

Entérobactéries Productrices de Carbapénémases, Comment Maitriser le Risque Pandémique Dans les Pays à Revenus Moyens ou Faibles ?

Contexte. La résistance aux antibiotiques et les bactéries multi-résistantes (BMR) constituent un véritable problème de santé mondial. La diffusion des BMR est associée à des surcoûts et une surmortalité certaine. La dynamique de transmission inclue les patients colonisés ou infectés (réservoir), le personnel soignant (vecteur direct) et l'environnement (vecteur indirect). Plusieurs points d'intervention ont été définis, constituant la base des politiques internationales de lutte contre la diffusion des BMR. Ces recommandations reposent sur la stratégie de dépistage, isolement et cohorting des patients colonisés. Leur application, en France et au Liban, présente plusieurs défis. A part leur coût d'application élevé, elles nécessitent des ressources humaines et matérielles supplémentaires.

Objectifs. Evaluation de la place des nouvelles méthodes diagnostiques et les risques réels de diffusion liés aux Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe), afin d'adapter les politiques aux moyens des pays à revenus moyens ou faibles : (1) Est-il possible d'éviter l'arrêt de l'activité médicale en utilisant des moyens diagnostics qui permettent d'identifier en cas de découverte fortuite les patients contact ayant acquis une BHRe dès J0 ? (2) Existe-t-il une différence de contamination de l'environnement liée aux différentes espèces et mécanismes de résistance ; différence qui pourrait justifier un isolement ou le renforcement du bio-nettoyage ? Pouvons-nous identifier les caractéristiques cliniques de patients et/ou situations particulières de soins, nécessitant la mise en place de mesures de prévention renforcées ? (3) Existe-t-il un risque lié à l'isolement des patients colonisés ou infectés par une BHRe ?

Méthodes. 1^{ère} partie liée à la sensibilité et la spécificité des techniques moléculaires - (1) Revue systématique de la littérature, jusqu'au 1^{er} octobre 2019 et méta-analyse selon la méthode PRISMA. (2) Etude multicentrique rétrospective entre janvier 2015 et octobre 2018, incluant tous les patients contact d'un patient index colonisé ou infecté par une BHRe, non isolé, découvert fortuitement. Pour les patients contact, une PCR a été réalisée à J0 directement sur les écouvillons rectaux et 3 cultures à une semaine d'intervalle. **2^{ème} partie liée à l'étude de dissémination des BMR et l'identification des facteurs de risque** - (1) Etude de cohorte prospective entre mai 2018 et février 2020 à l'Hôpital Avicenne et l'Hôpital Hôtel Dieu de France de Beyrouth. 125 patients colonisés par une entérobactérie productrice de BLSE, EPC ou ERV ont été inclus. Pour chacun, une quantification dans les selles, des prélèvements environnementaux de 6 sites différents et une collecte de données cliniques ont été réalisés. (2) Etude de cohorte prospective entre mai 2019 et juillet 2020 incluant 19 patients colonisés par une EPC et hospitalisés pour une durée supérieure à 3 jours. Une détermination de l'abondance fécale relative en EPC à l'admission et toutes les 72h a été effectuée. **3^{ème} partie liée à la problématique des effets indésirables associés à l'isolement des patients** - Revue systématique de la littérature, du 1^{er} mai 2009 au 31 janvier 2020 et méta-analyse selon la méthode PRISMA.

Résultats. 1^{ère} partie - Les techniques moléculaires semblent avoir une sensibilité de 95% et une spécificité de 99% pour la détection des EPC directement à partir des écouvillons rectaux. En cas de découverte fortuite d'un patient colonisé ou infecté par une BHRe, non isolé, la réalisation d'une PCR sur les écouvillons rectaux des patients contact à J0 permet d'identifier les cas secondaires, avec une valeur prédictive négative de 98%. **2^{ème} partie** - Le seul facteur de risque associé à la contamination de l'environnement était le portage rectal d'un ERV. Des variations importantes de l'abondance fécale relative en EPC existe chez un même patient durant son

hospitalisation. **3^{ème} partie** - Il n'existe pas d'événements indésirables physiques ou psychologiques associés à l'isolement des patients.

