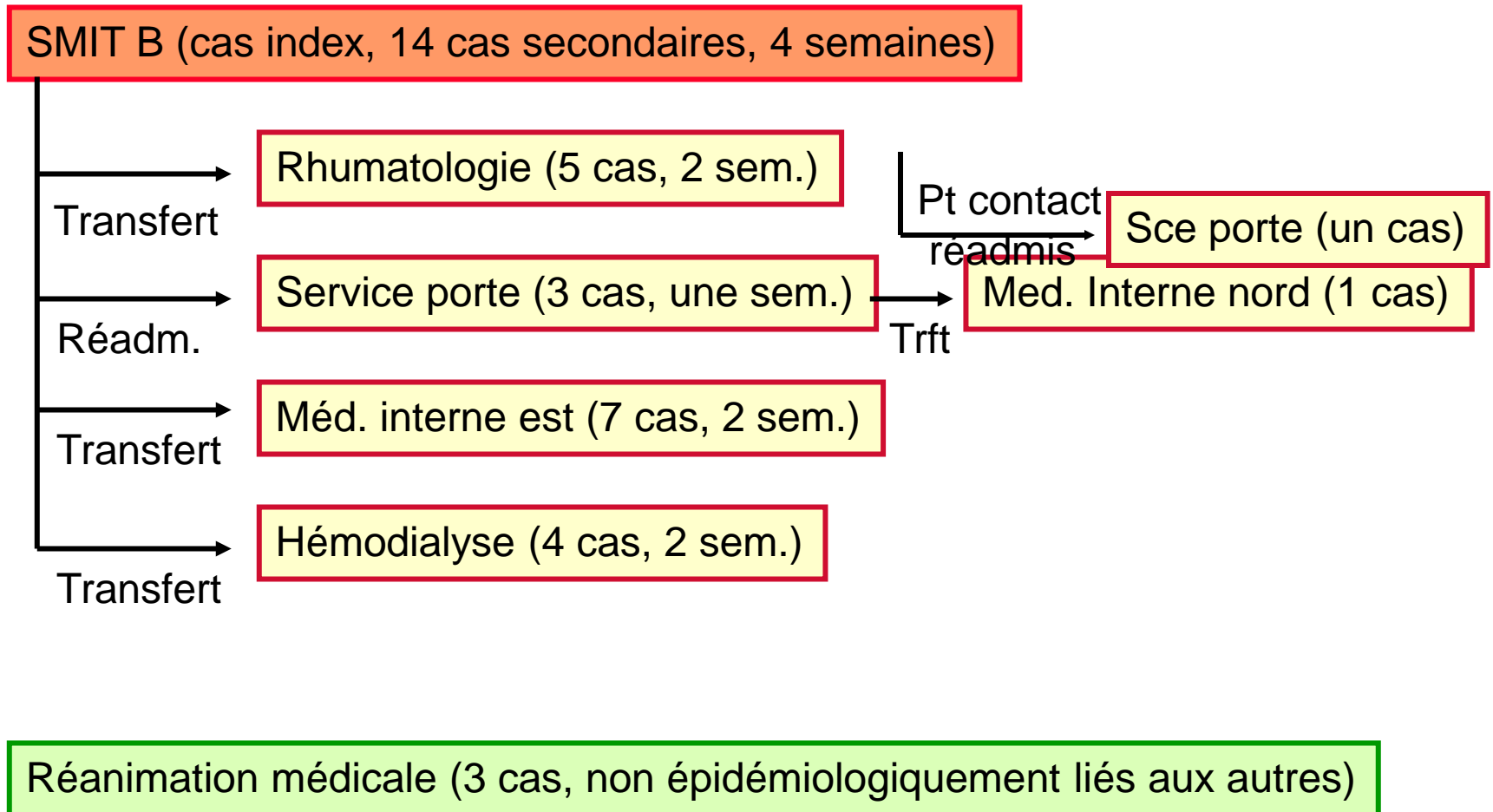
## Taille des épisodes les plus importants (N = 7)

