

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2016

THESE 2016 / TOU3 / n° 2027

**THESE**

En vue de l'obtention du diplôme d'état de

**DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement par

Mademoiselle Marion SUBIROS

**LA VEILLE SANITAIRE DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTE FRANÇAIS :  
APPORT DU SIGNALEMENT DES INFECTIONS NOSOCOMIALES**

1<sup>er</sup> juillet 2016

Directeur de thèse : Dr. COIGNARD Bruno

**JURY**

Président : Pr. ROQUES-CESCHIN Christine  
1er assesseur : Dr. COIGNARD Bruno  
2ème assesseur : Pr. DUMARTIN Catherine

**PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences  
Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au 1<sup>er</sup> octobre 2015**

**Professeurs Émérites**

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANTL	Mycologie
Mme FOURAST É I	Pharmacognosie
M. MOULISC	Pharmacognosie
M. ROUGEP	Biologie Cellulaire

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-universitaires**

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie
M. PARINI A	Physiologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactério-Virologie
Mme ROQUES C	Bactério-Virologie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique
M. SIÉ P	Hématologie
M. VALENTIN A	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques–Biostat.
M. BENOIST H	Immunologie
Mme B-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme D-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
Mme M-STAU MONT C	Toxicologie -Sémiologie
Mme NEPVEU F	Chimie analytique
M. SALLES B	Toxicologie
M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

# Maîtres de Conférences des Universités

## Hospitalo-universitaires

M. CESTAC P	Pharmacie Clinique
Mme G-MAILLY P (*)	Pharmacologie
Mme J-CONDAT B	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique
Mme S-VIVIEN S	Biochimie
Mme THOMAS F	Pharmacologie

## Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H	Parasitologie
M. BERGÉ M. (*)	Bactério-Virologie
Mme BON C	Biophysique
M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E	Toxicologie-Sémiologie
M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C	Physiologie
Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
Mme C-REGAUD S	Bactériologie-Virologie
Mme COSTE A (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N	Biochimie
Mme DERAEVER	Chimie Thérapeutique
Mme É-DOUIN V	Physiologie
Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F	Toxicologie
Mme F-VIDAL A	Toxicologie
Mme G-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
Mme H-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
Mme L-MAZENC I	Biochimie
Mme LEFEVRE L	Physiologie
Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
M. LEMARIE A	Biochimie
M. MARTI G	Pharmacognosie
Mme MIREY G (*)	Toxicologie
Mme MONTFERRAN S	Biochimie
M. OLICHON A	Biochimie
M. PERE D	Pharmacognosie
Mme PORTHE G	Immunologie
Mme R-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D	Hématologie
Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-universitaires

Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES	Immunologie
M. Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(\*\*) Nomination au 1<sup>er</sup> novembre 2015

# **Remerciements**

**Aux membres du jury,**

**Madame le Professeur Christine Roques-Ceschin,**

*Professeur des Universités et Praticien Hospitalier au CHU de Toulouse*

*Présidente du jury*

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus profond respect.

**Monsieur le Docteur Bruno Coignard,**

*Directeur adjoint de la Direction des maladies infectieuses de Santé Publique France*

*Directeur de thèse*

Je te suis extrêmement reconnaissante d'avoir accepté de diriger cette thèse. Je tiens à te remercier pour tes précieux conseils quant à l'accomplissement de ce travail, pour ton efficacité, ton optimisme et ta disponibilité. J'admire la passion qui t'anime au quotidien dans l'exercice de ton métier. En espérant avoir relevé le défi, trouves ici ma plus grande reconnaissance.

**Madame le Docteur Catherine Dumartin,**

*Praticien hospitalier au CHU de Bordeaux*

*Assesseur de thèse*

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger à cette thèse, et d'accepter de juger ce travail. Soyez ainsi assurée de ma profonde gratitude et de ma considération la plus sincère.

**A ma famille,**

*« Le vrai moral, le courage et la persévérance, c'est la famille qui en donne. »*

**A mes parents,**

Qui m'ont toujours soutenue et encouragée et m'ont donné toutes les chances pour réussir. Voyez dans ce travail, l'aboutissement de vos efforts ainsi que l'expression de ma plus affectueuse gratitude. Merci pour absolument tout.

**A mes grands-parents, Lydie, Jaime, Arlette et André,**

Qui m'ont toujours inspirée et rendue fière d'être leur petite fille à travers leurs histoires de vie. Merci pour votre affection sans limite.

**A ma fratrie et mes neveux, Sophie, Bertrand, Philibert, Sacha et Thibault,**

Merci d'avoir contribué, à votre manière, à ce que je suis devenue.

**A mon fiancé, Laurent,**

*« Je ne sais où va mon chemin, mais je marche mieux quand ma main serre la tienne ».*  
Merci infiniment pour ton soutien inconditionnel.

## **A mes collègues,**

### **Au professeur Yves Buisson,**

Pour m'avoir permis de découvrir le monde de la santé publique à travers cette première expérience au Laos. Je conserve un excellent souvenir de votre vision de la recherche scientifique et je garde toujours à l'esprit ces qualités indispensables à notre métier que sont l'humilité et la persévérance. Merci.

### **Au docteur Patrice Piola,**

Merci de m'avoir accompagnée dans ma découverte de l'épidémiologie à l'Institut Pasteur de Madagascar. Merci de m'avoir donné cette chance, de m'avoir fait confiance et de m'avoir transmis ce goût du travail de terrain. En espérant avoir l'occasion de travailler de nouveau avec toi.

### **A mes collègues de l'Institut Pasteur de Madagascar,**

Merci pour votre accueil chaleureux et votre gentillesse. Merci de m'avoir appris la patience et de m'avoir aidé à comprendre, chaque jour un peu mieux, la culture malgache à laquelle je me suis tant attachée.

### **A mes collègues de Santé Publique France,**

Merci pour cette ambiance de travail incomparable qui m'a permis de découvrir des professionnels aussi passionnés par leur métier qu'attachés au sens du café au soleil ! Ce fut un immense plaisir de travailler aux côtés de la famille NOA-BASE. Merci à l'unité EAZ qui m'a permis d'assouvir mes envies d'arboviroses.

### **Aux réservistes, à Gauthier et au Staff EPRUS,**

Merci pour votre confiance. Quelle fierté d'appartenir à la réserve sanitaire ! Que mes prochaines missions vous apportent la preuve de mon engagement.

**A toutes ces personnes** qui m'inspirent dans ma vie personnelle et professionnelle, merci.

## **A mes amis,**

*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »*

### **Aux Colokettes,**

Merci pour ces années folles ! Vous illuminez le paysage de mes plus beaux souvenirs de fac. **Gregory**, mon beau confident et inséparable acolyte, **Maud**, mon fantastique binôme de soirées improbables et mémorables, **Anne-Camille**, mon incomparable petit bout de b\*\*\*\*, **Caroline**, ma bonne humeur ambulante, **Myriam**, mon moulin à gaffes si attachant, **Pauline**, ma maman aux conseils « avisés », **Céline**, ma copine de faluche et **Julia**, ma blondinette hyperactive. Je chante la vie, je danse la vie, je lui dis merci de vous avoir rencontré !

**A Eliza, Thibault, Fanny, Sébastien, Jeanne, Julie, Lucie, Jean-Baptiste, Pierre- Marie, Céline, Jérôme, Julie, Laure, Marie, Christopher, Omar, Clarisse, Jean-Maxime, Alexandre, Arnaud, Annabelle, Alexis, Agathe, Majda, Camille et Aurélie** merci pour votre amitié et pour tous ces moments inoubliables ! Merci de me faire regretter si souvent cette époque insouciante de notre vie étudiante... ☺

**A Stéphanie, Lionel, Julien, Pauline, Arnaud, Jean-Baptiste, Christophe, Elsa, Sophie, Loïc, Elodie, Charlotte, Laura**, et tous ceux qui ont su m'adopter dans leur bande si convoitée ! Merci pour ces moments près de vous et pour tout ce que nous réserve l'avenir !

**A Fanny**, mon « amie femme médecin », mon amie depuis le début. A ton tour !

**A Gaëlle**, ma fidèle amie de « toujours ». Que la vie continue d'être démente et de nous offrir tous ces moments précieux. Que l'on puisse opérer un retour aux sources dans Lauragais aussi longtemps qu'il y aura du vent !

**A Béatrice, Marine et Clotilde**, merci d'avoir constitué ce petit « noyau des Carmes » qui m'a obligé à sortir la tête du bain des pharmaciens !

**A Maëlle, Jade, Nabilah, Fanny et Elsa**, merci d'avoir été de fidèles compères pendant ce mastère. Quel bonheur de connaître des personnes aussi motivées par leur projet professionnel. Je vous souhaite une grande réussite dans vos carrières en espérant qu'elles nous permettent de travailler ensemble, un jour.

**A Sarah, Laure et Anne-Gaëlle**, merci pour ces incroyables aventures tananariviennes.

**LA VEILLE SANITAIRE DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTE FRANÇAIS :  
APPORT DU SIGNALEMENT DES INFECTIONS NOSOCOMIALES**

# SOMMAIRE

<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>2</b>
<b>LISTES DES TABLEAUX.....</b>	<b>3</b>
<b>LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>7</b>
<b>I. LA VEILLE SANITAIRE APPLIQUEE AUX INFECTIONS ASSOCIEES AUX SOINS ET A LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES .....</b>	<b>11</b>
1. LA VEILLE SANITAIRE : DEFINITIONS ET ENJEUX.....	11
1.1 Santé Publique France : la nouvelle agence de santé publique .....	13
1.2 Les acteurs de la veille sanitaire .....	17
1.3 Surveillance des infections associées aux soins et de l'antibiorésistance.....	21
1.3.1 Infections associées aux soins .....	23
1.3.2 Résistance aux antibiotiques .....	26
1.3.3 Organisation de la surveillance en France .....	30
1.3.4 Objectifs et acteurs de la surveillance en Europe.....	40
2. DECLINAISON DE LA VEILLE SANITAIRE EN ETABLISSEMENT DE SANTE .....	44
2.1 Le signalement des infections nosocomiales.....	44
2.1.1 Le signalement interne des infections nosocomiales .....	45
2.1.2 Le signalement externe des infections nosocomiales (SIN).....	46
2.2 Importance du dispositif de veille dans les établissements de santé français.....	50
<b>II. APPORT DU DISPOSITIF DE SIGNALEMENT : ILLUSTRATION PAR 2 EXEMPLES.....</b>	<b>55</b>
1. LE SIGNALEMENT DES INFECTIONS NOSOCOMIALES COMME OUTIL DE DETECTION ET DE GESTION DES EPISODES IMPLIQUANT DES BACTERIES HAUTEMENT RESISTANTES EMERGENTES (BHRE).....	55
1.1 Le modèle français de détection, suivi et maîtrise des BHRE.....	55
1.2 Cas des Entérocoques Résistants aux Glycopeptides (ERG).....	59
1.2.1 Les entérocoques résistants aux glycopeptides .....	59
1.2.2 Analyse des données de signalement d'ERG sur la période 2001-2015 .....	60
1.3 Cas des Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC).....	67
1.3.1 Les entérobactéries productrices de carbapénémases .....	67
1.3.2 Surveillance des épisodes impliquant des EPC en France.....	68
1.4 Situation en Europe et bilan en France .....	74
2. GESTION D'UNE ALERTE EUROPEENNE LANCEE PAR L'ECDC.....	79
2.1 Alerte européenne : infections à <i>Mycobacterium chimaera</i> potentiellement associées à des générateurs thermiques de circulation extracorporelle en service de chirurgie cardiaque .....	79
2.1.1 Suisse : l'alerte initiale .....	79
2.1.2 Investigation européenne.....	81
2.2 Déclinaison de l'enquête européenne en France .....	85
2.2.1 Signalements d'infections associées aux soins à mycobactéries atypiques .....	85
2.2.2 Investigation de deux cas d'endocardites dans l'interrégion Sud-Est en 2013 .....	87
2.3 Résultats des investigations.....	90
2.3.1 Recherche active de cas en France .....	90
2.3.2 Investigations en Europe .....	92
2.3.3 Les GT du fabricant « S » identifiés comme source commune de contamination.....	94
2.4 Epilogue .....	96
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>99</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>109</b>
<b>GLOSSAIRE .....</b>	<b>117</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>118</b>

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1** : Processus d'analyse et de gestion d'un signal sanitaire.

**Figure 2** : Dispositif national de la lutte contre les infections nosocomiales.

**Figure 3** : Organisation de la surveillance de la résistance aux antibiotiques en France.

**Figure 4** : Circuit du signalement des infections nosocomiales.

**Figure 5** : Nombre de signalements, d'établissements signalant et de cas signalés par an, 2001-2015, France.

**Figure 6** : Signalements d'entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) (N=1440) et proportion de signalements rapportée à l'ensemble des signalements pour infection associée aux soins, reçus à l'InVS de 2011 à 2015.

**Figure 7** : Distribution régionale des signalements pour infection ou colonisation à entérocoques résistant aux glycopeptides (ERG), reçus à l'InVS, France, 2003 - 2015 (N=1440).

**Figure 8** : Nombre de cas de colonisation et/ou infection à ERG signalés par épisode en France, 2003 – 2015.

**Figure 9** : Nombre d'épisodes et nombre de cas impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France signalés à l'ANSP, 2004-2015.

**Figure 10** : Type d'infections et de colonisations décrites pour les épisodes impliquant des EPC, ANSP, 2013-2015.

**Figure 11** : Proportion de résistance à la vancomycine pour *Enterococcus faecium* en Europe, 2014.

**Figure 12** : Répartition géographique des entérobactéries productrices de carbapénémase selon le mécanisme de résistance, mai 2015.

## LISTES DES TABLEAUX

**Tableau 1** : Liste des réseaux de surveillance en incidence – RAISIN 2016.

**Tableau 2** : Critères officiels de signalements des infections nosocomiales Décret n° 2001-671 du 26 juillet 2001 relatif à la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé et modifiant le code de la santé publique (Art. R. 711-1-12).

**Tableau 3** : Type d'établissements de santé ayant effectué au moins 1 signalement à entérocoque résistant aux glycopeptides, France, juillet 2001 – juin 2015 (N = 486).

**Tableau 4** : Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en lien avec l'étranger en France signalés à l'ANSP entre janvier 2004 et le 16 septembre 2013, selon les principaux pays cités et le mécanisme de résistance.

**Tableau 5** : Signalements d'infection nosocomiale à mycobactéries atypiques post chirurgie cardiaque, 2011 – 2015 (N=6).

## **LISTE DES ANNEXES**

**Annexe 1** : Signalement d'infection à mycobactéries atypiques, ANSP, 2001 – 2015.

**Annexe 2** : Recherche active de cas rétrospective d'infections à *M. chimaera* associées à des générateurs thermiques en service de chirurgie cardiaque – Définition de cas.

**Annexe 3** : Questionnaire d'investigation sur les infections généralisées à *Mycobacterium chimaera* et *Mycobacterium avium* complexe (MAC) en service de chirurgie cardiaque.

**Annexe 4** : Message d'alerte rapide sanitaire : endocardites à Mycobactéries atypiques sur prothèses cardiovasculaires – 24/06/2015.

**Annexe 5** : Caractéristiques des cas confirmé d'infection à *M. chimaera* post-chirurgie cardiaque, ANSP, CNR-MyRMA, 2015.

## INTRODUCTION

Avant 2001, ni les professionnels de santé ni les autorités sanitaires ne disposaient d'un système d'alerte efficace, permettant de détecter rapidement des infections nosocomiales (IN) inhabituelles, et de vérifier, si nécessaire, que les mesures correctives aient été mises en place.

Le décret relatif au signalement des IN (N° 2000-671 du 26 juillet 2001)<sup>(1)</sup> trouve son origine à la fin des années 1990, alors qu'éclate l'affaire de l'épidémie de la Clinique du Sport, le 12 septembre 1997.

A la fin des années 1980, la Clinique du sport fait figure d'établissement de pointe dans sa spécialité : la chirurgie orthopédique. L'établissement propose notamment une technique pour soigner les hernies discales, la nucléotomie percutanée, effectuée sous simple anesthésie locale et qui tombera ensuite en désuétude, faute de résultats. En 1993, la Clinique du sport alerte la Direction générale de la santé (DGS) et le Comité technique national des infections nosocomiales (CTIN) au ministère de la Santé : 9 cas d'infection à *Mycobacterium xenopi* viennent d'être identifiés chez des patients opérés d'une hernie discale entre 1988 et 1993. Face à ces premiers cas, la Clinique a envoyé un simple questionnaire de satisfaction à 365 sur 850 patients ayant subi la même opération pendant cette période. Ce questionnaire ne contenait pas d'information sur la réalité du risque encouru par les patients.

Après une enquête menée par la Direction des affaires sanitaires et sociales et le laboratoire d'hygiène de la Ville de Paris, *M. xenopi* est mise en évidence dans le réseau d'eau de la Clinique, utilisé pour la stérilisation à froid de certains instruments, notamment les arthroscopes. Ces instruments, introduits à travers les disques vertébraux avaient alors été insuffisamment stérilisés : d'abord trempés pendant un temps trop court dans le liquide désinfectant puis, rincés non pas à l'eau stérile comme il se doit, mais avec de l'eau du robinet contaminée à des germes de l'environnement tels que *M. xenopi*. Dans tous les cas, les procédures de désinfection à froid pour les arthroscopes, non stérilisables en autoclaves, n'avaient pas été respectées.

Entre 1995 et 1997, de nouveaux cas ont été identifiés, tous opérés avant 1993. La Clinique a continué l'envoi de questionnaire de satisfaction à certains patients et une lettre d'information détaillant le risque de l'infection était envoyée parallèlement à une centaine de médecins traitants. Aucun examen de dépistage n'était pratiqué pour tenter de détecter de telles infections.

Le 15 septembre 1997, le centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales (CClin) Paris Nord est chargé de mettre en place une étude comportant notamment, une recherche rétrospective de l'ensemble des patients exposés au risque d'infection ainsi qu'une procédure d'information et de dépistage des patients exposés.

Ce n'est qu'à ce moment-là que l'ampleur de l'épidémie a pu être évaluée clairement : au total, 58 cas de spondylodiscite à *M. xenopi* sont survenus chez des patients opérés à la Clinique du Sport entre janvier 1988 et mai 1993<sup>(2)</sup>.

Cette expérience a démontré qu'il est indispensable que chaque établissement de santé dispose d'un système de surveillance des IN afin d'être en mesure d'identifier rapidement un excès de risque ou un risque inhabituel. Ce système comporte une surveillance des patients, en particulier pour les infections du site opératoire (ISO) mais aussi de l'environnement (réseau d'eau, matériel, etc.). Ce fut le début de l'instauration d'une politique de prévention efficace visant à réduire le risque infectieux associé aux soins et à améliorer la sécurité des soins à l'hôpital.

Le décret du 26 juillet 2001 a rendu obligatoire, pour tout établissement de santé (ES), le signalement de la survenue de toute IN répondant à certains critères. Il définit la nature des IN soumises à signalement, les conditions de recueil des informations et les modalités de leur signalement<sup>(1)</sup>.

Progressivement, le signalement a été reconnu non seulement comme un outil d'alerte, mais aussi comme excellent outil de détection et suivi d'infections émergentes dans les établissements de santé français.

Pour exemple, en 2005, l'analyse des signalements d'infection à entérocoque résistant aux glycopeptide (ERG) avait permis de pointer du doigt l'émergence, dans plusieurs régions, de clones distincts d'*E. faecium* de type *vanA*. Le ministère de la Santé avait alors sensibilisé les ES à la détection, au signalement et aux mesures de

contrôle des ERG et des recommandations du Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS) avaient été publiées en octobre 2005 et décembre 2006<sup>(3, 4)</sup>.

De même, à partir de 2003, une souche de *C. difficile* responsable d'infections sévères et épidémiques, dite 027, a été détectée en Amérique du Nord puis en Europe. En France, il n'existait alors aucun système de surveillance des infections à *C. difficile* (ICD). En 2006, un premier épisode de cas groupés d'ICD a été signalé dans le Nord-Pas-de-Calais avec l'identification pour la première fois en France de la souche 027<sup>(5)</sup>. En complément des données du Centre national de référence (CNR), les signalements d'IN ont permis de suivre la dynamique de diffusion et l'impact du clone 027 en France depuis cette date<sup>(6)</sup>.

En 2016, 15 ans après l'instauration du système de signalement externe des infections nosocomiales (SIN), comment cet outil remplit-il son rôle de détection des situations à risque et de suivi des alertes ? Quels bénéfices, attendus ou imprévus, peut-on retirer de ce dispositif ?

L'objectif de ce travail est d'illustrer l'apport du SIN dans la veille sanitaire en établissement de santé, à travers trois exemples concrets.

# **I. La veille sanitaire appliquée aux infections associées aux soins et à la résistance bactérienne aux antibiotiques**

## **1. La veille sanitaire : définitions et enjeux**

Alors qu'au début du XX<sup>e</sup> siècle, le concept de surveillance de l'état de santé reposait sur la surveillance des individus, dès les années 1950, une approche plus moderne et toujours actuelle est apparue : la surveillance de la dynamique des maladies dans la population<sup>(7)</sup>. L'idée est de décrire un phénomène de santé en termes de temps, lieux et individus afin de le caractériser et d'estimer son importance dans la population. La collecte continue de données, leur analyse et leur interprétation constituent alors un véritable outil d'aide à la décision pour les pouvoirs publics. En effet, l'une des finalités de la surveillance est de contribuer à l'évaluation voir à l'actualisation des politiques de lutte et de prévention contre les maladies.

Ainsi, les systèmes de surveillance s'adressent aux risques connus, identifiés comme prioritaires<sup>(8)</sup>. Ils reposent sur la collecte d'indicateurs produits par un système capturant des données sur l'état de santé d'une population, sur son milieu de vie ou encore sur des produits spécifiques : maladie à déclaration obligatoire, franchissement d'un seuil d'incidence, concentration d'un polluant dans un milieu... Ces systèmes restent très ciblés et ne peuvent donc pas couvrir tous les risques sanitaires potentiels.

En complément, un dispositif de veille permet le recueil d'évènements de santé inhabituels ou anormaux pouvant représenter une menace pour la santé publique et n'étant pas pris en compte par les systèmes de surveillance<sup>(9)</sup>. Il agit comme un « filet de sécurité » et peut concerner des événements de toute nature ou origine : tableau clinique atypique d'un patient, plainte de riverains sur un site pollué, excès de pathologies dans une collectivité, etc.

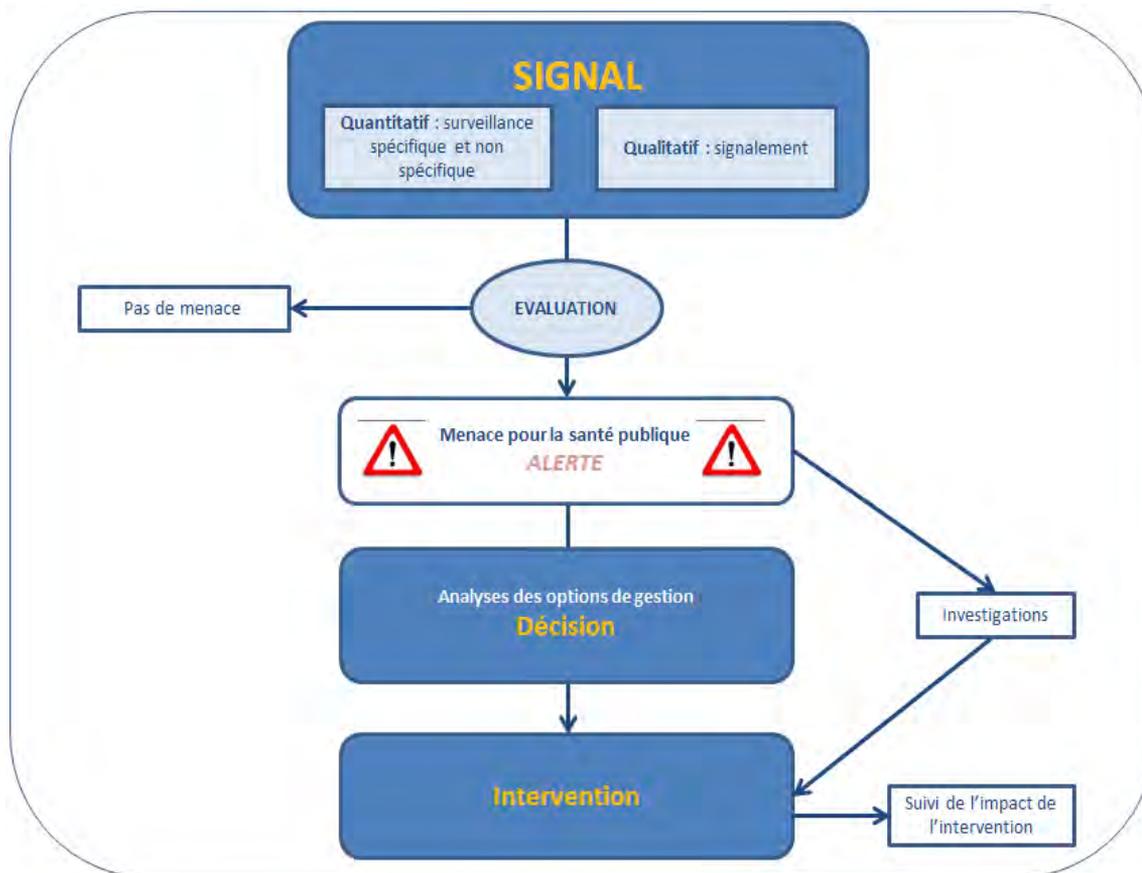
Le bilan de la canicule de 2003, faisant plus de 20 000 morts en France<sup>(10)</sup> selon l'étude d'impact menée par l'Europe, a montré de réelles lacunes en termes de remontée de certains signaux susceptibles de lancer l'alerte : cela a renforcé l'idée de faire évoluer les systèmes de surveillance vers une dimension plus axée sur la veille et la sécurité sanitaire.

Ainsi, depuis 2004, les services de l'Etat et les collectivités territoriales, leurs établissements publics, les établissements de santé publics et privés, le service de santé des armées, les établissements et services sociaux et médico-sociaux, les services de secours ainsi que tout professionnel de santé sont tenus de signaler sans délai, toute menace potentiellement grave pour la santé à l'Agence régionale de santé (ARS). La transmission de l'ARS à l'Agence nationale de santé publique doit être immédiate dans un but d'anticipation, d'alerte et d'action précoce<sup>(9, 11)</sup>.

Par ailleurs, depuis 2003, l'ANSP a développé un système de surveillance sanitaire dit syndromique, basé sur la collecte de données non spécifiques. Le système permet la centralisation quotidienne d'informations provenant de 3 types de canaux : le réseau de surveillance coordonnée des urgences OSCOUR® (regroupant plus de 600 services d'urgence), SOS Médecins (données de médecine d'urgences de ville issues des 60 associations) et les données de mortalité par l'intermédiaire de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee).

En définitive, un signal sanitaire est un phénomène de santé ou une exposition à un danger pouvant révéler une situation d'alerte. Il peut être issu d'une surveillance spécifique ou non ou encore des données de signalement. Il peut aussi provenir de la veille prospective (Figure 1). Ce signal doit être analysé et validé afin de le considérer ou non comme une alerte. Il revient alors aux structures compétentes de mettre en place des investigations permettant de comprendre cette menace puis de réduire son impact à travers une intervention adaptée. Dans certains cas, il sera nécessaire de donner l'alerte au niveau européen voire international.

**Figure 1 : Processus d'analyse et de gestion d'un signal sanitaire**



### **1.1 Santé Publique France : la nouvelle agence de santé publique**

En mai 2016, un nouvel organisme de santé publique français a vu le jour : l'Agence nationale de santé publique (ANSP)<sup>(12, 13)</sup>. La nouvelle agence, aussi dénommée « Santé Publique France », regroupe l'Institut de veille sanitaire (InVS), l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes), l'Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (Eprus) et le Groupement d'intérêt public Addictions Drogues Alcool Info Service (Adalis).

Cet établissement public à caractère administratif, placé sous la tutelle du ministère de la Santé, a pour missions : la veille et l'alerte sanitaires, la prévention, l'éducation et la promotion de la santé ainsi que la préparation et la réponse aux menaces et crises sanitaires. A travers cette fusion, il s'agit, à l'instar d'autres pays occidentaux, de doter la France d'un établissement d'excellence regroupant l'ensemble des missions de santé publique.

L'InVS, créé en 1998<sup>(14)</sup> et succédant au Réseau national de santé publique (RNSP) fondé en 1992, a ainsi rejoint officiellement l'ANSP le 1<sup>er</sup> mai 2016.

L'objectif de cette nouvelle agence est la création d'un centre de référence fondé sur une véritable expertise lui permettant de mieux connaître, expliquer, préserver, protéger et promouvoir l'état de santé des populations. Son ambition est d'être au service des populations sur l'ensemble du champ sanitaire : de la production de connaissances jusqu'à l'action de prévention en passant par la réponse en situation de crise. Les enjeux sont multiples : placer la santé publique au sein de tous les territoires y compris d'outre-mer afin de renforcer la lutte contre les inégalités sociales de santé, moderniser les approches en terme de prévention, surveillance et interventions en santé et enfin, donner une place à l'agence sur la scène internationale dans le contexte de la mondialisation.

### Les missions de veille sanitaire de l'ANSP

En termes de veille sanitaire, l'ANSP se voit confier plusieurs missions à l'échelle nationale : tout d'abord, la surveillance et l'observation de la santé des populations via un recueil permanent de données sur l'état de santé de la population en appui de plusieurs correspondants publics et privés constituant le réseau national de santé publique. Ces données sont ensuite traitées à des fins épidémiologiques.

L'ANSP s'implique aussi en termes de veille et vigilance sanitaires : elle est chargée de rassembler, analyser et actualiser les connaissances sur les risques sanitaires, leurs causes et leur évolution ; de détecter de manière prospective les facteurs de risque susceptibles de modifier ou d'altérer la santé de la population ; d'étudier et de répertorier, pour chaque type de risque, les populations les plus fragiles ou menacées<sup>(15)</sup>.

Par ailleurs, l'ANSP a un rôle primordial d'alerte du ministre de la Santé en cas de menace pour la santé de la population ou de certaines de ses composantes, quelle qu'en soit l'origine. Elle se doit de proposer toute mesure ou action appropriée pour prévenir ou atténuer l'impact de cette menace sanitaire. Enfin, l'ANSP contribue à la gestion des situations de crise sanitaire en proposant aux pouvoirs publics toute mesure ou action nécessaire et adaptée<sup>(15)</sup>.

Dans le cadre de ses missions, l'ANSP participe également à l'action européenne et internationale de la France, notamment via des réseaux internationaux de santé publique dédiés à la surveillance et à l'alerte sanitaires. En effet, au-delà du caractère transfrontalier potentiel de toute menace sanitaire, l'action européenne et internationale de l'ANSP résulte, en partie, des obligations imposées à la France dans le cadre des réglementations européennes et internationales : Règlement sanitaire international de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 2015<sup>(16)</sup> et décision 1082/2013/UE relative aux menaces transfrontalières graves sur la santé<sup>(17)</sup>. Les domaines de collaborations européennes et internationales concernent l'ensemble des champs d'action de l'ANSP et notamment : les maladies infectieuses, l'organisation de la veille et de la surveillance sanitaires, les formations à l'épidémiologie de terrain. Ainsi, l'ANSP travaille en étroite collaboration avec ses voisins européens, mais également avec les pays en voie de développement (via l'Association internationale des instituts de santé publique – IANPHI), et plus généralement avec toute structure homologue.

### Organisation

En 2016, plus de 600 personnes travaillent à l'ANSP, notamment au sein des 4 Directions scientifiques<sup>(18)</sup>.

La Direction « Santé et travail » assure la surveillance des maladies d'origine professionnelle : cancers, troubles de l'audition, affections respiratoires, affections articulaires et troubles musculo-squelettiques, troubles psychologiques et dépressifs, troubles dermatologiques et allergiques, asthmes professionnels, troubles de la reproduction, maladies cardio-vasculaires, etc... Pour répondre à ses missions, la Direction met en place des systèmes de surveillance de type cohortes en population. Elle crée des outils facilitant l'évaluation des expositions professionnelles des populations (matrices emplois-expositions), assure le suivi de la mortalité par cause et secteur d'activité. Certaines activités de la Direction sont inscrites dans les plans gouvernementaux comme le Plan santé au travail (PST3) 2016-2020<sup>(19)</sup>.

La surveillance des maladies non transmissibles et des accidents de la vie courante est assurée par la Direction « Maladies non transmissibles et traumatismes ». En France, les maladies chroniques touchent près de 20%<sup>(20)</sup> de la population et sont l'une des causes principales de décès et de handicap. Problème majeur de santé

publique, ces affections de longue durée et évolutives entraînent souvent une détérioration de la qualité de vie et sont parfois associées à une invalidité ou des complications graves de santé. Parmi ces pathologies ou leurs déterminants, on peut citer les cancers qui représentent 30% des causes de décès par an<sup>(21)</sup>, le diabète, l'hypertension artérielle qui touche 66% des plus de 50 ans<sup>(22)</sup>, l'obésité qui concerne 17% des 18-74 ans<sup>(23)</sup> ou encore les maladies cardiovasculaires.

La manière dont l'environnement influence la santé des personnes est analysée par la Direction « Santé et environnement ». Elle surveille notamment l'effet des expositions aux facteurs de risque physiques, chimiques et biologiques et les changements de comportement en réaction à ces facteurs. Selon l'OMS, 13 millions de décès par an sont causés par des phénomènes environnementaux qui pourraient être évités. La prévention du risque environnemental pourrait sauver jusqu'à 4 millions de vies par an, ne serait-ce que parmi les enfants, la plupart dans les pays en voie de développement<sup>(24)</sup>.

Enfin, la Direction des « Maladies infectieuses » se concentre sur les pathologies infectieuses qui ont un impact sur la santé de la population du fait de leur fréquence, de leur capacité de diffusion, de leur gravité ou encore parce qu'elles touchent des populations particulièrement fragilisées ou vulnérables. Pour les plus fréquentes de ces maladies sous surveillance, le ministère de la Santé a développé, sous forme de plans ou programmes, des actions de prévention ou de contrôle pour réduire leur impact sur la santé de la population.

L'ANSP doit pouvoir relayer son action et exercer une partie de ses missions au niveau régional. Elle dispose pour cela, d'un réseau régional orchestré par la « Direction des régions » qui coordonne un réseau de 18 Cellules d'intervention en région (CIRe). Les CIRe sont placées sous la responsabilité scientifique du directeur général de l'ANSP et sont localisées au sein des ARS, au plus près de l'autorité sanitaire. Elles fournissent aux ARS un appui méthodologique et une expertise indépendante des signaux d'alerte sanitaire. Les 18 CIRe (15 métropolitaines et 3 ultramarines) animent la veille en région.

## 1.2 Les acteurs de la veille sanitaire

Aujourd'hui, l'ANSP se doit de détecter et analyser précocement les signaux sanitaires pouvant présenter une menace pour la santé de la population dans le but d'apporter une réponse rapide et appropriée pour réduire ou annuler ce risque.

Pour assurer le succès de sa mission, l'Agence collabore avec de nombreux acteurs, depuis les professionnels de santé libéraux ou hospitaliers jusqu'à la Direction générale de la santé du ministère de la Santé, en passant par les ARS, les CNR (Centres nationaux de référence), des réseaux hospitaliers, de multiples partenaires institutionnels ou encore les autres agences nationales de sécurité sanitaire. Ses systèmes de surveillance s'appuient sur ces partenaires et sont ainsi déclinés au niveau national, régional et local afin de fournir des données de santé communautaires et hospitalières. Par ailleurs, la coopération internationale, notamment avec l'OMS et l'ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) est indispensable pour assurer une veille à l'échelle mondiale, notamment pour les maladies infectieuses.

Si en 2004, la loi de santé publique du 9 août<sup>(11)</sup> positionnait ce qui était alors l'InVS au centre du dispositif national de veille sanitaire, la loi HPST « Hôpital, patients, santé et territoire » du 21 juillet 2009<sup>(25)</sup> a modifié considérablement l'organisation territoriale du système de santé en France, en créant notamment les ARS.

