HAL open science

Dépistage des bactéries multirésistantes (BMR) et hautement résistantes émergentes (BHRe) aux antibiotiques en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Eolia Brissot, Alban Villate, Tamim Alsuliman, David Beauvais, Agnès Bonnin, Jean-Baptiste Mear, Laetitia Souchet, Ibrahim Yakoub-Agha, Ali Bazarbachi

To cite this version:

Eolia Brissot, Alban Villate, Tamim Alsuliman, David Beauvais, Agnès Bonnin, et al.. Dépistage des bactéries multirésistantes (BMR) et hautement résistantes émergentes (BHRe) aux antibiotiques en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bulletin du Cancer, 2020, 107, pp.S7 - S11. 10.1016/j.bulcan.2019.09.006 . hal-03489355

HAL Id: hal-03489355

https://hal.science/hal-03489355

Submitted on 7 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455119303492
Manuscript_35aab8b4fab02ad7999826f6ee6e7078

Dépistage des Bactéries multirésistantes (BMR) et hautement résistantes émergentes (BHRe) aux antibiotiques en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Multidrug-resistant bacteria detection in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)

Eolia Brissot[1]*, Alban Villate[2], Tamim Alsuliman[1], David Beauvais[3], Agnès Bonnin[1], Jean-Baptiste Mear [4], Laetitia Souchet[5], Ibrahim Yakoub-Agha[3], Ali Bazarbachi[6]

1. Sorbonne Université, service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire, Hôpital Saint-Antoine, INSERM, UMRs 938, 75 012, Paris, France
2. Service d'hématologie clinique, CHRU de Tours, Tours, France. Alban.villate@gmail.com
3. CHU de Lille, LIRIC, INSERM U995, Université de Lille, 59000 Lille, France.
4. Service d'hématologie clinique, CHRU de Rennes, Rennes, France.
5. Sorbonne Université, service d'hématologie clinique, Hôpital La Pitié-Salpétrière, 75 013, Paris, France.
6. Department of internal medicine, American University of Beirut, Beyrouth, Liban.

* Auteur correspondant: Eolia Brissot
Sorbonne Université, Service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire, Hôpital Saint-Antoine, INSERM, UMRs 938, 75 012, Paris, France
e-mail : eolia.brissot@aphp.fr

© 2019 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Résumé

Les ateliers d'harmonisations de la société francophone de greffe de moelle et thérapie cellulaire (SFGM-TC) ont pour but d'établir des recommandations pratiques établies d'une part à partir des données de la littérature et des recommandations internationales et d'autre part par consensus en l'absence de données formellement prouvées. Nous abordons le dépistage des bactéries multirésistantes (BMR) et hautement résistantes émergentes (BHRe) aux antibiotiques chez le patient d'hématologie

Mots clés : hématologie, BMR, BHRe

Abstract

The Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) organizes annual workshops in the attempt to harmonize clinical practices among different francophone transplantation centers. Here we report our recommendations regarding detection of the multidrug-resistant bacteria in hematology.

Keywords : Allogeneic stem cell transplantation; multidrug-resistant bacteria

Méthode suivie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC (1).

Etat actuel de la question

définitions

Une BMR ou BHRe est une bactérie qui ne reste sensible qu'à un nombre limité d'antibiotiques, par des mécanismes de résistances acquises, et qui a un fort potentiel endémique.

Les BHRe regroupent les bactéries commensales du tube digestif capable de transférer leur résistance et qui ont à l'heure actuelle provoquée des épidémies localisées ou des cas isolés.

- les BMR « classiques » sont :

    - *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)

    - entérobactérie productrice d'une bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE)

- entérobactérie productrice d'une céphalosporinase plasmidique

- *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant aux antibiotiques

- *Acinetobacter baumannii* résistant à l'Imipénème (ABRI)

- *Enterococcus faecalis résistant aux glycopeptides*

- les BHRe sont :

- *Entérococcus faecium* résistant aux glycopeptides (ERG)

- Entérobactérie productrice de carbapénèmase (EPC)

- Entérobactéries résistantes à la colistine porteuses du gène mcr-1 (2)

Le réservoir est le patient infecté ou colonisé ainsi que son environnement. La transmission se fait essentiellement par les mains des acteurs des soins.

Un Patient « contact » est un patient qui a été pris en charge par la même équipe paramédicale qu'un autre patient porteur de BHRe.

En raison de leur fréquence élevée, de leur potentiel pathogène se traduisant par une morbidité, mortalité et des coûts accrus, de leur caractère commensal qui expose au risque de diffusion, de leur caractère clonal ou du caractère aisément transférable des mécanismes de résistance impliqués, les BMR font l'objet d'un programme national de surveillance.

