

Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques

(Entretien avec le Dr Franck Bruyère, CHU de Tours)

Qu'appelle-t-on bactéries multirésistantes aux antibiotiques (BMR) ?

Les bactéries sont dites multirésistantes aux antibiotiques lorsque, du fait de l'accumulation des résistances naturelles et acquises, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actifs.

Quelle est la situation en France ?

Parmi les principales espèces bactériennes responsables d'infections nosocomiales, la proportion de souches multirésistantes connues pour être des marqueurs de l'hygiène, comme celles de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) et d'entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE), est particulièrement élevée en France.

Une étude réalisée en 1990-91 dans 10 pays européens et portant sur la proportion de SARM parmi les souches de *S. aureus*, a permis d'opposer deux groupes de pays : l'Italie, la France, l'Espagne, où la proportion de SARM est très élevée (30 %), et le Danemark, la Suède, les Pays-Bas où la proportion de SARM est très basse (2 %). A la même époque, une étude sur la résistance des bacilles à Gram négatif, isolés dans les unités de soins intensifs, a montré que la proportion de souches de *Klebsiella pneumoniae* résistants aux céphalosporines de 3^{ème} génération par production de BLSE (bactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu) était beaucoup plus élevée en France (36 %) qu'en Belgique (13 %), Pays-Bas (12 %) et Allemagne (5 %), ainsi que celle des souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistants à l'imipénème : 22 % en France et 10 à 17 % dans les 3 autres pays.

Quelles sont les mesures à prendre pour maîtriser la résistance bactérienne aux antibiotiques ?

La résistance bactérienne aux antibiotiques est une priorité de santé publique qui nécessite des actions concertées, tant en médecine de ville que dans les établissements de santé. La prévention de la transmission croisée et un usage rationnel des antibiotiques, en sont les deux composantes essentielles.

Dans le cadre de la lutte contre les infections nosocomiales, tout établissement de santé doit mettre en œuvre une politique active de lutte contre les bactéries multirésistantes aux antibiotiques (BMR).

Celle-ci repose, en premier lieu, sur l'application et le strict respect, pour tout patient, des précautions d'hygiène "standard" lors de soins potentiellement contaminants [1].

Quel est l'impact de la multirésistance sur la morbidité et la mortalité des patients infectés ?

Il a bien été démontré que l'utilisation des antibiotiques joue un rôle important dans l'émergence et la diffusion des BMR. C'est pourquoi il est indispensable d'intégrer une politique rationnelle de l'utilisation des antibiotiques dans la stratégie de maîtrise de la résistance à l'hôpital.

En revanche, il n'a pas été démontré que les bactéries multirésistantes étaient plus ou moins virulentes que les bactéries sensibles de même espèce.

Le risque d'infection par des BMR augmente avec le nombre et la durée des procédures invasives. Les infections à BMR entraînent des durées de séjour supérieures à celles constatées pour les infections nosocomiales à bactéries sensibles de la même espèce [15,41].

Le retard à l'instauration d'un traitement efficace, lié à la multirésistance, constitue un facteur de risque de surmortalité en cas d'infection grave [13,15]. La multirésistance peut rendre difficile le traitement de certaines infections qui nécessitent le recours à une antibiothérapie très prolongée, généralement par voie orale, ou à des antibiotiques de bonne diffusion tissulaire.

Enfin, l'adaptation progressive des bactéries aux antibiotiques, et l'augmentation de la pression de sélection par les derniers antibiotiques actifs qui en découle, rendent probable, à court terme, la survenue d'impasses thérapeutiques.

Quel est le surcoût lié aux BMR ?

Les infections à BMR entraînent un surcoût par rapport aux infections à bactéries sensibles de la même espèce (durée de séjour plus longue, coût des antibiotiques ...) [15]. Le surcoût associé aux infections à SARM par rapport aux infections à *S. aureus* sensibles à la méticilline a été évalué à 74 %, essentiellement dû à la durée d'hospitalisation (77 % du surcoût), à l'antibiothérapie (21 %) et aux examens de laboratoire (2 %) [41].

Quelles sont les principales bactéries multirésistantes ?

- *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) : *S. aureus* est une des deux principales espèces responsables d'infections nosocomiales. Il représente 5 à 10% des bactéries isolées lors d'infections nosocomiales (IN). Les SARM sont principalement impliquées dans les infections cutanées, du site opératoire (30%), des voies urinaires et respiratoires (20%) et les bactériémies (10%). Le délai moyen d'acquisition est d'environ 17 jours [32]. Les SARM, résistants à toutes les β -lactamines, sont très souvent résistants aussi aux aminosides, aux macrolides et aux fluoroquinolones. Depuis quelques années, les souches de SARM se sont diversifiées. Elles sont sensibles à la gentamicine, mais résistantes au moins aux fluoroquinolones et elles se sont rapidement diffusées dans les hôpitaux français, ce qui montre bien la nécessité absolue de lutter globalement contre le phénomène. Le fait que les SARM de sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA) aient essentiellement été rapportés dans trois pays à forte incidence de SARM (Japon, USA, France), justifie aussi cette attitude.

- Entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu (EBLSE) : les entérobactéries dans leur ensemble représentent 35 à 40 % des bactéries responsables d'IN. Les EBLSE représentent environ 1% des bactéries isolées des IN. Les infections à EBLSE s'observent sous la forme de cas apparemment isolés, de cas groupés, ou de véritables épidémies. La tendance à la diffusion clonale des EBLSE est bien démontrée. Les EBLSE sont principalement impliquées dans les infections urinaires (plus de 50 %), les bactériémies (5 à 20 %) et les infections de plaies ou de site opératoire (10 à 20 %). Les souches d'EBLSE (principalement *K. pneumoniae*, mais aussi *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter sp.*) sont résistantes à l'ensemble des β -lactamines (sauf les céphamycines et l'imipénème), aux aminosides et très souvent aux fluoroquinolones [12].
- Entérocoque résistant à la vancomycine (ERV) : les entérocoques représentent 5 à 8 % des bactéries responsables d'infections nosocomiales. Les ERV, le plus souvent de l'espèce *E. faecium*, sont encore rarement isolés en France : les ERV représentent environ 1 % des souches d'entérocoques isolées à l'hôpital et il y a environ 1% de porteurs d'ERV dans la population générale [25]. En revanche, l'incidence de leur portage dans la communauté peut atteindre 12 à 28 % dans certains pays européens, l'alimentation étant une source possible de contamination. Aux États-Unis, les ERV représentent plus de 15 % des souches d'entérocoques isolées en unités de soins intensifs. La sélection d'ERV en milieu hospitalier a comme facteur de risque les traitements antibiotiques, en particulier par glycopeptides, mais l'acquisition est aussi possible par transmission croisée (diffusion clonale).
- *Acinetobacter baumannii* multirésistant (résistant à la ticarcilline) (ABR) : les *A. baumannii* représentent 2 à 4 % des bactéries responsables d'infections nosocomiales. Les ABR jouent un rôle croissant dans les infections nosocomiales dans certains secteurs hospitaliers (unité de soins intensifs) et sont souvent à l'origine de bouffées épidémiques dans lesquelles est impliquée la forte contamination de l'environnement des patients porteurs. Certaines souches épidémiques résistantes à l'imipénème conduisent à des impasses thérapeutiques.
- *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (PAR) : les *P. aeruginosa* représentent 10 à 11 % des bactéries responsables d'infections nosocomiales. Les souches de *P. aeruginosa* résistantes aux β -lactamines (ticarcilline, ceftazidime ou imipénème), qui ont tendance à être résistantes aussi aux aminosides et aux fluoroquinolones, devront faire l'objet d'une stratégie spécifique :
 - politique de prescription raisonnée des antibiotiques pour éviter leur émergence ;
 - mesures de contrôle de l'environnement pour éviter leur diffusion qui se produit par petites épidémies.
- Entérobactéries résistantes aux β -lactamines par hyperproduction de céphalosporinase (EBCASE). Chez certaines espèces d'entérobactéries, en particulier *Enterobacter cloacae*, *E. aerogenes*, *Serratia marcescens* et *Citrobacter freundii*, une proportion importante des souches (10 à 30 %) sont résistantes aux β -lactamines par hyperproduction de céphalosporinase. Les traitements antibiotiques favorisent l'émergence de ces souches dont le potentiel de diffusion clonale est beaucoup plus limité que celui des souches productrices de BLSE.

