



**HAL**  
open science

# Comparaison d'une stratégie locale et de la stratégie nationale concernant le dépistage des patients contacts de bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe)

Camille Massebeuf

## ► To cite this version:

Camille Massebeuf. Comparaison d'une stratégie locale et de la stratégie nationale concernant le dépistage des patients contacts de bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe). Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04762324

**HAL Id: dumas-04762324**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04762324v1>**

Submitted on 31 Oct 2024

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2024

**COMPARAISON D'UNE STRATÉGIE LOCALE ET DE LA  
STRATÉGIE NATIONALE CONCERNANT LE DÉPISTAGE  
DES PATIENTS CONTACTS DE BACTÉRIES HAUTEMENT  
RÉSISTANTES ÉMERGENTES (BHR<sub>e</sub>)**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : PHARMACIE HOSPITALIÈRE GÉNÉRALE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 17/10/2024

Par Mme Camille MASSEBEUF

*[Données à caractère personnel]*

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente du jury :

Mme le Pr Raphaële GERMI (tutrice de thèse)

Membres :

Mme le Pr Caroline LANDELLE (directrice de thèse)

M. le Dr Cédric DANANCHE

Mme le Dr Murielle GALAS HADDAD

Mme le Dr Aurélie HENNEBIQUE

Mme le Dr Isabelle PELLOUX

*L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs*

### ENSEIGNANTS-CHERCHEURS – Année 2024 / 2025

Doyen de la Faculté – Pr Michel SÈVE  
Vice-Doyen Pédagogie – Dr Pierre CAVAILLÈS  
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	Delphine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	Benoît	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
AHU	AMEN	Axelle	IBS – UMR 5075 CEA, CNRS, UGA	
PU E	BAKRI	Abdelaziz	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	Jean-Didier	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	BATANDIER	Cécile	GIN-U1216 INSERM	
PU-PH	BEDOUCH	Pierrick	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
MAST	BELLET	Béatrice		
MCF	BOUCHERLE	Benjamin	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	LRB - INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	Sandrine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BRETON	Jean	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	Anne	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	Wilhem	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
PU-PH	BUSSER	Benoît	IAB-UMR 5309 CNRS – INSERM U1209	Oui
PU E	CALOP	Jean		
MCF	CAVAILLÈS	Pierre	IAB-UMR 5309 CNRS – INSERM U1209	
MCU-PH	CHANOINE	Sébastien	CR UGA – INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	Luc	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	Benoit	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	Jérôme	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
PU-PH	CORNET	Muriel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU E	DANEL	Vincent		
PU E	DECOUT	Jean-Luc	DPM – UMR 5063 CNRS	
PU	DEMEILLIERS	Christine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU E	DROUET	Christian		Oui
PU E	DROUET	Emmanuel		Oui
MCF	DURMORT	Claire	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
CDD ENS	DURVILLE	Sabine		
PU	FAURE-JOYEUX	Marie	HP2 – INSERM U1042	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	Andrée		
MCU-PH	GARNAUD	Cécile	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis		
PU-PH	GERMI	Raphaële	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU	GÈZE	Annabelle	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF E	GILLY	Catherine	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	Christelle	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
MCF	GRENIÉ	Matthias	LECA – UMR CNRS 5553	
PU E	GRILLOT	Renée		
MCF	GUIEU	Valérie	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	Aurélie	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	Isabelle	LBFA – INSERM U1055	Oui
CDD ENS	SALOMEZ-IHL	Cordelia	TIMC	
MCF	KHALEF	Nawel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	Sylvain	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	Serge	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	LEENHARDT	Julien	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	Jean-Luc	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	Caroline	IAB UMR INSERM U1209-CNRS 5309-UGA	
MAST	LOGEROT	Sophie	TIMC-IMAG	
PU	MARTIN	Donald	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	Laurence		
CDD ENS	MEYNET	Anthony		
MCU-PH	MINOVÉS	Mélanie	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	Christophe	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	Bello	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	Edwige	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	Farid	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
ATER	PAUL-TRAVERSAZ	Manon	TIMC	
MCF	PERES	Basile	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEUCHMAUR	Marine	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	Eric	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
CDD EC	PEYRONNEL	Célian	HP2	

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PU	RACHIDI	Walid	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
CDD ENS	RAVELLE-CHAPUIS	Ludovic		
PU	RAVELET	Corinne	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	Christophe	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU E	ROUSSEL	Anne-Marie		Oui
PU-PH	SÈVE	Michel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	SOUARD	Florence	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	SPANO	Monika	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	Nicolas	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
PHU	TRUFFOT	Aurélie	IBS – UMR 5075 CEA CNRS UGA	
MCF	VANHAVERBEKE	Cécile	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	Elisa	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	WARTHER	David	DPM – UMR 5063 CNRS	
PU E	WOUESSIDDJEWE	Denis	DPM – UMR 5063 CNRS	

**AHU** : Assistant Hospitalo-Universitaire

**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

**BGE** : Biosciences et bioIngénierie pour la santé

**BIOMICS** : Biomicrotechnologie et Génomique Fonctionnelle

**CDD EC** : CDD Enseignant Chercheur

**CDD ENS** : CDD Enseignant

**CEA** : Centre d'Etudes Nucléaires

**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie

**CRI** : Centre de Recherche INSERM

**CNRS** : Centre National de Recherche Scientifique

**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire

**EMBL** : European Molecular Biology Laboratory

**GIN** : Grenoble Institut des Neurosciences

**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

**IAB** : Institute for Advanced Biosciences

**IBS** : Institut de Biologie Structurale

**INSERM** : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

**LBFA** : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine

**LRB** : Laboratoire Radiopharmaceutiques Biocliniques

**MAST** : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

**MCF** : Maître de Conférences des Universités

**MCF E** : Maître de Conférences des Universités Émérite

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

**PAST** : Professeur Associé à Temps Partiel

**PE** : Professeur émérite

**PRAG** : Professeur Agrégé

**PRCE** : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

**PU** : Professeur des Universités

**PU E** : Professeur des Universités Émérite

**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

**PHU** : Praticien Hospitalier-Universitaire

**TheMAS** : Techniques pour l'Évaluation et la Modélisation des Actions en Santé

**TheRex** : Thérapeutiques recombinantes expérimentales

**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

**UGA** : Université Grenoble Alpes

**UMR** : Unité Mixte de Recherche

**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions

## **REMERCIEMENTS**

**Aux membres du jury,**

**À Madame le Professeur Raphaële Germi**, de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et d'avoir accepté le rôle de tutrice universitaire.

**À Madame le Professeur Caroline Landelle**, ma directrice de thèse, merci d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail. Merci pour ta bienveillance, tes conseils et ta disponibilité. J'ai énormément apprécié travailler à tes côtés lors de mon année de FST, et je suis ravie que ça continue.

**À Monsieur le Docteur Cédric Dananché**, je te remercie de me faire l'honneur de participer au jury de cette thèse et de commenter ce travail. Merci de m'avoir accueillie dans ton service il y a maintenant 2 ans et de m'avoir donné envie de continuer mon parcours en hygiène hospitalière.

**À Madame le Docteur Murielle Galas Haddad**, je te remercie de me faire l'honneur de participer au jury de cette thèse et de commenter ce travail. Merci pour tes conseils et ta patience tout au long de cette année.

**À Madame le Docteur Aurélie Hennebique**, je vous remercie de me faire l'honneur de participer au jury de cette thèse.

**À Madame le Docteur Isabelle Pelloux**, je vous remercie de me faire l'honneur de participer au jury de cette thèse.

**À mes collègues, ma famille, mes amis,**

**Aux services d'hygiène hospitalière de l'hôpital de la Croix Rousse et de Grenoble,** merci pour votre accueil et votre bienveillance. J'ai beaucoup appris en travaillant avec chacun d'entre vous, et c'est grâce à vous que je souhaite continuer dans cette voie. Un remerciement particulier pour Céline, pour ces longues heures passées sur cette base de données infernale, à résoudre des problèmes et en trouver des nouveaux. A mes petites cointernes préfés, Fabiana et Elodie, à tous nos goûters et nos séances étirements, et à beaucoup de rigolades.

**À mes parents, mon frère et ma sœur,** merci pour votre soutien pendant ces longues années d'étude. Même si je passe beaucoup de temps sous des tunnels et qu'on se voit peu, j'ai beaucoup de chance de vous avoir tous les quatre. Je vous aime.

**À mes amis du primaire, collègue et du lycée,** Charly, Emma, Jeanne, Laurane, Lucile et Nicolas, j'ai eu beaucoup de chance de grandir avec vous et de continuer mon chemin à vos côtés. Vous êtes des oreilles attentives et des soutiens inconditionnels, j'ai hâte de la suite de nos aventures de grands.

**À Justine et Swann,** les copains des bêtises. A tous les traquenards dans lesquels vous m'avez trainée, à toutes ces nuits où on aura peu dormi mais beaucoup ri, et à tous ces moments plus calmes où vous ne me tirez pas vers le bas. Vous êtes des amis authentiques.

**Aux plus marseillais de tous les angevins,** Thomas et Nathan, à tous ces millions de gagnés (enfin presque), à marmotte one notre piste favorite, à nos vacances endiablées avec la team festifête.

**Aux internes de Grenoble,** Albane, Benjamin, Coline, Elodie, Estelle, Florian, Jérémie, Léa, Maxime, Raphaël, Renan, Reuben, Romane et ZAC. Je n'aurais pas pu souhaiter avoir une meilleure équipe pour traverser cet internat. A nos folles soirées, nos colloqs, nos rendez-vous chez Pascal, nos moments passés à se plaindre, nos gardes et nos dégustations d'alcool en tout genre.

**Aux internes de Lyon Sud,** Agathe, Andréa, Arnaud, Léa, Matthieu, Pierre et Rita, c'est à ce semestre que j'ai décidé de revenir à Lyon tous les 6 mois, et c'est en grande partie grâce à vous



(pas merci pour les déménagements en revanche). En souvenir de ces délicieuses vacances à Montpellier, et à toutes celles à venir.

**Aux stars de Croix Rousse**, Agathe, Elma, Laura, Noémie et Stéphanie, à nos sorties ouistitis, à tous nos escapes games brillamment réussis sans jamais s'exciter, à ces repas légers partagés au restaurant ou ailleurs et à toutes ces soirées jeux où vous n'avez pas essayé d'assassiner Agathe ou moi. À cette belle amitié qui nous lie.

**Aux presque internes** Clément et Victor, à toutes ces heures passées à valoriser, la porte des jeux olympiques s'ouvre à nous. Continuez à sauter avant de réfléchir, c'est comme ça que je vous préfère.

**Aux cacahuètes**, Antonin, Arthur, Claire et Loïck. Vous n'êtes pas les plus malins, mais vous êtes certainement les plus drôles et mes préférés. Merci pour Pipo et Molo, le joli puzzle, le pilou et tous ces cadeaux que vous me faites régulièrement, vous me gâtez. D'ailleurs c'est un peu trop, vous pouvez arrêter. A toutes nos aventures au Lavandou et ailleurs, à toutes nos activités intelligentes, mais surtout à votre soutien sans faille quoiqu'il arrive depuis 10 ans.

**À Thomas**, je n'ai rien besoin d'ajouter à ce que je t'ai déjà dit, n'en déplaise aux curieux.

# TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	5
TABLE DES MATIÈRES .....	8
LISTE DES FIGURES .....	10
LISTE DES TABLEAUX .....	10
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	11
1 INTRODUCTION.....	13
1.1 L'antibiorésistance .....	13
1.1.1 Mécanismes de résistance et évolution.....	13
1.1.2 Bactéries multirésistantes, définition et épidémiologie .....	16
1.1.2.1 Définition internationale.....	16
1.1.2.2 En France, les bactéries multirésistantes et les bactéries hautement résistantes émergentes .....	16
1.1.2.3 Épidémiologie.....	18
1.2 Stratégies de contrôle de l'antibiorésistance .....	23
1.2.1 Bon usage des antibiotiques .....	23
1.2.2 Prévention de la diffusion.....	25
1.2.2.1 Vaccination.....	25
1.2.2.2 Précautions standard et complémentaires d'hygiène.....	25
1.2.2.3 Le cas particulier des BHRé .....	26
2 COMPARAISON DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGES NATIONALE ET LOCALE .....	31
2.1 Introduction.....	31
2.2 Matériel et méthodes.....	32
2.2.1 Lieu et période de l'étude .....	32
2.2.2 Objectif principal .....	32
2.2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion .....	33
2.2.4 Gestion d'un épisode de contagé au CHU GA .....	33

2.2.5	Différences entre les recommandations nationales et leur application au CHU GA.....	34
2.2.6	Constitution et exploitation de la base de données.....	38
2.2.7	Éthique.....	39
2.3	Résultats.....	40
2.4	Discussion.....	48
2.5	Conclusion.....	54
BIBLIOGRAPHIE.....		57
ANNEXES.....		63
SERMENT DE GALIEN.....		65

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Mécanismes de résistance à l'antibiotique .....	14
Figure 2 : Engrenage : de la surconsommation d'antibiotiques à l'impasse thérapeutique .....	15
Figure 3 : Proportion de souches résistantes en pourcentage au sein de l'espèce en 2022 pour le SARM (1), E. coli résistant aux C3G (2), K. pneumoniae résistant aux carbapénèmes (3), et l'ERG (4).....	20
Figure 4 : Évolution entre 2002 et 2022 de l'incidence des SARM et EBLSE .....	22
Figure 5 : Organisation de la lutte contre l'antibiorésistance.....	24
Figure 6 : Sélection des patients contacts pour l'analyse des conformités aux recommandations	43
Figure 7 : Répartition des patients en fonction du nombre de dépistages réalisés, contage à risque modéré de transmission .....	45
Figure 8 : Répartition des patients en fonction du nombre de dépistages réalisés, contage à risque élevé de transmission.....	45

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Comparaison des recommandations nationales et de leur application au CHU GA pour les patients contacts de BHRe à faible risque de transmission (isolement dès l'admission du porteur) .....	35
Tableau 2 : Comparaison des recommandations nationales et de leur application au CHU GA pour les patients contacts de BHRe à risque modéré de transmission (retard à la mise en place de l'isolement du porteur) .....	36
Tableau 3 : Comparaison des recommandations nationales et de leur application au CHU GA pour les patients contacts de BHRe à risque élevé de transmission (épidémie, au moins un cas de transmission secondaire) .....	37
Tableau 4 : Caractéristiques et détails des comorbidités (indice de Charlson) en fonction du statut porteur ou contact .....	40
Tableau 5 : Détails des germes et des résistances identifiés chez les porteurs de BHRe.....	42

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ABRI : *Acinetobacter baumannii* Résistant à l'Imipénème  
AES : Accident avec Exposition au Sang  
BLSE :  $\beta$ -Lactamase à Spectre Etendu  
BMR : Bactéries Multi-Résistantes  
BHRé : Bactéries Hautement Résistances émergentes  
C3G : Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> Génération  
C4G : Céphalosporines de 4<sup>ème</sup> Génération  
CDC : Centers for Disease Control and prevention  
CHU GA : Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes  
CPias : Centre d'appui pour la Prévention des infections associées aux soins  
CRAtb : Centre Régional en Antibiothérapie  
E-BLSE : Entérobactérie productrice de  $\beta$ -Lactamase à Spectre Etendu  
EARS-Net : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network  
ECDC : European Center for Disease prevention and Control  
EIQ : Ecart InterQuartile  
EMA : Equipe Multidisciplinaire d'Antibiothérapie  
EMH : Equipe Mobile d'Hygiène  
EOH : Equipe Opérationnelle d'Hygiène  
EPC : Entérobactéries Productrices de Carbapénémases  
EPI : Equipement de Protection Individuelle  
ERG : *Enterococcus faecium* Résistant aux Glycopeptides  
ESCMID : European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases  
EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing  
GAP : Global Action Plan  
GLASS : Global Antimicrobial Resistance and use Surveillance System  
GPIP : Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique  
HCSP : Haut Conseil de Santé Publique  
IBL : Inhibiteur des  $\beta$ -Lactamase  
IMP : Imipenemase  
IPP : Identifiant Permanent Patient  
KPC : *Klebsiella pneumoniae* Carbapénémase  
MDR : Multi-Drug Resistant

MPR : Médecine Physique et Réadaptation

NDM : New Delhi Métallo- $\beta$ -lactamase

OECD : Organisation de Coopération et de Développement Economiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PARC : *Pseudomonas aeruginosa* Résistant à la Ceftazidime

PCC : Précautions Complémentaires Contact

PDR : Pan Drug Resistant

PS : Précautions Standard

PRIMO : Prévention et contrôle de l'Infection en établissements Médico-sociaux et en soin de ville

RéPIA : Réseau de Prévention des Infections et de l'Antibiorésistance

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline

SF2H : Société Française d'Hygiène Hospitalière

SHA : Solution Hydro-Alcoolique

SLD : Soins Longue Durée

SPARES : Surveillance et Prévention de l'Antibiorésistance en Etablissement de Santé

SPF : Santé Publique France

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

VIM : Verona Integron-encoded Metallo- $\beta$ -lactamase

XDR : eXtensively Drug-Resistant

# **1 INTRODUCTION**

## **1.1 L'antibiorésistance**

### **1.1.1 Mécanismes de résistance et évolution**

La résistance des bactéries aux antibiotiques est un des enjeux prioritaires de santé publique au niveau mondial. Selon l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), un micro-organisme est défini comme résistant par un niveau d'activité antimicrobienne associé à une forte probabilité d'échec thérapeutique. A l'inverse, il est défini comme sensible par un niveau d'activité antimicrobienne associé à une forte probabilité de succès thérapeutique (1).

Des souches résistantes existent dans l'environnement, chez des bactéries plus ou moins pathogènes pour l'homme. Ces résistances sont dites naturelles, le gène les codant est porté par un chromosome et la souche est définie comme sauvage, la bactérie n'est pas sensible à la classe d'antibiotique sans y avoir été exposée auparavant (2).

