

Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe) : les clés pour comprendre

Pr Caroline LANDELLE
Service d'Hygiène Hospitalière
Pôle de Santé Publique
CHU Grenoble Alpes

DU de thérapeutiques anti-infectieuses – Université Grenoble Alpes

Plan

- Définitions
- Enjeux des BHRe
- Point sur les Entérocoques Résistants aux Glycopeptides (ERG)
- Point sur les Entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC)
- Epidémiologie
- Recommandations pour leur maîtrise

Définitions (1)

- **Bactéries Hautement Résistantes (aux antibiotiques) émergentes ou BHRe => problème majeur de santé publique**
- Notion d'émergence en France un peu dépassée, évolution sous forme sporadique ou épidémique
- Bactéries commensales du tube digestif
- Sensibilité à seulement une ou deux classes d'antibiotiques et donc difficulté de traitement => **impasse thérapeutique (EPC)**
- Mécanisme de résistance transférable entre bactéries (ERG++)
- Les bactéries concernées :
 - Entérobactéries productrices de carbapénèmases = EPC
 - *Enterococcus faecium* résistants aux glycopeptides = ERG

Définitions (2)

Ne sont pas des BHRe :

- Les bactéries saprophytes comme *Acinetobacter baumannii* ou *Pseudomonas aeruginosa*, quelle que soit leur multi-résistance aux antibiotiques
- Les autres bacilles Gram négatif résistants aux carbapénèmes sans production de carbapénémases
- Les bactéries multi résistantes (BMR) aux antibiotiques
 - Les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) et sensibles aux glycopeptides
 - Les entérobactéries produisant des β -lactamases à spectre étendu (EBLSE)
- Les *Enterococcus faecalis* résistants aux glycopeptides

Enjeux des BHRe

- Enjeu majeur : **limiter la transmission croisée** pour éviter que ces bactéries ne deviennent épidémique (ERG) ou endémique (EPC)
- La prévalence des BHRe est actuellement faible mais en augmentation
- On observe beaucoup de cas sporadiques mais aussi des épidémies
- La France est passée en quelques années du stade épidémiologique 3 (épidémies régionales) au stade 4 (épidémies inter-régionales), dernier stade avant l'endémie, si l'on tient compte non seulement des patients infectés, mais également des patients colonisés à BHRe

ENGRENAGE : DE LA SURCONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES À L'IMPASSE THÉRAPEUTIQUE

LA SURCONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EST RESPONSABLE DE L'AUGMENTATION DES RÉSISTANCES BACTÉRIENNES AUX ANTIBIOTIQUES, FAISANT CRAINDRE DES IMPASSES THÉRAPEUTIQUES DE PLUS EN PLUS FRÉQUENTES



RESEARCH

Open Access



Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, 2012

M. Colomb-Cotinat^{1*} , J. Lacoste¹, C. Brun-Buisson², V. Jarlier³, B. Coignard¹ and S. Vaux¹

- **Trois chiffres clés à retenir :**

- 158 000 cas d'infections à BMR par an en France, dont 16 000 infections invasives (infections graves : méningites, bactériémies, septicémies) ;
- 12 500 décès associés à ces infections ;
- l'étude Burden BMR confirme que le poids des infections à BMR est très important ; les infections à SARM et entérobactéries résistantes aux C3G en représentent la plus grande part (deux tiers du total des infections recensées).



Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis



Alessandro Cassini, Liselotte Diaz Högberg, Diamantis Plachouras, Annalisa Quattrocchi, Ana Hoxha, Gunnar Skov Simonsen, Mélanie Colomb-Cotinat, Mirjam E Kretzschmar, Brecht Devleeschauwer, Michele Cecchini, Driss Ait Ouakrim, Tiago Cravo Oliveira, Marc J Struelens, Carl Suetens, Dominique L Monnet, and the Burden of AMR Collaborative Group*

Lancet Infect Dis 2019;

19: 56–66



Les chiffres-clés de la résistance aux antibiotiques en santé humaine

> 670 000

INFECTIONS
À BACTÉRIES
RÉSISTANTES
AUX ANTIBIOTIQUES
EN EUROPE
EN 2015

125 000

INFECTIONS
À BACTÉRIES
MULTIRÉSISTANTES
EN FRANCE
EN 2015

> 5 500

DÉCÈS LIÉS
À CES INFECTIONS
EN FRANCE
EN 2015





Incidence of infection with multidrug-resistant Gram-negative bacteria and vancomycin-resistant enterococci in carriers: a systematic review and meta-regression analysis

Roel P J Williams, Karin van Dijk, Maria J G T Vehrshild, Lena M Blehl, Johannes C F Ket, Sharon Remmeijwaal, Christina M J E Vandenbroucke-Grauls

	Infection (overall)					Bloodstream infection				
	Number of studies	n/N	Cumulative incidence (95% CI), %*	Median follow-up time, days (IQR)†	95% Pri	n/N	Number of studies	Cumulative incidence (95% CI), %*	Median follow-up time, days (IQR)†	95% Pri
Multidrug-resistant bacteria										
MDR-GNB‡	32	845/9034	0.14 (0.10–0.18)	30 (24–93)	0.026–0.491	434/8307	23	0.07 (0.04–0.11)	30 (23–88)	0.010–0.365
CRE or CPE	19	602/4547	0.19 (0.15–0.25)	30 (25–85)	0.061–0.467	347/4142	14	0.10 (0.07–0.15)	30 (23–71)	0.021–0.362
ESBL-E or 3GCR-E	14	235/4461	0.08 (0.05–0.13)	30 (22–162)	0.012–0.371	70/4087	9	0.04 (0.02–0.07)	30 (20–80)	0.005–0.209
Escherichia coli	7	133/3098	0.08 (0.04–0.14)	30 (21–85)	0.015–0.312	46/3042	6	0.04 (0.01–0.10)	26 (20–68)	0.003–0.341
Klebsiella pneumoniae	4	59/741	0.09 (0.06–0.13)	77 (51–159)	0.043–0.172	14/730	3	0.02 (0.01–0.05)	63 (39–77)	0.007–0.073
VRE	16	329/5015	0.07 (0.04–0.12)	49 (30–365)§	0.016–0.494	163/1840	10	0.10 (0.06–0.16)	49 (30–224)	0.019–0.389
Population										
MDR-GNB hospitalised	13	576/7188	0.12 (0.07–0.20)	25 (21–30)	0.017–0.522	328/6965	11	0.05 (0.03–0.10)	30 (23–41)	0.006–0.327
Patients at high risk of colonisation	6	425/5853	0.13 (0.07–0.25)	26 (19–30)	0.020–0.532	221/5853	6	0.04 (0.02–0.12)	30 (22–30)	0.003–0.399
Hospital-wide	7	151/1335	0.11 (0.05–0.23)	25 (23–38)	0.012–0.558	107/1112	5	0.07 (0.04–0.12)	30 (25–45)	0.019–0.220
MDR-GNB ICU	2	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA
MDR-GNB cancer	4	53/657	0.11 (0.05–0.23)	90 (67–100)	0.019–0.450	53/657	4	0.11 (0.05–0.23)	90 (67–100)	0.019–0.450
MDR-GNB transplant	11	154/853	0.18 (0.12–0.26)	30 (28–182)	0.054–0.445	50/495	7	0.11 (0.07–0.17)	30 (25–85)	0.036–0.285
VRE hospitalised¶	3	96/3620	0.04 (0.02–0.07)	30 (25–198)	0.011–0.114	NA	0	NA	NA	NA
VRE ICU	3	43/375	0.11 (0.08–0.16)	30 (25–208)	0.072–0.179	NA	2	NA	NA	NA
VRE cancer	3	75/282	0.19 (0.03–0.60)	265 (147–315)	0.006–0.900	40/282	3	0.09 (0.01–0.42)	265 (147–315)	0.002–0.815
VRE transplant	7	115/738	0.15 (0.11–0.20)	49 (40–233)	0.066–0.297	76/569	5	0.13 (0.10–0.17)	49 (30–49)	0.099–0.176

Cumulative incidence of infection is estimated using mixed-effects regression models. 3GCR-E=third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriales. CPE=carbenapenem-producing Enterobacteriales. CRE=carbenapenem-resistant Enterobacteriales. ESBL-E=extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriales. ICU=intensive care unit. MDR-GNB=multidrug-resistant Gram-negative bacteria. NA=not analysed because available data were deemed insufficient (<3 studies) to calculate pooled estimates. n/N=cases of infection/number of patients colonised. Pri=prediction interval. VRE=vancomycin-resistant enterococci. *p<0.0001 in all groups. †Range indicates the minimum and maximum follow-up period from the pooled set of studies. ‡Since not all studies provided stratified risks, the numbers of studies of CRE or CPE and ESBL-E or 3GCR-E might not add up to the MDR-GNB group. §Adjusted for varying follow-up durations; p value for random effect of follow-up duration <0.05. ¶Insufficient number of studies to stratify by screening patients at high risk of colonisation versus screening of all patients.

Table 2: Pooled estimates of cumulative infection incidence stratified by multidrug-resistant bacteria and patient population

- Revue de littérature et méta analyse
- Quantification du risque d'infection chez les porteurs de BMR pour chaque type de BMR
- Risque d'infection chez les porteurs 5 fois plus élevé pour les EPC que les ERV

Point sur les ERG (1)

- *Enterococcus faecium*
- Réservoir :
 - Commensal du tube digestif (homme et animaux)
 - Environnement : eau, végétaux
- Nombreuses espèces d'entérocoques
 - 95 % des infections à entérocoques sont causées par seulement deux espèces : *Enterococcus faecium* et *Enterococcus faecalis*
- Transmission
 - Croisée +++
 - Mains contaminées lors d'un soin ou via l'environnement
 - Indirecte par l'environnement proche du patient
- Survie dans l'environnement : >1 semaine

Point sur les ERG (2)

- Infections
 - ++ urinaires, pulmonaires, plaies
 - plus rarement, bactériémies ou d'endocardites
- Patients hospitalisés et fragilisés
- Facteurs de risque d'acquisition d'ERG
 - immunodépression
 - traitement antérieur par certains antibiotiques (céphalosporines et les glycopeptides)
 - séjour hospitalier dans des services spécialisés tels les soins intensifs, la néphrologie, la gériatrie
 - des ERG peuvent être isolés dans les selles des personnes qui n'ont jamais été hospitalisées ou qui n'ont pas reçu d'antibiotiques récemment
- Durée de portage : plusieurs semaines ou mois

Point sur les ERG (3)

- Glycopeptides habituellement efficaces sur les bactéries gram positif
 - Inhibent la synthèse du peptidoglycane
- Résistance des entérocoques par défaut d'affinité de la cible
- Plusieurs gènes de résistance
 - Naturelle : VanC
 - Acquis
 - VanA : plasmide, *E. faecium*, *E. faecalis*...
 - VanB : chromosome, *E. faecium*, *E. faecalis*
 - VanD : *E. faecium*
 - VanE : *E. faecalis*
- **=> Risque de transfert de la résistance aux glycopeptides au SARM**