Quels sont les réservoirs de ces bactéries ?

Les réservoirs des SARM, EBLSE et ERV sont humains, constitués par les patients porteurs (symptomatiques ou non, infectés ou colonisés). Les sites de portage préférentiels sont indiqués dans le tableau IV. Certains sites infectés constituent des réservoirs importants, en particulier les urines (EBLSE et SARM) et les plaies (SARM). L'environnement immédiat d'un patient colonisé ou infecté peut être contaminé.

Et leurs modes de transmission ?

La transmission des BMR à partir des patients porteurs est, dans la majorité des cas, manuportée par le personnel médical ou paramédical. Cependant, la transmission peut se faire par des supports inertes contaminés (stéthoscopes ou brassards à tension, thermomètres...). Le risque de transmission est directement lié à la fréquence des contacts avec les patients porteurs de BMR. Des travaux récents suggèrent qu'un nombre élevé d'actes dans l'unité (patients dépendants...) et/ou un ratio inadéquat personnel/patients admis [11] joueraient un rôle important dans la transmission des BMR, alors qu'une organisation adaptée permettrait de contrôler des situations épidémiques [14,35].

Quelles sont les mesures à prendre ?

La prévention de la diffusion par transmission croisée des BMR repose sur deux types de mesures [3, 17, 21, 28, 29, 33, 36, 38, 43] :

- l'identification précoce des patients porteurs,
- l'isolement des patients porteurs.

Dans certains cas, ces mesures peuvent être complétées par le traitement de certains réservoirs de BMR.

L'identification des patients porteurs de BMR est primordiale, car c'est elle qui permet de mettre en œuvre les mesures d'isolement. Cette identification concerne :

- les patients déjà connus pour être porteurs, et signalés d'emblée à l'admission (ex : fiche de liaison, utilisation des systèmes d'information hospitalière, mention par le patient lui-même et son entourage) [26] ;
- les patients pour lesquels une BMR a été mise en évidence à partir de prélèvements à visée diagnostique ou à partir de prélèvements de dépistage.

L'identification des patients porteurs de BMR comprend :

- la détection de la multirésistance au laboratoire, qui repose sur des techniques microbiologiques déjà largement diffusées [7,21] ;
- la notification rapide et claire par le laboratoire qui permet de faire connaître à l'équipe soignante les patients porteurs de BMR. La notification repose sur :
 - le contact personnalisé entre le biologiste et l'équipe soignante
 - la mention du caractère multirésistant de la bactérie sur la feuille de résultats (tampon ou étiquette)

- la signalisation des patients porteurs de BMR dans le service d'hospitalisation qui permet d'indiquer de façon explicite, à chacun des acteurs de soins, les précautions particulières pour la prise en charge de ces patients. Cette signalisation doit être commune à toutes les BMR pour être reconnue de tous (pictogramme commun). Elle figure à l'entrée de la chambre, dans les dossiers médicaux et de soins infirmiers. La signalisation figurant sur un support ad hoc permet, également, d'informer les équipes des services médicotechniques prenant en charge, de manière temporaire, les patients porteurs de BMR (ex : radiologie...);
- la mise en place d'un système d'information relative au portage de BMR, permettant d'identifier rapidement les patients porteurs de BMR lors d'une hospitalisation ultérieure ou d'un transfert dans un autre service ou un autre établissement de soins. Ce système repose sur une mention explicite du portage de BMR dans le dossier du patient et dans le compte rendu d'hospitalisation ainsi qu'un contact personnalisé avec l'équipe soignante d'accueil. En aucun cas, le portage de BMR ne peut être un motif de refus d'admission dans un autre service ou établissement de soins.