### Bilan au 4 septembre 2015 (N= 1 866 épisodes)



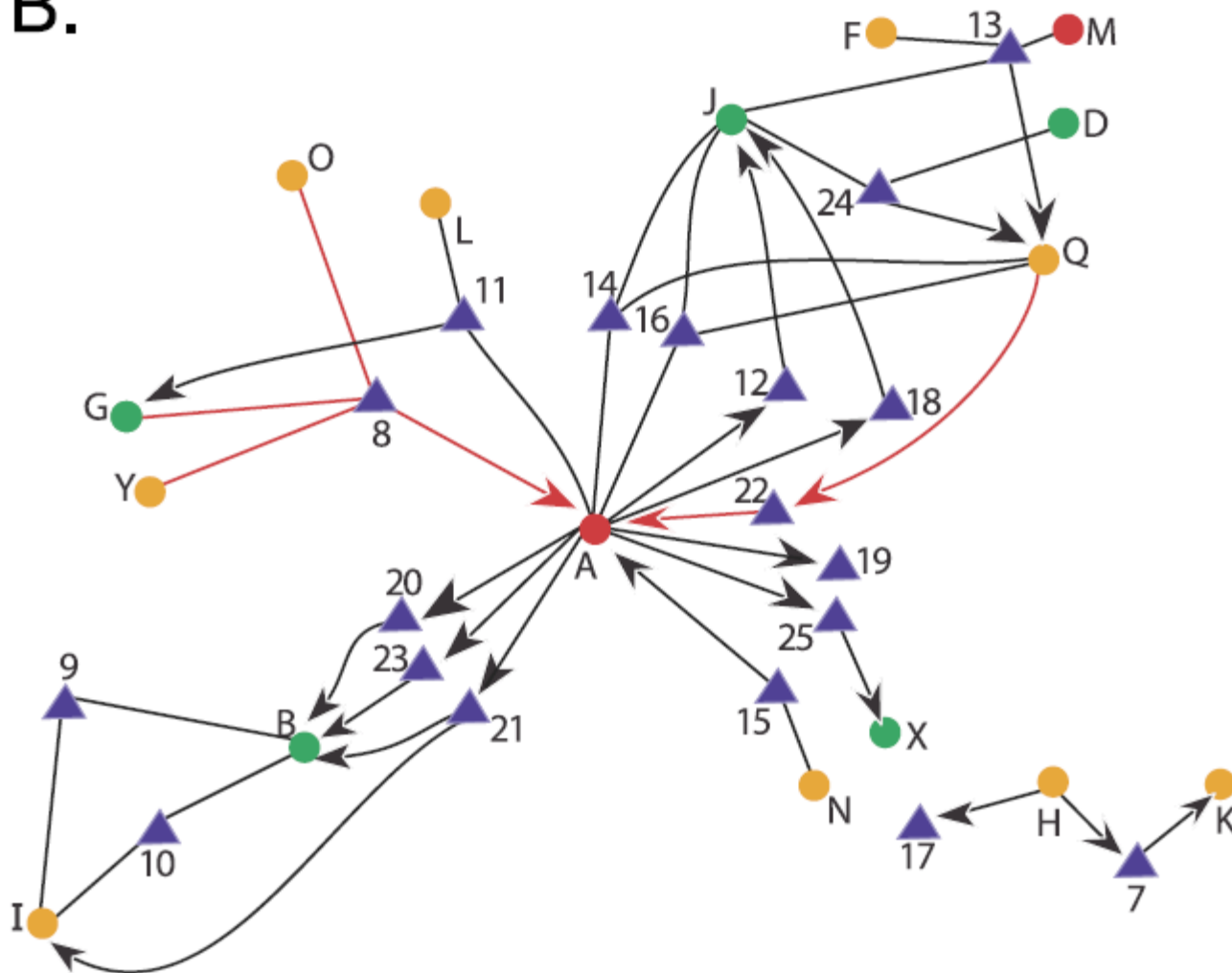
L'analyse par taille présente uniquement les épisodes les plus importants ( $\geq 15$  cas) avec une évolution récente (nouveaux cas < 6 mois)

# Dissémination entre services



# Dissémination entre établissements

B.



