



HAL
open science

**Pseudomonas Aeruginosa producteur d'une
carbapenemase de type VIM-2 au CHU de Caen :
analyse des cas depuis 2011 et évaluation des mesures
mises en place**

Margo Fevre

► **To cite this version:**

Margo Fevre. Pseudomonas Aeruginosa producteur d'une carbapenemase de type VIM-2 au CHU de Caen : analyse des cas depuis 2011 et évaluation des mesures mises en place. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03610649

HAL Id: dumas-03610649

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03610649v1>

Submitted on 16 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE
(Spécialité DES Innovation Pharmaceutique et Recherche)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

Thèse pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

***PSEUDOMONAS AERUGINOSA* PRODUCTEUR D'UNE
CARBAPENEMASE DE TYPE VIM-2 AU CHU DE CAEN : ANALYSE
DES CAS DEPUIS 2011 ET ÉVALUATION DES MESURES MISES EN
PLACE**

**Présentée par
Margo FEVRE**

**Soutenue publiquement le 21 septembre 2021
devant le jury composé de**

Mr Jean-Christophe GIARD	Professeur des universités, Université de Caen Normandie et CHU de Caen	Président du jury
Mr Simon LE HELLO	Professeur des universités, Université de Caen Normandie et CHU de Caen	Examineur
Mme France Borgey	Praticien hospitalier, Centre d'appui pour la Prévention des Infections Associées aux Soins, Normandie	Examineur
Mme Audrey MOUET	Praticien hospitalier, CHU de Caen	Directeur de thèse

Thèse dirigée par le Docteur Audrey MOUET

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe
Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie

DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
SAINT-LORANT Guillaume (Praticien hospitalier)	Pharmacie clinique
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N’DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie.....Anglais

PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

SEDILLO Patrick
 Pharmacie officinale |

SEGONZAC Virginie
 Pharmacie officinale |

Enseignants titulaires du Diplôme d’Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Au Professeur Jean-Christophe Giard, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse, je vous suis reconnaissante de bien vouloir porter intérêt à ce travail.

Au Professeur Simon Le Hello, je te remercie de prendre le temps de me lire une nouvelle fois et de m'avoir soutenue afin que je puisse m'épanouir dans mon internat. Merci de m'accorder ta confiance pour la suite, hâte de commencer de nombreux projets ensemble.

Au Docteur France Borgey, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury dans ces conditions d'urgences. C'est un réel plaisir de te compter parmi les membres de ce jury et c'est naturellement que j'ai pensé à toi et à ton expertise pour juger ce travail.

A Audrey, tu as été mon mentor en hygiène, celle qui m'a donné envie d'en faire mon métier et la personne vers qui j'ai toujours pu me tourner lorsque j'avais besoin d'un conseil. Merci pour tous tes encouragements et ton soutien. Sans toi ce ne sera pas pareil mais je te souhaite le meilleur dans ce nouveau départ ensoleillé et on se donne rendez-vous dans la piscine !

A l'équipe d'hygiène du CHU et du CPias, merci pour votre bonne humeur et votre gentillesse et pour le temps passé à discuter avec vous. A très vite pour de nouvelles aventures.

Spéciale dédicace à Pierre mon acolyte de l'hygiène et futur ministre, merci de m'avoir fait rire et d'être le meilleur compagnon de discussions !

A Pascal Thibon, merci de m'avoir aidé dans la réalisation de la méthodologie et de l'analyse des résultats statistiques de cette étude.

A mes parents et à ma sœur, merci pour les valeurs que vous m'avez inculquées et qui m'ont permises d'en arriver là et merci pour votre soutien. A travers ce travail, je vous fais un petit peu partager mon quotidien.

A Alexandre, tu es et a toujours été mon meilleur soutien dans ces longues études et dans notre vie. Sans toi tout aurait été plus difficile. Merci de me faire partager ton éternel optimisme et de toujours croire en moi. Hâte de débiter cette nouvelle partie de notre vie à tes côtés.

Table des matières

1	Introduction	1
1.1	Contexte.....	1
1.2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> : généralités	2
1.2.1	Réservoirs et modes de transmission	2
1.2.2	Résistance et épidémiologie.....	3
1.3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> en réanimation	6
1.3.1	Caractéristiques des patients en réanimation	6
1.3.2	Infections et colonisations à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7
1.4	Rôle de l'environnement	9
1.4.1	Rôle des points d'eau	9
1.4.2	Rôle des siphons	11
1.5	Gestion des épidémies	14
1.5.1	Principe	14
1.5.2	Dépistage des patients.....	15
1.5.3	Enquête microbiologique environnementale	16
1.5.4	Bonnes pratiques de soins.....	17
1.6	Hypothèses	21
1.7	Objectifs	22
2	Matériels et méthodes.....	22
2.1	1 ^{ere} partie : Analyse des cas d'infections et de colonisations à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> VIM-2 de 2011 à 2020 au CHU de Caen	22
2.1.1	Population	22
2.1.2	Type d'étude	23
2.1.3	Période de l'étude	23
2.1.4	Recueil des données.....	23
2.2	2 ^{eme} partie : Etude de l'impact de mesures de décontaminations environnementales sur l'incidence clinique et environnementale des <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en réanimation....	24
2.2.1	Population	24
2.2.2	Type d'étude	25
2.2.3	Période	25
2.2.4	Interventions	25
2.2.5	Surveillance de l'environnement et techniques d'identification	26
2.2.6	Critères d'évaluation.....	26
2.2.7	Recueil de données	27
2.2.8	Analyse des données	27
2.2.9	Considérations éthiques	28
3	Résultats	29
3.1	1 ^{ere} partie : Analyse des <i>Pseudomonas aeruginosa</i> producteurs d'une carbapénémase de type VIM-2 de 2011 à 2020 au CHU de Caen	29

3.1.1	Description de la population	30
3.1.2	Analyse épidémiologique des cas	31
3.1.3	Gestion d'une épidémie de grande ampleur	33
3.1.4	Poursuite des investigations : épidémie en réanimation chirurgicale	37
3.1.5	Mesures de contrôles	39
3.2	2 ^{ème} partie : Etude de l'impact de mesures de décontamination environnementale sur l'incidence clinique et environnementale des <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en réanimation....	41
3.2.1	Population étudiée.....	41
3.2.2	Mesure de l'impact dans l'environnement.....	42
3.2.3	Mesure de l'impact chez les patients	43
3.2.4	Analyse multivariée	44
4	Discussion	45
4.1	Synthèse des principaux résultats	45
4.2	Retour sur la gestion de l'épidémie	45
4.3	Retour sur l'étude de l'impact des mesures de décontamination environnementale.....	46
4.3.1	Impact environnemental	46
4.3.2	Impact clinique	49
4.4	Les enseignements dans notre pratique	51
5	Conclusion.....	55
6	Bibliographie.....	56
7	Annexes.....	61

Liste des abréviations

ABRI	<i>Acinetobacter baumannii</i> résistant à l'imipénème
BHRE	Bactérie hautement résistante émergente
BMR	Bactérie multi-résistantes
BPC	Bactérie productrice de carbapénémase
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CLERS	Comité Local d'Ethique et de Recherche en Santé
CLIN	Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CNIL	Comité Nationale de l'Information et des Libertés
CNR	Centre National de Référence
CVC	Cathéter veineux central
Dt-Ds	Détergent-Désinfectant
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EBLSE	Entérobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre élargie
ECDC	European Centre for Disease prevention and Control
EPIC	Extended Study on Prevalence of Infection in Intensive Care
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
JH	Journée d'hospitalisation
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique
HGE	Hépto-Gastro-Entérologie
IAS	Infections associées aux soins
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
IGS	Index de gravité simplifié
Pa	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Pa</i> VIM-2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> producteur d'une carbapénémase de type VIM-2
<i>Pa</i> RC	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant aux carbapénèmes
PICC	Peripheral Inserted Central Catheter
PCC	Précautions complémentaires contact
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline
SFHH	Société Française d'Hygiène Hospitalière
SHA	Solution hydro-alcoolique
SSR	Soin de Suite et de Réadaptation
UFC	Unité Formant Colonie
UHCD	Unité d'hospitalisation de Courte Durée
USI	Unité de soins intensifs
VIM	Veronese Imipénémase

Liste des Figures et Tableaux

Figure 1 : Pourcentage de souches isolées de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistants aux carbapénèmes par pays en Europe en 2019.....	5
Figure 2 : Cartographie des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> de type VIM-2 envoyées au CNR en 2018.....	6
Figure 3 : Taux d'incidence des pneumopathies/1000 jours d'intubation.....	8
Figure 4 : Image d'un siphon de lavabo	12
Figure 5 : Modélisation de l'effet des éclaboussures à proximité des lavabos.....	12
Figure 6 : Architecture et rétro-contamination des réseaux d'eau.....	13
Figure 7 : <i>Design</i> de l'étude.....	26
Figure 8 : Représentation du nombre de cas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> VIM-2 entre 2011 et 2020 en fonction des services au CHU de Caen	29
Figure 9 : Répartition spatio-temporelle des cas selon la date du 1 ^{er} prélèvement positif à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> VIM-2 entre les services	32
Figure 10 : Exemple du tableau synoptique en Néphrologie	35
Figure 12 : Frise chronologique de la gestion des cas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> VIM-2 en fonction du temps	40
Figure 13 : Frise chronologique des mesures de contrôle de l'épidémie en réanimation chirurgicale.....	40
Figure 14 : Taux de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> VIM-2 et sensibles présents dans les siphons par rapport aux interventions.....	42
Tableau 1 : Répartition des types de prélèvements selon leur nature	30
Tableau 2 : Répartition des cas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> VIM-2 selon les services.....	31
Tableau 3 : Campagnes de prélèvements des siphons.....	36
Tableau 4 : Campagnes de prélèvements des siphons en réanimation.....	39
Tableau 5 : Description de la population	41
Tableau 6 : Comparaison du taux de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> VIM-2 et sensibles présents dans l'environnement avant/après les interventions	42
Tableau 7 : Comparaison des taux d'infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> VIM-2 et sensibles avant et après les interventions environnementales	43
Tableau 8 : Analyse multivariée.....	44

1 INTRODUCTION

1.1 CONTEXTE

Pseudomonas aeruginosa est le 4^{ème} germe le plus isolé des infections associées aux soins en France et le 1^{er} germe dans les secteurs à risques (1,2). Il s'est imposé comme un micro-organisme majeur du système hospitalier au cours de ces dernières années.

Le *Pseudomonas aeruginosa* est connu pour ses capacités de résistance dans les réservoirs environnementaux, notamment dans les milieux hydriques et par ses mécanismes de résistances à des antibiotiques de derniers recours pouvant mener à des impasses thérapeutiques.

Dans les établissements de santé, le risque microbiologique lié à l'environnement doit être pris en compte. De nombreuses épidémies à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistants ont été décrites dans la littérature et les différentes enquêtes environnementales ont révélé que les réservoirs dans les points d'eau pouvaient jouer un rôle dans la contamination des patients (3,4). Des mesures de contrôle sont nécessaires afin de maîtriser le réservoir environnemental du *Pseudomonas aeruginosa*.

Au CHU de Caen, plusieurs cas d'infections et de colonisations par *Pseudomonas aeruginosa* producteur d'une carbapénémase de type VIM-2 (*Pa* VIM-2) ont été identifiés, y compris dans le service de réanimation. Des enquêtes sur les épidémies ont été menées dans différents services et plusieurs stratégies ont été successivement mises en œuvre pour limiter la diffusion environnementale et éviter toute transmission interhumaine de *Pa* VIM-2.

1.2 PSEUDOMONAS AERUGINOSA : GENERALITES

Pseudomonas aeruginosa (*Pa*) est une bactérie à bacille à Gram négatif, aérobie stricte. Elle possède le plus grand génome parmi les espèces d'intérêt médical (6 millions de paires de bases) et une grande plasticité génétique et physiologique. Elle appartient au genre *Pseudomonas*, qui regroupe le plus d'espèces recensées (jusqu'à 245), la plus connue étant le groupe *aeruginosa*.

1.2.1 Réservoirs et modes de transmission

Le *Pa* possède une très grande adaptabilité à toutes les niches écologiques. Sa capsule polysaccharidique lui confère une forte adhésion sur les surfaces, ainsi qu'une résistance accrue aux principaux détergents-désinfectants par la production d'un biofilm très efficace.

Comparé à la plupart des autres germes, le *Pa* peut survivre dans des conditions minimales de survie avec peu de nutriments, dans une fenêtre très large de températures et pendant de très longues périodes (3).

Il est présent de manière ubiquitaire dans l'environnement, dans les sols, les végétaux et plus particulièrement dans les milieux hydriques. Dans les établissements de santé, il trouve une niche écologique idéale à son développement dans tout type de points d'eau (lavabos, siphons, douches, toilettes, nébuliseurs, respirateurs...).

Le *Pa* est également caractérisé par son pouvoir de pathogène opportuniste. Il est responsable de 6,3% des infections associées aux soins (IAS) en France (1). « *Une infection est dite associée aux soins si elle survient au cours ou au décours d'une prise en charge d'un patient, et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge. Lorsque que l'état infectieux au début de la prise en charge n'est pas connu précisément, un délai d'au moins 48 heures ou un délai supérieur à la période d'incubation est couramment accepté pour définir une IAS* » (5).

La contamination des patients peut être exogène, par transmissions croisées à partir de patients colonisés ou de surfaces contaminées (6). Les réservoirs environnementaux contaminés à *Pa* peuvent également être responsables de la transmission directe du germe. L'utilisation de l'eau dans les soins médicaux pour les soins directs aux patients présente un risque potentiel d'exposition (6,7).

L'homme peut également constituer un réservoir (endogène ou exogène), notamment chez les patients fragiles. Ce réservoir humain est à prendre en compte dans la potentielle dissémination et implantation du germe au sein des établissements de santé.

Le mode de contamination endogène est favorisé par les facteurs intrinsèques des patients, notamment par le terrain immunitaire, la flore bactérienne, la charge en soin, la présence de dispositifs invasifs ou la prise d'antibiotiques... (8).

1.2.2 Résistance et épidémiologie

Mécanismes de résistance aux carbapénèmes

Ces dernières années très peu de nouveaux antibiotiques ont été produits par l'industrie pharmaceutique. En parallèle, l'augmentation de la résistance des bactéries aux antibiotiques est devenue un problème majeur de santé publique et peut mener à des échecs thérapeutiques chez les patients. La mortalité directement liée aux résistances bactériennes a été estimée en 2019 par l'équipe de *Cassini et al.* à 33 000 personnes par an en Europe, sans compter toutes les causes de mortalités indirectes. Le nombre d'années de vie perdues par les résistances bactériennes (ou DALYs) a été estimé à 900 000 en Europe, la France étant fortement impactée après l'Italie et la Grèce (9). L'enjeu est également économique, l'impact des infections dues aux bactéries multi-résistantes pourrait coûter jusqu'à 1,1 milliards d'euros d'ici 2050 (10).

Les antibiotiques habituellement actifs et utilisés en clinique contre le *Pa* sont principalement dominés par la classe des bêta-lactamines, famille majeure très largement utilisée. Le mode d'action des bêta-lactamines est caractérisé par la liaison de l'antibiotique aux enzymes liant les pénicillines après pénétration dans la cellule bactérienne. Cette liaison entraîne une inactivation des inhibiteurs des enzymes autolytiques menant à la dégradation du cycle bêta-lactam et à la mort de la cellule bactérienne.

Les carbapénèmes appartiennent à la classe des bêta-lactamines à large spectre et sont utilisés en dernier recours dans les infections sévères à bactéries multi-résistantes. Malgré l'utilisation hospitalière restreinte des antibiotiques de derniers recours, 31,8% des souches isolées en Europe ont développé des mécanismes de résistances à au moins une des classes d'antibiotiques sous surveillance (11).

Concernant la résistance du *Pa* aux carbapénèmes (*PaRC*), une méta-analyse a montré que les

patients atteints de bactériémie à *Pa*RC avaient trois fois plus de risques de décès que ceux atteints de bactériémie à *Pa* sensible aux carbapénèmes (67% vs 23%) (9,12,13).

Le *Pa* résistant aux carbapénèmes a été classé comme germe critique par l'Organisation Mondiale de la Santé et fait partie de la liste prioritaire n°1 pour la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques dans un objectif de santé publique (14).

De nombreux mécanismes peuvent être responsables de la résistance des bactéries bacille gram négatif aux carbapénèmes. Le principal mécanisme est caractérisé par la diminution de la perméabilité membranaire de la cellule bactérienne à l'antibiotique par l'altération de la porine OprD, principale voie d'entrée des carbapénèmes dans la cellule bactérienne (15,16).

La résistance aux carbapénèmes peut également être induite, entre autres, par la production de béta-lactamases avec une activité directe sur les carbapénèmes, appelées carbapénémases. Il existe quatre classes de béta-lactamases (classes A, B, C, D) selon la classification de Ambler, codées par des chromosomes ou par des plasmides (16,17).

Le *Pseudomonas aeruginosa* producteur d'une carbapénémase de type VIM-2 (*Pa* VIM-2) est une bactérie avec un mécanisme de résistance aux carbapénèmes dû à l'acquisition d'une béta-lactamase de classe B. Les béta lactamases de classe B sont des métallo-protéases codées par des plasmides (éléments mobiles transférables d'un gène) (17).

Le premier typage des *Pa* producteurs de carbapénémase (*Pa*RC) codée par le gène « *bla*_{VIM} » a été réalisé à Vérone en Italie en 1997, d'où son nom « VIM » pour « Veronese IMipénémase » (18). Le type VIM-2 a lui été découvert en France en 1996 lors d'une étude épidémiologique rétrospective menée par les hôpitaux de Marseille (19).

Il n'y a pas de barrières d'espèces qui limitent la dissémination de la plupart des déterminants de résistance aux carbapénèmes. Des transferts horizontaux des gènes de résistance aux carbapénèmes par l'intermédiaire de plasmides vers d'autres entérobactéries ont été décrits et confèrent des résistances à d'autres β-lactamines ainsi qu'à d'autres classes antibiotiques (20,21). Ces mécanismes de résistances acquis et transférables sont les plus préoccupants à ce jour. Le réservoir des bactéries résistantes aux carbapénèmes doit être impérativement contrôlé afin d'éviter une diffusion communautaire de ces souches.

Epidémiologie des Pseudomonas aeruginosa résistants aux carbapénèmes

La résistance des bactéries et l'écologie bactérienne sont différentes entre continents, pays, régions et même entre chaque établissement de santé. Elles sont liées aux phénomènes migratoires, aux activités cliniques, aux politiques de prescription des antibiotiques et à l'observance des équipes soignantes aux précautions d'hygiène dans les établissements de santé.

Le Réseau EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network), coordonné par l'ECDC, collige les données de surveillance de résistance du *Pa* en Europe depuis 2005.

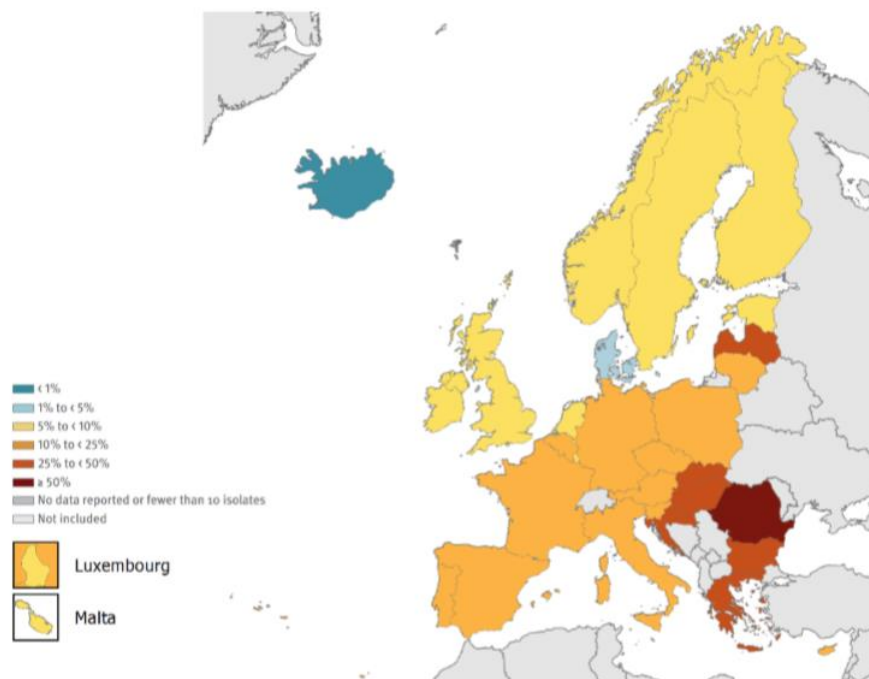
Concernant la résistance de *P. aeruginosa* aux carbapénèmes, il existe un gradient géographique, commun aux autres bactéries à Gram négatif : plutôt faible dans le Nord et plus élevé dans le Sud de l'Europe.