Point sur les EPC (1)

- **Entérobactéries**
- Bacilles gram négatif (BGN)
- Réservoir
 - Commensales du tube digestif
 - Homme
 - Animaux
 - Environnement (eau, aliments, surfaces, plantes...)
- Infections nosocomiales respiratoires, urinaires, bactériémies, ISO...
 - *Escherichia coli* +++, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Proteus*...
 - Surmortalité des infections à entérobactéries productrices de carbapénèmase
 - Liée à la multirésistance
- Transmission
 - Croisée
 - Indirecte par l'environnement
- Survie de quelques jours dans l'environnement

Point sur les EPC (2)

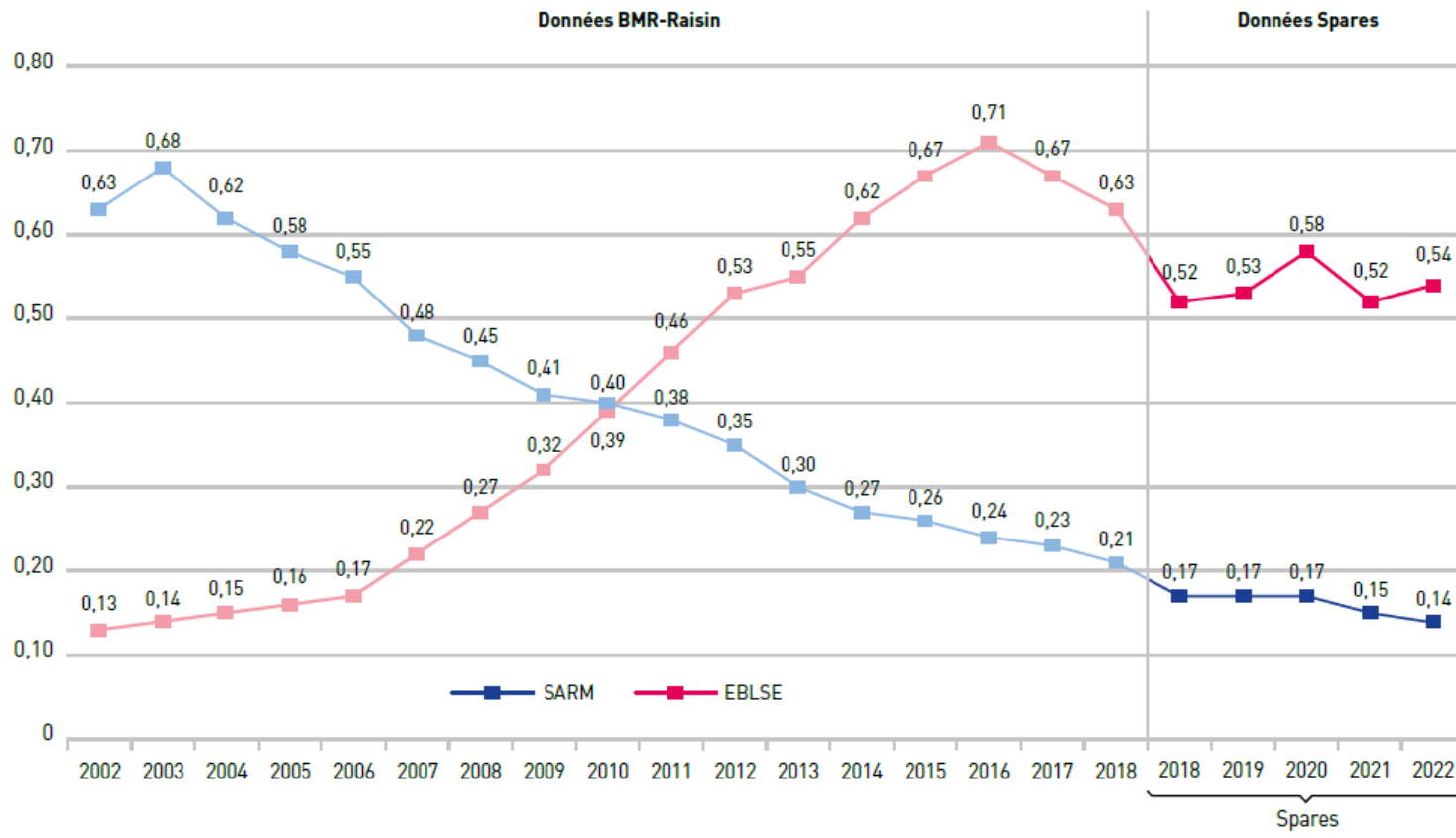
- Différents mécanismes
 - Différents niveaux de résistances
 - Caractère épidémiogène différent
- 2 mécanismes de résistance aux carbapénèmases
 - Hyperproduction de céphalosporinase chromosomique naturelle ou plasmidique (AmpC) ou β -lactamase à spectre étendu (BLSE type CTX-M), associée à une imperméabilité
 - Expression d'une β -lactamase hydrolysant les carbapénèmes = carbapénèmase
 - Classes A (KPC), B et D

Point sur les BHRe

- Les gènes codant pour des **carbapénémases** (blaKPC, blaNDM, blaVIM, blaIMP et blaOXA-48-like) ou pour la **résistance aux glycopeptides** (vanA, vanB) sont très majoritairement localisés sur des supports plasmidiques.
- Ces plasmides sont facilement transférables d'une bactérie à l'autre.
- Il est donc important de prendre en compte le type d'enzyme produite indépendamment de l'espèce bactérienne pour définir si des patients font partie d'une même épidémie.
- Cette situation est particulièrement vraie pour OXA-48, carbapénémase la plus fréquente en France, pour laquelle le plasmide qui véhicule la résistance possède des capacités de transfert extrêmement élevées.

Epidémiologie

FIGURE 2 | Évolution entre 2002 et 2022 de l'incidence (nombre de souches pour 1 000 JH) des SARM et des EBLSE. France, mission nationale Spares, données 2022
Nombre d'établissements participants variable chaque année, changement de méthode de surveillance en 2018



- Infléchissement observé en 2017 est encourageant car, la diffusion des Entérobactéries productrices de BLSE favorise, via l'usage thérapeutique des carbapénèmes, l'émergence d'entérobactéries productrices de carbapénémases
- Sur la période 2019-2022, la densité d'incidence (DI) des SARM est en baisse. Pour les Entérobactéries productrices de BLSE, après une année 2020 marquée par la crise sanitaire, la tendance à la stabilisation des DI est observée globalement.

Entérobactéries et infections associées aux soins

- Dans l'enquête nationale de prévalence des infections associées aux soins en établissements de santé en 2017, parmi toutes les entérobactéries isolées d'infections nosocomiales :
 - 22,5% étaient résistantes aux céphalosporines de 3e génération (C3G),
 - 15,3% étaient productrices de BLSE
 - 0,6% étaient résistantes aux carbapénèmes
 - prévalence des patients infectés par des souches résistantes aux carbapénèmes égale à 0,01% (IC95% [$<0,01$ -0,03])

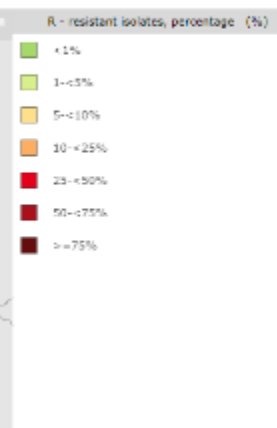
Surveillance Atlas of Infectious Diseases



Antimicrobial resistance ▾ Staphylococcus aureus ▾ Methicillin (MRSA) ▾ R - resistant isolates, percentage ▾ 2022 ▾



Region	R - resistant isolates, percentage (%)
Cyprus	60.8
Greece	39.0
Romania	38.9
Croatia	31.1
Italy	20.9
Spain	25.8
Portugal	25.0
Hungary	20.9
Malta	19.0
Slovakia	16.0
Poland	13.3
Bulgaria	12.0
Ireland	10.4
France	10.4
Lithuania	9.4
Slovenia	8.7



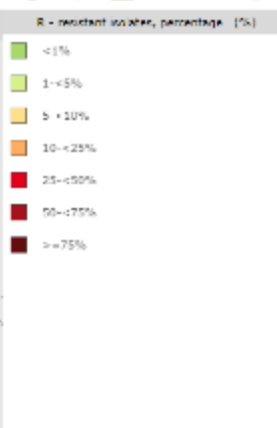
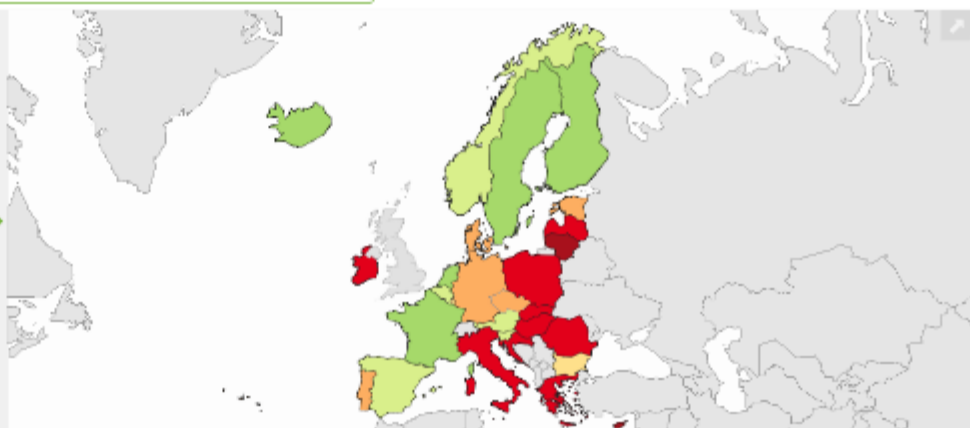
Surveillance Atlas of Infectious Diseases



Antimicrobial resistance ▾ Enterococcus faecium ▾ Vancomycin ▾ R - resistant isolates, percentage ▾ 2022 ▾



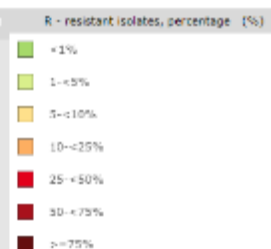
Region	R - resistant isolates, percentage (%)
Lithuania	67.7
Cyprus	56.0
Greece	49.1
Slovakia	41.8
Poland	40.6
Malta	37.5
Romania	37.0
Croatia	36.6
Hungary	33.8
Italy	30.7
Ireland	28.4
Latvia	27.1
Czechia	19.8
Germany	18.2
Denmark	12.0
Portugal	11.1