La bactérie peut également évoluer et ne plus répondre à l'antibiotique auquel elle était précédemment sensible ; il s'agit du phénomène d'antibiorésistance. Ces bactéries antibiorésistantes deviennent plus difficiles à traiter, leur risque de propagation est augmenté et elles sont responsables de forme plus grave de maladie ainsi que d'un plus grand nombre de décès (3).

Le développement de l'antibiorésistance peut être le résultat de mutation génétique chez les différentes espèces bactériennes, faisant partie de leur évolution naturelle. Elle peut être également le fait d'une transmission de matériel génétique entre bactéries, le plus souvent sous la forme de plasmide ; on parle alors de résistance acquise. Mais l'apparition de l'antibiorésistance est en grande partie due au mésusage des antibiotiques, à leur utilisation excessive ou à des concentrations insuffisantes. La pression antibiotique exercée sélectionne les isolats résistants, favorisant leur prolifération et leur risque de propagation. La sélection se fait lors de l'utilisation thérapeutique des antibiotiques en santé humaine, mais aussi vétérinaire. La pollution environnementale par les antibiotiques participe également à la sélection de souches résistantes. L'organisation de la lutte contre l'émergence de l'antibiorésistance doit donc se faire sur une échelle globale, dans les domaines environnemental, humain et animal : c'est le principe de l'approche One Health (4).

Les bactéries développent différentes stratégies de résistance illustrées dans la Figure 1 : la modification de la cible à laquelle l'antibiotique se lie ; la réduction de concentrations de l'antibiotique par mécanisme d'efflux ou diminution de la perméabilité membranaire ; la sécrétion d'une enzyme capable de dégrader l'antibiotique (5),(6).

## Mécanismes de résistance à l'antibiotique

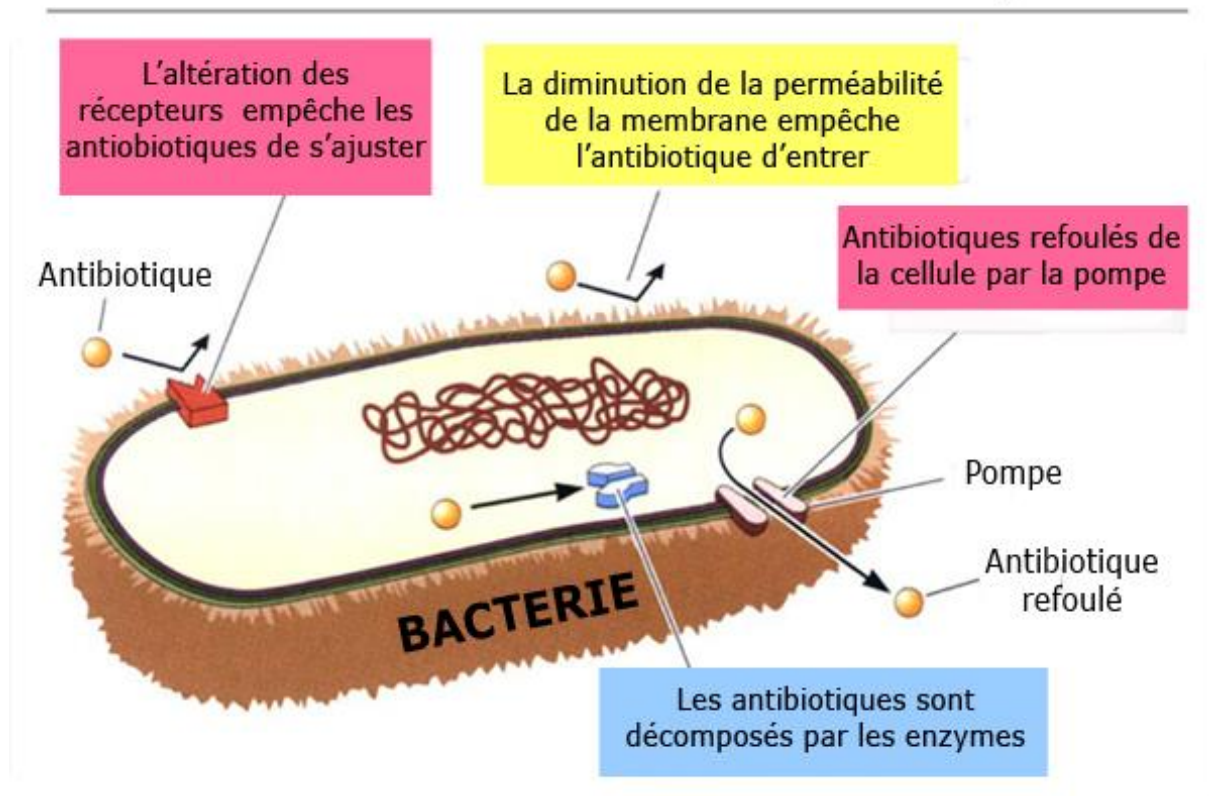


Figure 1 : Mécanismes de résistance à l'antibiotique [Source : <https://www.antibiotique.eu/le-fonctionnement-de-la-reacutesistance.html>, consultée le 12/08/2024]

Pour contourner ces résistances, de nouveaux antibiotiques ont été développés, ainsi que des inhibiteurs enzymatiques permettant d'inactiver les enzymes bactériennes capables de dégrader les antibiotiques. Un des exemples les plus répandus est la résistance à l'amoxicilline, pénicilline à large spectre de la famille des  $\beta$ -lactamines. La résistance enzymatique à l'amoxicilline par sécrétion de  $\beta$ -lactamase peut être contournée par l'ajout d'acide clavulanique, n'ayant pas d'activité anti-bactérienne propre mais capable de dégrader les  $\beta$ -lactamases.

Cependant, comme illustré sur la Figure 2, la mise en évidence de bactérie résistante à un antibiotique donné suit de seulement quelques années l'introduction de cet antibiotique sur le



marché. Après la résistance aux pénicillines sont apparues les résistances aux autres classes des  $\beta$ -lactamines, les céphalosporines (céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération, C3G et C4G) puis les carbapénèmes.

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

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

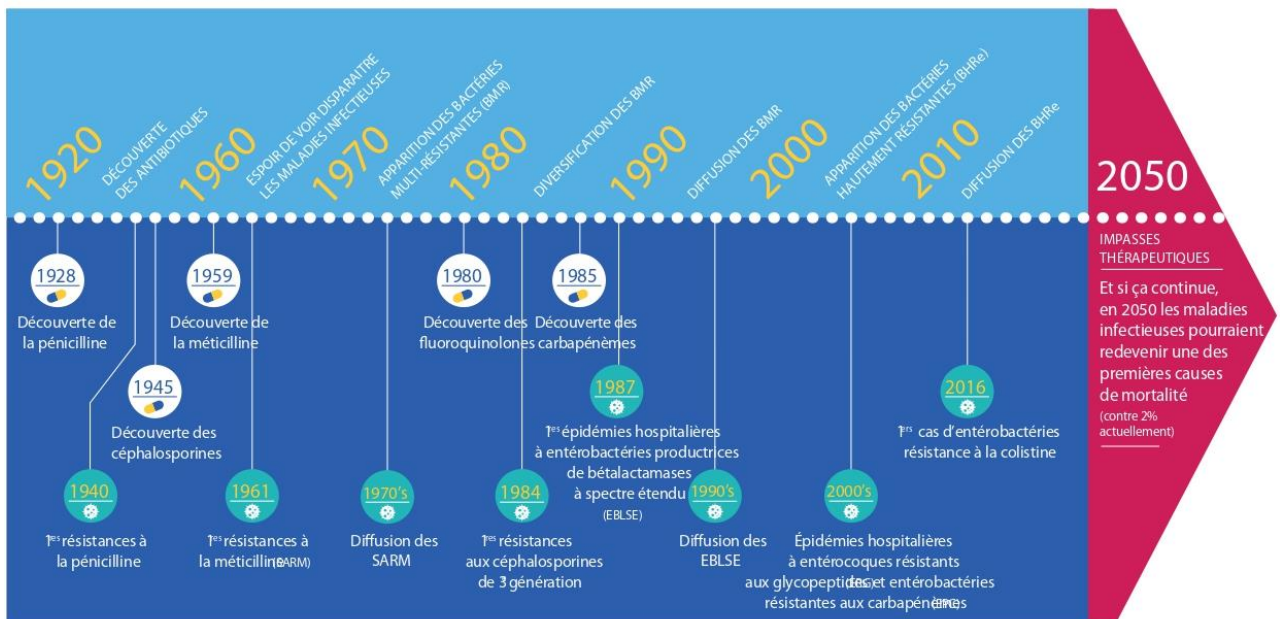


Figure 2 : Engrenage : de la surconsommation d'antibiotiques à l'impasse thérapeutique, [Source : Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable, Santé publique France: 2016, pp 2-3 ; Disponible sur : [https://www.anses.fr/fr/system/files/Plaquette\\_consommation\\_antibiotiques\\_resistance\\_antibiotiques\\_France2016.pdf](https://www.anses.fr/fr/system/files/Plaquette_consommation_antibiotiques_resistance_antibiotiques_France2016.pdf)]

La vitesse d'apparition de nouvelles souches résistantes est largement supérieure à celle de la découverte et à la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques. De plus, les bactéries peuvent cumuler plusieurs mécanismes de résistance, leur conférant une sensibilité diminuée à plusieurs famille d'antibiotiques. Ces bactéries sont dites multirésistantes (BMR). Dans certains cas, pour le moment rares, ces résistances s'étendent à toutes les classes d'antibiotiques disponibles, menant à l'impasse thérapeutique (7).

## 1.1.2 Bactéries multirésistantes, définition et épidémiologie

### 1.1.2.1 Définition internationale

En 2012, les centres européen et américain pour le contrôle et la prévention des maladies (European Center for Disease Prevention and Control [ECDC] et Centers for Disease Control and Prevention [CDC]) proposent pour la première fois une définition permettant de classer les bactéries en fonction de leur niveau de résistance (8). En effet, la grande disparité de définitions utilisées causait une confusion au sein de la communauté scientifique et des chercheurs, ne permettant pas de comparer les résultats d'une étude à une autre (9). Les définitions proposées permettent de distinguer trois groupes : les bactéries multi-résistantes (MDR, pour multidrug-resistant), les bactéries aux résistances élargies (XDR pour extensively drug resistant), en fonction du nombre de molécules auxquelles elles sont résistantes parmi plusieurs familles d'antibiotiques, et les bactéries pan-résistantes (PDR pour pan-drug resistant), résistantes à toutes les classes d'antibiotiques, responsables d'impasse thérapeutique lorsqu'elles sont impliquées dans des cas d'infection. Les résistances identifiées doivent être acquises, les souches sauvages naturellement résistantes ne rentrent pas dans ces définitions. Elles sont proposées dans un but épidémiologique, mais ne servent pas d'aide au choix de l'antibiotique à utiliser. En effet, la bactérie peut présenter de nombreuses résistances mais être facilement traitée en pratique. Ces définitions ont été révisées en 2021 (10).

### 1.1.2.2 En France, les bactéries multirésistantes et les bactéries hautement résistantes émergentes

Les BMR sont définies en France comme des bactéries présentant de nombreuses résistances par comparaison au phénotype sauvage de l'espèce auxquelles elles appartiennent (11). Les résistances de ces bactéries sont donc acquises. Cette définition rejoint celle de l'ECDC et du CDC, bien qu'elle ne prenne pas en compte le nombre de résistances acquises par la bactérie. Le terme BMR s'applique alors à toutes les bactéries ayant acquis au moins une résistance. Le terme XDR est peu utilisé, en dehors de la caractérisation de *Mycobacterium tuberculosis* (résistant à l'isoniazide, la rifampicine, aux fluoroquinolones et à au moins un aminoside de réserve).

La Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) a défini les souches de BMR devant faire l'objet d'une surveillance particulière, en raison de leur fréquence, de leur pouvoir pathogène et des difficultés de traitement qu'elles engendrent, de la facilité de transfert des gènes de résistance à d'autres bactéries, ainsi que de leur caractère commensal, augmentant le risque

potentiel de diffusion de la résistance au sein de la communauté (12). Ces bactéries sont le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), les entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamase à spectre élargi (E-BLSE), l'*Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème (ABRI) et le *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime (PARC) ou à l'imipénème associé à d'autres résistances. Toutes ces bactéries présentent une résistance aux  $\beta$ -lactamines, classe d'antibiotique la plus largement utilisée en thérapeutique. Le SARM et les E-BLSE sont responsables d'infections nosocomiales mais également communautaires. *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa* sont des espèces saprophytes, elles sont majoritairement responsables d'infections nosocomiales et peuvent être problématiques du fait de leur capacité à persister dans l'environnement.

Une catégorie de bactéries fait l'objet de recommandations spécifiques : les Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe). Elles sont définies comme étant des bactéries commensales du tube digestif, avec des mécanismes de résistance transférables entre bactéries. Deux types de BHRe sont définis : les Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC) et *Enterococcus faecium* Résistant aux Glycopeptides (ERG). Pour les EPC, la résistance aux carbapénèmes se fait par production d'une enzyme appelée carbapénémase, les autres mécanismes conférant à la bactérie une résistance aux carbapénèmes ne permettent pas de classer la bactérie comme BHRe. Le gène de résistance n'est pas porté par un chromosome mais par un plasmide, il est donc facilement transférable entre bactéries.

Plusieurs gènes de résistance codant pour une carbapénémase ont été identifiés, et sont répartis, selon la classification d'Ambler, dans les classes A, B et D (13). Cette classification a un intérêt clinique, le profil hydrolytique des enzymes diffère selon les classes identifiées, ayant une conséquence sur le choix du traitement. Leur répartition géographique est également différente (14).

Les carbapénémases de classe A ont pour représentant majoritaire l'enzyme KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapénémase). Cette classe a pour particularité d'avoir un spectre d'activité semblable à celui des BLSE, mais étendu vis-à-vis des carbapénèmes, cependant leur activité reste inhibée par les inhibiteurs des  $\beta$ -lactamases (IBL). Les associations telles que ceftaroline/avibactam ou aztréonam/avibactam restent donc efficaces.

Les carbapénémases de classe B, ou métallo-bêta-lactamases (MBL) comprennent les enzymes type imipénémase (IMP), Verona Integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase (VIM) ou New Delhi

Métallo- $\beta$ -lactamase (NDM). Les MBL hydrolysent toutes les  $\beta$ -lactamines, à l'exception de l'aztréonam auquel elles restent sensibles.

Les carbapénémases de classe D, ou oxacillinases, comprennent l'enzyme OXA-48 et ses dérivés. Elles hydrolysent les carbapénèmes, ne sont pas inhibées par les IBL, mais restent sensibles aux C3G et C4G.

La présence de carbapénémase peut être suspectée sur l'aspect de l'antibiogramme, et est confirmée par des tests enzymatiques, ou bandelettes d'immunochromatographie afin d'identifier la classe et le type d'enzyme.

Concernant la résistance de l'ERG, elle est portée par le gène van (15). Les différentes mutations se distinguent par différents degrés de résistance aux glycopeptides, de capacité de transfert et d'inductibilité. Les mutations les plus fréquentes et responsables d'épidémie sont vanA et vanB. La mutation vanA confère une résistance à tous les glycopeptides. La mutation vanB ne touche que la vancomycine, la teicoplanine restant sensible. La sélection de cette résistance vient probablement d'une surconsommation de vancomycine par voie orale aux Etats-Unis (16). Ces résistances portées par des transposons (éléments génétiques mobiles) fait craindre une transmission du gène van muté aux souches de SARM, qui engendrerait une difficulté de traitement accrue pour les *Staphylococcus aureus* résistants.

*Enterococcus faecalis* résistant aux glycopeptides, du fait de son faible potentiel épidémique, ne fait pas partie des BHRe.

Les BHRe peuvent être responsables d'infection, mais sont majoritairement retrouvées dans la flore digestive sans impact clinique pour les patients. Il s'agit de colonisation digestive, et le patient est dit porteur de BHRe. Les facteurs de risque d'acquisition d'une BHRe sont l'exposition préalable aux antibiotiques, les hospitalisations multiples, une longue durée de séjour hospitalier, la sévérité de la pathologie du patient et les procédures à risque (17),(18). Les séjours à l'étranger et l'hospitalisation à l'étranger sont également des facteurs de risque d'acquisition, l'épidémiologie n'étant pas la même selon le pays concerné (19).

### 1.1.2.3 Épidémiologie

Du fait de leur impact majeur sur la santé, les BMR font l'objet d'une surveillance épidémiologique dans la plupart des pays du monde. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que les infections par BMR étaient directement responsables de 1,27 millions de

décès en 2019 et contribuaient à 4,95 millions de décès au total (20). Le rapport de 2022 du système de surveillance de l’OMS appelé Global Antimicrobial Resistance and use Surveillance System (GLASS) (21) met en évidence un taux alarmant de prévalence de bactéries pathogènes, notamment une proportion médiane de 42% de bactériémie à *Escherichia coli* résistant aux C3G au sein de l’espèce et de 35% de bactériémie à SARM au sein de l’espèce sur 76 pays en 2020, toutes deux en augmentation en comparaison aux années précédentes. Les proportions de 2021 tendaient à diminuer (respectivement 41% et 32%), sans revenir à celles de 2019.

Concernant la résistance aux carbapénèmes, la proportion médiane de bactériémies à *Klebsiella pneumoniae* résistante au méropénème au sein de l’espèce était de 11% selon les données de 59 pays, avec une grande variabilité entre pays allant de 68% en Egypte à 0,7% en Australie.