Les CIRE sont les principaux relais d'action de l'ANSP en région et elles sont le partenaire privilégié des ARS en matière de veille sanitaire : au sein des ARS, les CVAGS (Cellules de veille, d'alerte et de gestion sanitaire) assurent la réception centralisée régionale des signaux ainsi que le traitement et la gestion des alertes, et bénéficient du soutien des CIRE pour leur analyse. La répartition des rôles entre les CVAGS et les CIRE a été précisée dans la note du 20 avril 2010 de la DGS relative à la veille et aux urgences sanitaires dans les ARS. Alors que la CVAGS coordonne la réception et la gestion des alertes courantes selon les procédures en vigueur, la CIRE apporte une expertise sur les signaux complexes, en particulier dans les situations non définies dans des protocoles. Les investigations complexes sont coordonnées par la CIRE. Les services de l'ARS ou d'autres services de l'État (directions départementales interministérielles, académies...) peuvent être associés pour leur mise en œuvre. La CIRE assure également des missions de l'ANSP en

région sur la gestion régionalisée de certains systèmes de surveillance (comme la surveillance non spécifique des urgences et des décès : SurSaUD®)<sup>1</sup>, le développement d'outils, la conduite d'études et la participation à des activités scientifiques ou de formations<sup>(26)</sup>. Cette organisation a été consolidée lors de la création de l'ANSP, et les CIRE, délégations de l'ANSP en région, sont désormais ancrées dans le Code de la santé publique<sup>(12, 13)</sup>.

En lien avec les CIRE, l'ANSP identifie les acteurs locaux qui constituent les premiers maillons de la collecte des informations nécessaires à la création d'un système de surveillance. Le patient lui-même (à travers le signalement d'effets indésirables par exemple), le professionnel de santé déclarant (notamment, dans le cadre du système des maladies à déclaration obligatoire), qu'il soit microbiologiste, médecin hospitalier ou praticien libéral : tous sont des membres clés du dispositif. Pour certaines thématiques, ils peuvent s'organiser en réseaux de surveillance volontaire, comme par exemple, le réseau ResIST qui assure la surveillance de la syphilis depuis 2000 et qui est constitué de cliniciens volontaires exerçant dans différents lieux de diagnostic<sup>2</sup>.

Dans le cadre de la surveillance des maladies infectieuses et en complément de l'expertise épidémiologique de l'ANSP, les CNR apportent leur expertise microbiologique. Le réseau des CNR regroupe aujourd'hui 82 laboratoires (47 CNR et 35 laboratoires associés), qui sont financés par l'ANSP à hauteur de 8,3 millions € par an (ce qui représente plus de 80% du budget du département des maladies infectieuses)<sup>(27)</sup>. Les CNR peuvent être sollicités dans le cadre des réseaux de surveillance ou pour appuyer des investigations d'épidémies. Ils contribuent aussi à l'alerte et au conseil vers les professionnels de santé et aux différentes agences sanitaires dans la prise décision. Nommés pour 5 ans par le ministère de la Santé, ces laboratoires experts sont des observatoires privilégiés des maladies transmissibles sur le territoire français. Pour la période 2012-2016, le nouveau réseau de CNR a été nommé par la ministre de la Santé par l'arrêté du 26 décembre 2011<sup>(28)</sup>. Tous les CNR sont amenés à collaborer très régulièrement avec l'ANSP.

---

<sup>1</sup> <http://www.invs.sante.fr/Espace-professionnels/Surveillance-syndromique-SurSaUD-R>

<sup>2</sup> <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infections-sexuellement-transmissibles-IST/Bulletins-des-reseaux-de-surveillance-des-IST>

L'ANSP utilise des réseaux de surveillance et de veille qu'elle a elle-même constitué, mais elle s'appuie aussi sur des réseaux et partenariats mis en place par d'autres acteurs du système de santé. Des structures telles que l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) disposent de laboratoires produisant des statistiques périodiques, par exemple le centre "CepiDc" qui analyse annuellement les causes médicales de décès en France<sup>3</sup>. De la même manière, les différentes Caisses de l'assurance maladie disposent d'une base de données nationale, le SNIIRAM (système national d'information inter régimes de l'Assurance Maladie), dont les objectifs sont de contribuer à une meilleure gestion de l'Assurance Maladie et des politiques de santé, d'améliorer la qualité des soins et de transmettre aux professionnels de santé les informations pertinentes sur leur activité<sup>(29)</sup>. Ces données peuvent aussi être utiles à la surveillance : elles ont par exemple été utilisées pour la surveillance des épidémies d'infection d'origine hydrique à travers l'exploitation des données de remboursement des médicaments<sup>(30)</sup>.

Le paysage institutionnel français de la veille sanitaire compte aussi bon nombre d'agences sanitaires amenées à échanger et collaborer régulièrement avec l'ANSP sur la conduite de certains travaux. L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) ou encore l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) peuvent intervenir ainsi en lien avec l'ANSP dans le cadre de leurs missions respectives, par exemple en matière de surveillance de la sécurité transfusionnelle (collaboration ANSM-ANSP) ou des infections alimentaires (collaboration Anses-ANSP).

Ces activités de surveillance reposent sur des expertises avancées et multiples pour en définir les méthodes, et l'ANSP collabore très régulièrement avec le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) pour élaborer des recommandations en matière de surveillance, mais aussi de prévention et de contrôle des maladies. Le HCSP est une instance chargée d'apporter une aide à la décision au ministre de la Santé sur la base de rapports évaluant la santé des populations en France. En lien avec les données épidémiologiques remontées par l'ANSP, le HCSP peut ainsi formuler des recommandations, par exemple sur la conduite à tenir en cas d'admission à l'hôpital d'un patient porteur de bactéries multi-résistantes (BMR)<sup>(31)</sup>.

---

<sup>3</sup> <http://www.cepide.inserm.fr/site4/>

L'agence peut être amenée à travailler avec d'autres structures telles que l'INCa (Institut national du cancer) notamment dans le cadre du plan cancer 2014-2019<sup>(32)</sup>, l'établissement français du sang (EFS) ou encore l'Agence de biomédecine (ABM).

L'activité des agences sanitaires, dont l'ANSP, s'exerce sous la tutelle d'une autorité sanitaire, représentée au niveau national par le ministère de la Santé, et notamment la DGS (Direction générale de la santé). Sur la base de l'avis des agences, la DGS est alors en mesure de prendre certaines décisions relatives à la gestion d'un évènement de santé. En région, ce rôle est dévolu aux ARS qui appuient alors leurs décisions sur l'expertise des CIRE et des autres structures d'appui régionales. Au sein de la DGS, la Sous-Direction Veille et Sécurité Sanitaire (SDVSS) (anciennement département des urgences sanitaires, DUS) peut intervenir dans certains cas particuliers : face à un risque méconnu et/ou grave en termes de santé publique, mettant en danger une partie ou l'ensemble de la population, devant un événement exposant à un retentissement médiatique important, ou lorsque la coordination d'une investigation dépasse un cadre strictement régional.

En Europe, le Centre européen de prévention et contrôle des maladies (ECDC)<sup>4</sup> a pris des responsabilités croissantes dans le renforcement des défenses du territoire européen contre les maladies infectieuses. L'ANSP travaille étroitement avec ses experts sur 7 programmes de surveillance du Centre : *Antimicrobial Resistance and Healthcare-associated Infections, Emerging and Vector-borne Diseases, Food- and Waterborne Diseases and Zoonoses, Influenza and other Respiratory Viruses, HIV, Sexually Transmitted Infections and viral Hepatitis, Tuberculosis, Vaccine Preventable Diseases*. Une revue scientifique consacrée à l'épidémiologie, la surveillance, la prévention et le contrôle des maladies infectieuses, "Eurosurveillance", est publiée par l'ECDC depuis mars 2007.<sup>5</sup> L'ECDC a aussi un rôle dans l'alerte précoce via l'évaluation et l'investigation des signaux pouvant représenter une menace pour la santé publique en Europe.

A l'échelle internationale, c'est l'OMS qui dirige et coordonne les actions dans le domaine de la santé<sup>(33)</sup>. Elle est chargée de fournir des données de surveillance mondiale et d'apporter un soutien technique aux pays. Elle suit et apprécie les

---

<sup>4</sup> <http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>

<sup>5</sup> <http://www.eurosurveillance.org/>

tendances en matière de santé publique, notamment en termes de maladies infectieuses.

### ***1.3 Surveillance des infections associées aux soins et de l'antibiorésistance***

#### ***Historique***

La politique relative à la prévention des IN est une préoccupation de santé publique ancienne : elle s'organise dès 1972, lorsqu'une résolution du comité des ministres du conseil de l'Europe invite les états membres à mettre en place des mesures relatives à l'hygiène hospitalière<sup>(34)</sup>.

En France, le système réglementaire s'organise en 1988<sup>(35)</sup> puis 1995<sup>(36)</sup> avec un décret relatif à l'organisation de la surveillance et de la prévention des IN dans les établissements de santé publics ou participant au service public hospitalier : il rend obligatoire la mise en place des comités de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) puis instaure le système national et interrégional de lutte contre ces infections : le CTIN (Comité national de lutte contre les infections nosocomiales) et les 5 CClin (Centres de coordination de lutte contre les infections nosocomiales). Les missions des CClin sont définies dans l'arrêté du 3 août 1992<sup>(37)</sup>. Ils mettent en œuvre la surveillance, l'alerte et l'investigation des épisodes épidémiques, l'évaluation des pratiques de soins et travaillent en étroite collaboration avec les équipes d'hygiène hospitalière des établissements de santé. Leurs missions relèvent aussi de la prévention, la formation, la documentation, l'assistance et le conseil, l'animation des professionnels de santé et acteurs de la lutte contre les infections associées aux soins.

Le premier plan national de lutte contre les IN a été annoncé en novembre 1994<sup>(38)</sup>. Il avait pour objectif de réduire les IN et la fréquence des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques. Par la suite, de nombreuses circulaires sont venues préciser les actions engagées, notamment sur le rôle des équipes opérationnelles d'hygiène hospitalière (EOHH), les modalités de la première enquête nationale de prévalence (ENP) en 1996, les recommandations pour la désinfection des endoscopes, etc.

La loi du 1er juillet 1998<sup>(14)</sup>, relative « au renforcement de la veille sanitaire, et au contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme » donne son réel fondement législatif à cette politique de prévention.

Durant ces années, se sont structurés des programmes coordonnés de santé publique relatifs à la prévention des IN, qui viennent compléter ces aspects juridiques en établissant notamment les modalités d'une surveillance épidémiologique. Les premiers réseaux nationaux de surveillance sont mis en place par les CClin à la fin des années 1990.

En 2001, la surveillance épidémiologique des IN bénéficie de la mise en place effective d'une coordination nationale sous l'égide du réseau d'alerte, d'investigation, et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN) en lien avec l'InVS. Une surveillance harmonisée et coordonnée au niveau national est alors définie concernant les ISO, les bactéries multi-résistantes (BMR), les bactériémies, les accidents avec exposition au sang (AES) et les infections en réanimation, afin de définir des indicateurs nationaux de résultats et établir des priorités.

Enfin, le décret du 26 juillet 2001<sup>(1)</sup> modifie le code de la santé publique en créant les articles réglementaires qui instaurent l'obligation de signalement de certaines IN.

En 2006, les CClin ont mis en place une organisation régionale pour relayer leurs actions. L'arrêté de 2006 a officialisé la création des Antennes régionales de lutte contre les IN (Arlin), qui existent aujourd'hui dans chaque région<sup>(39)</sup>.

Le dispositif de lutte contre les IN s'appuie donc sur des structures dédiées (CClin et Arlin), correspondants privilégiés de l'ANSP dans la surveillance des infections associées aux soins et de l'antibiorésistance, sur un dispositif législatif et réglementaire, sur la mise en place de programmes nationaux et sur la diffusion de recommandations de bonnes pratiques.

### Programme 2015

Aujourd'hui, le programme national de référence en matière d'infections associées aux soins (IAS) est le **Propias** : « Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins »<sup>(40, 41)</sup>. Il a été diffusé en 2015 et prend en compte :

- ✓ le [Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016](#) dont l'objectif est de préserver l'efficacité des antibiotiques à travers la maîtrise et la rationalisation de la prescription des antibiotiques. Le 22 décembre 2014, la ministre de la Santé a d'ailleurs mis en place un groupe de travail spécial sur la préservation des antibiotiques dont le rapport a été rendu le 23 septembre 2015<sup>(42)</sup>,
- ✓ le [Programme prévention des infections en secteur médico-social 2011-2013](#),
- ✓ le [Programme national de sécurité du patient 2013-2017](#) notamment son axe 1 : information du patient, co-acteur de sa sécurité, partenariat soignant/soigné ; son axe 2 : déclaration et prise en compte des évènements indésirables associés aux soins ; et son axe 3 : formation, culture de sécurité, appui,
- ✓ le [Programme national d'amélioration de la politique vaccinale 2012-2017](#),
- ✓ la [Stratégie nationale de santé et la future réorganisation des vigilances](#),
- ✓ la [Réorganisation des régions](#), effective depuis 2016.

Les activités du Propias se déclinent en 3 axes :

- ⇒ Axe 1 : Développer la prévention des infections associées aux soins tout au long du parcours de soins, en impliquant les patients et les résidents,
- ⇒ Axe 2 : Renforcer la prévention et la maîtrise de l'antibiorésistance dans l'ensemble des secteurs de l'offre de soins,
- ⇒ Axe 3 : Réduire les risques infectieux associés aux actes invasifs tout au long du parcours de soins<sup>(40)</sup>.

### **1.3.1 Infections associées aux soins**

#### **Définition**

Les IAS (infections associées aux soins) sont celles qui surviennent au cours ou au décours de la prise en charge d'un patient. Une infection est dite nosocomiale si elle était absente à l'admission du patient. Ce critère est applicable à toutes les infections. Lorsque la situation précise à l'admission n'est pas connue, un délai d'au moins 48 heures après l'admission (ou un délai supérieur à la période d'incubation lorsque celle-ci est connue) est communément accepté pour séparer une infection d'acquisition communautaire d'une infection nosocomiale. Pour les infections de

plaie opératoire, le délai de 48 heures, communément accepté pour distinguer une infection acquise en dehors de l'hôpital d'une infection nosocomiale, est étendue à 30 jours après l'intervention, même si le patient est sorti de l'hôpital. En cas de mise en place d'une prothèse ou d'un implant, ce délai court alors sur l'année qui suit l'intervention. Les IN sont les complications les plus fréquentes de l'hospitalisation et, avec les actes invasifs et les médicaments, à l'origine des événements indésirables graves associés aux soins les plus fréquents<sup>(43)</sup>.

### Importance du problème en santé publique

En France, la dernière ENP de 2012 rapportait une prévalence globale des patients infectés de 5,1% (1 patient hospitalisé sur 20) en 2012, un chiffre à peu près stable depuis 2006. Ces infections seraient la cause directe de 4 000 décès en France<sup>(42, 44)</sup>.

La prévalence des patients infectés varie selon :

- le type d'établissement : les centres de lutte contre le cancer (CCLC) sont par exemple très concernés avec 10% des patients infectés.
- le type de séjour effectué : une proportion particulièrement élevée de patient infectés est retrouvée en réanimation, un service qui concentre les patients les plus vulnérables et très souvent exposés à de multiples dispositifs invasifs (cathéters, intubation/trachéotomie...).
- la durée du séjour : il y a 15 fois plus d'IN chez les patients hospitalisés entre 30 à 89 jours que ceux dont l'hospitalisation dure de 2 à 6 jours.
- le profil du patient : sont plus touchés que les autres : les patients de plus de 65 ans, de sexe masculin, atteints d'une maladie sévère, d'une hémopathie maligne, immunodéprimés, ayant un antécédent d'intervention chirurgicale depuis l'admission dans l'ES ou encore, exposés à des dispositifs invasifs<sup>(45)</sup>.

Les quatre principaux sites infectieux recensés lors de l'ENP 2012 étaient : infections urinaires (29,9%), pneumonies (16,7%), ISO (13,5%) et bactériémies/septicémies (10,1%)<sup>(45)</sup>. Ces quatre localisations d'IN représentaient 70,2% des sites infectieux documentés. Des infections de la peau et des tissus mous (6,7%) ou encore des voies respiratoires (6,1%) étaient également observées. Certaines de ces infections, en particulier parmi les infections pulmonaires et les septicémies, sont graves et peuvent être fatales.

Cette même enquête rapportait l'implication de micro-organismes très variés (bactéries, virus, champignons). Les trois bactéries les plus fréquemment responsables d'IN étaient *Escherichia coli* (26%), *Staphylococcus aureus* (15,9%) et *Pseudomonas aeruginosa* (8,4%). Dans les autres cas, d'autres bactéries étaient isolées comme les streptocoques, des entérobactéries autres qu'*E. coli*, *Clostridium difficile* ou encore plus rarement, *Acinetobacter baumannii*. Les champignons/levures, les virus et les parasites étaient plus rarement incriminés, représentant respectivement 3,7%, 0,4% et 0,2% des micro-organismes identifiés.

L'origine des IN est le plus souvent endogène : le patient s'infecte avec ses propres germes. Cependant, les IN peuvent avoir une origine exogène lorsque les germes proviennent d'autres malades, du personnel ou de l'environnement hospitalier (eau, air, dispositifs médicaux, alimentation, etc.). On parle alors de transmission croisée. Les soignants peuvent ainsi jouer un rôle de vecteur de transmission. La proportion d'infections nosocomiales potentiellement évitables par des mesures d'hygiène appropriées varierait entre 20 et 30 %<sup>(46)</sup>.

Les établissements de santé sont ainsi un terrain favorable à l'émergence et à la diffusion éventuelle des IN car ils hébergent de nombreux patients au terrain fragilisé, dont la gravité tend à s'accroître avec le recours de plus en plus fréquent aux soins ambulatoires ou à domicile.

L'apparition d'une IN est favorisée par l'état de santé du patient. Pour exemple, on retrouvera une forte prévalence des IN dans les services de réanimation où les patients ont souvent subi des actes invasifs (pose d'un cathéter, chirurgie, etc...) et sont particulièrement fragilisés. A l'inverse, dans les services de psychiatrie, le taux d'infections nosocomiales est le plus bas<sup>(45)</sup>.

Selon les services, les patients peuvent être exposés à de multiples traitements et soins complexes prodigués par du personnel allant d'un patient à l'autre. Ces patients peuvent aussi être transférés d'un service à l'autre, favorisant la diffusion d'infections au sein d'un même réseau de soins.

Tous ces facteurs expliquent pourquoi les IN sont encore fréquentes et constituent une priorité des programmes de santé publique, déclinée en termes de systèmes de

surveillance et d'alerte, recommandations de prévention, formations des personnels, audits de pratiques et réglementation.

### **1.3.2 Résistance aux antibiotiques**

Présentés comme la véritable révolution médicale du XX<sup>ème</sup> siècle, les antibiotiques ont été largement utilisés depuis la seconde guerre mondiale et ont permis de faire considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses comme la tuberculose ou la peste.

L'efficacité remarquable des antibiotiques s'est accompagnée de leur utilisation massive et répétée en santé humaine et animale. Ce phénomène a généré une pression de sélection sur les bactéries, conduisant à l'apparition de résistances. La mauvaise utilisation des antibiotiques (durée de traitement inadaptée, posologie non respectée) est également pointée du doigt. Pendant de nombreuses années, les progrès pharmaceutiques ont offert de nouvelles molécules pour répondre aux impasses thérapeutiques générées par l'apparition de ces résistances. Aujourd'hui, ces innovations sont devenues très rares.

#### **Définition**

Initialement, les bactéries peuvent être naturellement résistantes à certains antibiotiques : c'est la résistance innée. C'est par exemple le cas des *Escherichia coli* vis-à-vis de la vancomycine, ou de *Pseudomonas aeruginosa* face à l'ampicilline<sup>(47)</sup>.

Par ailleurs, quand les bactéries sont soumises à des traitements anti-infectieux, elles finissent par développer des résistances contre des antibiotiques auxquelles elles étaient auparavant sensibles : on parle de résistances acquises. Elles sont dues soit à une mutation chromosomique, soit à l'acquisition d'un plasmide, morceau d'ADN porteur de gènes de résistance provenant d'une autre bactérie. La résistance plasmidique est le mode de résistance acquise le plus fréquent<sup>(48)</sup>.

## Antibiorésistance chez l'Homme

La résistance aux antibiotiques s'observe aussi bien chez les patients en collectivité (hospitalisés ou en établissements médico-sociaux) qu'en médecine de ville. Si la majorité des cas de résistances aux antibiotiques sont retrouvés à l'hôpital, il n'en demeure pas moins que des résistances surviennent aussi en ville. La prise d'un traitement antibiotique par voie orale peut induire une pression de sélection sur les bactéries de la flore commensale (digestive, vaginale, etc.) et provoquer l'émergence de bactéries résistantes.

En médecine de ville, la moitié des pneumocoques étaient de sensibilité diminuée à la pénicilline au début des années 2000 alors qu'ils étaient largement sensibles à cet antibiotique dans les années 1980. Des antibiothérapies de plus en plus lourdes ont dû être mises en place. Depuis 2003, les efforts de vaccination et de réduction des consommations d'antibiotiques, notamment chez les enfants, ont permis une réduction quasi-constante de la proportion de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline pour atteindre 22% en 2014<sup>(49)</sup>.

Parmi les bactéries souvent incriminées dans les infections nosocomiales, plusieurs présentent des résistances à certains antibiotiques.

Depuis la fin des années 1970, la France a connu une diffusion épidémique des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) dans les établissements de santé. En 2012, les données recueillies pendant l'ENP montraient que 38% des souches de *Staphylococcus aureus* étaient résistantes à la méticilline et 1,5% présentaient en plus une sensibilité diminuée aux glycopeptides<sup>(45)</sup>. Les SARM sont cependant en diminution constante depuis les années 2000, notamment grâce à l'utilisation des solutions hydro-alcooliques (SHA).

Plus récemment, on a observé l'émergence puis la diffusion d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), notamment des *E. coli*, à l'hôpital comme en ville, et aussi l'apparition d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC). Parmi les souches d'*Escherichia coli* recueillies lors de l'ENP 2012, 17,6% d'entre elles étaient résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3G) et 1,4% aux carbapénèmes. Par ailleurs 37,7% des souches

de *Klebsiella pneumoniae* étaient résistantes aux C3G et 2,3% aux carbapénèmes<sup>(45)</sup>.

Aussi, parmi les souches de *Pseudomonas aeruginosa*, 20% étaient résistantes à la ceftazidime ou aux carbapénèmes.<sup>(45)</sup>

Ces résistances obligent souvent à changer de traitement antibiotique au cours de la prise en charge du patient et retardent la guérison. Par ailleurs, si les souches résistantes à tous les antibiotiques demeurent exceptionnelles, le développement de ces résistances pourrait conduire, à terme, à des impasses thérapeutiques.

En raison de leur fréquence élevée, de la gravité des infections dont elles sont responsables et de leur capacité à diffuser, les bactéries multirésistantes (BMR) font l'objet, depuis le milieu des années 1990<sup>(50)</sup> d'un programme de surveillance et prévention et d'une diffusion spécifique de recommandations pour leur contrôle<sup>(51, 52)</sup>. Sous l'égide du RAISIN, l'ANSP coordonne notamment depuis 2002, une surveillance nationale des SARM et des EBLSE dans les établissements de santé. Elle surveille également certaines bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) depuis le milieu des années 2000.

Les patients infectés par ces souches multirésistantes, voire hautement résistantes, nécessitent une antibiothérapie de plus en plus lourde, et certaines bactéries peuvent parfois devenir si résistantes que des échecs de traitement sont parfois observés. L'étude Burden BMR, qui estime pour la première fois la morbidité et la mortalité des infections à bactéries multirésistantes en France, fait état de 158 000 cas d'infections à BMR en France par an dont 16 000 infections invasives (infections graves : méningites, bactériémies/septicémies). Au total, 12 500 décès par an seraient associés à ces infections<sup>(53)</sup>.

### Antibiorésistance chez l'animal

Dans le monde animal, on constate aussi d'énormes consommations d'antibiotiques. En 2001, l'OMS a estimé qu'au moins 50% des antibiotiques produits dans le monde étaient destinés aux animaux d'élevage et de compagnie<sup>(54)</sup>. Aux Etats-Unis, ces médicaments sont utilisés de façon systématique comme facteurs de croissance, une pratique interdite en Europe depuis 2006<sup>(55)</sup>. Or, comme chez l'Homme, la surconsommation d'antibiotiques dans les élevages est responsable de

l'apparition de résistances. Les bactéries multi-résistantes issues des élevages peuvent se transmettre à l'Homme directement ou via la chaîne alimentaire.

### Antibiorésistance : un enjeu global

En Europe, l'ECDC a créé le 18 novembre 2008, la première journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques autour du message : "des antibiotiques si nécessaire" ("only when necessary"). Cette journée reconduite chaque année a pour objectif de sensibiliser les professionnels de santé et le grand public aux risques associés à la surconsommation ou à l'usage inapproprié des antibiotiques. En France, cette journée est relayée par le ministère de la Santé, l'ANSP et ses partenaires, dont le réseau CCLin/Arlin.

Ces phénomènes de résistance surviennent dans tous les pays du monde ; ils sont particulièrement importants dans ceux où les niveaux d'hygiène sont faibles et dans ceux où l'usage des antibiotiques est moins contrôlé, voire en vente libre. En Europe, il existe un véritable gradient nord-sud, avec des taux plus faibles dans les pays du Nord<sup>(56)</sup>. Ces différences résultent notamment de stratégies de prévention de la transmission et de l'importation de bactéries résistantes, ainsi que de stratégies de maîtrise de la consommation d'antibiotiques plus ou moins précoces et strictes. Compte tenu du risque d'importation de bactéries multi ou toto-résistantes, une circulaire du Haut conseil de la santé publique de 2010 a fixé de nouvelles règles d'accueil pour les patients rapatriés de l'étranger à l'hôpital. Ils font l'objet d'une procédure de dépistage systématique, puis de prise en charge spécifique avec isolement si nécessaire<sup>(52)</sup>.

La maîtrise de la résistance aux antibiotiques est donc un enjeu majeur et global de santé publique. Elle passe par des mesures de prévention pour limiter la transmission des souches résistantes (notamment dans les établissements de santé) et par une meilleure utilisation des antibiotiques pour réduire la pression de sélection. Le plan d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 coordonne les activités développées autour de ce thème et propose un objectif de baisse des consommations d'antibiotiques de 25%<sup>(57)</sup>.

### **1.3.3 Organisation de la surveillance en France**

#### **Pour les infections associées aux soins**

En France, les activités liées au Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins sont très fortement décentralisées et s'appuient sur de nombreux partenaires extérieurs et structures régionales (Figure 2).

La coordination nationale des actions de surveillance définies par le Propias est assurée par le RAISIN (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales), issu d'un partenariat entre l'ANSP et les 5 CCLin (Paris-Nord, Est, Ouest, Sud-Ouest, Sud-Est) mis en place en 2001. Le RAISIN offre un cadre national pour l'harmonisation et la coordination des activités de signalement et de surveillance en établissement de soins.

Pour l'ANSP, l'unité « Infections associées aux soins et résistance aux antibiotiques (NOA) » assure la coordination des activités au sein de la Direction des maladies infectieuses.

Au niveau régional, depuis 1992, les 5 CCLIN sont chargés de mettre en œuvre les plans nationaux et de les relayer auprès des établissements de santé, notamment grâce à leurs Arlin créées en 2006<sup>(36, 39)</sup>. Ils mettent à disposition des ES, des méthodes et outils standardisés, permettant d'obtenir des résultats rapidement exploitables pour orienter au mieux les actions de prévention des IN.

Sur le terrain, les activités sont déclinées par les établissements de santé via le CLIN (Comité de lutte contre les infections nosocomiales), désormais intégré dans la Commission Médicale d'établissement (CME) chargée de définir la politique de lutte contre les IN au niveau local. Pour cela, ils appliquent les recommandations nationales et mettent au point des actions ciblées en fonction des particularités de leur établissement et des patients, en lien avec les services cliniques et laboratoires de microbiologie. Le pilotage opérationnel est assuré par les EOHH (équipes opérationnelles d'hygiène hospitalière) qui assure les activités de surveillances et l'application des mesures de lutte et de prévention contre les IN. Ces équipes sont composées d'un médecin ou d'un pharmacien hygiéniste, d'une infirmière hygiéniste et, parfois, de techniciens bio-hygiénistes.

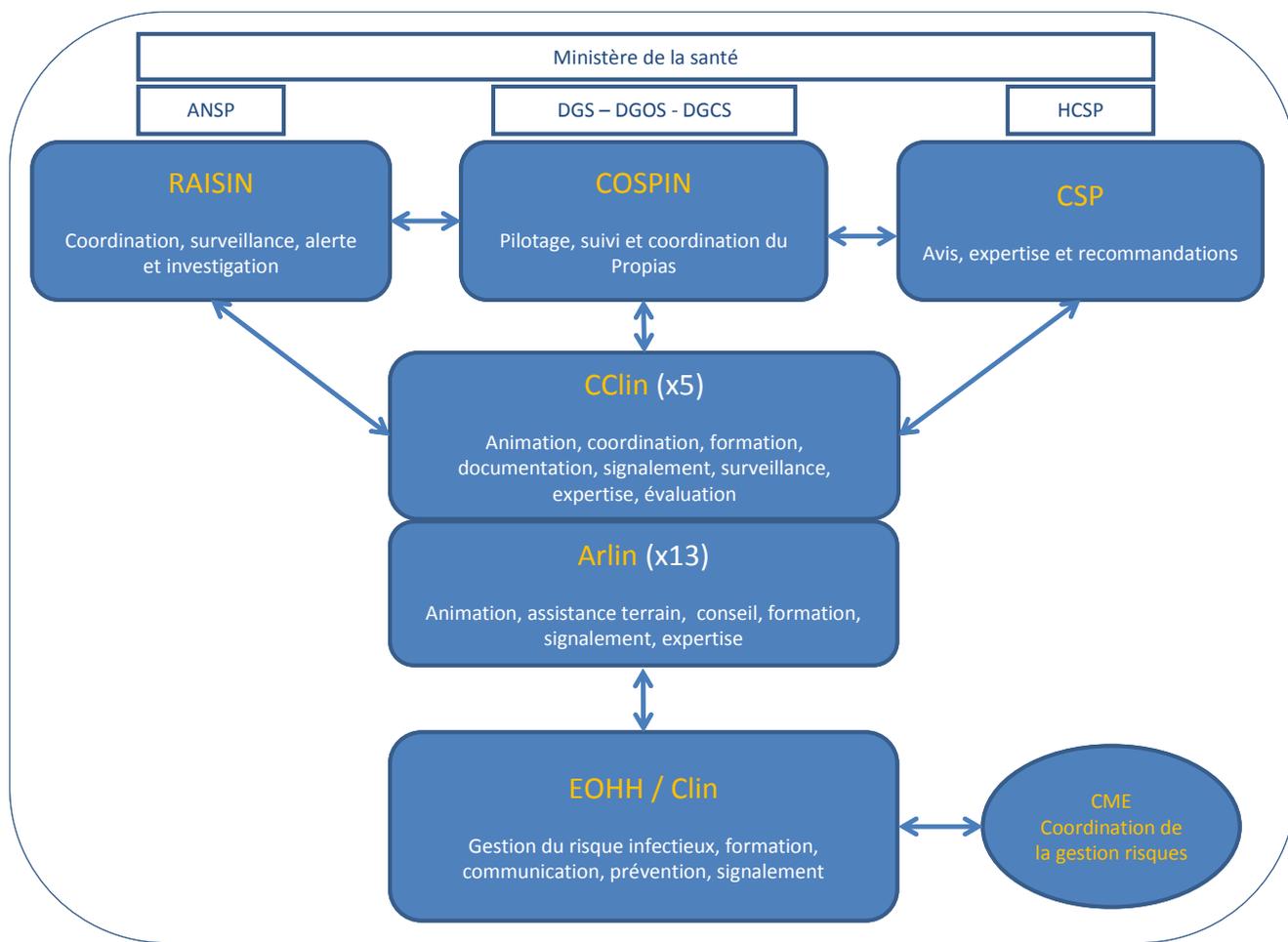
Concernant les IAS, les [CIRe](#) ne contribuent pas aux activités de surveillance et d'alerte, pour lesquelles l'ANSP s'appuie essentiellement sur les CCLin et Arlin. Elles peuvent toutefois être ponctuellement sollicitées pour accompagner l'investigation dans un établissement de santé, sur des épisodes infectieux habituellement communautaires (infections respiratoires ou gastro-entérites virales, par exemple).

Par ailleurs, les [ARS](#) échangent très régulièrement avec les CCLin et les Arlin, qui constituent certaines des structures régionales d'appui (SRA) sur lesquelles elles s'appuient : ensembles, elles s'assurent que l'ES a mis en œuvre les investigations à la recherche de l'origine de l'IN et les mesures de gestion face au risque épidémique. L'Arlin prend la première attache avec l'établissement pour apporter son expertise, puis en informe l'ARS afin d'assurer un suivi commun des événements. Si la situation le nécessite, les deux entités peuvent se rendre ensemble dans l'établissement, avec des rôles distincts, l'ARS apportant sa connaissance des acteurs et de l'institution. Selon les cas, l'ARS participe aux réunions de crise où une décision de l'autorité sanitaire est requise, pour partager les informations, faire évoluer les procédures et organiser des retours d'expériences. L'ARS évalue l'impact de l'événement sur l'offre de soins régionale grâce à sa connaissance du paysage sanitaire. Elle peut être amenée à informer le niveau national (DGS) en cas de gravité particulière, de risque d'extension au-delà de sa région ou de médiatisation.

Les autres agences sanitaires, telles que l'[Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé \(ANSM\)](#) ou l'[Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail \(Anses\)](#) peuvent intervenir et collaborer avec le RAISIN dans le cadre de leurs missions respectives. Par exemple, face à la contamination d'endoscopes défectueux ou devant une contamination de préparation en poudre pour nourrissons.

Dans certains cas, l'ANSP peut être amenée à gérer une alerte sanitaire en lien avec la Direction générale de la santé et plus précisément, avec la SDVSS. Cette dernière centralise l'ensemble des alertes, constituant le point d'entrée unique du ministère pour celles-ci, et assure la gestion des situations d'urgence sanitaire en lien avec les ARS, les autres ministères et institutions concernées. Ainsi, venant en appui du réseau CCLin/Arlin et de l'ANSP, la SDVSS peut parfois participer à la réponse aux risques et menaces sanitaires liés aux épidémies en milieux de soins.

**Figure 2 : Dispositif national de la lutte contre les infections nosocomiales**



*Pour la résistance aux antibiotiques*

Concernant la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en France, celle-ci repose aussi sur de nombreux partenaires et réseaux de surveillance dont la coordination est placée sous l’égide de l’ANSP.

Ciblée sur des pathogènes spécifiques, la surveillance de la résistance aux antibiotiques repose sur le volontariat de laboratoires participants, dans les ES et en ville. Elle va de pair avec une surveillance de la consommation des antibiotiques, qui est le principal déterminant dans l’émergence et la dissémination des bactéries multirésistantes.

En matière de surveillance de la résistance, les différentes données proviennent des **CNR (Centres nationaux de référence)**, de réseaux de surveillance hospitaliers ou de ville, et des systèmes d’alerte tels que le signalement externe des infections

nosocomiales. Si la France s'est doté d'une réelle capacité à détecter rapidement l'apparition de nouvelles formes de résistances en établissement de santé, la surveillance de la résistance aux antibiotiques en ville en France reste à consolider<sup>(58)</sup> car son organisation est complexe et fait intervenir de nombreux acteurs (Figure 3).

**Figure 3 : Organisation de la surveillance de la résistance aux antibiotiques en France** (Source : document de travail ANSP)

Surveillance de la résistance aux antibiotiques					
	Hôpital	Ville / Etablissement médico-sociaux			
Centralisation	ANSP				
Exploitation	CNR	Cclin	Onerba		CNR
Collecte et analyse		BMR Raisin Conсорès	Réseaux locaux	MedQual ville	
Source de données	ES		Laboratoires de biologie médicale		

Concernant les CNR, tous incluent dans leurs missions la surveillance de la résistance aux anti-infectieux des pathogènes dont ils ont la charge. Certains sont plus concernés que d'autres, par exemple le CNR des Pneumocoques qui bénéficie d'un vaste de réseau dédié à la surveillance de la résistance (réseau des observatoires régionaux du pneumocoque, ou ORP). D'autres (CNR Staphylocoques, CNR Résistance aux antibiotiques) sont des partenaires privilégiés du RAISIN pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques à l'hôpital. Leurs missions d'expertise, de surveillance, d'alerte et de conseil constituent un atout essentiel pour accompagner les laboratoires locaux dans le diagnostic microbiologique des infections, la caractérisation des souches isolées lors d'investigations d'épidémie et pour l'aide à la décision de l'ANSP et plus généralement, des pouvoirs publics.

A travers l'unité NOA, l'ANSP travaille ainsi très régulièrement avec le [CNR de la résistance aux antibiotiques](#) qui se voit confier plusieurs missions spécifiques, notamment la détection et la caractérisation des mécanismes émergents de résistance aux antibiotiques chez *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*

*baumannii*, les Entérobactéries et les Entérocoques. Dans le cadre de la surveillance de l'antibiorésistance, il met en place diverses collaborations avec les réseaux nationaux et régionaux de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Il est le référent en matière d'analyse microbiologique de souches résistantes aux antibiotiques auprès des biologistes hospitaliers. C'est lui qui informe les laboratoires des phénotypes de résistance à surveiller (et à adresser au CNR, éventuellement) et qui diffuse des recommandations pour l'identification des principaux mécanismes émergents détectés en France<sup>6</sup>.

Le laboratoire de bactériologie du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Lyon, désigné **CNR des Staphylocoques** est aussi un partenaire privilégié de l'unité NOA. Il contribue au diagnostic et à la surveillance épidémiologique des infections humaines causées par les staphylocoques. Son expertise est souvent mise à contribution pour établir un lien microbiologique entre les cas lors d'une épidémie et s'accorder sur les mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'apparition de nouveaux cas notamment lorsqu'aucune recommandation officielle n'existe pour guider les équipes (par exemple, face à des cas groupés d'infections à SARM producteur de la toxine Panton Valentine en établissement de santé).

La surveillance des bactéries multirésistantes (BMR) est par ailleurs un axe majeur de lutte contre les infections nosocomiales. Dans le but de prévenir leur diffusion, le RAISIN anime ainsi un réseau qui contribue à la surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les ES : il s'agit du réseau de surveillance des bactéries multirésistantes (BMR-RAISIN). Un deuxième réseau surveille les consommations antibiotiques hospitalières (ATB-Raisin). Ces deux réseaux sont décrits ci-après.

Enfin, depuis 2012, l'e-outil CONSORES développé par le CClin Est permet de suivre en simultané les consommations d'antibiotiques et les résistances bactériennes afin d'offrir un tableau de bord de suivi trimestriel aux établissements de santé et permettre d'adapter la politique de bon usage des antibiotiques à l'échelon de l'établissement voire d'un service. L'outil croise 3 sources différentes : le nombre de journées d'hospitalisation par Unité Fonctionnelle (Administration), les consommations d'antibiotiques par service et par Unité Commune de Dispensation (Pharmacie), le profil de résistance des principales bactéries isolées dans les

---

<sup>6</sup> <http://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/index.html>

prélèvements à but diagnostique (Laboratoire). Il est possible d'alimenter automatiquement la base nationale ATB-RAISIN via cet outil.

En complément de ces acteurs, d'autres réseaux de laboratoires contribuent aussi à la surveillance de la résistance aux antibiotiques : plusieurs réseaux fédérés dans l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Onerba), dont nous reparlerons plus loin, ainsi que le réseau Medqual, dédié à la surveillance de la résistance en ville (Figure 3).

### Les différents réseaux de surveillance et études en place

Grâce à une connaissance de plus en plus fine de l'épidémiologie des infections nosocomiales et au suivi de l'évolution de l'antibiorésistance en France, plusieurs axes prioritaires pour la surveillance nationale ont été définis par le RAISIN, dès 2001 :

- ◆ Le signalement des infections nosocomiales : un système de détection, d'alerte et de réponse aux infections rares, graves ou épidémiques. Ce système est dématérialisé depuis 2011 grâce à l'outil de télésignalement e-SIN. Il sera décrit dans la partie *2.1 Le signalement des infections nosocomiales*.
- ◆ Des études de prévalence (enquêtes nationales un jour donné tous les 5 ans).
- ◆ La surveillance en incidence à travers un réseau d'ES volontaires (sur une période donnée). Ce type de surveillance est reconduit chaque année (surveillance des ISO, des BMR, des infections en réanimation, des AES, des consommations d'antibiotiques dans les établissements de santé).
- ◆ La conduite d'études ponctuelles éventuellement répétées (par exemple, enquête sur les infections à *C. difficile* : ICD-RAISIN 2009<sup>(59)</sup>).

Ces 4 lignes directrices ont pour objectif de disposer de données permettant de mesurer le niveau de risque infectieux et de détecter des phénomènes émergents. C'est aussi un moyen de mesurer l'impact des mesures recommandées par le Propias.

## Les enquêtes de prévalence

Tout d'abord, les ENP (enquêtes nationales de prévalence) : elles ont pour objectif d'estimer le poids des infections nosocomiales. Elles permettent de mesurer dans les ES participant à l'enquête, un jour donné, la prévalence des IAS ainsi que la consommation des traitements antibiotiques. Elles sont coordonnées par l'ANSP et mises en œuvre par les établissements de santé sous l'égide du RAISIN.

Les ENP sont réalisées grâce à l'administration de questionnaires standardisés. Les « caractéristiques patients » sont rapportées : âge, sexe, date d'admission, service d'hospitalisation, facteurs de risque, expositions à un dispositif invasif (sonde, cathéter veineux central...). Les infections sont précisément décrites, notamment, la date de début des signes, l'origine acquise ou importée d'un autre ES, le site infectieux, le germe mis en cause et ses éventuels mécanismes de résistance. Enfin, les traitements anti-infectieux sont relevés en termes de prescription et d'indication (prophylaxie, traitement curatif...). Les données sont enregistrées via une application générant des rapports automatisés, transmis aux CCLin et à l'ANSP responsable du rapport de l'enquête nationale<sup>(7)</sup>.

Les ENP offrent aux ES une opportunité de montrer leur engagement dans une démarche de mesure et de maîtrise du risque infectieux. Leurs résultats permettent de sensibiliser les équipes et d'orienter les actions de prévention. Au niveau régional et national, ils permettent de disposer de données scientifiques actualisées sur l'épidémiologie des IAS, permettant de mieux communiquer sur ce risque et d'orienter les plans consacrés à leur prévention.

Quatre ENP ont été réalisées dans les établissements français publics et privés : en 1996, 2001, 2006 et 2012. Depuis 2010, ce type d'enquête est également proposé aux établissements hébergeant des personnes âgées dépendantes (EHPAD) et a été ouvert pour la première fois aux structures d'hospitalisation à domicile (HAD) en 2012.

Depuis 2012, l'un des enjeux est celui de la possibilité de comparaison avec les autres pays européens grâce à l'utilisation d'un protocole commun à l'ensemble des pays et rédigé par un groupe de travail de l'ECDC<sup>(60)</sup>. La prochaine enquête aura lieu en 2017.

### Les réseaux de surveillance en incidence

Ainsi, grâce une surveillance régulière et globale des IAS, des thématiques dites prioritaires ont pu être définies par les plans et programmes nationaux. Le RAISIN assure alors la surveillance en incidence de certaines IAS et de la résistance aux antibiotiques.

De ce fait, l'ANSP finance par convention la coordination nationale de 5 réseaux (Tableau 1). Basée sur le volontariat, les ES peuvent choisir de participer à cette surveillance en fonction de leur spécificités et de leur priorités. Pour la surveillance des IAS dans les établissements médico-sociaux (EMS), ces activités de surveillance sont également conduites en collaboration avec les Cellules interrégionales d'épidémiologie (CIRe).

En pratique, la surveillance en incidence vise à dénombrer et à décrire le nombre de nouvelles IN qui peuvent survenir dans une population de patients hospitalisés et suivis sur une période de temps définie (un trimestre ou une année par exemple). Les nouvelles infections acquises à l'hôpital sont alors rapportées au nombre de nouveaux patients admis à l'hôpital (incidence cumulée ou taux d'attaque) ou au nombre de journées d'hospitalisation (densité d'incidence).

L'avantage de la surveillance en réseau est l'utilisation d'une méthodologie standardisée et validée. Le recueil, l'analyse et l'interprétation des données sont alors largement simplifiés. Des rapports nationaux sont produits par le RAISIN chaque année et les résultats sont aussi disponibles pour chaque interrégion. Le système assure ainsi une rétro-information pour la prise de décision et l'action. Enfin, il rend possible les comparaisons entre les différents participants (benchmarking), leur offrant une plus-value certaine en comparaison d'une surveillance conduite de façon isolée.

**Tableau 1 : Liste des réseaux de surveillance en incidence – RAISIN 2016**

<b>ISO-RAISIN*</b>	Surveillance nationale des infections du site opératoire dans les établissements de santé
<b>BMR-RAISIN*</b>	Surveillance nationale des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé
<b>REA-RAISIN*</b>	Surveillance nationale des infections en réanimation adulte dans les établissements de santé
<b>ATB-RAISIN*</b>	Surveillance nationale de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé
<b>AES-RAISIN*</b>	Surveillance nationale des accidents d'exposition au sang chez les soignants qui évolue progressivement vers la surveillance de la couverture vaccinale chez les professionnels de santé
<b>DIALIN-RAISIN</b>	Surveillance des infections en hémodialyse
<b>MATER-RAISIN</b>	Surveillance des infections nosocomiales en maternité
<b>NEOCAT-RAISIN</b>	Surveillance en néonatalogie des bactériémies liées aux cathéters centraux
* Réseaux financés par l'ANSP	

Le réseau ISO-RAISIN, surveille le taux d'incidence des ISO globalement et pour les interventions les plus représentées en fonction de la spécialité, du type d'intervention ou des facteurs de risque des patients opérés. Il s'agit d'une surveillance indispensable pour les ES pratiquant des actes chirurgicaux. Les patients sont inclus sur une période de 2 mois et sont suivis 3 mois après leur opération. Les résultats montrent que les IN concernent majoritairement les services de chirurgie orthopédique, chirurgie digestive et gynécologie-obstétrique. Depuis 2004, l'incidence des ISO pour l'ensemble des interventions a diminué mais on note, en 2013, une augmentation pour la chirurgie mammaire, les hernies de paroi abdominale, les prothèses de hanche<sup>(61)</sup>.

Le réseau BMR-RAISIN mesure au niveau national, l'incidence des IN impliquant un SARM ou une E-BLSE. Le recrutement des patients est étalé sur 3 mois par an. Ce réseau fait appel au laboratoire de microbiologie qui dispose de données propres dans leur système d'information. L'ensemble des prélèvements à visée diagnostique

sont inclus (prélèvements de dépistage non pris en compte). L'indicateur est celui de la densité d'incidence du microorganisme pour 1 000 journées d'hospitalisation (JH)<sup>(62)</sup>. Ce réseau a permis de confirmer la diminution de la proportion des SARM contre l'augmentation des E-BLSE depuis les dernières années.

Le réseau **REA-RAISIN** surveille les IN au sein d'une population particulièrement à risque, celle des patients hospitalisés en réanimation. Il s'agit de patients très fragiles, avec de nombreux facteurs de risque et souvent exposés à des dispositifs médicaux invasifs. Cette surveillance est complexe puisqu'elle concerne divers sites infectieux (pneumopathies, infections urinaires, bactériémies/septicémies, infections sur cathéters...) et les données recueillies sont multiples. Cette surveillance se fait 6 mois par an sur l'ensemble des patients hospitalisés en réanimation plus de 48 heures. En 2012, 13,1% des patients inclus ont présenté au moins une infection<sup>(63)</sup>.

Le réseau **AES-RAISIN** estime le taux d'incidence des accidents d'exposition au sang parmi les professionnels de santé. Cette surveillance est portée par le RAISIN en collaboration avec le GERES (Groupe d'Etude sur le Risque d'Exposition des Soignants aux agents infectieux) depuis 2002. Conformément aux axes du Propias, la surveillance nationale des AES, évolue en 2016 vers la surveillance de la couverture vaccinale des professionnels de santé.

Enfin, le réseau **ATB-RAISIN** quantifie et décrit chaque année les données de consommation d'antibiotiques. Ses objectifs sont de permettre à chaque établissement de santé de décrire et d'analyser ses consommations par rapport à un ensemble comparable et de les confronter aux données de résistance bactérienne. L'indicateur est celui des doses définies journalières rapportées à 1 000 JH. Cette surveillance permet de suivre l'impact des politiques de bon usage des antibiotiques. Les données issues de ce réseau sont transmises à l'ECDC dans le cadre de la surveillance européenne.

### Tableau de bord des infections nosocomiales

Il existe une traçabilité du respect des normes d'hygiène et de bonne conduite en matière de lutte contre les IN. En effet, dans un souci de transparence en direction des usagers du système de santé, le ministère de la Santé a souhaité, dès 2004, mettre en place et diffuser des indicateurs de la lutte contre les IN et les IAS<sup>(64)</sup>. Ce

tableau de bord des infections nosocomiales est un outil qui classe les ES selon les actions mises en place et les résultats obtenus. Tous les ans, chaque ES doit obligatoirement publier ses scores pour six indicateurs reflétant son niveau d'engagement :

- l'indicateur composite des activités de lutte contre les IN ou ICALIN qui mesure l'organisation, les moyens et les actions de lutte contre les IN mis en oeuvre ;
- l'indicateur « consommation des solutions hydro-alcooliques » ou ICSHA qui mesure la quantité de solution hydroalcoolique utilisée par les soignants pour l'hygiène des mains avant et après les soins, un objectif à atteindre étant défini pour chaque établissement en fonction de son activité ;
- l'indicateur « surveillance des infections du site opératoire » ou SURVISO qui donne le nombre de services de chirurgie participant à cette surveillance ;
- l'indicateur « consommation des antibiotiques » ou ICATB qui renseigne sur l'organisation, les modalités de prescription, la dispensation et la quantité d'antibiotiques consommée pour l'ensemble des services de l'établissement ;
- le score agrégé élaboré à partir des résultats des quatre indicateurs précédents ;
- l'indicateur « taux de Staphylococcus aureus résistant à la méticilline » ou SARM qui représente le taux, lissé sur trois ans, de SARM pour 1 000 JH. Il prend en compte les staphylocoques isolés de prélèvements à visée diagnostique.

Ces indicateurs permettent de suivre l'évolution des IN au sein d'un ES, au moins dans les grandes lignes, mais ne constituent pas en tant que tels, des systèmes de surveillance.

### **1.3.4 Objectifs et acteurs de la surveillance en Europe**

Depuis juillet 2008, le réseau européen [HAI-Net \(Network for Healthcare-associated Infections\)](#), coordonné par l'ECDC, a défini des priorités de surveillance sur la base de la recommandation du Conseil de l'Europe du 9 juin 2009 sur la sécurité des patients<sup>(65)</sup>, qui inclut les dimensions prévention et contrôle des infections associées

aux soins, et du mandat de transfert de la coordination du réseau IPSE (Institut de la protection sociale européenne) vers l'ECDC<sup>(66)</sup>.

En termes d'IAS et de traitements anti-infectieux, les activités de l'ECDC se concentrent sur certains points :

- La conduite d'enquêtes européennes de prévalence des IAS et des traitements antibiotiques dans les établissements de santé de court séjour ;
- La surveillance des ISO et des infections nosocomiales en réanimation ;
- La surveillance des infections à *Clostridium difficile* ;
- Les enquêtes répétées de prévalence des infections associées aux soins et des traitements antibiotiques dans les établissements de soins de longue durée.

Ainsi, certains programmes de surveillance développés en France (ISO-Raisin et REA-Raisin, enquête nationale de prévalence) sont compatibles avec ceux développées en Europe, afin de permettre d'alimenter les bases de données de l'ECDC.

Concernant la surveillance européenne de la résistance aux antibiotiques en santé humaine, également conduite par l'ECDC, la France s'engage, à travers l'ANSP et ses partenaires, à fournir des données nationales utiles à la compréhension et à la maîtrise de ce phénomène qui dépasse les frontières.

Depuis janvier 2010, la surveillance européenne de la résistance aux antibiotiques est coordonnée par l'ECDC à travers l'[European Antimicrobial Resistance Surveillance Network \(EARS-net\)](#)<sup>(56)</sup>. L'ECDC surveille la résistance aux antibiotiques de sept espèces bactériennes isolées d'hémoculture et le liquide céphalo-rachidien : *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae* depuis 1999, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* depuis 2001, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* depuis 2005 et *Acinetobacter* depuis 2012.

En 2014, 29 pays participaient au réseau EARS-Net. La contribution française à EARS-Net repose sur l'ANSP ainsi que sur le [CNR des pneumocoques \(CNRP\)](#) et trois réseaux de laboratoires fédérés au sein de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

Les données fournies par la France à l'ECDC proviennent de l'[Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques \(Onerba\)](#). L'Onerba est une association loi 1901 qui fédère actuellement 16 réseaux de surveillance de la résistance bactérienne : 3 réseaux de laboratoires d'analyses médicales de ville, 11 réseaux de laboratoires hospitaliers dont certains sont spécialisés dans la surveillance des bactéries multirésistantes, 1 réseau de laboratoires vétérinaires et le réseau de surveillance des pneumocoques (qui associe le CNRP à 24 observatoires régionaux du pneumocoque (ORP), répartis sur l'ensemble du territoire et incluant des laboratoires publics et privés).

C'est dans le cadre d'une collaboration entre l'ANSP et l'Onerba que les réseaux Azay-résistance, Réussir et Ile-de-France, ainsi que le réseau de surveillance des pneumocoques, fournissent au réseau EARS-Net les données de résistance des principales bactéries isolées d'infections invasives par des laboratoires hospitaliers, répartis sur l'ensemble du territoire français<sup>7</sup>. Depuis 2014, les travaux de l'Onerba bénéficient d'un soutien financier conjoint de l'ANSM et de l'ANSP.

L'Onerba étudie un indicateur particulier : la proportion de souches résistantes pour différents couples bactérie/antibiotiques. Cela permet de décrire l'évolution des tendances et de comparer les données à celles des autres pays européens. C'est un avantage majeur de disposer de données européennes : cela permet de comparer l'épidémiologie de la résistance entre pays et parfois d'anticiper des mesures de préventions vis-à-vis de phénomènes émergents, épidémiques voire endémiques dans les pays voisins mais encore peu décrits en France (exemple des entérocoques résistants aux glycopeptides).

Enfin, depuis 2011, l'ECDC a créé le réseau européen de surveillance de la consommation d'antimicrobiens : [ESAC-Net](#)<sup>8</sup>. Ce réseau surveille les consommations d'antibiotiques en secteur de ville et en secteur hospitalier. Il prend en compte trois grands groupes d'agents antimicrobiens : antibiotiques systémiques, antimycosiques et antifongiques systémiques, antiviraux systémiques. Pour la France, c'est l'ANSM qui contribue à alimenter ce réseau à travers l'exploitation des données issues des déclarations obligatoires de ventes des antibiotiques effectuées par les industriels pharmaceutiques, qui concernent à la fois la ville et l'hôpital. Les

---

<sup>7</sup> <http://www.onerba.org/>

<sup>8</sup> [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/esac-net-database/Pages/database.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/database.aspx)

données hospitalières du réseau ATB-RAISIN complètent ces données ANSM, mais ne font pas l'objet d'une transmission à l'ECDC en l'absence, à ce jour, de protocole adéquat au niveau européen.

Il est important de noter, pour conclure ce panorama des systèmes de surveillance en Europe, que le système de signalement des infections nosocomiales français ne trouve pas d'équivalent parmi les pays européens. Cependant, une plateforme d'échange européenne [EPIS \(Epidemic Intelligence Information System\)](#) a été développée par l'ECDC, et permet un partage de signaux en cours d'investigation entre Etats membres. Elle est principalement utilisée pour les investigations d'infections d'origine alimentaire, mais inclut depuis peu un module spécifique consacré à l'investigation de signaux relatifs à la résistance antimicrobienne ou aux IAS : EPIS AMR-HAI (Antimicrobial Resistance and Healthcare-associated Infections).

Par ailleurs, en matière de partage d'information entre Etats membres sur des alertes avérées, la plateforme EWRS (Early Warning and Response System), développée par la Commission européenne et maintenue par l'ECDC, permet à n'importe quel Etat membre de diffuser à ses pairs, de manière confidentielle, des informations sur un évènement sanitaire de portée internationale. Ce système est par exemple utilisé régulièrement pour des actions de *contact tracing* autour de cas de tuberculose, ou encore d'infection à méningocoque. En matière d'IAS, il a par exemple été utilisé en France lors de la découverte, en 2004, des premiers cas groupés en France d'infections à *Enterobacter sakazakii*, associées à une préparation en poudre pour nourrissons contaminée<sup>(67)</sup>.

## **2. Déclinaison de la veille sanitaire en établissement de santé**

Dans les établissements de santé, la surveillance des IAS repose sur les EOHH. Selon les ES, les EOHH peuvent être dans une démarche active (recherche des données parmi les différentes sources d'information : laboratoires, services cliniques, dossier patient informatisé, etc.) ou passive (réception de signalements via les services cliniques). Les EOHH peuvent choisir, selon leurs moyens et en fonction des spécificités de l'ES, d'effectuer une surveillance exhaustive ou ciblée sur des services précis, et ils déclinent notamment dans ce cadre les protocoles du RAISIN avec l'assistance du réseau CClin/Arlin<sup>(33)</sup>.

### ***2.1 Le signalement des infections nosocomiales***

La mise en place d'une surveillance au niveau d'un établissement de santé permet de répondre aux obligations du code de la santé publique concernant le programme annuel d'action du CLIN dans tous les ES. En application du décret n° 2001-671 du 26 juillet 2001<sup>(1)</sup>, les établissements de santé doivent procéder au signalement externe de certains épisodes d'infections nosocomiales à l'ARS et au CClin.

Le RAISIN apporte un soutien et une expertise en continu au dispositif de signalement des infections nosocomiales.

Le dispositif de signalement a plusieurs objectifs :

- Mettre en place un système d'information réactif au sein de l'ES associant les services de soins concernés et l'EOHH afin de les mobiliser rapidement pour réaliser les investigations nécessaires suite à un évènement anormal, et mettre en place d'éventuelles mesures correctives.
- Alerter les autorités sanitaires et les CClin/Arlin en cas de nécessité.
- Fournir ces informations à l'ANSP, qui intervient en soutien de seconde ligne et est également chargée du suivi épidémiologique national d'évènements pouvant conduire à proposer des mesures ou à diffuser des recommandations nationales.

### **2.1.1 Le signalement interne des infections nosocomiales**

Au quotidien, les différents services des ES contribuent au recueil de données de surveillance et d'alerte. En conséquence, la Cellule de gestion des risques est chargée de mettre en place une organisation interne pour le signalement des IN, via le CLIN et en lien avec l'EOHH.

La mise en place d'un dispositif de signalement interne des infections nosocomiales nécessite une certaine organisation logistique et humaine au sein d'un ES.

Tout d'abord, les différentes instances concernées doivent être informées des procédures mises en place en lien avec le signalement des IN : administration, Commission médicale d'établissement (CME), professionnels de santé. Une formation de tous les professionnels amenés à signaler en interne (médecins, cadres de santé, biologistes, paramédicaux, pharmaciens, sages-femmes...) doit être faite, avec l'aide des correspondants en hygiène des services.

En effet, une procédure cadrée établit le circuit de collecte des informations à partir de toutes les sources disponibles : dossiers patients, bases informatisées locales, document de recueil des informations d'événement indésirable. Ce recueil de données doit être fait dans le respect de la confidentialité et de l'anonymat des patients. Régulièrement, l'EOHH peut évaluer la qualité et l'exhaustivité du recueil de signalement interne.

Pour avoir une visibilité globale des événements sanitaires survenant au sein de l'ES, le CLIN doit pouvoir échanger facilement avec ses correspondants locaux de la Cellule de gestion du risque, notamment le coordinateur des vigilances (matérovigilance, hémovigilance...).

En cas de survenue d'un événement majeur, la mise en place d'une cellule de crise est nécessaire. Au préalable, l'ES aura élaboré un protocole mentionnant sa composition (titulaires et suppléants), son équipement, ses procédures. En général, cette cellule comporte : le responsable de l'établissement, le praticien en hygiène, le coordonnateur de la Cellule de gestion des risques, le responsable du service concerné et éventuellement, le président de la CME, le pharmacien, le biologiste, le médecin du travail...

Enfin, le processus de gestion d'un signalement ne s'arrête pas aux investigations et aux mesures de contrôle. En effet, l'organisation d'un retour d'information et d'expérience aux services de soins concernés et aux différentes instances est aussi indispensable. Il est préparé par l'EOHH et la Cellule de gestion du risque. Ce retour concerne le type de signalement traités voir externalisés, la nature des investigations menées et leurs principaux résultats, les mesures prises suites à l'investigation, les mesures éventuelles prévues à plus long terme.

Au sein de l'établissement, le praticien hygiéniste et le responsable signalement sont chargés d'analyser l'ensemble des signalements internes et de sélectionner (en fonction de l'épidémiologie locale et nationale) les épisodes infectieux qu'ils jugent nécessaire de signaler en externe aux autorités sanitaires et aux CCLIN/Arlin.

### **2.1.2 Le signalement externe des infections nosocomiales (SIN)**

L'objectif du SIN demeure la déclaration de "l'inhabituel" pour ne pas saturer le système d'information en place, et conserver ses fonctions d'alerte et de gestion.

Ainsi, l'obligation de signaler les IN aux autorités sanitaires relève de certains critères officiels<sup>(1)</sup> (Tableau 2).

## **Tableau 2 : Critères officiels de signalement des infections nosocomiales**

*Décret n° 2001-671 du 26 juillet 2001 relatif à la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé et modifiant le code de la santé publique (Art. R. 711-1-12)*

	Les infections nosocomiales ayant un caractère rare ou particulier, par rapport aux données épidémiologiques locales, régionales ou nationales, du fait :
<b>1°</b>	<b>a)</b> Soit de la nature, des caractéristiques ou du profil de résistance aux anti-infectieux de l'agent pathogène en cause ; <b>b)</b> Soit de la localisation de l'infection chez les personnes atteintes ; <b>c)</b> Soit de l'utilisation d'un dispositif médical ; <b>d)</b> Soit de procédures ou pratiques pouvant exposer ou avoir exposé, lors d'un acte invasif, d'autres personnes au même risque infectieux
<b>2°</b>	Tout décès lié à une infection nosocomiale
<b>3°</b>	Les infections nosocomiales suspectes d'être causées par un germe présent dans l'eau ou dans l'air environnant
<b>4°</b>	Les maladies faisant l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire en application de l'article R. 3113-2 et dont l'origine nosocomiale peut être suspectée

Suite à un signalement interne, les fiches de signalement relevant d'un ou plusieurs critères de SIN sont adressées par l'ES simultanément au CClin et à l'ARS, cette dernière les transmettant dans un délai compatible avec l'alerte à l'ANSP. Les CClin et leurs antennes régionales (Arlin) procèdent à l'analyse réactive des signalements et apportent une expertise à l'établissement et à l'ARS pour la mise en œuvre des mesures de gestion.

Au niveau national, l'ANSP analyse également les signalements et assure un soutien de seconde ligne aux CClin et Arlin. L'ANSP peut être amenée à déclencher des alertes nationales, en lien avec la DGS et la Direction générale de l'offre de soins

(DGOS) et éventuellement d'autres agences sanitaires telles que l'ANSM, par exemple si un dispositif médical est impliqué (Figure 4).

Depuis 2011, le signalement externe des infections nosocomiales est dématérialisé à travers l'application **e-SIN**. Ce nouvel outil, déployé auprès de l'ensemble des ES, vise à faciliter l'émission et la gestion des signalements d'IN par l'ensemble des acteurs concernés (ES, CClin, Arlin, ARS, ANSP). L'instruction N°DGOS/PF2/DGS/RI3/2012/75 du 13 février 2012 a rendu obligatoire l'utilisation d'e-SIN depuis le 1<sup>er</sup> mars 2012<sup>(68)</sup>.

Si l'épisode remplit les conditions de SIN, il est alors diffusé à l'ensemble des partenaires du circuit via l'application e-SIN. Au sein d'un même ES, 2 types d'utilisateurs doivent se connecter pour élaborer une fiche de SIN. Le profil de « Praticien en hygiène (PH) » permet de créer une fiche de signalement avec les informations nécessaires et de la transmettre au responsable du signalement. Il est le seul à pouvoir la modifier secondairement. Le profil de « Responsable du Signalement (RS) » reçoit systématiquement les fiches transmises par le PH. A réception du signalement, le RS vérifie et valide les données saisies et émet le signalement (externalisation de la fiche aux autres partenaires du circuit). Il est le seul à pouvoir annuler ou retourner une fiche au PH pour ajustements, il est également le seul à clôturer une fiche<sup>(69)</sup>.

Le responsable signalement évalue le niveau d'action en lien avec l'épisode, sur une échelle de 1 à 3, affichée dans l'application :

- *niveau 1 = vert, "pour information"*
- *niveau 2 = bleu, "pour suivi"*
- *niveau 3 = rouge, "pour action"*

Lorsque le RS émet le signalement électronique, il est dirigé vers l'ARS et le CClin. Dès l'émission, l'ARS et le CClin ont accès à celui-ci ; dès que le CClin a consulté le signalement, il devient accessible à l'Arlin concernée ; dès que l'ARS a consulté le signalement, il devient accessible à l'ANSP. Chaque acteur du signalement évalue à son tour le niveau d'action qu'il alloue à un signalement donné. Les documents utiles à l'investigation (antibiogrammes, rapport d'investigation, courbe épidémique...) peuvent être joints au signalement en veillant à l'anonymisation de tout document<sup>(69)</sup>.

L'EOHH réalise une investigation en s'aidant des conduites à tenir disponibles et en bénéficiant de l'expertise de l'équipe de l'Arlin ou du CCLin. Elle procède à la mise en place des mesures correctives en s'appuyant sur les recommandations existantes.

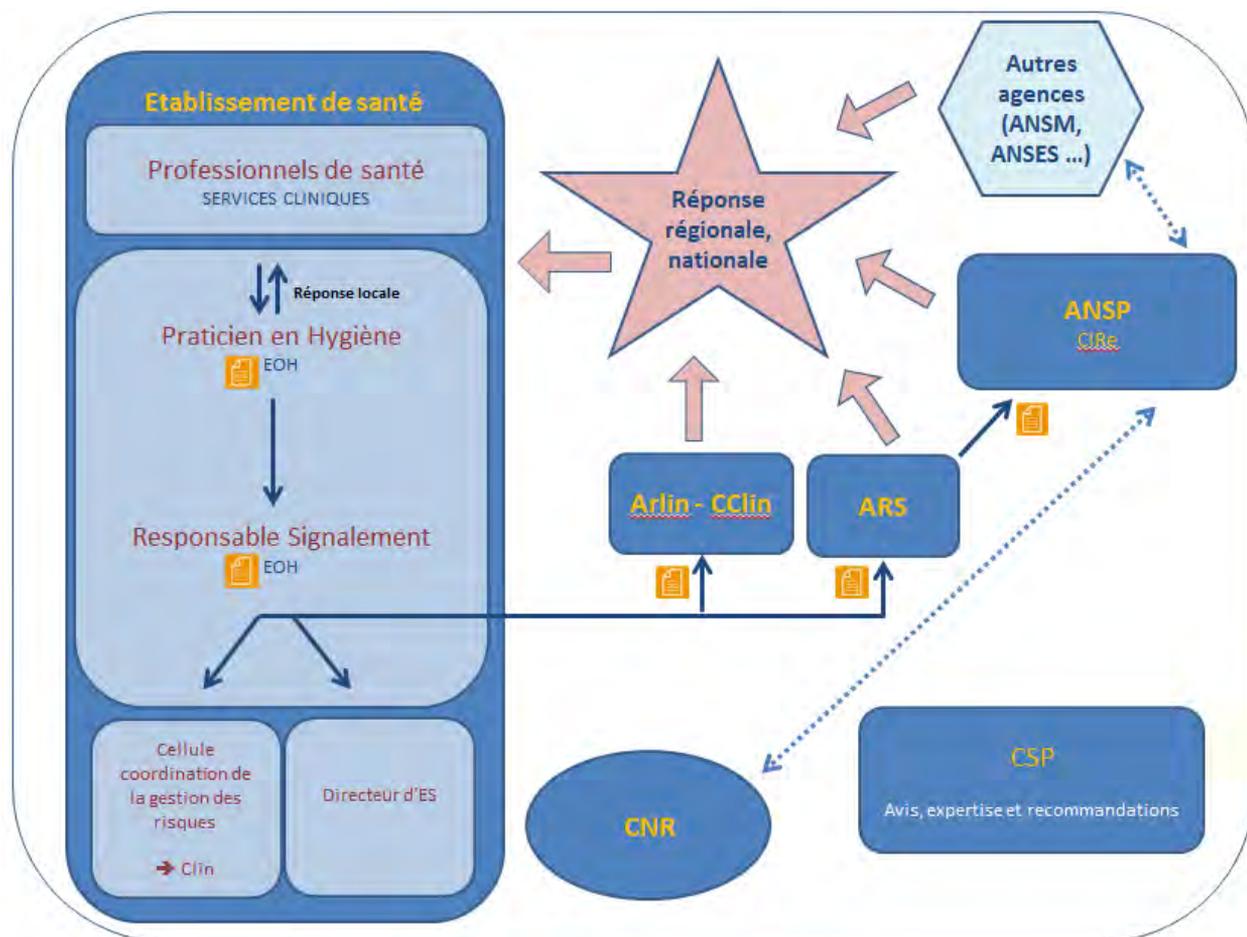
Lors de la phase de suivi et de gestion, les informations à partager sont tracées via la « fiche de suivi » accessible en simultanée par les cinq acteurs (ES, ARS, CCLin, Arlin et ANSP). Chaque acteur est alors prévenu de toute nouvelle actualisation par courriel et lors de sa connexion à la page d'accueil de l'application e-SIN. L'accessibilité simultanée à l'information par les différents acteurs facilite les échanges, le suivi des événements déclarés et raccourcit les délais de mise en œuvre des mesures de gestion. La centralisation des informations dans e-SIN certifie une diffusion des mêmes données à toutes les entités concernées.

Chacun des acteurs (RS, ARS, CCLin, Arlin et ANSP) peut clore la fiche de signalement pour son propre compte, lorsqu'il évalue que son apport à la gestion de l'évènement signalé est finalisé à son échelle (situation contrôlée, pas d'élément nouveau attendu).

L'EOHH doit ensuite organiser la rétro-information et le retour d'expérience dans l'établissement (services cliniques, CLIN, direction...) et s'assurer de l'information du patient ou de son entourage. Une preuve de cette information doit être conservée dans le dossier médical du patient.

L'application e-SIN permet une vraie traçabilité des signalements. Elle met aussi à disposition des "rapports automatisés" produisant des analyses agrégées et la possibilité d'exportation de données limitée aux droits des utilisateurs concernés. Pour exemple chaque CCLIN a accès aux données de son interrégion. Pour la gestion d'un épisode spécifique, la recherche de situations similaires dans la base nationale de l'application e-SIN, est possible, de manière anonymisée et agrégée pour tous les utilisateurs, et en lien avec l'ANSP au niveau national pour des informations plus détaillées.