France

0,7

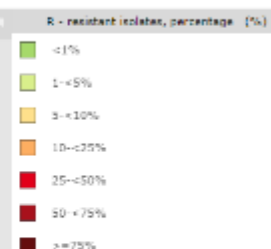
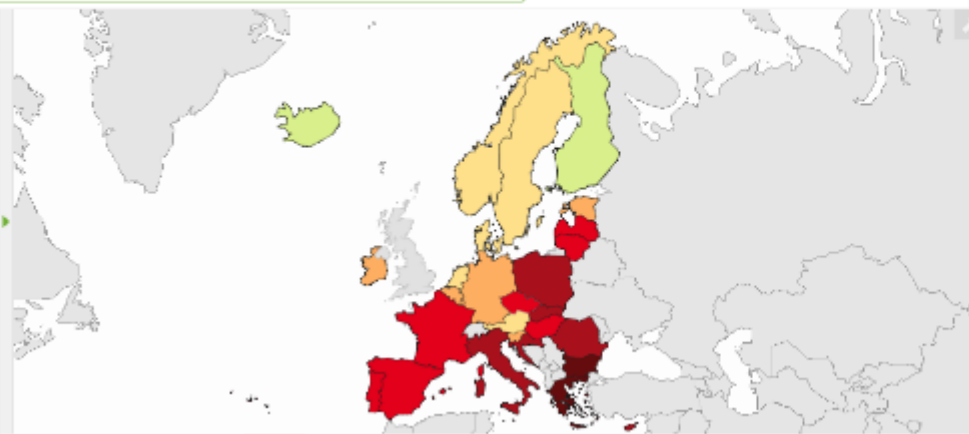
Region	R - resistant isolates, percentage (%)
Bulgaria	40.7
Cyprus	32.4
Italy	24.2
Slovakia	23.7
Greece	23.3
Hungary	22.6
Latvia	20.0
Poland	18.7
Romania	17.8
Croatia	17.4
Lithuania	15.4
Spain	14.8
Czechia	14.8
Portugal	14.1
Estonia	13.8
Malta	13.3



France

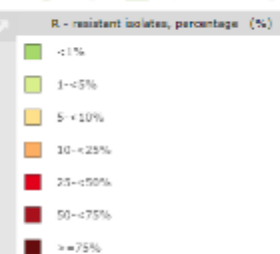
8,4

Region	R - resistant isolates, percentage (%)
Bulgaria	78.3
Greece	78.2
Cyprus	63.0
Romania	63.5
Poland	61.4
Slovakia	56.1
Croatia	54.2
Italy	53.3
Czechia	49.6
Portugal	48.2
Hungary	40.7
Lithuania	39.8
Latvia	38.7
Malta	27.5
Spain	26.6
France	25.0



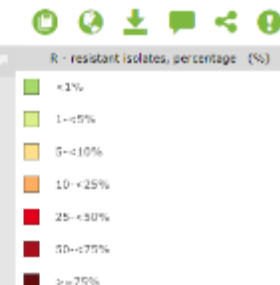
Antimicrobial resistance ▾ Escherichia coli ▾ Carbapenems ▾ R - resistant isolates, percentage ▾ 2022 ▾

Region	R - resistant isolates, percentage (%)
Greece	1.5
Cyprus	0.9
Romania	0.6
Spain	0.6
Portugal	0.3
Italy	0.3
Thuania	0.2
Hungary	0.2
Croatia	0.2
Austria	0.1
Estonia	0.1
France	0.1
Greece	0.1
Poland	0.1
Belgium	0.1
Netherlands	0.0



Antimicrobial resistance ▾ Klebsiella pneumoniae ▾ Carbapenems ▾ R - resistant isolates, percentage ▾ 2022 ▾

Region	R - resistant isolates, percentage (%)
Greece	72.0
Romania	47.8
Bulgaria	47.3
Cyprus	36.4
Italy	24.0
Croatia	24.0
Poland	16.8
Slovakia	19.0
Portugal	10.3
Hungary	5.3
Spain	5.2
Malta	5.0
Latvia	2.0
Slovenia	1.9
Luxembourg	1.7
Czechia	1.5



France

1,0

Évolution du nombre de signalements externes d'infections associées aux soins impliquant une entérobactérie productrice de carbapénémase (EPC) via l'application E-sin en France. Données 2012-2022

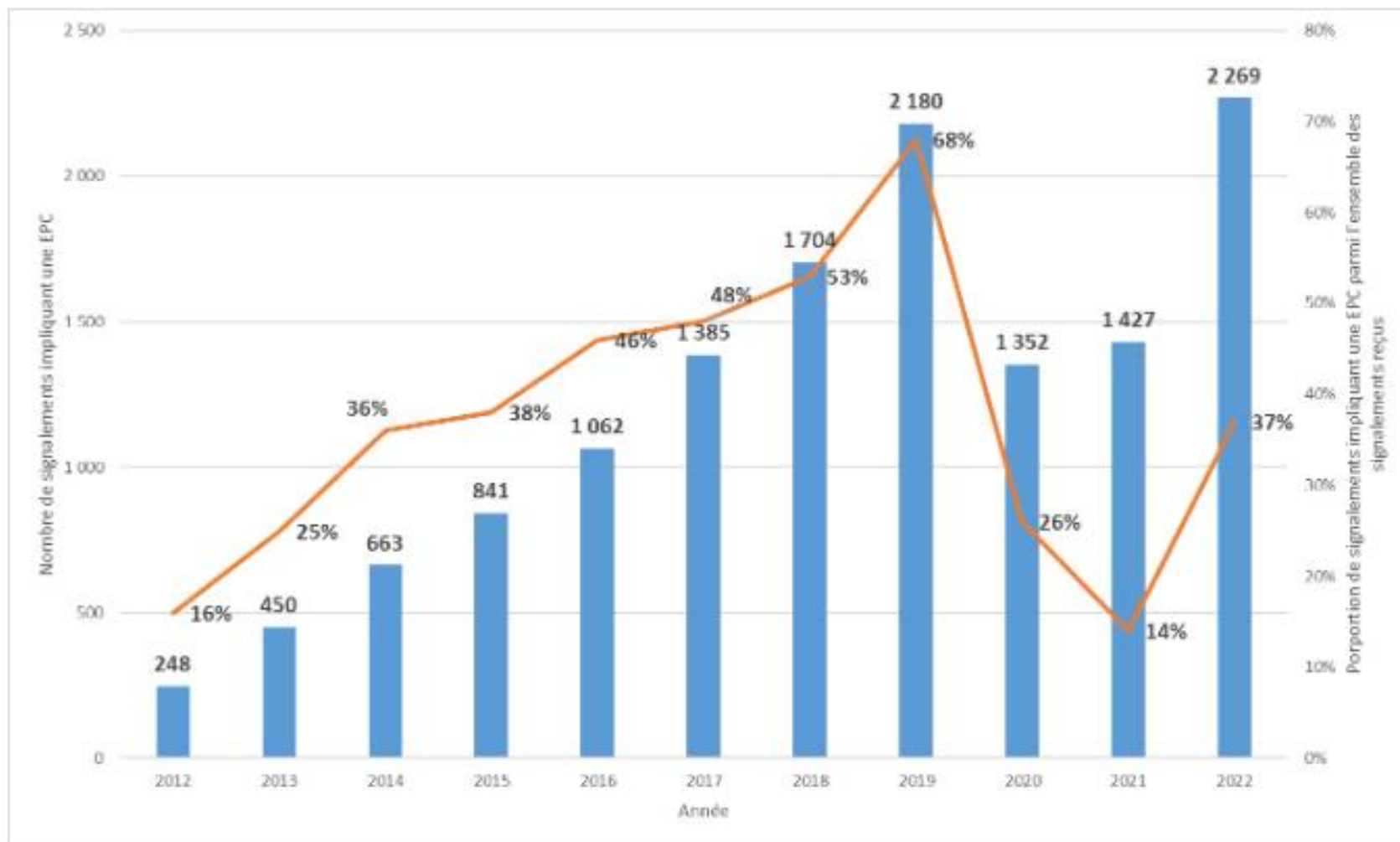
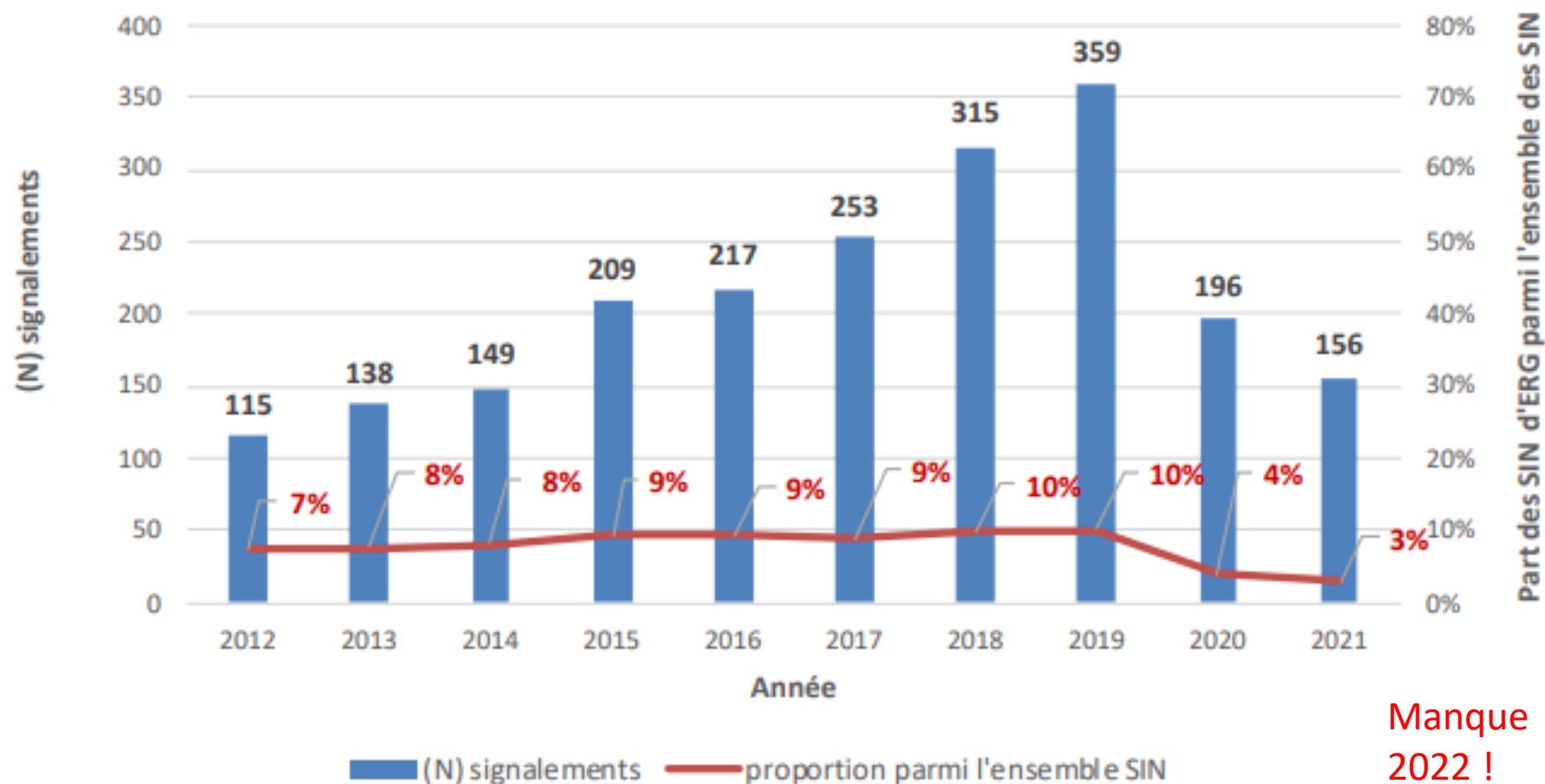


FIGURE 3. NOMBRE D'ÉPISODES D'INFECTION OU COLONISATION À ERG DÉCLARÉS VIA E-SIN ET PROPORTION PARMI L'ENSEMBLE DES SIN, FRANCE, 2012-2021



Manque
2022 !