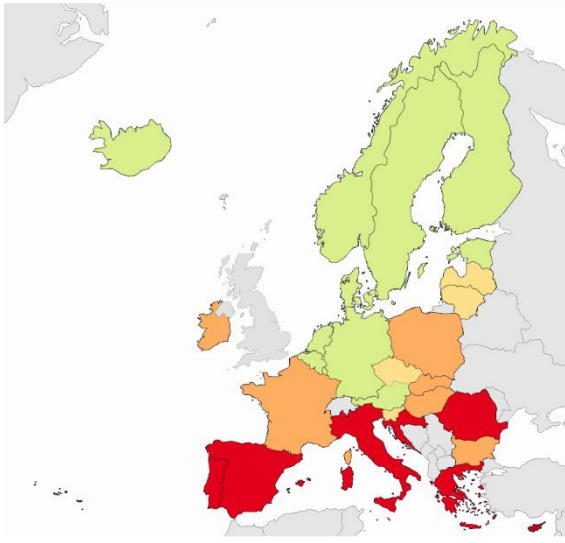
Le système de surveillance européen appelé European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), piloté par l’ECDC, a estimé le nombre d’infections à BMR pour l’année 2015 en Europe à 671 689. Ces infections ont été responsables de 33 110 morts attribuables, et 874 541 années de vie corrigées de l’incapacité (22). La mortalité attribuable aux EPC est supérieure à celle attribuable aux infections par entérobactéries sensibles (23), les patients infectés par EPC recevant plus souvent un traitement inapproprié (24).

Dans son rapport annuel pour l’année 2022, l’EARS-Net publie des proportions au sein de l’espèce de BMR inférieures à celles mondiales, bien que toujours préoccupantes (25). En 2022, la proportion de prélèvements invasifs à SARM était de 15,2% au sein de l’espèce et celui de bactériémie à *E. coli* résistant aux C3G de 14,3% au sein de l’espèce. Ces proportions étaient en constante diminution depuis 2018.

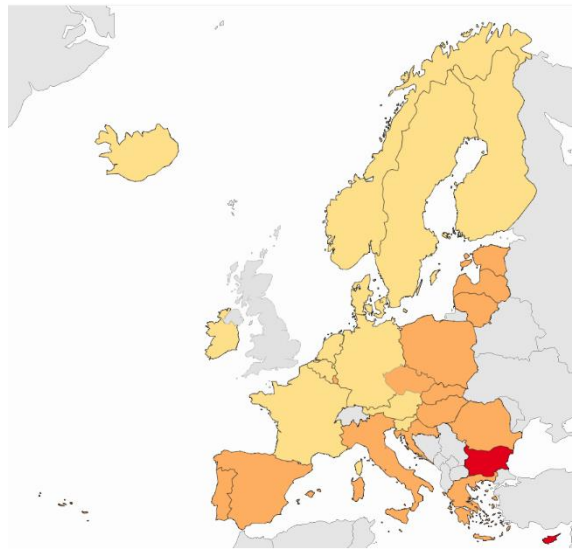
Concernant les BHRe, les proportions de prélèvements invasifs à *K. pneumoniae* résistant aux carbapénèmes et à ERG au sein de l’espèce étaient respectivement de 10,9% et 17,6%. Ces taux étaient eux en constante augmentation depuis 2018.

Comme illustré dans la Figure 3, il existe une variabilité, tous prélèvements confondus, des proportions de BMR et BHRe entre les différents pays européen. Les pourcentages les plus bas sont observés dans les pays du nord, alors que les plus élevés sont observés dans les pays du sud et de l’est de l’Europe.

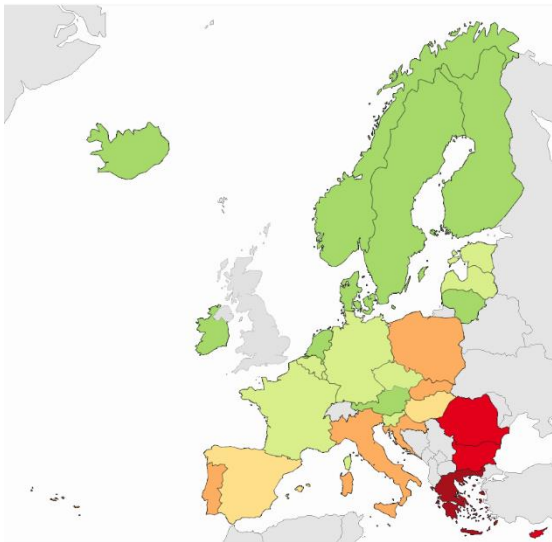
(1)



(2)



(3)



(4)

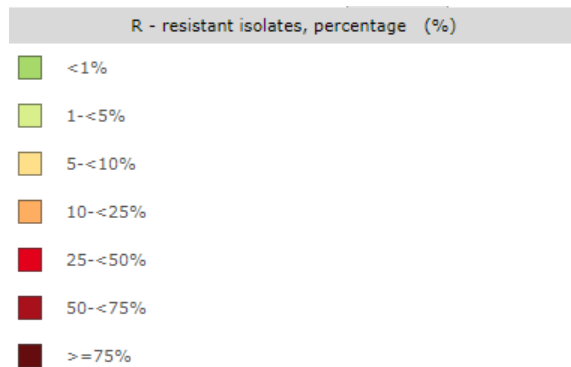
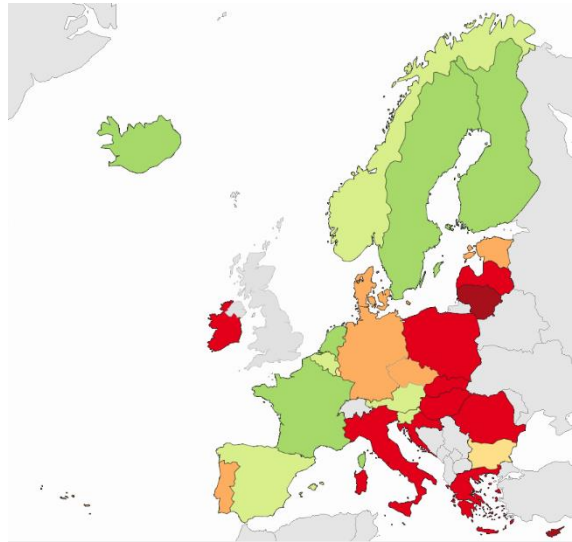


Figure 3 : Proportion de souches résistantes en pourcentage au sein de l'espèce en 2022 pour le SARM (1), *E. coli* résistant aux C3G (2), *K. pneumoniae* résistant aux carbapénèmes (3), et l'ERG (4), [Source : <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>, consultée le 19/08/2024]

En France, la surveillance de ces bactéries est assurée par Santé Publique France (SPF) via le réseau de prévention des infections et de l'antibiorésistance (RéPIA). Deux missions concernent la surveillance de l'antibiorésistance : la mission de prévention et contrôle de l'infection en établissements médico-sociaux et en soins de ville (PRIMO), et la mission de surveillance et prévention de l'antibiorésistance en établissement de santé (SPARES). Cette dernière prend la suite du réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN) arrêté en 2018. De plus, un système de signalement aux autorités sanitaires via la plateforme en ligne e-sin est disponible pour déclarer toute découverte de BHR par les professionnels de santé en établissement de soins.

En 2019, le nombre d'infections à BMR a été estimé à plus de 103 000, et le nombre de décès à 4480 (26). Le rapport de la mission SPARES de l'année 2022 révèle des proportions de bactériémie à SARM de 10,6% au sein de l'espèce, et à *E. coli* résistant aux C3G de 9,5% au sein de l'espèce, tous deux inférieurs aux taux européens (27).

L'incidence des SARM et E-BLSE dans les établissements de santé depuis 2002 est représentée sur la Figure 4. Depuis plus de 20 ans, l'incidence des SARM en France diminue d'année en année. Cependant, celle des E-BLSE a augmenté jusqu'en 2016 avant de diminuer puis de se stabiliser à partir de 2018. A noter que la méthode de surveillance a changé à partir de 2018, lors du changement entre RAISIN et SPARES.

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

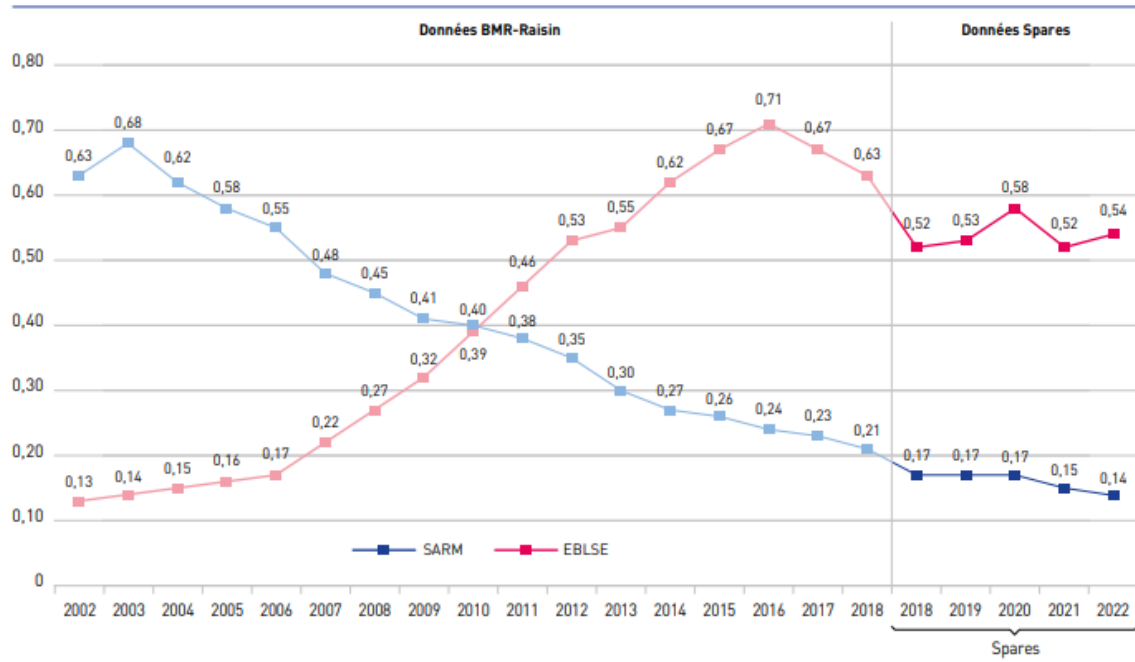


Figure 4 : Évolution entre 2002 et 2022 de l'incidence des SARM et EBLSE [Source : surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Mission Spares. Résultats 2022 p.53, Disponible sur : [Surveillance de la consommation d'antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Mission Spares \(santepubliquefrance.fr\)](#)]

Concernant les BHRé, 2,2% des souches de *K. pneumoniae* retrouvées (tous prélèvements confondus) sont résistantes à l'ertapénème, et 0,8% des souches d'*E. faecium* sont résistantes aux glycopeptides. Ces souches sont responsables respectivement de 2,4% et 0,3% des bactériémies à *K. pneumoniae* et à *E. faecium*.

En plus de la morbidité et mortalité engendrées par ces infections, l'antibiorésistance a un impact économique important. Le coût mondial de l'antibiorésistance pourrait s'élever à 100 000 milliards de dollars (28). En 2019, le CDC estimait le coût attribuable à l'antibiorésistance aux Etats-Unis à 55 milliards de dollars par an (29). En Europe, l'ECDC et l'organisation de coopération et de développement économiques (OECD) estiment ce coût à 11,7 milliards par an (30). En France, une étude a estimé le coût total de l'antibiorésistance à 109,3 millions d'euros. Ce chiffre pourrait atteindre 287,1 million d'euros en prenant en compte les traitements antibiotiques en médecine de ville (31).



## 1.2 Stratégies de contrôle de l'antibiorésistance

### 1.2.1 Bon usage des antibiotiques

Pour limiter le développement de nouvelles résistances, deux stratégies principales ont été mises en place : le bon usage des antibiotiques et la prévention des infections. La politique de bon usage des antibiotiques vise à une utilisation raisonnée de ces derniers. Au niveau mondial, 158 pays ont mis en place un plan d'action national contre la résistance des micro-organismes en accord avec le Global Action Plan (GAP) proposé par l'OMS.

La France est le 4<sup>ème</sup> pays le plus consommateur d'antibiotiques en Europe. Le ministère de la santé a établi un guide sur la stratégie nationale de prévention des infections et de l'antibiorésistance avec, parmi ses objectifs, la réduction de 25% de consommation d'antibiotiques à l'horizon 2025 (32). La stratégie de lutte contre l'antibiorésistance s'organise ensuite au niveau régional, sous la responsabilité des Agences Régionales de Santé (ARS), comme illustré sur la Figure 5. Elles sont aidées des Centres Régionaux en Antibiothérapie (CRAtb), qui ont une mission d'expertise et d'appui dans les établissements de santé, médico-sociaux et en ville. Ces centres assurent également la coordination et l'animation des équipes multidisciplinaires en antibiothérapie (EMA), réseaux de professionnels de santé en charge de la mise en place des programmes de bon usage d'antibiothérapie. Ces EMA ont notamment une activité de conseil et de consultation, et peuvent apporter leur appui aux référents antibiotiques des établissements de santé. En parallèle, les CRAtb travaillent en synergie avec les Centres d'appui pour la Prévention des infections associées aux soins (CPias), qui coordonnent les Equipes Opérationnelles et Mobiles d'Hygiène (EOH et EMH).

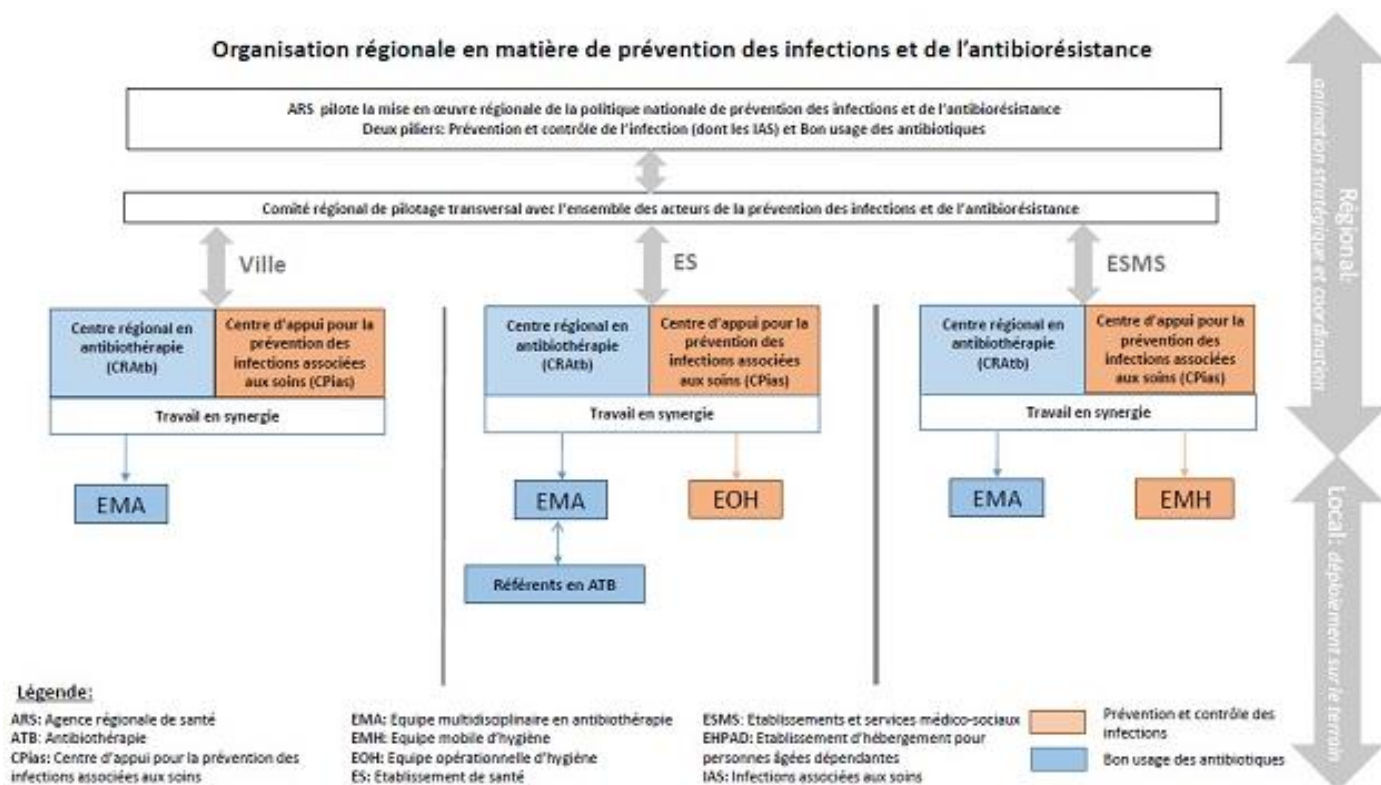


Figure 5 : Organisation de la lutte contre l'antibiorésistance [Source : Prévention des infections et de l'antibiorésistance à l'échelle régionale - Ministère du travail, de la santé et des solidarités (sante.gouv.fr)]

En pratique, la délivrance d'antibiotiques se fait maintenant obligatoirement sur prescription. De larges campagnes d'information auprès des prescripteurs ont été menées sur les indications de l'antibiothérapie, notamment l'absence d'indication de prescription pour les infections hivernales la plupart du temps d'origine virale. Lorsque la bactérie responsable de l'épisode infectieux est identifiée, le choix de l'antibiotique doit se porter sur celui au spectre le plus étroit permettant de traiter l'épisode. La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) ainsi que le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) ont proposé de nouvelles recommandations en 2021 concernant la réduction du temps de traitement antibiotique pour les infections courantes, non compliquées et dont l'évolution est favorable (33).

La recherche se porte aujourd'hui sur des alternatives à l'antibiothérapie, notamment les bactériophages, virus capables d'infecter et de tuer les bactéries, qui peuvent être utilisés en santé humaine (34).