Conclusions. Les données présentées dans cette thèse nous permettent d'envisager une politique de maîtrise du risque de diffusion des BHRe, adaptée aux moyens médicaux et structures sanitaires des pays à revenus moyens ou faible, comme le Liban. Cette politique consisterait à réserver l'application des précautions complémentaires contact uniquement aux patients colonisés ou infectés par un ERV. A l'inverse et concernant les patients colonisés ou infectés par une EPC, la stratégie de maîtrise du risque de diffusion pourrait se limiter au respect des précautions standard et à un haut niveau de compliance à l'hygiène des mains, tout en respectant la politique de bon usage des antibiotiques.

Mots clefs : Bactéries multi-résistantes ; Bactéries hautement résistantes émergentes ; Entérobactéries productrice de beta-lactamases à spectre étendu ; Entérobactéries productrices de carbapénémases ; Entérocoques résistants à la vancomycine ; Hygiène hospitalière.

Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Low to Middle Income Countries, How Can We Control the Future Pandemic?

Background. Antibiotic resistance and multi-resistant bacteria (MDR) are a real global health problem. The spread of MDR is associated with additional costs and higher mortality rates. The transmission dynamics include the colonized or infected patients (reservoir), the healthcare professionals (direct vector) and the environment (indirect vector). Several points of intervention have been defined, forming the basis of international policies to limit the spread of MDR. These recommendations are based on the screening, isolation and cohorting strategies. Its application, in France and Lebanon, presents several challenges. Apart from the high cost of application, it requires additional human and material resources.

Objectives. Assessment of the new diagnostic methods and real risks of dissemination of MDR, in order to adapt international policies to the capabilities of low to middle income countries: (1) Is it possible to avoid the cessation of medical activity by using molecular diagnostic techniques in order to identify at Day0, in the event of a fortuitous discovery, the contact patients who have acquired the MDR? (2) Is there a difference in environmental contamination related to different species and resistance mechanisms; difference that could justify the isolation or reinforcement of bio-cleaning? Can we identify the clinical characteristics of patients and/or particular care situations, requiring implementation of reinforced preventive measures? (3) Is there a risk in isolating colonized patients or patients infected with MDR?

Methods. 1st part related to the sensitivity and specificity of molecular techniques - (1) Systematic review of the literature, until October 1, 2019 and meta-analysis according to the PRISMA method. (2) Retrospective multicenter study between January 2015 and October 2018, including all contact patients of a none isolated index patient colonized or infected with MDR, discovered incidentally. Each contact patient was investigated at Day0 by a PCR performed directly on rectal swabs and by the recommended three-weekly screenings. **2nd part related to the MDR dissemination study and the identification of risk factors** - (1) Prospective cohort study between May 2018 and February 2020 at Avicenne Hospital and Hôtel-Dieu de France Hospital in Beirut. 125 patients colonized by an ESBL-producing-*enterobacteriaceae*, a CPE or a VRE were included. For each patient, quantification of MDR in stool was undertaken, plus a qualitative evaluation of the presence of MDR in 6 different environmental sites. Clinical data was also collected. (2) Prospective cohort study between May 2019 and July 2020 including 19 patients colonized by a CPE and hospitalized for more than 3 days. A determination of the relative fecal abundance in CPE on admission and every 72 hours was carried out. **3rd part related to the adverse events associated with patient isolation** - Systematic literature review, from May 1, 2009 to January 31, 2020 and meta-analysis according to the PRISMA method.

Results. 1st part - Molecular techniques appear to have 95% sensitivity and 99% specificity for detecting CPE directly from rectal swabs. In case of an accidental discovery of a none isolated patient colonized or infected by a MDR, the performance of a PCR on the rectal swabs of the contact patients on Day0 makes it possible to identify the secondary cases, with a negative predictive value of 98%. **2nd part** - The only risk factor associated with environmental contamination was rectal carriage of VRE. Significant variations in relative fecal CPE abundance exist in the same patient during hospitalization. **3rd part** - There are no physical or psychological adverse events associated with patient isolation.

Conclusions. A policy for controlling the spread of MDR adapted to the medical means and health structures of low to middle income countries, such as Lebanon, can be implemented. It would consist of reserving the application of contact precautions to patients colonized or infected with VRE. Conversely, concerning patients colonized or infected with CPE, the strategy for controlling the risk of dissemination could be limited to the application of standard precautions and a high level of compliance with hand hygiene, while adopting an efficient antibiotic stewardship program.

Keywords. Multi-resistant bacteria; Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*; Vancomycin-resistant *Enterococci*; Infection control.