**Figure 4 : Circuit du signalement des infections nosocomiales**

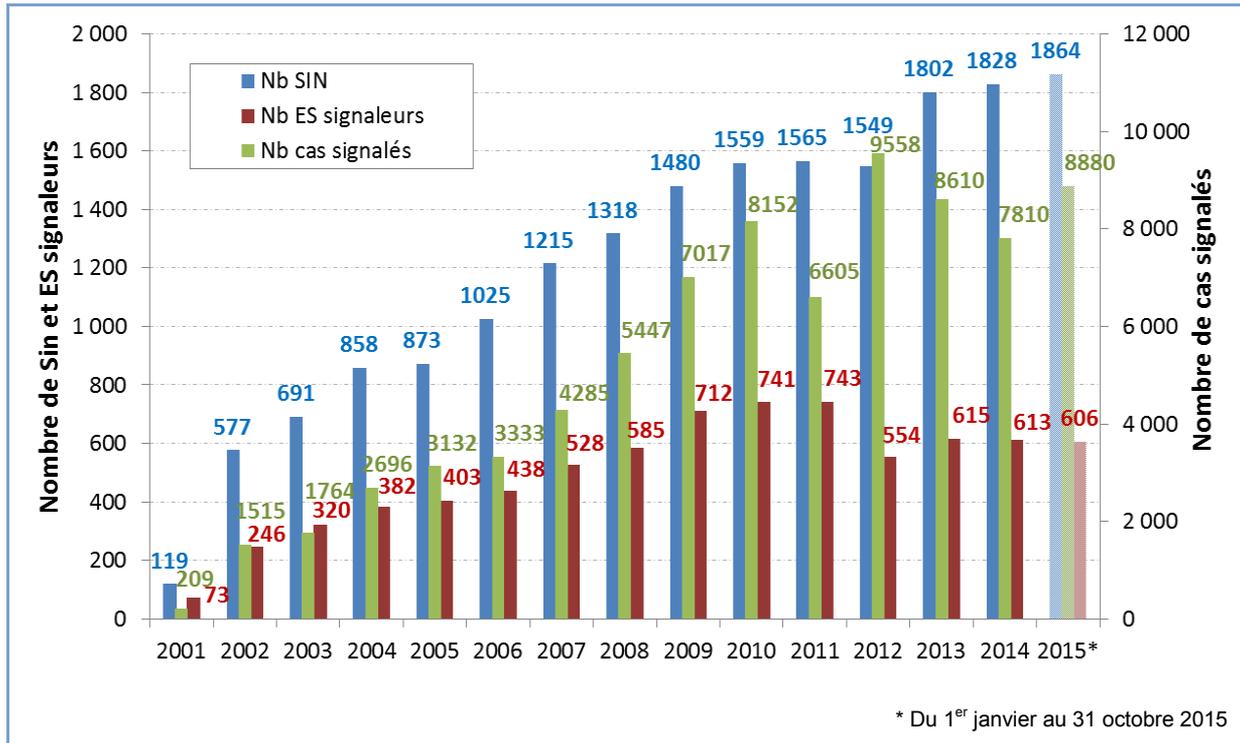


## ***2.2 Importance du dispositif de veille dans les établissements de santé français***

Le dispositif de signalement des infections nosocomiales s'est implanté progressivement au sein des établissements de santé et a aujourd'hui fait la preuve de sa plus-value. Le bilan des signalements montre l'augmentation du nombre de signalement émis depuis la mise en place du système en 2001 (Figure 5).

**Figure 5 : Nombre de signalements, d'établissements signalant et de cas signalés par an, 2001-2015\*, France**

Données en cours de publication par l'ANSP : Signalement externe des infections nosocomiales, France, 2001-2015 : augmentation des signalements impliquant une bactérie multi-résistante et/ou émergente (S. Maugat)



Le dispositif de signalement permet de détecter des situations à risque infectieux suffisamment graves ou récurrentes et non surveillées par les réseaux mis en place par le RAISIN. Il fait appel à l'expertise des EOHH qui estime la pertinence d'un signalement externe (selon les critères précédemment énoncés et sur la base de leur connaissance de l'épidémiologie des IN) puis met en œuvre des mesures de prévention et de contrôle adaptées. Couplé à l'expertise microbiologique des CNR, le système a aujourd'hui prouvé son efficacité pour détecter et suivre l'épidémiologie de certaines infections nosocomiales<sup>(70)</sup>.

Par le passé, les acteurs du signalement avaient souligné un besoin de communication et de transparence de la part des destinataires des signalements. L'accès aux données recueillies et une plus grande visibilité des modalités de gestion des signalements par chaque acteur à son niveau, est désormais possible grâce au nouvel outil en ligne e-SIN. En effet, l'application commune à l'ensemble des acteurs permet de communiquer et visualiser en temps réel les actions menées

par chaque entité. L'outil e-SIN constitue par ailleurs, une aide précieuse pour le réseau CClin/Arlin qui accompagne plus facilement les ES dans la mise en œuvre des mesures de maîtrise des épidémies.

En effet, si les EOHH ont l'expérience de la gestion des événements infectieux liés aux soins, que ce soient des épidémies ou des cas sporadiques, une expertise extérieure peut parfois être sollicitée. La plupart du temps, un rappel des protocoles, associé à plusieurs séances de formation suffisent à gérer la survenue d'un épisode infectieux. A l'inverse, face à des événements récidivants et/ou graves, pouvant toucher plusieurs services, une analyse approfondie des causes immédiates s'impose. Cette analyse est alors restituée au cours de revues de morbidité et mortalité (RMM), et communiquée en CME, qui valide les mesures correctives préconisées. Dans certains cas, le plan d'amélioration retenu nécessite des investissements, des recrutements de personnels, des réorganisations ou l'harmonisation des pratiques sur plusieurs services.

Ainsi, le signalement des infections nosocomiales contribue non seulement à sensibiliser l'ensemble des acteurs d'un établissement de santé (soignants, médecins, équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière, services biomédicaux, services techniques, direction...) aux infections nosocomiales mais par ailleurs, il permet de mettre en évidence des dysfonctionnements qui auraient pu ne jamais être identifiés sans ce dispositif. L'analyse des causes oblige chacun à revoir ses pratiques et à se poser des questions, par exemple sur les modalités de désinfection d'un matériel utilisé, ou sur la nécessité de rédiger un protocole de soin. Se crée alors une dynamique de travail et de réflexion des soignants dans le service concerné.

Depuis 2001, l'obligation de signalement des infections nosocomiales a généré une source d'information complémentaire, émanant du soignant, du biologiste, du pharmacien ou du référent en antibiothérapie.

Cependant, le signalement est encore souvent perçu comme un moyen de contrôler et sanctionner les professionnels de santé alors que son but ultime est l'évaluation et l'amélioration des pratiques de soins. Il faut continuer de promouvoir ce dispositif à travers une pédagogie renforcée auprès des professionnels de santé afin que la

culture de gestion du risque s'intègre peu à peu dans leur exercice quotidien pour accroître les performances et la sécurité des soins en établissement de santé.

S'il s'agit d'un dispositif tourné vers l'action, il rend aussi possible l'analyse des données recueillies que ce soit au niveau régional ou national pour la réalisation de bilans thématiques réguliers par les Cclin ou l'ANSP, sur des sujets n'étant pas couverts par les réseaux de surveillance traditionnels.

Dans la prochaine partie, nous aborderons l'intérêt du dispositif de signalement des infections nosocomiales à travers deux situations distinctes. Nous verrons que le système peut s'avérer utile de plusieurs façons et que les données recensées grâce au signalement constituent un véritable atout tant dans les études de fonds pour l'analyse des tendances que dans des conditions d'alerte sanitaire exceptionnelle.

Le premier exemple présentera le signalement des infections nosocomiales comme outil de détection et gestion des épisodes impliquant des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe). Nous aborderons l'épidémiologie des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) en France ainsi que celle des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG).

Dans un deuxième temps, nous verrons l'intérêt des données du SIN dans la gestion d'une alerte européenne lancée par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) : infections à *Mycobacterium chimaera* potentiellement associées à des générateurs thermiques de circulation extracorporelle en service de chirurgie cardiaque.

## II. Apport du dispositif de signalement : illustration par 2 exemples

### 1. Le signalement des infections nosocomiales comme outil de détection et de gestion des épisodes impliquant des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe)

Depuis les années 2000, on assiste à une augmentation régulière des infections dues à des EBLSE (entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu), que ce soit à l'hôpital ou en ville. Avec *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* est devenu progressivement l'une des espèces bactériennes de cette famille la plus concernée et sa diffusion en communauté est aujourd'hui un risque avéré de par son caractère commensal ubiquitaire.

L'augmentation de l'incidence des EBLSE a obligé les cliniciens à utiliser des antibiotiques plus puissants, encore actifs sur ces souches : les carbapénèmes, antibiotiques de la famille des  $\beta$ -lactamines (imipénème, méropénème, ertapénème)<sup>(71)</sup>. Exploiter ces molécules de derniers recours expose alors au risque de développer de nouvelles résistances à ces antibiotiques, notamment à l'émergence d'EPC (entérobactéries productrices de carbapénémases).

Les EPC, font partie, au même titre qu'*Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides (ERG), des BHRe (Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques, émergentes). Ces bactéries commensales du tube digestif, résistantes à de nombreux antibiotiques, avec des mécanismes de résistance transférables entre bactéries, diffusent en France sur un mode encore sporadique ou épidémique restreint.

Si le nombre d'épisodes à BHRe signalés en France reste encore limité, la situation est devenue particulièrement préoccupante dans d'autres pays d'Europe et au-delà<sup>(72)</sup>.

#### 1.1 Le modèle français de détection, suivi et maîtrise des BHRe

Aujourd'hui, l'émergence des BHRe représente un enjeu majeur de santé publique : le risque est de ne plus pouvoir traiter efficacement les patients infectés par ces

agents infectieux si leur diffusion devient trop importante. La maîtrise de la diffusion des BHRé passe par une double stratégie réunissant la réduction de la prescription des antibiotiques et la prévention de leur diffusion à partir des patients porteurs. La prévention de la transmission croisée des BHRé a fait l'objet de recommandations par le Haut Conseil de la santé publique en 2013 : les mesures proposées ont pour but de garantir aux patients la qualité et la sécurité des soins sans perte de chance dans leur prise en charge, tout en maîtrisant la dissémination des BHRé<sup>(73, 74)</sup>.

La stratégie de détection et de contrôle des BHRé se base sur plusieurs points essentiels. Pour assurer le succès des mesures mises en place, tous les services d'un établissement de santé (services administratifs et informatiques, département d'information médicale, services cliniques, laboratoires de biologie médicale, CME et EOHH) doivent être impliqués.

La première étape de détection des BHRé repose sur une pratique de dépistage ciblant les patients à risque, notamment, les patients rapatriés de l'étranger ou ayant été hospitalisés à l'étranger dans l'année précédant l'admission dans l'ES.

Le rôle du laboratoire de microbiologie est primordial pour l'identification en dépistage ou en diagnostic des BHRé. Celui-ci doit repérer le plus rapidement possible les bactéries suspectes d'être des BHRé. Les laboratoires de microbiologie n'ayant pas encore toujours la compétence pour détecter ces souches, ils peuvent se rapprocher du CNR de la résistance aux antibiotiques<sup>9</sup> pour obtenir rapidement confirmation du phénotype et du mécanisme de résistance des souches suspectes d'être des BHRé<sup>(73)</sup>. Aujourd'hui, ceci est surtout le cas pour les EPC, qui sont une émergence encore récente (2010), alors que les capacités de diagnostic des ERG par les laboratoires se sont par contre fortement accrues depuis leur émergence il y a plus de 10 ans. Le CNR de la résistance aux antibiotiques peut aussi apporter son expertise pour comparer plusieurs souches dans le cadre d'épidémies prolongées ou impliquant plusieurs établissements.

Ainsi, toute suspicion ou détection d'une BHRé par le laboratoire chez un patient hospitalisé doit faire l'objet d'une information immédiate du service hébergeant ce patient et de l'EOHH, afin de mettre en œuvre rapidement les mesures de contrôle et de dépistage adaptées. Systématiquement, l'EOHH effectuera un signalement

---

<sup>9</sup> <http://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/>

externe à l'ARS et au CClin, qu'il s'agisse d'un cas d'infection ou bien de colonisation (notamment portage digestif).

Une fois qu'un patient a été identifié comme porteur (infecté ou colonisé) de BHRé, la politique de lutte contre la transmission croisée doit être au cœur de tous les services cliniques. De par son expertise, l'EOHH évalue le niveau de risque de diffusion selon le type de germe à l'origine du portage ou de l'infection, le profil du patient, le moment de la détection de la BHRé et l'organisation du service concerné. Elle guide ensuite les services dans l'application de mesures adaptées.

En effet, dès l'identification d'un patient porteur de BHRé dans un hôpital, il existe différents niveaux de risque pour les autres patients en contact avec lui (« patients contact ») de devenir également porteurs de cette BHRé. Un premier niveau de risque est dit faible lorsque le patient porteur a été pris en charge en précautions complémentaires contact (PCC) dès son admission. Un second niveau est dit moyen lorsque le patient porteur a été identifié en cours d'hospitalisation, le risque devenant faible si aucun cas secondaire n'a été identifié après 3 dépistages. Enfin, un dernier niveau est dit élevé si au moins un autre patient porteur (cas secondaire) est identifié parmi les patients contact : on parle alors de situation épidémique. Les équipes peuvent donc se retrouver face à plusieurs situations, lesquelles n'impliquent pas les mêmes procédures de gestion<sup>(74)</sup>.

Dans les cas les plus simples, le patient admis sera pris en charge dès son admission avec le « statut porteur BHRé ». C'est le cas lorsqu'une hospitalisation a eu lieu à l'étranger dans l'année précédente (et qu'elle est repérée), conduisant alors à son isolement d'emblée jusqu'au retour des résultats de son dépistage, ou lorsque le patient est déjà connu comme porteur (information de l'établissement de provenance ou portage lors d'une hospitalisation précédente).

Des situations plus complexes peuvent survenir et compliquent les mesures de gestion : la découverte fortuite d'un patient porteur de BHRé en cours d'hospitalisation ou un contexte épidémique.

En pratique, les précautions d'hygiène standard (PS) permettent, lorsqu'elles sont correctement appliquées, de limiter la transmission croisée, d'assurer une protection systématique des autres patients, des personnels de santé et de l'environnement du

soin. En complément du renforcement des PS, des mesures d'hygiène spécifiques doivent être appliquées pour les patients porteurs ou infectés par des BHRé. Ainsi, des précautions complémentaires de type contact doivent être adoptées: port d'un tablier plastique et de gants à usage unique, utilisation du SHA par le patients, le personnel et les visiteurs, élimination rapide des déchets via la filière DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux) et du linge souillé, bionettoyage de l'environnement.

Face à une situation épidémique, un regroupement géographique des patients porteurs de BHRé et des patients contacts doit être mis en place (sectorisation ou « cohorting »). Une équipe paramédicale doit être dédiée à chacun des deux groupes. Une modulation potentielle de l'activité face à la situation épidémiologique peut être envisagée : arrêt des transferts des cas et des contacts, limitation voir arrêt complet des admissions de patients. Une recherche proactive des autres cas porteurs est initiée (listing des « contacts » et prélèvements de dépistages) : les patients contacts font alors l'objet d'un suivi particulier et un dépistage hebdomadaire est organisé afin de s'assurer de l'absence de transmission croisée.

Dans le même temps, un renforcement de la maîtrise de l'environnement (gestion des excréta et environnement proche des patients) et du matériel devra aussi être effectué. Une organisation spécifique des soins doit être établie : renforcement de l'équipe médicale et/ou paramédicale, marche en avant, etc.

En parallèle, l'EOHH peut procéder à une évaluation des mesures mises en œuvre pour permettre la maîtrise de l'épidémie. Des plans d'actions correctives doivent être élaborés, en cas de dysfonctionnements, sous la responsabilité du CLIN et de l'EOHH.

En cas de situation épidémique non maîtrisée pouvant donner lieu à une alerte, les ES doivent être en capacité de réunir une cellule de crise. Un plan local de gestion des épidémies sera alors décliné avec l'appui éventuel de l'Arclin et du CClin.

Enfin, les mouvements des patients connus porteurs de BHRé (transferts entre services ou entre établissements, réadmissions), ainsi que des éventuels patients contacts, doivent être tracés afin qu'ils puissent continuer à bénéficier des précautions instituées dans leur service ou établissement d'origine. Concernant les

patients en hospitalisation à domicile (HAD), une information des proches et des aidants sera nécessaire. L'EOHH doit être alertée en temps réel sur ces différents mouvements. En cas de sortie ou de transfert, d'un patient (porteur ou contact), le médecin traitant ou l'établissement d'aval doit être informé, éventuellement via un recours à l'ARLIN.

## **1.2 Cas des Entérocoques Résistants aux Glycopeptides (ERG)**

### **1.2.1 Les entérocoques résistants aux glycopeptides**

Les entérocoques sont des bactéries à *Gram positif*, anaérobies facultatifs commensales du tube digestif de l'Homme et de nombreux animaux. Une vingtaine d'espèces d'entérocoques ont été décrites mais plus de 95 % des infections à entérocoques sont causées par seulement deux espèces : *Enterococcus faecalis* (80-90%) et *Enterococcus faecium* (5-10%)<sup>(75)</sup>. Les entérocoques sont naturellement résistants à de nombreux antibiotiques tels que les céphalosporines, les aminosides de bas niveau, la clindamycine, les fluoroquinolones, le cotrimoxazole. Les entérocoques résistants aux glycopeptides, parfois appelés entérocoques résistants à la vancomycine (ERV), sont des entérocoques ayant développé une résistance non naturelle à au moins un des antibiotiques de la famille des glycopeptides : la vancomycine et la teicoplanine. Les premières souches d'ERG ont été isolées en 1987-1988 en France et au Royaume-Uni, avant de devenir endémique aux Etats-Unis à la fin des années 1990. Leur émergence en France remonte à 2004, lorsque les premières épidémies ont été rapportées dans plusieurs hôpitaux français<sup>(76)</sup>.

La transmission des entérocoques se fait par les mains<sup>(77)</sup>, le matériel ou l'environnement contaminé<sup>(78)</sup>; elle est facilitée par la diarrhée ou l'incontinence fécale. En milieu hospitalier, la transmission d'ERG est essentiellement manuportée depuis un patient porteur. Les ERG peuvent rester dans les selles pendant plusieurs semaines, parfois des mois<sup>(79)</sup>. Les personnes porteuses peuvent donc l'être encore au moment d'une nouvelle admission à l'hôpital.

En France, la proportion de résistance à la vancomycine chez les entérocoques isolés en milieu hospitalier est stable depuis plusieurs années et estimée à moins de 2% depuis 2007, bien que des épidémies aient été régulièrement signalées<sup>(76)</sup>.

Les données de l'Enquête nationale de révalence des infections nosocomiales en établissements de santé (ENP-2012) montrent que les entérocoques représentaient 6,9% des micro-organismes isolés lors d'infections nosocomiales en établissements de santé et se situaient au 4<sup>ème</sup> rang après *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Les pourcentages de résistance aux glycopeptides ont diminué de moitié en quelques années pour *E. faecium* (8,6% en 2006 vs 4,4% en 2011) et de trois quarts pour *E. faecalis* (2,3% en 2006 vs 0,6% en 2012)<sup>(45)</sup>.

L'espèce la plus fréquemment concernée par le phénomène de résistance est *Enterococcus faecium*. La résistance aux glycopeptides peut être due à 6 gènes acquis par les entérocoques: *vanA*, *vanB*, *vanD*, *vanE*, *vanG*, *vanL*. Les mécanismes les plus souvent rapportés en Europe sont le *vanA* et le *vanB*. La souche clinique la plus fréquemment isolée en Europe est *E. faecium* résistant de type *vanA*<sup>(80)</sup>.

### **1.2.2 Analyse des données de signalement d'ERG sur la période 2001-2015**

L'analyse suivante dresse un bilan de l'épidémiologie des ERG dans les établissements de santé français, à partir des données issues des SIN reçus à l'ANSP entre le 26 juillet 2001 et le 30 juin 2015.

#### **Méthodes**

Parmi les critères de signalement d'IN, définis réglementairement<sup>(81)</sup>, figurent notamment la nature, les caractéristiques ou le profil de résistance aux anti-infectieux de l'agent pathogène en cause (critère 1a), les colonisations devant aussi faire l'objet d'un signalement si le phénotype de résistance aux antibiotiques est rare ou émergent. La survenue d'une colonisation ou une infection nosocomiale à ERG rentre dans ce cadre, et les ES ont donc été incités à les signaler depuis 2005.

Un SIN correspond à un événement et peut concerner plusieurs cas d'infection et/ou colonisation. La fiche de signalement précise le nom de l'ES, le(s) critère(s) de signalement utilisé(s), le nombre et le type des IN (site(s), micro-organisme(s) et mécanisme de résistance, le(s) service(s) concerné(s)). Toutes ces variables ont été prises en compte dans l'analyse qui suit. Les mesures de contrôle instituées, la maîtrise de la situation et/ou le besoin d'une aide extérieure sont également précisés

par les établissements de santé qui signalent, mais de manière souvent inégale. Ainsi, ces mesures n'ont pas pu faire l'objet d'une analyse détaillée.

Les signalements impliquant des ERG (*E. faecium* et/ou *E. faecalis*) tels que déclarés par les ES ont été identifiés par l'analyse rétrospective des signalements reçus à l'InVS entre le 26 juillet 2001 et le 30 juin 2015. Toutefois, du fait du caractère rétrospectif de l'étude, ces signalements n'étaient pas systématiquement confirmés par le CNR des ERG ou un laboratoire expert. On parle de cas groupé lorsqu'au moins deux cas d'infection ou colonisation à ERG sont rapportés dans un même signalement. Le lien épidémiologique entre les cas n'est cependant pas toujours confirmé. Des précisions liées aux services déclarants, aux événements infectieux et aux mesures de contrôles mise en place ont été décrites. Les analyses ont été réalisées sous Stata 12<sup>®</sup>.

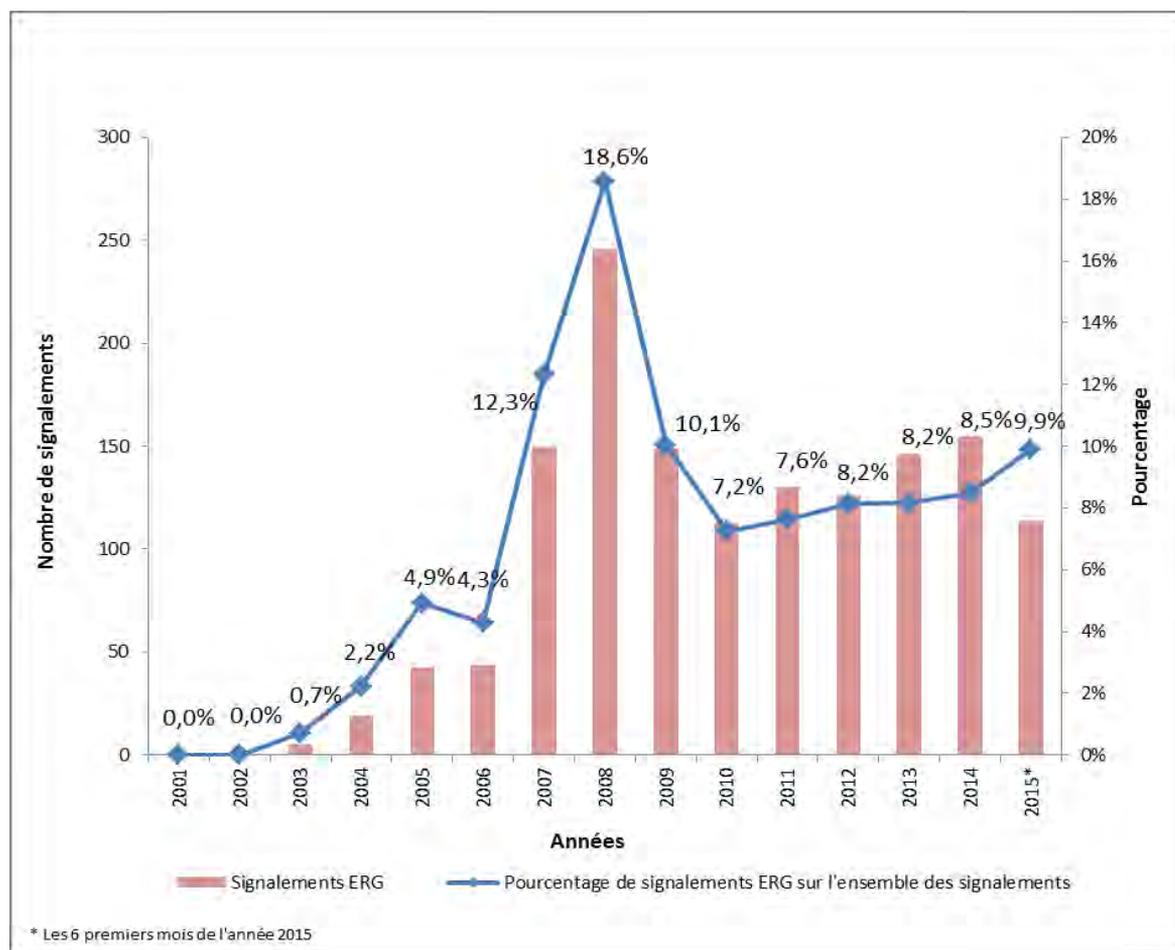
### Analyse des SIN

Sur les 17 743 SIN transmis à l'InVS entre le 26 juillet 2001 et le 30 juin 2015, 1 440 (8,1%) impliquaient des ERG, correspondant à 2 968 patients<sup>10</sup> soit 3,8% des 77 473 patients infectés et/ou colonisés rapportés à la date du signalement. La proportion de SIN à ERG a nettement augmenté entre 2003 et 2008 (0,7% à 18,6%); la période 2007-2010 a en particulier été marquée par plusieurs épidémies régionale, notamment dans le Nord-Est du pays. Ce chiffre a diminué en 2009 et s'est stabilisé autour de 8% (entre 110 et 155 SIN) jusqu'en 2014. Depuis, la proportion de SIN semble augmenter : 9,9% (114 SIN) pour les 6 premiers mois de 2015 (Figure 6). Au cours des premiers mois de l'année 2015, on note une certaine augmentation des SIN à ERG en comparaison avec l'année 2014, notamment en Ile-de-France (19,2% de SIN ERG sur le nombre de SIN total), dans le Nord-Pas-de-Calais (6,6%), en Pays de la Loire (12,1%) et Lorraine (8,7%).

---

<sup>10</sup> Données obtenues à la date du signalement.

**Figure 6 : Signalements d'entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) (N=1440) et proportion de signalements rapportée à l'ensemble des signalements pour infection associée aux soins, reçus à l'ANSP de 2011 à 2015**

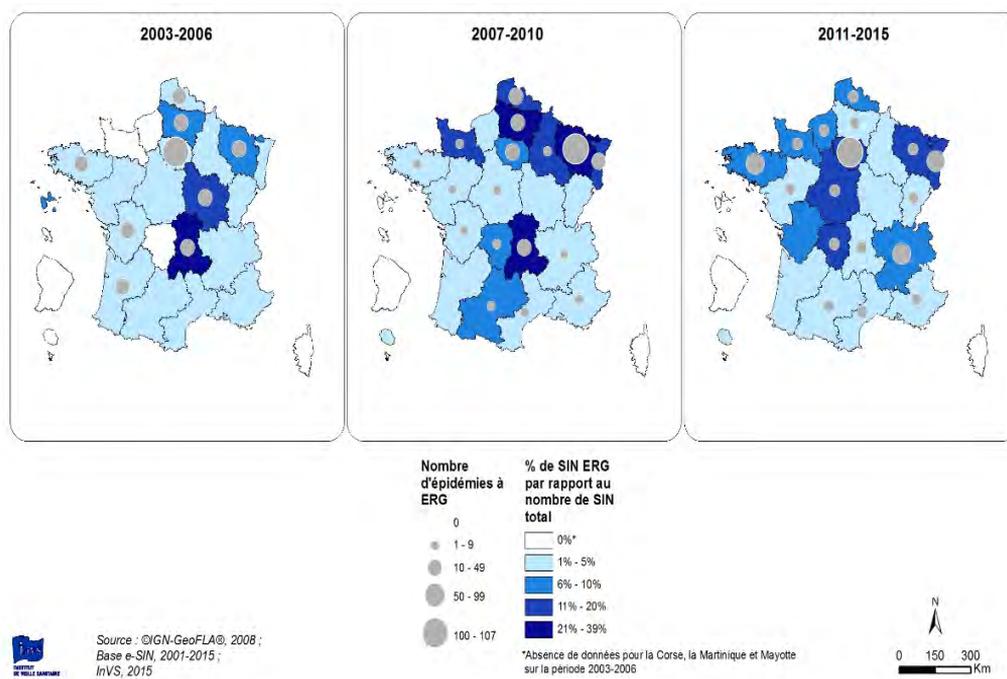


Les régions ayant signalé le plus grand nombre d'ERG sur la période de l'étude étaient l'Île-de-France (29,9% de l'ensemble des signalements impliquant des ERG), la Lorraine (17,9%), le Nord-Pas-de-Calais (10,2%), l'Alsace (7,9%) et Rhône-Alpes (6%). Sur la période de l'étude, ces SIN correspondaient respectivement à 10,8%, 25,8%, 9,4%, 13,9%, 5,2% des SIN reçus dans ces régions. Ce grand nombre de signalements est à mettre en parallèle avec plusieurs épidémies concomitantes ayant eu lieu dans ces régions. En effet, l'analyse descriptive des SIN permet d'identifier plusieurs contextes épidémiques dans certaines régions, notamment entre 2007 et 2010. De nombreux cas groupés ont été répertoriés : 27 en Île-de-France, 107 en Lorraine et 43 dans le Nord-Pas-de-Calais. La distribution géographique des SIN reçus depuis 2003 (Figure 7) met particulièrement en exergue

les cas groupés survenues entre 2007 et 2010 dans les régions précédemment citées.

Sur l'ensemble des SIN, 428 (30%) concernaient des cas groupés. Elles étaient dues principalement à la diffusion de souches d'*E. faecium* de type *vanA*.

**Figure 7 : Distribution régionale des signalements pour infection ou colonisation à entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG), reçus à l'ANSP, France, 2003 - 2015 (N=1440)**



Les SIN à ERG ont été transmis par 486 ES différents, soit 16,1% des ES ayant procédé à un signalement (quel que soit son objet) pendant la période d'étude ; par type d'ES, cela correspondait à 54% des centres hospitaliers régionaux ou universitaires (CHR/CHU), , 41% des centres de lutte contre le cancer (CLCC), 40% des hôpitaux d'instruction des armées (HIA) et 22% des centres hospitaliers (CH/CHG) (Tableau 3).

**Tableau 3 : Type d'établissements de santé ayant effectué au moins 1 signalement à entérocoques résistants aux glycopeptides, France, juillet 2001 – juin 2015 (N = 486)**

Type d'établissement	Nombre d'établissements ayant effectué au moins 1 SIN	Etablissement ayant effectué au moins 1 SIN à ERG	
		N	%
CHR/CHU	237	129	54,4 %
CLCC	34	14	41,2 %
HIA	15	6	40,0 %
CH/CHG	817	179	21,9 %
MCO	869	93	10,7 %
SSR	269	25	9,3 %
HAD	11	1	9,1 %
H. Local	228	20	8,8 %
Autre	292	13	4,5 %
CHS/PSY	148	6	4,1 %
ESLD	101	0	0,0%
	<b>3021</b>	<b>486</b>	<b>16,1 %</b>

CHR/CHU : Centre Hospitalier Régional / Centre Hospitalier Universitaire  
CLCC : Centre de Lutte contre le Cancer  
HIA : Hôpital d'Instruction des Armées  
CH/CHG : Centre Hospitalier / Centre Hospitalier Général  
MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique  
SSR : Soins de Suite et de Réadaptation  
HAD : Hospitalisation à Domicile  
H. Local : Hôpital local  
CHS/PSY : Centre Hospitalier Spécialisé / Psychiatrie  
ESLD : Etablissement de Soins Longue Durée

En 2008, 104 ES ont signalé une ou plusieurs infections ou colonisations à ERG. Ce chiffre a diminué en valeur absolue en 2010 (69 ES) mais tend à ré-augmenter ces dernières années : 65 ES ont déjà signalé des ERG au cours des 6 premiers mois de 2015.

Pour 1 226 SIN (85,1%) impliquant des ERG, un seul type de service était cité ; pour 155 SIN (10,8%) deux types de services étaient cités et pour 59 SIN (4,1%) trois types de services. Etaient majoritairement concernés par ces SIN : la médecine (45,6% des SIN) et notamment les services de néphrologie, hématologie ou hépato-gastro-entérologie, la réanimation (19,4%), la chirurgie (15%) et les soins de suite et de réadaptation (SSR) (10,4%).

### Caractéristiques des évènements infectieux signalés

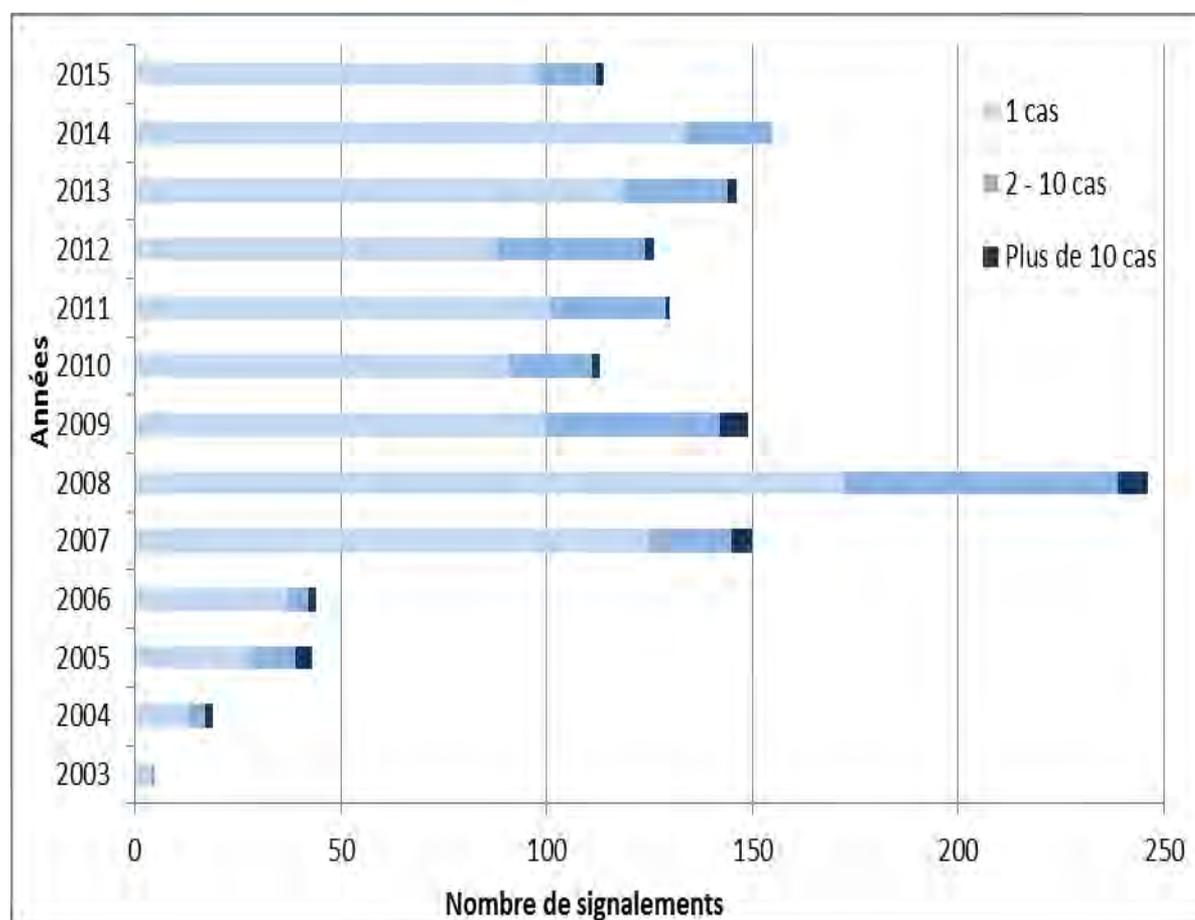
Sur les 1 440 SIN à ERG, 1 372 (95,3%) n'impliquaient qu'un seul microorganisme, 48 (3,3%) en impliquaient deux et 20 (1,4%) en impliquaient trois. Les autres micro-organismes les plus souvent retrouvés avec les ERG étaient *Acinetobacter baumannii* résistant à l'Imipénème et *Klebsiella pneumoniae* résistante aux carbapénémases.