## 1.2.2 Prévention de la diffusion

### 1.2.2.1 Vaccination

L'autre stratégie principale contre le développement de l'antibiorésistance est la stratégie de prévention des infections. En effet, la diminution du nombre d'infection et la prévention de la diffusion de bactéries résistantes permettraient de limiter la consommation d'antibiotiques et donc l'émergence de résistances. Un des moyens de prévention efficace à ce jour est la vaccination. Certains vaccins ciblant des bactéries sont déjà disponibles comme les vaccins contre le *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* de type b ou *Neisseria meningitidis*. D'autres sont actuellement en cours de développement (35). Cependant, le développement de vaccin antibactérien peut poser des difficultés. Les bactéries sont des organismes plus complexes à cibler que les virus et possèdent souvent une variété d'antigènes dont le potentiel immunogène et la capacité à provoquer une réponse immune pérenne sont peu connus (36).

### 1.2.2.2 Précautions standard et complémentaires d'hygiène

La prévention de la diffusion de bactéries résistantes se fait également par le respect de règles d'hygiène permettant d'éviter les transmissions d'un individu colonisé ou infecté à un autre. Les établissements de santé sont un lieu de forte prévalence de BMR et de BHR. La promiscuité des patients ainsi que le fait d'être pris en charge par la même équipe soignante peut favoriser la transmission croisée. Celle-ci peut se faire par contact direct d'homme à homme, souvent manuportée ou par contact indirect, transmission par l'intermédiaire d'une surface ou de matériel partagé entre patients. Les professionnels de santé doivent respecter les précautions standard d'hygiène (PS), qui s'appliquent pour tout soin, en tout lieu, pour tous les patients quel que soit leur statut infectieux. La SF2H a publié un guide, révisé en 2017, détaillant les 6 piliers des PS : l'hygiène des mains, le port d'équipement de protection individuelle (EPI), l'hygiène respiratoire, la prévention des accidents avec exposition au sang (AES) ou tout produit biologique d'origine humaine, la gestion des excréta et la gestion de l'environnement (37). Parmi ces précautions, l'hygiène des mains est la mesure la plus importante à respecter. Son efficacité pour réduire la transmission croisée a été démontrée dans de nombreuses études (38). La mise en place de solutions hydro-alcooliques (SHA) dans les hôpitaux est une des mesures ayant permis la diminution de l'incidence du SARM en France (39). S'ajoutent aux précautions standard, selon le statut infectieux du patient, les précautions complémentaires d'hygiène. Selon le mode de transmission des micro-organismes, plusieurs types de précaution

peuvent s'appliquer : précautions complémentaires gouttelettes, air ou contact. Elles peuvent également s'additionner. Ces précautions permettent une vigilance accrue vis-à-vis de la prise en charge des patients et recommandent le port d'EPI supplémentaires en fonction des voies de transmission. Concernant la prévention de la transmission des BMR et des BHRe, les précautions complémentaires contact s'appliquent le plus souvent (12).

### 1.2.2.3 Le cas particulier des BHRe

A ce jour, il n'existe pas de recommandation internationale concernant la prévention de la diffusion des BHRe. Différentes stratégies ont été mises en place dans le monde, mais la supériorité en termes d'efficacité de prévention du risque infectieux entre ces stratégies n'est pas connue.

Aux Etats-Unis, le CDC a publié en 2014 le « Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) Control and Prevention Toolkit » (40). Ce guide décrit les principales mesures de prévention de la diffusion de KPC, enzyme majoritairement responsable de la résistance aux carbapénèmes au sein des entérobactéries aux Etats-Unis. Dans ce guide, il est recommandé de mettre en place une surveillance active lors de l'identification de prélèvements cliniques positifs à KPC dans l'établissement concerné ou dans un des établissements du même secteur géographique. Cette surveillance consiste en l'évaluation de la prévalence du portage de KPC pendant une à deux semaines en réalisant le dépistage d'un patient sur trois sélectionné parmi un échantillon représentatif, comprenant des patients de gériatrie et d'unité de soins intensifs. Il est également recommandé d'inclure des patients admis aux urgences avant leur hospitalisation, venant d'autres établissements de santé ou de maison de repos dans cette surveillance. Les patients identifiés porteurs de KPC doivent être placés en précautions contact le plus rapidement possible. Il est également recommandé de dépister les patients hospitalisés dans le même service qu'un porteur hebdomadairement, de dépister tous les patients entrants, et tous les patients avant leur transfert. Le nombre de dépistages à réaliser pour arrêter le suivi des patients porteurs et contacts ainsi que leur identification informatique en cas de réadmission ne sont pas décrits dans ce guide.

En Europe, l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) a publié en 2014 des recommandations concernant la prévention de la diffusion des bactéries à Gram négatif multirésistantes (41), approuvées par les sociétés italiennes, brésiliennes,

espagnoles, indiennes et colombiennes. Ces recommandations sont différentes selon si la situation épidémiologique est endémique ou épidémique. Une situation est endémique si les admissions des patients colonisés ou infectés posent des problèmes constants. Elle est épidémique s'il est observé une augmentation inhabituelle ou inattendue des cas d'infection.

Concernant les mesures de prévention décrites lors de la mise en évidence de souches de *K. pneumoniae* BMR endémiques, il est recommandé de prendre en charge les patients porteurs en précautions contact et en chambre individuelle. Il est recommandé que les professionnels de santé portent des gants et une blouse dès l'entrée de la chambre lors de la prise en charge de ces patients. Il est recommandé d'ajouter des alertes informatiques pour identifier les patients porteurs, et d'organiser leur dépistage et leur prise en charge en précautions contact en cas de réadmission.

Concernant les mesures de prévention décrites lors de la mise en évidence de souches de *K. pneumoniae* BMR épidémiques, les mêmes précautions que celles décrites pour les souches endémiques s'appliquent. En plus de celles-ci, il est recommandé de mettre en place un programme de dépistage et de mise en place de précautions contact. En cas d'hospitalisation de plusieurs porteurs dans le même service, il est recommandé de les prendre en charge dans un secteur dédié, par des professionnels de santé dédiés. La fréquence de ces dépistages est à adapter à la prévalence locale de la bactérie concernée et au risque de colonisation du patient. Les dépistages sont à organiser à l'admission pour les patients à haut risque de colonisation, ou à l'admission dans une unité à haut risque telle que l'hématologie, l'oncologie ou les unités de soins intensifs, en accord avec les données locales d'incidence et de prévalence. Des dépistages périodiques (hebdomadaires) peuvent être recommandés pour les patients à haut risque d'être porteur du fait du type de service dans lequel ils sont hospitalisés, d'un traitement antibiotique prolongé, d'une pathologie sous-jacente, d'une hospitalisation de longue durée, de la présence de matériel et de la nécessité de pratiquer une chirurgie.

En France, les BHRé ont fait l'objet d'un guide de recommandations spécifiques rédigé par le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) en 2013, et réactualisé en 2019 (42). En effet, l'identification et la prise en charge des patients porteurs de BHRé et de leurs contacts sont nécessaires compte tenu du risque de santé publique encouru en cas de dissémination de ces bactéries dans la population. Ces recommandations sont résumées dans le tableau en Annexe 1. Le patient porteur, chez lequel une BHRé a été identifiée dans un prélèvement rectal ou dans un prélèvement clinique, est à prendre en charge en précaution complémentaire contact (PCC), en chambre individuelle, par du personnel dédié. Il est recommandé de continuer de réaliser des

dépistages au porteur, son statut pouvant être annulé si au moins 5 dépistages consécutifs reviennent négatifs sur une période d'au moins un an. En plus des porteurs, il est recommandé de réaliser un dépistage à l'admission des patients ayant été hospitalisés au moins 24 heures à l'étranger dans les 12 derniers mois, ainsi que des patients transférés d'un établissement de santé français. Il est possible de réaliser un nouveau dépistage plusieurs jours après le premier si celui-ci revient négatif. Il est également recommandé de dépister les patients résidant à l'étranger ou ayant séjourné à l'étranger depuis moins de 3 mois. Il n'est cependant pas recommandé de réaliser des dépistages systématiques aux patients admis dans des unités à risque, type réanimation, hématologie ou transplantation.

Les patients porteurs sont susceptibles de générer des patients contacts, qui sont définis comme étant les patients pris en charge par la même équipe paramédicale. La prise en charge des patients contacts et le nombre de dépistages à réaliser sont dépendants de la situation épidémiologique, dont découle 3 niveaux de risque de transmission : faible, si le patient porteur est en PCC dès son admission, modéré s'il y a eu un retard à la mise en place des PCC et élevé si une transmission secondaire a été identifiée. En cas de transmission secondaire, la situation devient épidémique. Quel que soit le niveau de risque, les patients contacts sont toujours pris en charge dans le service d'hospitalisation uniquement en respectant les PS.

Les patients contacts sont dépistés hebdomadairement tant qu'ils sont pris en charge par la même équipe soignante que le porteur, il s'agit de dépistages en exposition. Puis ils seront dépistés une, deux ou trois fois, selon le niveau épidémiologique, à partir du moment où ils ne sont plus pris en charge par la même équipe soignante, il s'agit de dépistages hors exposition. Leur suivi s'arrête à l'issue de ces dépistages s'ils reviennent tous négatifs.

Le portage de BHRé est digestif, leur recherche se fait par écouvillonnage rectal. Il est recommandé d'effectuer la recherche par Polymerase Chain Reaction (PCR), réalisée en laboratoire, et de confirmer un résultat positif par culture.

Pour les patients contacts à risque de transmission faible et modéré, il n'est pas recommandé d'insérer d'alerte informatique les identifiant, leur réadmission se fait en respectant les PS. Cependant, la prise en charge d'un patient contact transféré dans une autre unité ou dans un autre établissement et identifié lors d'un épisode à risque modéré de transmission se fera en PCC. Il est recommandé d'identifier les patients contacts d'une épidémie n'ayant pas eu 3 dépistages négatifs hors exposition et les patients porteurs, en insérant une alerte informatique dans leur dossier. Ces alertes permettent la mise en place des PCC en cas de réadmission et la réalisation des dépistages restants, permettant d'annuler leur statut. Le suivi des patients

porteurs et contacts de BHRe et la réalisation de dépistages permettent d'identifier une potentielle transmission secondaire et de limiter la diffusion d'une épidémie.

D'autres pays ont mis en place des recommandations de prise en charge, de suivi et de dépistage des patients porteurs et contacts de BHRe, qui présentent certaines différences avec les recommandations françaises. Ci-dessous sont développées les exemples de recommandations mises en place dans 2 pays, Israël et l'Irlande.

Israël connaît depuis 2006 des épidémies successives à EPC. En 2007, des mesures pour contenir ces épidémies ont été mises en place (43). Concernant les EPC, le suivi effectué est le même que celui réalisé en France : seules les bactéries résistantes aux carbapénèmes grâce à la production d'une carbapénémase sont concernées. Les patients porteurs sont à prendre en charge en respectant les précautions complémentaires contact, dans un secteur dédié et avec une équipe dédiée. Les conditions de levée d'alerte sont cependant différentes : il est recommandé d'attendre au moins 3 mois après le dernier dépistage positif, et de réaliser au minimum 3 dépistages négatifs avec au minimum 7 jours entre le premier et le troisième dépistage avant de lever le statut de porteur. Les autres patients à cibler et à dépister à l'admission sont les patients ayant été hospitalisés à l'étranger, les patients transférés d'établissements de soins (hôpital, maison de repos) ou d'une unité à haut risque, ainsi que les patients ayant résidé dans une structure de soin durant les 6 derniers mois. Les unités à haut risque sont les unités de soins intensifs, d'hématologie, d'oncologie, de transplantation d'organes solides ou transplantation de cellules souches hématopoïétiques, de pédiatrie ainsi que les unités accueillant des enfants prématurés.

La définition de contact est similaire à celle française, elle concerne les patients dont la prise en charge a été réalisée par la même équipe paramédicale. Il est recommandé de les dépister 24 heures après la découverte d'un porteur et de répéter les dépistages si le premier revient négatif, sans précision sur le nombre de dépistages à réaliser.

En Irlande, les recommandations sont spécifiques du micro-organisme identifié (44),(45). Le patient porteur de BHRe doit être pris en charge en chambre individuelle, en respectant les précautions complémentaires de type contact, par un personnel dédié si possible. Il n'est pas nécessaire de dépister à nouveau les patients porteurs au cours de leur hospitalisation. Pour les patients porteurs d'ERG, leur temps de portage est celui de la durée de l'hospitalisation. Pour

les patients porteurs d'EPC, la levée de leur alerte doit faire l'objet d'une évaluation de risque par l'équipe de prévention du risque infectieux.

Une recherche d'ERG et d'EPC est recommandée à l'admission chez les porteurs déjà identifiés au cours d'une précédente hospitalisation, les patients transférés d'un autre établissement de santé, irlandais ou étranger ainsi que les patients contacts de porteurs pendant un épisode épidémique. Pour les patients admis dans des unités à risque (soins intensifs, hématologie, oncologie, transplantation), il est recommandé de réaliser, en plus d'un dépistage rectal à l'admission, des dépistages hebdomadaires. Il est recommandé de réaliser un dépistage, à la recherche d'EPC uniquement, chez les patients ayant été admis pendant plus de 48 heures dans un établissement de santé irlandais ayant signalé une épidémie d'EPC dans les 12 derniers mois ainsi que tous les patients ayant séjourné dans un établissement de santé d'un pays étranger au moins 48 heures au cours des 12 derniers mois.

Les patients contacts sont définis comme les patients hospitalisés dans la même unité ou pris en charge par les mêmes professionnels de santé. Ils sont également à dépister hebdomadairement sans plus de précision sur le nombre de dépistages à réaliser. En cas d'épidémie, les dépistages sont hebdomadaires jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'identification de nouveaux cas.



## **2 COMPARAISON DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGES NATIONALE ET LOCALE**

### **2.1 Introduction**

Les Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe) sont un problème de santé publique. Deux types de BHRe sont définis : les Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC) et *Enterococcus faecium* Résistant aux Glycopeptides (ERG). Avant 2001, 99,9% des souches d'entérobactéries au niveau mondial étaient sensibles aux carbapénèmes. En 2019, il était estimé que 4,5% des entérobactéries étaient résistantes aux carbapénèmes. En Europe, on observe un gradient nord-sud avec une prévalence de *K. pneumoniae* retrouvées dans des prélèvements cliniques inférieure à 1% en Scandinavie, et dépassant 50% en Grèce. Concernant les ERG, les pays de l'est sont les plus atteints, avec une prévalence dépassant 25% (46). En France, la diffusion des BHRe se fait sur des modes sporadiques ou épidémiques, limitée au sein des établissements de santé. Une surveillance des cas impliquant au moins une BHRe a été mise en place par Santé publique France via un signalement effectué sur la plateforme e-SIN par les établissements de santé. En 2022, 2487 signalements ont été recensés. Ce nombre est en augmentation constante depuis 2012, en dehors des années 2020 et 2021 pendant lesquelles le chiffre a été impacté par la crise COVID-19 (47).

En cas d'infection par ces bactéries, l'arsenal antibiotique disponible est très restreint, parfois même inexistant. La maîtrise de la diffusion des BHRe repose sur une double stratégie : la réduction de la prescription des antibiotiques, permettant de diminuer l'antibiorésistance, et la prévention de la diffusion à partir des patients porteurs. Le suivi des patients porteurs et des patients contacts est ainsi nécessaire, l'objectif étant de limiter la transmission croisée. Un patient porteur est défini comme un patient chez lequel on retrouve une BHRe dans un prélèvement clinique, il s'agit alors d'une infection ; ou dans un dépistage rectal, on parle dans ce cas de colonisation. Un patient contact est défini comme un patient exposé à un cas, c'est-à-dire un patient pris en charge en hospitalisation hors consultation par la même équipe soignante qu'un cas. Du fait de la capacité de transfert élevée des plasmides entre bactéries, une transmission secondaire sera objectivée si un patient contact acquiert la même enzyme de résistance qu'un patient porteur, quelle que soit la bactérie qui la porte. On parle alors de cas secondaire. Une épidémie est définie à partir de 2 cas de porteurs (un cas index et un cas secondaire).

Actuellement, les recommandations françaises préconisent pour les patients contacts entre 1 et 3 dépistages négatifs, selon la situation épidémiologique et le niveau de risque de transmission, à une semaine d'intervalle et en dehors de toute exposition au porteur afin de pouvoir ainsi exclure toute transmission croisée. Cependant, peu de patients restent hospitalisés suffisamment longtemps pour être dépistés plusieurs fois, il n'est pas toujours possible de les dépister hors exposition et la gestion individuelle des contacts est lourde quand un grand nombre de patients contacts est identifié. Au CHU Grenoble Alpes (CHU GA), depuis de nombreuses années, l'équipe d'hygiène hospitalière demande 3 dépistages pour les patients contacts, quel que soit la situation épidémiologique. Les dépistages débutent dès la mise en isolement adapté du porteur. La stratégie choisie au CHU GA a pour intérêt principal d'homogénéiser le message communiqué aux services de soin. A ce jour, l'efficacité des 2 stratégies pour prévenir les transmissions nosocomiales n'est pas connue.

L'objectif principal de cette étude était de comparer la stratégie de dépistage du CHU GA à la stratégie nationale et déterminer si elles étaient équivalentes en termes de réalisation effective. Les objectifs secondaires étaient de comparer le délai entre la découverte du patient porteur et la levée d'alerte des patients contacts au CHU GA en comparaison de l'application des recommandations nationales, et de comparer le nombre et le moment (en exposition ou hors exposition) des dépistages permettant l'identification d'une transmission secondaire entre la stratégie de dépistage du CHU GA et la stratégie nationale.