Signalements 2021

FIGURE 1. DISTRIBUTION MENSUELLE DES SIN ET PART DES SIN BHRE ET COVID-19 NOSOCOMIAUX, FRANCE, 2020-2021

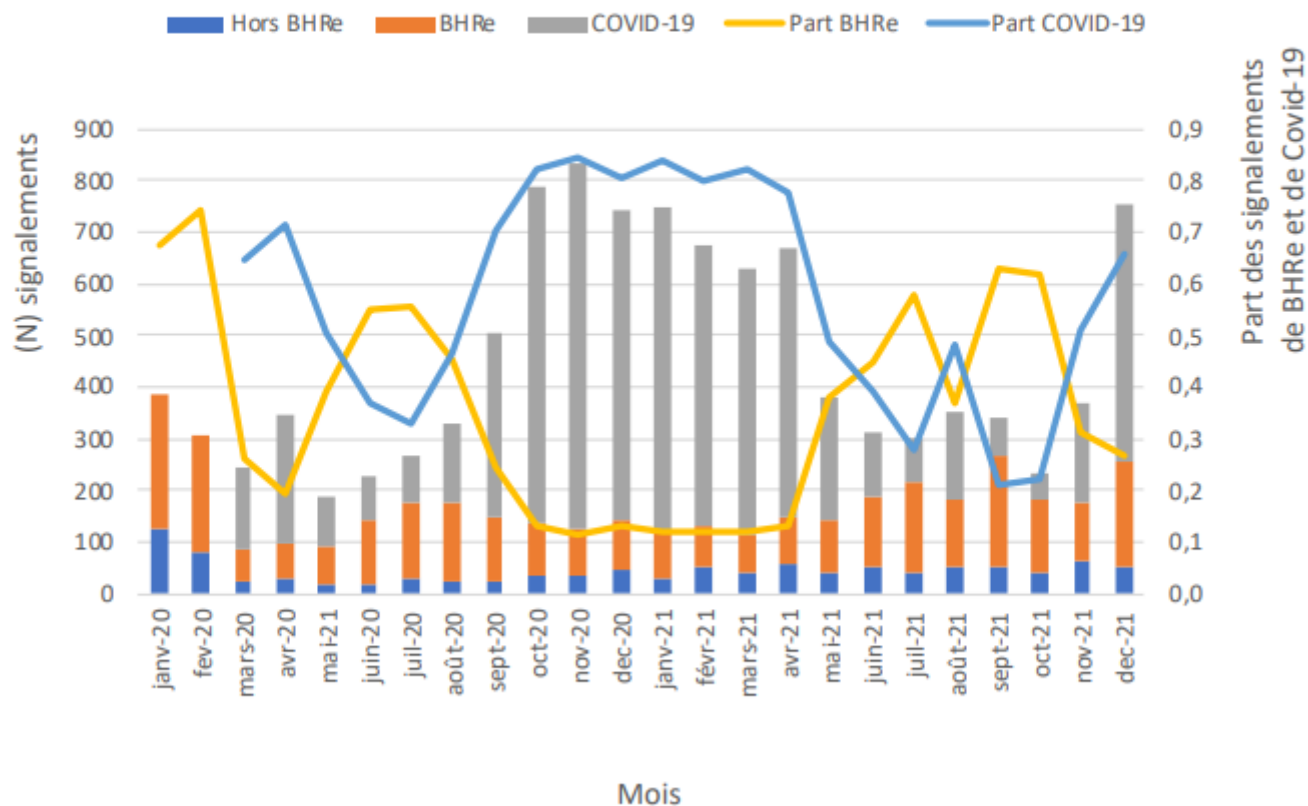


FIGURE 4. NOMBRE ET PART DES SIGNALEMENTS DE BHRE (EPC ET ERG) PAR RÉGION, FRANCE, 2021

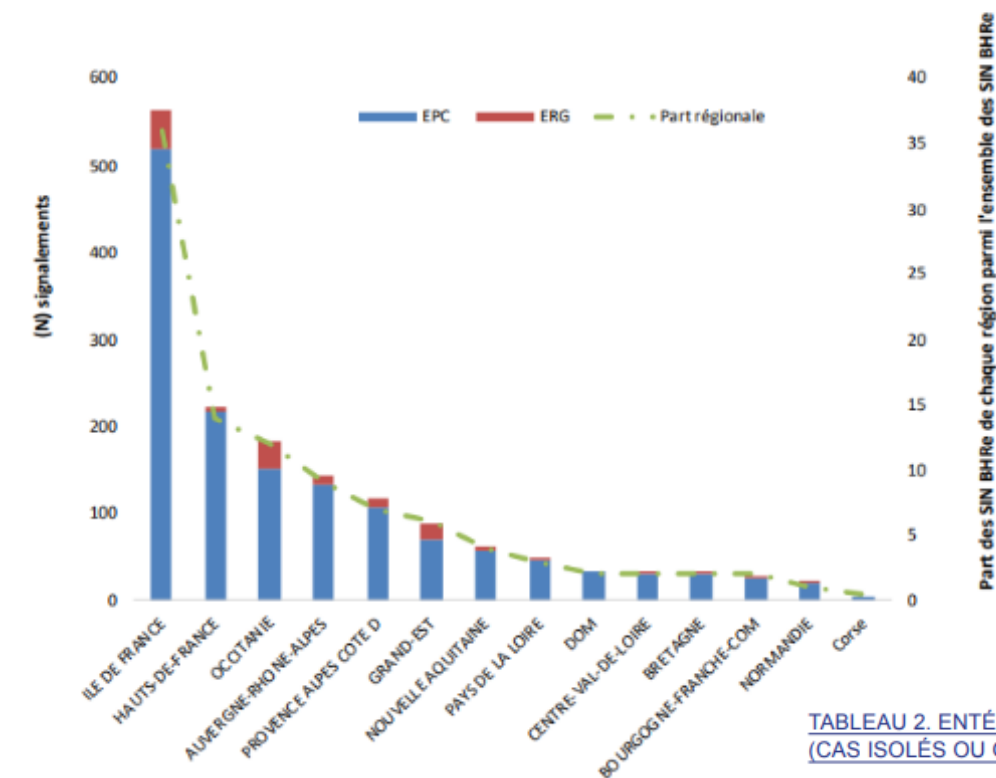


TABLEAU 2. ENTÉROBACTÉRIES IMPLIQUÉES DANS LES SIN D'EPC, PAR TYPE DE SIGNALEMENT (CAS ISOLÉS OU GROUPEÉS), FRANCE, 2021 (N = 1 447)

EPC*	Cas isolés (N= 1 291)		Cas groupés (N=156)	
	(N) SIN	%	(N) SIN	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	399	31	52	33
<i>Escherichia coli</i>	426	33	37	24
<i>Citrobacter freundii</i>	208	16	43	27,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	211	16	26	17
Autres entérobactéries	151	12	19	12

* 1 SIN peut mentionner plusieurs espèces

Les carbapénèmes les plus fréquentes restent les OXA 48 et OXA-48 like (62%), mais la part de NDM continue d'augmenter (28 % vs 25 % en 2020 et 19 % en 2019). Concernant les SIN d'ERG, 67 % rapportaient un mécanisme vanA, 10 % un mécanisme vanB ; l'information sur le mécanisme de résistance n'était pas disponible pour 22 % des SIN d'ERG.

Cas groupés/cas isolés, BHRe, France 2021

TABEAU 1. INDICATEURS DE SUIVI DU PROPIAS, DONNÉES ISSUES DES SIGNALEMENTS D'EPC ET D'ERG, FRANCE, 2015-2021

		Indicateur PROPIAS ≤10%	Indicateur PROPIAS ≤ 20%
Année	Nb. médian de cas (cas groupés uniquement)	Nb. et % de SIN rapportant des cas groupés Cible ≤ 10%	% de cas secondaires sur l'ensemble des cas Cible ≤ 20%
EPC			
2015	2	97 (10 %)	21 %
2016	2	107 (9 %)	19 %
2017	2	170 (12 %)	19,5 %
2018	3	210 (12 %)	18 %
2019	2,5	269 (12 %)	21 %
2020	2	172 (13 %)	20 %
2021	3	156 (11 %)	23,5 %
Enterococcus faecium résistant aux glycopeptides			
2015	3,5	32 (15 %)	44 %
2016	3	46 (21 %)	44 %
2017	3	50 (20 %)	37 %
2018	2	57 (18 %)	43 %
2019	2	66 (18 %)	32 %
2020	3	31 (16%)	40%
2021	3	27 (17%)	42%



Original article

Estimating the number and incidence of carbapenemase-producing *Enterobacterales* infections in France in 2020: A capture-recapture study

Mélanie Colomb-Cotinat^{a,*}, Amélie Jouzeau^b, Gaëlle Pedrono^a, Aurélie Chabaud^c,
Christian Martin^c, Isabelle Poujol^a, Sylvie Maugat^a, Lory Dugravot^b, Catherine Dumartin^c,
Anne Berger-Carbonne^a, Loïc Simon^b, Laurent Dortet^d

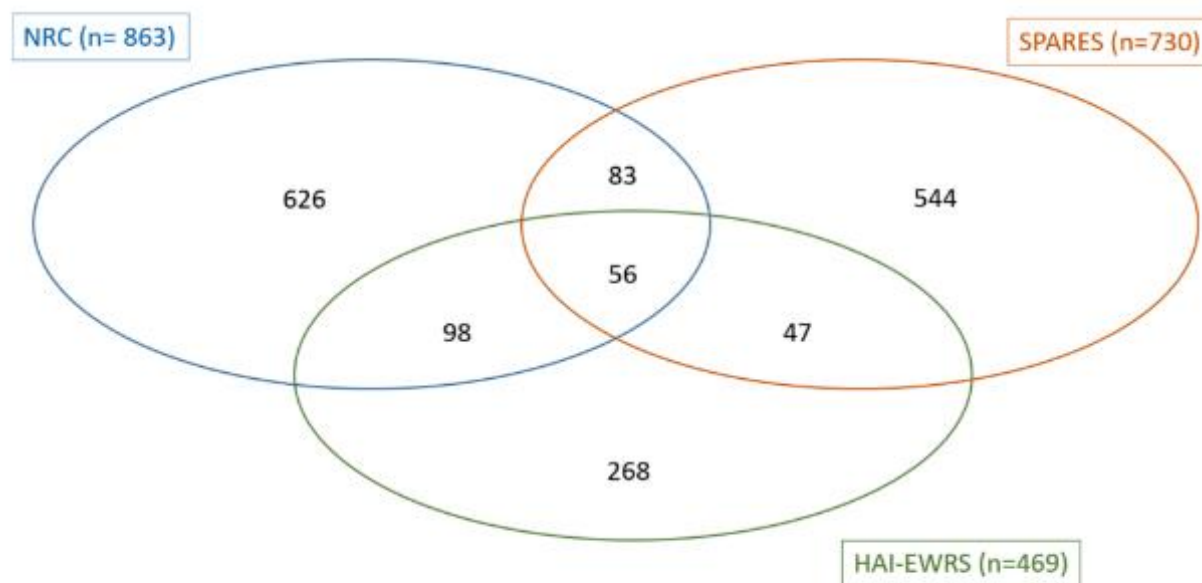


Fig. 2. Number of reported carbapenemase-producing *Enterobacterales* isolates isolated from clinical samples, according to monitoring system, France, 2020 (n = 1,722). HAI-EWRS: Healthcare-Associated Infections Early Warning and Response System. NRC: National Reference Centre. SPARES: Surveillance and Prevention of Antibiotic Resistance in hospitals.

Recommandations pour la maîtrise des BHRe

Prevention of eXDR transmission

Journal of Hospital Infection 90 (2015) 186–195



Available online at www.sciencedirect.com

Journal of Hospital Infection

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



Review

French recommendations for the prevention of 'emerging extensively drug-resistant bacteria' (eXDR) cross-transmission[☆]

D. Lepelletier^{a, b, *}, P. Berthelot^c, J.-C. Lucet^d, S. Fournier^e, V. Jarlier^{f, e}, B. Grandbastien^g and the National Working Group[†]

^aUnité de Gestion du risque Infectieux, Service de Bactériologie-Hygiène Hospitalière, CHU Nantes, Nantes, France

^bUniversité de Nantes, EA 3826, UFR Médecine, Nantes, France

^cUnité d'Hygiène Inter-Hospitalière, Service des Maladies Infectieuses et Laboratoire des Agents Infectieux et Hygiène, CHU St-Etienne, St Etienne, France

^dUnité Hospitalière de Lutte contre l'Infection Nosocomiale, GH Bichat – Claude Bernard, AP-HP, Paris, France

^eCLIN central de l'AP-HP, Paris, France

^fLaboratoire de Bactériologie, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France

^gUnité de Lutte contre les Infections Nosocomiales, Service du Risque Infectieux, des Vigilances et d'Infectiologie, CHRU Lille, Lille, France

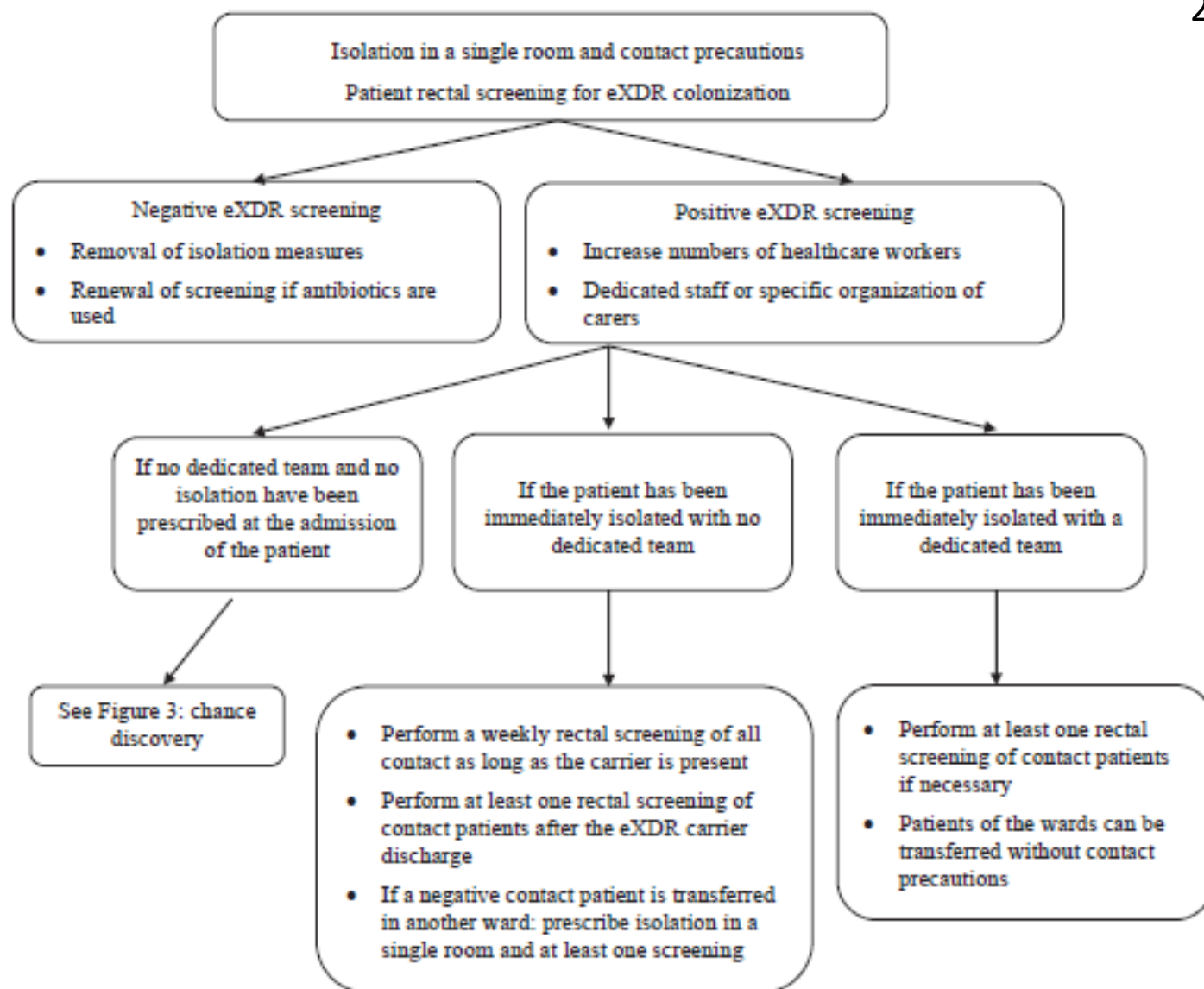


Figure 2. Recommendations to detect emerging extensively resistant (eXDR) bacteria at the hospital admission of a patient hospitalized abroad within the previous year.

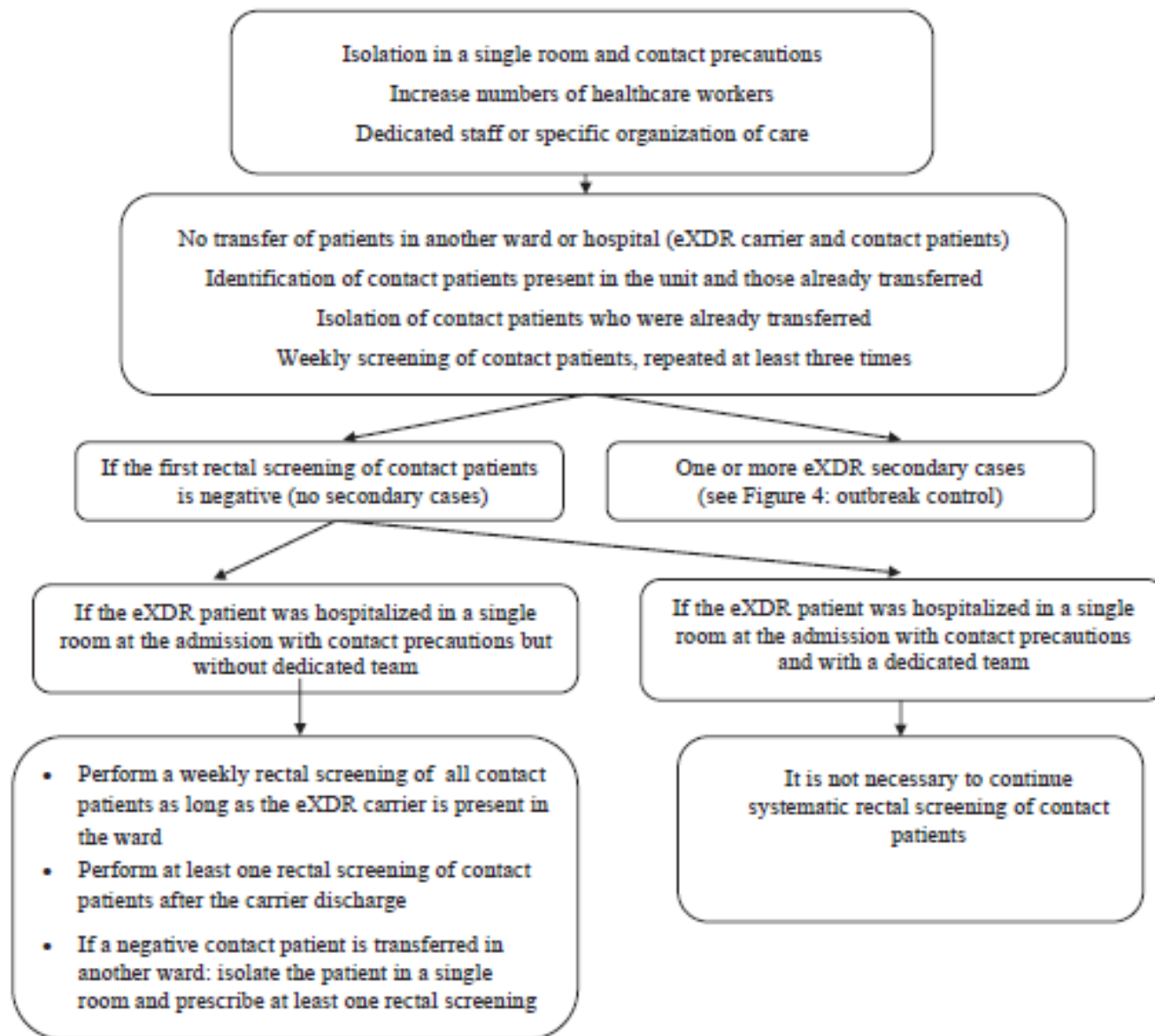


Figure 3. Recommendations to control the spread of emerging extensively resistant (eXDR) bacteria when detected from a clinical sample during hospitalization.