La proportion moyenne européenne des *Pa*RC (pondérée par la population de chaque pays participant) reste élevée en 2019 (16,5%) à travers tous les pays participants bien qu'une diminution significative sur la période 2015-2019 soit observée (de 19,4% à 16,5%) (11).

La France est en dessous de la moyenne européenne. La proportion moyenne atteint un maximum en 2011 à 20% puis diminue depuis les campagnes massives de l'épargne des carbapénèmes à un taux de 12,7% en 2019 (11).

Figure 1 : Pourcentage de souches isolées de *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux carbapénèmes par pays en Europe en 2019 (11)

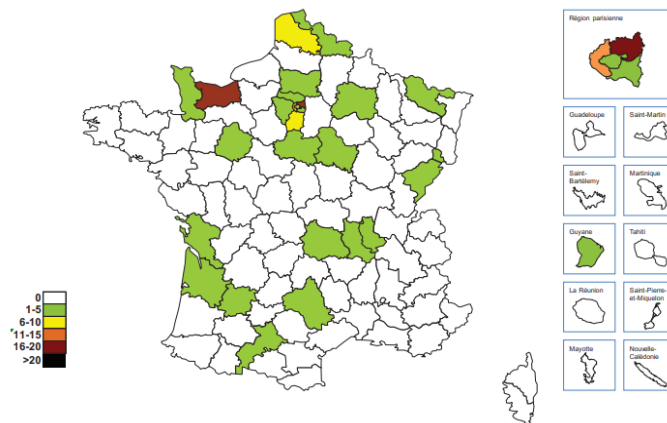
Figure 6. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem or/and meropenem), by country, EU/EEA, 2019



La métallo- β -lactamase de type VIM-2 est prépondérante en Europe, en Amérique et en Asie (17,22). En France, depuis 2006, on note une augmentation exponentielle du nombre de souches de *Pa* VIM-2 envoyées au Centre National de Référence de la Résistance aux Antibiotiques (CNR). Au cours de l'année 2018, 71% des souches de *P. aeruginosa* expertisées présentaient une sensibilité diminuée à l'imipénème dont 25,3% produisaient une carbapénèmase. Les plus représentées étaient les bêta-lactamases de classe B (87,6%). Parmi elles, les enzymes de type VIM (74,7%) étaient les plus représentées et plus particulièrement l'enzyme VIM-2 qui reste la principale carbapénèmase produite par *P. aeruginosa* dans notre pays (59,1% des souches productrices de carbapénèmase) et très représentée au niveau mondial (23,24).

Il est intéressant de noter que le calvados est le premier département français à envoyer des souches de *Pa* VIM-2 au CNR, potentiellement lié à un nombre important de cas.

Figure 2 : Cartographie des souches de *Pseudomonas aeruginosa* de type VIM-2 envoyées au CNR en 2018 (23)



1.3 PSEUDOMONAS AERUGINOSA EN REANIMATION

1.3.1 Caractéristiques des patients en réanimation

Malgré sa présence ubiquitaire, le *Pa* est une bactérie peu pathogène chez le sujet immunocompétent. Elle peut, selon les conditions, être responsable d'infections plutôt bénignes et superficielles. En revanche, son pouvoir pathogène opportuniste s'exprime majoritairement chez les patients au système immunitaire affaibli.

Les risques d'infections associées aux soins à des germes opportunistes et multi-résistants varient selon les caractéristiques des patients et leur exposition à certains facteurs de risque comme l'âge, le terrain immunitaire, l'exposition à des dispositifs invasifs, la charge en soin et la durée d'hospitalisation (2,25,26).

Les patients admis en réanimation sont jeunes (âge moyen : 61,1 ans), ne sont pas en moyenne hospitalisés très longtemps (10 jours) mais sont fortement exposés aux dispositifs invasifs : 60% de patients intubés, 85,3% de patients sondés et 63,3% porteurs d'un cathéter veineux central (63,3%) (2,27).

Les données montrent qu'un patient exposé à un dispositif invasif a un risque d'être infecté multiplié par 4,58 et que 8,3% des patients hospitalisés en réanimation pendant plus de deux jours présentaient au moins une infection acquise en réanimation (1,11).

Ceci explique que les unités de réanimation soient des services où la prévalence des infections nosocomiales en France et dans le Monde soit la plus élevée : respectivement 24,4% et 22% (1,27).

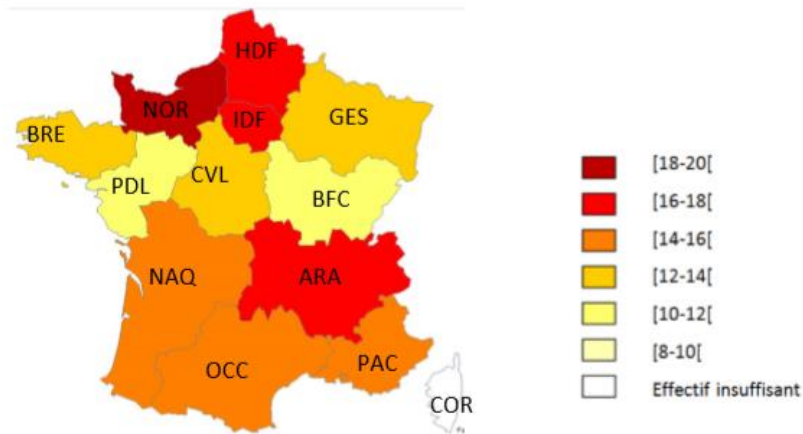
1.3.2 Infections et colonisations à *Pseudomonas aeruginosa*

Infections

Selon la dernière étude EPIC III (Extended Study on Prevalence of Infection in Intensive Care III) réalisée en 2017 dans 88 pays dans le Monde, les principales infections en réanimation étaient les infections respiratoires (60%), les infections intra-abdominales (18%) et les bactériémies (15%) (27).

Les données sont similaires en France avec en première place les pneumopathies, dont 87,4 % sont acquises sous ventilation mécanique. La Normandie est notamment la région de France avec le taux le plus élevé de pneumopathie /1000 j d'exposition à l'intubation (2).

Figure 3 : Taux d'incidence des pneumopathies/1000 jours d'exposition à l'intubation (2)



Le micro-organisme le plus fréquemment isolé dans les épisodes de pneumonies acquises en réanimation en France et en Europe est le *Pseudomonas aeruginosa* (2,11). Ce germe est endémique dans ces services où il représente la première cause d'infections nosocomiales en France et dans le Monde (15,0% et 16,2%) contre moins de 8% dans les services de médecine et de chirurgie (1,2,27).

Les séjours en réanimation des patients constituent des facteurs de risque d'acquisition de *Pseudomonas aeruginosa*, y compris de *Pa* multi-résistant (28). Il s'agit du service avec la prévalence de souches de *PaRC* la plus élevée (environ 26% des souches isolées en Europe et 19,6% en France) (2,11).

Le *Pseudomonas aeruginosa* peut également être responsable d'autres types d'infections sévères, tels que des bactériémies et infections liées aux cathéters veineux, des infections urinaires et des infections cutanées chez les grands brûlés.

Colonisations

Les micro-organismes ne sont pas toujours responsables d'infections chez les patients mais peuvent persister sous forme de colonisations. Les prélèvements à visée diagnostique ne permettent donc d'identifier qu'une faible proportion de patients positifs.

Les colonisations bactériennes sont définies par la présence de la bactérie sans expression clinique ni nécessité de traitement antibiotique. Les colonisations ne sont généralement pas persistantes. Elles sont favorisées par la perturbation transitoire de la flore bactérienne

intestinale due à l'hospitalisation prolongée des patients, porteurs de dispositifs invasifs et avec une charge en soins importante et par de nombreux soignants différents.

Le *Pa* ne fait généralement pas partie de la flore digestive commensale humaine. Les sujets porteurs sains sont rares (2 à 10 % de porteurs) mais plus fréquents chez les sujets hospitalisés. Ce taux peut atteindre 50 %, voire 60 % sur les plaies de brûlures ou d'escarres (29–31). Les observations cliniques et expérimentales indiquent que la colonisation survient le plus souvent dans les 3 à 5 premiers jours d'exposition à un environnement à haute pression d'exposition, comme dans les unités de réanimation (15).

Les colonisations bactériennes sont importantes à prendre en compte pour plusieurs raisons :

- Elles constituent des réservoirs importants de bactéries. Celui du *P.aeruginosa* se trouve principalement au niveau du tractus respiratoire ou digestif ;
- Elles sont un facteur de risque de résistance bactérienne. L'utilisation d'antibiotiques non actifs sur la bactérie favorise l'émergence des résistances bactériennes, transférables entre bactérie ;
- Elles représentent un facteur de risque supplémentaire d'infections (32).

Les services de réanimation sont donc les services avec le taux le plus élevé d'infections associées aux soins dont la 1^{ère} cause est liée au *Pseudomonas aeruginosa*. On comprend d'après ces éléments pourquoi le risque de colonisations et d'infections nosocomiales à *Pa* des patients hospitalisés en réanimation est bien supérieur à celui encouru par les patients en hospitalisation conventionnelle.

1.4 ROLE DE L'ENVIRONNEMENT

1.4.1 Rôle des points d'eau

Au vu de sa survie particulièrement importante dans les milieux hydriques et de son pouvoir pathogène, le lien entre le *Pseudomonas aeruginosa* et les infections associées aux soins acquises par l'environnement sont à prendre en compte dans les stratégies de prévention.

Colonisation des points d'eau

La présence des germes dans les points d'eau n'est plus à prouver mais peut être très variable en fonction de la qualité du réseau d'eau, de l'écologie locale ou encore des pratiques soignantes. Les micro-organismes concernés par les déclarations d'infections nosocomiales d'origine hydriques sont très divers, de la plus connue la *Legionella pneumophila* (38,4%) suivi du *Pseudomonas* (19,2%), et des mycobactéries et entérobactéries (33).

Concernant le *Pseudomonas aeruginosa*, les données sont nombreuses mais le taux de colonisations des réseaux d'eau dans les études sont très variables.

Une très large fenêtre des échantillons d'eau prélevés sur différents types de points dans des unités de réanimation étaient positifs à *P. aeruginosa* selon plusieurs études (de 9,7 % et 68,1 %) (34–39). Il est intéressant de noter que tout le réseau peut être colonisé, lavabos, robinets, siphons, installations proximales, distales. Les installations distales et les siphons sont les plus touchés (3,34). En effet plus la boucle est lointaine, plus le risque de stagnation de l'eau est important.

Ces chiffres d'une grande diversité sont difficiles à interpréter et très variables en fonction du type de service, des patients, des prélèvements ou des pratiques soignantes.

Cependant, il est logique de penser que plus le réseau d'eau est chargé en micro-organismes, plus le risque d'acquisition du germe chez un patient fragile est important. L'étude de *Lefebvre et al.*, en 2017 a montré que l'augmentation d'incidence significative des cas de *P.aeruginosa* chez les patients était associée à une plus grande proportion de prélèvements d'eau positifs en hématologie et réanimation, sans différence significative dans les autres services (40). La présence d'un point d'eau positif à *Pa* dans une chambre de patient est un facteur de risque d'acquisition (6,41).

Contaminations des patients à partir des points d'eau

Plusieurs études se sont intéressées à la part de transmission exogène des patients à partir de l'environnement et ont montré un lien important entre la contamination de l'environnement et la transmission au patient. La plupart des études ont décrit des cas à partir de l'eau contaminée (37–39).

La revue de littérature de *Loveday et al.*, a recensé un grand nombre d'études traitant du sujet.

Sur les 196 études identifiées, sept présentaient des preuves d'une possible association entre l'eau des réseaux hospitaliers et les infections à *P. aeruginosa*. La part de la transmission à partir des points d'eau variait de 6 à 61% (en moyenne 31,4%) (3).

Dans la revue de *Bertrand et al.*, reprenant les données de 9 études réalisées en Europe en réanimation, les taux de patients colonisés par une souche préalablement isolée dans l'environnement des points d'eau variaient de 7,1% à 50,0% avec une moyenne de 21,2%. (8).

Dans une étude française récente réalisée par *Coppry et al.*, en 2020, 15% des patients avaient acquis leur *Pa* dans l'unité de soins intensifs, dont 45,6% étaient exogènes sur les 1808 patients admis. Selon l'analyse génotypique des souches, 17,1% avaient été isolées dans l'eau des chambres (35).

Les résultats des études sont très variables et nécessitent d'être interprétés en fonction de l'épidémiologie des cas.

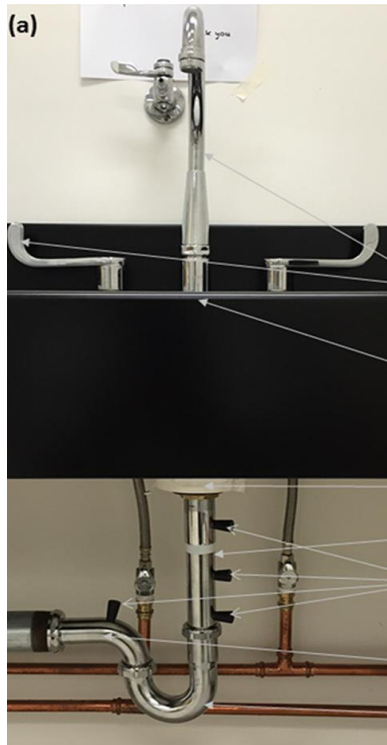
1.4.2 Rôle des siphons

Les siphons des lavabos sont des réservoirs largement sous-estimés de micro-organismes et la question de leur rôle en tant que réservoir a été peu étudiée. La contamination des patients a été le plus fréquemment rapportée à partir de l'eau contaminée. Pourtant les siphons sont des niches écologiques qui concentrent bon nombre de paramètres favorables à la croissance bactérienne : eau stagnante, matière organique et réensemencement régulier par des bactéries hydriques et humaines.

Les dépôts dans les siphons et le développement des biofilms sont favorisés par les pratiques qui consistent à rejeter tout type de fluides dans les lavabos des chambres des patients tels que les excréta ou les restes des préparations injectables (milieu souvent glucosé). Un biofilm se forme alors d'autant plus facilement dans le réseau d'évacuation.

Il est facile de comprendre que l'eau colonisée par des micro-organismes peut contaminer les patients de façon directe via l'eau de boisson, l'eau pour soins standard ou par le bais de microgouttelettes mises en suspension via les pommeaux de douches par exemple. La contamination des patients via des siphons de lavabos est moins intuitive et n'était pendant longtemps pas considérée.

Figure 4 : Image d'un siphon de lavabo (42)



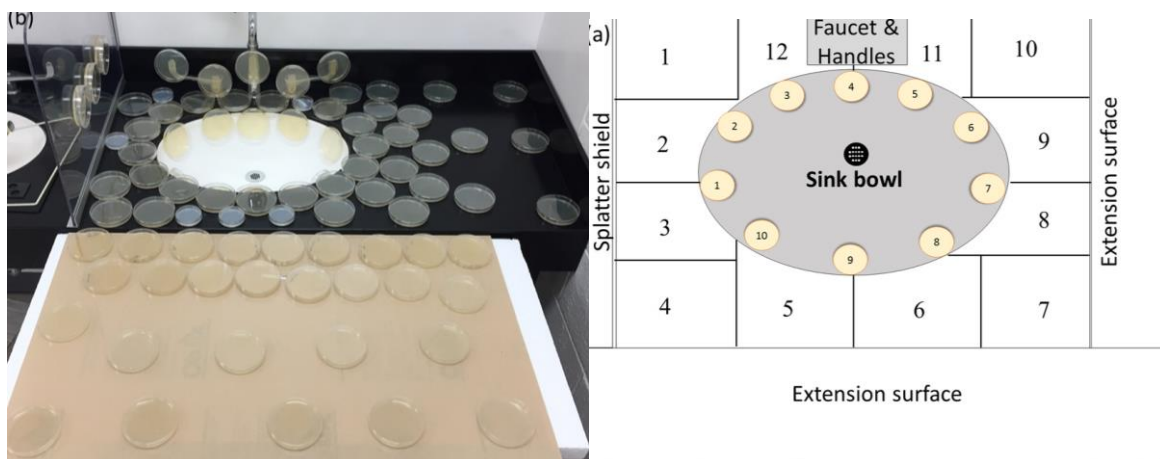
Il est nécessaire pour comprendre de bien visualiser la structure du réseau d'eau et des siphons de lavabos.

Au même titre que de l'eau peut être projetée sur les surfaces à proximité des lavabos, l'eau qui coule directement dans les siphons fait remonter des micro-éclaboussures colonisées avec des germes sur les surfaces des robinets par effet de pression, à proximité sur le plan de soin.

Cet effet « splash » a été modélisé dans l'étude in vitro de *Kotay et al.*, en mettant plusieurs boîtes de géloses à proximité direct du lavabo pour en observer l'effet.

Les résultats étaient les suivants :

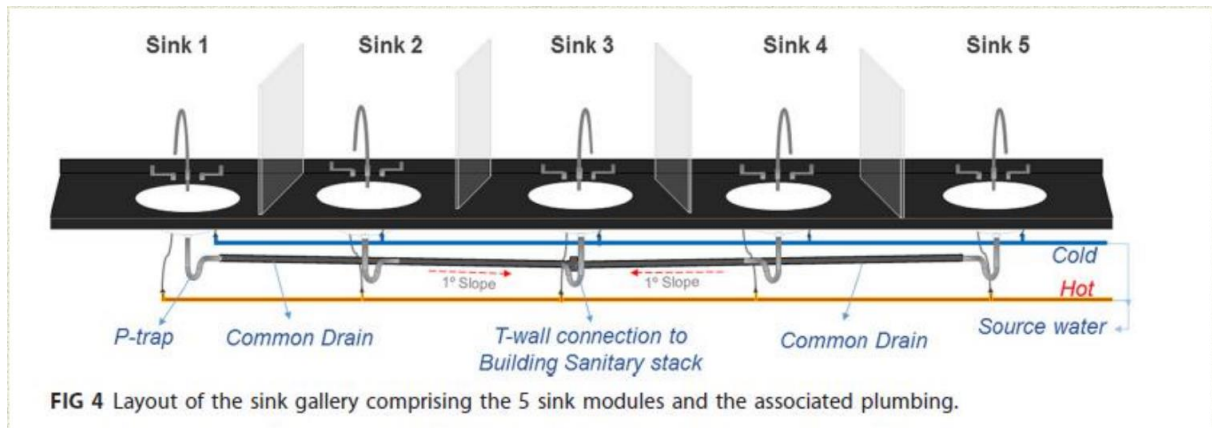
Figure 5 : Modélisation de l'effet des éclaboussures à proximité des lavabos (42)



Dans cette étude, une dispersion a été observée sur presque toutes les zones de l'espace du comptoir de l'évier. Des niveaux de dispersion relativement plus élevés ont été observés le long des axes de la vasque du lavabo (zones 2, 5, 6, 9, 11 et 12). Les coins antérieurs du lavabo les plus éloignés (zones 4 et 7), ont reçu la dispersion la plus faible (42). D'autres études ont montré que ces contaminations pouvaient aller jusqu'à au moins 1 mètre du lavabo (43,44).

Il y a également des modes de contamination rétrograde à partir du reste du réseau d'eau. En effet, les tuyaux d'évacuation étant communs, si une portion du réseau est contaminée, celle-ci peut s'étendre aux lavabos voisins.

Figure 6 : Architecture et rétro-contamination des réseaux d'eau (42)



Les siphons colonisés dans les services à risque constituent un réservoir durable et difficile à atteindre. La question qui demeure est celle de leur rôle dans la transmission d'infections associées aux soins. Les études qui s'intéressent à la contamination des siphons concernent essentiellement des retours d'expérience lors d'épidémies à des germes résistants.