## **2.2 Matériel et méthodes**

### **2.2.1 Lieu et période de l'étude**

Une étude rétrospective a été réalisée au CHU GA, hôpital universitaire français de 1989 lits et places, comptabilisant plus de 460 000 journées d'hospitalisation en 2022. Depuis 2019, entre 18 et 64 nouveaux patients porteurs de BHRé ont été découverts par an au CHU GA. L'étude a porté sur la cohorte de patients porteurs identifiés au CHU GA et de patients contacts hospitalisés pendant 5 années, entre le 01/01/2019 et le 31/12/2023. Les données concernant les décès ainsi que les dépistages ont été recueillies jusqu'en juillet 2024.

### **2.2.2 Objectif principal**

Un total de 3 dépistages espacés d'au moins 7 jours après la date de mise d'alerte pour les patients contacts a été considéré comme conforme aux recommandations du CHU GA. La

conformité aux recommandations nationales a été définie comme partielle lorsque les patients bénéficiaient de 2 ou 3 dépistages hors exposition (en fonction du niveau de risque), et totale lorsqu'au moins un dépistage en exposition avait été réalisé quand cela était possible, en plus des 2 ou 3 dépistages hors exposition. La conformité partielle aux recommandations nationales permet de lever l'alerte des contacts. Un dépistage est réalisé en exposition lorsque le patient porteur est toujours pris en charge par la même équipe soignante que le patient contact, et hors exposition lorsque les 2 patients ne sont plus pris en charge par la même équipe soignante. La comparaison de la proportion de conformité aux recommandations du CHU GA à la proportion de conformité aux recommandations nationales a permis d'évaluer l'équivalence des deux stratégies concernant la prévention du risque de transmission.

### **2.2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion**

Tous les patients identifiés porteurs et contacts entre le 01/01/2019 et le 31/12/2023 ont été inclus. Les patients porteurs non hospitalisés et les patients s'opposant à l'utilisation de leurs données dans le cadre de la recherche ont été exclus.

### **2.2.4 Gestion d'un épisode de contagion au CHU GA**

L'identification d'un porteur et de ses contacts a généré un épisode de contagion, donnant lieu à la mise en place de précautions d'isolement et à l'organisation de dépistages selon la politique de l'établissement. Au CHU GA, le suivi des patients contacts de BHRé identifiés dans le cadre de retard à la mise en place de l'isolement ou d'épidémie est effectué par le service d'hygiène hospitalière. Pour chaque épisode, le ou les porteurs ainsi que les contacts générés ont été extraits du dossier de soins informatique Easily et ajoutés dans un outil de suivi des dépistages (tableur Excel). Le service a été prévenu du statut du patient porteur, l'a pris en charge en chambre individuelle et a mis en place l'isolement. Une alerte informatique a été insérée dans le dossier de soins informatique du porteur et des patients contacts, précisant les modalités de prise en charge, le nombre de dépistage à effectuer ainsi que le type de bactérie et de résistance. Si le patient était transféré dans un autre établissement de soin, l'information de son contagion était communiquée à l'établissement d'aval.

### **2.2.5 Différences entre les recommandations nationales et leur application au CHU GA**

Les différences entre les recommandations nationales et leur application au CHU GA sont décrites, pour chaque niveau de risque, dans les tableaux 1, 2 et 3. En résumé, au CHU GA, les patients porteurs et isolés dès l'admission dans le service ne génèrent pas de contact à suivre (situation à faible risque de transmission). Dans les situations à risque modéré et élevé de transmission, seul le contact qui était voisin de chambre d'un porteur est placé en isolement à la découverte du porteur au CHU GA, alors que les recommandations nationales préconisent les précautions standard (PS) pour les contacts lors de l'épisode de contagion et un isolement lors de leur transfert. Pour le risque de transmission élevé, l'isolement est également demandé lors de leur réhospitalisation. Au CHU GA, tous les patients contacts sont dépistés 3 fois à intervalle minimum d'une semaine, à partir de la date d'hospitalisation en chambre individuelle et mise en place de l'isolement du patient porteur. Cette date est définie comme la date de mise en place de l'alerte. Pour le patient porteur, l'isolement consiste en la mise en place des précautions complémentaires contact renforcé (PCC) qui comportent une hospitalisation en chambre individuelle, le port d'une surblouse à manches longues pour tout soin entraînant un contact avec le patient ou sa literie, ainsi que l'individualisation du matériel de soin. Le port de gants était systématique jusqu'en novembre 2020 alors qu'il a été stoppé en 2009 dans les recommandations nationales. Selon les recommandations nationales, un dépistage hebdomadaire est réalisé en présence du patient porteur (dépistage dit en exposition), puis 1 à 3 dépistages à intervalle minimum d'une semaine à partir de la date de fin d'exposition sont recommandés (dépistage dit hors exposition). La date de fin d'exposition est définie comme la date à laquelle les patients contacts et porteurs ne sont plus pris en charge par la même équipe soignante (date de sortie ou transfert du patient porteur ou du patient contact). Enfin, une alerte informatique est insérée au CHU GA dans le dossier des patients porteurs et des patients contacts au cours d'un épisode à risque modéré et élevé de transmission. Au niveau national, il est recommandé d'insérer une alerte informatique dans le dossier de soin d'un patient porteur, et d'un patient contact au cours d'un épisode à risque élevé de transmission.

*Tableau 1 : Comparaison des recommandations nationales et de leur application au CHU GA pour les patients contacts de BHRe à faible risque de transmission (isolement dès l'admission du porteur)*

<b>Recommandations concernant les patients contacts</b>	<b>Recommandations nationales</b>	<b>Recommandations au CHU GA</b>
<b>Précautions d'hygiène dans le service</b>	PS	PS
<b>Dépistages</b>	Hebdomadaires tant que le porteur est présent. Puis un dépistage hors exposition (idéalement après 4 à 7 jours ou à la sortie du contact), puis arrêt.	Pas de dépistage
<b>Précautions d'hygiène si transfert</b>	PS	PS
<b>Précautions d'hygiène et dépistage si réhospitalisation</b>	PS et pas de dépistage	PS et pas de dépistage
<b>Identification informatique en cas de réadmission</b>	Uniquement le porteur	Uniquement le porteur

PS : précautions standard

Tableau 2 : Comparaison des recommandations nationales et de leur application au CHU GA pour les patients contacts de BHRé à risque modéré de transmission (retard à la mise en place de l'isolement du porteur)

<b>Recommandations concernant les patients contacts</b>	<b>Recommandations nationales</b>	<b>Recommandations au CHU GA</b>
<b>Précautions d'hygiène dans le service</b>	PS	PS sauf voisin de chambre du porteur (isolement)
<b>Dépistages</b>	Hebdomadaires tant que le porteur est présent. Puis un dépistage hors exposition (idéalement après 4 à 7 jours ou à la sortie du contact), puis arrêt. Si transfert, au moins 2 dépistages hebdomadaires hors exposition. Si le 1er dépistage est réalisé moins de 48 heures après l'arrêt de l'exposition, réaliser 3 dépistages.	Réalisation de 3 dépistages à partir de la date de mise en place de l'alerte
<b>Précautions d'hygiène si transfert</b>	Chambre individuelle + isolement jusqu'à au moins 2 dépistages négatifs hors exposition	PS sauf voisin de chambre du porteur (isolement)
<b>Précautions d'hygiène et dépistage si réhospitalisation</b>	PS et pas de dépistage	PS, sauf voisin de chambre du porteur (isolement) et réalisation de dépistages hebdomadaires jusqu'à 3 dépistages négatifs
<b>Identification informatique en cas de réadmission</b>	Uniquement le porteur	Porteur et patients contacts n'ayant pas eu 3 dépistages négatifs

PS : précautions standard

Tableau 3 : Comparaison des recommandations nationales et de leur application au CHU GA pour les patients contacts de BHRe à risque élevé de transmission (épidémie, au moins un cas de transmission secondaire)

<b>Recommandations concernant les patients contacts</b>	<b>Recommandations nationales</b>	<b>Recommandations au CHU GA</b>
<b>Précautions d'hygiène dans le service</b>	PS dans le secteur dédié	PS sauf voisin de chambre du porteur (isolement)
<b>Dépistages</b>	Hebdomadaires tant que l'épidémie n'est pas contrôlée et tant qu'au moins un porteur est présent. Puis au moins 3 dépistages hebdomadaires hors exposition.	Réalisation de 3 dépistages à partir de la date de mise en place d'alerte
<b>Précautions d'hygiène si transfert</b>	Chambre individuelle + isolement jusqu'à au moins 3 dépistages négatifs hors exposition	PS sauf voisin de chambre du porteur (isolement)
<b>Précautions d'hygiène et dépistage si réhospitalisation</b>	Isolement jusqu'à au moins 3 dépistages négatifs hors exposition	PS, sauf voisin de chambre du porteur (isolement) et réalisation de dépistages hebdomadaires jusqu'à 3 dépistages négatifs
<b>Identification informatique en cas de réadmission</b>	Porteur et patients contacts n'ayant pas eu 3 dépistages négatifs hors exposition	Porteur et patients contacts n'ayant pas eu 3 dépistages négatifs

PS : précautions standard

### **2.2.6 Constitution et exploitation de la base de données**

Une base de données a été constituée à partir de l’outil de suivi du nombre de dépistages et des alertes informatiques des patients contacts. Elle contenait les informations suivantes : numéro d’identifiant permanent du patient (IPP), numéro de séjour, mois et année de naissance, âge, sexe, indice de Charlson (48), date d’entrée au CHU, date d’entrée de la venue, type de service d’hospitalisation, numéro de lit, mode de sortie, décès éventuel, date de décès éventuel, date de sortie de la venue, date de sortie du CHU, statut de porteur ou contact, niveau de risque du contagion (modéré ou élevé), date de mise en place de l’alerte, date de prélèvement à la recherche de BHRé, résultat du prélèvement, date de levée de l’alerte.

L’extraction des données du logiciel Easily® a permis de définir rétrospectivement la date de fin d’exposition, en comparant les dates de sortie des patients contacts et porteurs pour chaque épisode de contagion. La population a été décrite en patient unique et l’analyse des contagions en patients contacts, un patient unique pouvant être contact à plusieurs reprises au cours d’une ou de plusieurs hospitalisations. Quand des patients déjà identifiés comme porteurs ont été identifiés au sein des contacts, ces patients ont été considérés comme contacts dans la suite de l’étude lorsque le mécanisme de résistance identifié initialement chez ces patients était différent de celui de l’épisode de contagion.

Les épisodes de contagion ont été comptabilisés ainsi que le nombre d’épisodes épidémiques, le nombre de porteurs hospitalisés, le nombre de contacts générés par épisode, le nombre de cas secondaires identifiés. Le nombre total de dépistages, quel que soit le délai entre chaque dépistage, réalisés après la date de mise d’alerte a été comptabilisé pour chaque patient. Le nombre de dépistages conformes (au moins 7 jours d’intervalle entre chaque dépistage) a été calculé. L’analyse des dépistages pour les patients contacts a été réalisée après exclusion des patients porteurs et des patients décédés dans les 14 jours suivant leur contagion, délai minimum pour avoir une conformité en suivant les recommandations du CHU GA. Seuls les dépistages conformes ont été pris en compte pour évaluer la conformité aux recommandations. Les dépistages réalisés en ville ou dans d’autres établissements de santé ont également été pris en compte.

La médiane du nombre de dépistages réalisés chez les patients contacts à risque modéré de transmission a été calculée et comparée à la médiane du nombre de dépistages réalisés chez les patients contacts à risque élevé de transmission. Le nombre de patients ayant bénéficié d’un dépistage en exposition a été compté.



La proportion de conformité aux recommandations du CHU GA a été calculée et comparée à la conformité partielle et totale aux recommandations nationales. La proportion de conformité aux deux recommandations a également été calculée.

La médiane du nombre de dépistages effectués au CHU GA à partir de la date de mise d’alerte a été calculée pour les patients ayant une prise en charge conforme aux recommandations du CHU GA et comparée à la médiane du nombre de dépistages réalisés à partir de la date de fin d’exposition pour les patients ayant une prise en charge conforme aux recommandations nationales. Le délai médian en jours entre la mise en place de l’alerte et la levée de l’alerte (date de 3<sup>ème</sup> dépistage négatif) a été calculé et comparé au délai médian en jours entre la date de fin d’exposition et la date de levée d’alerte (date de 2<sup>ème</sup> dépistage négatif en cas de risque de transmission modéré ; date de 3<sup>ème</sup> dépistage négatif en cas de risque de transmission élevé).

La médiane du nombre de dépistages et le délai médian en jours pour identifier une transmission secondaire ont été calculés, en prenant en compte le délai entre la date de début d’exposition entre le porteur et le futur cas secondaire et la date du premier dépistage positif du cas secondaire.

Les caractéristiques des patients ainsi que les variables utiles à l’évaluation des critères de jugement ont été décrites sous forme d’effectif et de pourcentage ou de médiane avec écart interquartile (EIQ) selon le type de variable. Les variables qualitatives ont été comparées par le test du Chi-2. Les variables quantitatives ont été comparées par les tests non paramétriques de Wilcoxon. Les résultats ont été considérés comme significatifs pour une p-value inférieure ou égale à 0,05. L’analyse des données a été réalisée à l’aide du logiciel Rstudio (version 4.3.0).

### **2.2.7 Éthique**

La base de données a été déclarée au service de protection des données du CHU GA. L’étude a été approuvée par la direction de la recherche clinique et de l’innovation du CHU GA en juin 2024. Une note d’information concernant le projet de recherche a été affichée. Un formulaire d’opposition était à disposition des patients ne souhaitant pas participer à l’étude.

## 2.3 Résultats

Entre le 01/01/2019 et le 31/12/2023, 126 épisodes de contagage soit un total de 4974 patients porteurs et contacts, représentant 4370 patients uniques, ont été inclus. Leur âge médian était de 66,4 ans et la population était constituée à 41,2% de femmes (Tableau 4). L'indice de comorbidités de Charlson pour ces patients était de 1 [0 - 3] ; 42,0% de la population avait un indice de Charlson égal à 0. Le taux de mortalité était de 14,3%, avec 626 décès au sein de la population.

La comparaison des caractéristiques des patients en fonction de leur statut porteur ou contact, est détaillée dans le Tableau 4. Il n'existait pas de différence significative pour l'âge, le sexe, le taux de mortalité et les comorbidités entre les porteurs et les contacts, cependant les scores totaux médians de Charlson des patients porteurs étaient significativement supérieurs à ceux des contacts.

*Tableau 4 : Caractéristiques et détails des comorbidités (indice de Charlson) en fonction du statut porteur ou contact*

<b>Statut</b>	<b>Population totale</b> (N = 4370)	<b>Porteurs</b> <b>uniques</b> (N = 153)	<b>Contacts uniques</b> (N = 4217)	<b>p-value</b>
Age en années, médiane (IQR)	66,4 (49,1 – 77,8)	68,0 (55,8 – 77,0)	66,3 (48,9 – 78,0)	0,35
Femme	1799 (41,2%)	56 (36,6%)	1743 (41,3%)	0,24
Indice de Charlson, médiane (IQR)	<b>N = 3970</b> 1 (0 - 3)	<b>N = 136</b> 2 (1 - 4)	<b>N = 3834</b> 1 (0 - 3)	<0,001

Congestive heart failure	623 (15,7%)	22 (16,2%)	601 (15,7%)	0,87
Chronic pulmonary disease	476 (12,0%)	14 (10,3%)	462 (12,1%)	0,54
Dementia	102 (2,6%)	2 (1,5%)	100 (2,6%)	0,58
Mild liver disease	284 (7,2%)	10 (7,4%)	274 (7,2%)	0,93
Rheumatologic disease	37 (1,0%)	3 (2,2%)	34 (0,9%)	0,13
Diabetes with chronic complications	234 (5,9%)	4 (2,9%)	230 (6,0%)	0,14
Hemiplegia paraplegia	268 (6,8%)	8 (5,8%)	260 (6,8%)	0,68
Any malignancy, including leukemia ant lymphoma	995 (25,1%)	44 (32,4%)	951 (24,8%)	0,06
Renal disease	372 (9,4%)	15 (11,0%)	357 (9,3%)	0,50
Moderate or severe liver disease	180 (4,5%)	6 (4,4%)	174 (4,5%)	0,94
AIDS/HIV	11 (0,3%)	1 (0,7%)	10 (0,3%)	0,32
Metastatic solid tumor	238 (6,0%)	7 (5,2%)	231 (6,0%)	0,67
Mortalité	626 (15,8%)	30 (19,6%)	596 (14,1%)	0,06

Au total, 153 patients porteurs ont été identifiés au CHU GA : 118 (77,1%) patients uniques ont généré un épisode de contagé, 19 (12,4%) ont acquis un portage en raison d'une transmission croisée (dont 3 ont à leur tour généré un épisode de contagé), et 19 (12,4%) porteurs n'ont pas généré de contagé. Les cas index et secondaires représentaient 134 patients uniques. Un porteur pouvant générer plusieurs épisodes de contagé, 7 porteurs ont généré entre 2 et 4 épisodes. Parmi les 126 épisodes de contagé, 13 (10,3%) étaient épidémiques avec entre 1 à 3 transmissions croisées mises en évidence par épisode.

Parmi les 153 porteurs, 22 (14,4%) étaient porteurs d'ERG, dont 21 porteurs de van A et un porteur de van B. Parmi les 131 porteurs d'EPC, les mécanismes de résistance majoritaires identifiés étaient OXA 48 (61,1%) et NDM (24,4%). Les principales bactéries identifiées

étaient *Escherichia coli* (29,8%) et *Klebsiella pneumoniae* (23,7%). Le détail des résistances et des germes retrouvés chez les porteurs est présenté dans le tableau 5.