La particularité de l'épidémiologie bactériologique est sa grande variabilité entre différents pays et même entre hôpitaux d'un même pays. Les dernières données épidémiologiques en France en 2016 par le Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (BMR-RAISIN) (3) montrent :

- Une diminution de l'incidence des SARM de 62 % depuis 2002 et de 70 % spécifiquement en réanimation, en faveur de la politique de lutte contre la transmission croisée.

- Une multiplication par 4 des EBLSE depuis 2002 (443 %) avec une proportion de l'espèce *Escherichia coli* au sein des EBLSE qui a augmenté de 19 à 58 %. Il a été noté le risque d'émergence de nouvelles souches résistantes.

- L'incidence des BHRe en France reste faible pour le moment par rapport aux autres pays européens (4).

Quelle stratégie de dépistage et de gestion du risque est recommandée ? (5-7)

En dehors des situations épidémiques, les recommandations nationales de dépistage BMR dans les établissements de santé en France sont :

- Dépistage SARM par écouvillonnage nasal, uniquement dans certains cas (unités de soins intensifs, réanimation)
- Dépistage BLSE par écouvillonnage rectal (réanimation)
- Applications des précautions complémentaires contact dès l'admission d'un patient connu BMR/BHRe avec nouveau dépistage à l'entrée du patient.
- Dépistage systématique pour patients rapatriés ou avec un antécédent d'hospitalisation à l'étranger.

En situation épidémique ;

- Les précautions sont appliquées en concertation avec les équipes opérationnelles d'hygiène.

Aucune recommandation spécifique à l'hématologie et particulièrement à l'allogreffe n'a été publiée. Cet atelier vise à évaluer l'intérêt d'un dépistage BMR/BHRe dans cette population. La stratégie de prise en charge des patients infectés à BMR/BHRe ne fera pas l'objet de cet atelier.

Le patient d'hématologie est particulièrement à risque d'être porteur d'une BMR/BHRe

Les patients d'hématologie sont à risque élevé d'infection à Bacilles gram négatifs (BGN) de par la toxicité digestive des conditionnements de chimiothérapie, la période d'aplasie prolongée et enfin l'immunodépression induite par l'allogreffe en particulier mais aussi les nouvelles thérapies ciblées. Devant la difficulté d'une documentation bactériologique en situation de neutropénie, la stratégie antibiotique reste empirique et probabiliste selon les recommandations internationales et adaptée à l'écologie locale (8).

Les données du RAISIN-BMR montrent que l'hématologie reste le troisième secteur de soins en termes de pression de sélection après l'infectiologie et la réanimation liée à l'utilisation d'une antibiothérapie à large spectre. Une revue de la littérature ainsi qu'un questionnaire des centres participant à l'ECIL 4 a montré une augmentation croissante des EBLSE, d'EPC et de BGN résistant aux aminosides ; des taux de résistance élevés avec pour plus de 10 % des

centres de l'ECIL un taux d'EBLSE > 75 %. Il faut cependant noter une très grande variabilité géographique (9).

Chez les patients allogreffés, l'émergence des BMR, et en particulier des bactériémies à EBLSE commensales du tube digestif, est un facteur indépendant de mortalité (10, 11). Par ailleurs, une infection à EBLSE associée à une antibiothérapie de première ligne empirique inappropriée est un facteur indépendant de mortalité chez ces patients (12).

L'allogreffe induit un dysbiose au niveau du microbiote intestinal (13) par la destruction des cellules souches épithéliales du tube digestif par le conditionnement, de différentes populations bactériennes par l'utilisation d'antibiotiques à large spectre et l'adjonction d'immunosuppresseurs.

Impact clinique de la colonisation sur la mortalité non liée à la rechute et la réaction du greffon contre l'hôte (GVH)

Une étude monocentrique polonaise a analysé rétrospectivement le devenir de 107 patients consécutifs allogreffés pour lesquels un dépistage systématique était réalisé (14). Trente et un pour cent des patients étaient colonisés par une BMR/BHRe à l'admission. Ces patients avaient plus de bactériémies (48 % vs 24 %), une mortalité non liée à la rechute à deux ans plus élevée (42 % vs 11 %) et une incidence de GVH notamment digestive plus élevée (33 % vs 13,5 %). Il faut cependant noter que l'incidence des BHRe était particulièrement importante dans cette cohorte, ce qui ne reflète pas l'écologie bactérienne actuelle dans les structures de soins en France.

Une autre étude allemande a évalué la clairance de la colonisation BMR au cours des six mois post-allogreffe montrant une moindre survie globale à 2 ans chez les patients encore colonisés (40 % versus 80 %) (15).