La revue de littérature effectuée par *Kizny Gordon et al.* en 2017 s'intéressait plus particulièrement aux bactéries résistantes aux carbapénèmes. Parmi les 32 études sélectionnées, la plupart des enquêtes étaient effectuées au cours d'épidémies (n=27), dans des hôpitaux européens (n = 16). Les points d'eau et particulièrement les siphons, les éviers et les robinets étaient les éléments plus colonisés. Le micro-organisme prédominant était le *Pseudomonas aeruginosa* et les carbapénémases de type VIM, IMP et KPC étaient les plus courantes. Dans cette revue, la prévalence des infections et colonisations des patients à partir de l'environnement était estimée entre 1,6% et 26,7% (taux évalué dans 18 études) (4).

L'étude de *Gbaguidi-Hoare et al.* en 2018, a décrit une épidémie prolongée à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant dans une unité d'hématologie stérile de 2009 à 2013 et la contamination microbiologique dans leur réseau d'eau, notamment des siphons, pendant 42 mois. L'enquête environnementale a fortement suggéré que les siphons étaient les réservoirs des souches épidémiques et jouait un rôle majeur dans la transmission croisée au patient (45).

Dans celle de *Zhou et al.*, 32,4% des contaminations des patients à *Pseudomonas aeruginosa* étaient exogènes, dont 64,7% semblaient provenir des siphons. Les souches présentes dans les siphons étaient associées à des taux plus élevées de *Pa* résistants aux carbapénèmes (34).

Les retours d'expériences tentant d'expliquer ce phénomène semblaient également montrer que la contamination du robinet était rétrograde à partir des siphons et que les professionnels pouvaient également se contaminer les mains en se les lavant (46).

On retrouve plusieurs retours d'expériences d'épidémies de germes résistants à partir des siphons dans la littérature (47,48).

Pour résumé, les études suggèrent un lien important de transmission exogène aux patients à partir d'un réservoir environnemental, notamment à partir de l'eau contaminée. Le rôle des siphons a été encore peu étudié et résulte surtout de retours d'expériences lors d'épidémies avec des liens épidémiologiques qui peuvent paraître évidents, notamment à des germes multi-résistants. Cependant, devant la difficulté méthodologique d'établir des preuves solides, ces études sont peu significatives, de niveau scientifique variable et le sens de la transmission (patient qui contamine l'environnement ou l'inverse) est difficile à prouver, même en présence d'une comparaison génomique des souches.

1.5 GESTION DES EPIDEMIES

1.5.1 Principe

Afin de maîtriser les épidémies dans les établissements de santé, il est nécessaire d'adopter plusieurs niveaux de stratégies de prévention et d'agir à la fois sur les vecteurs (par les moyens de prévention des infections associées aux soins) et sur le réservoir (par la maîtrise l'environnement).

Il existe plusieurs définitions de l'épidémie. En épidémiologie, une épidémie est définie comme un nombre de cas observés plus important que le nombre de cas attendus ou habituels. En microbiologie et dans le cadre des épidémies associées aux soins, l'épidémie est définie par « *l'augmentation temporo-spatiale du nombre d'infections ou de colonisations causées par un même agent infectieux lors d'une exposition à une même source ou lors de l'existence d'une transmission croisée, dans le même espace géographique pendant une période de temps définie*

» (49). Un même agent infectieux peut être défini par le caractère clonal d'une souche, même antibiogramme ou même mécanisme de résistance transférable.

Il est habituellement admis de considérer un phénomène comme épidémique à partir de 2 à 3 cas groupés. On peut aussi distinguer les événements dits « à potentiel épidémique », devant la survenue d'un seul cas mais caractérisé par la gravité d'une infection, le potentiel important de diffusion de l'agent pathogène ou sa résistance exceptionnel aux anti-infectieux.

La gestion d'une épidémie est réalisée par une équipe pluridisciplinaire menée par l'hygiéniste et comprend généralement plusieurs étapes :

- Une étape descriptive qui consiste à définir les cas et les hypothèses d'acquisition ;
- Une étape analytique pour tester les hypothèses et les confronter aux faits observés ;
- La mise en place de mesures de contrôles.

En pratique, ces différentes étapes ne sont pas distinctes mais le principe de gestion d'une épidémie reste le même. Il peut néanmoins varier en fonction du type de germe, de sa localisation, du type des patients concernés ou du réservoir.

1.5.2 Dépistage des patients

Pour déterminer l'étendue de l'épidémie et les patients cibles, il est indispensable de réaliser une recherche active des autres cas et donc de dépister les patients. Le *screening* des patients peut être large ou restreint en fonction des hypothèses mais la stratégie de dépistage doit être adaptée et individualisée à chaque secteur de soins.

En ce qui concerne le dépistage du *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation, si l'écologie bactérienne du service ne le justifie pas (c'est-à-dire, si l'incidence du portage est faible), il n'est pas recommandé de mettre en place un dépistage en routine du *Pa*.

Les seules indications à dépister le *Pseudomonas aeruginosa* dans les services (réanimation ou autres) sont les situations épidémiques. Le dépistage s'effectue par un prélèvement de gorge ou le plus souvent par un écouvillonnage rectal (50).

Il n'y a pas de recherche de colonisations chez tous les patients hospitalisés donc les cas ne sont pas toujours visibles. Il peut en résulter des épidémies de colonisations qui doivent être recherchées lors du dépistage. Cette étape est importante car la persistance de cas sporadiques non repérés peut pérenniser des phénomènes épidémiques.

L'identification bactérienne peut être effectuée par analyse phénotypique des souches. Le degré de similitude des souches s'arrêtera à l'analyse de l'antibiogramme. La réalisation d'un typage des souches par électrophorèse en gel à champ pulsé permet d'augmenter la définition du degré de ressemblance entre les souches, avec une analyse partielle du génome bactérien. Les dernières technologies disponibles vont plus loin avec l'analyse entière du génome de la bactérie et permettent de déterminer avec certitude si les souches sont identiques. Ces dernières analyses, longues et coûteuses, sont encore peu répandues en pratiques.

Une fois la recherche complète des cas effectuée, l'équipe opérationnelle d'hygiène doit établir des hypothèses et définir l'existence de liens synoptiques entre les patients. Les outils les plus utilisés en pratique sont les courbes épidémiques ou les tableaux synoptiques. Ils permettent de façon visuelle et rapide d'identifier des potentiels éléments communs entre les cas en termes de temps, de lieu, de personnes et de décrire la dynamique du réservoir (ponctuel ou persistant).

1.5.3 Enquête microbiologique environnementale

Lorsqu'il existe une hypothèse sur un agent causal potentiellement environnemental, il est nécessaire d'identifier les réservoirs par des prélèvements de l'environnement.

Les contrôles microbiologiques de l'eau des établissements de santé sont réglementés par arrêté ministériel pour les paramètres de potabilité de l'eau de consommation humaine (*Arrêté du 21 janvier 2010 relatif au programme de prélèvements et d'analyses du contrôle sanitaire pour les eaux fournies par un réseau de distribution*) et pour la recherche de légionelles dans l'eau chaude sanitaire (*cf. circulaire n°2002-243 du 22 avril 2002 relative à la prévention du risque lié aux légionelles dans les établissements de santé*).

Pour les autres types d'eau (eau pour soins standard, eau bactériologiquement maîtrisée, eau des piscines de rééducation...), aucune fréquence n'est définie par la réglementation, uniquement des recommandations (51).

La fréquence de prélèvements de l'eau pour soins standard est fonction de la taille de l'établissement et des spécificités du réseau, en général trimestriel sur les zones à risque. La cible microbiologique pour le *Pa* est inférieure à 1 UFC/100 ml, soit indétectable (51).

Les prélèvements peuvent être effectués dans le cadre d'un programme de surveillance ou de façon ponctuelle dans le cadre d'investigations d'épidémies.

Programme de surveillance

Concernant la recherche de *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation en France, les recommandations ne tranchent pas en routine sur la nécessité de réaliser des prélèvements d'eau utilisée lors des soins pour la recherche de *Pa* (en plus de ceux fixés par la réglementation). La stratégie est laissée à l'appréciation des services de prévention des infections associées aux soins (52).

Investigation d'épidémies

Les recommandations sont claires lors des épidémies et préconisent de réaliser une recherche de *Pseudomonas aeruginosa* dans l'eau utilisée lors des soins, peu importe le service concerné. Elles précisent que « *des travaux de recherche permettant de préciser l'importance relative des sources exogènes et endogènes de P. aeruginosa seraient à initier* » (52).

Les recommandations internationales concernant la prévention et la maîtrise des bactéries bacilles gram négatif multi-résistantes (dont le *Pa*) recommandent des prélèvements de l'environnement en cas d'épidémies, de transmission inexplicée ou d'épidémiologie locale le justifiant, à l'instar des recommandations françaises (7,12).

Au niveau des siphons

En routine, les recommandations françaises conseillent de ne pas réaliser de contrôles microbiologiques au niveau des siphons. En cas d'épidémies, la surveillance des siphons est laissée à l'appréciation des établissements « *En cas d'épidémie non contrôlée, dans le cadre d'investigations ciblées (BHRe, P. aeruginosa multi-résistant, ABRI...) et en complément de l'analyse des pratiques : il est possible de réaliser ou de ne pas réaliser de contrôles microbiologiques au niveau des siphons* » (52).

Les recommandations internationales n'évoquent pas la problématique des siphons dans leur texte.

1.5.4 Bonnes pratiques de soins

Précautions standard

Les précautions standard constituent le socle de la prévention des infections associées aux soins

et font partie intégrante de la gestion d'une épidémie. Elles doivent être mises en place pour tous les patients, pour tous les soins et par tous les professionnels quel que soit le lieu de prise en charge (53).

Les précautions standard comprennent sept grands principes de prévention dont trois sont particulièrement importants dans le cadre de la gestion de l'environnement dans la contamination des patients.

1. L'hygiène des mains

La technique de référence est l'utilisation de la solution hydro-alcoolique (SHA) qui a montré son efficacité dans la réduction des IAS, dans tous les pays du Monde (54).

L'efficacité et l'objectif est non comparable au lavage simple des mains : désinfection *versus* nettoyage. La norme NF EN 13727 impose une réduction de 5 log₁₀ soit 99,999% des bactéries cibles avec la solution hydro-alcoolique versus 3log₁₀ avec lavage au savon antiseptique (55,56).

Plus le patient est à risque, plus l'objectif de consommation est élevé. En France, l'objectif le plus élevé est fixé pour le secteur de la réanimation : 40 frictions/patient/j soit 120 L/1000 patients/j. La consommation globale en réanimation en 2018 était de 118,1L SHA/1000 patients/jours dans le dernier audit réalisé sur l'ensemble des établissements participants (57).

2. La gestion des excréta

Le risque lié à la gestion des excréta est un axe prioritaire identifié dans le PROPIAS 2015 (*Programme national d'actions de préventions des IAS, Axe 2*) (58,59). Il constitue un élément majeur de la prévention de la transmission croisée des micro-organismes à tropisme digestif et de la lutte contre la dissémination des BMR et des BHR.

Les excréta sont définis comme toutes les substances éliminées par l'organisme (urines, selles, vomissures). La flore digestive est le plus grand réservoir de bactéries, avec un potentiel d'excrétion fécale très important : 10¹² bactéries/g de selles ; 10⁸ EBLSE/g de selles excrétés tous les jours chez les patients porteurs.

Après la parution du rapport du *Haut Conseil de Santé Publique relatif aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des EBLSE*, une campagne massive de bonne gestion des excréta a été réalisée en 2010 avec élimination des douchettes « rince-bassins ». Celles-ci permettaient de rincer les urinaux et les bassins directement dans les toilettes des chambres

d'hospitalisation (60). Cette pratique est désormais proscrite car elle entraîne une dissémination des germes dans l'environnement et sur la tenue des soignants par éclaboussures.

La vidange des excréta est recommandée dans des « lave-bassins », qui permettent leur évacuation directement dans les eaux usées et désinfectent les équipements. Le dernier audit national réalisé en 2019 montrait que seulement 8,9% des lave-bassins répondaient aux conditions d'utilisations et que les moyens mis à disposition étaient encore insuffisamment maîtrisés, (61).

3. La gestion de l'environnement par le bio-nettoyage

Le bio-nettoyage dans les établissements de santé ne se limite pas à l'aspect de propreté visuelle des locaux. Les surfaces sont contaminées par les patients et les soignants au cours des soins et constituent des vecteurs secondaires de transmission croisée des micro-organismes. L'objectif du bio-nettoyage est d'abaisser au maximum la contamination de l'environnement afin de maîtriser les réservoirs.

Les techniques et la fréquence du bio-nettoyage diffèrent en fonction de la classification des locaux par rapport au risque infectieux. Les produits les plus utilisés sont ceux présentant la double propriété de détergence et de désinfection. Ils permettent un gain de temps et une simplification du travail. L'utilisation des désinfectants comme l'hypochlorite de sodium (eau de Javel®) est rare dans l'entretien des locaux. Les indications sont spécifiques à certains germes comme le *Clostridium difficile*, particulièrement résistants dans l'environnement par la production de spores bactériennes. L'utilisation des désinfectants est complexe car il nécessite toujours un nettoyage avec un détergent au préalable et un rinçage post-utilisation.

En ce qui concerne les points d'eau, il est recommandé d'utiliser un détergent-désinfectant quotidiennement et un détartrant mensuellement pour le lavabo et la robinetterie. Le nettoyage ou la désinfection des siphons des lavabos n'est pas recommandée en pratique (hormis pour les siphons de sols) (62).

Pour conclure, les précautions standard font partie intégrante des soins et de la gestion des épidémies. Elles permettent de maîtriser la chaîne épidémiologique de transmission des micro-organismes à partir de l'environnement, qui peut être schématisée de la façon suivante :

- ⇒ Les germes sont présents partout
- ⇒ Le patient participe à la contamination de son environnement
- ⇒ L'environnement, le matériel et les personnes (patients et soignants) sont les réservoirs principaux des micro-organismes
- ⇒ Les mains sont en contact permanent avec tous ces réservoirs et deviennent les vecteurs des micro-organismes
- ⇒ Les soignants sont le principal point commun entre tous les patients d'un service
- ⇒ Il peut donc en résulter de la transmission croisée de micro-organismes entre les patients par le biais d'autres patients, du matériel ou de l'environnement

Les bonnes pratiques de bio-nettoyage et de gestion des excréta permettent d'abaisser le niveau de contamination de l'environnement et le réservoir de germes. Les mains sont contrôlées par une application stricte de la désinfection par la solution hydro-alcoolique.

L'observance des précautions standard d'hygiène permet donc de casser les principaux éléments de la chaîne de transmission des micro-organismes.

Précautions complémentaires

Une fois les cas repérés, il est nécessaire de les isoler afin de maintenir toutes les chaînes de transmission.

Les précautions complémentaires de type contact (PCC) permettent de limiter la transmission croisée des bactéries multi-résistantes à d'autres patients. Elles viennent en complément des précautions standard dans des contextes particuliers où les patients sont infectés ou colonisés par des microorganismes émergents et/ou à haut potentiel de transmissions croisées, en raison de leur fréquence, de leur caractère commensal, des conséquences en termes de morbidité, de mortalité et du risque potentiel de diffusion de la résistance au sein de la communauté (50).

Les micro-organismes concernés sont définis par l'établissement, notamment par le comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) en fonction de l'épidémiologie locale. Les plus connus sont les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline et les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi.

Le *Pseudomonas aeruginosa* présentant une résistance à l'imipénème « associée à d'autres résistances » comme c'est le cas pour le *Pa* producteur d'une carbapénémase de type VIM-2

nécessite également la mise en place de ces précautions en raison du rôle de la bactérie dans les infections associées aux soins (50).

Les éléments principaux des PCC comportent le dépistage, la signalisation du patient concerné, son isolement géographique, l'observance de l'hygiène des mains avec la SHA et le port du tablier de protection individuelle pour tout contact direct avec le patient ou son environnement. Une information et sensibilisation des professionnels et du patient sont également nécessaires.

Dans le cadre des épidémies, les meilleures stratégies de prévention consistent à faire du soin sectorisé ou « *cohorting* », c'est-à-dire à regrouper géographiquement dans une même unité de lieu tous les patients atteints et de mettre en place du personnel et du matériel dédié. Cela permet d'éviter d'alterner des soins entre un patient « indemne » et un patient « atteint ». En pratique, la mise en place de personnel dédié est souvent compliquée.

1.6 HYPOTHESES

Au CHU de Caen, plusieurs cas d'infections et de colonisations à *Pseudomonas* producteur d'une carbapénémase de type VIM-2 ont été recensés depuis 2011 dont une épidémie en réanimation en 2018. Les phénomènes épidémiques se sont poursuivis, avec une contamination persistante de l'environnement, notamment au niveau des siphons. L'équipe opérationnelle d'hygiène a choisi de mettre en place des mesures globales et spécifiques de prévention des infections ainsi que des mesures de maîtrise de l'environnement.

Les hypothèses suivantes ont été formulées :

- Le réservoir environnemental joue un rôle dans la chaîne de transmission du *Pa VIM-2* au patient par contamination de l'environnement proche du patient, notamment au niveau des siphons. Il est possible que les siphons soient aussi un réservoir de *Pa sensibles** à risque pour les patients ;
- Les mesures mises en place dans l'environnement permettent de diminuer le réservoir environnemental du *Pa VIM-2* et du *Pa sensible* ;
- Les mesures mises en place dans l'environnement permettent de diminuer l'incidence des infections à *Pa VIM-2* et également à *Pa sensibles*.

*NB : pour le reste de l'étude, le terme *Pseudomonas aeruginosa* « sensible » sera utilisé pour désigner le *Pa* sensible aux carbapénèmes par opposition au *Pa* producteur d'une carbapénémase de type VIM-2 résistant aux carbapénèmes.

1.7 OBJECTIFS

Objectifs principaux :

- Réaliser une analyse des cas d'infections et de colonisations à *Pseudomonas aeruginosa* producteurs d'une carbapénémase de type VIM-2 de 2011 à 2020 au CHU de Caen et des liens synoptiques entre les patients ;
- Mesurer l'efficacité des interventions mises en place dans l'environnement des siphons en réanimation ;
- Mesurer l'impact des mesures sur le taux d'incidence des infections à *Pa* VIM-2 et *Pa* sensibles en réanimation.

Objectifs secondaires :

- Comparer l'impact des différentes interventions de façon isolée

2 MATERIELS ET METHODES

2.1 1ERE PARTIE : ANALYSE DES CAS D'INFECTIONS ET DE COLONISATIONS A PSEUDOMONAS AERUGINOSA VIM-2 DE 2011 A 2020 AU CHU DE CAEN

2.1.1 Population

Définition des cas : tout patient hospitalisé avec un prélèvement bactériologique, de diagnostic ou de dépistage positif à *Pseudomonas aeruginosa* producteur d'une carbapénémase codée par le gène VIM-2 et identifié par immunochromatographie RESIST-4 O.K.N. Tests V (Coris, BioConcept, Belgique) a été inclus.

Toutes les unités fonctionnelles d'hospitalisation du CHU ont été incluses, sans notion de durée de séjour des patients.

2.1.2 Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive des cas d'infections et de colonisations des patients à *Pseudomonas aeruginosa* producteur d'une carbapénémase de type VIM-2 et de leur lien synoptique au CHU de Caen, centre de soins tertiaires de 1582 lits.

L'étude est rétrospective de 2011 à 2015 et prospective à partir de janvier 2015.

Après une première alerte en 2015, le laboratoire de microbiologie a réalisé rétrospectivement (entre janvier 2011 et janvier 2015) la recherche des cas de *Pa* producteurs de carbapénémase sur plusieurs souches isolées de patients hospitalisés au CHU de Caen.

2.1.3 Période de l'étude

La période de l'étude s'étend de novembre 2011 (1^{er} cas de *Pa* VIM-2 identifié) à décembre 2020.

2.1.4 Recueil des données

Les données démographiques et cliniques (âge, sexe, date d'entrée, date de sortie, unité fonctionnelle) ont été extraites du dossier patient informatisé.

Les données microbiologiques sur les prélèvements ont été extraites de la base de données du laboratoire de microbiologie et comprenaient l'identité du patient, le service, la date d'entrée et de sortie, le type et l'origine de l'échantillon, le micro-organisme concerné et l'antibiogramme. L'analyse génomique des souches a été réalisée par électrophorèse sur gel à champ pulsé par la technique de DiversiLab®.

Un recueil des données et une analyse approfondie ont été réalisés pour chacun des cas de patients *Pa* VIM-2 afin d'établir si un lien synoptique entre les patients était retrouvé. Des hypothèses ont été formulées et des actions mises en place.