Tableau 5 : Détails des germes et des résistances identifiés chez les porteurs de BHRe

Type de Bactérie Hautement Résistante émergente (BHRe) identifiée	Patients porteurs d'Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC) N=131	Patients porteurs d'Entérocoque Résistant aux Glycopeptides (ERG) N=22
<b>Bactérie</b>		
<i>Citrobacter freundii</i>	24 (18,3%)	-
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (0,8%)	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	22 (16,7%)	-
<i>Enterococcus faecium</i>	-	22 (100%)
<i>Escherichia coli</i>	39 (29,8%)	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4 (3,1%)	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	31 (23,7%)	-
<i>Providencia spp.</i>	1 (0,8%)	-
<i>Serratia marcescens</i>	1 (0,8%)	-
Autres entérobactéries	7 (5,3%)	-
<b>Résistance</b>		
IMI	2 (1,5%)	-
KPC	3 (2,3%)	-
NDM	32 (24,4%)	-
OXA 48	80 (61,1%)	-
VIM	14 (10,7%)	-
VanA	-	21 (95,5%)
VanB	-	1 (4,5%)

Pour ces 126 épisodes de contage, 4974 patients porteurs et contacts ont été impliqués. Un patient pouvant être contact à plusieurs reprises, 423 patients ont été impliqués dans plusieurs

épisodes de contagé, entre 2 et 5 épisodes. Les patients déjà identifiés comme porteurs et considérés comme contacts dans la suite de l'étude, puisque le mécanisme de résistance identifié chez ces patients était différent de celui de l'épisode de contagé, représentaient 73 contagés.

Au total, les 134 patients porteurs uniques, cas index et secondaires, ont été impliqués 156 fois dans les épisodes de contagés. Après exclusion de ces derniers, 4818 patients contacts ont été sélectionnés. Les 163 patients contacts décédés dans les 14 jours suivant la mise en place de leur alerte ont été exclus. Au total, 4655 patients contacts ont été inclus dans l'analyse qui correspondent à 4129 patients contacts uniques, chez lesquels un portage de BHRé suite à leur contagé n'a pas été détecté.

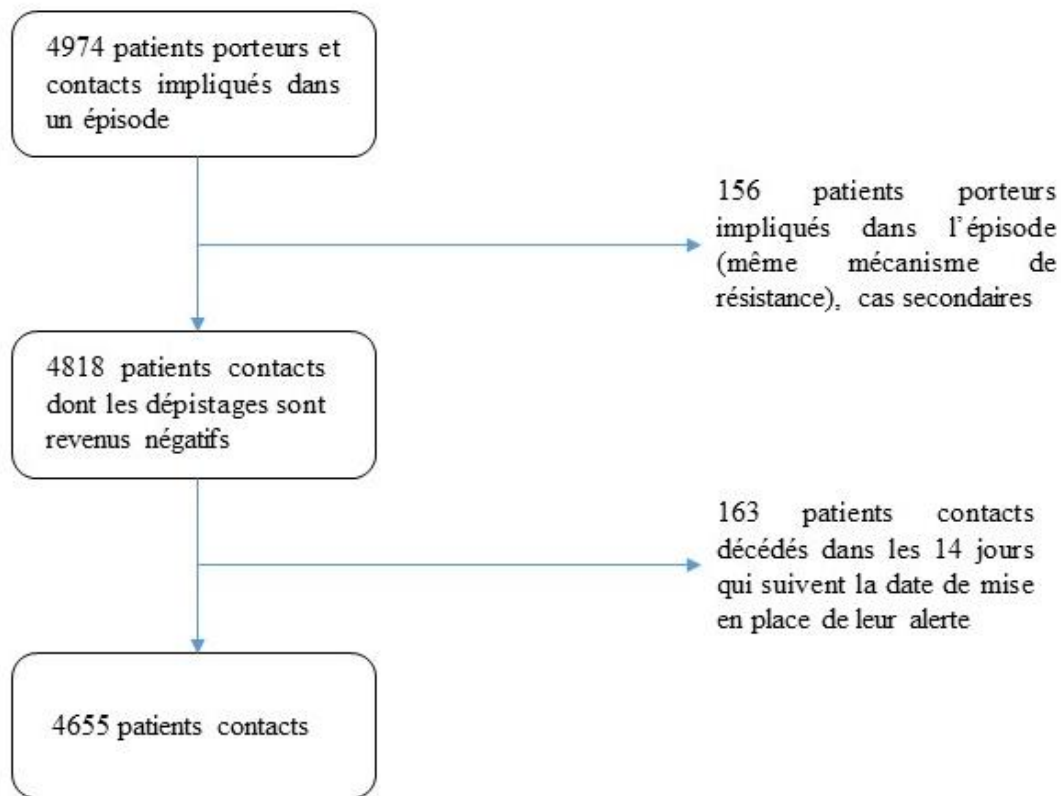


Figure 6 : Sélection des patients contacts pour l'analyse des conformités aux recommandations

Le nombre médian de contacts générés par les 126 épisodes de contagé était de 29 [19-47] patients uniques, avec au minimum 1 et au maximum 189 contacts identifiés.

Pour les 4655 patients contacts, 8395 dépistages ont été réalisés, dont 8246 (98,2%) réalisés au CHU GA et 149 (1,8%) réalisés à l'extérieur. La médiane du nombre de dépistages réalisés chez un patient contact était de 1 [0-3].

Plus d'un tiers des patients n'avaient reçu aucun dépistage, soit 1709 patients contacts (36,7%). Parmi les patients ayant été dépistés au moins une fois (63,3%), 974 (33,1%) ont reçu un seul dépistage, 566 (19,2%) ont reçu 2 dépistages et 1406 (47,7%) ont reçu 3 dépistages ou plus. Le maximum de dépistages réalisés pour un patient était de 26. Le détail du nombre et des proportions de patients contacts en fonction du nombre de dépistages réalisés est disponible en Annexe 2.

Parmi ces 4655 patients contact, 3840 (82,5%) étaient contacts à risque modéré de transmission et 815 étaient contacts à risque élevé de transmission (17,5%). Pour chaque niveau de risque de transmission, la médiane du nombre de dépistages réalisés chez ces patients était de 1 [0-3]. Cependant, la répartition du nombre de dépistages était significativement différente entre les deux groupes ( $p$ -value < 0,001). En effet, 25,3% des patients contacts à risque modéré étaient dépistés 3 fois ou plus. Parmi les patients contacts à risque élevé, cette proportion était de 29,0%. Les Figures 7 et 8 décrivent pour chaque niveau de risque la répartition des patients en fonction du nombre de dépistages dont ils ont bénéficié.

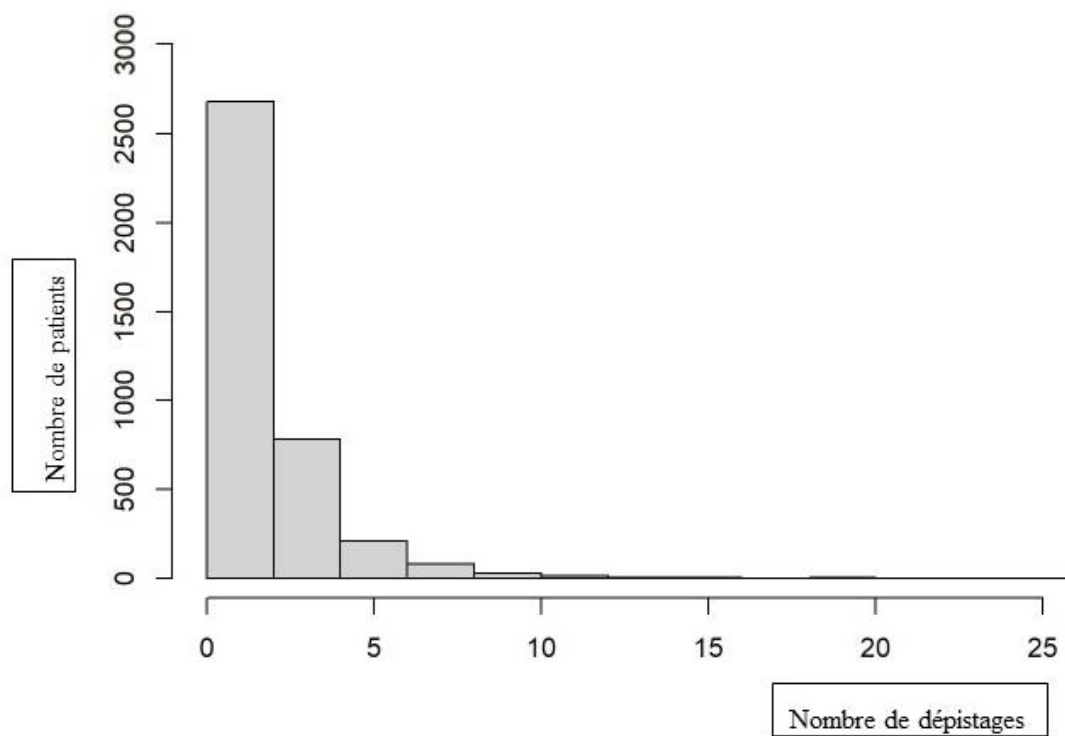


Figure 7 : Répartition des patients en fonction du nombre de dépistages réalisés, contage à risque modéré de transmission

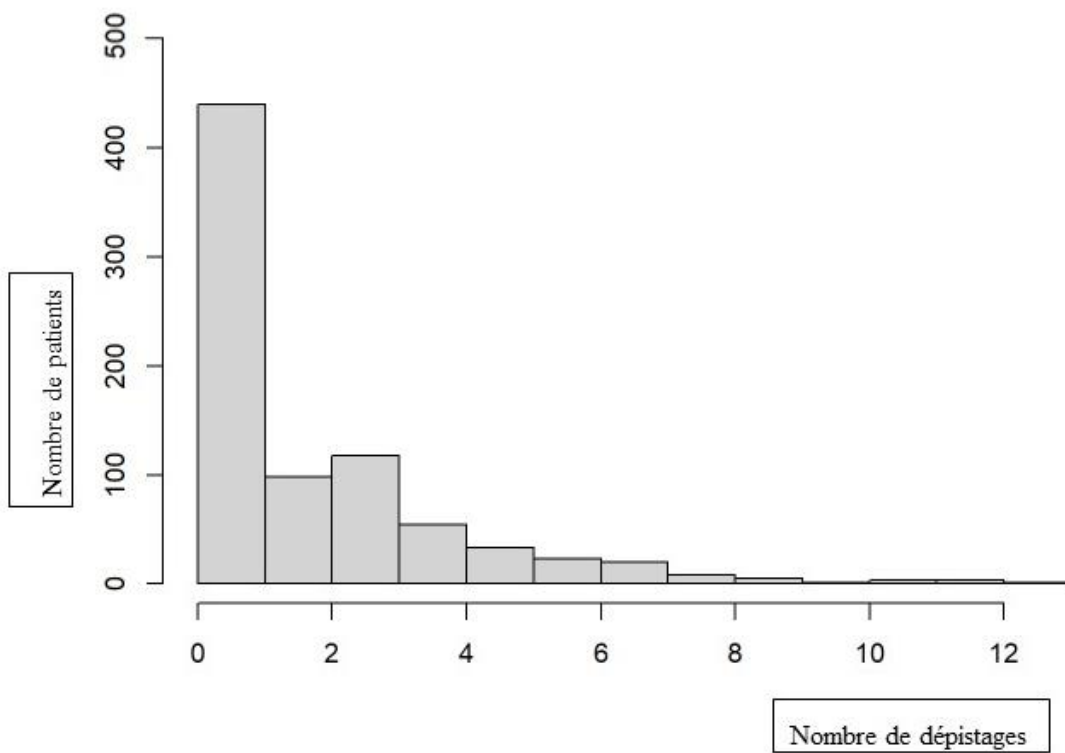


Figure 8 : Répartition des patients en fonction du nombre de dépistages réalisés, contage à risque élevé de transmission

Parmi les 4655 patients contacts, 3207 (68,9%) ont été identifiés après leur date de fin d'exposition, et n'ont donc pas pu être dépistés en exposition. Parmi les 1448 patients contacts qui sont restés exposés au porteur, 961 (66,4%) ont été dépistés en exposition.

Au total, sur les 4655 patients contacts, 1208 (26,0%) avaient eu une prise en charge conforme aux recommandations du CHU GA, 1285 (27,6%) avaient une prise en charge totalement conforme aux recommandations nationales et 1449 (31,1%) avaient une prise en charge partiellement conforme aux recommandations nationales. Parmi les 1208 prises en charge conformes aux recommandations du CHU GA, 977 (80,9%) et 1089 (90,1%) étaient également conformes respectivement totalement et partiellement aux recommandations nationales. Seulement 119 (9,9%) prises en charge respectaient les recommandations du CHU GA mais pas les recommandations nationales (conformité partielle). A l'inverse, 360 (10,4%) prises en charge partiellement conformes aux recommandations nationales n'étaient pas conformes aux recommandations du CHU GA.

Le nombre médian de dépistages réalisés chez les patients dont la prise en charge était conforme aux recommandations du CHU GA était de 4 [3-5], significativement supérieur ( $p$ -value < 0,001) au nombre médian de dépistages réalisés chez les patients dont la prise en charge était conforme aux recommandations nationales qui était de 3 [3-5].

Pour les 3840 patients contacts à risque modéré de transmission, 972 (25,3%) prises en charge étaient conformes aux recommandations du CHU GA et 1116 (29,1%) et 1257 (32,7%) étaient respectivement totalement et partiellement conformes aux recommandations nationales. La proportion de conformité aux recommandations du CHU GA était significativement moins importante que la conformité aux recommandations nationales (conformité totale et partielle) pour ce groupe de risque ( $p$ -value < 0,001). Pour les 815 patients contacts à risque élevé de transmission, 236 (29,0%) prises en charge étaient conformes aux recommandations du CHU GA, 169 (20,7%) étaient totalement conformes aux recommandations nationales et 192 (23,6%) étaient partiellement conformes aux recommandations nationales. La proportion de conformité aux recommandations du CHU GA était significativement plus élevée que la conformité aux recommandations nationales (conformité totale et partielle) pour ce groupe de risque ( $p$ -value < 0,001).

Les délais médians de suivi des patients étaient respectivement de 75 jours [25-251] en suivant les recommandations du CHU GA et 59 jours [19-197] en suivant les recommandations nationales. Ces délais étaient significativement différents ( $p$ -value < 0,001).



Concernant les 19 cas secondaires identifiés pendant la durée de l'étude, la médiane du délai nécessaire pour découvrir leur positivité était de 8 jours [2-26]. Parmi eux, 5 (26,3%) cas ont été découverts sur leur 1<sup>er</sup> dépistage, 5 (26,3%) sur leur 2<sup>ème</sup> dépistage et 9 (47,4%) sur leur 3<sup>ème</sup> dépistage ou plus. Le dépistage permettant de découvrir une positivité était le second en médiane.

Plus de la moitié des transmissions secondaires (11 patients, 57,9%) ont été découverts sur un dépistage en exposition. Pour ces patients, entre 1 et 5 dépistages ont été nécessaires pour découvrir leur portage. Parmi les 8 cas secondaires découverts sur un dépistage hors exposition (42,1%), 2 (25,0%) ont été découvert après le second dépistage hors exposition (au 5<sup>ème</sup> et au 7<sup>ème</sup> dépistage hors exposition).

## 2.4 Discussion

Au cours des 5 années d'étude, 126 contages ont eu lieu dans notre établissement et 4655 patients contacts de BHRé ont été inclus dans notre analyse. Plus d'un tiers des patients contacts n'ont pas pu bénéficier de dépistage à la recherche de BHRé. Le pourcentage de conformité globale aux 3 dépistages recommandés au CHU GA était de 26,0%, significativement inférieur au pourcentage de conformité partielle ou totale demandé par les recommandations nationales (27,6% et 31,1%). La demande de 3 dépistages successifs pour les patients contacts permettait d'être, dans 90% des cas, conforme aux recommandations nationales, exigeant entre 1 et 3 dépistages selon le risque de transmission. Les durées médianes de suivi des patients contacts pour respecter les recommandations du CHU GA étaient de 75 jours, significativement plus longues que celles suivant les recommandations nationales, de 59 jours.

Dans notre étude, il a été observé un pourcentage faible de conformité, quelles que soient les recommandations. Plus d'un tiers des patients n'ont jamais été dépistés. En effet, la réalisation de plusieurs dépistages espacés d'au moins 7 jours nécessite des durées d'hospitalisation prolongées, ou des réhospitalisations. La durée moyenne de séjour dans notre établissement variait entre 3,6 et 3,8 jours entre 2019 et 2023, pour les lits de médecine, chirurgie et obstétrique, la réalisation des dépistages lors de l'hospitalisation qui génère le contage était ainsi rarement faisable. De plus, les patients inclus dans cette étude étaient porteurs de peu de comorbidités, avec des indices de Charlson faibles. Il est possible que ces patients n'aient pas nécessité de réhospitalisation, leur suivi de portage ne pouvait donc pas être poursuivi en milieu hospitalier.

Les patients décédés dans les 14 jours suivants la mise en place de leur alerte ont été exclus dans cette étude. Ce délai théorique correspond au délai minimum pour réaliser les 3 dépistages à intervalle d'une semaine demandé au CHU GA. En pratique dans notre CHU, les patients en fin de vie ne sont souvent pas dépistés. La conformité du dépistage a pu être sous-estimée en sélectionnant ce délai minimum.

Le nombre de dépistages demandés et réalisés au CHU GA est plus important par rapport aux recommandations nationales, la durée de suivi des patients contacts est donc plus longue. Ceci peut aussi expliquer un niveau de conformité aux recommandations du CHU GA inférieur aux recommandations nationales au niveau global.

En revanche, pour les contacts à risque élevé de transmission, la conformité aux recommandations du CHU GA était supérieure à la conformité aux recommandations

nationales. Le suivi réalisé au CHU GA pour ces patients semble être interrompu plus tôt que celui préconisé par les recommandations nationales, car une partie des dépistages est réalisée en exposition. Ces prises en charge représentaient 44 patients. Les épisodes d'épidémies restaient minoritaires dans notre établissement.

L'ajout systématique d'alertes informatiques pour les patients contacts à risque modéré de transmission pourrait avoir permis la réalisation d'un plus grand nombre de dépistages. En effet, ces patients contacts sont identifiés et suivis jusqu'à l'obtention de 3 dépistages négatifs. Selon les recommandations nationales, 2 dépistages hors exposition sont à réaliser chez ces patients, cependant il n'est pas recommandé d'ajouter une alerte informatique dans le dossier de ces patients. De ce fait, lorsqu'ils n'ont pas pu être dépistés 2 fois hors exposition au cours de l'hospitalisation pendant laquelle le contagage a eu lieu, ils ne sont pas identifiés en cas de réhospitalisation et donc pas dépistés.

La stratégie du CHU GA permettait d'être conforme aux recommandations nationales de façon partielle dans 90% des cas étudiés et donc de lever les alertes pour 90% des cas comme recommandé au niveau national. Les 119 patients contacts pris en charge de façon conforme aux recommandations du CHU GA mais pas aux recommandations nationales représentaient respectivement 1,9% et 5,4% des contagages à risque de transmission modéré et élevé. Pour 44 de ces patients contacts (37,0%), l'hospitalisation a été faite de manière prolongée en même temps qu'un porteur, dans des unités de médecine physique et réadaptation (MPR), de soins de suite et de réadaptation (SSR) et de soins de longue durée (SLD). Les dépistages chez ces patients ont été réalisés en exposition, et ne permettaient donc pas une levée d'alerte selon les recommandations nationales.

Concernant l'identification des transmissions secondaires, 2 (10,5%) patients sur les 19 transmissions n'auraient pas été découverts en suivant les recommandations nationales. La majorité des patients ont néanmoins été découverts en exposition ou dans les 2 premiers dépistages hors exposition dans notre étude. Mais le nombre d'épidémies et la mise en évidence de transmissions secondaires dans notre établissement restaient faibles.

La stratégie du CHU GA présente plusieurs inconvénients. Un nombre de dépistages important a été observé pour certains patients. Un patient a été dépisté 26 fois, et il n'a été contact que de 2 épisodes. La gestion des contacts des patients porteurs de BHRe est très chronophage pour l'équipe d'hygiène hospitalière mais probablement moins que si elle était adaptée à chaque patient contact comme cela est demandé par les recommandations nationales. Actuellement, le laboratoire de bactériologie renseigne tous les dépistages négatifs dans l'outil de suivi des

patients contacts, ce qui représente une charge de travail conséquente, mais permet de faciliter le retrait des alertes et donc de diminuer le nombre de dépistages effectués par les équipes. Le suivi des alertes à retirer serait à automatiser pour être plus efficace et moins contraignant pour les professionnels assurant ce suivi. L'intérêt principal de la stratégie choisie au CHU GA est d'homogénéiser le message communiqué aux services de soin. La charge de travail générée par la maîtrise de diffusion des BHRé au sein du CHU GA n'a pas été évaluée dans cette étude, cependant cette simplification des recommandations nationales semble représenter un gain de temps pour le service d'hygiène hospitalière et une meilleure compréhension des prises en charge pour les services accueillants des patients contacts de BHRé.

Une étude a été conduite aux Pays-Bas entre 2010 et 2018, dont l'objectif était de déterminer le nombre de dépistages permettant de découvrir un nouveau porteur d'ERG dans des situations épidémiques, afin d'estimer l'augmentation de sensibilité de chaque dépistage additionnel, dans la limite de 5 dépistages par patient (49). Le délai entre le début de l'exposition d'un patient contact et la découverte d'un portage a également été étudié. La stratégie nationale des Pays-Bas consiste en effet à réaliser entre 3 et 5 dépistages aux patients contacts d'un porteur d'ERG, chaque dépistage étant séparé d'au moins un jour et le dernier dépistage d'au moins 7 jours après la date de fin d'exposition. Sur les 8 années d'étude, 61 patients ont été inclus. Pour 54 (88,5%) d'entre eux, la découverte d'un portage d'ERG était objectivée entre le premier et le troisième dépistage. Les 7 autres patients (11%) ont été découverts porteurs entre leur quatrième et septième dépistage. Le nombre médian de jours entre la découverte d'un patient porteur et la découverte d'un de ses cas secondaires était de 9 jours. Les auteurs concluent en recommandant de réaliser 5 dépistages plutôt que 3 pour ne pas méconnaître un cas secondaire. Le délai recommandé aux Pays-Bas entre chaque dépistage étant d'un seul jour, le temps de suivi des patients contacts est d'au minimum 7 jours après la date de fin d'exposition. Ce délai est inférieur à celui recommandé en France. Le délai entre le contage et l'apparition d'une colonisation chez un cas secondaire n'étant pas connu à ce jour, une seule semaine de suivi hors exposition pourrait donc s'avérer insuffisante pour mettre en évidence une colonisation. De plus, la réalisation de dépistages quotidiens n'est pas recommandée en France, afin d'éviter des dépistages trop rapprochés chez les patients. De ce fait, l'augmentation du nombre de dépistages permet une augmentation de la sensibilité, mais cette étude ne prend pas en compte le temps de suivi des patients ni le délai recommandé en France entre chaque dépistage. Néanmoins, le délai médian entre la découverte d'un porteur d'ERG et d'un de ses cas secondaires était proche de celui mis en évidence dans notre étude.

Une étude suisse (50) a proposé 4 différents niveaux de risque de transmission en fonction du type de contact avec un patient porteur d'ERG. Le niveau de risque élevé correspondait à une hospitalisation dans la même chambre ou l'utilisation de la même salle de bain qu'un porteur. Le niveau de risque modéré correspondait à l'hospitalisation dans la même chambre qu'un porteur après son départ. Le niveau de risque faible correspondait à l'hospitalisation dans les 3 semaines avant l'hospitalisation d'un porteur, dans la même chambre. Enfin, le dernier niveau de risque correspondait aux patients pris en charge par la même équipe soignante, appelé groupe « staff ». Un dépistage hebdomadaire était réalisé pendant l'hospitalisation ou si réhospitalisation dans les 8 semaines suivants le contagement. Les patients sortants étaient dépistés en ambulatoire, 3 dépistages étaient réalisés à une semaine d'intervalle minimum. Pendant les 2 années d'études (2018 et 2019), 3 épidémies à ERG ont été observées et 27 patients ont été testés positifs à ERG au total. Parmi eux, 85,2% ont eu un premier dépistage positif lors du premier dépistage, 14,8% lors du second dépistage. Aucune nouvelle colonisation n'a été dépistée lors du troisième dépistage, ni au-delà de 8 semaines de dépistage. Une transmission a eu lieu chez 7,9% des patients appartenant au groupe à risque élevé et chez 2,3% des patients du groupe « staff ». Les taux de transmission étaient respectivement de 0,6% et 0% dans les groupes à risque modéré et faible. Les patients ayant été identifiés à risque élevé de transmission dans cette étude (voisin de chambre) sont les patients pris en charge en précautions complémentaires contact au CHU GA. Dans cette étude, 3 dépistages à intervalle minimum d'une semaine et 56 jours de suivi ont permis d'identifier tous les cas secondaires. Le même nombre de dépistages est recommandé chez les patients contacts au CHU GA, mais leur suivi médian est de 75 jours.

Concernant le dépistage d'EPC, une étude chinoise a comparé différentes stratégies de dépistage chez des patients d'hématologie, avant de recevoir une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, afin de diminuer le risque d'infection chez ces patients fragiles (51). Pendant la première phase de l'étude, entre septembre 2017 et juin 2018, les patients ont été dépistés une fois, une semaine avant la transplantation. Puis pendant la seconde phase de l'étude, de juillet 2018 à avril 2019, les patients étaient dépistés une semaine avant la transplantation et hebdomadairement jusqu'à la reconstitution hématopoïétique. Les résultats de colonisation, de bactériémie et de mortalité attribuée aux EPC ont été comparés entre les 2 périodes d'étude. Durant la première période, 3 patients ont été dépistés positifs à EPC avant transplantation, 4 patients qui étaient négatifs avant transplantation ont eu une bactériémie à EPC après transplantation dont 2 qui en sont décédés. Durant la seconde période, 21 patients

ont été dépistés positifs à EPC. Ces patients étaient dépistés en médiane 6 fois. Parmi eux, 4 ont eu un premier dépistage positif lors du premier dépistage, 5 lors du second dépistage. Pour les 12 autres patients, leur premier dépistage positif était le 3<sup>ème</sup> ou plus. Un seul des patients connus colonisé à EPC a développé une bactériémie à EPC, aucun n'est décédé. Ces résultats suggèrent de réaliser au moins 3 dépistages à intervalle minimum d'une semaine entre chaque dépistage pour dépister des porteurs, bien que la population de cette étude ne corresponde pas stricto sensu à des patients contacts.

Il existait certaines limites à notre étude. Tout d'abord, certains dépistages ont été réalisés dans d'autres établissements ou en ville, nous ne pouvons pas exclure que certains résultats n'aient pas été communiqués par les professionnels les réalisant et que nous ayons donc sous-estimé la proportion de conformité. Depuis début 2024, des ordonnances de dépistage sont générées automatiquement à la sortie des patients contacts au CHU GA. Ces ordonnances mentionnent les coordonnées du service d'hygiène hospitalière. Ce système permettra peut-être une meilleure communication des résultats de dépistage entre la ville et l'hôpital.

Deuxièmement, l'impact de la prise en charge des patients contacts voisins de chambre en respectant les PS ou PCC n'a pas été évaluée dans cette étude. Hors, c'est le plus souvent le voisin de chambre du porteur qui fait l'objet d'une transmission secondaire. De la même manière, le niveau de respect des règles d'hygiène au sein des services accueillant les patients porteurs et contacts de BHRe n'a pas été évalué. Nous ne pouvons donc pas affirmer que seul le nombre de dépistages permet d'influer sur la découverte de transmissions secondaires.

Troisièmement, la stratégie d'identification des patients contacts au CHU GA exclut les patients contacts à faible risque de transmission, ils n'ont donc pas été étudiés ici. En effet, les dépistages en présence du patient porteur mis en isolement adapté dès son admission ne sont pas réalisés au CHU GA. Les recommandations nationales préconisent, dans une situation épidémiologique à faible risque de transmission, un dépistage hebdomadaire pour les patients hospitalisés en présence d'un porteur, puis un dépistage hors exposition pour ces patients. Le risque de transmission dans cette situation, c'est-à-dire un patient porteur isolé de manière adaptée dès son admission, nous semble diminué voire inexistant dans cette situation. A noter que le respect de l'application des précautions complémentaires est vérifié au CHU GA systématiquement par les infirmières du service d'hygiène, à l'admission et plusieurs fois si l'hospitalisation est prolongée.

Enfin, il s'agit d'une étude monocentrique, et les recommandations étudiées ici sont spécifiques à notre établissement. Le nombre de patients dans certains groupes était parfois faible,

notamment celui des cas secondaires. Les résultats extrapolés à partir de ces populations seraient ainsi à réévaluer avec un plus grand nombre de patients.

Les résultats de cette étude nous permettent de valider la méthodologie de surveillance propre au CHU GA, et elle continuera à être appliquée dans notre établissement. Il serait intéressant d'évaluer cette stratégie dans des établissements connaissant des taux de prévalence plus élevés de BHRe que le CHU GA, et de déterminer si cette modalité d'application des recommandations nationales permet la même maîtrise du risque infectieux.

## 2.5 Conclusion

Les Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRE) sont un problème majeur de santé publique. Quand un patient porteur de BHRE est identifié, la réalisation de dépistages rectaux chez les patients considérés comme contacts au sein d'un épisode dit de contage peut mettre en évidence de potentielles transmissions secondaires. En France, des recommandations sur la maîtrise des BHRE ont été publiées en 2019 par le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP). Le CHU GA ne préconise pas exactement les mêmes modalités de suivi pour des questions pratiques. L'objectif principal de cette étude était de comparer la stratégie de dépistage du CHU GA à la stratégie nationale et déterminer si elles étaient équivalentes en termes de réalisation effective. Les objectifs secondaires étaient de comparer le délai entre la découverte du patient porteur et la levée d'alerte des patients contacts, et de comparer le nombre de dépistages permettant l'identification d'une transmission secondaire entre la stratégie de dépistage du CHU GA et la stratégie nationale. Une étude rétrospective a été menée sur la cohorte de patients porteurs identifiés au CHU GA et de patients contacts hospitalisés pendant 5 années entre le 01/01/2019 et le 31/12/2023. Au niveau national, il est recommandé de réaliser entre 1 et 3 dépistages rectaux, en fonction du niveau de risque de transmission (faible, modéré ou élevé). Ils sont à réaliser en dehors de toute exposition au porteur (hors exposition, à intervalle minimum d'une semaine). Au CHU GA, la réalisation de 3 dépistages rectaux quel que soit le niveau de risque de transmission est recommandé, à intervalle d'une semaine minimum et à partir de la mise en isolement adapté du porteur. Au total, 4974 patients ont été inclus dans l'étude au cours de 126 épisodes de contagions. Plus d'un tiers des patients contacts n'ont reçu aucun dépistage. Parmi les prises en charge de patients contacts étudiées, 26% étaient conformes aux recommandations du CHU GA, au sein desquelles 90% étaient également conformes aux recommandations nationales. Les durées médianes de suivi des patients contacts pour respecter les recommandations du CHU GA étaient significativement plus longues que celles nécessaires pour respecter les recommandations nationales, respectivement 75 et 59 jours. La stratégie de dépistage du CHU GA a permis l'identification de 19 cas secondaires, dont 2 qui n'auraient pas été mis en évidence si les recommandations nationales avaient été suivies. Le délai médian de découverte de leur positivité était de 8 jours [Interquartiles, 2-26]. Le dépistage permettant de découvrir une positivité était le second en médiane.

Notre étude a démontré que les durées d'hospitalisation des patients contacts ne permettaient pas la réalisation systématique des 3 dépistages demandés par le CHU GA. Pour autant, les modalités mises en œuvre au CHU GA ont permis de respecter les recommandations nationales



dans une large majorité des cas et de mettre en évidence 2 cas de transmissions secondaires supplémentaires. L'intérêt principal de la stratégie choisie au CHU GA est d'homogénéiser le message communiqué aux services de soin, et d'éviter une gestion fastidieuse individuelle de chaque cas contact. Les résultats de cette étude permettent de valider la méthodologie de surveillance du CHU GA, qui continuera à être appliquée.

**THÈSE SOUTENUE PAR :** Camille MASSEBEUF

**TITRE :**

Comparaison d'une stratégie locale et de la stratégie nationale concernant le dépistage des patients contacts de Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe)

**CONCLUSION :**

Les Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe) sont un problème majeur de santé publique. Quand un patient porteur de BHRe est identifié, la réalisation de dépistages rectaux chez les patients considérés comme contacts au sein d'un épisode dit de contagion peut mettre en évidence de potentielles transmissions secondaires. En France, des recommandations sur la maîtrise des BHRe ont été publiées en 2019 par le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP). Le CHU GA ne préconise pas exactement les mêmes modalités de suivi pour des questions pratiques. L'objectif principal de cette étude était de comparer la stratégie de dépistage du CHU GA à la stratégie nationale et déterminer si elles étaient équivalentes en termes de réalisation effective. Les objectifs secondaires étaient de comparer le délai entre la découverte du patient porteur et la levée d'alerte des patients contacts, et de comparer le nombre de dépistages permettant l'identification d'une transmission secondaire entre la stratégie de dépistage du CHU GA et la stratégie nationale. Une étude rétrospective a été menée sur la cohorte de patients porteurs identifiés au CHU GA et de patients contacts hospitalisés pendant 5 années entre le 01/01/2019 et le 31/12/2023. Au niveau national, il est recommandé de réaliser entre 1 et 3 dépistages rectaux, en fonction du niveau de risque de transmission (faible, modéré ou élevé). Ils sont à réaliser en dehors de toute exposition au porteur (hors exposition, à intervalle minimum d'une semaine. Au CHU GA, la réalisation de 3 dépistages rectaux quel que soit le niveau de risque de transmission est recommandé, à intervalle d'une semaine minimum et à partir de la mise en isolement adapté du porteur. Au total, 4974 patients ont été inclus dans l'étude au cours de 126 épisodes de contagions. Plus d'un tiers des patients contacts n'a reçu aucun dépistage. Parmi les prises en charge de patients contacts étudiées, 26% étaient conformes aux recommandations du CHU GA, au sein desquelles 90% étaient également conformes aux recommandations nationales. Les durées médianes de suivi des patients contacts pour respecter les recommandations CHU GA étaient significativement plus longues que celles nécessaires pour respecter les recommandations nationales, respectivement 75 et 59 jours. La stratégie de dépistage du CHU GA a permis l'identification de 19 cas secondaires, dont 2 qui n'auraient pas été mis en évidence si les recommandations nationales avaient été suivies. Le délai médian de découverte de leur positivité était de 8 jours [Interquartiles, 2-26]. Le dépistage permettant de découvrir une positivité était le second en médiane.