Impact du portage sur les bactériémies à BMR

Le portage BMR serait prédictif de la bactériémie selon les études dans 10 à 33 % des cas (16-19). Une étude de l'EBMT en 2012 a évalué prospectivement 655 épisodes de bactériémies à BGN pour 591 patients dans les six mois post-greffe dont 60,9 % d'allogreffés (20). Plus de 18 % des BGN isolés étaient résistants aux carbapénèmes et 35 % étaient BMR. Comparé à l'autogreffe, les allogreffés avaient des taux plus élevés de résistance aux fluoroquinolones (55,6 % vs 41,4 %), aux carbapénèmes (23,7 % vs 8,9 %) et de bactériémies BMR (43,7 % vs 20,2 %).

Recommandations : Quelle stratégie de gestion du risque de BMR/BHRe en hématologie intensive ? (Tableau 1)

Les options thérapeutiques limitées et l'impact péjoratif des bactériémies à BMR/BHRe chez les patients d'hématologie et particulièrement allogreffés soulignent la nécessité d'une stratégie préventive.

Le premier objectif dans tout service de soin reste l'application stricte des précautions standard auxquelles s'ajoutent les règles propres aux secteurs protégés d'hématologie intensive.

La surveillance active par le dépistage systématique des patients à haut risque de BMR n'a pas été évaluée de façon robuste chez nos patients. Le dépistage permet de repérer les émergences de BHRe au plus tôt mais avec un coût conséquent. L'écouvillonnage rectal est majoritairement réalisé par les équipes soignantes mais est parfois laissé à la réalisation du patient. Un simple écouvillon de la marge anale ne suffit pas et nécessite normalement d'aller jusqu'au rectum. Devant la nécessité d'un échantillon valable et la fragilité des muqueuses en phase neutropénique, il est possible de faire un écouvillonnage par trempage dans les selles avec la même efficacité de dépistage.

Le dépistage peut s'avérer également inefficace pour détecter un portage à *Pseudomonas aeruginosa* (21).

Devant la prévalence digestive des BMR, la décolonisation digestive a été longtemps envisagée pour limiter le risque de développer une infection à BMR chez les patients colonisés. La plus importante cohorte avait atteint un taux d'éradication maximum de 50 % dont 16 % avait déjà développé une résistance à l'antibiotique oral utilisé (22). Dans une étude rétrospective, 15 patients allogreffés et porteurs d'une *Klebsiella pneumoniae* résistante aux carbapénèmes ont reçu une décontamination orale par Gentamicine n'empêchant pas la survenue d'une bactériémie à ce germe chez huit d'entre eux (23).

Enfin, les bactériémies BMR sont souvent résistantes à la première ligne d'antibiothérapie probabiliste instaurée en cas de neutropénie fébrile. L'intérêt du dépistage est de pouvoir adapter la première ligne d'antibiothérapie afin de couvrir la BMR dépistée. Cette adaptation permettrait une réduction significative de la mortalité comme le montre une étude italienne chez des colonisés à *Klebsiella pneumoniae* résistante aux carbapénèmes (10). Cette politique

de gestion antibiotique doit suivre les recommandations de l'ECIL-4 (8, 24). La bonne gestion multidisciplinaire des antibiotiques en étroite collaboration avec les laboratoires de microbiologie et les infectiologues permet également de réduire la mortalité (25).

Les recommandations sont synthétisées dans le Tableau 1.

Questions résiduelles :

- place nouvelles techniques permettant un rendu plus rapide des résultats des cultures et des antibiogrammes par PCR multiplex en temps réel passant de 24-72h à 2h

- place de la transplantation du microbiote fécal dans la décolonisation des patients porteurs de BMR/BHRe

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs ne déclarent pas de lien d'intérêts.

Remerciements

La SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leurs soutiens financiers qui ont permis la réussite de cette neuvième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : ASTELLAS, BIOTEST, CELGENE, GILEAD, JAZZPHARMACEUTICAL, KEOCYT, MACOPHARMA, MALLINCKRODT THERAKOS, MSD FRANCE, NEOVII, NOVARTIS, OCTAPHARMA, PFIZER, SANOFI.

Références

1. Tipton R, Yakoub-Agha I. [How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers]. Bulletin du cancer. 2016;103(11S):S193-S7.

2. https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=576.

3. Arnaud I JV. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin : résultats 2016. Saint-Maurice. Santé publique France, 2017 106 p.

4. 2018. Available at: https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017. (Accessed: 8th January 2019)

5. http://www.ecil-leukaemia.com/telechargements/ECIL%207%20CMV%20final%20slides.pdf.

6. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. HCSP (2010).

7. Prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe) Prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautement Résistantes. HCSP (2010).

8. Orasch C, Averbuch D, Mikulska M, Cordonnier C, Livermore DM, Gyssens IC, et al. Discontinuation of empirical antibiotic therapy in neutropenic leukaemia patients with fever of unknown origin is ethical. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2015;21(3):e25-7.

9. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. The Journal of infection. 2014;68(4):321-31.