Les données environnementales concernaient les prélèvements de siphons. Ces prélèvements étaient réalisés lors des épisodes épidémiques. Les investigations microbiologiques de l'environnement ont été réalisées selon les techniques classiques, notamment en utilisant des milieux sélectifs cétrimide *Pa* (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Les tests de sensibilité aux antimicrobiens ont été réalisés par diffusion sur disque selon les directives EUCAST, et la

carbapénémase VIM-2 a été confirmée en utilisant l'immunochromatographie RESIST-4 O.K.N. Tests V (Coris, BioConcept, Belgique).

2.2 2^{EME} PARTIE : ETUDE DE L'IMPACT DE MESURES DE DECONTAMINATIONS ENVIRONNEMENTALES SUR L'INCIDENCE CLINIQUE ET ENVIRONNEMENTALE DES *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* EN REANIMATION

2.2.1 Population

L'étude a été menée dans 5 unités de réanimation pour adultes : deux unités de réanimation médicale de 22 lits (unités 1 et 2) et trois unités de réanimation chirurgicale de 26 lits (unités 3, 4 et 5). Ces unités étaient toutes composées de chambres individuelles, chacune équipée d'un lavabo.

Tous les patients hospitalisés en réanimation adulte dans une des 5 unités sur la période de l'étude, après exclusion des séjours strictement inférieurs à 2 jours, étaient inclus.

Définitions des cas

Les cas étaient définis par les patients adultes avec un 1^{er} prélèvement clinique positif à *Pa* sensible ou *Pa* producteur d'une carbapénémase de type VIM-2 au minimum 48h après le début de l'hospitalisation en service de réanimation adulte.

Critères de non inclusion des cas :

- Patients hospitalisés moins de 48 heures ;
- patients avec une infection à *Pa* communautaires ou importées : 1^{er} prélèvement positif à *Pa* dans les 48h après le début de son hospitalisation ou antécédent connu de prélèvement positif à *Pa* < 12 mois précédant le début de l'étude ;
- patients porteurs d'une colonisation aux germes ciblés : patients avec prélèvement positif de dépistage à visée écologique (selles pour *Pa* et *E.cloacae* et nez pour *S.aureus*) ;
- patients de moins de 18 ans.

Les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion ont été appliqués pour le groupe contrôle et le groupe avec intervention.

2.2.2 Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective avant-après dans les unités de réanimation pour adulte du CHU de Caen.

Le modèle de conception utilisé était quasi-expérimental avec trois mesures de résultats :

- 1 mesure ciblée par l'intervention : les infections à *Pa* sensible et *Pa* VIM-2
- 2 autres mesures de résultats non affectés par l'intervention : les infections à *Staphylococcus aureus* et *Enterobacter cloacae*.

2.2.3 Période

La période de l'étude comprenait 8 mois avant et après chaque intervention dans chaque unité de soins intensifs de juin 2017 à juillet 2019 (Figure 7).

Cette période a été déterminée par rapport au nombre de sujets nécessaires pour l'étude. Le calcul de la taille de l'échantillon était basé sur une pré-étude menée rétrospectivement sur les données de 2016, qui estimait un taux d'infections nosocomiales à *Pa* de 3,3%. Avec l'hypothèse d'une réduction de 50% dans les groupes d'intervention, 80% de puissance et un risque alpha de 5%, le nombre total de sujets à inclure était d'au moins 2200. Avec un nombre mensuel moyen de 150 admissions de patients, la durée de l'étude a été estimée à 16 mois (soit huit mois avant et après chaque intervention).

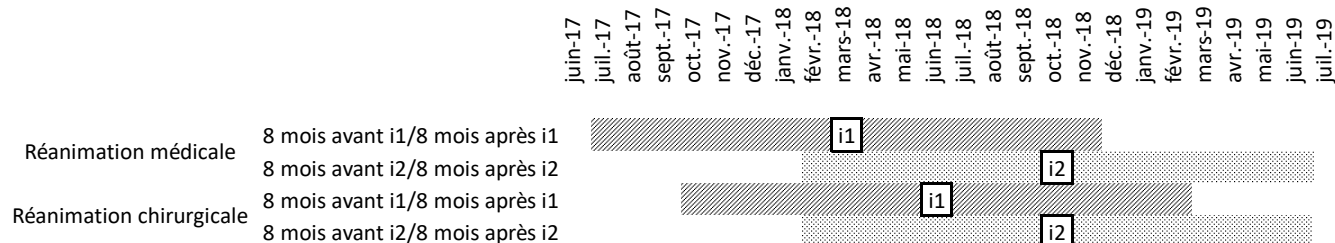
2.2.4 Interventions

La première intervention environnementale (i1) consistait en la décontamination quotidienne des siphons des lavabos de toutes les chambres des patients par l'hypochlorite de sodium (Eau de Javel®). Cette décontamination était réalisée immédiatement après le nettoyage de l'évier (selon le protocole institutionnel, Annexe 1) en versant 50 ml d'hypochlorite de sodium à la périphérie du siphon. Le temps de contact avec l'hypochlorite de sodium était d'au moins 15 minutes, puis le siphon était rincé.

La deuxième intervention (i2) consistait en un bio-nettoyage quotidien avec un détergent-désinfectant utilisé à une dose usuelle doublée (20 ml dans 4 litres d'eau froide) pour la décontamination des surfaces et des éviers dans les chambres des patients (Annexe 1).

Les deux interventions ont été mises en œuvre successivement dans le cadre des mesures de contrôle d'une épidémie à *Pa* VIM-2, à des différents moments entre les unités de réanimation (Figure 7).

Figure 7 : Design de l'étude



i1 = intervention 1

i2 = intervention 2

2.2.5 Surveillance de l'environnement et techniques d'identification

La surveillance environnementale concernait les prélèvements de siphons réalisés lors d'épisodes épidémiques. Avant la mise en place des interventions, des campagnes d'échantillonnage de tous les siphons de chaque unité étaient organisées en cas de détection d'un cas d'infection à *Pa* VIM-2 chez un patient.

Les investigations microbiologiques ont été réalisées selon les techniques classiques, notamment en utilisant des milieux sélectifs cétrimide *Pa* (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Les tests de sensibilité aux antimicrobiens ont été réalisés par diffusion sur disque selon les directives EUCAST, et la carbapénémase VIM-2 a été confirmée en utilisant l'immunochromatographie RESIST-4 O.K.N. Tests V (Coris, BioConcept, Belgique).

2.2.6 Critères d'évaluation

Le critère de jugement principal était l'incidence des infections à *Pa* (sensible et VIM-2), *Staphylococcus aureus* et *Enterobacter cloacae* mesurée à l'aide de deux indicateurs :

- le taux d'attaque défini comme le nombre de nouveaux cas d'infections divisé par le nombre de patients ;
- la densité d'incidence définie comme le nombre de nouveaux cas d'infections divisé par le nombre de journées d'hospitalisation, respectivement.

L'incidence a été mesurée huit mois avant et après chaque intervention (i1 et i2).

Le dernier résultat étudié était le taux d'incidence du *Pa* (sensible ou VIM-2) présents dans l'environnement des siphons des lavabos pendant l'étude.

2.2.7 Recueil de données

Les données démographiques et cliniques ont été extraites des données de sortie de l'hôpital collectées dans le cadre du programme du système d'information médicale : date d'entrée et de sortie, unité d'hospitalisation, âge et score IGSII (« Index de Gravité Simplifié » soit le score de gravité du patient admis en réanimation, Annexe 2).

Les données microbiologiques ont été extraites de la base de données du laboratoire de microbiologie et comprenaient le type et l'origine de l'échantillon, le micro-organisme et l'antibiogramme.

2.2.8 Analyse des données

1/ Comparaison des caractéristiques des patients et des services avant-après :

Les différences dans les caractéristiques de base des patients avant et après chaque intervention ont été évaluées à l'aide du test de Wilcoxon pour les variables continues non normalement distribuées, et les résultats étaient présentés comme la médiane et l'intervalle interquartile (IQR) pour les données numériques.

Un test du χ^2 a été utilisé pour évaluer les différences dans les résultats de la surveillance environnementale, et les résultats étaient présentés sous forme de nombres et de fréquences.

2/ Analyse du critère principal

Deux approches ont été utilisées pour comparer l'effet des deux interventions sur les mesures des résultats.

La première approche consistait à considérer chaque intervention de façon indépendante et utilisait un test χ^2 pour comparer les taux d'attaque et le test z pour comparer les densités d'incidence. La deuxième approche consistait en l'utilisation d'un modèle de régression logistique multivariée pour mesurer l'effet combiné des deux interventions. Dans ce modèle, la variable dépendante était la présence d'une infection à *Pa*, et les variables indépendantes étaient les caractéristiques de base des patients (âge, score IGSII), la durée du séjour avant l'apparition

de l'infection à *Pa*, le type de réanimation (médicale ou chirurgicale) et les interventions codées sous forme de variables binaires (0 : pas d'intervention, 1 : intervention). Nous avons défini la signification statistique comme une valeur p bilatérale $< 0,05$. L'analyse statistique a été réalisée dans SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

2.2.9 Considérations éthiques

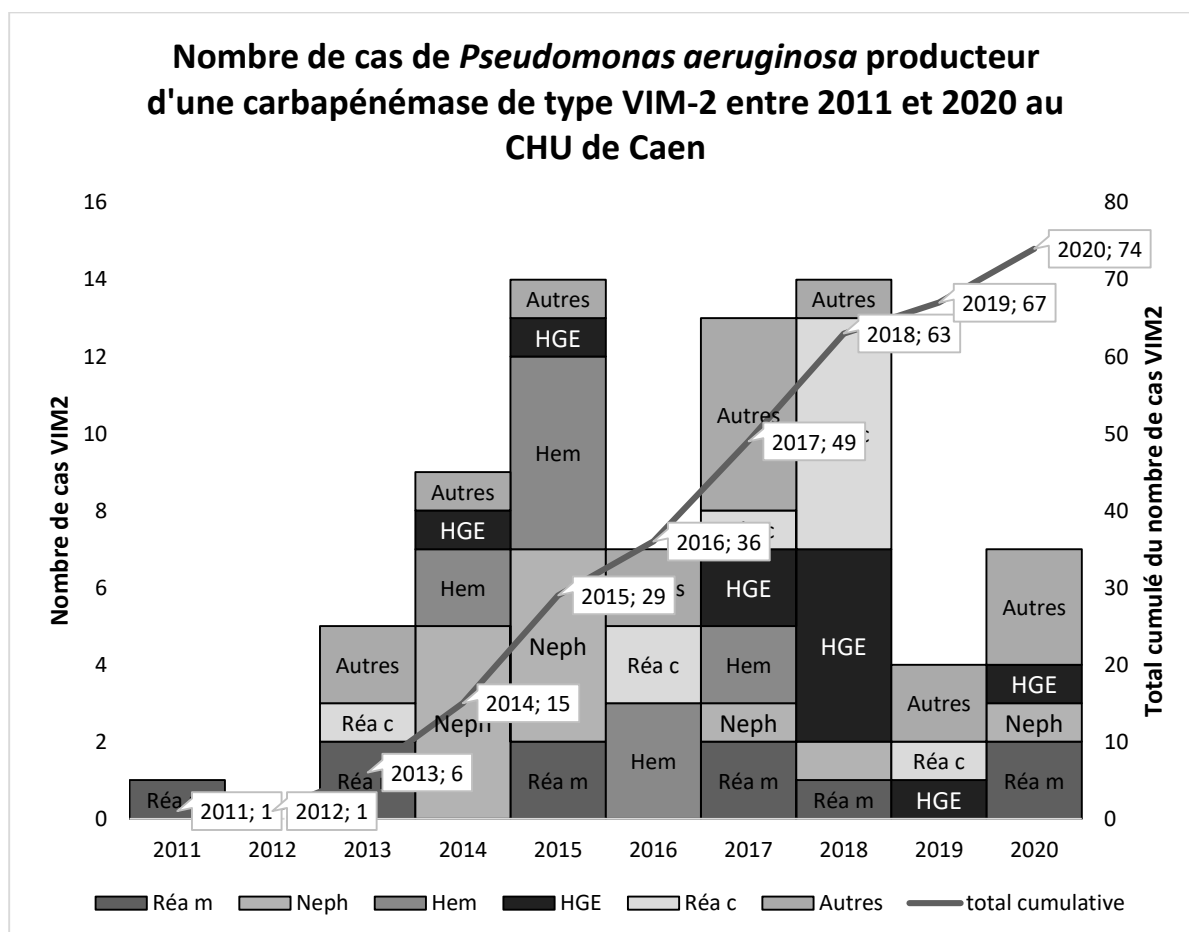
Dans le cadre d'une recherche non interventionnelle nous avons obtenu un avis favorable du CLERS et un engagement de conformité à la méthodologie de référence MR-003 de la CNIL.

3 RESULTATS

3.1 1ERE PARTIE : ANALYSE DES *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* PRODUCTEURS D'UNE CARBAPENEMASE DE TYPE VIM-2 DE 2011 A 2020 AU CHU DE CAEN

Au CHU de Caen, 74 cas d'infections (N=36) et de colonisations (N=38) à *Pseudomonas aeruginosa* producteur d'une carbapénémase de type VIM-2 ont été recensés entre 2011 et 2020 avec une augmentation importante du nombre de cas à partir de 2015. La répartition des cas est représentée dans la Figure 8.

Figure 8 : Représentation du nombre de cas de *Pseudomonas aeruginosa* VIM-2 entre 2011 et 2020 en fonction des services au CHU de Caen



3.1.1 Description de la population

L'âge moyen des patients avec un prélèvement positif au *Pa* VIM-2 était de 63 ans (min : 7 ; max : 98) et 74 % de patients étaient de sexe masculin. La durée moyenne de séjour des patients était de 33 jours (min : 0 ; max : 391).

L'acquisition du *Pa* VIM-2 était nosocomiale pour 60 patients (soit 81% d'acquisition dans l'établissement, 48h après le début de l'hospitalisation). Les 14 autres cas étaient considérés comme des cas importés. Le délai moyen entre l'entrée des patients et le 1^{er} prélèvement positif était de 16 jours (min : 0 ; max : 156).

Au total, 43,2 % (32/74) des souches ont été analysées par typage moléculaire. Le typage a mis en évidence un clone majoritaire retrouvé (appelé « clone I ») chez 69% (22/32) des patients.

Le pourcentage de décès parmi les patients avec un prélèvement positif durant leur séjour et pour qui le lien avec l'infection à *Pa* VIM-2 a été fortement suspecté était de 6,8% (soit 5/74 patients).

Tableau 1 : Répartition des types de prélèvements selon leur nature

Type de prélèvements	N
Urines	24
Selles	21
Coprocultures	11
Ecouvillonnage rectal	10
Pulmonaires	12
Expectorations	5
Protégé distal	5
Aspiration bronchique	2
Hémocultures	8
CVC	4
Pus	3
PICC	1
Lymphocèle	1
Total	74

Tableau 2 : Répartition des cas de *Pseudomonas aeruginosa* VIM-2 selon les services

Services	N
Néphrologie	13
Hématologie	12
HGE	11
Réanimation chirurgicale	11
Réanimation médicale	10
Autres	17
Total	74

Les services « Autres » comprenaient la cardiologie, médecine, neurologie, oncologie pédiatrique, pneumologie, SSR, UHCD, USC.

3.1.2 Analyse épidémiologique des cas

L'analyse des séjours et des parcours des patients avec un prélèvement positif au *Pa* VIM-2 mettait en évidence des liens épidémiologiques entre les cas. Ces liens sont schématisés dans la Figure 9.

Figure 9 : Répartition spatio-temporelle des cas selon la date du 1^{er} prélèvement positif à *Pseudomonas aeruginosa* VIM-2 entre les services

Localisation Géographique	Spécialité	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Unité 1	Réanimation médicale	1		2	11	17		42			70
Unité 1	Réanimation médicale			3		25					73
Unité 1	Réanimation médicale							44	58		69
Unité 2	Réanimation médicale										
Unité 2	Réanimation médicale							49			
Ancien bâtiment	Néphrologie				3						
Ancien bâtiment	Néphrologie				7	18					
Ancien bâtiment	Néphrologie				9						
Ancien bâtiment	Néphrologie				10						
Ancien bâtiment	Néphrologie				12						
Ancien bâtiment	Néphrologie				13						
Ancien bâtiment	Néphrologie				11						
Unité 1	Néphrologie					22					69
Unité 1	Néphrologie					24					
Unité 1	Néphrologie					26					
Unité 1	Néphrologie					29					
Unité 1	Néphrologie								56		
Unité 2	Néphrologie							43			
Unité 1 Secteur protégé	Hématologie				11	19	33	39			
Unité 1 Secteur protégé	Hématologie				15	20		46			
Unité 1 Secteur protégé	Hématologie					21					
Unité 1 Secteur protégé	Hématologie					27					
Unité 1 Secteur protégé	Hématologie					28					
Unité 1 Secteur protégé	Hématologie						31				
Unité 2	Hématologie						30				
Unité 2	Hématologie						32				
Ancienne unité 1	Hépatogastro-entérologie				14						
Ancienne unité 2	Hépatogastro-entérologie					23					
Unité 1	Hépatogastro-entérologie							47	50	64	68
Unité 2	Hépatogastro-entérologie							44	50		
Unité 2	Hépatogastro-entérologie							47	51		
Unité 2	Hépatogastro-entérologie							49	52		
Unité 2	Hépatogastro-entérologie								60		
Unité 2	Hépatogastro-entérologie								61		
Unité 2	Hépatogastro-entérologie								62		
Unité 2	Hépatogastro-entérologie								64		
Unité 1	Réanimation chirurgicale			4		16					
Unité 1	Réanimation chirurgicale						31		54		
Unité 1	Réanimation chirurgicale							41	55		
Unité 1	Réanimation chirurgicale								57		
Unité 1	Réanimation chirurgicale								59		
Unité 1	Réanimation chirurgicale								53		
Unité 1	Réanimation chirurgicale								63		
Unité 2	Réanimation chirurgicale						35	38			
Unité 2	Réanimation chirurgicale									66	
Unité 3	Neurochirurgie								53		
Unité 3	Neurochirurgie								63		
Autre	Autre							41			
Autre	Autre							45		67	72
Autre	Autre								50		74
Autre	Autre									65	
Autre	Autre							38			
Autre	Autre			5				48			
Autre	Autre			6							
Autre	Autre				8						
Autre	Autre						34				
Autre	Autre						36				
Autre	Autre							37			
Autre	Autre							40			
Autre	Autre										71
Autre	Autre										72
Autre	Autre										74

Chaque numéro correspond à 1 patient

Le chiffre entouré d'un carré rouge correspond aux services fréquentés par le patient avant son prélèvement positif au cours du même séjour

→ Les flèches correspondent aux mutations entre service au cours du séjour des patients avec 1^{er} prélèvement positif

En novembre 2011, une souche de *Pseudomonas aeruginosa* productrice d'une carbapénémase de type VIM-2 a été importée en réanimation médicale (le prélèvement positif est obtenu dans les 48 heures après son admission). Avant son admission au CHU de Caen, le 1^{er} cas était hospitalisé en Italie, en réanimation pendant 1 mois. Il s'agit du 1^{er} patient avec une infection à *Pa* VIM-2 admis au CHU de Caen.

L'enquête rétrospective n'a pas retrouvé de cas en 2012, possiblement en raison de la non-exhaustivité de l'analyse des souches.

Les cas 4,5 et 6 étaient des cas sporadiques repérés dans différents services.

3.1.3 Gestion d'une épidémie de grande ampleur

Repérage et description des cas

Néphrologie

Le cas 3 était le cas index de l'épidémie en Néphrologie, précédemment hospitalisé en réanimation médicale en 2013. Le typage moléculaire réalisé a montré une similitude entre les souches de réanimation et de néphrologie.

Par la suite, plusieurs cas ont été repérés en néphrologie en 2014 et 2015, avec un total de 13 cas jusqu'en 2018 (10 infections, 3 colonisations).

Les sites d'infections ou de colonisations des cas étaient les suivants :

- 7 infections urinaires (et 3 colonisations non traitées)
- 1 pus profond provenant d'un lymphocèle
- 1 pneumopathie
- 1 bactériémie liée au cathéter central

Hématologie

Le cas 11 était le cas index d'hématologie, repéré en juillet 2014 en secteur protégé. Le patient a été colonisé préalablement en néphrologie et en réanimation médicale. Au total, 11 nouveaux cas (3 infections et 8 colonisations) ont été repérés en hématologie jusqu'en 2017.