Box 1

Recommendations for the control of emerging extensively resistant (eXDR) bacteria spread in an epidemic situation (outbreak)

- Activation of the local epidemic control plan
- Stopping transfers of eXDR carriers and contact patients
- Temporarily stopping admissions
- Cohorting of carriers, contact patients, and newly admitted patients into three different sectors with dedicated staff, respectively
- Weekly rectal screening of contact patients
- Screening of contact patients who were already transferred to another institution
- Electronic alert to identify readmissions

The epidemic is considered to be controlled if, since the detection of the last carrier:

- eXDR carriers, contact patients and newly admitted patients are cared for by different staff in different cohorts
- At least three weekly rectal screenings of contact patients already hospitalized are negative

Box 2

Emerging extensively drug-resistant bacteria (eXDR) spread: control and screening strategies according to different levels of risk

Low risk of cross-transmission:

Patient in isolation precaution at the admission

Recommendations:

- Perform rectal screening on all patients in contact with the carrier by a rectal swab, weekly.
- Perform rectal screening on all patients in contact with the carrier before transfer to another ward or hospital. Screening should be repeated at least once after they have been transferred.
- Perform at least one post-exposure rectal screen on all contact patients who are still hospitalized after the carrier has been discharged.
- After discharge from hospital, detect and perform rectal screening to all patients who were in contact with the carrier, when they are rehospitalized.

Intermediate risk of cross-transmission:

The patient was not detected at the hospital admission. The carriage of eXDR has been detected from a clinical sample after few hospital days. No contact isolation was prescribed at the admission.

Recommendations:

- List all the patients who were in contact with the carrier.
- Perform rectal screening on hospitalized patients and send a letter to inform discharged patients of the situation and the need to declare that they have been in contact with a carrier during the last hospitalization.
- Do not transfer patients in contact with the carrier until the epidemiological situation has been assessed (except emergency). If so, patient should be transferred with isolation precautions in a single room and three-weekly rectal screening should be performed.
- If no secondary cases have been identified after three screenings among all patients who were in contact with the carrier, the risk of cross-transmission becomes low.

High risk of transmission

Several secondary cases have been identified (outbreak).

Recommendations:

As long as the epidemiological situation is not controlled:

- Perform three rectal screens of all patients who were in contact with the carriers.
- Do not transfer patients who were in contact with the carriers.
- Staff must be particularly vigilant for the risk of positive screenings in contact patients exposed to antibiotic treatment.
- It is recommended to dedicate nurse and medical staff in three different cohorts to separate newly admitted patients, exposed patients and patients with eXDR.

Efficiency of different control measures for preventing carbapenemase-producing enterobacteria and glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* outbreaks: a 6-year prospective study in a French multihospital institution, January 2010 to December 2015

Sandra Fournier¹, Laure Desenfant¹, Catherine Monteil¹, Michèle Nion-Huang¹, Christian Richard², Vincent Jarlier³, the AP-HP Outbreaks Control Group⁴

1. Central Infection Control Team, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

2. Hôpital Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, France

3. Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Inserm, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses, UMR 1135 & APHP, CHU Pitié-Salpêtrière, Laboratoire de Bactériologie-Hygiène, Paris, France

4. Members of the AP-HP Outbreaks Control Group are given at the end of the article.

Correspondence: Sandra Fournier (sandra.fournier@aphp.fr)

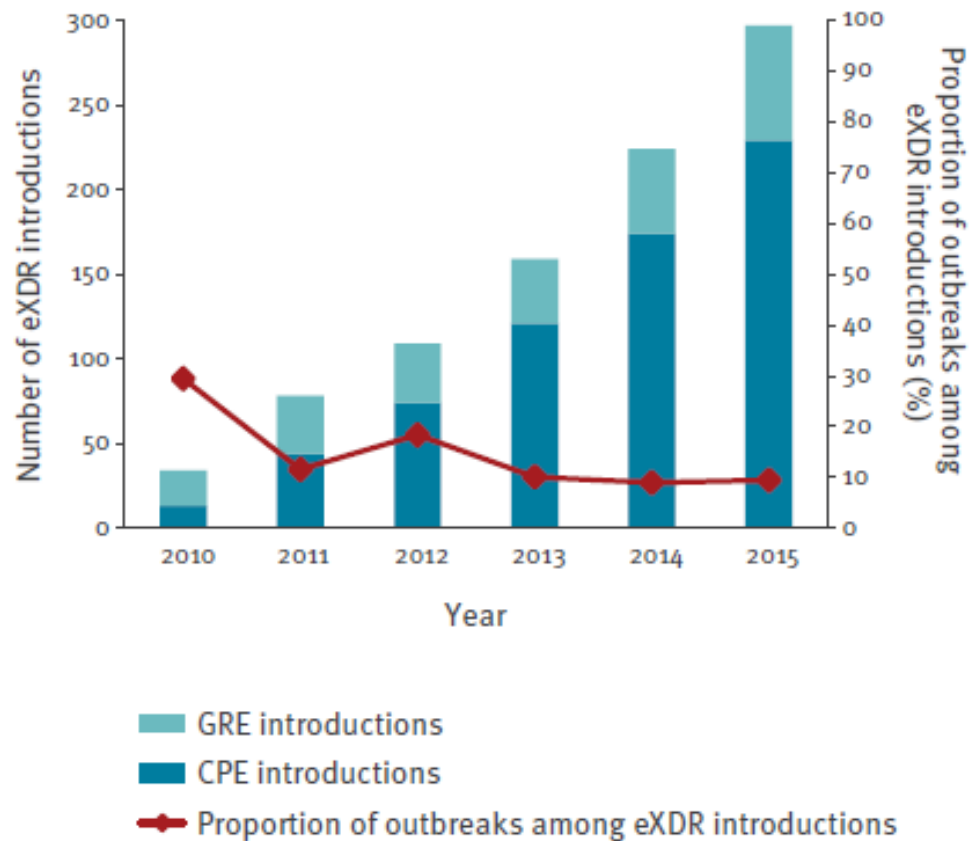
Citation style for this article:

Fournier Sandra, Desenfant Laure, Monteil Catherine, Nion-Huang Michèle, Richard Christian, Jarlier Vincent, the AP-HP Outbreaks Control Group. Efficiency of different control measures for preventing carbapenemase-producing enterobacteria and glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* outbreaks: a 6-year prospective study in a French multihospital institution, January 2010 to December 2015. Euro Surveill. 2018;23(8):pii=17-00078. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.8.17-00078>

Article submitted on 31 Jan 2017 / accepted on 04 Jun 2017 / published on 22 February 2018

FIGURE 1

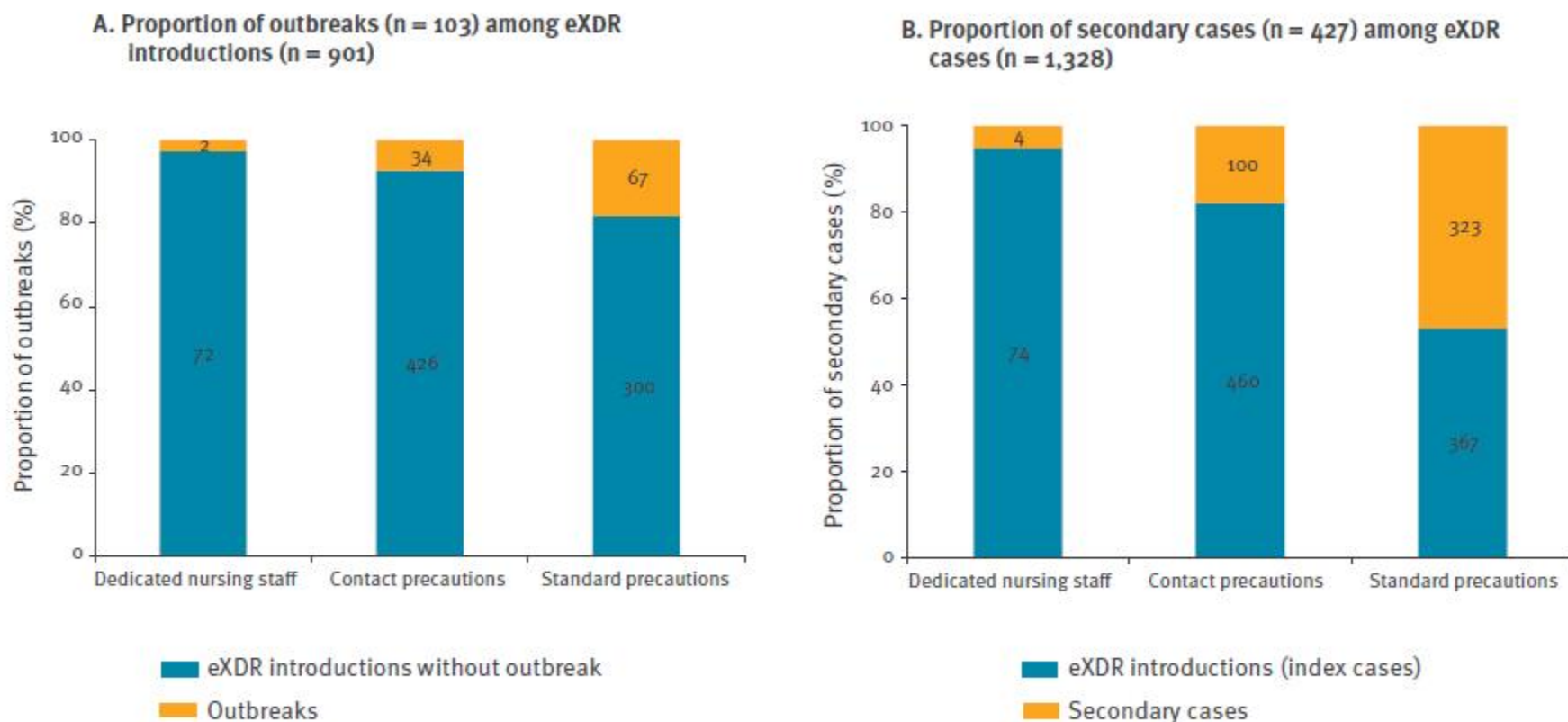
Number of GRE and CPE introductions, and proportion of outbreaks among these eXDR introductions, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, France, 2010–2015 (n = 901 introductions)



CPE: carbapenemase-producing Enterobacteriaceae; eXDR: emergent extensively drug-resistant bacteria; GRE: glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium*.

FIGURE 2

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



CPE: carbapenemase-producing Enterobacteriaceae; eXDR: emergent extensively drug-resistant bacteria; GRE: glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium*.

^a Either CPE or GRE.