Qu'en est-il de l'isolement ?

L'isolement technique est indispensable. Il vise à instituer une barrière physique autour d'un patient porteur pour éviter la dissémination des BMR. L'organisation du service doit être conçue pour faciliter l'application des mesures d'isolement technique : signalisation, équipement, organisation du travail notamment pour éviter l'interruption des soins. Pour être acceptées, les mesures d'isolement technique doivent être expliquées au patient et à son entourage.

L'isolement technique repose sur :

- le lavage antiseptique (hygiénique) des mains après contact avec le patient porteur. La désinfection des mains, non souillées, avec une solution hydro-alcoolique constitue une alternative au lavage de mains ;
- le port de gants à usage unique non stériles, lors de tous les contacts particulièrement contaminants avec le patient porteur, et dans certains cas, avec son environnement immédiat. Ils doivent être ôtés dans la chambre ;
- le port de tablier ou surblouse lors de soins particulièrement contaminants ou exposant à un contact large avec le patient (ex : certains examens médicaux, kinésithérapie, réfection du lit, toilette...);
- le port d'un masque est réservé aux soins dispensés à des patients fortement disséminateurs de SARM (plaies et brûlures étendues, infections respiratoires en réanimation) et en cas de risque de projection ;
- l'utilisation de matériel de soins réservé à chaque patient porteur de BMR (matériel de toilette, tensiomètre, stéthoscope, petit matériel de soin...);
- la gestion rigoureuse des excréta et déchets qui doivent être gardés dans la chambre jusqu'à leur évacuation rapide selon la filière réglementaire.

Levée de l'isolement technique : l'isolement technique est maintenu tant que le patient reste porteur de BMR (confirmé ou suspect), c'est à dire souvent, en pratique, jusqu'à sa sortie dans les services de court séjour.

Par ailleurs, l'isolement géographique facilite considérablement l'application des mesures d'isolement technique. Il se fait en chambre individuelle ou, à défaut, en chambre à plusieurs lits regroupant des patients porteurs du même type de BMR. Lorsque plus de deux patients sont reconnus porteurs, ceux-ci sont regroupés, soit au sein de l'unité elle-même dans une ou plusieurs chambres formant un secteur, soit dans une unité spécifique.

Le personnel médical et paramédical affecté aux patients ainsi regroupés doit, si possible, être distinct de celui affecté aux autres patients.

Est-il possible de dépister les patients porteurs de BMR ?

Ce dépistage vise à dépister, et si possible à éliminer, les réservoirs de BMR. Il renforce les mesures d'isolement.

Il peut se faire :

- 1) à l'admission, dans les services de court séjour à risque élevé de transmission croisée (réanimation-soins intensifs, secteurs septiques des services de chirurgie et de médecine spécialisée), c'est à dire ceux où les épidémies peuvent se développer rapidement ;
- 2) en cours d'hospitalisation : le dépistage, en cours d'hospitalisation, des patients porteurs de BMR est indiqué dans les services à risque élevé de transmission croisée de BMR en situation épidémique et dans lesquels les précautions d'isolement sont déjà appliquées pour les patients porteurs de BMR identifiés.