Sur les 1 372 SIN pour lesquels les ERG étaient les seuls micro-organismes impliqués, un seul site (colonisé ou infecté) était spécifié pour 1 261 SIN (92,5 %), deux sites pour 89 SIN (6,5%) et trois sites pour 13 SIN (0,9 %). La variable permettant de définir la répartition des SIN selon le statut infecté ou colonisé des patients n'étant pas correctement renseignée avant 2012 (date d'implémentation de l'outil e-SIN), son analyse n'a porté que sur 541 SIN reçus entre 2012 et 2015 : il s'agissait de colonisations pour 84 % des SIN, d'infections pour 8 % des SIN et à la fois colonisations et infections pour 3 % des SIN. Les 460 SIN rapportant un seul site anatomique notifiaient un site colonisé dans 87% des cas et un site infecté dans 13% des cas : il s'agissait principalement de colonisations digestives (97 % des SIN) et les infections étaient le plus souvent digestive (29%) ou urinaire (14%).

Les SIN à ERG rapportaient l'isolement d'*E. faecium* pour 1 334 SIN et de *E. faecalis* pour 115 SIN (9 SIN impliquaient ces deux micro-organismes à la fois). Le mécanisme de résistance était renseigné pour seulement 231 (16%) des 1 440 signalements impliquant des ERG : de type *vanA* pour 167 (72%) d'entre eux, de type *vanB* pour 62 (27%) et de type *vanD* pour 2 d'entre eux (1%).

Le nombre de cas par SIN à ERG, à la date du signalement, variait de 1 à 55. Vingt-neuf pourcent (N=428) des épisodes signalés correspondaient à des cas groupés, dont la médiane, de 3 cas par épisode (min=2, max=55), a diminué depuis 2004 (7 cas en 2004/2005 et 4 en 2015). Les cas groupés étaient due à *E. faecium* dans 95% des cas et à *E. faecalis* dans 5% des cas. Les cas étaient déclarés comme acquis dans l'établissement pour 571 SIN (40%), importés pour 597 (41%) et sans précision pour 272 (19%). Les cas isolés d'infection/colonisation à ERG semblent être en augmentation depuis 2013, tout comme les cas groupés, notamment les épisodes rapportant entre 2 et 5 cas (Figure 8).

**Figure 8 : Nombre de cas de colonisation et/ou infection à ERG signalés par épisode en France, 2003 – 2015**



Au total, 196 décès toutes causes ont été rapportés dans les SIN impliquant au moins 1 ERG. Sur les 1 372 SIN n'impliquant que des ERG (1 seul microorganisme renseigné), 186 décès étaient rapportés pour 505 cas au total. Parmi ces 186 décès, six ont été rapportés comme liés à l'infection à ERG.

Le critère principalement évoqué (93%) pour justifier le SIN des infections à ERG était la rareté du micro-organisme compte tenu de sa nature, de ses caractéristiques ou de son profil de résistance aux anti-infectieux, ce qui correspond au critère 1a.

A la date du signalement de l'ERG, des investigations locales étaient réalisées ou en cours pour 79% des épisodes signalés (et 76% des cas groupés). Des mesures correctives étaient mises en place pour 72% d'entre eux (et 82% des cas groupés). Un besoin d'expertise extérieure était mentionné dans 11% des SIN (et 14% des cas groupés). Enfin, le phénomène était considéré comme maîtrisé ou en cours de maîtrise pour 61% des épisodes signalés (et 44% des cas groupés).

Au final, le sujet des ERG peut sembler peu préoccupant du fait du caractère habituellement peu pathogène de cette bactérie, mais les 1 440 SIN à ERG représentent toutefois une part non négligeable (8,1%) des SIN reçus à l'ANSP de 2001 à 2015. *Enterococcus faecium* reste, comme dans beaucoup de pays, l'espèce la plus souvent isolée parmi les ERG (95% des SIN). Les cas groupés représentent 29% des SIN à ERG reçus à l'ANSP. De plus, on note une certaine hétérogénéité en termes de nombre de SIN à ERG sur le territoire français, expliquée par une forte influence des phénomènes épidémiques dans plusieurs régions.

### **1.3 Cas des Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC)**

#### **1.3.1 Les entérobactéries productrices de carbapénémases**

Les entérobactéries sont des bacilles Gram négatifs constituant l'une des plus importantes familles de bactéries. Cette famille réunit des bactéries commensales qui résident principalement au niveau du tube digestif, elle regroupe 130 espèces dont les plus communément isolées en bactériologie clinique appartiennent aux genres *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Hafnia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Yersinia*.

Les entérobactéries sont capables de disséminer facilement que ce soit par transmission manuportée ou via une contamination de l'eau et des aliments. Elles peuvent être responsables de plusieurs types d'infection : infections urinaires (cystites, pyélonéphrites), septicémies, pneumonies, infections hépato-digestives (péritonites, cholangites), méningites. Certaines bactéries telles que *Salmonella typhi* ou *Shigella dysenteriae* sont des pathogènes stricts alors que d'autres comme *Klebsiella pneumoniae* sont des pathogènes opportunistes, susceptibles de déclencher des infections chez des sujets immunodéprimés. *Escherichia coli* représente à elle seule la plus grande partie de la flore bactérienne aérobie de l'intestin et elle est responsable d'un grand nombre d'infections humaines<sup>(82)</sup>.

Les entérobactéries sont de plus en plus résistantes aux antibiotiques. Face à une prévalence importante des EBLSE en milieu communautaire, on assiste à une augmentation de la consommation des carbapénèmes. Uniquement destinés aux patients hospitalisés, les carbapénèmes sont souvent utilisés pour traiter les

infections nosocomiales. Leur utilisation excessive et/ou inadaptée expose à un risque d'émergence de résistances à ces molécules.

Les carbapénémases les plus souvent rapportées dans le monde sont de type KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*), VIM (*Active on imipenem*), IMP (*Verona integron-encoded metallo-β-lactamase*) et plus récemment NDM (*New Delhi metallo-beta-lactamase*), et OXA-48 (*oxacillinases*) largement majoritaires actuellement en France<sup>(82)</sup>.

En France, la résistance des entérobactéries aux carbapénèmes reste actuellement très limitée. En 2012, les entérobactéries représentaient 45,4% des micro-organismes isolés lors d'infections nosocomiales en établissements de santé et *Escherichia coli* se situaient au 1<sup>er</sup> rang des micro-organismes les plus fréquemment mis en cause. La production d'une BLSE était rapportée pour 11% des *E. coli* testés, soit 62,2% des souches d'*E. coli* résistantes aux C3G. La résistance d'*E. coli* aux carbapénèmes concernait seulement 1,4% des souches<sup>(45)</sup>.

### **1.3.2 Surveillance des épisodes impliquant des EPC en France**

Depuis 2010, l'ANSP et ses partenaires (établissements de santé, laboratoires, réseau CClin/Arlin) ont renforcé, dans le cadre du RAISIN, la surveillance des EPC. Cette surveillance unique en Europe permet de suivre et contrôler l'émergence des EPC en France. Elle fait l'objet de bilans réguliers accessibles sur le site de l'ANSP<sup>(83)</sup>.

#### **Méthodes**

La surveillance des EPC est basée sur le recueil des données issues du SIN (signalement externe des infections nosocomiales) et sur les renseignements remontés par le CNR de la résistance aux antibiotiques (ou laboratoires experts) à l'ANSP.

En effet, selon les recommandations du Haut conseil de la santé publique (2013) et en lien avec l'obligation de signalement des infections rares ou graves pour des phénotypes de résistance rares et émergents : tout isolement d'entérobactéries suspects d'être productrices de carbapénémases (qu'il corresponde à une infection

ou à une colonisation) doit faire l'objet d'un signalement à l'ARS et au CClin via l'application e-SIN. Il est alors recommandé d'identifier le mécanisme de résistance au laboratoire local ou à défaut en transférant la souche au CNR ou vers un laboratoire expert<sup>(74)</sup>.

La relation privilégiée entre l'ANSP et le CNR de la résistance aux antibiotiques, associée à des échanges réguliers avec le réseau CClin/Arlin, permet d'effectuer un suivi des cas sporadiques et des situations épidémiques quasiment en temps réel. Ce système permet notamment de détecter les situations épidémiques impliquant des EPC en France métropolitaine et outre-mer.

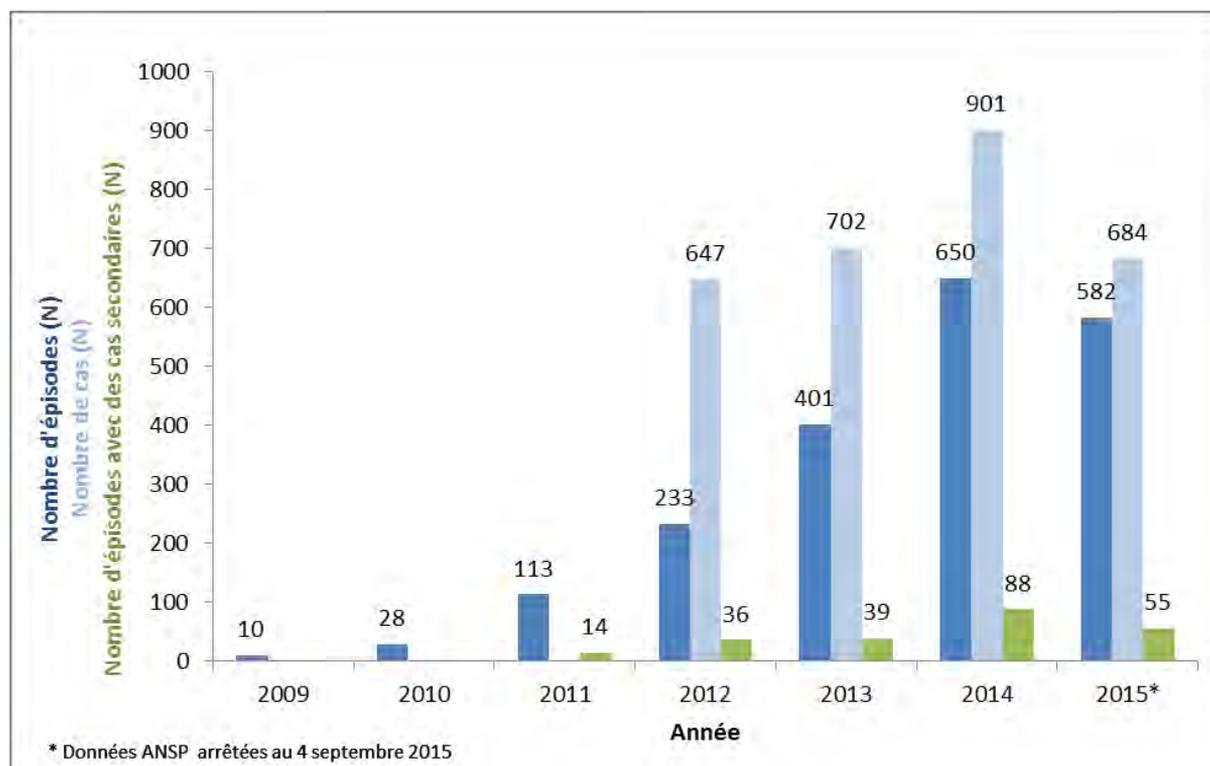
Chaque cas est ainsi relié à un épisode donné, qui est l'évènement faisant ensuite l'objet d'une comptabilisation régulière. On entend par épisode, un ou plusieurs cas infecté(s) ou colonisé(s) par une EPC et reliés par une chaîne de transmission épidémiologique. Un épisode est défini comme présentant un lien avec un pays étranger si, dans l'année qui précède son hospitalisation en France, le cas index a été hospitalisé dans un pays étranger, a résidé à l'étranger ou a rapporté un voyage à l'étranger<sup>(83)</sup>.

### Résultats

Le premier épisode impliquant des EPC a été signalé à l'ANSP en 2004. Jusqu'en 2009, seulement 8 épisodes ont été signalés et l'augmentation du nombre de signalements a débuté en 2009 avec 6 signalements au cours de la même année. Depuis, le nombre d'épisode impliquant des EPC n'a cessé de croître (28 en 2010, 113 en 2011, 233 en 2012, 401 en 2013, 650 en 2014, 582 pour les trois 1<sup>ers</sup> trimestres 2015) pour atteindre un total de 2 026 épisodes au 4 septembre 2015<sup>(83, 84)</sup> (Figure 9).

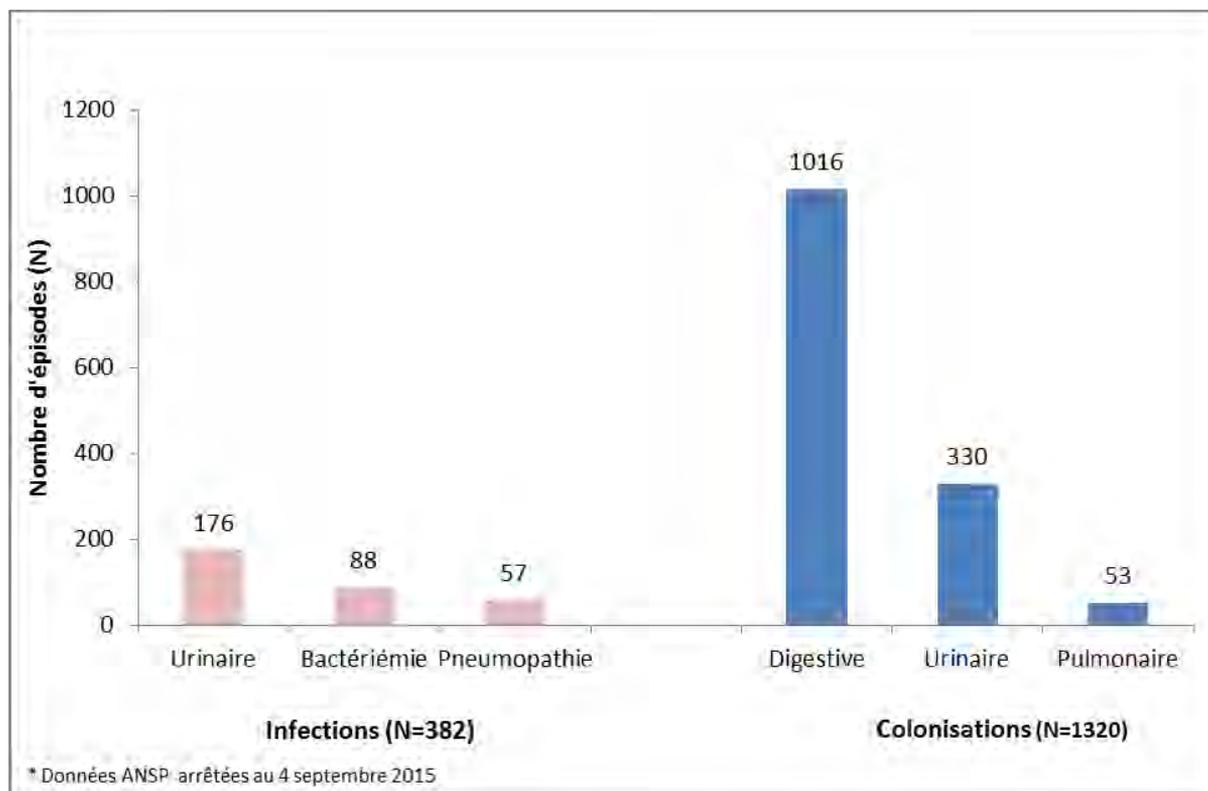
Les bactéries les plus fréquemment en cause dans ces épisodes sont *Klebsiella pneumoniae* (59% des épisodes) puis *Escherichia coli* (34%). On retrouve aussi *Enterobacter cloacae* (12% des épisodes), *Citrobacter freundii* (5%) ou encore *Klebsiella oxytoca* (3%)<sup>(83)</sup>.

**Figure 9 : Nombre d'épisodes et nombre de cas impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France signalés à l'ANSP, 2004-2015**  
 (Source : ANSP<sup>(83)</sup>)



Entre 2013 et 2015, les infections à EPC décrites (N=382) étaient principalement des infections urinaires (46%), des bactériémies (23%) ou des pneumopathies (15%). Sur cette même période, les colonisations à EPC décrites (N=1 320) étaient surtout digestives (77%), urinaires (25%) ou pulmonaires (4%)<sup>(83)</sup>. (Figure 10).

**Figure 10 : Type d'infections et de colonisations décrites pour les épisodes impliquant des EPC, ANSP, 2013-2015\*. (Source ANSP<sup>(83)</sup>)**



Au total, 446 décès ont été rapportés parmi les 3 417 patients infectés ou colonisés à EPC, sans notion d'imputabilité de l'infection.

Quasiment la moitié (48%) des épisodes rapportaient un lien avec l'étranger, qu'il s'agisse d'un transfert hospitalier via un rapatriement sanitaire (34% des épisodes concernés), d'une hospitalisation dans un pays étranger dans l'année précédant l'hospitalisation en France (40%), d'un simple voyage à l'étranger dans les semaines qui ont précédé l'hospitalisation (17%). Dans certains cas (6% des épisodes en lien avec l'étranger), le cas index était résident d'un pays étranger sans antécédent d'hospitalisation. Les pays les plus fréquemment cités étaient le Maroc, l'Algérie, la Tunisie, l'Inde avec une majorité de carbapénémases de type OXA-48 sauf en Inde où il s'agit le plus souvent de NDM. Le tableau 4 illustre bien la relation entre les patients ayant un lien avec l'étranger, l'épidémiologie des EPC dans ces pays et les mécanismes de résistance les plus représentés en France.

**Tableau 4 : Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en lien avec l'étranger en France signalés à l'ANSP entre janvier 2004 et le 16 septembre 2013, selon les principaux pays cités et le mécanisme de résistance. (Source ANSP<sup>(81)</sup>)**

Pays	OXA-48 (ou OXA-48 like)	KPC	NDM	VIM	Total
Maroc	<b>83</b>	2	3		86 <sup>b</sup>
Algérie	<b>31</b>	2	1	1	35
Inde	4	1	<b>33</b>		34 <sup>c</sup>
Tunisie	<b>30</b>	1		1	32
Grèce		<b>20</b>		7	26 <sup>a</sup>
Italie	1	<b>14</b>		5	20
Egypte	<b>11</b>	1	2	2	16
Libye	<b>14</b>				14
Turquie	<b>10</b>				10
Israël	1	5			6
Sénégal	5				5
Roumanie	3		2		5
Vietnam		1	4		4 <sup>a</sup>
Koweït	2	1		1	4
Espagne	4				4
Etats-Unis		4			4
Serbie			3		3
Bénin	2				2
Nigéria	2				2
Russie	2				2
Liban	2				2
Île Maurice			2		2
Syrie	1		1		2

a deux mécanismes associés pour un même épisode  
b deux mécanismes associés pour deux épisodes  
c deux mécanismes associés pour quatre épisodes

Plus de la moitié des épisodes signalés (52%) n'était pas en lien avec un pays étranger. Cependant ce pourcentage surestime très certainement la réalité car il inclut des épisodes pour lesquels un lien du cas index avec l'étranger n'a pas été recherché ou rapporté. Pour la majorité des épisodes dits « autochtones » (82%), le mécanisme de résistance impliqué était une carbapénémase de type OXA-48 et les épisodes de ce type ont fortement augmenté au fil des années. La part du mécanisme OXA-48 like par rapport aux autres mécanismes était de 75% en 2010,

76% en 2011, 76% en 2012, 82% en 2013, de 82% en 2014 et est de 84% pour l'année 2015 (jusqu'au 4 septembre)<sup>(83)</sup>.

En 2014, les principales carbapénémases retrouvées en France étaient par ordre de fréquence décroissante : OXA-48 (en grande majorité *E. coli* et *K. pneumoniae*), NDM, VIM puis KPC. Ces dernières (6% des épisodes signalés) ne représentent aujourd'hui que quelques épisodes sporadiques dans des établissements de santé localisés. En revanche, on note aujourd'hui une forte prévalence des OXA-48 et OXA-48 like qui sont les carbapénémases les plus fréquentes et sont retrouvées dans 78% des épisodes. Les résistances de type NDM sont retrouvées dans 14% des épisodes et leur prévalence a tendance à augmenter en France métropolitaine<sup>(85)</sup>. Elles sont plus fréquentes dans certaines régions. Ainsi, elles représentent à La Réunion, 88% des épisodes signalés, ce qui est cohérent avec la position géographique de l'île et ses échanges avec les autres pays de l'Océan Indien où ce mécanisme est fréquemment rapporté, notamment en Inde ou plus récemment à Madagascar, où une cohorte de femmes enceintes a montré des cas de portage d'EPC de type NDM-1<sup>(86, 87)</sup>. Enfin, d'autres mécanismes de résistance plus rares sont retrouvés parmi les épisodes signalés en France : VIM (5%) ou encore IMI, IMP et GES-6 (< 1%).

Entre 2013 et 2015, les EPC OXA-48 ont diffusé sur un mode épidémique entre les ES d'une même région et parfois même à travers plusieurs régions. C'est le cas dans la région Provence Alpes Côtes d'Azur, actuellement concernée par la diffusion dans plusieurs ES d'une *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase de type OXA-48<sup>(88)</sup>.

En lien avec l'augmentation du nombre de signalements d'EPC depuis 2009, le nombre de cas n'a cessé d'augmenter : 647 cas pour 233 épisodes en 2012, 702 cas pour 401 épisodes en 2013, 901 cas pour 650 épisodes en 2014, 684 cas pour 582 épisodes en 2015 (données au 4 septembre). Au total, 20% des patients étaient infectés et 80% colonisés. Ces épisodes concernaient entre 1 et 187 cas. Des cas secondaires ont été rapportés dans 12% des épisodes. Parmi les épisodes avec au moins un cas secondaire, une moyenne de 7 cas par épisode est recensée (médiane : 2 cas). Le nombre d'épisodes avec cas secondaires était de 14 (12%) en 2011, 36 (15%) en 2012, 39 (10%) en 2013, 88 (14%) en 2014 et est de 55 (9%) en 2015 (jusqu'au 4 septembre)<sup>(83)</sup> (Figure 9).

Au final concernant les EPC, la progression du nombre d'épisodes signalés sur les dernières années est très nette. Malgré un plateau observé entre 2013 et 2014, le nombre de signalements est reparti à la hausse en septembre 2014 et une tendance similaire est observée pour l'année 2015. Au moins la moitié des cas détectés sont importés d'autres pays (voyages ou antécédents d'hospitalisation à l'étranger), mais on note une augmentation importante des cas d'EPC « autochtones », impliquant majoritairement des carbapénémases OXA-48.

#### **1.4 Situation en Europe et bilan en France**

En comparaison avec les autres pays européens, le nombre d'épisodes impliquant des BHRe (EPC ou ERG) reste encore limité en France. La situation de la France peut être comparée à celle d'autres pays grâce à certaines publications<sup>(89)</sup> et aux données du réseau EARS-Net qui rassemble les données de résistance aux antibiotiques de souches isolées d'infections invasives (bactériémies, méningites).

Il est important de noter que les données de signalement françaises et celles du réseau EARS-Net ne sont pas comparables car ces deux systèmes ne répondent pas aux mêmes objectifs. En effet, EARS-Net est un système de surveillance ciblant exclusivement les infections invasives (bactériémies et méningites), alors que le signalement est un système d'alerte orienté vers l'action (le contrôle des épidémies) et fait remonter une majorité de colonisations. Ainsi, les données d'e-SIN et des CNR montrent, respectivement, 79% et 84% de de colonisation à EPC et ERG. Ceci est la conséquence des actions de dépistage BHRe recommandées dans tous les établissements de santé français, et le signalement en France couvre un périmètre bien plus large qu'EARS-Net, en amont de l'expression clinique de ces BHRe.

##### Données sur les ERG

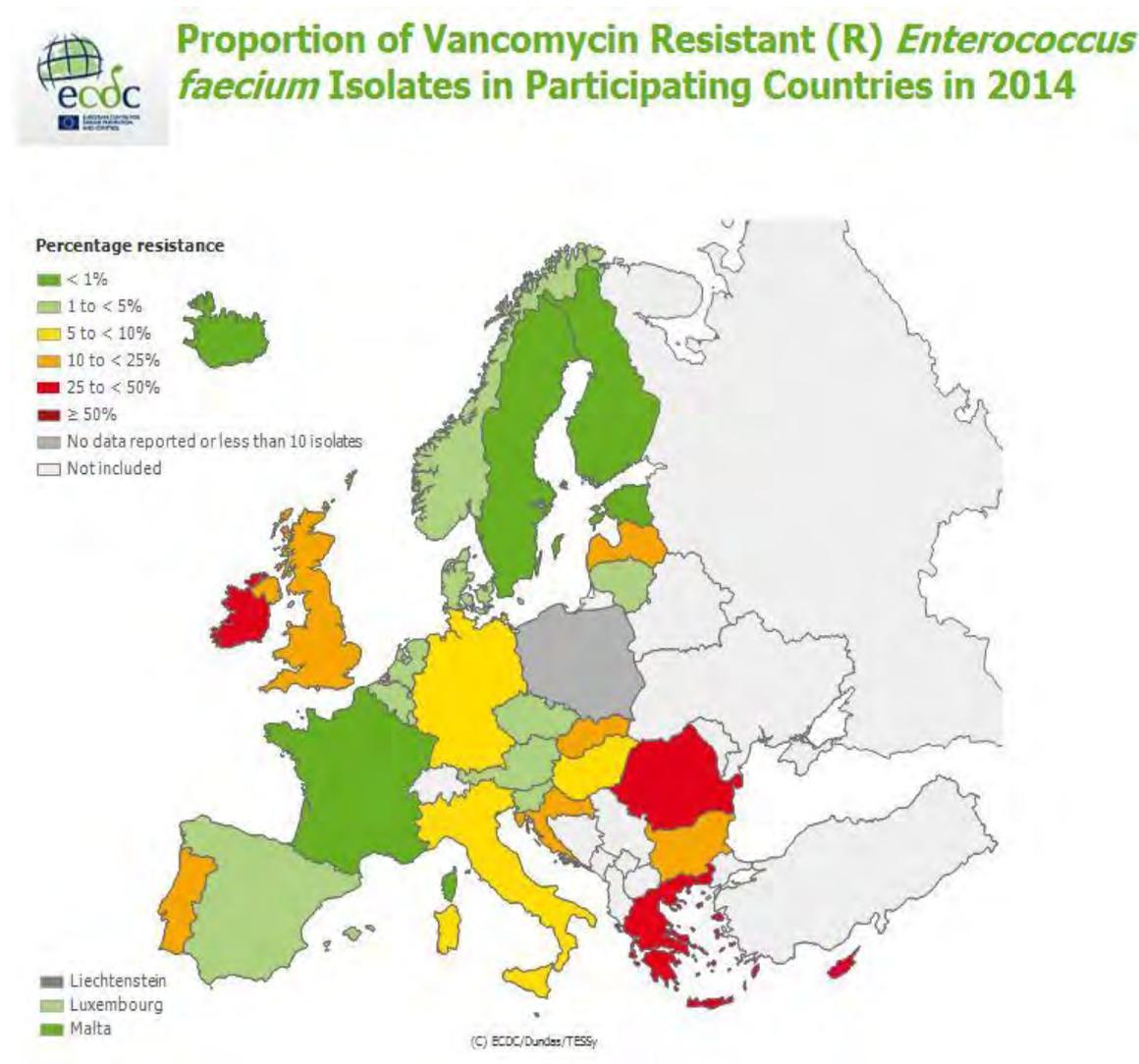
Malgré une tendance récente à l'augmentation des SIN à ERG, qui reste à confirmer, la France était en 2014 le 6<sup>ème</sup> pays (sur 29 participants) avec la plus faible proportion de résistance d'*E. faecium* à la vancomycine (Figure 11).

Sur les données annuelles de résistance d'*E. faecium* résistant à la vancomycine en France issues du réseau EARS-Net, on ne notait pas d'augmentation significative (moins de 1% en 2014) de la prévalence des ERG depuis 2001<sup>(56)</sup>.

Globalement, en Europe, la proportion d'ERG a augmenté depuis 2002, passant notamment sur la période 2011-2014 de 6,2% à 7,9%. Cette proportion a notamment augmenté dans plusieurs pays (Royaume-Uni, Danemark, Irlande ou Italie) mais est restée globalement stable en France depuis 2001, autour de 1% en dehors d'un pic transitoire à 5% en 2004. Ce pic était lié à certaines épidémies dans les établissements participant au réseau, et reflétait alors l'émergence en cours dans le Nord et l'Est de la France. Cette émergence a probablement été maîtrisée par les mesures de contrôles très strictes mises en place en France à cette période<sup>(3)</sup>.

Il est possible que la situation des ERG dans certaines régions (notamment l'Est qui a connu de nombreuses épidémies) puisse être influencée par l'épidémiologie des pays frontaliers du Nord de la France, notamment les zones proches de l'Allemagne où la proportion de résistance des entérocoques aux glycopeptides est en augmentation depuis plusieurs années et parmi les plus élevées en Europe (14,6% en 2013, 9,1% en 2014). Une étude a d'ailleurs montré qu'il existe un gradient s'étendant depuis l'Est vers l'Ouest avec les plus fortes proportions de résistance sur le territoire allemand<sup>(90)</sup>. Seuls quelques pays (dont le Portugal et le Royaume-Uni) ont de plus fortes proportions de résistance en 2014, allant de 10,1% à 45,1% selon les données 2014 de surveillance du réseau EARS-Net<sup>(56)</sup>.

**Figure 11 : Proportion de résistance à la vancomycine pour *Enterococcus faecium* en Europe, 2014** (Source EARS-Net<sup>(56)</sup>)



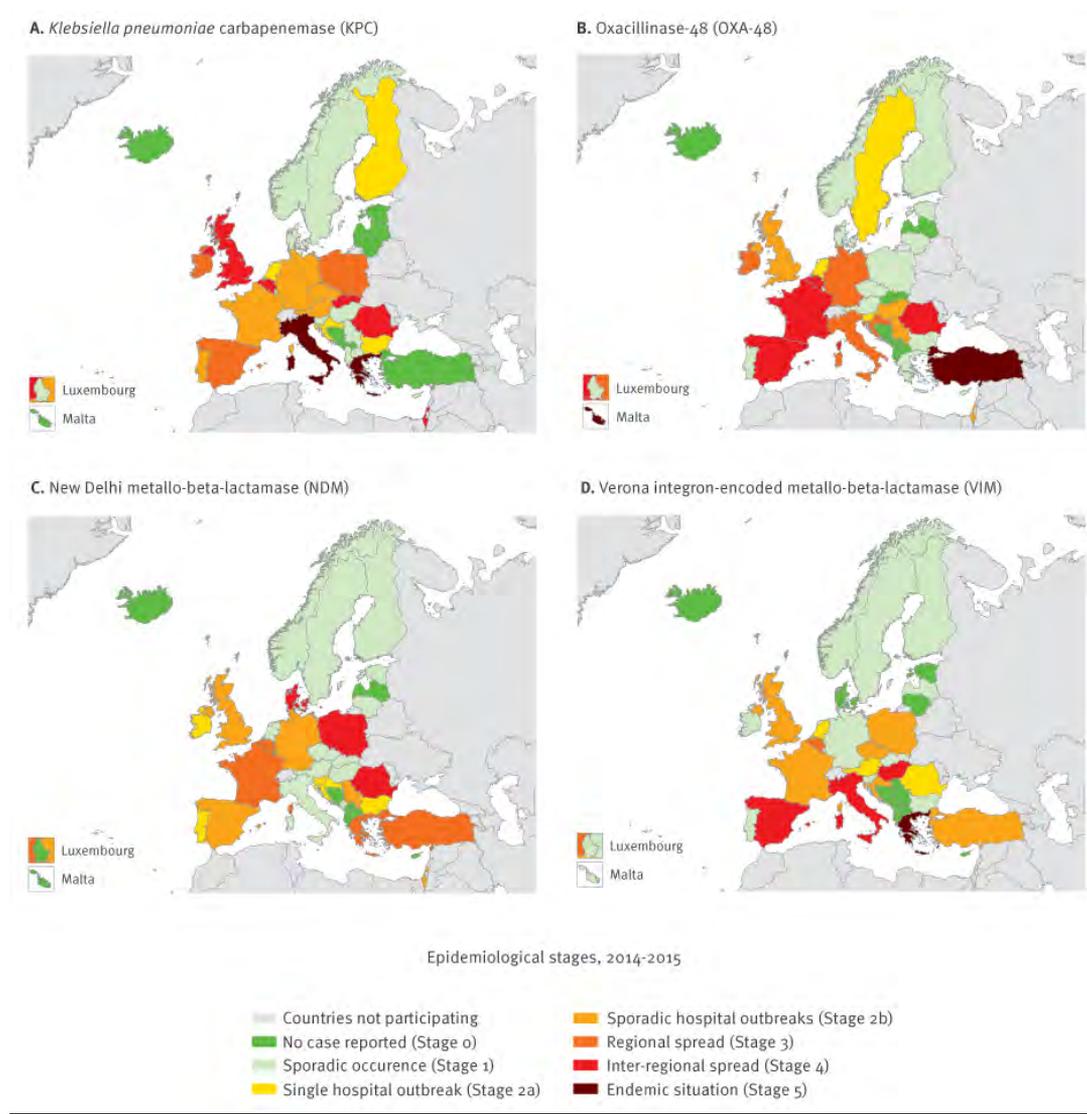
### Données sur les EPC

Selon les données du réseau EARS-Net, la proportion de souches issues de prélèvements invasifs et résistantes aux carbapénèmes était stable et <1% en 2014 en France pour *Klebsiella pneumoniae* et pour *Escherichia coli*. En comparaison, cette proportion pour *Klebsiella pneumoniae* était en forte augmentation et supérieur à 30% dans deux pays : la Grèce (62,3%) et l'Italie (32,9%)<sup>(56)</sup>.

Ainsi, si les données des bilans EPC suggèrent une diffusion croissante des EPC en France, la stabilité des données EARS-Net pour la France montre que leur impact clinique reste limité dans notre pays, à la différence de la Grèce ou l'Italie, où ces souches sont devenues endémiques et souvent responsables d'infections invasives.

En 2012, l'ECDC a lancé un grand projet d'étude européenne sur les EPC appelée « EuSCAPE ». Ce projet a eu pour but de permettre une meilleure compréhension de la prévalence et des facteurs de dissémination des EPC, afin de mettre en place une stratégie de diagnostic et de surveillance performante basée sur l'action des laboratoires d'analyses médicales en Europe<sup>(85)</sup>. Les données recueillies ont montré qu'au cours des deux dernières années, la situation épidémiologique des EPC s'est aggravée en Europe, en particulier avec la propagation rapide des EPC productrices d'oxacilline-48 (OXA-48) et de métallo-bêta-lactamase New Delhi (NDM). En 2015, 13 pays sur 38 ont signalé la propagation interrégionale d'EPC ou même une situation endémique, contre 6 pays sur 38 en 2013. Seuls 3 pays ont répondu qu'ils n'avaient pas identifié un seul cas de portage d'EPC (Kosovo, Islande, Bosnie-Herzégovine) (Figure 12).

**Figure 12 : Répartition géographique des entérobactéries productrices de carbapénèmase selon le mécanisme de résistance, mai 2015 (Source ECDC<sup>(85)</sup>)**



L'épidémiologie de la résistance des EPC est très hétérogène au sein même de l'Europe. Les  $\beta$ -lactamases de type OXA-48 (les plus représentés en France) sont particulièrement fréquentes dans les pays méditerranéens et aussi en Turquie<sup>(91)</sup>. Les EPC de type KPC sont désormais endémiques en Italie et en Grèce. Des épidémies faisant intervenir des carbapénèmases de type métallo-enzyme, telles que VIM ou IMP, ont été décrites au en Italie, en Espagne et en Grèce. Les EPC productrices de NDM ont atteint un stade épidémique pour seulement 3 pays en Europe (Danemark, Pologne et Roumanie). Récemment, l'émergence d'EPC NDM-1 a été rapportée en Inde, au Pakistan et au Royaume-Uni, la majorité de ces entérobactéries n'étant plus sensibles qu'à la colistine et à la tigecycline<sup>(86, 92)</sup>.

### Conclusion

Si la lutte contre les BHRé en France semble montrer des résultats encourageants (maintien des proportions de résistance des entérocoques aux glycopeptides et des *Klebsiella pneumoniae* aux carbapénèmes à moins de 1% selon les données EARS-Net), les mesures de contrôle des BHRé peuvent montrer certaines limites. Plusieurs points ont souvent été rapportés : l'épuisement des professionnels de santé (surtout pour les épisodes de longue durée) et le cout élevé des mesures de contrôle.