TABLE 1

Univariate analysis of variables potentially affecting the proportion of outbreaks among eXDR introductions (CPE or GRE) in the 38 hospitals of Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, France, 2010–2015

Variables	Number of eXDR introductions n = 901	Number of outbreaks n = 103	Proportion of outbreaks among introductions	OR (95% CI)	P value
Type of ward					
Surgery	210	17	8%	1	0.19
Intensive care unit	222	25	11%	1.44 (0.75–2.76)	
Medicine	398	49	12%	1.59 (0.89–2.85)	
RLTC	71	12	17%	2.31 (1.04–5.15)	
Known previous hospitalisation or stay abroad in the past year					
Known previous hospitalisation or stay abroad in the past year ^a	669	55	8%	0.34 (0.22–0.53)	< 0.001
Colonisation or infection					
eXDR colonisation	732	81	11%	1	0.34
eXDR infection	169	22	13%	1.27 (0.77–2.09)	
Bacterial species					
CPE	655	51	8%	1	< 0.001
GRE	246	52	21%	3.17 (2.07–4.86)	
Measures implemented around the index case within the first 2 days of hospitalisation					
Standard precautions	367	67	18%	1	< 0.001
Contact precautions	460	34	7%	0.36 (0.23–0.56)	
Dedicated nursing staff	74	2	3%	0.12 (0.03–0.53)	

CI: confidence interval; CPE: carbapenemase-producing Enterobacteriaceae; eXDR: emergent extensively drug-resistant bacteria; GRE: glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium*; OR: odds ratio; RLTC: rehabilitation/long-term care.

^a The reference is no known hospitalisation abroad in the past year.

TABLE 2

Multivariate analysis of factors associated with occurrence of outbreaks among eXDR introductions (CPE or GRE), in the 38 hospitals of Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, France, 2010–2015

Measures implemented around the index case within the first 2 days of hospitalisation	OR (95% CI)	P value
Standard precautions	1	< 0.001
Contact precautions	0.34 (0.22–0.54)	
Dedicated nursing staff	0.09 (0.02–0.39)	
Bacterial species: GRE	3.58 (2.32–5.51)	< 0.001

CI: confidence interval; CPE: carbapenemase-producing Enterobacteriaceae; GRE: glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium*; OR: odds ratio.

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

Collection
Documents

Décembre 2019

- 2010 : recommandations du HCSP
=> situation d'émergence de cas essentiellement sporadiques importés depuis l'étranger chez des patients hospitalisés puis rapatriés sur le territoire
- 2013 : recommandations du HCSP
=> évolution liée à l'importation de cas en France faisant suite à des antécédents d'hospitalisation dans l'année sans rapatriement sanitaire direct, avec un début de circulation autochtone chez des patients sans notion de voyage à l'étranger dans des zones connues comme endémiques
- situations épidémiques plus ou moins bien maîtrisées ont été identifiées sur le territoire

Définitions

- *Contact* : tout patient pris en charge par la même équipe paramédicale qu'un porteur, de jour et de nuit
- *Épidémie* : au moins un cas secondaire parmi les patients contact CAD au moins 2 patients colonisés ou infectés avec une bactérie produisant la même enzyme
- *Niveau de risque* : selon le type de prise en charge d'un porteur d'une BHRe, un patient contact présente différents niveaux de risque d'être ou de devenir porteur :
 - faible si le porteur a été pris en charge en PCC dès son admission
 - moyen si le porteur a été pris en charge en précautions standard à son admission (par exemple, découverte fortuite, en cours d'hospitalisation)
 - élevé si au moins un patient porteur (cas secondaire) a été identifié parmi les patients contact (situation épidémique), ce risque redevenant moyen si la situation épidémique est complètement maîtrisée.
- *Patient porteur de BHRe excréteur* : patient dépisté positif en culture lors de l'hospitalisation princeps ou d'une nouvelle hospitalisation.
- *Patient connu comme porteur de BHRe mais non excréteur* : patient connu, toujours classé comme porteur, mais dont le dépistage est négatif en culture et en PCR

Fiche 1- Patients cibles à dépister dans les différentes filières de soins / définition des BHRe

- R1. tout patient ayant été hospitalisé à l'étranger pendant au moins 24 heures dans les 12 derniers mois.
- R3. tout patient contact à risque élevé réhospitalisé ou transféré d'un établissement de santé français.
- R4. tout patient réhospitalisé aux antécédents de portage de BHRe.
- R7. en service MCO (médecine, chirurgie, obstétrique) tout résident en provenance d'un établissement médico-social dans lequel une épidémie est active.
- R8. recherche simultanée des EPC (entérobactéries productrices de carbapénémases) et des ERG (entérocoques résistants aux glycopeptides)
- R9. dépistage ciblé du type de BHRe initialement incriminée en cas de réhospitalisation d'un patient aux antécédents de portage d'EPC ou d'ERG et de leurs contacts à risque élevé

Fiche 2 - Dépistage et diagnostic microbiologique des BHRe

- R10 et 13. Disposer en permanence d'au moins un milieu sélectif (de préférence chromogénique) permettant la recherche de l'ensemble des EPC et des ERG.
- R17. En première intention, devant toute souche suspecte, effectuer un test immunochromatographique pour la détection rapide d'au moins les 4 familles majeures de carbapénémases (OXA-48, KPC, NDM et VIM), voire les 5 familles majeures de carbapénémases (avec IMP) directement à partir des colonies.
- R23. Les tests de biologie moléculaire sont indiqués dans les situations suivantes selon l'analyse de risque menée par l'EOH :
 - Dépistage d'un patient hospitalisé à l'étranger, au cas par cas, en tenant compte :
 - Du risque estimé que le patient soit porteur (pays à forte prévalence, durée et conditions de l'hospitalisation)
 - De la stratégie de l'hôpital pour la prise en charge des patients porteurs de BHRe, la réalisation de la PCR doit avoir des conséquences en termes d'organisation
 - Premier dépistage des patients contact à risque moyen en cas de situation de découverte fortuite
 - Dépistage des patients contact à risque élevé en situation épidémique non contrôlée
 - En cours d'exposition (la disponibilité rapide des résultats des dépistages permet l'organisation stratégique des secteurs)
 - À l'admission ou à la réadmission (le résultat rapide permet d'orienter vers le secteur cas ou vers le secteur contact)
 - Dépistage d'un patient contact à risque moyen ou élevé avant son transfert

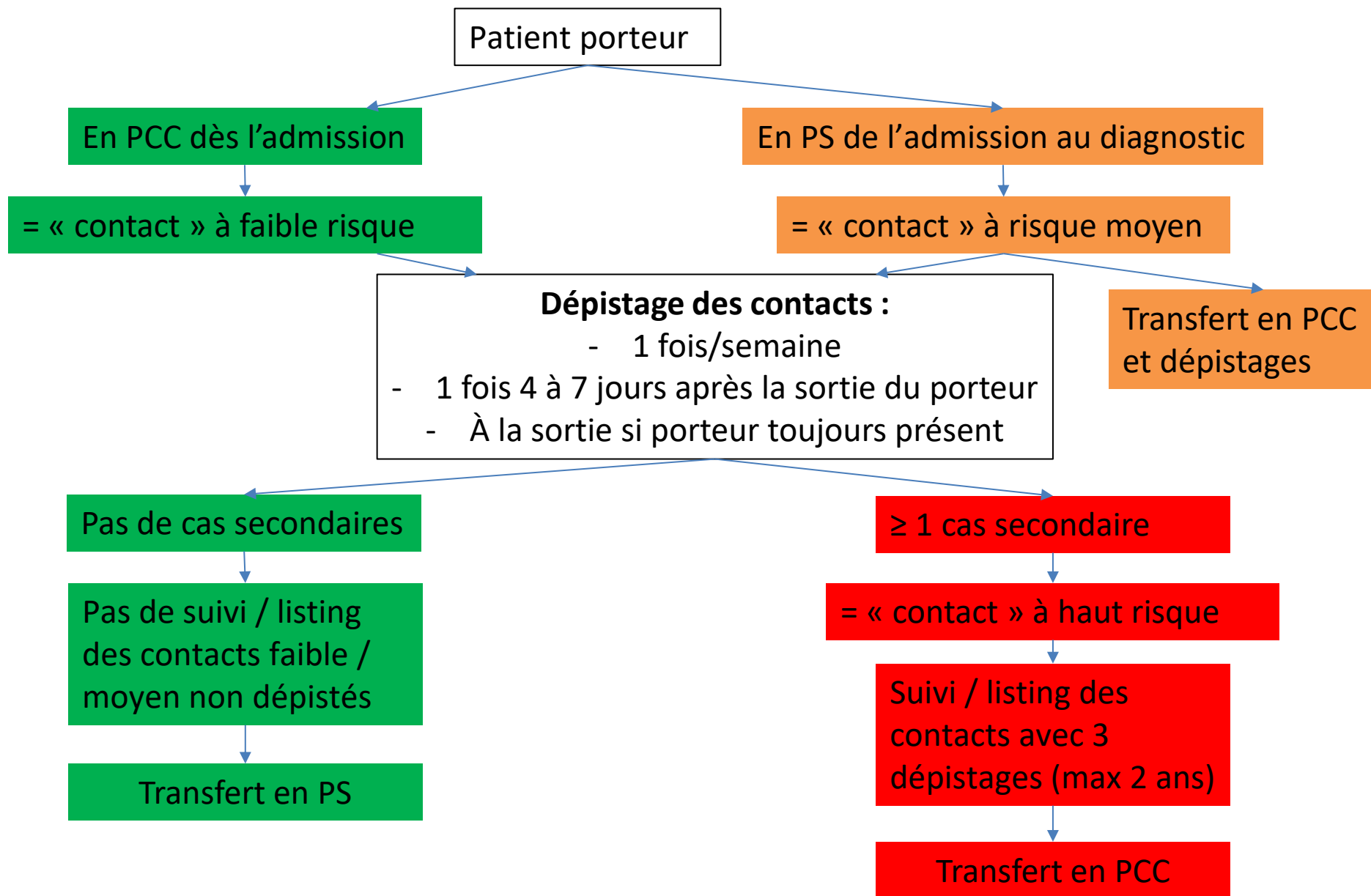
Fiche 3 - Modalités de suivi des patients porteurs de BHRe et de leurs contacts en MCO

- R25. tout patient aux antécédents de portage de BHRe réadmis soit :
 - Hospitalisé dans une chambre individuelle avec des sanitaires individuels et en PCC
 - Dépisté par écouvillonnage rectal (teinté par des matières fécales) à la recherche de la BHRe (culture ou PCR).
- R28. Retirer des listes de suivi les patients aux antécédents de portage de BHRe détectés négatifs par écouvillonnages rectaux successifs réalisés à au moins **cinq reprises dans une période d'au moins un an**.
- R29. Analyser le risque pour un patient contact de devenir porteur de BHRe en fonction du niveau de prise en charge initiale du patient porteur de BHRe. Le risque pour un contact :
 - Faible si le porteur a été pris en charge en PCC dès son admission
 - Moyen si le porteur a été pris en charge en précautions standard à son admission (ex. découverte fortuite en cours d'hospitalisation) mais qu'il n'y a pas d'épidémie confirmée
 - 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.
- R38. Lorsque l'épidémie est contrôlée, arrêter les dépistages et de retirer des listes de suivi les patients contact à risque élevé dont au moins **3 écouvillonnages rectaux successifs réalisés à une semaine d'intervalle et hors exposition** sont négatifs.
- R39. Lorsque l'épidémie est contrôlée, après 2 ans de recul, retirer des listes de suivi les patients contact à risque élevé, y compris ceux qui n'ont pas eu 3 écouvillonnages rectaux hors exposition.