Les sites d'infections ou de colonisations des cas étaient les suivants :

- 1 pneumopathie
- 1 bactériémie
- 1 pus de pustule superficielle axillaire (sortie d'aplasie)
- 8 coprocultures quantitatives (colonisations)

Hépatogastroentérologie

L'analyse des parcours et des séjours des patients a permis d'identifier le cas 44 en 2017 comme le cas index en hépatogastroentérologie (HGE). Le cas 44 a été hospitalisé en réanimation médicale entre août 2017 où il a présenté une pneumopathie à *Pa* VIM-2 puis a été transféré en septembre 2017 en HGE.

Au total, 12 nouveaux cas ont été identifiés en HGE (4 infections et 8 colonisations). Les sites d'infections ou de colonisations des cas étaient les suivants :

- 3 bactériémies (dont 1 angiocholite avec choc septique et 1 infection sur PICC)
- 1 pneumopathie
- 2 colonisations urinaires
- 6 coprocultures quantitatives (colonisations)

Synthèse des investigations des cas de 2011 à 2018

Depuis 2011, la découverte de plusieurs cas a montré l'implantation progressive de la souche dans l'environnement de plusieurs services. Entre 2014 et 2018, 4 foyers épidémiques ont été identifiés en plus de quelques autres cas sporadiques. Les investigations menées par le service d'hygiène ont permis de retrouver progressivement le lien entre les différents services et de formuler les hypothèses sur les chaînes de transmission. L'analyse globale de tous les cas et des épidémies a mené à la conclusion que le 1^{er} patient qui a implanté la souche dans un nouveau service provenait d'un service où séjournaient des patients colonisés à *Pa* VIM-2 avec comme 1^{er} cas index au CHU un patient en réanimation médicale.

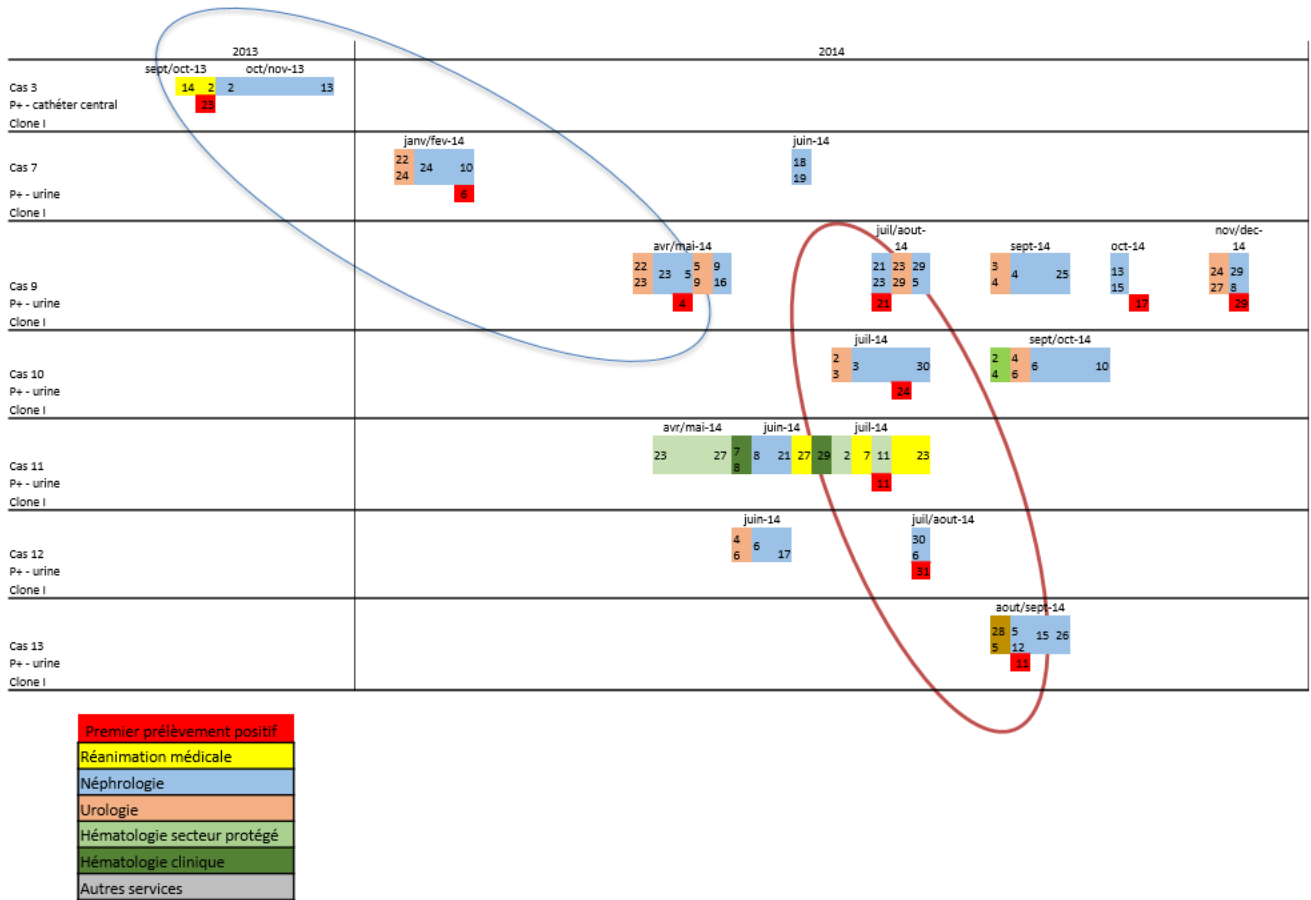
Formulations des hypothèses

Concernant la transmission entre les cas, plusieurs hypothèses ont été émises au départ.

- **Hypothèse n°1 : Transmissions croisées par manuportage, au vu des séjours communs entre les patients (cf. Figure 10 rond rouge).**

Néanmoins, cette hypothèse ne permettait pas d'expliquer à elle seule tous les cas. Tous les séjours des patients présents dans les différents foyers épidémiques ne se superposaient pas systématiquement (cf. Figure 10 rond bleu). Certains cas n'avaient aucun séjour commun avec les autres et étaient survenus parfois plusieurs mois après, ce qui a progressivement mené à d'autres hypothèses.

Figure 10 : Exemple du tableau synoptique en Néphrologie



- **Hypothèse n°2 : Transmissions croisées par manutention à partir de patients colonisés non repérés**

Pour étayer cette hypothèse, le dépistage systématique des patients du service de néphrologie a été mis en place de février à mai 2016. Au total 231 dépistages réalisés à partir de 138 patients. Aucun nouveau patient n'a été repéré, tous les dépistages étaient revenus négatifs pour la recherche de carbapénémase, ce qui a limité l'explication de notre hypothèse n°2 et nous a conduit à l'hypothèse n°3.

- **Hypothèse n°3 : l'existence d'un réservoir environnemental hydrique pérenne non repéré**

Afin d'investiguer cette hypothèse, plusieurs enquêtes environnementales ont été menées lors de l'investigation des cas groupés dans les différents services au fil des années.

Tableau 3 : Campagnes de prélèvements des siphons

Services	Néphro.	Hémato.	Réa.Méd.	HGE
Date de campagnes	2016	2016	2018	2018
No. de prélèvements (siphons), N	21	180	301	42
<i>Pa</i> sensible, N (%)	5 (23,8)	22 (12,2)	42 (13,9)	26 (61,9)
<i>Pa</i> VIM-2, N (%)	2 (9,5)	23 (12,8)	16 (5,3)	5 (11,9)

La première enquête environnementale réalisée en 2016 en néphrologie a retrouvé deux réservoirs dans les siphons des lavabos de la salle de soins et d'une chambre qui n'avaient pas encore été repérés.

Les souches environnementales retrouvées en néphrologie et hématologie appartenaient au clone majoritaire I retrouvé également chez les patients.

Les contrôles des siphons des lavabos mise en place ont montré des difficultés d'élimination de la souche et la pérennisation d'un réservoir dans l'environnement malgré la mise en place de procédés de désinfection avec les produits d'entretien habituels des locaux.

A ce stade, les différentes enquêtes avaient déjà permis de mettre en évidence le rôle important de l'environnement dans la chaîne de transmission du *Pa* VIM-2. Les premières conclusions ont été les suivantes : la prise en charge dans une unité de soins d'un patient infecté ou colonisé par *Pa* VIM-2 génère un réservoir secondaire localisé au niveau des siphons des lavabos. La technique habituelle d'entretien des chambres ne permettrait pas l'élimination du réservoir.

La transmission au patient à partir de ce réservoir pouvait être indirecte par manuportage lors de la prise en charge par les soignants, ou bien directe, le patient pouvant se coloniser en utilisant le point d'eau ou par l'eau utilisée lors des soins de nursing.

3.1.4 Poursuite des investigations : épidémie en réanimation chirurgicale

Description des cas

Au total 11 nouveaux cas (5 infections et 6 colonisations) ont été repérés en réanimation chirurgicale depuis 2013.

Les sites d'infections ou de colonisations des cas étaient les suivants :

- 2 infections sur pus profond (greffés cardiaques)
- 1 infection urinaire
- 1 pneumopathie
- 3 colonisations pulmonaires sur aspiration bronchique et protégé distal
- 4 colonisations sur prélèvement de selles

Tous les patients étaient de sexe masculin avec un âge moyen à 62 ans (min : 36 ; max : 72). La durée moyenne du séjour des cas était de 35 jours (min : 12 ; max : 160) et le délai entre le 1^{er} prélèvement positif et l'entrée des patients était en moyenne de 17 jours (min : 2 ; max : 54).

Circonstances de l'alerte

D'avril à décembre 2018, une épidémie d'une durée de 9 mois a touché 6 patients de réanimation chirurgicale.

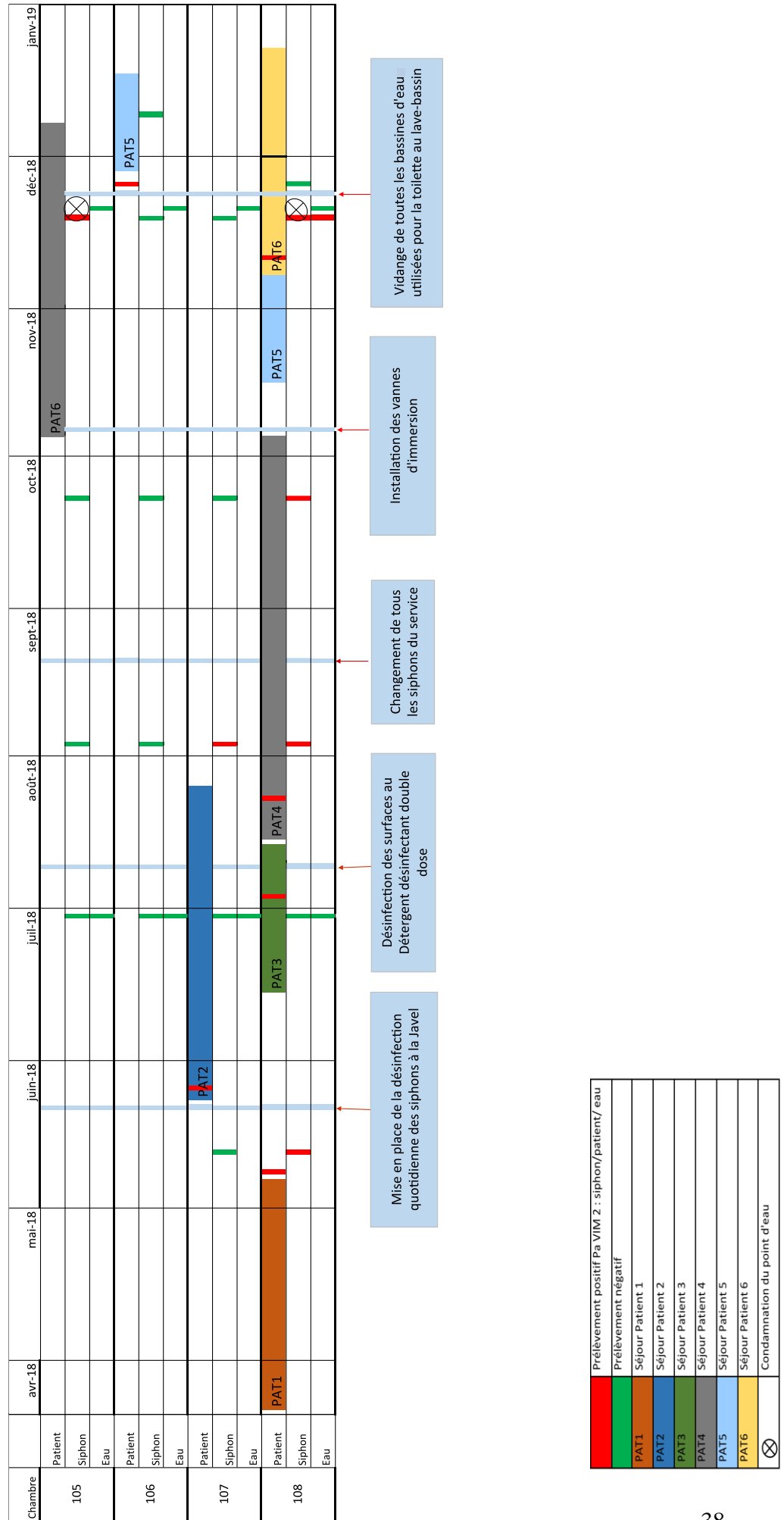
L'alerte a été donnée fin juin 2018 par le service de réanimation qui a signalé à l'équipe opérationnelle d'hygiène un 1^{er} cas d'infection à *Pa* VIM-2 chez un patient (cf. Figure 11, PAT 2). Ce patient a présenté le 25/06/2018 une pneumopathie à *Pa* VIM-2, compliquée d'une bactériémie liée au cathéter central traitée par antibiothérapie.

Suite à cette alerte, rétrospectivement, un autre cas a été retrouvé, il s'agit du patient 1 (Figure 11) hospitalisé en avril 2018 en réanimation chirurgicale. Ce patient a été dépisté positif dans une autre unité 2 jours après son séjour en réanimation chirurgicale. Son infection a donc été reliée à son séjour en réanimation.

Analyse de l'épisode

L'analyse de l'épisode est décrite dans un tableau synoptique (Figure 11) qui reprend les cas et les prélèvements de l'environnement dans une unité de temps et de lieu.

Figure 11 : Tableau synoptique des cas de *Pseudomonas aeruginosa* VIM-2 en réanimation chirurgicale



Résultats des enquêtes environnementales

Trois campagnes de prélèvements des siphons ont été effectuées.

Tableau 4 : Campagnes de prélèvements des siphons en réanimation

Date de campagnes	Juillet 2018	Septembre 2018	Décembre 2018
No. de prélèvements (siphons), N	59	56	31
Pa sensible, N (%)	7 (11,9)	14 (25)	7 (22,6)
Pa VIM-2, N (%)	2 (3,4)	7 (12,5)	6 (19,3)

En juin, du *Pa* VIM-2 a été retrouvé dans les points d'eau des chambres voisines bien qu'aucun patient porteur connu n'y ait été hospitalisé.

En décembre, les nouveaux prélèvements effectués ont montré que le siphon et l'eau de la chambre du patient 6 étaient positifs, expliquant sa contamination rapide.

D'autres éléments ont été recherchés pour expliquer la pérennisation du réservoir malgré les mesures et la recolonisation du siphon dans la chambre d'un patient alité et intubé qui n'utilisait pas ce point d'eau. L'enquête s'est tournée vers les pratiques de l'équipe soignante et a permis d'identifier que l'eau utilisée pour faire la toilette des patients, y compris des patients positifs, était directement déversée dans le lavabo de la chambre.

3.1.5 Mesures de contrôles

Depuis l'apparition des premiers cas en 2011, différentes mesures de maîtrise des cas et de l'environnement ont progressivement été mises en place au fil des investigations et de la compréhension des phénomènes de transmission.

Figure 12 : Frise chronologique de la gestion des cas de *Pseudomonas aeruginosa* VIM-2 en fonction du temps

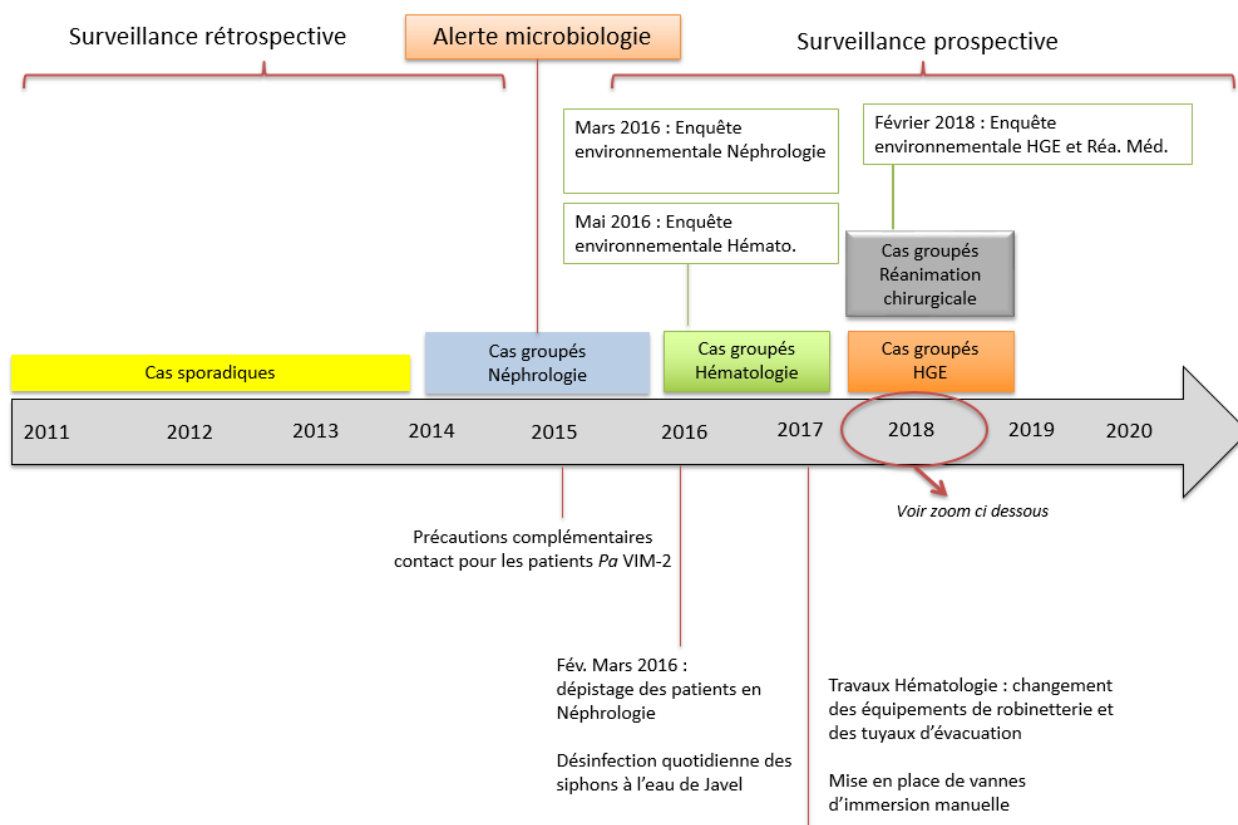
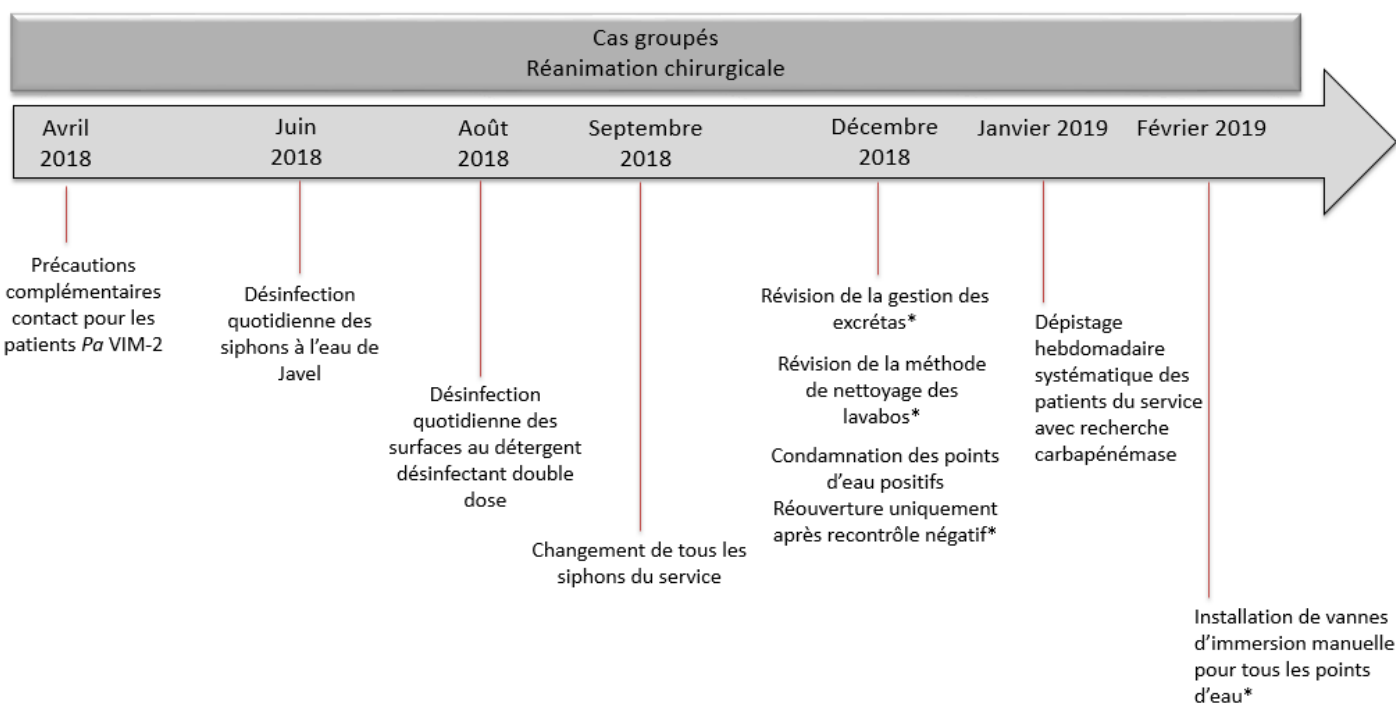


Figure 13 : Frise chronologique des mesures de contrôle de l'épidémie en réanimation chirurgicale



*Mesures additionnelles

En plus de ces mesures spécifiques, les stratégies de gestion des épidémies de base ont été mises en place avec un accompagnement renforcé de l'équipe d'hygiène sur les explications des hypothèses et des mesures prises, le rappel des bonnes pratiques et la sensibilisation des soignants.