- Nursing Home
- Acute care hospital
- LTACH
- ▲ Case patient

*Won SY et al,  
Clin Infect Dis 2011*

# Distant large problems vs. small local ones?

CPE introductions come from hospitals within a regional referral network, even if the prevalence in another referral network is much higher (more than 100x higher, in fact)!

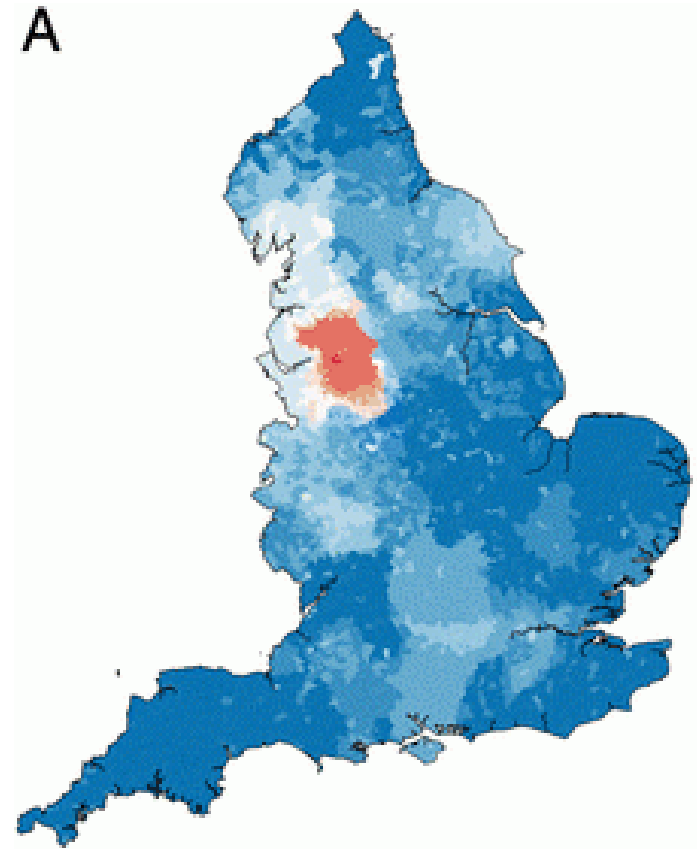
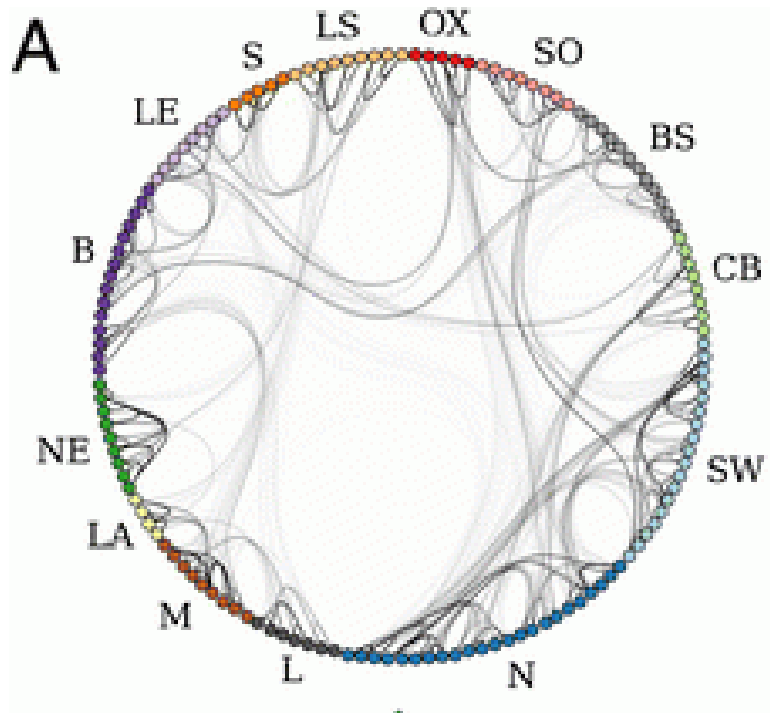
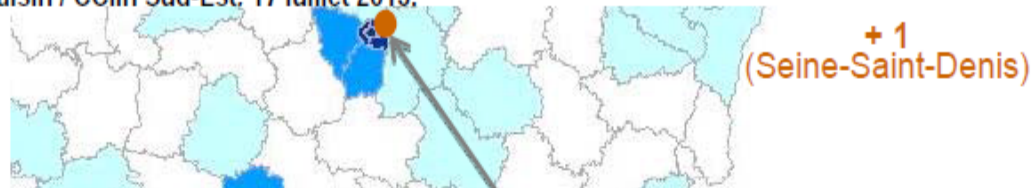