Tableau de synthèse 1 : Mesures de contrôle de la transmission croisée selon les modalités de prise en charge du patient porteur depuis son admission et selon la situation épidémiologique

Situation épidémiologique		PCC dès l'admission Admission d'un patient connu porteur ou patient hospitalisé à l'étranger	Retard à la mise en place des PCC Porteur pris en charge en précautions standard à son admission (découverte fortuite)	Épidémie Au moins un cas secondaire
Porteur	Précautions d'hygiène	Chambre individuelle avec WC + PCC*	Chambre individuelle avec WC + PCC	Chambre individuelle avec WC + PCC
	Organisation des soins	Selon l'analyse de risque : - Personnel dédié - Renfort en personnel - Marche en avant	Selon l'analyse de risque : - Personnel dédié - Renfort en personnel - Marche en avant	Trois secteurs distincts avec personnels dédiés : - secteur porteurs, - secteur contact, - secteur indemnes (nouveaux admis)
	Admissions	Poursuivies	Poursuivies	Poursuivies, entrants orientés selon statut vers secteurs porteurs, contacts ou indemnes
Patient contact	Précautions d'hygiène	PS**	PS	PS dans le secteur dédié
	Dépistages	Hebdomadaires tant que le porteur est présent. Puis un dépistage hors exposition (idéalement après 4 à 7 jours ou à la sortie du contact), puis arrêt.	Hebdomadaires tant que le porteur est présent. Puis un dépistage hors exposition (idéalement après 4 à 7 jours ou à la sortie du contact), puis arrêt. Si transfert, au moins 2 dépistages hebdomadaires hors exposition. Si le 1 ^{er} dépistage est réalisé moins de 48 heures après l'arrêt de l'exposition, réaliser 3 dépistages.	Hebdomadaires tant que l'épidémie n'est pas contrôlée et tant qu'au moins un porteur est présent. Puis au moins 3 dépistages hebdomadaires hors exposition.
	Technique dépistage	Culture	PCR souhaitable pour le 1 ^{er} dépistage (ou à défaut culture), puis culture.	PCR ou culture
	Transfert des contacts	Possible sans restriction.	Possible après au moins un dépistage négatif des contacts présents dans l'unité.	Seulement si nécessaire et après au moins un dépistage négatif. Sans restriction après 3 dépistages négatifs hors exposition.
	Précautions d'hygiène si transfert	PS	Chambre individuelle + PCC jusqu'à au moins 2 dépistages négatifs hors exposition	Chambre individuelle + PCC jusqu'à au moins 3 dépistages négatifs hors exposition
	Réhospitalisation	Précautions standard et pas de dépistage	Précautions standard et pas de dépistage	PCC jusqu'à au moins 3 dépistages négatifs hors exposition
Identification informatique en cas de réadmission		Uniquement le porteur	Uniquement le porteur	Patients contacts n'ayant pas eu 3 dépistages négatifs hors exposition et porteurs
Antibiotiques		Limités au strict nécessaire Après avis référent	Limités au strict nécessaire Après avis référent	Limités au strict nécessaire Après avis référent

*PCC : Précautions complémentaires contact, **PS : précautions standard



Fiche 4 - Place des unités dédiées pour regrouper les patients porteurs de BHRe

- R41. En dehors de tout contexte épidémique, regrouper les patients porteurs de BHRe excréteurs dans un même secteur en leur allouant du personnel paramédical dédié, en fonction d'une analyse de risque individuel et collectif coordonnée par l'EOH.

Fiche 5 - Gestion des BHRe dans les filières de soins spécifiques (SSR/SLD, EHPAD/ESMS et dialyse chronique)

- R43. Informer l'établissement MCO admettant un patient/résident connu porteur de BHRe de son statut infectieux au moment de son transfert.
- R44. Appliquer les précautions standard lors des soins directs avec le patient/résident porteur de BHRe, notamment l'hygiène des mains, le port de tablier lors des soins souillant et mouillant, et la gestion des excréta. Le petit matériel de soins/de rééducation peut être dédié en chambre. L'ensemble des matériels utilisés sera nettoyé et désinfecté après utilisation.
- R45. Placer un patient/résident porteur de BHRe en chambre individuelle avec des sanitaires privatifs, afin de réduire le risque de transmission croisée. Lorsqu'aucune chambre individuelle n'est disponible, le regroupement de patients/résidents porteurs de BHRe est possible.
- R47. Réaliser un bionettoyage quotidien de l'environnement du patient/résident connu porteur de BHRe en raison de la persistance possible des BHRe dans l'environnement.
- R48. Ne pas interdire l'accès au plateau technique/espace de vie commune d'un patient porteur de BHRe et de prendre les mesures organisationnelles nécessaires à la

Fiche 7 - Stratégie d'antibiothérapie à mettre en place dans un service à l'occasion de la prise en charge d'un ou de plusieurs patients porteurs de BHRe

- R57. Toute antibiothérapie curative ou prophylactique pour un patient porteur soit impérativement discutée avec le référent antibiotique et l'infectiologue, qu'il s'agisse d'un ERG ou d'une EPC, et quel que soit le secteur de soins, MCO ou SSR.
- R63. Ne pas modifier le choix et les indications d'un traitement antibiotique curatif ou prophylactique chez un patient contact.

Fiche 8 - Comment et à qui signaler ? Comment communiquer ?

- R66. Le signalement soit effectué par le responsable « signalement » de l'établissement de santé *via* l'outil e-SIN, après avis de l'EOH.
- R68. Information orale et écrite du patient relative à sa colonisation/infection par une BHRe soit réalisée par l'équipe soignante qui le prend en charge.
- R69. Mentionner systématiquement le statut du patient concernant la colonisation/infection à BHRe sur les documents échangés en cas de transfert du patient entre établissements, tels que courrier de sortie, lettre de liaison, volet médical de synthèse, dossier de liaison d'urgence.
- R70. Les EOH s'assurent de la communication et de l'information des soignants exerçant au sein des établissements accueillant des patients/résidents porteurs de BHRe.

Fiche 10 - Dimension éthique et risque de pertes de chance pour les patients porteurs de BHRe et leurs contacts

- R77. Intégrer les mesures de maîtrise de la diffusion des BHRe dans un but de maîtrise collective de la situation sans nuire à la prise en charge individuelle du patient porteur de BHRe en respectant les droits des patients, afin de :
 - Préserver les patients contact du risque d'une transmission
 - Garantir une prise en charge adaptée à la pathologie des porteurs de BHRe sans perte de chance et sans mesure excessive ou insuffisante
 - Assurer les ressources matérielles et humaines nécessaires dans les unités à l'application des recommandations, sans nuire à la prise en charge des autres patients de l'unité ou de l'établissement.
- R78. Transférer les patients porteurs ou contact de BHRe, dans des conditions optimales en anticipant les mesures à mettre en place dans l'unité d'accueil, sans que le statut BHRe ne fasse obstacle à un tel transfert du patient et n'entraîne ainsi une perte de chance.
- R79. Informer les patients porteurs de BHRe et leurs contacts de leur statut. Le dépistage rectal doit faire l'objet d'une information du patient.

Fiche 12 - Cahier des charges des systèmes d'identification pour la détection et le suivi des patients à risque de BHRe et de leurs contacts

- R83. Mettre en place un système de repérage informatisé permettant l'alerte en temps réel des équipes soignantes et de l'EOH lors de la réadmission ou du transfert et en cas de mouvement interne des patients porteurs de BHRe et de leurs contacts à risque élevé en vue de l'application dans les plus brefs délais de mesures de contrôle adaptées.
- R84. L'EOH ait accès et connaissance de la liste et de la localisation dans l'établissement (idéalement service et numéro de chambre) des patients porteurs de BHRe et de leurs contacts présents un jour donné.
- R85. L'EOH ait la possibilité d'extraire de manière informatisée et autonome une liste de patients contact autour d'un patient porteur de BHRe.
- R86. Partager les informations concernant les patients porteurs de BHRe au sein des groupements hospitaliers de territoire (GHT) ou leur équivalent, dans le respect des règles informatiques et de confidentialité en vigueur.
- R87. Etablir *via* les CPIAS un partage d'information régional et inter-régional à intervalle régulier relatif aux alertes épidémiques BHRe en cours.



ANNEXE 2.

TABLEAU DÉTAILLÉ DES INDICATEURS D'IMPACT DE LA STRATÉGIE NATIONALE 2022-2025 DE PRÉVENTION DES INFECTIONS ET DE L'ANTIBIORÉSISTANCE

Indicateur	Secteur	Périodicité de recueil des données	Données disponibles par région	Valeur 2019	Évolution de l'indicateur sur 2015- 2019	Cible à l'horizon 2025	Entité en charge du recueil de l'indicateur Lien vers les données
Prévention des infections (17 indicateurs)							
Proportion de cas secondaires sur l'ensemble des cas de BHRe (EPC et ERG) déclarés via e-SIN Plus de détails ici (bilan annuel)	ES	Annuelle		EPC : 21 % ERG : 32 %	Hausse Baisse	≤ 20 %, tous les ans, au national	SpF/lettre du signalement Bilan BHRe
Proportion d'épisodes de BHRe avec cas secondaire(s) déclarés via e-SIN Plus de détails ici (bilan annuel)	ES	Annuelle		EPC : 12 % ERG : 18 %	Stable vs 2018 pour EPC et ERG	< 10 %, tous les ans, au national	SpF/lettre du signalement Bilan BHRe

Key points

- BHRe
 - Résistant à (presque) tous les antibiotiques
 - Risque épidémique ++ : tube digestif; matériel génétique portant la résistance
 - +/- émergentes en France
- Les principes pour limiter la transmission croisée
 - Les Précautions Standard, la gestion des excréta, le bon usage des antibiotiques
 - Repérer des patients porteurs de BHRe ou à risque de l'être
 - Mettre en place les mesures de contrôle de la transmission croisée pour les cas porteurs de BHRe
 - Dépistage des patients contact
 - Repérer et contrôler une épidémie le plus rapidement possible
 - Moyens nécessaires : matériels et humains pour appliquer les mesures et réaliser les dépistages
 - **Eviter la perte de chance pour les patients**

Je vous remercie de votre attention