Cependant, il a été montré que la mise en place des « mesures BHRé » a permis de réduire de façon importante le nombre de cas et la durée des épisodes<sup>(93)</sup> et que dans le cadre d'un épisode régional, seul le cohorting avait permis de juguler l'épidémie<sup>(94)</sup>. L'efficacité des mesures mises en place repose sur un dépistage rapide de tout patient suspecté d'être porteur (notamment le dépistage systématique des patients ayant été hospitalisés à l'étranger dans l'année) et un système d'information amélioré pour la gestion des cas ou contacts réadmis en ES. La promotion d'un meilleur usage des antibiotiques représente aussi une mesure clef.

En ce sens, le second axe du Propias : « renforcer la prévention et la maîtrise de l'antibiorésistance dans l'ensemble des secteurs de l'offre de soins » prévoit plusieurs objectifs annuels, notamment : pourcentage de conformité de l'hygiène des mains  $\geq 80\%$ , taux d'EPC parmi les bactériémies à *Klebsiella pneumoniae*  $\leq 1\%$ , taux d'ERV parmi les bactériémies à *E. faecium*  $\leq 1\%$ , proportion de cas secondaires sur l'ensemble des cas de BHRé  $\leq 20\%$  et proportion d'épisodes avec cas secondaires  $\leq 10\%$ <sup>(40)</sup>.

## 2. Gestion d'une alerte européenne lancée par l'ECDC

En matière de veille sanitaire, l'action européenne et internationale de l'ANSP résulte, en partie, des obligations imposées à la France dans le cadre des réglementations européennes et internationales : Règlement sanitaire international de l'OMS (RSI 2005)<sup>(16)</sup> et décision 1082/2013/UE relative aux menaces transfrontalières graves sur la santé<sup>(17)</sup>.

En Europe, l'ECDC (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies) a été créé en 2005 pour identifier, évaluer et communiquer sur les menaces que peuvent représenter les maladies infectieuses. La mise en commun des données de surveillance sur la base d'un socle commun minimum permet de détecter un phénomène particulier pouvant donner lieu à une alerte internationale. Des investigations et une évaluation de risque sont alors mises en place.

L'ANSP travaille donc en étroite collaboration avec ses voisins européens et l'un des principaux moyens de faire face aux dangers des maladies infectieuses en Europe est d'aider au développement et à l'harmonisation de systèmes de surveillance dans chaque pays, et de mettre en commun et partager les données qui en sont issues.

Ainsi, dans une perspective d'anticipation et d'alerte précoce, les différents instituts de santé publique européens collectent et analysent en continu des signaux sanitaires pouvant représenter un risque pour la santé publique. Ce partage de signaux fait notamment appel aux systèmes EPIS et EWRS précédemment cités.

### ***2.1 Alerte européenne : infections à *Mycobacterium chimaera* potentiellement associées à des générateurs thermiques de circulation extracorporelle en service de chirurgie cardiaque***

#### **2.1.1 Suisse : l'alerte initiale**

En juillet 2014, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) suisse était informé de 7 cas d'infections invasives à *Mycobacterium chimaera*, constatés suite à des opérations dans plusieurs services de chirurgie cardiaque, entre 2008 et 2012.

*Mycobacterium chimaera* est une espèce récemment individualisée (2004) dans le complexe *Mycobacterium avium* (MAC)<sup>(95)</sup>. Ce complexe, qui fait partie des

mycobactéries non tuberculeuses, appelées encore mycobactéries atypiques à croissance lente, comprend aussi des mycobactéries mieux connues comme *M. intracellulare* et *M. avium*.

Les mycobactéries atypiques sont des bacilles acido-alcoolo-résistants ubiquitaires, d'origine environnementale, habituellement peu pathogène chez le sujet immunocompétent<sup>(96)</sup>. Une cinquantaine d'espèces telles que *M. xenopi*, *M. marinum* ou encore *M. chelonae*, peuvent être responsables d'infections chez des sujets présentant un déficit immunitaire. Ces infections sont locales (pulmonaires, cutanées, ganglionnaires, ostéo-articulaires) mais des atteintes disséminées ont aussi été décrites. Ces mycobactéries peuvent être responsables d'infections associées aux soins au décours d'actes invasifs (dialyse, chirurgie cardiaque, endoscopie, chirurgie esthétique...). Leur traitement est difficile en raison de la résistance naturelle des mycobactéries non tuberculeuses aux antituberculeux ainsi qu'à de nombreux autres antibiotiques<sup>(97-101)</sup>.

*M. chimaera* est génétiquement très proche de l'espèce *M. intracellulare*. La distinction entre ces 2 espèces n'est possible que par des études génétiques réalisées dans les laboratoires spécialisés. Une étude allemande, publiée en 2006, avait analysé 166 isolats issus de prélèvements cliniques identifiés comme *M. intracellulare* par un laboratoire hospitalier et finalement confirmé 86% de ces souches comme étant *M. chimaera*<sup>(102)</sup>.

Le réservoir naturel de *M. chimaera* n'est pas bien connu, mais des études ont rapporté que *M. chimaera* est très répandue dans les réseaux d'eau de par sa capacité à créer des biofilms<sup>(103, 104)</sup>. En Europe, sa prévalence dans l'environnement est le plus souvent inconnue. Lorsque *M. chimaera* est responsable d'infections, il s'agit le plus souvent d'infections pulmonaires chez des patients présentant des pathologies sous-jacentes (ex. bronchopneumopathies chroniques obstructives) ainsi que des infections généralisées chez des patients immunodéprimés<sup>(95, 102)</sup>. Des études menées aux États-Unis et en Allemagne suggèrent que *M. chimaera* est moins pathogène que d'autres espèces du MAC comme par exemple *M. intracellulare* et *M. avium*.

Dès leur survenue, les cas détectés en Suisse ont fait suspecter un lien avec l'utilisation d'appareils contaminés lors des chirurgies cardiaques. Ce sont les

générateurs thermiques (GT) de circulation extracorporelle (CEC), servant à réguler la température sanguine au cours des opérations à cœur ouvert qui ont été visés lors des investigations<sup>(105)</sup>. Ces appareils fonctionnent avec de l'eau stérile ou eau potable préalablement filtrée. Aussi, dans différents hôpitaux suisses, la bactérie *M. chimaera* a été détectée dans l'eau et dans l'air évacué de ces appareils. Il semblait possible qu'une diffusion des bactéries ait pu avoir lieu lors de certaines opérations mais la voie de transmission exacte n'était cependant pas encore connue.

L'OFSP et Swissmedic (Institut suisse chargé de surveiller le marché des produits thérapeutiques en Suisse) ont alors informé tous les hôpitaux et les chirurgiens cardiaques en Suisse afin de renforcer la sécurité des patients. Les vérifications effectuées à la demande de l'OFSP ont montré que les seize hôpitaux pratiquant des interventions de chirurgie cardiaque utilisaient de tels GT. Tous les appareils ont été contrôlés et des mesures immédiatement mises en œuvre afin d'éviter la survenue d'autres infections. Swissmedic a vérifié les mesures correctives appliquées par les fabricants et les hôpitaux, responsables de l'exploitation des appareils.

En juillet 2014, suite à l'alerte de Swissmedic, les autorités sanitaires suisses ont publié un message d'alerte sur la plateforme EWRS<sup>(106)</sup>.

En février 2015, les Pays-Bas ont à leur tour diffusé un message EWRS pour informer les autres États membres de l'UE que des événements semblables étaient survenus dans des hôpitaux néerlandais.

### **2.1.2 Investigation européenne**

Alors que les générateurs thermiques suspectés pouvaient être utilisés ailleurs en Europe, un groupe de travail incluant des experts de Suisse, Allemagne et des Pays-Bas a été créé afin de partager les informations et conduire une investigation épidémiologique et microbiologique selon un protocole standardisé. Son objectif était de retrouver d'éventuels autres cas en Europe et de confirmer la source suspectée de l'infection. L'ECDC a ensuite repris la coordination de cette investigation et d'autres pays (Angleterre, France, Italie, Irlande) ont été associés. Sur la base des

informations remontées à l'ECDC et validées par ce groupe d'experts, l'ECDC a pu conduire une première évaluation du risque rapide ou *Rapid Risk Assessment*.

### *Rapid Risk Assessment*

Le 30 avril 2015, l'ECDC publie ce *Rapid Risk Assessment* (RRA) <sup>(107)</sup>, ce qui permet d'augmenter la sensibilisation de chaque pays, à qui est diffusé le message suivant :

« Depuis 2011, 10 cas d'infections cardiovasculaires généralisées à *Mycobacterium chimaera*, dont 4 décès potentiellement attribuables, chez des patients qui avaient subi une chirurgie cardiaque avec CEC ont été signalés en Suisse, aux Pays-Bas ou en Allemagne. Douze cas probables ont été trouvés dans le cadre de la recherche active de cas mise en place au Royaume-Uni et sont en cours d'investigation. Le délai moyen d'apparition des signes cliniques est de 2 ans (étendue de 1,5 à 3,6 ans) après l'intervention de chirurgie cardiaque sous CEC. Les études génétiques réalisées sur les souches cliniques et environnementales collectées dans les épisodes en Allemagne et aux Pays-Bas ont mis en évidence des similitudes entre les souches, suggérant ainsi une source de contamination commune entre ces pays <sup>(105, 106, 108, 109)</sup>. La Suisse a signalé six cas d'infections à *M. chimaera* : trois cas d'endocardite, une bactériémie et deux infections sur greffe vasculaire. Deux décès liés à l'infection ont été notifiés <sup>(105)</sup>. Les manifestations cliniques comprenaient une ostéomyélite et l'implication de plusieurs organes tels que l'œil et la rate. Les Pays-Bas ont signalé une infection fatale à *M. chimaera* chez un patient après une chirurgie cardiaque <sup>(108, 110)</sup>. Un cas a également été signalé en Allemagne. L'enquête suisse a montré que les cultures sur prélèvement de l'air sont revenues positives pour *M. chimaera* lorsque les générateurs thermiques étaient en cours d'exécution, mais pas s'ils étaient éteints. Les souches obtenues sur des échantillons d'air et d'eau ont montré des motifs similaires grâce à la technique Random Amplified Polymorphic DNA PCR. Cela suggère que les générateurs thermiques pourraient être une source potentielle d'infection <sup>(105)</sup>. Un certain nombre de mesures de contrôle ont été mis en œuvre dans plusieurs pays. En Allemagne, les autorités régionales ont été informées et des enquêtes approfondies ont été engagées <sup>(109)</sup>. Au Royaume-Uni, Public Health England (PHE) travaille avec la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) afin de déterminer s'il y a un risque historique ou en cours pour les patients qui ont eu ou subissant une chirurgie

cardiaque. PHE a également alerté les centres de chirurgie cardiothoracique, les microbiologistes et les services de santé publique de leur enquête<sup>(111)</sup>. »

Une évaluation du risque était mise à jour régulièrement, au gré des nouvelles données récoltées. Aussi, dès mai 2015, peu après la publication du *Rapid Risk Assessment* du 30 avril 2015, les acteurs de la « Task Force » se sont réunis mensuellement afin de colliger les données nationales et préparer une procédure commune à l'ensemble des pays participants (dont la France), permettant les investigations épidémiologiques en premier lieu puis la planification d'enquêtes environnementales dans un second temps.

### Protocole d'enquête européen

Sur la base de cette première évaluation, le groupe d'experts réuni par l'ECDC a préparé un protocole permettant de rappeler les techniques de diagnostic au laboratoire, de conduire une recherche active de cas dans chaque pays et de centraliser les données recueillies par l'ensemble des pays participants (dont la France)<sup>(112)</sup>. Les objectifs de ce protocole étaient les suivants :

- Soutenir la collecte de données harmonisées sur les cas et les échantillons environnementaux à travers l'Europe afin de faciliter l'échange d'informations,
- Consolider l'enquête permettant de mettre en évidence le lien entre ces infections invasives à *M. chimaera* et l'exposition des patients à des générateurs thermiques de CEC,
- Evaluer le poids de ces infections en Europe,
- Prévenir l'apparition de nouveaux cas.

Outre la recherche rétrospective et prospective de cas, ce protocole prévoyait aussi la conduite d'une enquête environnementale. Les pays participants étaient encouragés à partager les résultats de leurs enquêtes nationales via la plate-forme EPIS AMR-HAI de l'ECDC.

Le champ d'application de cette investigation européenne était limité à *M. chimaera* et aux autres espèces du complexe MAC en raison de la persistance et la récurrence de ces bactéries dans les générateurs thermiques après les procédures de décontamination et de données pointant vers une source commune. Cependant,

les infections par d'autres espèces bactériennes (par exemple *Pseudomonas spp*, *Legionella spp*, mycobactéries non tuberculeuses à croissance rapide) pouvaient aussi vraisemblablement être associées à l'utilisation de ces générateurs.

#### *Recherche active de cas d'infection à M. chimaera*

Les États membres de l'UE devaient d'abord procéder à l'identification rétrospective des infections à *M. chimaera* au cours des cinq années précédant 2015 et qui correspondaient aux définitions de cas. Les bases de données utilisées étaient les registres des hôpitaux et des laboratoires capables d'effectuer des tests d'identification de mycobactéries du complexe MAC, par exemple en France le CNR Mycobactéries et Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux (MyRMA) et son réseau de laboratoires.

Dans un second temps, une détection prospective de nouveaux cas d'infection à *M. chimaera* était aussi recommandée. Les patients répondant aux critères cliniques et d'exposition sans identification microbiologique d'un pathogène précis, par culture, sérologie ou PCR, devaient être testés pour MAC ou *M. chimaera*.

En parallèle des investigations, les autorités réglementaires nationales pour les dispositifs médicaux ont été informées dans les quatre pays qui avaient signalé des infections. Les prestataires de soins impliqués dans la prise en charge de patients ayant subi une intervention chirurgicale à cœur ouvert ou une autre chirurgie impliquant une CEC (telle que la transplantation pulmonaire) ont été invités à être vigilants sur les cas d'endocardite, infection cardio-vasculaire ou autre infection disséminée d'origine non identifiée. Aux Pays-Bas, des campagnes d'informations ont ciblé les associations professionnelles des chirurgiens cardiaques, cardiologues, perfusionnistes, microbiologistes et spécialistes des maladies infectieuses ainsi que les associations de patients et le grand public par l'intermédiaire d'un communiqué de presse<sup>(108)</sup>. En Allemagne, la Société pour les maladies infectieuses et la Société pour la chirurgie cardiaque ont également été notifiées. En Suisse, l'OFSP a émis une alerte publique en juillet 2014 et les Sociétés de maladies infectieuses, de chirurgie cardiaque et de cardiologie ont également informé leurs membres<sup>(106)</sup>. Au Royaume-Uni, les professionnels de santé, y compris les microbiologistes, les services et les perfusionnistes opérant en chirurgie cardiothoracique ont été alertés.

## *Diagnostic microbiologique*

Les échantillons cliniques pour la détection de *Mycobacterium spp* pouvaient être collectés à partir de presque toutes les parties du corps humain, y compris le sang, la moelle osseuse ou les échantillons histopathologiques. Toute identification de *M. chimaera* devait être confirmée par un laboratoire expert étant donné les faibles différences nucléotidiques observées entre *M. chimaera* et *M. intracellulare*<sup>(104)</sup>.

## *Enquête environnementale*

La seconde partie du protocole concernait la réalisation d'une enquête environnementale multicentrique. L'objectif général de cette étude était de déterminer si les GT (ou autres sources d'eau présentes dans le bloc) pouvaient être à l'origine d'infection à *M. chimaera* dans les centres de chirurgie cardiothoracique en Europe, apportant ainsi des éléments de preuve supplémentaires pour attester de leur rôle dans la survenue des infections chez les patients.

### **2.2 Déclinaison de l'enquête européenne en France**

Suite au RRA du 30 avril 2015, l'ANSP a conduit plusieurs types d'investigation en lien avec ses partenaires habituels, notamment le CNR MyRMA, le réseau CClin/Arlin et l'Agence nationale pour la sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM). Plusieurs sources d'information ont été ainsi initialement mobilisées.

#### **2.2.1 Signalements d'infections associées aux soins à mycobactéries atypiques**

Afin, de dresser un état des lieux des infections nosocomiales à mycobactéries atypiques en France, la première démarche a consisté en l'analyse de l'historique des signalements remontés à l'ANSP entre 2011 et 2015. Une recherche des signalements d'infections à mycobactéries atypiques a pu être réalisée dans la base nationale e-SIN. Cette recherche a ciblé l'ensemble des infections signalées en France métropolitaine et outre-mer, liées à l'une des mycobactéries atypiques suivantes : *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. marinum*, *M. xenopi*, *Mycobacterium spp*. Les données recueillies concernaient les caractéristiques des cas, le type

d'infection, les hypothèses de contamination, les résultats d'éventuels audits de pratiques, le type de souches isolées et expertisées au CNR-MyRMA.

Entre 2011 et 2015, 21 SIN (signalements externe d'infection nosocomiale) ont ainsi été retrouvés : ils concernaient 26 cas d'infection à mycobactéries atypiques. Parmi ces 21 SIN, 15 SIN concernaient 19 cas de colonisations et infections à différentes mycobactéries atypiques, sans lien avec une opération de chirurgie cardiaque : 3 SIN en 2011, 1 en 2012, 4 en 2013, 2 en 2014 et 5 en 2015. Ont été identifiées : 9 infections de la peau et des tissus mous, 4 infections ostéo-articulaires, 1 infection systémique, 1 infection digestive et 4 colonisations pulmonaires. Les mycobactéries retrouvées étaient *M. abscessus* (N=5 cas), *M. fortuitum* (N=4), *M. avium* (N=4), *M. chelonae* (N=3), *M. mageritense* (N=2) et *M. marinum* (N=1). (Annexe 1).

Les soins à l'origine des infections étaient de différentes natures mais le plus souvent, ils s'agissait de poses de prothèse (hanche, genoux ou mammaire), d'infiltrations intra-articulaires (corticoïdes notamment) ou d'actes sous-cutanés. On retrouvait aussi les soins esthétiques (lifting), séances de mésothérapie, petite chirurgie, cholangioscopie ou rééducation fonctionnelle en piscine. Pour certains signalements, des investigations avaient été réalisées pour déterminer la source de l'infection. Dans la majorité des cas, les hypothèses retenues étaient celles d'une contamination du réseau d'eau associée à des mesures d'hygiène défectueuses (défaut d'asepsie, mauvaise décontamination du matériel).

Parmi les 21 SIN, 6 signalements rapportaient 7 cas d'endocardites à mycobactérie atypique suite à une chirurgie cardiaque. Du matériel prothétique était impliqué dans tous les cas : valves d'origine biologique (porcine ou bovine) ou prothèse vasculaire aortique mécanique (Tableau 5).

**Tableau 5 : Signalements d'infection nosocomiale à mycobactéries atypiques post chirurgie cardiaque, 2011 – 2015 (N=6)**

2011	1. ES A (département 69) - 01/02/11	1. Valve aortique Medtronic® + Valve mitrale Labcor®  <b><i>M. chelonae</i></b>
	2. ES B (dpt 69) - 08/03/11  Deux patients opérés dans 2 cliniques différentes par le même chirurgien cardiovasculaire. Pas de comparaison de souche (quantité d'ADN insuffisante).	2. Valve mitrale Labcor®  <b><i>M. chelonae</i></b>
2013	1. ES C (dpt 69) - 20/12/13  2. ES C (dpt 69) - 31/12/13  Deux patients opérés par le même chirurgien à 6 semaines d'intervalle.	Valves cardiaques porcines Elan de Vascutek®  1. <b><i>M. lentiflavum</i> / <i>M. abscessus</i></b>  2. <b><i>M. chelonae</i> / <i>M. fuerthensis</i></b>
2015	ES D (dpt 34) - 26/03/15	Prothèse aortique - Tube Intergard SilverWoven®  <b><i>M. wolinskyi</i></b>
2015	ES C (dpt 69) - 22/04/15	Valve aortique – Trifecta n°27 - St. Jude Medical®  <b><i>M. chelonae</i></b>

**2.2.2 Investigation de deux cas d'endocardites dans l'interrégion Sud-Est en 2013**

Dans l'interrégion Sud-Est, deux cas d'endocardites à mycobactérie atypique avaient été signalés chez des patients porteurs de valves cardiaques d'origine porcine en 2013. Ce signalement avait interpellé les équipes du CClin car un épisode similaire était survenu deux ans plus tôt. Il rapportait 2 cas de désinsertion valvulaire avec endocardite infectieuse à mycobactérie atypique (Tableau 5, ES C).

Les patients étaient aussi porteurs de valves cardiaques d'origine porcine et avaient été opérés dans 2 cliniques différentes, par un même chirurgien. A l'époque les valves impliquées étaient de type « valve mitral labcor » et « valve aortique Medtronic » pour le premier patient, et « valve mitral labcor » pour le second patient. *Mycobacterium chelonae* avait été retrouvée sur chacune des valves.

L'inspection d'un bloc opératoire réalisée en 2011 par l'ARS, le CCLin et l'ArIn, lors d'une intervention impliquant une CEC, avait permis d'observer l'émission d'un jet d'eau via une soupape de pression au niveau de l'appareil de CEC. Des mycobactéries de type *M. gordonae* avaient été retrouvées dans l'eau du trop-plein du système ainsi que dans la machine à glaçon permettant le refroidissement du dispositif.

Un signalement de matériovigilance avait aussi été réalisé auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS, maintenant ANSM) pour étudier la possibilité de contamination des valves porcines elles-mêmes. L'agence avait alors conduit plusieurs investigations auprès des fabricants. Les analyses microbiologiques sur les valves provenant de lot incriminés et de lots de fabrication récente n'ont toutefois détecté aucune contamination fongique ou bactérienne, et une enquête au sein de l'UE pour le recensement de cas similaires n'a rapporté aucun autre cas d'endocardites infectieuses lié à ces valves. La mise en quarantaine des stocks de produits détenus dans les centres implantateurs, initialement décidée, avait alors été levée<sup>(113)</sup>.

Concernant le signalement de 2013, il concernait deux cas de désinsertion prothétique de valves cardiaques d'origine porcine d'un même type (VASCUTEK ELAN®) implantées à 6 semaines d'intervalle, chez des patients opérés par le même chirurgien, dans la même salle d'opération, avec mise en place d'une CEC par 2 perfusionnistes différents. Dans le même temps, l'équipe avait aussi réalisé un signalement de matériovigilance auprès de l'ANSM au sujet des valves cardiaques.

Les mêmes hypothèses ont alors été évoquées pour expliquer ces deux nouveaux cas d'endocardites :

- Contamination à partir d'une porte d'entrée « X » par des mycobactéries traversant la barrière cutanée, provoquant une bactériémie puis une greffe septique sur les valves.

- Contamination de la prothèse porcine au moment de sa préparation ou de son conditionnement. Selon certains auteurs, les prothèses porcines pourraient se contaminer occasionnellement par des mycobactéries résistantes aux traitements antiseptiques appliqués lors du processus de leur fabrication. Une étude brésilienne publiée en 2010 avait décrit des cas d'endocardites à *M. chelonae* apparus tardivement (jusqu'à 4 ans après implantation de la valve) et dus à une probable contamination avant implantation, en phase de production<sup>(114)</sup>.
- Contamination au moment de la pose de la prothèse, en per-opératoire, à partir de l'eau contaminée d'un système de CEC.

Concernant cette dernière hypothèse, aucune émission de jets d'eau à partir d'une soupape de pression n'a été observée en 2013 dans l'ES C sur les appareils de CEC. Par contre, les bacs contenant l'eau de refroidissement du générateur thermique de l'appareil à CEC étaient entartrés, et les caractéristiques techniques du générateur ne permettaient pas leurs vidanges complètes. En raison des volumes impliqués (environ 40 litres), cette eau n'était changée qu'une fois par mois suivant les recommandations du fabricant. L'eau de remplacement provenait du réseau d'eau local. L'utilisation de l'eau stérile avait été essayée quelques années auparavant mais, pour des raisons de faisabilité, avait finalement été remplacée par de l'eau du réseau associée à un traitement chloré. Bien que ne rentrant pas en contact avec le sang ou le patient, cette eau était surveillée sur le plan bactériologique, et des mycobactéries ont été retrouvées sur plusieurs points de puisage, sans que leur mise en culture ne soit possible.

Finalement, plusieurs décisions ont été actées suite aux investigations et réflexions des acteurs concernés. Très rapidement, une procédure à destination des perfusionnistes de CEC a été rédigée pour améliorer les pratiques et notamment attirer leur attention sur l'intérêt du port de gants et de la désinfection des mains régulière durant l'intervention<sup>(115)</sup>. La procédure avait été validée puis diffusée à l'ensemble des interrégions. Par ailleurs, suite au signalement de matériovigilance, le laboratoire Vascutek n'a pas mis en évidence de défaut au niveau du processus de fabrication des bioprothèses en question. Un second signalement de matériovigilance a été fait auprès de l'ANSM concernant les bacs des générateurs thermiques.

Suite à ce second épisode, une campagne de sensibilisation avait ciblé les sociétés savantes de cardiologie, chirurgie cardiaque et microbiologie, pour souligner l'intérêt de rechercher systématiquement des mycobactéries atypiques en cas de désinsertion de prothèses cardiaques sans étiologie retrouvée, en particulier dans un contexte d'endocardite infectieuse.

## **2.3 Résultats des investigations**

### **2.3.1 Recherche active de cas en France**

En 2015, à la date de l'alerte, en France, aucun cas d'endocardite à *M. chimaera* ou autres espèces du MAC (complexe *Mycobacterium avium*), n'avait été rapporté dans les suites de chirurgie cardiaque sous CEC, ni par le biais du signalement des infections nosocomiales (e-SIN), ni par les souches reçues au laboratoire du CNR-MyRMA. Cependant, on ne pouvait prétendre à l'exhaustivité et un sous-diagnostic ne pouvait être exclu, ces infections étant mal connues et l'apparition de signes cliniques intervenant à distance de l'opération (2 ans en moyenne)<sup>(105)</sup>.

L'ANSP, en lien avec le CNR-MyRMA, a donc mis en place une recherche active de cas rétrospective sur les 5 dernières années, en s'appuyant sur les définitions de cas établies par l'ECDC au regard des cas précédemment décrits en Europe. Le détail des définitions de cas est disponible en Annexe 2. Cette enquête a porté sur les infections généralisées, endocardites, médiastinites ou infections sur greffe vasculaire à mycobactéries non tuberculeuses identifiées comme *Mycobacterium chimaera* ou comme mycobactérie du *Mycobacterium avium* complex (MAC), chez des patients ayant subi une chirurgie cardiaque sous CEC, depuis janvier 2010. Sur la base du protocole européen, un questionnaire d'investigation en français a été élaboré pour recenser les cas survenus dans les différents services de chirurgie cardiaque pratiquant des actes sous CEC. Il a été adressé aux services de chirurgie cardiaque (via la Société Française de chirurgie thoracique et cardiovasculaire, SFCTCV) et aux laboratoires de bactériologie avec lesquels ils collaborent (via le CNR-MyRMA). En parallèle, le questionnaire a été adressé aux services d'hygiène hospitalière des établissements de santé pratiquant la chirurgie thoracique et cardiovasculaire via le réseau Cclin/Arlin. Enfin, tous les laboratoires pratiquant la recherche de mycobactéries ont été prévenus par le CNR-MyRMA (Annexe 3).

Pour accompagner cette investigation, la Sous-Direction Veille et Sécurité Sanitaire (ancien département des urgences sanitaires, DUS) de la Direction générale de la santé a aussi diffusé largement un Message d'alerte rapide sanitaire (MARS) disponible en Annexe 4. Son objectif était de sensibiliser les professionnels de santé sur ce type d'infections, et demandait aux services concernés d'informer leur EOHH de tout cas diagnostiqué, pour signalement à l'ARS et au CCLin via e-SIN. Ce message rappelait enfin la nécessité de respecter les recommandations des fabricants des dispositifs médicaux utilisés en chirurgie cardiaque.

Au total, 42 ES ont répondu à l'enquête. Parmi ces 42 ES, 29 pratiquaient des actes de chirurgie cardiaque sous CEC (sur un total de 60 en France). En parallèle, le CNR-MyRMA a effectué des recherches parmi les souches reçues au laboratoire sur les 5 dernières années.

Au total, 2 cas répondant à la définition de « cas confirmé » du protocole d'enquête européen ont été recensés en France (1 cas via le questionnaire et 1 cas grâce à l'étude rétrospective du CNR). Ces 2 cas sont survenus entre 2009 et 2014 chez des patients adultes, dont l'un est décédé. Le premier est survenu chez un homme de 64 ans, opéré en avril 2012 pour une dissection aortique. En août 2014, ce patient a eu une infection sur greffe vasculaire associée à une spondylodiscite. Les hémocultures et prélèvements de biopsies vertébrales ont montré la présence de *M. chimaera*, confirmée par le CNR-MyRMA. Le second est survenu chez un homme de 53 ans, opéré pour une dilatation de l'aorte ascendante en février 2009 puis en octobre 2010. En septembre 2012, le patient a développé une endocardite associée à une dissémination granulomateuse (hépatosplénique, rénale, musculaire et oculaire). L'analyse des hémocultures au laboratoire avait initialement identifié *M. intracellulare* mais le CNR-MyRMA a finalement précisé l'identification de cette mycobactérie comme étant *M. chimaera*. Le patient est décédé en octobre 2012 des suites de son infection.

Les 2 cas recensés en France ont été opérés dans des centres utilisant plusieurs marques de GT dont celle du fabricant « S ». Cependant, un manque de traçabilité n'a pas permis d'identifier avec précision le matériel utilisé lors des opérations en questions et donc l'exposition à ces GT.

Les caractéristiques de ces deux patients sont disponibles en Annexe 5.

## **2.3.2 Investigations en Europe**

### **En Suisse**

Au total, la recherche de cas a identifié 6 patients de sexe masculin, âgés de 49 et 64 ans, avec endocardite prothétique ou infection sur greffe vasculaire due à *M. chimaera*. Ces infections sont devenues cliniquement manifestes après une latence de 1,5 à 3,6 ans après la chirurgie. *M. chimaera* a été isolé à partir d'échantillons de tissus cardiaques, des cultures de sang ou d'autres échantillons de biopsie. Parmi ces 6 cas, 3 décès ont été rapportés en lien avec l'infection. Les manifestations cliniques incluaient une ostéomyélite et l'implication de divers organes tels que l'œil et la rate<sup>(105)</sup>.

Huit des seize centres de chirurgie cardiaque suisses ont aussi retrouvé des cultures positives à *M. chimaera* sur des prélèvements de GT, et deux de ces huit centres montraient des cultures positives sur des échantillons d'air. Certains GT contaminés ont été renvoyés au fabricant pour effectuer divers contrôles. Par ailleurs, un système d'ECMO (Extracorporelle Membrane Oxygénation) et des fontaines à eau dans le service de soins intensifs avaient également été retrouvées contaminés par *M. chimaera*, sans pour autant être associés à des cas d'infection. Les cultures de prélèvement d'air de l'environnement d'utilisation des ECMO sont restées négatives.

### **Aux Pays-Bas**

Aux Pays-Bas, 3 cas ont été détectés entre février et avril 2015 dont un ayant une issue fatale<sup>(108)</sup>. Des recommandations quant à la recherche de *M. chimaera* chez les patients développant une endocardite à la suite d'une chirurgie cardiaque ont été diffusées. Certaines mesures de contrôle avaient été mises en œuvre dans ce pays dès le début l'année. Plusieurs opérations de chirurgie cardiaque avaient été reportées dans les 16 centres de cardiologie néerlandais<sup>(108)</sup> jusqu'à ce que des mesures d'urgence soient mises en œuvre. Ainsi, une information avait été diffusée à l'ensemble des sociétés savantes afin de mettre en place une recherche prospective de cas. Le placement des GT à l'extérieur des blocs avait été proposé. Le recueil d'échantillon biologiques et environnementaux avait aussi été initié pour typage en vue de futures comparaisons intra et inter-pays.

Par ailleurs, *M. chimaera* avait été détecté dans des échantillons d'eau de GT dans des centres de chirurgie cardiaque n'ayant cependant pas signalé d'infection.

### En Allemagne

La recherche rétrospective de cas a identifié 5 cas survenus chez des patients âgés de 53 à 80 ans. Ces patients avaient été exposés à un GT d'un seul fabricant lors d'une chirurgie cardiaque réalisée jusqu'à cinq ans avant l'apparition des symptômes. Au cours des enquêtes environnementales, *M. chimaera* a été détectée dans des échantillons issus de GT en provenance de trois pays différents, dans des échantillons de GT d'acquisition récente ainsi que dans des échantillons prélevés sur le site de fabrication du fabricant en Allemagne. Cette enquête a donc renforcé l'hypothèse qu'au moins quelques-unes des infections à *M. chimaera* pouvaient avoir été causées par la contamination des GT sur le site de fabrication. Des recommandations ont été émises pour que les utilisateurs continuent de se conformer aux instructions d'utilisation des GT, notamment en termes de contrôles microbiologiques<sup>(116)</sup>.

Dans une démarche prospective, le Robert Koch Institute s'est aussi accordé avec l'ensemble des états fédéraux pour rendre obligatoire le signalement des cas d'infection à *M. chimaera*.

### Au Royaume-Uni

Une enquête rétrospective ciblant des patients ayant subi une chirurgie impliquant une CEC a identifié plusieurs cas possibles, dont la plupart présentaient une endocardite sur prothèse valvulaire<sup>(117)</sup>.

### Enquête environnementale et microbiologique

Dans les quatre premiers pays concernés (Allemagne, Suisse, Pays-Bas, Royaume-Uni), l'enquête épidémiologique était associée à une analyse microbiologique des échantillons environnementaux. Les résultats des premiers prélèvements sur les GT utilisés lors de chirurgies cardiaques ont fortement suggéré le rôle de ce dispositif comme source probable des infections.

Les générateurs thermiques mis en causes pour l'ensemble des épisodes européens étaient alors produits par un seul fabricant (Fabricant « S ») occupant plus de 80% du marché européen. Il s'agissait d'un modèle spécifique, de type 3T. A ce stade, aucune preuve formelle n'était avancée quant à l'implication de ce fabricant en particulier.

Au Pays-Bas, plusieurs souches ont donc été analysées par séquençage du génome entier : souches cliniques de 3 patients néerlandais, souches d'échantillons d'eau et d'air issus de GT de plusieurs hôpitaux aux Pays-Bas et en Allemagne. Ces souches différaient par moins de trois paires de bases, suggérant une source commune de contamination. La démonstration du caractère clonal de ces souches a ainsi permis d'attester formellement d'un lien entre la survenue de certains des cas humains recensés et la contamination des GT.

Au Royaume-Uni et aux Pays-Bas, des GT contaminés avec d'autres pathogènes d'origine hydrique, y compris *Legionella* et des bactéries Gram négatif, ont également été identifiés. Bien qu'aucun cas d'infection à ce type de germe n'ait encore été identifié, des dysfonctionnements en termes d'hygiène ont été mis en évidence.

### **2.3.3 Les GT du fabricant « S » identifiés comme source commune de contamination**

Dès les premières investigations en Europe, les GT de type 3T produits par le Fabricant « S » avaient été suspectés comme potentielle source commune de contamination à travers les différents pays. Cependant, ce risque semblait avoir été connu précédemment par le fabricant.

En effet, 45 signalements d'infections à mycobactérie non tuberculeuse avait été faits au fabricant depuis 2007 (sur environ 1 000 000 d'interventions avec le modèle de générateur thermique 3T, par an et dans le monde), soit une occurrence de 0,0005%. En juillet 2014, le Fabricant « S » avait envoyé un courrier officiel à l'ensemble de ses clients pour les informer sur les risques liés aux mycobactéries en chirurgie cardiaque et les sensibiliser au respect des protocoles de désinfection et nettoyage des générateurs. En aout 2014, les interventions sur le site de production

allemand du fabricant avaient mis en évidence une contamination à *M. chimaera* des générateurs du modèle 3T.

En mai 2015, le site de production de ces générateurs a été décontaminé et un suivi a été mis en place par le fabricant pour éviter de nouvelles contaminations. En septembre 2015, le Fabricant « S » a confirmé l'efficacité de sa nouvelle procédure de désinfection. Le Fabricant « S » a appliqué un protocole de désinfection à tous les appareils sortant de production à partir du 18 août 2014. De septembre 2014 à avril 2015, pour 63 unités testées, aucune mycobactérie non tuberculeuse n'a été détectée sur les dispositifs expédiés.