Figure 1. Synthèse des cas d'EPC OXA-48 liés à l'épisode des Alpes Maritimes (N=162) : transfert des patients et cas secondaires dans les établissements d'aval, nombre d'épisodes impliquant des EPC OXA-48 sans lien avec l'étranger, 2004 - 2013, InVS-Raisin / Cclin Sud-Est, 17 juillet 2015.



 Liste des services concernés par une <b>Bactérie Hautement Résistante Emergente (BHRe)</b> Situation au 14/08/2015					
ERG (entérocoques résistant aux glycopeptides)			EPC (entérobactéries productrices de carbapénèmase)		
Alsace	Strasbourg CHU (HUS) Nouvel Hôpital Civil (NHC)	Néphrologie Dialyse UF 2021 secteur 4 cohorting (3) ( <i>E. faecium</i> Van A & Van B)	Alsace	Strasbourg CHU (HUS) Nouvel hôpital civil (NHC)	Immunol. clin. hospit. UF 2402 ( <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>E. coli</i> & <i>E. aerogenes</i> OXA 48)
		Pneumologie USC 2 UF 1402 ( <i>E. faecium</i> Van B)			UHCD NHC, UF 2051 ( <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>E. coli</i> & <i>E. aerogenes</i> OXA 48)
	Chir digestive UF 2213 <i>faecium</i> Van B) ( <i>E.</i>	Strasbourg CHU (HUS) Hôpital Robertsau Pavillon Kuss		Gériatrie SLD UF 7152 ( <i>S. marcescens</i> VIM)	
				Hépatogastroentérologie UF 2217 ( <i>E. faecium</i> van B)	
	Strasbourg CHU (HUS) CCOM	Unité de surveillance continue UF 9409 ( <i>E. faecium</i> Van B)		Colmar CH	Neurologie UF 311 ( <i>E. cloacae</i> OXA 48) sect regroupement neuro-onco
	Strasbourg CHU (HUS) Hôpital de Hautepierre (HTP)	Réa. Med. UF 6252 ( <i>E. faecium</i> Van B)			
Seine-Saint-Denis (93)			Unité de soins intensive > 10		



# Dépistage rapide ? (ERV)

---

	<b>Endocrinologie N=31</b>	<b>Néphrologie N=22</b>
<b>Coût total d'analyse</b>	333€	870.40€
<b>Coût par PMCT par jour en 2011</b>	341€	426€

## **Scenario 1: Recommandations locales**

Perte de Journée d'hospitalisation	41 JH	0
Estimation de perte de recette	13 968 €	0

## **Scenario 2: Recommandations nationales**

Perte de Journée d'hospitalisation	250 JH	0
Estimation de perte de recette	85 175 €	0

# Dépistage rapide : quand ?

---

Circonstance	Prise de décision	Risque
Admission à risque	+ OU ++	++
Porteur connu réadmis	+	+
Dépistage systématique	Non	Non
Contacts de cas index avec retard	++	++
Contacts sans retard	+	+
Suivi de contact	+	+
Contact réadmis	+	+