3.2 2^{EME} PARTIE : ETUDE DE L'IMPACT DE MESURES DE DECONTAMINATION ENVIRONNEMENTALE SUR L'INCIDENCE CLINIQUE ET ENVIRONNEMENTALE DES *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* EN REANIMATION

Après avoir fait un retour sur l'analyse des cas de *Pseudomonas aeruginosa* producteurs d'une carbapénémase de type VIM-2 au CHU de Caen depuis le 1^{er} cas connu en 2011 et de la mise en place des mesures de gestion spécifiques, la deuxième partie de l'étude consistait à étudier l'impact clinique et environnemental sur les *Pa* VIM-2 et les *Pa* sensibles en réanimation de deux mesures de contrôle :

- la désinfection des siphons à l'eau de Javel®
- la désinfection des surfaces au détergent-désinfectant utilisé à double dose.
-

3.2.1 Population étudiée

De juin 2017 à juillet 2019, 2266 patients ont été inclus dans cette étude (âge médian : 64 ans, IQR : 52-71). Les deux échantillons de patients avant et après chaque intervention étaient comparables.

Tableau 5 : Description de la population

	Intervention 1 (i1)			Intervention 2 (i2)		
	Avant	Après	p	Avant	Après	p
Caractéristiques des patients						
No. de patients admis, N	844	928	-	900	939	-
No. de JH, N	11 476	11 458	-	11 472	11 769	-
Durée de séjour (j), médiane (IQR)	7 (4-15)	7 (4-14)	0.45	7 (4-14)	7 (4-14)	0.76
Age, médiane (IQR), ND:11	63 (51-72)	64 (52-71)	0.97	63 (52-71)	64 (53-72)	0.34
Score IGSII, médiane (IQR), ND:11	40 (27-54)	38 (26-53)	0.27	40 (27-53)	37 (25-52)	0.09

ND : non déterminé

3.2.2 Mesure de l'impact dans l'environnement

On observe une diminution significative de la présence de *Pa* sensibles et *Pa* VIM-2 dans les échantillons environnementaux après l'intervention 1, avec des réductions relatives de 64% et 62%, respectivement.

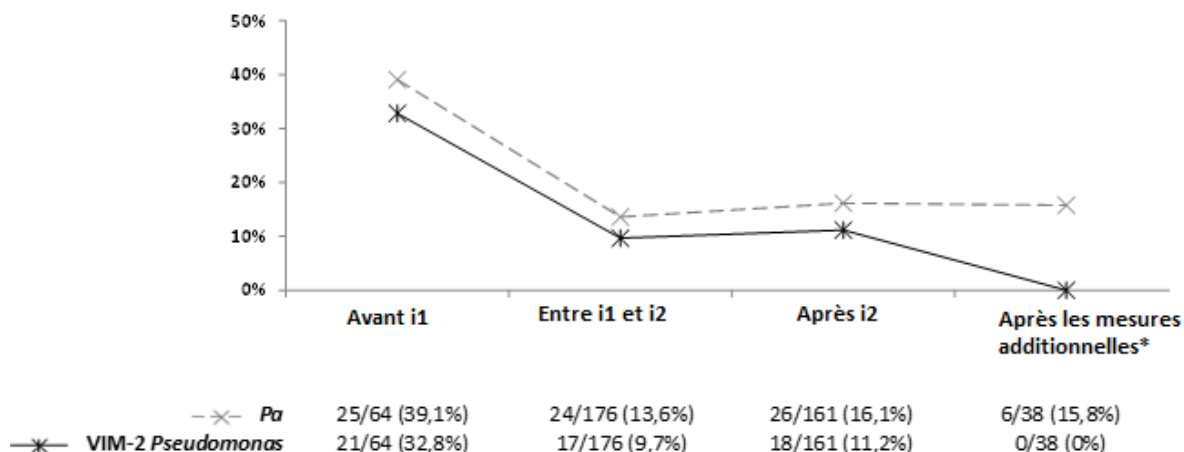
Aucune diminution significative de *Pa* n'a été observée après la deuxième intervention.

Tableau 6 : Comparaison du taux de *Pseudomonas aeruginosa* VIM-2 et sensibles présents dans l'environnement avant/après les interventions

	Intervention 1 (i1)			Intervention 2 (i2)		
	Avant	Après	p	Avant	Après	p
No. de prélèvements (siphons), N	64	272	-	208	161	-
<i>Pa</i> sensible, N (%)	25 (39.1)	38 (14.0)	<10 ⁻³	30 (14.4)	26 (16.2)	0.65
<i>Pa</i> VIM-2, N (%)	21 (32.8)	34 (12.5)	<10 ⁻³	31 (14.9)	17 (10.6)	0.22

Après l'introduction des mesures additionnelles de gestion des cas et de l'environnement (Figure 14), on observe une éradication complète du *Pa* VIM-2 dans l'environnement et une stagnation du taux de *Pa* sensible.

Figure 14 : Taux de *Pseudomonas aeruginosa* VIM-2 et sensibles présents dans les siphons par rapport aux interventions



3.2.3 Mesure de l'impact chez les patients

Pendant la période d'étude, 77 patients ont contracté une infection à *Pseudomonas aeruginosa* sensible avec un taux d'attaque global à 3,40%, [IC 95% : 2,70%-4,23%].

Les sites des prélèvements des infections à *Pseudomonas aeruginosa* étaient :

- 34,7 % protégé distal (50/144)
- 16,0 % urines (23/144)
- 13,9 % hémocultures (20/144)
- 12,5 % des aspirations bronchiques (18/144)
- 9,0 % cathéters (13/144)

Tableau 7 : Comparaison des taux d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* VIM-2 et sensibles avant et après les interventions environnementales

	Intervention 1 (i1)			Intervention 2 (i2)		
	Avant	Après	p	Avant	Après	p
Infections à <i>Pa</i> sensible, N	22	37	-	26	38	-
Taux d'attaque, %	2.6	4.0	0.11	2.9	4.1	0.18
Densité d'incidence, ‰JH	1.92	3.23	0.05	2.27	3.23	0.16
Infections <i>Pa</i> VIM-2, N	2	6	-	3	2	-
Taux d'attaque, %	0.2	0.5	0.46	0.3	0.2	0.68
Densité d'incidence, ‰JH	0.17	0.44	0.16	0.26	0.17	0.63
Groupe contrôle						
Infections à <i>Staphylococcus aureus</i>, N	45	36	-	43	38	-
Taux d'attaque, %	5.3	3.9	0.15	4.8	4.1	0.44
Densité d'incidence, ‰JH	3.92	3.14	0.32	3.75	3.23	0.50
Infections à <i>Enterobacter cloacae</i>, N	16	22	-	18	21	-
Taux d'attaque, %	1.9	2.4	0.49	2.0	2.2	0.73
Densité d'incidence, ‰JH	1.39	1.92	0.33	1.57	1.78	0.69

Aucune différence entre les taux d'attaque et les densités d'incidence des infections à *Pa* n'a été retrouvée avant et après l'intervention 1 et l'intervention 2 dans aucun des groupes, ni par unité (Annexe 3).

3.2.4 Analyse multivariée

Dans l'analyse multivariée, la survenue d'une infection à *Pa* était significativement associée à une durée de séjour plus longue et à un score IGSII plus élevé.

Aucune association n'a été trouvée pour l'âge, l'hospitalisation en réanimation chirurgicale, l'intervention 1 seule, ou l'intervention 1 combinée avec intervention 2.

Tableau 8 : Analyse multivariée

Régression logistique	OR	[IC95%]	p
Age (OR pour + 5 ans)	0.93	[0.86-1.00]	0.05
IGSII score (OR pour + 10)	1.20	[1.06-1.35]	<10 ⁻²
Durée de séjour (OR pour + 1 jour)	1.03	[1.02-1.04]	<10 ⁻³
Exposition à l'intervention 1	1.46	[0.73-2.90]	0.28
Exposition à l'intervention 2	1.45	[0.78-2.68]	0.24

4 DISCUSSION

4.1 SYNTHÈSE DES PRINCIPAUX RESULTATS

Concernant la diffusion du *Pa* VIM-2 au CHU de Caen, notre expérience et l'analyse des différentes épidémies depuis 2011 ont permis de rassembler des éléments solides afin de confirmer nos hypothèses initiales :

- La transmission croisée à partir de patients positifs ne permet pas d'expliquer toutes les contaminations nosocomiales ;
- L'environnement joue un rôle majeur dans la contamination des patients à *Pa* VIM-2 ;
- Les siphons constituent un réservoir pérenne de *Pa* VIM-2.

A l'issu de ce travail, nous pouvons affirmer que le réservoir environnemental a joué un rôle majeur dans la chaîne de transmission du *Pseudomonas aeruginosa* producteur d'une carbapénémase VIM-2 aux patients par contamination de l'environnement proche.

Les mesures de décontaminations de l'environnement ont contribué à la diminution du réservoir environnemental à *Pa* VIM-2 et *Pa* sensible. L'efficacité de l'intervention 1 (eau de Javel®) a été montrée par la diminution significative de la colonisation des siphons au *Pa* VIM-2 et *Pa* sensible. L'étude n'a cependant pas mis en évidence une efficacité du détergent-désinfectant (Dt-Ds) utilisé à double dose.

Concernant la partie clinique, les différentes investigations et les mesures de gestion ont permis de stopper les épidémies à *Pa* VIM-2 dans l'établissement. Il n'y a plus eu de cas groupés au CHU de Caen après l'épisode de l'épidémie en réanimation chirurgicale en 2018. Cependant, nous n'avons pas montré d'impact clinique des mesures environnementales sur l'incidence des infections à *Pa* sensible.

4.2 RETOUR SUR LA GESTION DE L'ÉPIDÉMIE

Cette étude fait la synthèse depuis le premier cas connu de patient à *Pa* VIM-2 en 2011 de l'implantation progressive d'un germe avec un mécanisme de résistance émergent et préoccupant de par son caractère transférable, sur une période de 9 ans. Elle met en lumière le métier de l'hygiéniste à travers la complexité des investigations et la pluridisciplinarité nécessaire à la résolution des enquêtes : hygiénistes, microbiologistes, cliniciens et la nécessité d'une bonne communication entre les différents acteurs.

Cette analyse est un bon reflet d'une investigation d'infections associées aux soins, complexe, se déroulant sur plusieurs années et dans différents services où le caractère opportuniste coïncide avec le profil de patients concernés : la réanimation, l'hématologie, la néphrologie post greffe rénale et l'hépatogastroentérologie.

L'analyse des différents cas à distance de l'épidémie permet de constater le lien entre les différents services de façon assez évidente. Cependant, l'enquête épidémiologique est souvent difficile à réaliser en pratique et les hypothèses sont formulées au fur et à mesure des investigations. Il est frustrant mais pas rare de parvenir à stopper une épidémie sans retrouver précisément la source ou le cas index.

Il peut également exister un biais d'information car la plupart des alertes ne sont pas informatisées et doivent provenir du service ou du laboratoire de microbiologique. Comme nous avons pu le constater, l'enquête a dû retrouver les cas rétrospectivement avant 2015. Le repérage tardif du phénomène à risque infectieux peut compliquer la mise en place de mesures de contrôles et la compréhension des différentes voies de transmissions possibles.

4.3 RETOUR SUR L'ETUDE DE L'IMPACT DES MESURES DE DECONTAMINATION ENVIRONNEMENTALE

4.3.1 Impact environnemental

Intervention 1 : Javel®

Les résultats de l'étude ont montré l'efficacité de l'intervention 1 (eau de Javel®) avec une diminution significative de la présence de *Pa* VIM-2 et *Pa* sensibles dans les siphons, malgré la présence de patients positifs durant des périodes épidémiques qui participaient au maintien du réservoir, et une possible sous-estimation de la colonisation des siphons avant les interventions. En effet, le nombre de prélèvements après l'intervention était plus important que le nombre avant l'intervention. Ces chiffres s'expliquent par l'augmentation de nos campagnes d'échantillonnages suite à la présence de patients positifs.

Il faut noter qu'en pratique, nous avons toujours une vision partielle de la contamination de l'environnement car les prélèvements sont effectués de façon ponctuelle.

Intervention 2 : Détergent-Désinfectant double dose

L'étude n'a pas montré d'impact du détergent-désinfectant (Dt-Ds) utilisé à double dose sur le taux de colonisation des siphons à *Pa*.

Au moment du *design* de l'étude, il avait été choisi de mesurer l'impact de cette mesure car les surfaces et le matériel à proximité des points d'eau peuvent être contaminés à partir des éclaboussures provenant des siphons comme l'ont montré plusieurs études (43,44,63). Il pouvait donc exister un possible lien entre la contamination des surfaces de la chambre et la colonisation des siphons. Mais ce résultat était également difficile à mesurer car le Dt-Ds n'était pas mis directement dans les siphons et nous avons un biais de mesure devant l'absence de prélèvements de surfaces durant l'étude.

Plusieurs études ont décrit le rôle des surfaces dans la transmission croisée pour les germes résistants malgré un bio-nettoyage conforme (36). Dans l'étude de *Baranovsky et al.*, sur 2677 prélèvements réalisés, le taux de contamination des surfaces après bionettoyage variait de 0% à 31,1%. Dans cette étude, l'auteur faisait comme hypothèse que la diffusion des bactéries productrices de carbapénémases ne serait pas forcément liée à l'espèce mais le caractère diffusible dépendrait de la souche bactérienne. Il serait intéressant de poursuivre des travaux qui pourraient déterminer des caractères microbiologiques particuliers pouvant être impliqués dans la diffusion et persistance de ces bactéries dans l'environnement (64).

Concernant la mesure de décontamination des surfaces, après avoir eu un doute sur l'efficacité du Dt-Ds, il était pertinent, dans le cadre de la poursuite des contaminations des patients, de doubler les doses de produit car la situation épidémique n'était pas contrôlée.

Le premier doute sur une baisse de sensibilité du Dt-Ds sur cette souche était apparu en 2015 lors d'un contrôle des surfaces au bloc opératoire où du *Pa* VIM-2 a été retrouvé. L'enquête avait montré que le patient précédemment opéré dans cette salle était porteur d'un *Pa* VIM-2 et que celui-ci n'avait pas été éliminé malgré trois bio-nettoyages successifs conformes avant les prélèvements. Le laboratoire du produit d'entretien utilisé avait été contacté pour tester la sensibilité des souches de *Pa* VIM-2. Les résultats avaient montré une diminution de sensibilité.

En 2017, une autre analyse *in vitro* réalisée au laboratoire d'hygiène du CHU sur plusieurs souches de *Pa* VIM-2 avait également remis en cause l'efficacité du produit utilisé pour les surfaces sur les souches cliniques de *Pseudomonas* VIM-2 avec une baisse de sensibilité de la souche. Après ces différentes conclusions, il avait été décidé d'employer le produit détergent-

désinfectant en doublant les doses de produits lors de détection de *Pa* VIM-2 dans l'environnement.

Autres mesures décrites

Concernant le choix des mesures environnementales, beaucoup d'interventions différentes ont été décrites dans la littérature pour réduire la contamination des points d'eau à des BMR.

Certaines stratégies consistent à agir sur la conception des points d'eau, sur le renouvellement des équipements de robinetterie ou l'élimination des lavabos réservoirs (3,4,51). Pour éliminer le risque lié à la contamination de l'eau, la pose de filtre à 0,2 micron pour obtenir de l'eau bactériologiquement maîtrisée et exempt de micro-organismes est la méthode la plus efficace (3,33,65).

Outre les actions sur les équipements du réseau, plusieurs méthodes de décontamination des points d'eau et des siphons ont été décrites. Les techniques de décontamination chimique par le biais de produits détergents et/ou désinfectants sont variables selon les pays. Parmi les plus retrouvés, on note l'utilisation de chlore, de peroxyde d'hydrogène, d'acide acétique, d'ammoniums quaternaires (3,4,47) ou encore la vapeur sous pression (66). L'hypochlorite n'est pas la méthode de décontamination la plus courante et semble être plutôt une « spécialité française ».

Afin de diminuer le risque d'éclaboussures à partir des siphons sur les lavabos, ou sur les mains et la tenue des professionnels, certaines mesures consistent à désaxer le jet d'eau par rapport au siphon, à diminuer la puissance du jet ou encore à augmenter la hauteur du robinet par rapport au lavabo (43).

Concernant la désinfection des siphons, des laboratoires se sont intéressés à cette problématique et ont développé des siphons dernières générations « hygiéniques ». Ces siphons fonctionnent soit de façon mécanique par un système de micro-vibrations, soit de façon thermique ou les deux systèmes associés afin de réduire la production de biofilm et la colonisation au sein du siphon.

Certains établissements ont utilisé ces systèmes dans le cadre de gestion d'épidémies à germes multi-résistants afin de limiter l'usage des biocides. Des études ont également montré le

potentiel de ces dispositifs et leur impact sur la décolonisation de l'environnement et la diminution des cas de *Pa* multi-résistants (67–69).

Dans notre établissement, une étude de ce type a été réalisée par le laboratoire d'hygiène sur des prélèvements de siphons dans plusieurs services mais n'a pas montré de différence significative entre la contamination des siphons classiques et de ces siphons technologiques. De part cette expérience, cette option coûteuse n'a pas été retenue au CHU de Caen mais la recherche sur ce type d'option plus efficace et écologique doit perdurer.

Malgré la diminution significative de la colonisation de l'environnement, nos résultats montrent l'absence de décontamination totale, en corrélation avec la difficulté de maîtriser totalement le réservoir lors des épidémies. La pérennisation du réservoir pouvait s'expliquer de plusieurs façons : insuffisance des mesures voire inefficacité, mauvaise observance des mesures, recolonisation du réseau par l'extérieur... Après revue de la littérature, il s'avère qu'aucune intervention n'est vraiment probante en termes d'efficacité ce qui amène à penser que la décontamination complète des points d'eau est illusoire. La décontamination des points d'eau est un problème qui nécessite la mise en œuvre de multiples essais répétés quotidiennement pour parvenir à une décontamination à long terme.

Au final, les protocoles d'entretien sont très variables en fonction des établissements et des pays. Ils doivent être adaptés à la situation épidémiologique de chaque établissement et ne peuvent pas répondre à une règle nationale ou internationale.