10. Girmenia C, Rossolini GM, Piciocchi A, Bertaina A, Pisapia G, Pastore D, et al. Infections by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy. Bone Marrow Transplant. 2015;50(2):282-8.

11. Scheich S, Koenig R, Wilke AC, Lindner S, Reinheimer C, Wichelhaus TA, et al. Stenotrophomonas maltophilia colonization during allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with impaired survival. PLoS One. 2018;13(7):e0201169.

12. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martinez JA, Munoz A, et al. Analysis of 4758 Escherichia coli bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2009;63(3):568-74.

13. Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, Ubeda C, Goldberg J, Gobourne A, et al. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2012;55(7):905-14.

14. Bilinski J, Robak K, Peric Z, Marchel H, Karakulska-Prystupiuk E, Halaburda K, et al. Impact of Gut Colonization by Antibiotic-Resistant Bacteria on the Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective, Single-Center Study. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(6):1087-93.

15. Heidenreich D, Kreil S, Nolte F, Hofmann WK, Miethke T, Klein SA. Multidrug-resistant organisms in allogeneic hematopoietic cell transplantation. Eur J Haematol. 2017;98(5):485-92.

16. Scheich S, Weber S, Reinheimer C, Wichelhaus TA, Hogardt M, Kempf VAJ, et al. Bloodstream infections with gram-negative organisms and the impact of multidrug resistance in patients with hematological malignancies. Ann Hematol. 2018;97(11):2225-34.

17. Giannella M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2014;20(12):1357-62.

18. Giacobbe DR, Del Bono V, Bruzzi P, Corcione S, Giannella M, Marchese A, et al. Previous bloodstream infections due to other pathogens as predictors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteraemia in colonized patients: results from a retrospective multicentre study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36(4):663-9.

19. Cornejo-Juarez P, Suarez-Cuenca JA, Volkow-Fernandez P, Silva-Sanchez J, Barrios-Camacho H, Najera-Leon E, et al. Fecal ESBL Escherichia coli carriage as a risk factor for bacteremia in patients with hematological malignancies. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2016;24(1):253-9.

20. Averbuch D, Tridello G, Hoek J, Mikulska M, Akan H, Yanez San Segundo L, et al. Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Rods Causing Bacteremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Intercontinental Prospective Study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group. Clin Infect Dis. 2017;65(11):1819-28.

21. Nesher L, Rolston KV, Shah DP, Tarrand JT, Mulanovich V, Ariza-Heredia EJ, et al. Fecal colonization and infection with Pseudomonas aeruginosa in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transpl Infect Dis. 2015;17(1):33-8.

22. Oren I, Sprecher H, Finkelstein R, Hadad S, Neuberger A, Hussein K, et al. Eradication of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae gastrointestinal colonization with nonabsorbable oral antibiotic treatment: A prospective controlled trial. Am J Infect Control. 2013;41(12):1167-72.

23. Zuckerman T, Benyamini N, Sprecher H, Fineman R, Finkelstein R, Rowe JM, et al. SCT in patients with carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae: a single center experience with oral gentamicin for the eradication of carrier state. Bone Marrow Transplant. 2011;46(9):1226-30.

24. Averbuch Dea. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance : summary of the 2011 4 th European Conference on Infections in Leukemia. 2011.

25. Rosa RG, Goldani LZ, dos Santos RP. Association between adherence to an antimicrobial stewardship program and mortality among hospitalised cancer patients with febrile neutropaenia: a prospective cohort study. BMC infectious diseases. 2014;14:286.

Tableau

1	Application stricte des précautions standards par les personnels soignants et les visiteurs
2	Pratiquer un dépistage BMR/BHRe (nasal et rectal) à l'admission puis une fois par semaine pendant l'aplasie.
3	Devant la fragilité des muqueuses digestives pendant l'aplasie, un écouvillonnage par trempage dans les selles est à privilégier.
4	En cas de colonisation BMR/BHRe, des précautions complémentaires obligatoires doivent être mises en place en accord avec les équipes opérationnelles d'hygiène.
5	En cas de colonisation BMR/BHRe, il est recommandé d'adapter la stratégie antibiotique empirique de première ligne à l'antibiogramme de la souche résistante, puis de désescalader dans un second temps si la bactérie identifiée est non résistante ou en absence de documentation.
6	La gestion des antibiotiques en situation de colonisation et/ou d'infection à BMR/BHRe doit faire l'objet d'une étroite coopération avec les équipes d'infectiologie, le laboratoire de microbiologie et le CLIN.
7	Une réévaluation de la politique de gestion des antibiotiques en hématologie intensive doit se faire régulièrement selon l'écologie locale et avec les équipes compétentes.

Tableau 1- Recommandations pour la stratégie de gestion du risque de BMR/BHRe en hématologie intensive