# BHR et antibiotiques

- Etude cas-témoin :
  - 6 centres
  - Patients index (Kp OXA-48) non cohortés
  - 51 cas
  - 142 témoins
  - Appariement sur la durée d'exposition au patient index
- Facteurs de risque (analyse multivariée) :

	ORa (IC95%)	P
– Durée de contact :	1,04 (1,01-1,07)	0,045
– <b>ATB dans le mois :</b>	<b>2,64 (1,27-5,49)</b>	<b>0,009</b>
– Dispositif invasif :	2,60(1,24-5,45)	0,011
– Proximité géographique :	3,29 (1,23-8,84)	0,018

# Filière MCO- SSR : retard de prise en charge

→ Perte de chance ?

Caractéristiques	Patients porteurs	Patients jamais identifiés porteurs
Moyenne de durée de séjour, jours (IC 95%)	31 (15-72)	14 (8-25)

**Prolongation de durée de séjour = 23 jours (21 - 26)**




Caractéristiques	Patients porteurs	Patients jamais identifiés porteurs
Coût moyen, € (IC 95%)	18 010 (14 561 – 21,469)	11 029 (8 732 – 13 325)

**Surcoût = 6 981€ (3 377 – 10 585)**

# Coût des épisodes BHRe

## Analyse de 41 épisodes ERG/EPC dans 3 hôpitaux parisiens

Coûts moyens en 10 <sup>3</sup> euros	Total N=41	1 cas Isolé ≤48h N= 14	1 cas Isolé >48h N= 14	1 cas 2aire N= 6	> 1 cas 2aire N= 7
Perte de recette	38%		54%	30%	70%
Renforcement en personnel					
Microbiologie	29%	34%	29%	41%	8%
Précautions contact	27%	53%			
Coût total par épisode	30.9	4.44	11.4	14.8	<b>136.5</b>
Coût par cas	8.7	<b>4.44</b>	11.4	7.7	<b>12.8</b>

-  >50% du cout global en moyenne
-  >25 et <50% du cout global en moyenne
-  <25% du cout global en moyenne

## Bilan d'utilisation de l'alerte : avril 2017

- 4198 Patients intégrés
- 242 Pts-BHRe : 248 BHRe (111 ERV – 137 EPC)
  - ↳ 2 détectés grâce à l'alerte (réadmission)
  - ↳ 1 détectés grâce à l'alerte mais EPC différente du cas index
- 3956 Pts-contact

STATUT Patient	N (%)
BHRe - Positif	211 (5%)
BHRe – Portage négativé*	31 (1%)
Pt-contact DCD	150 (3.5%)
Pt-contact Négatif	1307 (31%)
Pt-contact (1 rectal hors exposition)	709 (16%)
Pt-contact (aucun rectal hors exposition)	1790 (43%)

\* 3 dépistages négatifs à J7 d'intervalle dont au moins 1 sous antibiothérapie  
(recherche ERV / EPC avec méthode d'enrichissement)

- Levée de la notion de contact au bout de 2 ans

# Conclusions

- Les deux BHRe ciblées ont des épidémiologies différentes
  - ERV : importations prédominantes, mais reste purement hospitalier, situation paraissant contrôlée
  - EPC : circulation communautaire possible, et croissante
- Les mesures strictes de contrôle sont efficaces à ce stade de l'épidémie
- Le cout du contrôle est d'autant plus faible que la situation est rapidement identifiée et maîtrisée
- Il est urgent de valoriser correctement les mesures de contrôle, pour les porteurs et leurs contacts

# Conclusions

- **Mesures de contrôle**
  - Cas sporadiques : le respect strict des mesures (PS) et la présence de l'EOH dans une unité de soins mobilisée permettent de régler la majorité des situations,
  - La survenue d'un cas secondaire (dépistage des contacts) change la donne
  - En situation épidémique, la création de secteur(s) dédié(s) est efficace et cout-efficace
- **P. standard : la meilleure garantie de non dissémination d'un cas non identifié ou avec retard**