Par ailleurs, le Fabricant « S » a mis en place en juin 2015 une action corrective de sécurité pour les générateurs thermiques 1T et 3T en activités dans les ES. Une lettre de sensibilisation des utilisateurs aux pratiques de désinfection et d'entretien de l'eau a été diffusée à l'ensemble de ses utilisateurs. En effet, bien que l'eau présente dans le GT ne soit pas destinée à entrer directement en contact avec le patient, le fabricant reconnaissait qu'une fuite ou l'aérosolisation générée par un circuit d'eau contaminé durant le fonctionnement de l'appareil pouvait créer des conditions dans lesquelles les organismes pourraient potentiellement être mis en contact avec le patient et donc contaminer le site chirurgical. Ce courrier informait aussi les utilisateurs de la possibilité d'aérosolisation (sous le capot du dispositif) des bactéries lorsque le GT était en fonctionnement. Enfin, le Fabricant « S » a également fourni les instructions d'utilisation mises à jour concernant une intensification des procédures de désinfection. Plusieurs étapes ont été ajoutées pour assurer un meilleur entretien de ces dispositifs.

Selon les informations communiquées par le Robert Koch Institute (Allemagne) dans un message EWRS du 22 décembre 2015, *M. chimaera* a été trouvée dans l'eau sur le site de production entre le 29 juillet 2014 et le 10 juin 2015. Le séquençage du génome entier de ces souches de *M. chimaera* a montré qu'elles étaient génétiquement identiques ou non distinguables des isolats retrouvés sur les GT utilisés dans différents hôpitaux d'Europe. Les résultats préliminaires suggéraient aussi que les souches cliniques de trois cas allemands d'infection à *M. chimaera* étaient aussi similaires.

Ainsi, l'ensemble de ces éléments suggéraient fortement qu'au moins une partie des cas recensés en Europe pouvait avoir pour origine une source commune ponctuelle localisée chez le fabricant des générateurs thermiques 3T.

#### Food and Drug Administration (FDA) USA

Suite aux investigations européennes, la FDA a rendu publique le 29 décembre 2015 une lettre d'avertissement à destination du Fabricant « S » faisant suite à l'inspection de ses sites de production en Allemagne<sup>(118)</sup>. Ce document dressait une liste non exhaustive de défaillances graves en termes de bonnes pratiques industrielles. L'entrée aux Etats-Unis du matériel 3T du Fabricant « S » a été en conséquence refusée tant que l'industriel ne prendrait pas les mesures qui s'imposaient pour corriger ces violations de protocoles.

En janvier 2016, le Fabricant « S » a fourni un programme d'intervention sur les GT en réponse à la lettre FDA. En accord avec ce programme, le Fabricant « S » pouvait continuer à importer des GT 3T, mais uniquement à ses clients existants.

## **2.4 Epilogue**

#### En France

Compte tenu des informations issues de l'investigation européenne, plusieurs questions se sont posées quant aux suites à donner au volet français de cette investigation. Il est apparu nécessaire de mieux évaluer les risques liés à ces générateurs en France, et éventuellement de faire évoluer les recommandations du fabricant « S » quant aux techniques d'entretien et de maintenance de ses dispositifs. En effet, depuis juin 2015, en lien avec la mise en cause de son matériel, le Fabricant « S » recommandait un protocole qui augmentait considérablement la charge de travail des utilisateurs sans pour autant garantir totalement l'absence de risque infectieux.

L'ANSP a informé officiellement la DGS et la DGOS des résultats de l'enquête en France et en Europe. Par ailleurs, compte tenu du nombre de cas restreints recensés en France et des preuves déjà accumulées en Suisse, en Allemagne et aux Pays-Bas concernant le rôle des GT de la marque du Fabricant « S » comme source commune de contamination<sup>(105, 116, 119)</sup>, aucune enquête environnementale

n'a été conduite en France. En revanche, cette alerte européenne a permis de souligner les risques liés au défaut d'encadrement des pratiques d'hygiène entourant l'utilisation des matériels de CEC. La conduite d'une enquête de pratiques, à mettre en œuvre par le réseau CClin-Arlin dans le cadre du Groupe d'évaluation des pratiques en hygiène hospitalière (GREPHH), a donc été proposée, afin de fournir des éléments permettant l'élaboration de recommandations nationales.

### En Suisse

Alors que les GT avaient été déjà identifiés comme source d'infections du site opératoire, Sax et al. ont étudié la transmission par aérosols de bactéries depuis le GT vers le champ opératoire. L'utilisation d'un fumigène dans un bloc opératoire disposant d'un flux laminaire et où un GT, contaminé à *M. chimaera*, était en fonctionnement a permis de visualiser les flux d'air générés. L'expérience a montré que la fumée atteignait rapidement le champ opératoire malgré le flux laminaire. Par ailleurs, plusieurs plaques de sédimentation réparties dans le bloc ont été retrouvées positive à *M. chimaera*. Selon l'auteur, cette expérience confirme la possibilité d'une transmission aérienne de *M. chimaera* par aérosolisation à partir d'un GT contaminé vers le champ opératoire, malgré la ventilation du flux laminaire. Elle apporte des éléments supplémentaires pour mieux comprendre les mécanismes ayant pu conduire aux contaminations et infections observées lors de chirurgies cardiaques.

## DISCUSSION

Depuis 2001, le SIN a montré son intérêt de plusieurs façons, que ce soit pour la détection, l'investigation, la gestion et le suivi des alertes sanitaires ou pour son apport plus global à la surveillance des IAS au niveau national par l'analyse *a posteriori* des données de signalement recueillies. Comme tout dispositif de surveillance, il comporte des forces mais aussi des faiblesses qui motivent des propositions d'évolution régulières pour l'optimiser.

### *Le SIN : un atout pour la veille et l'alerte en établissement de santé*

Le système français de SIN est unique en Europe : la France est le seul pays à disposer d'un outil réactif reliant tous les ES à des structures régionales de conseil et d'expertise (le réseau CClin/Arlin), aux autorités sanitaires (les ARS) et à une agence nationale de santé publique (Santé publique France) pour la détection précoce et le contrôle de situations inhabituelles. Le SIN vient ainsi compléter les différents systèmes mis en place pour la surveillance des IN et de l'antibiorésistance. Ce dispositif assure une veille permanente et permet de couvrir les événements infectieux atypiques ou émergents qui ne pourraient pas être captés par les réseaux de surveillance classiques, par ailleurs trop peu réactifs pour autoriser des mesures de gestion efficaces.

Le dispositif du SIN trouve sa force dans la multiplicité et la complémentarité des acteurs qui participent à son fonctionnement. Au quotidien, la détection, l'investigation et l'alerte reposent sur les EOHH, les laboratoires de microbiologie hospitaliers, les CClin et Arlin, parfois les CNR et l'ANSP, en lien avec les autorités sanitaires régionales (ARS) et si nécessaire nationales (DGS). Ensemble, ces acteurs participent à l'analyse et la gestion des SIN reçus.

Depuis 2011, la mise en place du signalement électronique via e-SIN, a permis un réel progrès : les échanges d'informations entre les différents acteurs sont beaucoup plus réactifs et permettent d'assurer une veille prospective efficace. Les délais de signalement ont d'ailleurs considérablement évolué depuis la dématérialisation du SIN. Avant le 1<sup>er</sup> janvier 2012, le délai de transmission à l'InVS (délai entre la date du dernier cas d'un événement et celle de son SIN ajouté au délai entre le SIN et sa réception à l'InVS) était de 29 jours en médiane [16-60 jours]. Depuis la mise en

place de l'application e-SIN, il était en médiane de 11 jours : 12 jours en 2012 et 2013 puis 10 jours en 2014 et 2015<sup>11(120)</sup>. De cette manière, le SIN participe efficacement à la sécurité sanitaire dans les ES français.

Le SIN est un outil précieux pour la détection d'IN récurrentes. Par exemple, l'analyse des SIN d'infections invasives à streptocoques du groupe A en post-partum et postopératoire de 2001 à 2003, a montré qu'il n'est pas exceptionnel de découvrir ce type d'infections qui ont souvent des conséquences dramatiques. Les actions de prévention des IN invasives à streptocoques A ont alors été rappelées, notamment, le port du masque et la préparation du site opératoire<sup>(121)</sup>. Ainsi, le SIN contribue à l'amélioration des pratiques en hygiène hospitalière. De même, entre 2001 et 2005, 37 SIN ont remonté 64 cas hépatites C d'origine nosocomiale. Les investigations ont mis en évidence des transmissions croisées en centre d'hémodialyse ou en lien avec un partage de flacons multi-doses. Elles ont permis de modifier les pratiques à risque dans les ES concernés, de proposer un dépistage aux autres patients exposés et d'élaborer des recommandations pour l'ensemble des professionnels de santé<sup>(120)</sup>.

Par ailleurs, associé à l'expertise microbiologique spécifique des CNR, le SIN est aussi un outil essentiel pour l'identification de pathogènes émergents, que ce soit à l'échelle locale, régionale, nationale ou internationale. Le cas des ERG et des EPC, précédemment développé, démontre cet apport et suggère que, par son intermédiaire, ces deux émergences ont, à ce jour, pu être contenues en France.

Au-delà de ces deux exemples particulièrement suivis au niveau national par l'ANSP, il faut souligner aussi que le SIN est un facteur de progrès qui contribue chaque jour à améliorer la qualité des soins au sein des ES, via les EOHH et avec l'aide en tant que de besoin des CClin et Arlin. Quotidiennement, il facilite le repérage d'évènements, le plus souvent de portée locale, la conduite des investigations de terrain et la mise en œuvre des mesures de gestion appropriées. Il permet à l'EOHH de tirer la sonnette d'alarme lorsqu'un rappel des mesures de prévention et de contrôle des IN est nécessaire.

---

<sup>11</sup> *Données en cours de publication par l'ANSP : Signalement externe des infections nosocomiales, France, 2001-2015 : augmentation des signalements impliquant une bactérie multi-résistante et/ou émergente (S. Maugat)*

Grâce à sa réactivité, ce dispositif permet de lancer l'alerte rapidement avec une information simultanée de l'ensemble des acteurs. L'association des ARS au dispositif facilite, par ailleurs, la coordination des actions de maîtrise au niveau régional, par exemple lorsqu'il s'agit de gérer des transferts de patients porteurs de BHRé entre ES. Cette approche coordonnée en temps réel est un facteur de succès, notamment pour la maîtrise des épidémies pouvant avoir un impact sur l'offre de soins régionale.

Enfin, le SIN fournit des données utiles à la phase de suivi qui succède à l'alerte, en permettant d'évaluer l'application effective et l'impact des mesures recommandées. Ces données sont particulièrement utiles aux CCLin, Arlin et ARS pour vérifier que les recommandations effectuées ont été, ou non, suivies d'effets. Par ailleurs, à distance des événements, les retours d'expérience sont aussi importants pour l'ensemble des acteurs, en particulier les ES, car ils permettent à tous les ES d'apprendre à partir des expériences de quelques-uns, et contribuent ainsi, au-delà du contrôle, à la prévention des IN. Ainsi, les CCLin et Arlin mettent depuis plusieurs années à disposition des ES des documents décrivant des situations particulières et la façon dont ils ont été gérés (retours d'expérience ou REX<sup>12</sup>, Bulletin CCLin-Arlin). En complément, l'ANSP réalise régulièrement des bilans de l'activité nationale de signalement, publiés dans la « Lettre du signalement » ou le Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH).

### *Le SIN : à l'origine d'investigations, d'études et de recommandations*

Lors d'un événement anormal ou exceptionnel, le SIN peut être le point de départ d'études complémentaires pour mieux comprendre les circonstances de survenue de cet événement.

En premier lieu, les données du signalement fournissent des arguments pour promouvoir des investigations et/ou études ciblées dont les résultats constituent des éléments utiles pour guider l'action des autorités sanitaires. Cela a été le cas dans l'exemple rapporté précédemment qui concernait la survenue d'infections rares à mycobactéries atypiques en chirurgie cardiaque. Cela était aussi, par exemple, le cas en 2012, dans le cadre de l'investigation de plusieurs signalements d'infection graves à *Geotrichum clavatum* chez des patients immunodéprimés<sup>(122)</sup> : cette

---

<sup>12</sup> <http://www.cclin-arlin.fr/GDR/Rex/rex.html>

investigation avait alors suspecté, sans en apporter de preuve formelle, la contribution de dispositifs médicaux à usage unique utilisés en transfusion et potentiellement contaminés.

Plus rarement et pour approfondir certaines questions restées sans réponse, des études spécifiques peuvent être menées en lien avec différents partenaires afin de renforcer les connaissances. Cela a été le cas en 2015 avec une « résurgence » d'infections à *Geotrichum clavatum*, mais l'investigation alors conduite n'a identifié aucune source commune potentielle parmi les expositions à des dispositifs médicaux. Le CNR des mycoses invasives a alors lancé, en lien avec l'ANSP, une étude prospective (qui démarre actuellement) pour explorer la piste d'une contamination via l'alimentation. Ce fut aussi le cas lors d'une épidémie d'EPC dans le Sud-ouest : alors qu'aucun lien épidémiologique n'a été mis en évidence entre les cas, une approche de modélisation, complémentaire des investigations microbiologique et épidémiologique a été initiée, dans le but de retracer des liens entre plusieurs cas à partir de données de séquences génétiques.

Enfin, dans certains cas, les données issues du SIN peuvent motiver ou faire évoluer des recommandations déjà existantes. Face à un contexte particulier, se présente alors l'occasion d'adapter ou d'actualiser les mesures de prévention et de contrôle. Ce fut le cas en 2004 lors de l'émergence des ERG en France<sup>(3)</sup>. En effet, d'importantes épidémies étaient survenues : au CHU de Clermont-Ferrand la mise en place de PCC associées à un dépistage ciblé des patients à risque de colonisation ou d'infection à ERG ont permis la maîtrise de l'épidémie<sup>(123)</sup>. Au sein de l'AP-HP, l'épidémie avait été contrôlée grâce à la création de secteurs de « cohorting » associée à des mesures de dépistage systématique à l'admission des patients. En réponse à ces épisodes épidémiques, le CTINILS a rédigé, en octobre 2005, des recommandations reprises dans une fiche technique de la Direction Générale de la Santé (DGS)<sup>(3)</sup>. Ces recommandations détaillent en particulier les mesures à mettre en œuvre sans retard, face à un phénomène épidémique débutant, pour le circonscrire au plus vite puis pour le contrôler. Enfin, en 2010, le bilan des épisodes d'EPC observés en France montrant qu'un lien avec l'étranger était observé pour 83% des épisodes (dans le cadre d'un rapatriement sanitaire et/ou d'hospitalisation à l'étranger dans l'année) a justifié que des recommandations

soient rapidement appliquées pour la prise en charge des patients ayant des antécédents de séjours hospitaliers à l'étranger<sup>(31)</sup>.

Ce fut aussi le cas en 2004, lorsque l'InVS a été alerté de la survenue d'infections invasives à *Enterobacter sakazakii* chez 3 nouveau-nés dans 2 hôpitaux français. Tous les nourrissons avaient consommé la même préparation en poudre (Pregestimil®). L'investigation a eu pour objectifs d'évaluer l'ampleur de l'épidémie, de confirmer sa source et de mettre en place des mesures de contrôle. Ainsi, une recherche active de cas a rapidement été mise en place. Ont été ainsi identifiés, 4 cas d'infections graves, responsables du décès de 2 nouveau-nés, et 5 colonisations digestives par *E. sakazakii*. Aucun autre cas n'avait été notifié par les pays européens, informés via un EWRS<sup>(124)</sup>. La survenue de ces infections était liée à la contamination, lors de leur production, de préparations en poudre pour nourrissons, mais aussi à de mauvaises conditions de préparation, de manipulation et de conservation des biberons reconstitués. Suite à cette investigation, l'Anses a alors été saisie par la DGS concernant l'émission de recommandations en matière d'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons en crèche et en établissements hospitaliers<sup>(125)</sup> ; par ailleurs, en référence à ces recommandations, le CCLin Sud-Est a à l'époque conduit plusieurs audits pour vérifier les pratiques existantes dans les ES.

Ce fut encore le cas en 2006, lors de la première épidémie impliquant le clone 027 en France, suite à laquelle des recommandations ont été émises, seulement un mois plus tard, car elles avaient été anticipées via une démarche de veille prospective et la connaissance des situations similaires observées alors aux Etats-Unis et au Canada<sup>(126)</sup>.

Concernant l'alerte européenne sur les infections à *M. chimaera*, il est possible que cet épisode donne prochainement lieu à l'élaboration de recommandations de la part des sociétés savantes concernées, notamment concernant les pratiques d'utilisation et d'entretien de ces dispositifs médicaux, ou dans le but de systématiser la recherche de mycobactéries atypiques à croissance lente pour les infections cardiovasculaires sans germe identifié. Par ailleurs, il est intéressant de souligner les modalités de diffusion de cette alerte européenne. Celle-ci n'a été relayée que grâce au système des EWRS et via la plateforme EPIS, cette dernière n'impliquant aucune obligation légale de la part des Etats membres. Ce partage d'information, basé sur le

volontariat et coordonnée par l'ECDC a certes permis de lancer une alerte vers plusieurs pays, qui ont ensuite travaillé ensemble pour identifier l'origine des infections recensées à travers l'Europe. Mais on peut penser que l'alerte aurait pu être plus précoce si elle avait reposé sur un système réglementaire propre à chaque pays, imposant le signalement immédiat et exhaustif, au niveau local, national puis à l'ECDC, des événements infectieux inhabituels de portée internationale.

Finalement, grâce au SIN, l'élaboration de nouvelles recommandations permet de progresser régulièrement dans la lutte contre les IN et la résistance aux antibiotiques.

### *Le SIN : un outil d'alerte et non de surveillance*

Lorsque les établissements de santé ne peuvent pas disposer, faute de ressources, d'une surveillance des IN en incidence au niveau local (éventuellement en lien avec les réseaux proposés par le Raisin), le SIN est un moyen simple et efficace d'assurer un suivi minimum des IN graves et/ou récurrentes au sein d'un établissement, jouant le rôle de baromètre des IN et des émergences.

Cependant, à plus grande échelle (régionale ou nationale), il est difficile d'envisager l'utilisation des données e-SIN, avant tout qualitatives, non exhaustives et non représentatives, en tant que réelle surveillance. Le SIN est un outil d'alerte et de gestion dont les données ne permettent pas d'estimer le nombre exact ou l'incidence des IN : leur analyse ne fait pas l'objet d'une méthodologie standardisée avec des dénominateurs adaptés<sup>(70)</sup>. Elle est, sauf exception (bilans EPC par exemple), avant tout qualitative. Cependant, si ces données ne sont pas aussi robustes et consolidées que celles d'un réseau de surveillance, elles fournissent toutefois une certaine estimation des tendances à l'échelle nationale sur la dynamique des différentes épidémies, et constituent des indicateurs de valeur en situation d'émergence.

### *Quelle évolution pour le signalement des IN ?*

Grâce à des critères de signalement flexibles (rareté et/ou la gravité des infections), qui peuvent être éventuellement précisés via des circulaires ou instructions ministérielles, comme cela a été le cas pour les ERG ou les EPC, le SIN permet de sensibiliser les EOHH à la détection de certains phénomènes émergents.

Néanmoins, avant que ces focus ne fassent l'objet d'une publicité, il faut que certaines EOHH provoquent d'elles-mêmes une remontée des premiers signaux. C'est là tout l'intérêt des critères de signalement, qui ne sont pas fondés sur une liste limitative de bactéries ou virus à signaler, mais font appel au jugement des praticiens des EOHH, qui signalent des événements qu'ils jugent suffisamment rares ou graves en référence à leur connaissance de l'épidémiologie des IN. Ainsi, le système actuel favorise et alimente une démarche de veille prospective, permettant ainsi de déceler les nouvelles menaces sanitaires.

Aujourd'hui, ce système doit toutefois s'adapter à des priorités qui évoluent, et à des contraintes liées notamment au volume d'information pouvant utilement être traité. Plus de 2200 signalements d'IN sont en effet générés aujourd'hui chaque année au niveau national. Plus de 15 ans après l'instauration du dispositif, il est nécessaire de se réinterroger sur les modalités et les raisons qui motivent l'externalisation d'un signalement d'infection nosocomiale.

#### *Adaptation des critères de signalement des infections nosocomiales*

L'exemple des BHRé constituent un exemple typique de la nécessité d'adaptation des critères de signalement. La diffusion des BHRé en France semble contenue, notamment grâce à la reconnaissance précoce de leur émergence et aux mesures préconisées par le CTINILS<sup>(3)</sup> en 2005 puis le HCSP<sup>(73, 74)</sup> en 2013. Il convient toutefois de rester vigilant face à l'augmentation constante du nombre de signalements (plus de 38% des signalements reçus aujourd'hui concernent des BHRé de type EPC), tout en maintenant les efforts des EOHH pour leur détection et prévention. En la matière, il est particulièrement important de continuer à insister sur la nécessité du dépistage autour des premiers cas détectés et de la mise en œuvre de mesures complémentaires d'hygiène de type contact pour les patients porteurs.

Afin de ne pas surcharger le système de signalement, qui doit rester un outil d'alerte et non de surveillance, il est donc nécessaire de s'interroger sur l'intérêt du signalement des cas sporadiques d'infection et/ou colonisation à BHRé qui est actuellement en place. En 2016, l'ANSP et ses partenaires ont donc commencé des travaux avec l'objectif de revoir les critères de signalement des ERG et/ou EPC, pour se concentrer sur la gestion des cas groupés nécessitant un suivi par l'ARS et le réseau CClin/Arlin ainsi que des cas isolés dans les régions les moins touchés où un

accompagnement ciblé est nécessaire. En parallèle, une surveillance active de ces BHRé sera maintenue en lien avec le CNR de la résistance aux antibiotiques via un outil dédié.

### *Vers une surveillance globale des IAS tout au long du parcours de soin*

Si les IAS et l'antibiorésistance sont des questions largement traitées en établissements de santé, ces deux problématiques constituent de nouveaux enjeux pour les établissements médicaux-sociaux et en médecine de ville.

Le risque infectieux représente un problème majeur de santé publique dans les EHPAD (établissements hébergeant des personnes âgées dépendantes), en raison de la fragilité des résidents et du risque de transmission croisée en collectivité. Actuellement, ces établissements sont tenus de signaler les cas de maladies à déclaration obligatoire, les toxi-infections alimentaires, les cas groupés d'infections respiratoires aiguës, de gastroentérites aiguës et de gale. Mais d'autres types d'IAS peuvent survenir dans ces établissements. Par exemple, il n'est plus rare de voir des patients hospitalisés porteur de BMR ou BHRé, secondairement transférés en EPHAD ou dans des structures d'accueil spécialisées. On voit bien que ces structures doivent répondre à de nouveaux enjeux, notamment limiter le risque de dissémination des BMR et BHRé à partir des différents réservoirs humains ou environnementaux en renforçant les précautions d'hygiènes habituelles. Dans cette optique de surveillance plus globale de la prévalence des IAS et des traitements antibiotiques prescrits, le Propias 2015 prévoit de réaliser une enquête nationale de prévalence des IAS dans les établissements médico-sociaux tous les 5 ans. Dès 2017, cette première enquête nationale de prévalence sera centrée sur les EHPAD<sup>(127)</sup>.

En matière de surveillance des IAS et de l'antibiorésistance, le nouvel enjeu est aussi celui de la médecine de ville. Le Propias 2015 a ainsi pour objectif est de dresser un état des lieux national et régulier des IAS en ville comme c'est le cas pour le secteur hospitalier. Pour cela, les patients et résidents seront amenés à s'impliquer dans le dispositif. Pour la prévention et la maîtrise de l'antibiorésistance, le programme prévoit : une information BMR ou BHRé dans le dossier patient, une sensibilisation des professionnels de santé à l'utilisation des tests rapide d'orientation diagnostique (TROD) et l'élaboration d'une « charte qualité » pour

l'usage des antibiotiques. Des projets de recherche seront aussi mis en place dans le but d'évaluer l'impact des prescriptions d'antibiotiques en ville sur l'antibiorésistance. Enfin, en lien avec l'objectif de réduction du risque infectieux lié aux actes invasifs, le signalement des bactériémies et ISO graves sera mis en place, en lien avec les laboratoires de biologie médicale.

Le signalement à partir des patients en ville est l'un des défis des prochaines années, notamment à travers le portail commun des vigilances : ouvert aux professionnels de santé comme à la population. En effet, en 2017, un portail internet commun de recueil des déclarations d'évènements indésirables émanant des patients, professionnels de santé et industriels et structures de vigilance devrait voir le jour. La déclaration des événements indésirables s'y fera de manière simplifiée. En lien avec cette réforme et avec la nouvelle organisation des régions, des travaux sont en cours pour optimiser et simplifier le dispositif de veille sanitaire en région.

De gros progrès sont encore nécessaires pour assurer une surveillance efficace et complète qui englobera à l'avenir les milieux hospitaliers et communautaires. Dans cette optique, la réforme du dispositif des vigilances, initiée en 2014, a pour objectif de faciliter et de promouvoir le recueil des déclarations d'évènements indésirables, en valorisant l'engagement des professionnels de santé comme véritables acteurs de santé publique.

### Conclusion

Le signalement des infections nosocomiales est un outil simple, flexible et efficace pour la maîtrise des épisodes infectieux en établissement de santé. A ce jour, le SIN reste le meilleur garant de la détection et du contrôle des émergences à l'hôpital.

Cependant quelques freins subsistent encore aujourd'hui quant à l'utilisation du SIN. Souvent culpabilisant ou dénonciateur, il est encore nécessaire de promouvoir son intérêt et son utilité auprès des cliniciens et paramédicaux qui restent parfois faiblement impliqués dans la démarche. Pour contrer ce phénomène, il est indispensable de se consacrer à une animation et une sensibilisation permanente de tous les acteurs et à tous les niveaux. C'est en expliquant la plus-value du SIN et ses résultats bénéfiques sur la sécurité des soins que le professionnel trouvera un réel intérêt dans le signalement. En effet, la finalité de ce dispositif réside dans le

contrôle des IN et la sécurité du patient et n'aspire pas à sanctionner les professionnels. Les liens entre les services de soins et les EOHH doivent être entretenus en toute confiance pour assurer un travail collaboratif efficace (discussion du caractère nosocomial d'une infection par exemple)<sup>(128)</sup>. Le SIN repose sur la motivation des professionnels et son utilisation doit être encouragée plus que jamais, aujourd'hui en établissement de santé et demain, en médecine de ville.

Grâce au dispositif de signalement externe des infections nosocomiales mis en place en 2001, les autorités sanitaires n'ont plus, à ce jour, observé d'affaires aussi retentissantes que celle de la clinique du Sport en France. En ce sens, l'instauration du SIN en France était tout à fait justifiée, et ne serait-ce que par ce simple fait, a démontré tout son intérêt.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Décret no 2001-671 du 26 juillet 2001 relatif à la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat)
2. CCLIN Paris Nord. Rapport d'intervention et recommandations concernant les cas groupés d'infection à Mycobacterium xenopi survenus à la Clinique du Sport. Paris, France, juin 1993, 11p.
3. Avis du comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins relatif à la maîtrise de la diffusion des entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé français, adopté le 6 octobre 2005.
4. Haut Conseil de la santé publique, Commission spécialisée « Sécurité des Patients : infections nosocomiales et autres événements indésirables liés aux soins et aux pratiques ». Rapport relatif à la maîtrise de l'émergence et de la diffusion des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) dans les établissements de santé français, Mars 2010.
5. Coignard B, Barbut F, Blanckaert K, Thiolet JM, Poujol I, Carbonne A, et al. Emergence of Clostridium difficile toxinotype III, PCR-ribotype 027-associated disease, France, 2006p Euro Surveill 2006;11(37):pii=3044p Disponible à : <http://www.peurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3044>.
6. Birgand G, Blanckaert K, Carbonne A, Coignard B, Barbut F, Eckert C, et al. Investigation of a large outbreak of Clostridium difficile PCR-ribotype 027 infections in northern France, 2006-2007 and associated clusters in 2008-2009. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2010;15(25).
7. Dabis F, Desenclos JC. Epidémiologie de terrain. Méthodes et applications. Paris : John Libbey Eurotext, 2012, 756p.
8. Rapport "L'alerte sanitaire en France", Contribution de l'InVS à l'élaboration du Plan d'action Régional de santé publique relatif à l'Alerte et à la Gestion des situations d'Urgence Sanitaire. 2005.
9. La veille et l'alerte sanitaires en France. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 60 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>.
10. Projet Canicule, Inserm. Résultats disponibles à [http://www.notre-planete.info/actualites/actu\\_1139\\_bilan\\_canicule\\_2003\\_70000\\_morts\\_Europe\\_2000\\_0\\_morts\\_France.php](http://www.notre-planete.info/actualites/actu_1139_bilan_canicule_2003_70000_morts_Europe_2000_0_morts_France.php).
11. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.
12. Décret n° 2016-523 du 27 avril 2016 relatif à la création de l'Agence nationale de santé publique.
13. Ordonnance n° 2016-462 du 14 avril 2016 portant création de l'Agence nationale de santé publique.
14. Loi n° 98-535 du 1 juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.
15. Rapport de préfiguration - Agence nationale de santé publique remis à Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales, de la Santé, et des Droits des femmes, le 2 juin 2015, par François Bourdillon, Directeur général de l'InVS et de l'Inpes.
16. Règlement sanitaire international, Organisation Mondiale de la Santé, 2005. Disponible à <http://www.who.int/ihr/publications/9789241596664/fr/>.
17. Décision N°1082/2013/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 octobre 2013 relative aux menaces transfrontières graves sur la santé et abrogeant la décision n°2119/98/CE.

18. Contrat d'objectifs et de performance [31/05/2016]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Contrat-d-objectifs-et-de-performance>
19. Plan santé au travail (PST3), disponible à [travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/pst3.pdf](http://travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/pst3.pdf)
20. Plan 2007-2011 pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques. Avril 2007.
21. [https://www.ligue-cancer.net/article/6397\\_les-chiffres-cles-des-cancers](https://www.ligue-cancer.net/article/6397_les-chiffres-cles-des-cancers).
22. Rapport annuel 2009 — Institut de veille sanitaire.
23. Étude nationale nutrition santé, ENNS, 2006, Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS), 2007.
24. OMS. Près du quart de toutes les maladies sont dues à une exposition environnementale.
25. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires.
26. instruction N° DGS/DUS/CORRUSS2013/274 du 27 juin 2013 relative à l'organisation territoriale de la gestion des situations sanitaires exceptionnelles.
27. Centres nationaux de référence. Actualités. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Espace-professionnels/Centres-nationaux-de-reference/Actualites>.
28. Arrêté du 26 décembre 2011 fixant la liste des centres nationaux de référence pour la lutte contre les maladies transmissibles et des laboratoires associés.
29. Article L. 161-28-1 du code de la sécurité sociale.
30. Les risques infectieux d'origine hydrique en Auvergne , Bulletin de veille sanitaire Auvergne. n°1 - Février 2016.
31. Haut Conseil de la Santé Publique. Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques importées en France par des patients rapatriés ou ayant des antécédents d'hospitalisation à l'étranger. Novembre 2010.
32. Plan Cancer 2014-2019, disponible à [www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03\\_Plan\\_cancer.pdf](http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03_Plan_cancer.pdf).
33. Astagneau P, Ancelle T. Surveillance épidémiologique. Principes, méthodes et applications en santé publique. Paris : Lavoisier, 2011, 360p.
34. Résolution (72) 31 concernant l'hygiène hospitalière (adoptée par le Comité des Ministres le 19 septembre 1972, lors de la 213e réunion des Délégués des Ministres), disponible sous <https://wcd.coe.int/com.instranet.InstraServlet?command=com.instranet.CmdBlobGet&InstranetImage=588613&SecMode=1&DocId=644508&Usage=2>.
35. Décret n°88-657 du 6 mai 1988 relatif à l'organisation de la surveillance et de la prévention des infections nosocomiales dans les établissements d'hospitalisation publics et privés participant au service public.
36. Arrêté du 19 octobre 1995 modifiant l'arrêté du 3 août 1992 relatif à l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales.
37. Arrêté du 3 août 1992 relatif à l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales.
38. Plan de lutte contre les infections nosocomiales disponible. 1994. Disponible à [www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=ad090607.pdf](http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=ad090607.pdf).
39. Arrêté du 17 mai 2006 relatif aux antennes régionales de lutte contre les infections nosocomiales.
40. Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins, France, disponible à [www.sante.gouv.fr/propias](http://www.sante.gouv.fr/propias).

41. Instruction NDGOS/PF2/DGS/RI1/DGCS2015/ 202 du 15 juin 2015 relative au programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias) 2015.
42. Jean Carlet. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques - Propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques FRANCE. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. 2015.
43. Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins. Actualisation de la définition des infections nosocomiales. 2006.
44. Rapport d'enquête, Mortalité et infections nosocomiales 2000-2001, CClinParis-Nord.
45. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012. Résultats. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; Disponible sous : <http://invs.sante.fr/enp>; Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire.
46. Travaux parlementaires - Rapports d'office parlementaire. Prévenir les infections nosocomiales : une exigence de qualité des soins hospitaliers, disponible à <https://www.senat.fr/rap/r05-421/r05-42112.html>.
47. Chen LF, Chopra T, Kaye KS. Pathogens resistant to antibacterial agents. Infect Dis Clin N Am. 2009;23:817-845.
48. Résistance bactérienne aux antibiotiques. Données de l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne. ONERBA. Mai 2005.
49. Varon E, Janoir C, Gutmann L. Rapport d'activité du CNR des Pneumocoques 2014, Epidemiologie 2013.
50. 100 Recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales. CTIN Ministère de la Santé. 1999.
51. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. Recommandation du Haut conseil de santé publique, Commission spécialisée Sécurité des patients, 2 février 2010, 71 p.
52. Dépistage du portage digestif des bactéries commensales multirésistantes aux antibiotiques importées en France à l'occasion du rapatriement de patients en provenance de l'étranger et maîtrise de leur diffusion. Recommandation du Haut conseil de santé publique, Commission spécialisée Sécurité des patients, 18 mai 2010, 37
53. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Étude Burden BMR, rapport - Juin 2015. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 21 p.
54. OMS, 2001. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance.
55. Commission européenne, Bruxelles. Interdiction des antibiotiques comme facteurs de croissance dans les aliments pour animaux. 22 décembre 2005.
56. Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net) - See more at: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/database.aspx#sthash.5AdXiE3V.dpuf](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx#sthash.5AdXiE3V.dpuf).
57. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016, disponible à [social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_antibiotiques\\_2011-2016\\_DEFINITIF.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf)
58. <http://www.medicaments.social-sante.gouv.fr/le-bon-usage-des-antibiotiques-par-les-professionnels.html>.
59. Eckert C, Coignard B, Hebert M, Tarnaud C, Tessier C, Lemire A, et al. Clinical and microbiological features of Clostridium difficile infections in France: the ICD-RAISIN 2009 national survey. Med Mal Infect. 2013;43(2):67-74.

60. Enquête nationale de prévalence 2012 des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé. Protocole / Guide de l'enquêteur. Mai - juin 2012.
61. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Surveillance des infections du site opératoire en France en 2013 – Résultats. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire. Disponible sous : <http://www.invs.sante.fr/%20fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Surveillance-en-incidence>.
62. CClinParis-Nord. Réseau BMR-RAISIN. Available from: <http://www.cclinparisnord.org/BMR/BMR.html#Objectif>.
63. Raisin. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. Réseau REA-Raisin, France, Résultats 2012. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 38 p.
64. Arrêté du 30 décembre 2009 fixant les conditions dans lesquelles l'établissement de santé met à la disposition du public les résultats, publiés chaque année, des indicateurs de qualité et de sécurité des soins.
65. Recommandation du Conseil du 9 juin 2009 relative à la sécurité des patients, y compris la prévention des infections associées aux soins et la lutte contre celles-ci (2009/C 151/01). Journal officiel de l'Union européenne.
66. Suetens C. Historique et priorités actuelles de la surveillance des infections nosocomiales en Europe. Numéro thématique. Alerte, investigation et surveillance des infections nosocomiales : le réseau Raisin, 2001-2010. Bull Epidemiol Hebd. 2011(15-16-17):179-81.
67. Coignard, B., Vaillant, V., Vincent, JP., Lefleche, A., Mariani-Kurkdjian, P., Bernet, C., L'Heriteau, F., Senechal, H., Grimont, P., Bingen, E. & Desenclos, J.-C. 2006. Infections sévères é *Enterobacter sakazakii* chez des nouveau-nés ayant consommé une préparation en poudre pour nourrissons, France, octobre-décembre 2004. Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire, 2–3/2006: 10–13. [http://www.invs.sante.fr/beh/2006/02\\_03/beh\\_02\\_03\\_2006.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2006/02_03/beh_02_03_2006.pdf).
68. Instruction DGOS/PF2/DGS/RI3 no 2012-75 du 13 février 2012 relative au signalement externe des infections nosocomiales par les établissements de santé et les structures mentionnés à l'article R. 6111-12 du code de la santé publique ainsi qu'aux modalités de gestion des situations signalées.
69. e-SIN Manuel de l'utilisateur. Institut de Veille Sanitaire. Available from: <http://www.invs.sante.fr/esin>.
70. Thiolet JM, Poujol I, Vaux S, Alleaume S, Coignard B. Le signalement des infections nosocomiales : un outil pour la détection et le suivi des infections émergentes en établissements de santé en France. Numéro thématique : Alerte, investigation et surveillance des infections nosocomiales : le réseau Raisin, 2001-2010. Bull Epidemiol Hebd. 2011(15-16-17):193-7.
71. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. The Lancet Infectious diseases. 2008;8(3):159-66.
72. Sanitaire IdV. Surveillance des Entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC).
73. Instruction DGOS/PF2/DGS/RI1 n° 2014-08 du 14 janvier 2014 relative aux recommandations pour la prévention de la transmission croisée des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes.
74. Haut Conseil de la Santé Publique. . Paris FRA. Prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRé). Paris: HCSP, 2013.

75. Bourdon N, Fines-Guyon M, Thiolet JM, Maugat S, Coignard B, Leclercq R, et al. Changing trends in vancomycin-resistant enterococci in French hospitals, 2001-08. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(4):713-21.
76. Leclercq R, Coignard B. Les entérocoques résistants aux glycopeptides : situation en France en 2005. *Bull Epidemiol Hebd*. 2006(13):85-7.
77. Chavers LS, Moser SA, Benjamin WH, Banks SE, Steinhauer JR, Smith AM, et al. Vancomycin-resistant enterococci: 15 years and counting. *The Journal of hospital infection*. 2003;53(3):159-71.
78. Wendt C, Wiesenhal B, Dietz E, Ruden H. Survival of vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococci on dry surfaces. *Journal of clinical microbiology*. 1998;36(12):3734-6.
79. Control BCfD. Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE).
80. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42 Suppl 1:S25-34.
81. Poujol I, Thiolet JM, Bernet C, Carbonne A, Dumartin C, Senechal H, et al. Signalements externes des infections nosocomiales, France, 2007-2009. *Bull Epidemiol Hebd*. 2010(38-39):393-7.
82. Dortet L PLNP. Épidémiologie, détection et identification des entérobactéries productrices de carbapénèmases. *Feuillets de Biologie*. Mai 2013.
83. Surveillance des infections associées aux soins. Entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC). Agence nationale de santé publique [02/06/2016]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC>.
84. Vaux S, Carbonne A, Thiolet JM, Jarlier V, Coignard B, RAISIN and Expert Laboratories Groups. Emergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in France, 2004 to 2011 . *Euro Surveill*. 2011;16(22):pii=19880. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19880>.
85. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2015;20(45).
86. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet Infectious diseases*. 2010;10(9):597-602.
87. Chereau F, Herindrainy P, Garin B, Huynh BT, Randrianirina F, Padget M, et al. Colonization of extended-spectrum-beta-lactamase- and NDM-1-producing Enterobacteriaceae among pregnant women in the community in a low-income country: a potential reservoir for transmission of multiresistant Enterobacteriaceae to neonates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015;59(6):3652-5.
88. Épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) en région Provence Alpes Côte d'Azur et Corse. Situation épidémiologique actualisée au 03 novembre 2015.
89. Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, Canton R, Rossolini GM, Campos J, et al. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2010;15(46).
90. Gastmeier P, Schroder C, Behnke M, Meyer E, Geffers C. Dramatic increase in vancomycin-resistant enterococci in Germany. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014;69(6):1660-4.

91. Poirel L, Naas T, Nordmann P. Diversity, epidemiology, and genetics of class D beta-lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(1):24-38.
92. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(12):5046-54.
93. Fournier S, Brossier F, Fortineau N, Akpabie A, Aubry A, Barbut F, et al. Contrôle des épidémies d'entérocoques résistants aux glycopeptides à l'Assistance publique - Hôpitaux de Paris : trois ans d'expérience, 2004-2007. Numéro thématique. Contrôle des entérocoques résistants aux glycopeptides. *Bull Epidemiol Hebd*. 2008(41-42):400-4.
94. Henard S, Gendrin V, Simon L, Jouzeau N, Vernier N, Thiolet JM, et al. Control of a regional outbreak of vanA glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium*, Eastern France, 2004-2009. *International journal of hygiene and environmental health*. 2011;214(3):265-70.
95. Tortoli E, Rindi L, Garcia MJ, Chiaradonna P, Dei R, Garzelli C, et al. Proposal to elevate the genetic variant MAC-A, included in the *Mycobacterium avium* complex, to species rank as *Mycobacterium chimaera* sp. nov. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*. 2004;54(Pt 4):1277-85.
96. Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *Journal of Thoracic Disease*. 2014;6(3):210-20.
97. Phillips MS, von Reyn CF. Nosocomial infections due to nontuberculous mycobacteria. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;33(8):1363-74.
98. Astagneau P, Desplaces N, Vincent V, Chicheportiche V, Botharel A, Maugat S, et al. *Mycobacterium xenopi* spinal infections after discovertebral surgery: investigation and screening of a large outbreak. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9283):747-51.
99. Meyers H, Brown-Elliott BA, Moore D, Curry J, Truong C, Zhang Y, et al. An outbreak of *Mycobacterium chelonae* infection following liposuction. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;34(11):1500-7.
100. Macadam SA, Mehling BM, Fanning A, Dufton JA, Kowalewska-Grochowska KT, Lennox P, et al. Nontuberculous mycobacterial breast implant infections. *Plastic and reconstructive surgery*. 2007;119(1):337-44.
101. Couderc C, Carbonne A, Thiolet JM, Brossier F, Savey A, Bernet C, et al. Non-tuberculous mycobacterial infections related to esthetic care in France, 2001-2010. *Med Mal Infect*. 2011;41(7):379-83.
102. Schweickert B, Goldenberg O, Richter E, Gobel UB, Petrich A, Buchholz P, et al. Occurrence and clinical relevance of *Mycobacterium chimaera* sp. nov., Germany. *Emerging infectious diseases*. 2008;14(9):1443-6.
103. Boyle DP, Zembower TR, Reddy S, Qi C. Comparison of Clinical Features, Virulence, and Relapse among *Mycobacterium avium* Complex Species. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;191(11):1310-7.
104. Wallace RJ, Jr., Iakhiaeva E, Williams MD, Brown-Elliott BA, Vasireddy S, Vasireddy R, et al. Absence of *Mycobacterium intracellulare* and presence of *Mycobacterium chimaera* in household water and biofilm samples of patients in the United States with *Mycobacterium avium* complex respiratory disease. *Journal of clinical microbiology*. 2013;51(6):1747-52.
105. Sax H, Bloemberg G, Hasse B, Sommerstein R, Kohler P, Achermann Y, et al. Prolonged Outbreak of *Mycobacterium chimaera* Infection After Open-Chest Heart

- Surgery. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2015;61(1):67-75.
106. Swiss Agency for Therapeutic Products. Mycobacterium risks in cardiac surgery – Heater Cooler Devices [20 April 2015]. Available from: [https://www.swissmedic.ch/rueckrufe\\_medizinprodukte/00833/01630/02299/index.html?lang=en](https://www.swissmedic.ch/rueckrufe_medizinprodukte/00833/01630/02299/index.html?lang=en).
107. ECDC. Rapid risk assessment (RRA) « Invasive cardiovascular infection by Mycobacterium chimaera potentially associated with heater-cooler units during cardiac surgery, 30 avril 2015 disponible sous : [http://ecdc.europa.eu/en/publications/\\_layouts/forms/Publication\\_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1299](http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1299).
108. Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). Hartcentra nemen maatregelen om hartoperaties veiliger te maken [20 April 2015]. Available from: <http://www.igz.nl/actueel/nieuws/hartcentra-nemen-maatregelen-om-hartoperaties-veiliger-te-maken.aspx>.
109. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Möglicher Zusammenhang zwischen Hypothermiegeräten und Infektionsrisiko mit Mykobakterien bei der Herzchirurgie 2015 [cited 2015 30 April]. Available from: <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Medizinprodukte/DE/Hypothermiegeraete.html?nn=3495216>.
110. Isala. Isala heeft melding gedaan van besmetting hartpatiënt met M. chimaera bij Inspectie [23 April 2015]. Available from: <http://www.isala.nl/over-isala/nieuws/isala-melding-besmetting-hartpatient-m-chimaera-inspectie>.
111. Public Health England. Investigation of Mycobacterium chimaera infection associated with cardiopulmonary bypass 2015 [cited 2015 30 April]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/health-protection-report-volume-9-2015/hpr-volume-9-issue-15-news-30-april>.
112. European Centre for Disease Prevention and Control. EU protocol for case detection, laboratory diagnosis and environmental testing of Mycobacterium chimaera infections potentially associated with heater-cooler units: case definition and environmental testing methodology. Stockholm: ECDC; 2015.
113. Bernet C, Laprugne-Garcia E, McKenzie AM, Poulet JP, Khouider N, Chapuis C, Savey A. Infections à Mycobacterium abscessus chez des patients après chirurgie cardiaque. 2012.
114. Strabelli TM, Siciliano RF, Castelli JB, Demarchi LM, Leao SC, Viana-Niero C, et al. Mycobacterium chelonae valve endocarditis resulting from contaminated biological prostheses. *The Journal of infection*. 2010;60(6):467-73.
115. C. Kerdjadj, F. Depaix, J. Grando, C. Bernet, ME. Gengler. Précautions d'utilisation des générateurs de circulation extracorporelle (CEC) pour la prévention du risque infectieux. CCLin Sud-Est, Hospices civils de Lyon. 2014.
116. . Haller S, Höller C, Jacobshagen A, Hamouda O, Abu Sin M, Monnet DL, Plachouras D, Eckmanns T. Contamination during production of heater-cooler units by Mycobacterium chimaera potential cause for invasive cardiovascular infections: results of an outbreak investigation in Germany, April 2015 to February 2016. *Euro Surveill*. 2016;21(17):pii=30215. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.17.30215>.
117. Lamagni T, editor Assessing the threat of Mycobacterium chimaera infection in patients undergoing open heart surgery in England and Wales. *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE)*; 2015.
118. U.S. Food and Drug Administration Warning letter to Sorin Group Deutschland GmbH 12/29/15. Available from:

119. Sommerstein R, Rüegg C, Kohler P, Bloemberg G, Kuster SP, Sax H. Transmission of Mycobacterium chimaera from heater-cooler units during cardiac surgery despite an ultraclean air ventilation system. Emerg Infect Dis. 2016 Jun [date cited]. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2206.160045>.
120. Coignard B, Pujol I, Carbonne A, Bernet C, Senechal H, Dumartin C, et al. Le signalement des infections nosocomiales, France, 2001-2005. Bilans réguliers de surveillance - Maladies infectieuses. Bull Epidemiol Hebd. 2006(51-52):406-10.
121. Denoeud L, Lepoutre A, Bouvet A, Coignard B. Signalements d'infections nosocomiales invasives à Streptococcus pyogenes en post-opératoire ou post-partum en France du 1er août 2001 au 31 décembre 2003. Bull Epidemiol Hebd. 2005(33):165-6.
122. Vaux S, Criscuolo A, Desnos-Ollivier M, Diancourt L, Tarnaud C, Vandenberghe M, et al. Multicenter Outbreak of Infections by Saprochaete clavata, an Unrecognized Opportunistic Fungal Pathogen. mBio. 2014;5(6):e02309-14.
123. Lesens O, Mihaila L, Robin F, Baud O, Romaszko JP, Tourniac O, et al. Outbreak of colonization and infection with vancomycin-resistant Enterococcus faecium in a French university hospital. Infection control and hospital epidemiology. 2006;27(9):984-6.
124. Rapport d'investigation. Infections à Enterobacter sakazakii associées à la consommation d'une préparation en poudre pour nourrissons. 2006.
125. Recommandations d'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons. AFSSA. Juillet 2005.
126. Avis du comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins relatif à la maîtrise de la diffusion des infections à Clostridium difficile dans les établissements de santé français. 2006, 8 pages.
127. Enquête nationale de prévalence des infections associées aux soins et des traitements antibiotiques en EHPAD. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Surveillance-en-prevalence/PREV-EHPAD-2016>.
128. Quelier C. Pratique du signalement externe des infections nosocomiales : une étude sociologique. Novembre 2010. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2011.

## GLOSSAIRE

**ABM** Agence de biomédecine  
**Adalis** Addictions Drogues Alcool Info Service  
**AES** Accident d'exposition au sang  
**AES-RAISIN** Réseau national de surveillance des accidents exposants au sang chez les soignants  
**ANSES** Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
**ANSM** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
**ANSP** Agence nationale de santé publique  
**Arlin** Antenne régionale de lutte contre les infections nosocomiales  
**ARS** Agence régionale de santé  
**ATB-RAISIN** Réseau national de surveillance de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé  
**BEH** Bulletin épidémiologique hebdomadaire  
**BHRe** Bactérie hautement résistante aux antibiotiques, émergente  
**BLSE**  $\beta$ -lactamases à spectre étendu  
**BMR** Bactérie multi-résistante  
**BMR-RAISIN** Réseau national de surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé  
**C3G** Céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération  
**CEC** Circulation extracorporelle  
**CLCC** Centre de lutte contre le cancer  
**CClin** Centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales  
**CepiDC** Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès  
**CHU** Centre hospitalier universitaire  
**CIRe** Cellule interrégionale d'épidémiologie  
**Clin** Centre de lutte contre les infections nosocomiales  
**CME** Commission médicale d'établissement  
**CNR** Centre national de référence  
**CNR-MyRMA** Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance aux antituberculeux  
**CNRP** Centre National de Référence des Pneumocoques  
**CTIN** Comité Technique national des Infections Nosocomiales  
**CTINILS** Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins  
**CVAGS** Cellule de Veille, d'Alerte et de Gestion Sanitaire  
**DASRI** Déchets d'activités de soins à risques infectieux  
**DGOS** Direction générale de l'organisation des soins  
**DGS** Direction générale de la santé  
**DUS** Département des urgences sanitaires  
**EARS-Net** European Antimicrobial Resistance Surveillance Network  
**EBLSE** Entérobactéries sécrétrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu  
**EFS** Etablissement français du sang  
**ECDC** Centre européen de prévention et de contrôle des maladies  
**ECMO** Extracorporelle Membrane Oxygénation  
**EHPAD** Etablissement hébergeant des personnes âgées dépendantes  
**EMS** Etablissements médico-sociaux  
**ENP** Enquête nationale de prévalence

**EOHH** Équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière  
**EPC** Entérobactéries productrices de carbapénémases  
**EPIS AMR-HAI** Epidemic Intelligence Information System for Antimicrobial resistance and Health-care-associated infections  
**EPIS** Epidemic Intelligence Information System  
**EPRUS** Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires  
**ERG** Entérocoque résistant aux glycopeptides  
**ERV** Entérocoque résistant à la vancomycine  
**ES** Etablissement de santé  
**ESAC-Net** European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network  
**EWRS** Early Warning and Response System  
**GERES** Groupe d'Etude sur le Risque d'Exposition des Soignants aux agents infectieux  
**GREPHH** Groupe d'évaluation des pratiques en hygiène hospitalière  
**GT** Générateur thermique (de circulation extracorporelle)  
**HAD** Hospitalisation à domicile  
**HAI-Net** Healthcare-associated Infections Surveillance Network  
**HCSP** Haut conseil de la santé publique  
**HPST (loi)** Hôpital Patient Santé Territoire  
**IANPHI** International Association of National Public Health Institutes  
**IAS** Infection associée aux soins  
**ICD** Infection à *Clostridium difficile*  
**IN** Infection nosocomiale  
**InCA** Institut national du cancer  
**Inserm** Institut national de la santé et de la recherche médicale  
**Insee** Institut national de la statistique et des études économiques  
**IPSE** Institut de la Protection Sociale Européenne  
**ISO** Infection du site opératoire  
**ISO-RAISIN** Réseau national de surveillance des infections du site opératoire dans les établissements de santé  
**InVS** Institut de veille sanitaire  
**JH** Journées d'hospitalisation  
**MAC** *Mycobacterium avium* complex  
**MARS** Message d'alerte rapide sanitaire  
**MGIT** Mycobacteria Growth Indicator Tube  
**MHRA** Medicines and Healthcare products Regulatory Agency  
**NOA** (unité) Infections associées aux soins et résistance aux antibiotiques  
**OFCP** Office fédéral de la santé publique suisse  
**OMS** Organisation mondiale de la santé  
**Onerba** Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques  
**ORP** Observatoires Régionaux du Pneumocoque  
**PCC** Précautions complémentaires contact  
**PH** Praticien en hygiène  
**PHE** Public Health England  
**Propias** Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins  
**PS** Précautions standard  
**PST** Plan Santé Travail  
**Raisin** Réseau d'alerte, investigation et surveillance des infections nosocomiales  
**REA-RAISIN** Réseau national de surveillance des infections en réanimation adulte dans les établissements de santé

**ResIST** Réseau de surveillance des infections sexuellement transmissibles  
**REX** Retour d'expérience  
**RMM** Revue de morbidité et de mortalité  
**RNSP** Réseau national de santé publique  
**RRA** Rapid risk assessment  
**RS** Responsable signalement  
**SARM** staphylocoques résistant à la méticilline  
**SFCTCV** Société française de chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
**SFM** Société française de microbiologie  
**SHA** Solution hydro-alcoolique  
**SIN** Signalement externe des infections nosocomiales  
**Sniiram** Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie  
**SRA** Structure régionale d'appui  
**SurSaUD** Surveillance sanitaire des urgences et des décès  
**Swissmedic** Institut suisse des produits thérapeutiques  
**TROD** Test Rapide d'Orientation Diagnostique

## ANNEXES

### Annexe 1 : Signalement d'infection à mycobactéries atypiques, ANSP, 2001 - 2015

Année	Caractéristiques des cas			Mycobactérie atypique identifiée	Hypothèse sur la source de contamination
	Sexe	Age	Soin / Chirurgie		
2011	H	72	Pose prothèse de genou	Infection ostéo-articulaire	1. Contamination via le réseau d'eau
	H	52	Pose prothèse de hanche	Infection ostéo-articulaire	
	F	-	Libération endoscopique du canal carpien	Infection du site opératoire	NON
	H	-	Infiltration articulaire de corticoïdes scapo-guidée	Arthrite interarticulaire postérieure	NON
2012	F	-	Lifting	Infection du site opératoire	1. Contamination de la canule de liposuction 2. Contamination d'un maquillage ou d'un soin personnel utilisés en post-opératoire
2013	-	-	-	Colonisations pulmonaires	Contamination du fibroscope bronchique
	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-
	F	-	Reconstruction mammaire	Infection du site opératoire	Contamination via le réseau d'eau
	F	51	Rééducation en piscine en centre de rééducation fonctionnelle	Infection cutanée	Désinfection de l'eau de piscine inadéquate
	F	-	Séances de mésothérapie	Infection peau et tissus mous	NON
2014	H	-	Infiltration sous cutanée en ville	Infection peau et tissus mous	Contamination via le réseau d'eau - Défaut d'asepsie
2014	H	-	Chirurgie du pied	Infection peau et tissus mous	Contamination via l'eau de la douche
2015	F	61	Pose de prothèse mammaire	Infection du site opératoire	NON
2015	F	-	Infiltration de corticoïdes en ville	Infection ostéo-articulaire	NON
2015	H	-	Exérèse d'un carcinome baso cellulaire du membre inférieur	Infection systémique	NON
2015	-	-	Pose d'un Holter Reveal (MEDTRONIC) en sous cutanée	Abcès sous cutanée	Douche en post opératoire au domicile du patient
2015	-	-	Cholangioscopie (CRPE)	Infection digestive	Défaut d'hygiène lors des CRPE

**Annexe 2 : Recherche active de cas rétrospective d'infections à *M. chimaera* associées à des générateurs thermiques en service de chirurgie cardiaque – Définition de cas**

**Critères cliniques :**

Patient répondant à l'un des critères suivants :

- Endocardite sur prothèse valvulaire
- Infection sur greffe vasculaire,
- Infection sur sternotomie,
- Médiastinite,
- Infections généralisées, y compris les manifestations emboliques et immunologiques des endocardites.

**Critère d'exposition :**

Patient ayant subi une chirurgie nécessitant un système de circulation extracorporelle, depuis janvier 2010.

**Cas confirmé :**

Patient répondant aux critères cliniques et au critère d'exposition

ET pour lequel

*M. chimaera* a été détecté par culture à partir d'un échantillon invasif (hémocultures, pus per-opératoire, biopsie tissulaire ou matériel prothétique implanté).

**Cas probable :**

Patient répondant aux critères cliniques et au critère d'exposition

ET pour lequel

*M. chimaera* a été détecté par PCR à partir d'un échantillon invasif (hémocultures, pus per-opératoire, biopsie tissulaire ou matériel prothétique implanté)

OU

Une mycobactérie du *Mycobacterium avium complex* (MAC), incluant *M. avium*, *M. intracellulare* et d'autres très rares espèces, a été détectée par culture ou par PCR à partir d'un échantillon invasif (hémocultures, pus per-opératoire, biopsie tissulaire ou matériel prothétique implanté)

OU

Les examens histopathologiques ont révélé des bacilles acido-alcool-résistants dans le tissu cardiaque ou vasculaire à proximité du matériel prothétique ou dans un échantillon provenant de la plaie de sternotomie.

**Annexe 3 : Questionnaire d'investigation sur les infections généralisées à *Mycobacterium chimaera* et *Mycobacterium avium* complexe (MAC) en service de chirurgie cardiaque**

**Enquête sur les infections généralisées à *Mycobacterium chimaera* et  
*Mycobacterium avium* complexe (MAC) en service de chirurgie cardiaque  
24 juin 2015**

Dans le cadre d'une alerte européenne rapportant plusieurs cas d'infections généralisées à *Mycobacterium chimaera* chez des patients ayant subi une chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle, l'InVS en lien avec le CNR des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux (CNR-MyRMA) réalise une enquête rétrospective en France pour identifier de possibles cas similaires identifiés entre janvier 2010 et juin 2015. Etant donné la difficulté d'identification de *M. chimaera*, cette enquête de cas est élargie aux mycobactéries du *complexe avium* comprenant *M. avium*, *M. intracellulare* et *M. chimaera*.

Nous vous remercions de bien vouloir participer à cette enquête, volontairement simple. Vous trouverez ci-joint un questionnaire visant à recenser les cas rapportés dans votre service ou laboratoire. Il est adressé aux services de chirurgie cardiaque (via la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire, SFCTCV) et aux laboratoires de bactériologie avec lesquels ils collaborent. Nous vous invitons à échanger mutuellement avec votre laboratoire ou service de cardiologie pour y répondre ensemble, notamment pour les structures privées pour lesquelles, l'identification du laboratoire partenaire n'est pas aisée. Le questionnaire est adressé, en parallèle, aux services d'hygiène hospitalière des établissements de santé pratiquant la chirurgie thoracique et cardiovasculaire, et aux laboratoires pratiquant la recherche de mycobactéries (réseau CNR-MyRMA).

Vos réponses nous permettront de mieux interpréter les signalements reçus récemment et d'orienter les investigations à venir. Vous serez tenus informés des résultats. Nous vous remercions dans la mesure du possible de nous faire parvenir le questionnaire complété **avant mi-août 2015**.

Merci de compléter les informations suivantes et d'adresser les réponses par mail ou par fax aux coordonnées suivantes : [noa-signalement@invs.sante.fr](mailto:noa-signalement@invs.sante.fr) ou fax : 01.41.79.68.02

**1 – Caractéristiques du répondant**

Service de chirurgie cardiaque                       Laboratoire de bactériologie

Nom de la personne ayant rempli le questionnaire : .....

Nom de l'hôpital: .....                      Nom du service: .....

E-mail : .....                      Téléphone : .....

*Si vous répondez en tant que service de chirurgie cardiaque, avec quel laboratoire de bactériologie travaillez-vous ?*

Nom du laboratoire : .....

Site : .....

Nom du responsable : .....

E-mail : .....                      Téléphone : .....

## 2 – Identification de cas

Des cas, confirmés ou probables répondant aux définitions ci-joints, ont-ils été identifiés dans votre service ?

- Oui → Merci de compléter la partie 3 de ce questionnaire avec le descriptif succinct des cas
- Non → Merci de nous renvoyer par faxe ou mail cette première feuille de questionnaire

## 3 – Caractéristiques des cas

Pouvez-vous préciser les caractéristiques des patients infectés par *Mycobacterium chimaera* / mycobactérie du complexe *Mycobacterium avium* (MAC) (infections généralisées, endocardites, médiastinites ou infections sur greffe vasculaire) ayant subi une chirurgie cardiaque nécessitant un système de circulation extracorporelle, et diagnostiquées depuis janvier 2010.

1. Patient (initiales) : __ __ Sexe : <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F Age (ans) : __ __		
2. Date de l'acte chirurgical avec CEC : __ / __ / ____ Type d'acte : .....		
3. Implantation ou changement de prothèse valvulaire cardiaque <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	→ Si oui, type de prothèse : <input type="checkbox"/> Prothèse mécanique : Nom : ..... <input type="checkbox"/> Prothèse biologique : Nom : .....	
4. Infection Date de début des symptômes : __ / __ / ____ <input type="checkbox"/> Infection généralisée, y compris les manifestations emboliques et immunologiques des endocardites <input type="checkbox"/> Endocardite <input type="checkbox"/> Médiastinite <input type="checkbox"/> Infection sur greffe vasculaire <input type="checkbox"/> Autres : .....		
5. Atteintes extra-cardiaques <input type="checkbox"/> Oui → Si oui : précisez : ..... <input type="checkbox"/> Non		
6. Bactérie identifiée <input type="checkbox"/> <i>M. chimaera</i> <input type="checkbox"/> <i>M. intracellulare</i> <input type="checkbox"/> <i>M. avium</i> <input type="checkbox"/> <i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC)	7. Date d'identification de la bactérie __ / __ / ____	8. Support d'identification <input type="checkbox"/> Sur prothèse valvulaire <input type="checkbox"/> Sur hémoculture <input type="checkbox"/> Autre : .....
9. Type de générateur thermique pour circulation extracorporelle (CEC) <input type="checkbox"/> Industriel fabricant : ..... <input type="checkbox"/> Modèle du générateur: .....		
10. Décès du patient <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas		

## Annexe 4 : Message d'alerte rapide sanitaire : endocardites à Mycobactéries atypiques sur prothèses cardiovasculaires – 24/06/2015

 Liberté • Égalité • Fraternité RÉPUBLIQUE FRANÇAISE	<h1>MARS</h1> <h2>Message d'Alerte Rapide Sanitaire</h2>
<b>MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ ET DES DROITS DES FEMMES.</b> <b>DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ</b> <b>DÉPARTEMENT DES URGENCES SANITAIRES</b>	
DATE : 24/06/2015	REFERENCE : MARS n°2015-04
<b>OBJET</b> : Endocardites à Mycobactéries atypiques sur prothèses cardiovasculaires	
<b>Pour action</b> <input checked="" type="checkbox"/> Etablissements hospitaliers <input type="checkbox"/> SAMU / Centre 15 <i>Service(s) concerné(s)</i> : médecins responsables des services de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, des laboratoires de biologie médicale travaillant en lien avec ces services, des équipes opérationnelles en hygiène (EOH), des services d'infectiologie et de cardiologie.	
<b>Pour information</b> <input checked="" type="checkbox"/> DGOS <input checked="" type="checkbox"/> ARS <input checked="" type="checkbox"/> InVS <input type="checkbox"/> DGCS <input type="checkbox"/> ARS de Zone <input checked="" type="checkbox"/> ANSM <input type="checkbox"/> Autre :	
<p>Depuis 2011, l'InVS a enregistré quatre signalements d'endocardites infectieuses et/ou infections invasives à mycobactéries atypiques (en particulier <i>Mycobacterium chelonae</i>) dans les suites de pose de prothèses valvulaires cardiaques et/ou vasculaires réalisées sous circulation extracorporelle (CEC). Au 30 avril 2015, l'ECDC rapportait, sur la même période, 8 cas d'infections invasives à <i>Mycobacterium chimaera</i> aux Pays-Bas, en Allemagne et en Suisse. Des investigations sont en cours au niveau européen pour identifier un éventuel mécanisme commun de contamination pour les cas d'infection à <i>M. chimaera</i>.</p> <p>Les endocardites infectieuses et les infections sur prothèses cardiovasculaires à mycobactéries atypiques sont des complications rares mais non exceptionnelles de la chirurgie cardiovasculaire. Elles sont généralement diagnostiquées plusieurs mois, voire plusieurs années, après l'intervention. Selon les données de la littérature, le mécanisme n'est pas univoque : contamination de la prothèse avant l'implantation ou dans le contexte péri-opératoire.</p> <p>Afin de réaliser une recherche prospective active de nouveaux cas, nous attirons votre attention sur la nécessité d'évoquer ce diagnostic devant toute endocardite infectieuse ou infection de prothèse « sans germe identifié » survenant après chirurgie cardio-vasculaire réalisée sous circulation extra corporelle (CEC).</p> <p>Dans ces cas-là, nous vous recommandons d'ajouter les mycobactéries à la liste des micro-organismes recherchés en seconde intention, afin de guider les investigations biologiques complémentaires conduites par le laboratoire de microbiologie.</p> <p>Dès la confirmation du diagnostic :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• informer le responsable de l'EOH de votre établissement ;</li><li>• signaler le cas à l'ARS et au CCLin via le signalement des infections nosocomiales (e-SIN).</li></ul> <p style="text-align: center;">CE MESSAGE COMPORTE 2 PAGES – Pour toute question, contactez votre ARS</p> <p style="text-align: right;">page 1 sur 2</p>	

Des recommandations de bonnes pratiques en matière d'hygiène seront diffusées, le cas échéant, au fur et à mesure de l'avancée des investigations. D'ores et déjà, nous rappelons qu'il est nécessaire de respecter les recommandations des fabricants des dispositifs médicaux utilisés pour cette chirurgie.

Le protocole d'une enquête rétrospective à la recherche de cas « d'endocardite infectieuse ou d'infection sur prothèse vasculaire à *Mycobacterium chimaera* survenant après chirurgie cardiovasculaire avec CEC », est en cours de finalisation. L'InVS le transmettra prochainement aux services de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire pratiquant des actes avec CEC.

Pr. Benoît Vallet

Directeur général de la santé

M. Jean Debeaupuis

Directeur général de l'offre de soins

CE MESSAGE COMPORTE 2 PAGES – Pour toute question, contactez votre ARS

page 2 sur 2

**Annexe 5 : Caractéristiques des cas confirmé d'infection à *M. chimaera* post-chirurgie cardiaque, ANSP, CNR-MyRMA, 2015**

ES	Patient	Date de l'acte chirurgical avec CEC	Type d'acte chirurgical avec CEC	Implantation ou changement de prothèse valvulaire cardiaque	Infection	Atteintes extra cardiaque	Date du prélèvement	Support d'identification de la bactérie	Date d'identification de la bactérie	Fabricant générateur CEC	Décès du patient	Commentaires
ES E (dpt 13)	Homme 64 ans	<b>04/2012</b>	Dissection aortique traitée par remplacement de l'aorte ascendante et crosse de l'aorte	OUI prothèse biologique	Infection sur greffe vasculaire	OUI : spondylodiscite	08/2014 (4 prélèvements)	Hémoculture Biopsies vertébrales	<b>08/2014</b>	Fabricant « S » Et Fabricant « M »	NON	<i>M. chimaera</i>
ES F (dpt 75)	Homme 53 ans	<b>02/2009</b> <b>10/2010</b>	Dilatation de l'aorte ascendante traitée par valve mécanique (puis biologique dans une seconde opération) et remplacement aorte par tube Dacron.	OUI prothèse mécanique puis biologique	Endocardite	OUI : Dissémination granulomateuse (hépatosplénique, rénale, musculaire et oculaire)	08/2012	Hémoculture	<b>09/2012</b>	ND	OUI, 10/2012	Initialement identifié comme <i>M. intracellulare</i> et finalement confirmé comme <i>M. chimaera</i> par le CNR-MyRMA

## LA VEILLE SANITAIRE DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTE FRANÇAIS : APPORT DU SIGNALEMENT DES INFECTIONS NOSOCOMIALES

### HEALTH SURVEILLANCE IN HEALTHCARE FACILITIES: CONTRIBUTION OF THE HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTION EARLY WARNING AND RESPONSE SYSTEM

---

**Résumé :** Avant 2001, ni les professionnels de santé ni les autorités sanitaires ne disposaient d'un système d'alerte efficace, permettant de détecter rapidement des infections nosocomiales (IN) inhabituelles, et de vérifier, si nécessaire, que les mesures correctives aient été mises en place. Le décret du 26 juillet 2001 a rendu obligatoire, pour tout établissement de santé, le signalement de la survenue de toute IN répondant à certains critères. Il définit la nature des IN soumises à signalement, les conditions de recueil des informations et les modalités de leur signalement. L'objectif de ce travail est d'illustrer l'apport du signalement externe des IN dans la veille sanitaire en établissement de santé, à travers trois exemples concrets. L'analyse des signalements des épisodes impliquant des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques, émergentes (entérobactéries productrices de carbapénémases et entérocoques résistants aux glycopeptides) en France a permis de montrer l'apport du signalement dans la détection et la gestion de ces émergences. Aussi, la gestion d'une alerte européenne lancée par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (infections à *Mycobacterium chimaera* potentiellement associées à des générateurs thermiques de circulation extracorporelle en service de chirurgie cardiaque) a révélé la nécessité de disposer d'un tel système pour répondre efficacement par des mesures de prévention et de gestion adaptées à de telles alertes. Ces exemples présentent également l'intérêt du signalement dans l'élaboration de nouvelles recommandations permettant de progresser régulièrement dans la lutte contre les IN et l'antibiorésistance. Le signalement des IN est un outil simple, flexible et efficace pour la maîtrise des épisodes infectieux en établissement de santé. A ce jour, il reste le meilleur garant de la détection et du contrôle des émergences à l'hôpital.

---

**Abstract:** Prior to 2001, neither health professionals nor the health authorities did not have an effective early warning system to quickly detect unusual nosocomial infections (NI), and to check the implantation of corrective measures. Since the decree of 2001, reporting the occurrence of any NI that meets some criteria is mandatory. The objective of this work is to illustrate the contribution of IN early warning and response system in health surveillance, through three examples. The analysis of reported episodes involving emerging highly antibiotic-resistant bacteria (carbapenemase-producing enterobacteriaceae and glycopeptides-resistant enterococci) in France has shown the contribution of the alert in the detection and management of these emergences. Also, managing a European alert launched by the European Centre for Prevention and Control of Diseases (*Mycobacterium chimaera* potentially associated with thermal generators extracorporeal circulation in cardiac surgery) revealed the need of this kind of system to respond effectively through prevention and management measures adapted to such episodes. These examples also show the interest of this reporting in the development of new recommendations to succeed in the fight against NI and antimicrobial resistance. The healthcare-associated infection early warning and response system is a simple, flexible and effective tool for the control of infectious episodes in health care facilities. To date, it remains the best guarantee for the detection and control of emergences in the hospital.

---

**DISCIPLINE administrative :** Pharmacie et Santé publique

---

**MOTS-CLES :** signalement, veille sanitaire, infections nosocomiales, résistance aux antibiotiques

---

**UFR :** Faculté des Sciences Pharmaceutiques. 35, chemin des maraîchers, 31062 Toulouse Cedex 09

---

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Bruno Coignard