Bibliographie

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM). Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Août 1996.
3. Boyce J.M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals and long-term care facilities: microbiology, epidemiology, and preventive measures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992 ; 13 : 725-737.
7. Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales de l'interrégion Paris Nord, CLIN Central et InterCLIN Gériatrique de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Programme de maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes. Documentation C-CLIN Paris-Nord. Paris 1997. et Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales de l'interrégion Paris Nord, CLIN Central et InterCLIN Gériatrique de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques. Fiches de recommandations. C-CLIN Paris-Nord. Paris 1998.
11. Fierobe L., Lucet J.C., Mueller C., Decré D., Joly-Guillou M.L., Mantz J. et Desmonts J.M. Risk factors for acquisition for imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* during an outbreak in a surgical intensive care unit. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 28 sept-1oct 1997, Toronto, Canada. Abs J26.
12. Fourmaux S., Ros A., Salauze B., Talon D., Jarlier V. et le groupe "Observatoire des Klebsielles". "Observatoire des Klebsielles" : description des malades porteurs de *Klebsiella pneumoniae* productrice de β -lactamase à spectre étendu dans 45 hôpitaux français. 14ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Infectieuse. 1-2 décembre 1994. 14/C2.
13. French G.L., Cheng A.F., Ling J.M., Mo P., Donnan S. Hong kong strains of methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* have similar virulence. *J Hosp Infect.* 1990 ; 15 : 117-25.
14. Haley R.W., Cushion N.B., Tenover F.C. et al. Eradication of endemic MRSA infections from a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis.* 1995 ; 171 : 614-24.
15. Holmberg S.D., Solomon S.L., Blake P.A. Health and economic impacts of antimicrobial resistance. *Rev Infect Dis.* 1987 ; 9 : 1065-78.
17. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995 ; 16 : 105-113.
21. Lemaitre N., Legrand P. Dépistage des patients porteurs de klebsielles productrices de β -lactamases à spectre étendu à l'entrée dans les unités de réanimation : problèmes techniques et rendements. in : J. Grosset, M.

- Kitzis, N. Lambert, M. Sinègre. Infections nosocomiales en chirurgie et prévention contre les germes multirésistants. Paris. Arnette. 1995.
25. ONERBA (Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques), Mai 1998 : Rapport d'activité du conseil scientifique pour l'année 1997.
26. Pittet D., Safran E., Harbath S., Borst F., Copin P., Rohner P., Scherrer J.R., Auckenthaler R. Automatic alerts for MRSA surveillance and control : rôle of a hospital information system. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996 ; 17 : 496-502.
28. Régnier B. Contrôle des épidémies de *S. aureus* résistant à la méticilline : analyse critique des stratégies préconisées. *Méd Mal Infect* 1997 ; 27, Spécial : 172-180.
29. Régnier B. Les bactéries multirésistantes aux antibiotiques en réanimation : contexte épidémiologique et stratégies de maîtrise. *Path Biol* 1996 ; 44, Spécial : 113-123.
32. Réseau microbiologie du C-CLIN Paris-Nord et le Groupe des Microbiologistes d'Ile-de-France. Surveillance des bactéries multirésistantes à partir du laboratoire en 1997. *Bulletin du C-CLIN Paris-Nord*. 1998 ; 11 : 4-5.
33. Société de Réanimation de Langue Française. Prévention des infections à bactéries multirésistantes en Réanimation. XVIe Conférence de Consensus en Réanimation et Médecine d'Urgence. *Réan Urg* 1997, 6 (2 bis).
35. Soulier A., Barbut F., Ollivier J.M., Petit J.C., Lienhart A. Decreased transmission of enterobacteriaceae with extended spectrum betalactamase in intensive care unit by nursing organization. *J Hosp Infect* 1995 ; 31 : 89-97.
36. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant micro-organisms in hospitals - A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996 ; 275 : 234-240.
38. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Am J Inf Control* 1996 ; 24 : 32-52.
41. Wakefield D.S., Helms C.M., Massanari R.M., Mori M., Pfaller M. Cost of nosocomial infection : relative contributions of laboratory, antibiotic and per diem costs in serious *Staphylococcus aureus* infections. *Am J Infect Control* 1988 ; 16 : 185-92.
43. Working party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, the Hospital Infection Society and the Infection Control Nurses Association. Revised guidelines for the control of methicillin- resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. *J Hosp Inf* 1998 ; 39 : 253-290.