

AVIS

Complément d'information aux mesures de maîtrise de la diffusion recommandées dans l'avis du HCSP du 27 septembre 2016 au regard de l'émergence d'une résistance plasmidique à la colistine (*mcr-1*) chez les entérobactéries

23 mai 2017

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a reçu le 4 août 2016 une saisine de la Direction générale de la santé (DGS) concernant des mesures à prendre en lien avec l'émergence d'une résistance plasmidique à la colistine (*mcr-1*) chez les entérobactéries.

Un groupe de travail a répondu à la saisine de la DGS en rédigeant et publiant deux avis relatifs à la définition des entérobactéries porteuses de *mcr-1* [1] et aux méthodes microbiologiques de détection au laboratoire [2].

Afin d'apporter des précisions sur l'application des mesures de prévention qui ont été proposées dans le premier avis [1] et sur la recommandation de réaliser ou non un dépistage systématique des patients contacts à la recherche de la présence de *mcr-1* chez une entérobactérie, le HCSP propose les mesures suivantes dans le cadre d'une autosaisine.

Le HCSP rappelle les éléments suivants :

- Les recommandations pour la prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe) diffusées par le HCSP en 2013 [3,4] définissaient les BHRe comme des bactéries commensales de la flore digestive pouvant diffuser selon des modes sporadiques ou épidémiques limités en France dans les milieux hospitaliers ou communautaires et présentant de multiples mécanismes transférables de résistance. À la différence des bactéries multirésistantes (BMR), ces mécanismes de résistance peuvent s'étendre pour les BHRe jusqu'aux derniers types d'antibiotiques disponibles.
- La liste des BHRe définie en 2013, compte-tenu de l'épidémiologie internationale et française à ce moment-là, comprenait les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes par production de carbapénémases (EPC) et les entérocoques (*E. faecium*) résistants aux glycopeptides (ERG).
- Les patients cibles du dépistage digestif systématique à la recherche du portage de ces deux BHRe étaient les patients aux antécédents d'hospitalisation de plus de 24 heures dans un établissement de santé à l'étranger dans l'année précédente, avec ou sans rapatriement direct, les patients aux antécédents de BHRe ou les patients contacts de patients porteurs de BHRe ré-hospitalisés.

- Ces recommandations mentionnaient que cette liste pouvait être revue en fonction du contexte épidémiologique international d'émergence de nouvelles résistances aux antibiotiques.

Le HCSP précise les éléments suivants :

Face à l'émergence de la résistance à la colistine chez les entérobactéries se pose la question de savoir dans quelles catégories existantes (BMR ou BHRé) classer les souches résistantes à la colistine par l'expression du gène *mcr-1/mcr-2* en se rappelant que selon le type de catégorisation de ces souches, les mesures à mettre en place pour contrôler leur diffusion ont un impact organisationnel différent :

- Bien que la résistance plasmidique à la colistine ait été identifiée dans différents pays chez des entérobactéries (E) productrices d'une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), il ne semble pas pertinent de rechercher systématiquement parmi les fréquentes EBLSE (isolats cliniques et digestifs) celles porteuses du gène plasmidique codant la résistance à la colistine alors même que :
 - (i) l'épidémiologie de ces souches et leur diffusion tant dans la communauté qu'à l'hôpital en France ne sont pas documentées ;
 - (ii) la mise en évidence de cette résistance dans les laboratoires en routine est difficile ;
 - (iii) les EBLSE en général font déjà l'objet en tant que BMR de mesures complémentaires d'hygiène.
- Considérer que toute EBLSE est une BHRé en puissance car potentiellement résistante à la colistine impliquerait d'appliquer devant chaque EBLSE identifiée les recommandations nationales de 2013 pour la prise en charge de patients à risque de portage de BHRé [3], à savoir la mise en place des précautions complémentaires de type « contact » (PCC) telles que définies par la Société française d'Hygiène hospitalière (SF2H) [5] jusqu'à l'infirmité de son caractère résistant à la colistine par l'expression du gène *mcr-1 / mcr-2*.

Le HCSP rappelle les circonstances au cours desquelles la résistance à la colistine doit être identifiée en attendant que soient disponibles les résultats d'enquêtes nationales sur la prévalence du phénomène en France.

Comme la résistance à la colistine a aussi été identifiée chez des souches productrices d'EPC, il est recommandé [1] de tester la résistance à la colistine et de rechercher en cas de résistance la présence du gène *mcr-1* chez toute souche d'EPC isolée

- soit lors d'un dépistage systématique à l'admission d'un patient aux antécédents d'hospitalisation en dehors du territoire métropolitain dans l'année, avec ou sans rapatriement direct,
- soit dans un prélèvement à visée diagnostique en cours d'hospitalisation dans un contexte clinique et thérapeutique nécessitant le recours à la colistine.

Le HCSP précise les recommandations déjà publiées [1]

1) *Pour les précautions à appliquer lors des soins à un patient prouvé porteur d'une entérobactérie positive pour mcr-1/mcr-2 :*

- Application des PCC quel que soit le profil de résistance : souches de type « sauvage » ; souches multirésistantes aux antibiotiques de type EBLSE, et souches hautement résistantes aux antibiotiques de type EPC (Tableau 1) [1].