Notre étude a démontré que les durées d'hospitalisation des patients contacts ne permettaient pas la réalisation systématique des 3 dépistages demandés par le CHU GA. Pour autant, les modalités mises en œuvre au CHU GA ont permis de respecter les recommandations nationales dans une large majorité des cas et de mettre en évidence 2 cas de transmissions secondaires supplémentaires. L'intérêt principal de la stratégie choisie au CHU GA est d'homogénéiser le message communiqué aux services de soin, et d'éviter une gestion fastidieuse individuelle de chaque cas contact. Les résultats de cette étude permettent de valider la méthodologie de surveillance du CHU GA, qui continuera à être appliquée.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le :

**LE DOYEN DE LA  
FACULTÉ DE PHARMACIE**

**LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE**

Pr Caroline LANDELLE  
Pôle Santé Publique  
Service d'Hygiène Hospitalière  
CHU Grenoble Alpes - Pavillon E  
CS 10217 - 38043 GRENOBLE Cedex 9

Pr Michel SÈVE

Pr Caroline LANDELLE



**LE TUTEUR / LA TUTRICE UNIVERSITAIRE**

**CHU GRENOBLE ALPES**  
Pôle de Biologie et Pathologie  
UF Virologie  
Pr Raphaële GERMI  
Tél. 04 76 76 56 04

Pr Raphaële GERMI

## BIBLIOGRAPHIE

1. Nabal Díaz SG, Algara Robles O, García-Lechuz Moya JM. New definitions of susceptibility categories EUCAST 2019: clinic application. *Rev Esp Quimioter.* 24 oct 2022;35(Suppl3):84-8.
2. Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, Koteva K, Banks ED, Johnston MD, et al. Antibiotic Resistance Is Prevalent in an Isolated Cave Microbiome. Aziz RK, éditeur. *PLoS ONE.* 11 avr 2012;7(4):e34953.
3. WHO. Antimicrobial resistance [Internet]. 2023 [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
4. Aslam B, Khurshid M, Arshad MI, Muzammil S, Rasool M, Yasmeen N, et al. Antibiotic Resistance: One Health One World Outlook. *Front Cell Infect Microbiol.* 25 nov 2021;11:771510.
5. Davies J, Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* sept 2010;74(3):417-33.
6. Martinez JL. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol.* mars 2014;11:33-9.
7. Saffour H, Rouhi S, Darfaoui L, Lamrani A, Sora N. Surinfection of the Renal Graft by a Strain of *Klebsiella pneumoniae* Oxa 48 Producer and Therapeutic Impasse. *Saudi J Pathol Microbiol.* 7 mai 2022;7(5):193-7.
8. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* mars 2012;18(3):268-81.
9. Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol.* 1 déc 2006;55(12):1619-29.
10. Rafailidis PI, Kofteridis D. Proposed amendments regarding the definitions of multidrug-resistant and extensively drug-resistant bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 1 févr 2022;20(2):139-46.

11. Baquer F, Giraudon E, Jehl F. Bactéries multirésistantes et hautement résistantes émergentes : définition et mécanismes de résistance d'intérêt épidémiologique. Rev Francoph Lab. déc 2021;2021(537):28-36.
12. Recommandations nationales - Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact - Consensus formalisé d'experts - 2009.
13. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of  $\beta$ -Lactamase-Producing Pathogens. Clin Microbiol Rev. 26 févr 2020;33(2):10.1128/cmr.00047-19.
14. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among *Enterobacteriaceae* worldwide. Clin Microbiol Infect. 1 sept 2014;20(9):821-30.
15. Ahmed MO, Baptiste KE. Vancomycin-Resistant Enterococci: A Review of Antimicrobial Resistance Mechanisms and Perspectives of Human and Animal Health. Microb Drug Resist. juin 2018;24(5):590-606.
16. Johnson SV, Hoey LL, Vance-Bryan K. Inappropriate Vancomycin Prescribing Based on Criteria from the Centers for Disease Control and Prevention. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 10 sept 1995;15(5):579-85.
17. Fossi Djembi L, Hodille E, Chomat-Jaboulay S, Coudrais S, De Santis N, Gardes S, et al. Factors associated with Vancomycin-resistant Enterococcus acquisition during a large outbreak. J Infect Public Health. mars 2017;10(2):185-90.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) : through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer [Internet]. LU: Publications Office; 2011 [cité 20 août 2024]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/59034>
19. Lepelletier D, Andremont A, Grandbastien B, the National Working Group. Risk of Highly Resistant Bacteria Importation from Repatriates and Travelers Hospitalized in Foreign Countries: About the French Recommendations to Limit Their Spread. J Travel Med. 1 sept 2011;18(5):344-51.
20. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. The Lancet. 12 févr 2022;399(10325):629-55.

21. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022, WHO [Internet]. [cité 20 août 2024]. Disponible sur:  
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/364996/9789240062702-eng.pdf?sequence=1>
22. 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*. 1 janv 2019;19(1):56-66.
23. Paniagua-García M, Bravo-Ferrer JM, Pérez-Galera S, Kostyanev T, De Kraker MEA, Feifel J, et al. Attributable mortality of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales: results from a prospective, multinational case-control-control matched cohorts study (EURECA). *Clin Microbiol Infect*. févr 2024;30(2):223-30.
24. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths Attributable to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Emerg Infect Dis*. juill 2014;20(7):1170-5.
25. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual epidemiological report for 2022. 2022;
26. European Centre for Disease Prevention and Control. Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020. [Internet]. LU: Publications Office; 2022 [cité 20 août 2024]. Disponible sur:  
<https://data.europa.eu/doi/10.2900/73460>
27. SPF. Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Mission Spares. Résultats synthétiques, année 2022 [Internet]. [cité 21 août 2024]. Disponible sur:  
<https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-et-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante.-mission-s pares.-resultats-synthetiques>
28. O'Neill, Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations [Internet]. [cité 19 août 2024]. Disponible sur:  
[https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/o\\_neill\\_3\\_final\\_report\\_.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/o_neill_3_final_report_.pdf)
29. Dadgostar P. Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. *Infect Drug Resist*. déc 2019;Volume 12:3903-10.

30. Multi-agency report highlights importance of reducing antibiotic use [Internet]. 2024 [cité 19 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/multi-agency-report-highlights-importance-reducing-antibiotic-use>
31. Touat M, Opatowski M, Brun-Buisson C, Cosker K, Guillemot D, Salomon J, et al. A Payer Perspective of the Hospital Inpatient Additional Care Costs of Antimicrobial Resistance in France: A Matched Case–Control Study. *Appl Health Econ Health Policy*. juin 2019;17(3):381-9.
32. strategie\_nationale\_2022-2025\_prevention\_des\_infections\_et\_de\_l\_antibioresistance.pdf [Internet]. [cité 20 août 2024]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie\\_nationale\\_2022-2025\\_prevention\\_des\\_infections\\_et\\_de\\_l\\_antibioresistance.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_nationale_2022-2025_prevention_des_infections_et_de_l_antibioresistance.pdf)
33. Gauzit R, Castan B, Bonnet E, Bru JP, Cohen R, Diamantis S, et al. Anti-infectious treatment duration: The SPILF and GPIF French guidelines and recommendations. *Infect Dis Now*. mars 2021;51(2):114-39.
34. Gordillo Altamirano FL, Barr JJ. Phage Therapy in the Postantibiotic Era. *Clin Microbiol Rev*. 20 mars 2019;32(2):e00066-18.
35. Frost I, Sati H, Garcia-Vello P, Hasso-Agopsowicz M, Lienhardt C, Gigante V, et al. The role of bacterial vaccines in the fight against antimicrobial resistance: an analysis of the preclinical and clinical development pipeline. *Lancet Microbe*. févr 2023;4(2):e113-25.
36. Osterloh A. Vaccination against Bacterial Infections: Challenges, Progress, and New Approaches with a Focus on Intracellular Bacteria. *Vaccines*. 10 mai 2022;10(5):751.
37. Précautions standard, SF2H, 2017 [Internet]. [cité 22 août 2024]. Disponible sur: [https://www.sf2h.net/k-stock/data/uploads/2017/06/HY\\_XXV\\_PS\\_versionSF2H.pdf](https://www.sf2h.net/k-stock/data/uploads/2017/06/HY_XXV_PS_versionSF2H.pdf)
38. Evidence of hand hygiene to reduce transmission and infections by multi-drug resistant organisms in health-care settings [Internet]. [cité 22 août 2024]. Disponible sur: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/integrated-health-services-\(ihs\)/infection-prevention-and-control/mdro-literature-review.pdf?sfvrsn=88dd45c7\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/integrated-health-services-(ihs)/infection-prevention-and-control/mdro-literature-review.pdf?sfvrsn=88dd45c7_2)
39. Jarlier V. Curbing Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in 38 French Hospitals Through a 15-Year Institutional Control Program. *Arch Intern Med*. 22 mars 2010;170(6):552.

40. Parker VA, Logan CK, Currie B. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE). (Prepared by Boston University School of Public Health and Montefiore Medical Center under Contract No 290-2006-0012-1) AHRQ Publication No 14-0028 Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. avr 2014;
41. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* janv 2014;20:1-55.
42. HCSP. Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe) [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 juill [cité 28 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372>
43. Solter E, Adler A, Rubinovitch B, Temkin E, Schwartz D, Ben-David D, et al. Israeli National Policy for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Screening, Carrier Isolation and Discontinuation of Isolation. *Infect Control Hosp Epidemiol.* janv 2018;39(1):85-9.
44. Guidelines for the Prevention and Control of MDRO\_Final Revised\_July 2014.pdf [Internet]. [cité 23 août 2024]. Disponible sur: [https://www.hpsc.ie/a-z/microbiologyantimicrobialresistance/mdro/Guidelines%20for%20the%20Prevention%20and%20Control%20of%20MDRO\\_Final%20Revised\\_July%202014.pdf](https://www.hpsc.ie/a-z/microbiologyantimicrobialresistance/mdro/Guidelines%20for%20the%20Prevention%20and%20Control%20of%20MDRO_Final%20Revised_July%202014.pdf)
45. Guidelines on screening for carriage of resistant enterobacteriaceae in Ireland.pdf.
46. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual epidemiological report for 2022 [Internet]. 2023 [cité 28 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2022>
47. A. Meyer, S. Soing-Altrach, Y. Savitch, A. Berger-Carbonne, Bilan annuel des signalements BHRe via e-SIN, France, 2022. Poster at SF2H congress 2023, Santé publique France.
48. Deyo R. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol.* juin 1992;45(6):613-9.

49. Wammes LJ, Voor In 'T Holt AF, Klaassen CHW, Vos MC, Verkaik NJ, Severin JA. Contact tracing for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE): evaluation of the Dutch policy of quintuple screening cultures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* août 2023;42(8):993-9.
50. Büchler AC, Ragozzino S, Wicki M, Spaniol V, Jäger S, Seth-Smith HMB, et al. Patients exposed to vancomycin-resistant enterococci during in-hospital outbreaks in a low endemic setting: a proposal for risk-based screening. *Antimicrob Resist Infect Control.* déc 2022;11(1):60.
51. Yang TT, Luo XP, Yang Q, Chen HC, Luo Y, Zhao YM, et al. Different screening frequencies of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: which one is better? *Antimicrob Resist Infect Control.* déc 2020;9(1):49.



## ANNEXES

*Annexe 1 : Synthèse des recommandations de la transmission croisée selon les modalités de prise en charge du patient porteur depuis son admission et selon la situation épidémiologique, HCSP, Actualisation des recommandations relatives à la maîtrise de la diffusion des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe), 2019, p. 23, Disponible sur : [Actualisation des recommandations relatives aux BHRe \(hcsp.fr\)](https://www.hcsp.fr/Actualisation-des-recommandations-relatives-aux-BHRe)*

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

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

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

*Annexe 2 : Nombre et proportion de patients contacts en fonction du nombre total de dépistages réalisés*

Nombre de dépistage	Patients contacts (N=4621)
0	1,704 (37%)
1	956 (21%)
2	558 (12%)
3	639 (14%)
4	317 (6,9%)
5	167 (3,6%)
6	97 (2,1%)
7	75 (1,6%)
8	35 (0,8%)
9	21 (0,5%)
10	12 (0,3%)
11	15 (0,3%)
12	4 (<0,1%)
13	5 (0,1%)
14	2 (<0,1%)
15	4 (<0,1%)
16	2 (<0,1%)
17	1 (<0,1%)
19	1 (<0,1%)
20	3 (<0,1%)
21	1 (<0,1%)
22	1 (<0,1%)
26	1 (<0,1%)

## SERMENT DE GALIEN

*Université Grenoble Alpes  
UFR de Pharmacie de Grenoble*



# Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».**

COMPARAISON D'UNE STRATÉGIE LOCALE ET DE LA STRATÉGIE NATIONALE  
CONCERNANT LE DÉPISTAGE DES PATIENTS CONTACTS DE BACTÉRIES  
HAUTEMENT RÉSISTANTES ÉMERGENTES (BHRe)

**RÉSUMÉ :** Les Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe) sont un problème majeur de santé publique. Leur prévalence est en augmentation au niveau mondial. Du fait du risque de transmission de résistance et de mortalité par impasse thérapeutique, une surveillance de ces bactéries et un plan de maîtrise de leur diffusion a été mise en place dans de nombreux pays. En France, des recommandations ont été publiées en 2019 par le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP), préconisant le suivi des patients porteurs et de leurs contacts. La réalisation de dépistages rectaux aux patients contact permet la mise en évidence de transmissions croisées. Le nombre de dépistages à réaliser varie entre 1 et 3, en fonction du niveau de risque de transmission (faible, modéré ou élevé). Ils sont à réaliser en dehors de toute exposition au porteur, à intervalle minimum d'une semaine. Au CHU GA, la réalisation de 3 dépistages rectaux quel que soit le niveau de risque de transmission est recommandée depuis de nombreuses années, à intervalle d'une semaine minimum et à partir de la mise en isolement adapté du porteur. L'objectif principal de cette étude était de comparer la stratégie de dépistage du CHU GA à la stratégie nationale et déterminer si elles étaient équivalentes en termes de réalisation effective. Les objectifs secondaires étaient de comparer le délai entre la découverte du patient porteur et la levée d'alerte des patients contacts, et de comparer le nombre et moment (en exposition ou hors exposition) des dépistages permettant l'identification d'une transmission secondaire entre la stratégie de dépistage du CHU GA et la stratégie nationale. Une étude rétrospective a été menée sur la cohorte de patients porteurs identifiés au CHU GA et de patients contacts hospitalisés pendant 5 années entre le 01/01/2019 et le 31/12/2023. La comparaison des 2 stratégies a été réalisée en comparant les proportions de prises en charge conformes à chacune des recommandations. Au total, 4974 patients ont été inclus, et 126 épisodes de contagion ont été identifiés. La sélection de 4621 patients contacts a permis d'évaluer l'équivalence des 2 stratégies. Plus d'un tiers des patients contacts n'avaient reçu aucun dépistage. Parmi les prises en charges étudiées, 26% étaient conformes aux recommandations du CHU GA, au sein desquelles 90% étaient également conformes aux recommandations nationales. Les durées médianes de suivi des patients contacts pour respecter les recommandations du CHU GA (75 jours) étaient significativement plus longues que celles nécessaires pour respecter les

recommandations nationales (59 jours). La stratégie de dépistage du CHU GA a permis l'identification de 19 cas secondaires, dont 2 qui n'auraient pas été mis en évidence si les recommandations nationales avaient été suivies. Le délai médian de découverte de leur positivité était de 8 jours [Interquartiles, 2-26]. Le dépistage permettant de découvrir une positivité était le second en médiane.

Notre étude a démontré que les durées d'hospitalisation des patients contacts ne permettaient pas la réalisation systématique des 3 dépistages demandés par le CHU GA. Pour autant, les modalités mises en œuvre au CHU GA ont permis de respecter les recommandations nationales dans une large majorité des cas et de mettre en évidence 2 cas de transmissions secondaires supplémentaires. Les résultats de cette étude permettent de valider la méthodologie de surveillance du CHU GA, qui continuera à être appliquée.

**ABSTRACT :** Emerging highly resistant bacteria are a major public health issue. Their prevalence is increasing worldwide. Due to the risk of resistance transmission and mortality from therapeutic deadlock, monitoring of these bacteria and a plan to control their spread have been established in many countries. In France, recommendations were published in 2019, advocating for the monitoring of carrier patients and their contacts. Conducting rectal screenings for contact patients allows for the detection of cross-transmissions. The number of screenings to be performed varies between 1 and 3, depending on the level of transmission risk (low, moderate, or high). They should be conducted outside of any exposure to the carrier, at a minimum interval of one week. At the Grenoble University Hospital (CHU GA), the performance of 3 rectal screenings regardless of the level of transmission risk has been recommended for many years, at a minimum interval of one week and starting from the appropriate isolation of the carrier. The main objective of this study was to compare the screening strategy of the CHU GA with the national strategy and determine if they were equivalent in terms of effective implementation. The secondary objectives were to compare the time between the discovery of the carrier patient and the alert for contact patients, and to compare the number and timing (during or outside exposure) of screenings that led to the identification of secondary transmission between the CHU GA's screening strategy and the national strategy. A retrospective study was conducted on the cohort of carrier patients identified at the Grenoble University Hospital and hospitalized contact patients over a 5-year period from 01/01/2019 to 31/12/2023. The comparison of the two strategies was made by comparing the proportions of management compliant with each of the recommendations. A total of 4974 patients were included, and 126 episodes of contact were identified. The selection

of 4621 contact patients allowed for the assessment of the equivalence of the two strategies. More than one-third of contact patients had received no screening. Among the studied management cases, 26% were compliant with CHU GA recommendations, of which 90% were also compliant with national recommendations. The median follow-up durations of contact patients to comply with CHU GA recommendations (75 days) were significantly longer than those required to comply with national recommendations (59 days). The CHU GA's screening strategy identified 19 secondary cases, 2 of which would not have been detected if national recommendations had been followed. The median time to discover their positivity was 8 days [Interquartile range, 2-26]. The screening that led to the discovery of positivity was the second on average. Our study demonstrated that the hospitalization durations of contact patients did not allow for the systematic performance of the 3 screenings requested by GA University Hospital. However, the methods implemented at GA University Hospital allowed for compliance with national recommendations in a large majority of cases and highlighted 2 additional cases of secondary transmissions. The results of this study validate the surveillance methodology of GA University Hospital, which will continue to be applied.

MOTS CLÉS : prévention du risque infectieux, BHRe, stratégie de dépistage

SPÉCIALITÉ : Pharmacie hospitalière générale