4.3.2 Impact clinique

Certaines études décrivent l'efficacité des mesures sur l'environnement mais peu s'intéressent à leur impact clinique sur la contamination des patients, ce qui reste le plus difficile à objectiver. Nous avons essayé de répondre à cette question, notamment concernant le rôle de la colonisation des siphons. Les résultats de notre étude ont montré que la durée du séjour et le score IGSII étaient des facteurs de risque d'acquisition d'une infection à *Pa* mais n'ont pas montré d'impact des mesures environnementales sur l'incidence des infections à *Pa* sensible ou *Pa* VIM-2.

Il y avait un biais de sélection dans la méthode de l'étude. Nous avons dû faire le choix de ne pas prendre en compte toutes les colonisations, notamment digestives mais uniquement les infections. Les dépistages réalisés dans l'étude ne permettaient ni d'être exhaustif sur les cas de

Pa VIM-2 ni sur les *Pa* sensibles. Les dépistages hebdomadaires à l'entrée pour tous les patients à la recherche de carbapénémase n'ont débuté qu'à partir de 2018 en réanimation et la recherche en routine de la colonisation des *Pa* sensibles n'est pas réalisée. Cette contrainte a engendré une baisse de puissance importante. Effectivement, le nombre de cas de colonisation des patients est généralement plus important que celui des infections.

Pour les infections à *Pa* VIM-2, le manque de puissance et la présence d'une épidémie durant l'étude n'a pas permis de montrer de réduction significative des cas après la mise en place des mesures, mais nous avons montré en pratique l'absence de cas après l'étude après la mise en place des mesures additionnelles.

Egalement, il semblerait que le *Pa* ne fasse pas parti de l'écologie clinique bactérienne dominante en réanimation au CHU de Caen. Le taux d'infections à *Pa* était faible comparé aux autres études. L'étude de *Hoang et al.*, ne prenait en compte que l'incidence des infections dont le taux était de 6.9/1000JH (6). D'autres études prenaient en compte infections et colonisations et le taux variait entre 10 et 15/1000JH (35).

Concernant le rôle de l'environnement dans la part de transmission exogène, en l'absence de comparaison génomique, nous n'avons pas pu prouver la similitude des souches entre l'environnement et les patients. Cependant, il faut garder à l'esprit que les méthodes génomiques ne permettent pas non plus de déterminer le sens de transmission du *Pa* entre le réseau d'eau et les patients et la chronologie du mode de transmission est rarement démontrée et souvent discutée dans les études.

Le simple typage des souches et l'analyse chronologique des faits ont quand même permis de mettre en évidence une très probable transmission de la souche du siphon vers le patient.

Au total, la diminution du *Pa* VIM-2 dans l'environnement était corrélée à une diminution des cas en pratique mais la diminution de la colonisation à *Pa* sensibles dans l'environnement n'était pas corrélée à une baisse clinique des infections. Ces observations suggèrent que la transmission exogène des *Pa* sensibles à partir d'un réservoir environnemental n'était pas une voie d'acquisition fréquente dans la réanimation de notre CHU. Comme l'a montré les études (cf. chapitre rôle de l'environnement), l'acquisition exogène par un réservoir environnemental semble être plus fréquent à partir de l'eau contaminée pour les *Pa* sensibles et peu par les

siphons contrairement aux bactéries multi-résistantes chez qui cette voie d'acquisition peut être importante, notamment dans le cadre d'épidémies.

Nous avons exclu tous les cas de colonisations connus dans les douze derniers mois précédents les mesures mais l'infection à partir d'une colonisation endogène déjà présente à l'entrée mais non repérée n'a pas pu être vérifiée en l'absence de prélèvements de dépistage en routine pour les *Pa*. Cette voie semble être probablement prédominante dans notre étude et pouvait être favorisée par des facteurs intrinsèques au patient et la pression antibiotique. Dans certains services de réanimation, cette voie d'acquisition peut même concerner jusqu'à 63,4% à 90% des patients avec une infection acquise, préalablement dépistés positifs à *Pa* (32,70,71).

En conclusion, la limite majeure de l'étude était son approche quasi expérimentale avant/après. Les mesures n'avaient pas toutes été mises en même temps dans les services, ce qui nous a imposé d'avoir des dates individualisées par service avec donc des échantillons de patients différents avant/après et un chevauchement de certaines mesures. Il était donc difficile de mesurer l'impact et l'efficacité d'une seule intervention.

Ces biais ont tenté d'être limités en testant la comparabilité des populations sans différence significative avant/après et en mesurant le taux d'incidence sur deux germes non impactés par les mesures environnementales (*Staphylococcus aureus* et *Enterobacter cloacae*).

La réalité du terrain lors d'une épidémie explique la difficulté d'établir une méthodologie robuste. En effet, la présence d'un germe de ce type dans le cadre d'une épidémie nécessite la mise en place de mesures immédiates, souvent multimodales ce qui rend difficile toute mesure de l'efficacité des interventions faites. Cette étude est le reflet d'une expérience de terrain.

4.4 LES ENSEIGNEMENTS DANS NOTRE PRATIQUE

Grace aux investigations menées, nous avons pu mettre en évidence des chaînes de transmission jusqu'alors peu explorées. Les enseignements tirés de ces quatre grandes épidémies nous ont permis de dresser une conduite à tenir claire et adaptée sur les mesures de contrôles à mettre en place lors de la présence d'un patient porteur d'un *Pa* VIM-2 dans notre établissement. Cette conduite à tenir doit être individualisée selon le service et les patients concernés.

Dépistage systématique des patients

Le premier constat était la nécessité de repérer tout patient porteur de *Pa* VIM-2 afin de mettre en œuvre les moyens de prévention adaptés. Le dépistage systématique des patients à l'entrée et de façon hebdomadaire a été instauré pour les deux secteurs les plus à risque : en 2019 pour la réanimation et en 2017 pour l'hématologie en secteur protégé.

Surveillance des points d'eau

L'originalité de notre étude réside dans l'investigation de la contamination des siphons. En effet, la part de transmissions indirectes via les siphons a été très peu étudiée. Selon les recommandations de la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SFHH) rédigée en 2018, il n'y aurait pas d'intérêt en routine de prélever les siphons des services « *le coût étant supérieur au bénéfice* », en l'absence de preuves suffisantes. La SFHH a nuancé ces recommandations en précisant que les « *espaces de doutes et les pistes de recherche* » concernant la recherche du *Pa* restaient « *une zone d'ombre (...) où l'expertise du spécialiste de la prévention des infections associées aux soins était requise* ».

Après cette expérience de contamination récurrente des patients et la difficulté d'identifier la source de contamination, en l'absence de recommandations claires, l'équipe opérationnelle d'hygiène a décidé de façon collégiale de surveiller en routine les siphons des lavabos à une fréquence de 2/an, dans les deux services définis comme les plus à risque (réanimation et hématologie secteur protégé) et de façon ponctuelle lors de la présence de patients positifs dans les autres services. Ces prélèvements constituent un bon indicateur de suivi de l'application des mesures et ont également un côté pédagogique important avec les équipes soignantes pour objectiver les colonisations.

Un des nombreux apprentissages de cette épidémie est maintenant de s'assurer que l'environnement est exempt de *Pa* VIM-2 avant de placer un nouveau patient dans la chambre après départ d'un patient porteur. Nous avons mis en place une conduite à tenir spécifique en cas de sortie d'un patient positif avec condamnation du lavabo, plus ou moins neutralisation de la chambre en fonction du service et réalisation de prélèvements du siphon et de l'eau (annexe 4 et 5).

Décontamination environnementale

En plus de la condamnation des lavabos, nous avons confirmé la nécessité des mesures de décontaminations environnementales par le versement d'eau de Javel® dans les siphons. Cette mesure associée à l'utilisation du détergent-désinfectant à double dose sur les surfaces sont réalisées de façon quotidienne en réanimation et en hématologie secteur protégé et de façon ponctuelle dans les autres services, lors de la présence d'un patient colonisé à *Pa* VIM-2.

La dernière intervention peut consister en l'installation de vannes au niveau de la tuyauterie afin de permettre un contact plus long avec l'eau de Javel® et donc une décontamination plus efficace. Ces vannes ont été installées pour les lavabos des services pour lesquels la décolonisation des siphons était totalement inefficace malgré les bonnes pratiques. La réanimation et l'hématologie secteur protégé ont été équipés de vannes d'immersion pour tous les lavabos. La désinfection du siphon avec fermeture de la valve pour une immersion totale a été instaurée à chaque sortie d'un patient positif pour les services équipés et de façon hebdomadaire pour la réanimation et l'hématologie secteur protégé.

Après plusieurs années sans aucun cas en hématologie (dont 1 décès qui avait marqué les équipes), il avait été décidé après mûre réflexion d'essayer un allègement des mesures, contraignantes pour les équipes, coûteuses et non écologiques. La désinfection des siphons était passée de quotidienne à hebdomadaire. L'essai s'est révélé non concluant, avec une nouvelle colonisation des siphons à du *Pa* VIM-2 en moins de deux mois en l'absence de patients porteurs présents.

Révision de la gestion des excréta

La gestion conforme des excréta ne doit pas être négligée dans la gestion des épidémies. Elle a été une des clés pour arrêter la recolonisation permanente du réservoir.

Pendant la dernière investigation de l'épidémie en réanimation, une 6^{ème} contamination nosocomiale d'un patient nous a alerté sur le fait que les différentes mesures prises ne permettaient pas de stopper le phénomène. D'autres éléments ont alors été recherchés pour tenter d'expliquer pourquoi le siphon de la chambre d'un patient alité, qui n'utilisait pas ces points d'eau, se recolonisait immédiatement malgré l'eau de Javel®. L'enquête a mis un certain temps avant d'incriminer la gestion des excréta et notamment l'eau utilisée pour la toilette des

patients, directement déversée dans le lavabo de la chambre. L'eau, contaminée en effectuant la toilette d'un patient porteur et éliminée dans le lavabo de la chambre, participait à la recolonisation des siphons malgré la décontamination de l'environnement. Les éclaboussures projetées par le déversement de l'eau en grande quantité ont engendré la rétro-contamination du robinet et de l'eau.

Ce constat avait été aussi partagé par l'équipe de *Colas et al.*, lors de la gestion d'une épidémie dans leur unité d'hématologie en 2017 avec du *Pa* producteur d'une carbapénémase de type VIM-4 qui avait fait au total 8 patients colonisés et infectés dont 4 décès. Il s'agissait comme dans notre cas d'une épidémie longue qui s'était étalée sur 6,5 mois, où les réseaux d'eau avaient été identifiés comme source potentielle d'infections. Les mesures de gestions de l'épidémie étaient très similaires aux nôtres : dépistage rectal hebdomadaire des patients, gestion de l'environnement avec la mise en place d'un bio-nettoyage renforcé par peroxyde d'hydrogène, enquête environnementale avec prélèvements de l'eau et des siphons, condamnation des points d'eau positifs, purge et désinfection quotidienne. Leur enquête avait abouti aux mêmes conclusions : la gestion des excréta étaient non conformes avec vidange des bassins et des urinaux directement dans les toilettes de la chambre et sous-utilisation des lave-bassins (72).

Pour éviter ce phénomène, les nouvelles recommandations données aux professionnels du service étaient la vidange de l'eau de toilette directement dans les lave-bassins. Il est encore nécessaire aujourd'hui de poursuivre la sensibilisation sur ces pratiques.

5 CONCLUSION

Les épidémies ont toujours fait parties de l'histoire et continueront de rythmer des époques. Elles sont rarement liées à un mode de transmission ou à une cause identifiable mais à une association de plusieurs phénomènes (transmission croisée, environnementale, colonisation endogène, pratiques soignantes...). Les stratégies globales et multimodales avec mises en place de plusieurs mesures simultanées afin d'agir sur toutes les sources et réservoirs possibles sont souvent le meilleur moyen de stopper un phénomène. Les précautions de base, dites « standard » et leur application stricte doivent être respectées en toute circonstance.

Dans le cadre de la gestion des germes hydriques et résistants émergents, il serait nécessaire de poursuivre l'étude sur le rôle des siphons pour envisager un positionnement des recommandations à ce sujet. Il manque encore des études de haut niveau de preuve scientifique pour démontrer la survenue d'infections associées aux soins à partir des siphons contaminés par des micro-organismes.

6 BIBLIOGRAPHIE

1. Santé publique France. Enquête Nationale de Prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, Mai-Juin 2017 [Internet]. 2019. Available from: www.santepubliquefrance.fr
2. Santé publique France. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte, Réseau REA-RAISIN France, Résultats 2017 [Internet]. Saint-Maurice; 2019. Available from: www.santepubliquefrance.fr
3. Loveday HP, Wilson JA, Kerr K, Pitchers R, Walker JT, Browne J. Association between healthcare water systems and *Pseudomonas aeruginosa* infections: A rapid systematic review. *J Hosp Infect.* 2014;86(1):7–15.
4. Kizny Gordon AE, Mathers AJ, Cheong EYL, Gottlieb T, Kotay S, Walker AS, et al. The Hospital Water Environment as a Reservoir for Carbapenem-Resistant Organisms Causing Hospital-Acquired Infections - A Systematic Review of the Literature. *Clin Infect Dis.* 2017;64(10):1436–44.
5. CTINILS. Définitions des infections associées aux soins. Ministère de la santé. 2007.
6. Hoang S, Georget A, Asselineau J, Venier AG, Leroyer C, Rogues AM, et al. Risk factors for colonization and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalized in intensive care units in France. *PLoS One.* 2018;13(3):1–12.
7. CDC and Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for Environmental Infection Control in Health-Care Facilities [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Atlanta, GA 30329. 2019. Available from: http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/eic_in_hcf_03.pdf
8. Bertrand X, Slekovec C, Cholley P, Talon D. Épidémiologie des infections à *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Francoph des Lab.* 2011;2011(435):35–40.
9. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. 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. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):56–66.
10. ECDC. EOCD Antimicrobial Resistance Tackling the Burden in the European Union [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2019. Available from: <https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf>
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020. Stockholm. Vol. 30, European Centre for Disease Prevention and Control. 2020.
12. World Health Organization. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Geneva; 2017.
13. Tacconelli E, Tumbarello M, Bertagnolio S et al. Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections : Analysis of Trends in Prevalence and Epidemiology International Conference on Emerging Infectious Diseases , 2002. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(2):8–9.
14. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):318–27.
15. Mensa J, Barberán J, Soriano A, Llinares P, Marco F, Cantón R, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by

- the Spanish society of chemotherapy. *Rev Esp Quimioter*. 2018;
16. Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(4):582–610.
 17. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo- β -lactamases: A last frontier for β -lactams? *Lancet Infect Dis*. 2011;11(5):381–93.
 18. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, et al. Cloning and characterization of bla(VIM), a new integron-borne metallo- β -lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(7):1584–90.
 19. Poirel L, Naas T, Nicolas D, Collet L, Bellais S, Cavallo JD, et al. Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo- β -lactamase and its plasmid- and integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in France. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(4):891–7.
 20. Barbier F, Wolff M. Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Towards a therapeutic dead end? Vol. 26, *Medecine/Sciences*. Editions EDK; 2010. p. 960–8.
 21. Carattoli A. Plasmids and the spread of resistance. *Int J Med Microbiol*. 2013;303(6–7):298–304.
 22. Codjoe F, Donkor E. Carbapenem Resistance: A Review. *Med Sci*. 2017 Dec 21;6(1):1.
 23. Plésiat P, Cattoir V, Bonnet R NT. Centre National de Référence aux Antibiotiques. Rapport d'activité 2018. Vol. 8. 2018.
 24. Karampatakis T, Antachopoulos C, Tsakris A, Roilides E. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an endemic area: comparison with global data. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(7):1211–20.
 25. Dantas LF, Dalmas B, Andrade RM, Hamacher S, Bozza FA. Predicting acquisition of carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in intensive care units. *J Hosp Infect*. 2019;103(2):121–7.
 26. Huang H, Chen B, Liu G, Ran J, Lian X, Huang X, et al. A multi-center study on the risk factors of infection caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):11.
 27. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, MacHado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(15):1478–87.
 28. Raman G, Avendano EE, Chan J, Merchant S, Puzniak L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7(1):1–14.
 29. Floret N, Bertrand X, Thouverez M, Talon D. Infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* : origine exogène ou endogène de la bactérie responsable ? *Pathol Biol*. 2009;57(1):9–12.
 30. Thuong M, Arvaniti K, Ruimy R, de la Salmonière P, Scanvic-Hameg A, Lucet JC, et al. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2003;53(4):274–82.
 31. Estepa V, Rojo-Bezares B, Torres C, Sáenz Y. Faecal carriage of *Pseudomonas aeruginosa* in healthy humans: Antimicrobial susceptibility and global genetic lineages. *FEMS Microbiol Ecol*. 2014;89(1):15–9.
 32. Cohen R, Babushkin F, Cohen S, Afraimov M, Shapiro M, Uda M, et al. A prospective survey of *Pseudomonas aeruginosa* colonization and infection in the intensive care unit.

- Antimicrob Resist Infect Control. 2017;6(1):1–9.
33. Ferranti G, Marchesi I, Favale M, Borella P, Bargellini A. Aetiology, source and prevention of waterborne healthcare-associated infections: A review. *J Med Microbiol*. 2014;63:1247–59.
 34. Zhou ZY, Hu BJ, Gao XD, Bao R, Chen M, Li HY. Sources of sporadic *Pseudomonas aeruginosa* colonizations/infections in surgical ICUs: Association with contaminated sink trap. *J Infect Chemother*. 2016;22(7):450–5.
 35. Coppry M, Leroyer C, Saly M, Venier AG, Slekovec C, Bertrand X, et al. Exogenous acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: a prospective multi-centre study (DYNAPYO study). *J Hosp Infect*. 2020;104(1):40–5.
 36. Boyce JM. Environmental contamination makes an important contribution to hospital infection. *J Hosp Infect*. 2007;65(SUPPL. 2):50–4.
 37. Trautmann M, Lepper PM, Haller M. Ecology of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as a reservoir of the organism. *Am J Infect Control*. 2005;33(5 SUPPL. 1):41–9.
 38. Rogues AM, Boulestreau H, Lashéras A, Boyer A, Gruson D, Merle C, et al. Contribution of tap water to patient colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* in a medical intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2007;67(1):72–8.
 39. Garvey MI, Bradley CW, Wilkinson MAC, Bradley C, Holden E. Engineering waterborne *Pseudomonas aeruginosa* out of a critical care unit. *Int J Hyg Environ Health*. 2017;220(6):1014–9.
 40. Lefebvre A, Bertrand X, Quantin C, Vanhems P, Lucet JC, Nuemi G, et al. Association between *Pseudomonas aeruginosa* positive water samples and healthcare-associated cases: nine-year study at one university hospital. *J Hosp Infect*. 2017;96(3):238–43.
 41. Venier AG, Leroyer C, Slekovec C, Talon D, Bertrand X, Parer S, et al. Association between *Pseudomonas aeruginosa* positive water samples and healthcare-associated cases: nine-year study at one university hospital. *J Hosp Infect*. 2017;96(1):1–12.
 42. Kotay S, Chai W, Guilford W, Barry K, Mathers AJ. Spread from the sink to the patient: In situ study using green fluorescent protein (GFP)-expressing *Escherichia coli* to model bacterial dispersion from hand-washing sink-trap reservoirs. *Appl Environ Microbiol*. 2017;
 43. Hota S, Hirji Z, Stockton K, Lemieux C, Dedier H, Wolfaardt G, et al. Outbreak of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Colonization and Infection Secondary to Imperfect Intensive Care Unit Room Design . *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(1):25–33.
 44. Aranega-Bou P, George RP, Verlander NQ, Paton S, Bennett A, Moore G, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae dispersal from sinks is linked to drain position and drainage rates in a laboratory model system. *J Hosp Infect*. 2019;102(1):63–9.
 45. Gbaguidi-Haore H, Varin A, Cholley P, Thouverez M, Hocquet D, Bertrand X. A Bundle of Measures to Control an Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* Associated with P-Trap Contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39(2):164–9.
 46. Ambrogi V, Cavalié L, Manton B, Ghiglia MJ, Cointault O, Dubois D, et al. Transmission of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in a nephrology-transplant intensive care unit with potential link to the environment. *J Hosp Infect*. 2016;92(1):27–9.
 47. Stjärne Aspelund A, Sjöström K, Olsson Liljequist B, Mörgelin M, Melander E, Pålman LI. Acetic acid as a decontamination method for sink drains in a nosocomial outbreak of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect*. 2016;94(1):13–

- 20.
48. Knoester M, de Boer MGJ, Maarleveld JJ, Claas ECJ, Bernards AT, de Jonge E, et al. An integrated approach to control a prolonged outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(4):O207–15.
 49. Desenclos JC, Vaillant V, Delarocque Astagneau E, Campèse C, Che D, Coignard B, et al. Les principes de l’investigation d’une épidémie dans une finalité de santé publique. *Med Mal Infect*. 2007;37(2):77–94.
 50. Société Française d’Hygiène Hospitalière. Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact. Vol. 17, Hygienes. 2009. 80–138 p.
 51. Ministère de la Santé et des Solidarités. L’eau dans les établissements de santé, Guide technique. 2005.
 52. Société Française d’Hygiène Hospitalière. Place de la surveillance microbiologique de l’environnement dans la prévention des infections associées aux soins. 2018. 83 p.
 53. Société Française d’Hygiène Hospitalière. Actualisations des Précautions standard. 2017. 68 p.
 54. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet*. 2000;356(9238):1307–12.
 55. Société Française d’Hygiène Hospitalière. Recommandations pour l’hygiène des mains. 2009. 102 p.
 56. Société Française d’Hygiène Hospitalière. Hygiène des mains et soins : du choix du produit à son utilisation et à sa promotion. 2018. 88 p.
 57. Santé publique France. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte, Réseau REA-Raisin, résultats du module optionnel “Indicateurs d’évaluation des pratiques” 2016. 2018.
 58. Ministère des Affaires sociales de la Santé et des Droits Des Femmes. Programme national d’actions de prévention des infections associées aux soins. 2015.
 59. Groupe d’évaluations des pratiques en hygiène hospitalière. Optimiser la gestion des excréta, Conseils pour prévenir la transmission croisée [Internet]. 2017. Available from: www.preventioninfection.fr
 60. Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l’émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. 2010.
 61. Santé publique France. Audit gestion des excréta : politique d’établissement et moyens mis à disposition, Résultats 2019. France; 2020.
 62. Centre de prévention des infections associées aux soins Nouvelle-Aquitaine. Entretien des locaux dans les établissements de santé et établissements medico-sociaux. 2017.
 63. Shireen Kotay, a Weidong Chai, a William Guilford, b Katie Barry, a Amy J. Mathersa C, Division. Spread from the Sink to the Patient : In Situ Study Using Green Fluorescent. 2017;83(8):1–12.
 64. Sophie Baranovsky, Estelle Jumas-Bilak, Patricia Licznar-Fajardo, Valérie Alarcon, Sylvie Parer SR-B. Etudier les réservoirs des bactéries responsables d’infections associées aux soins pour mieux les détecter : le cas des bactéries productrices de carbapénémases. *Hygienes*. 2019 Mar;
 65. Garvey MI, Bradley CW, Wilkinson MAC, Bradley C, Holden E. Engineering waterborne *Pseudomonas aeruginosa* out of a critical care unit. *Int J Hyg Environ Health*

- [Internet]. 2017;220(6):1014–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.05.011>
66. Kotsanas D, Wijesooriya WRPLI, Korman TM, Gillespie EE, Wright L, Snook K, et al. “Down the drain”: Carbapenem-resistant bacteria in intensive care unit patients and handwashing sinks. *Med J Aust*. 2013;198(5):267–9.
 67. Anaïs Colas, Julie Lizon, Marie Regad, Laurie Renaudin AF. Gestion d’une épidémie à *Pseudomonas aeruginosa* sécréteur de carbapénémase de type VIM-4 en hématologie. *Hygiènes*. 2020 Mar;
 68. de Jonge E, de Boer MGJ, van Essen EHR, Dogterom-Ballering HCM, Veldkamp KE. Effects of a disinfection device on colonization of sink drains and patients during a prolonged outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. *J Hosp Infect* [Internet]. 2019;102(1):70–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.01.003>
 69. Mathers AJ, Vegesana K, German Mesner I, Barry KE, Pannone A, Baumann J, et al. Intensive care unit wastewater interventions to prevent transmission of multispecies *klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing organisms. *Clin Infect Dis*. 2018;67(2):171–8.
 70. Slekovec C, Robert J, van der Mee-Marquet N, Berthelot P, Rogues AM, Derouin V, et al. Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from infected ICU patients: a French multicenter 2012–2013 study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;
 71. Gómez-Zorrilla S, Camoez M, Tubau F, Cañizares R, Periche E, Dominguez MA, et al. Prospective observational study of prior rectal colonization status as a predictor for subsequent development of *Pseudomonas aeruginosa* clinical infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(9):5213–9.
 72. Colas A, Lizon J, Regad M, Renaudin L FA. Gestion d’une épidémie à *Pseudomonas aeruginosa* sécréteur de carbapénémase de type VIM-4 en hématologie. *Hygiènes*. 2020 Mar;

7 ANNEXES

Annexe 1 : Fiche Pseudomonas producteur de carbapénémase : conduite à tenir pour l'entretien locaux et siphons (extrait de la procédure « Gestion clinique et environnementale Pseudomonas producteur de carbapénémase »)

INFORMATION A DESTINATION DES SOIGNANTS

- **Entretien du lavabo et siphon : 1 fois / jour**
 - **Pour le lavabo**
Produit à utiliser : SURFANIOS premium double dose (2 coups de pompe de 10 ml dans 4 litres d'eau froide)
 - **Pour le siphon**
Produit à utiliser : Eau de javel prête à l'emploi
- Etapes :
 - ✓ Commencer par la robinetterie.
 - ✓ Changer la chiffonnette de face et réaliser l'entretien du lavabo à l'extérieur puis à l'intérieur.
 - ✓ Terminer par la désinfection du siphon en versant l'eau de javel dans le siphon (verser environ 50 ml sur la périphérie de la bonde afin que l'eau de javel coule le long des parois du siphon). Au bout de 15 minutes, rincer le siphon.
- **Entretien des locaux et environnement proche : 1 fois /jour**
Produit à utiliser : SURFANIOS premium double dose (2 coups de pompe de 10ml dans 4 litres d'eau froide)
- Réaliser l'entretien de la chambre et de la salle de bain (surface, sol, poignée de porte...) ainsi que l'environnement proche (lit, adaptable, chevet, fauteuil...).
- **Entretien des bassines : après chaque utilisation**
- Vider et entretenir les bassines d'eau utilisées pour la toilette dans le lave bassin

A LA SORTIE DU PATIENT

Ne plus utiliser le point d'eau

Continuer à réaliser la désinfection du lavabo et du siphon 1 fois par jour
(voir technique ci-dessus)

Prévenir l'EOHH de la sortie du patient.

Annexe 2 : Tableau d'aide pour le calcul de l'index de gravité simplifié II (IGSII)

VARIABLES	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
Age en années				<40								<40						40-59				60-69	70-74	75-79		≥80	
F.C. en bpm				<40							40-69	70-119				120-159		≥ 160									
P.A. systolique en mm Hg		<70						70-99				100-199		≥ 200													
Température en °C												<39°			≥ 39°												
PaO2/FiO2 si VM ou CPAP en mmHg				<100	100-199		≥200																				
Diurèse en l/24h				<0.500				0.500-0.999				≥ 1.000															
Urée en mmol/l (ou g/l)												<10.0 (<0.60)					10.0-29.9 (0.60-1.79)				≥30.0 (≥1.80)						
Leucocytes 10 ³ /mm ³			<1.0									1.0-19.9			≥ 20.0												
Kaliémie en mmol/l										<3.0		3.0-4.9			≥ 5.0												
Natrémie en mmol/l								<125				125-144	≥145														
HCO ₃ ⁻ en mEq/l							<15			15-19		≥ 20															
Bilirubine si ictère en µmol/l (mg/l)												<68.4 (<40.0)				68.4-102.5 (40.0-59.9)				≥ 102.6 (≥ 60.0)							
Score de Glasgow en points	<6	6-8				9-10		11-13				14-15															
Maladies chroniques																				Cancer méta.	Mal. hém.					SIDA	
Type d'admission											Chir. prog.						Méd.		Chir. urg.								
Sommes des points																											

Source : LEGALL JR, LEMESHOW S, SAULNIER F. New simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA 1993, 270: 2957-63

Annexe 3 : Répartition des cas de *Pseudomonas aeruginosa* par unités en réanimation

	Avant i1	Après i1	p	Avant i2	Après i2	p
Unité 1						
No. de patients admis	125	125		127	126	
No. de JH	2712	2138		2513	2298	
No. de cas	6	12		6	13	
Taux d'attaque, %	4.8	9.6	0.14	4.7	10.3	0.09
Densité d'incidence/1000JH	2.21	5.61		2.39	5.66	
Unité 2						
No. de patients admis	193	259		231	267	
No. de JH	2099	2515		2352	2492	
No. de cas	1	7		3	8	
Taux d'attaque, %	0.5	2.7	0.08	1.3	3.0	0.20
Densité d'incidence/1000JH	0.48	2.78		1.28	3.21	
Unité 3						
No. de patients admis	131	145		131	145	
No. de JH	2072	1992		2072	1992	
No. de cas	5	5		5	5	
Taux d'attaque, %	3.8	3.4	1	3.8	3.5	1
Densité d'incidence/1000JH	2.41	2.51		2.41	2.51	
Unité 4						
No. de patients admis	218	208		219	226	
No. de JH	2573	2713		2441	2833	
No. de cas	7	8		7	6	
Taux d'attaque, %	3.2	3.9	0.72	3.2	2.7	0.73
Densité d'incidence/1000JH	2.72	2.95		2.87	2.12	
Unité 5						
No. de patients admis	177	191		192	175	
No. de JH	2020	2100		2094	2154	
No. de cas	3	5		5	6	
Taux d'attaque, %	1.7	2.6	0.73	2.6	3.4	0.64
Densité d'incidence/1000JH	1.49	2.38		2.39	2.79	

*Annexe 4 : Surveillance du siphon à la sortie d'un patient Pseudomonas producteur de carbapénémase
(extrait de la procédure « Gestion clinique et environnementale Pseudomonas producteur de carbapénémase »)*

QUI

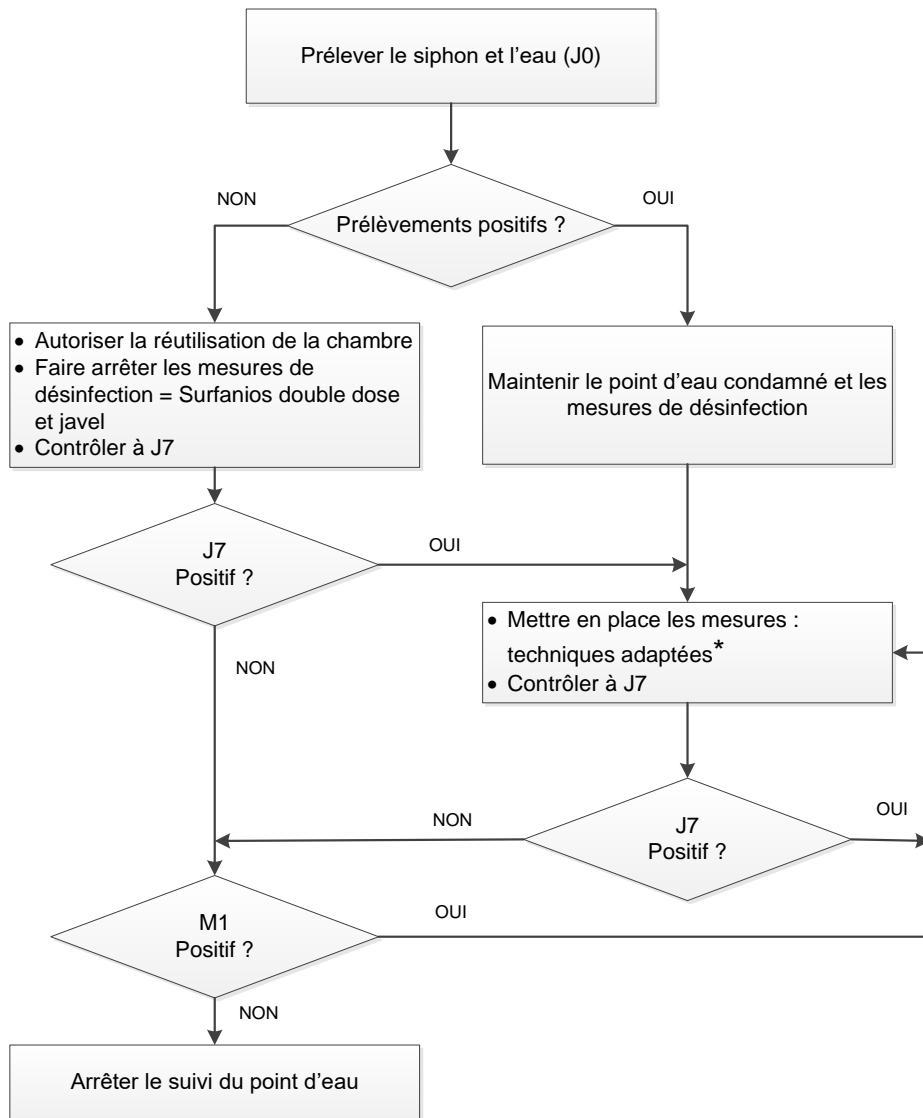
QUOI

COMMENT

- IDE
- TL

- IDE
- TL

- EOHH
- PH



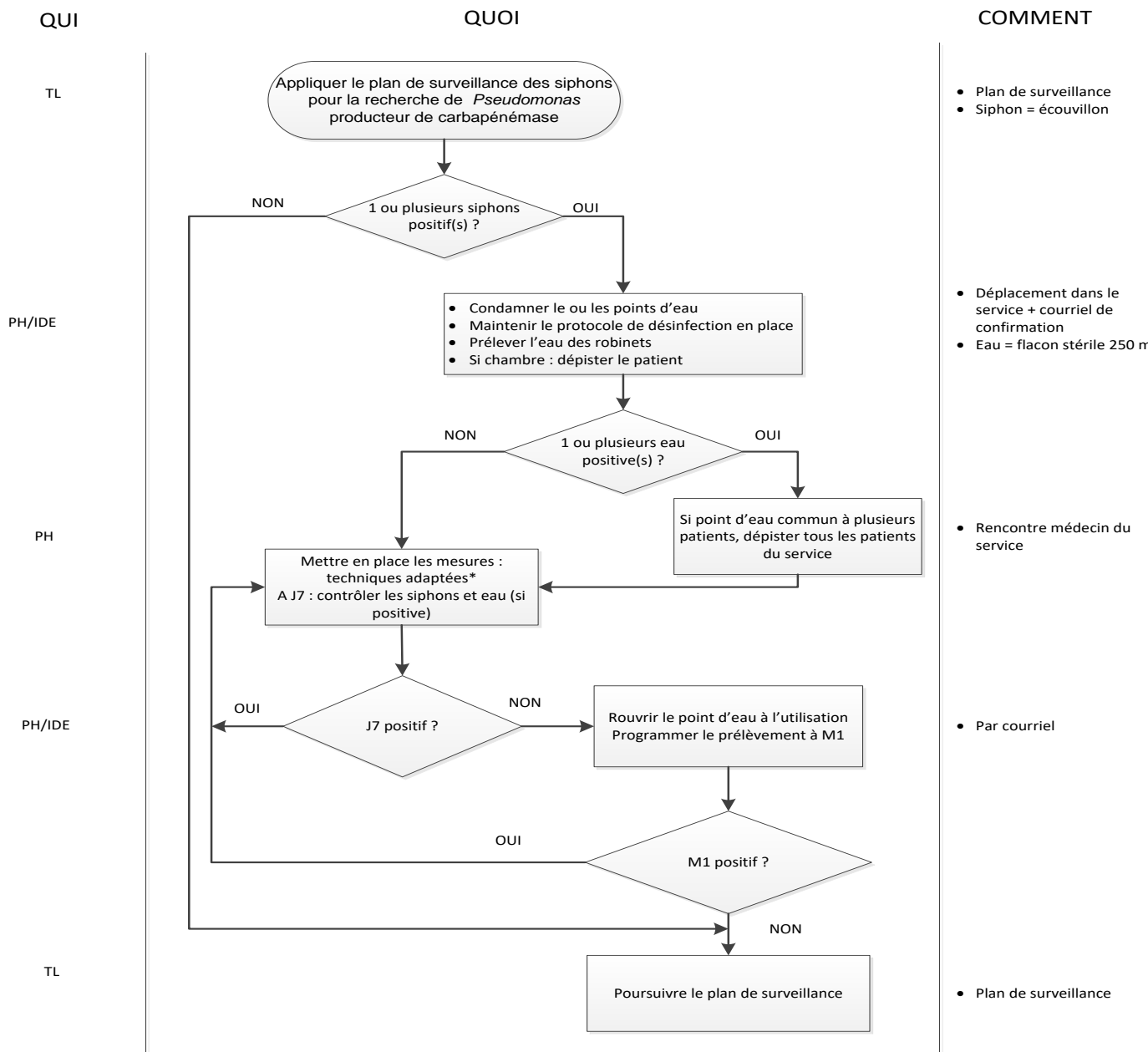
- Siphon = écouvillon
- Eau = flacon stérile 250 ml

- Déplacement dans le service + courriel de confirmation

*** Mesures : techniques adaptées**

- Siphon positif :
 - Condamnation du point d'eau
 - Changement du siphon
- Eau positive :
 - Pose d'un filtre EBM
 - Changement du robinet
- Si recolonisations multiples et successives du siphon : Demande de travaux par PH EOHH
 - Pose d'une vanne
- Autres :
 - Changement du lavabo
 - Suppression du point d'eau

Annexe 5 : Conduite à tenir en cas d'un ou plusieurs siphons colonisés à Pseudomonas producteur de carbapénémase (extrait de la procédure « Gestion clinique et environnementale Pseudomonas producteur de carbapénémase »)



*** Mesures : techniques adaptées**

- Siphon positif :
 - Condamnation du point d'eau
 - Changement du siphon
- Eau positive :
 - Pose d'un filtre EBM
 - Changement du robinet
- Si recolonisations multiples et successives du siphon :
 - Pose d'une vanne
- Autres :
 - Changement du lavabo
 - Suppression du point d'eau



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA PRODUCTEUR D'UNE CARBAPENEMASE DE TYPE VIM-2 AU CHU DE CAEN : ANALYSE DES CAS DEPUIS 2011 ET ÉVALUATION DES MESURES MISES EN PLACE

Depuis 2011, 74 cas d'infections et de colonisations à *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*) producteur d'une carbapénémase de type VIM-2 ont été recensés au centre hospitalier universitaire de Caen, dont 4 épidémies dans des secteurs à risque. Les investigations épidémiologiques nous ont permis de montrer le rôle majeur de l'environnement dans la contamination des patients avec une persistance du germe dans les points d'eau, notamment au niveau des siphons. La mise en place d'une stratégie multimodale comprenant des mesures de surveillance clinique et environnementale, des mesures de décontaminations des siphons et des surfaces et la révision des pratiques soignantes sur la gestion des excréta nous ont permis de stopper les épidémies. La réalisation d'une étude quasi-expérimentale sur l'impact des mesures environnementales a montré leur efficacité avec des réductions relatives respectives de 62% et 64% de la colonisation de l'environnement au *Pa* VIM-2 et au *Pa* sensibles dans les siphons en réanimation ($p < 10^{-3}$), permettant de maîtriser efficacement le réservoir.

VIM-2 CARBAPENEMASE-PRODUCING PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN CAEN UNIVERSITY HOSPITAL: CASE ANALYSIS SINCE 2011 AND EVALUATION OF THE MEASURES IMPLEMENTED

Since 2011, 74 cases of infections and colonizations by VIM-2 carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*) have been identified in Caen University Hospital, including 4 epidemics in high-risk units. Epidemiological investigations highlighted the major role of the environment in the contamination of patients with persistence of the germ in water points, namely in drain traps. The implementation of a multimodal strategy consisting of clinical and environmental surveillance, decontamination measures for drain traps and surfaces and the review of healthcare practices on excreta management has been successful in stopping epidemics. A quasi-experimental study on the impact of environmental measures was conducted, showing the effectiveness of these measures with respective relative reductions of 62% and 64% in the colonization of the environment by VIM-2-producing *Pa* and non-resistant *Pa* in the drain traps in intensive care units ($p < 10^{-3}$), allowing effective control of the reservoir.

Mots-clés

Pseudomonas aeruginosa résistant, infections associées aux soins, épidémie, décontamination environnementale, points d'eau, siphons, réanimation