2) *Pour la recherche systématique d'un portage digestif (dépistage) de mcr-1/mcr-2 :*

- Les stratégies de dépistage des patients pris en charge par la même équipe soignante (patients contacts) qu'un cas porteur d'une entérobactérie

mcr-1/mcr-2, doivent être adaptées au profil de résistance de la souche :

- ✓ s'il s'agit d'une EPC, le dépistage systématique de tous les contacts devra être organisé avec une recherche de la résistance à la colistine ;
- ✓ s'il s'agit d'une EBLSE, le dépistage systématique des contacts à la recherche de *mcr-1/mcr-2* n'est pas recommandé en routine. Cependant, un dépistage systématique pourra être décidé en cas de situation épidémique échappant aux premières mesures de maîtrise de la situation.

Tableau 1. Synthèse des recommandations du Haut Conseil de la santé publique relatives à la gestion du risque de diffusion de la résistance plasmidique *mcr-1/mcr-2* à la colistine chez les entérobactéries [1].

Champ de la question	Recommandation	
Chez quel type de patient rechercher systématiquement une résistance plasmidique à la colistine ?	Recommandation 1	<p>Tester la résistance à la colistine et rechercher en cas de résistance la présence du gène <i>mcr-1</i> chez toute souche d'EPC isolée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • soit lors d'un dépistage systématique à l'admission d'un patient aux antécédents d'hospitalisation hors territoire métropolitain dans l'année, avec ou sans rapatriement direct, • soit dans un prélèvement à visée diagnostique en cours d'hospitalisation dans un contexte clinique et thérapeutique nécessitant le recours à la colistine.
Quelles précautions complémentaires d'hygiène ?	Recommandation 2	<p>S'il s'agit d'une EPC porteuse du gène <i>mcr-1</i>, mettre en œuvre les précautions spécifiques BHRé, en plus des précautions standard [3].</p> <p>S'il ne s'agit pas d'une EPC, les recommandations de la SF2H 2009 « Transmission croisée : précautions complémentaires contact » s'appliquent [5].</p>
Que faire en cas de détection d'une résistance plasmidique à la colistine ?	Recommandation 3	<p>Procéder à la déclaration dans le cadre du dispositif des infections nosocomiales et adresser toutes les souches porteuses du gène <i>mcr-1/mcr-2</i> au Centre National de Référence de la résistance aux antibiotiques.</p>
Comment connaître la situation épidémiologique française ?	Recommandation 4	<p>Mettre en œuvre des études épidémiologiques nationales de prévalence de la résistance à la colistine et de la présence du gène de résistance <i>mcr-1</i> chez les entérobactéries (quels que soient leurs profils de sensibilité aux antibiotiques) à partir des données des laboratoires de biologie médicale de ville et hospitaliers.</p> <p>Ces études épidémiologiques pourraient être coordonnées par un groupe de travail national composé notamment d'experts du HCSP, de l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA), du Centre National de Référence de la résistance aux antibiotiques (CNR Clermont-Ferrand) et de Santé publique France.</p>

Ces préconisations élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, sont susceptibles d'évoluer en fonction des nouvelles données.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du HCSP, autour de la Commission spécialisée « Système de santé et sécurité des patients » (Cs-3SP). Aucun conflit d'intérêt identifié.

La CS-3SP a tenu séance le 23 mai 2017 ; 11 membres qualifiés sur 18 membres qualifiés votants étaient présents, aucun conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 10 votants, 1 abstention, 0 vote « contre ».

Références

1. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 27 septembre 2016 relatif aux mesures à prendre par les établissements de santé en lien avec l'émergence d'une résistance plasmidique à la colistine (*mcr-1*) chez les entérobactéries.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=589> (consulté le 31/01/2017).
2. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 6 décembre 2016 relatif au diagnostic microbiologique des entérobactéries résistantes.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=589> (consulté le 31/01/2017).
3. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 10 juillet 2013 relatif à la prévention de la transmission croisée des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRé).
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372> (consulté le 31/01/2017).
4. Lepelletier D, Berthelot P, Lucet JC, Fournier S, Jarlier V, Grandbastien B for the National Working Group. French recommendations for the prevention of emerging extensively drug-resistant bacteria (eXDR) cross-transmission. *J Hosp Infect* 2015;90:186-195.
5. Société française d'hygiène hospitalière. Recommandations « Prévention de la transmission croisée : Précautions complémentaires contact ». 2009.
Disponible sur <http://sf2h.net> (consulté le 31/01/2017).

Liste des membres du Groupe de travail mis en place pour répondre à cette autosaisine

Anne Berger-Carbonne, Santé publique France

Philippe Berthelot, CHU Saint-Etienne

Richard Bonnet, CHU Clermont-Ferrand

Céline Cazorla, CHU Saint-Etienne

Christian Chidiac, HCSP

Bruno Grandbastien, CHRU Lille

Vincent Jarlier, CHU Pitié-Salpêtrière, APHP

Didier Lepelletier, HCSP

Thierry Naas, CHU Bicêtre, APHP

Marie-Hélène Nicolas-Chanoine, CHU Beaujon, APHP

Patrick Plésiat, CHRU de Besançon

Christian Rabaud, HCSP

Pierre Tattevin, CHU Rennes

Nathalie Van der Mee-Marquet, HCSP

Ann Pariente-Khayat, SG-HCSP

Avis produit par la Commission spécialisée Système de santé et sécurité des patients

Le 23 mai 2017

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr