

Le dépistage des porteurs de bactéries multirésistantes : chez quels patients ?*

Screening for Multidrug Resistant Bacteria: For Which Patients?

C. Brun-Buisson

Reçu le 12 septembre 2014 ; accepté le 28 octobre 2014
© SRLF et Lavoisier SAS 2014

Résumé Le dépistage des bactéries multirésistantes (BMR) en réanimation fait l'objet de controverses persistantes, ravivées par l'arrivée de nouvelles menaces. Les recommandations disponibles sont discordantes. L'attitude vis-à-vis des BMR endémiques, en pratique le staphylocoque doré résistant à la méticilline (SARM) et les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (EBLSE), est de privilégier les précautions standard, de manière adaptée à l'épidémiologie de chacune des BMR concernées : hygiène des mains et décolonisation éventuelles des porteurs pour SARM, et attention particulière à la gestion des excréta pour EBLSE. Le dépistage (associé à l'isolement) des porteurs de ces BMR n'apporte pas de bénéfice par rapport à une bonne application des précautions standard. Le dépistage est en revanche justifié pour la maîtrise de la transmission croisée des BMR hautement résistantes émergentes (BHRe), c'est-à-dire en France les entérobactéries productrices de carbapénémases et les entérocoques résistants aux glycopeptides ainsi qu'en situation endémo-épidémique ou épidémique pour les autres BMR, notamment des EBLSE autres qu'*E. coli*. En réanimation, les *Acinetobacter* résistants aux carbapénèmes doivent être pris en charge de la même manière que les BHRe. Le volet complémentaire indispensable à la maîtrise de la diffusion hospitalière des BMR, notamment pour les bacilles à gram négatif, est l'usage prudent et raisonné des antibiotiques.

Mots clés Bactérie multirésistante · Dépistage · Isolement · Antibiotique · Décolonisation · Réanimation

C. Brun-Buisson (✉)

Service de réanimation médicale et unité de contrôle, épidémiologie et prévention de l'infection, GH Henri Mondor, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, et Université Paris-Est Créteil, 51, avenue de Lattre de Tassigny, F-94000 Créteil
e-mail : christian.brun-buisson@hmn.aphp.fr

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2015 dans la session : *Infections nosocomiales : les flores au centre du problème*.

Abstract Active surveillance screening (ASC) of patients hospitalized in intensive care units (ICU) or elsewhere searching for carriers of multidrug-resistant bacteria (MDRB) remains controversial. Available guidelines are discordant. Current French recommendations emphasize standard precautions as the principal control measure against endemic MDRB, complemented by specific measures according to the epidemiology of each species, i.e., possible decontamination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriers, and special attention to the handling of secretions and excreta for the extended-spectrum beta-lactamase producing *enterobacteriaceae* (ESBL-PE). In the current endemic setting which prevails in most European countries, screening and isolation of carriers of these two MDRB has no added benefit over optimal observance of standard precautions, in the absence of outbreak. Conversely, ASC is justified for the control of outbreaks and control of the highly-resistant bacteria which have recently emerged, and are still rarely encountered in most settings. In France, these highly-resistant bacteria include carbapenem-resistant *enterobacteriaceae* and glycopeptide-resistant enterococci. Carbapenem-resistant *Acinetobacter* warrant the same approach in the ICU. Infection control efforts to prevent cross-transmission must be complemented by a strict antimicrobial stewardship for optimal effectiveness of the control program.

Keywords Antibiotic resistance · Infection control · Active screening · Isolation · Decolonization · Intensive care

Introduction

Le dépistage du portage de bactéries multirésistantes (BMR) fait l'objet de controverses persistantes, notamment outre-Atlantique, et il existe des disparités importantes de pratique entre les pays et les centres au sein d'un même pays. Cependant, les recommandations récentes de divers organismes ou sociétés savantes permettent d'y voir plus clair.

La politique de dépistage est essentiellement fonction de l'épidémiologie générale d'une bactérie dans le milieu considéré, que ce soit à l'échelle du pays, d'une région, d'un établissement, d'un secteur d'activité. Elle est également fonction des objectifs recherchés et des conséquences pratiques que la positivité d'un dépistage entraîne.

En pratique, il n'y a pas de controverse à l'heure actuelle (en France ou en Europe) sur la nécessité d'un dépistage des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRé), suivi d'un isolement et d'un dépistage des contacts éventuels. En revanche, les controverses persistent pour ce qui concerne les BMR endémiques (notamment pour les *S. aureus* résistants à la pénicilline [SARM] et les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi ou EBLSE). Les attitudes sont fonction des bactéries concernées, de la situation épidémiologique locale et du contexte dans lequel elle survient. Dans ce cas, le dépistage des porteurs doit s'intégrer dans une politique globale de prévention de la transmission des BMR, dépendante des facteurs ci-dessus.

Définitions, limites, rationnel et objectifs du dépistage actif des porteurs de BMR

Les définitions utilisées pour définir des BMR varient largement suivant les études publiées. Heureusement, nous disposons maintenant d'une définition consensuelle et transatlantique [1], grâce à l'effort conjoint de rationalisation de la Société européenne de microbiologie et maladies infectieuses (ESCMID) et des experts des *Centers for Diseases Control* (CDC), et d'autres organismes ou sociétés savantes. Une BMR est ainsi définie comme une bactérie ayant acquis une résistance à au moins trois molécules de trois familles ou groupes d'antibiotiques différents auxquels elle est normalement sensible ; une exception consiste en la présence d'un seul marqueur-clé de résistance (d'ailleurs souvent, mais pas toujours associé à d'autres marqueurs) dont la signification clinique est majeure : c'est le cas de la seule résistance à la pénicilline chez les *S. aureus*, qui définit les SARM, ou de la résistance à la vancomycine chez les entérocoques, qui définit les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG). Les bactéries ayant une résistance « extensive » ne sont plus sensibles qu'à une ou deux molécules parmi les familles d'antibiotiques auxquelles elles sont normalement sensibles, tandis que les bactéries « pan-résistantes » sont résistantes à tous les antibiotiques habituellement actifs sur celles-ci.

Le dépistage des porteurs de BMR dans sa version traditionnelle est une technique relativement complexe qui se fait en plusieurs étapes, et qui a ses limites. Il nécessite la pratique de prélèvements à différents sites en fonction de la bactérie recherchée (Tableau 1), généralement par écouvillonnage, suivi de leur mise en culture sur un milieu approprié (habituellement des milieux sélectifs additionnés d'antibio-

Tableau 1 Sites de prélèvements recommandés pour la recherche de BMR par dépistage

BMR/Sites	Nasal	Cutané	Rectal/périnéal	Gorge
SARM	+		(+)*	
EBLSE			+	
ERG		+	+	
ABRI		+	+	+
EPC			+	

* Le dépistage périnéal est optionnel, mais augmente la sensibilité de la détection de SARM d'environ 20 %. SARM : *S. aureus* résistant à la pénicilline ; EBLSE : entérobactérie résistante aux β-lactamines à spectre élargi ; ERG : entérocoque résistants aux glycopeptides ; ABRI : *Acinetobacter* résistants à l'imipénème ; EPC : entérobactérie résistante aux carbapénèmes

tiques et chromogènes), pour suspecter la présence d'un ou plusieurs types de BMR. Cette suspicion doit être ensuite confirmée par la caractérisation de l'espèce et l'antibiogramme. Une alternative récente et qui permet d'accélérer l'obtention des résultats consiste à rechercher le(s) gènes de résistance par technique de *polymerase chain reaction* (PCR) directement à partir des prélèvements ou à partir des primo-colonies suspectes [2,3]. La limite des méthodes par culture est qu'elles ont toutes un seuil de détection que l'on peut estimer entre 10^2 et 10^3 bactéries (par échantillon testé), ce qui a conduit certains à proposer une étape préalable d'enrichissement afin d'accroître la concentration de bactéries dans l'échantillon et la sensibilité de détection du portage, mais à l'inconvénient important d'accroître encore le délai de réponse. Les techniques de biologie moléculaires n'échappent pas à cette limite du seuil de détection, mais fournissent une réponse beaucoup plus rapide. Elles se heurtent également à la multiplicité des gènes de résistance possibles, notamment parmi les bacilles à Gram négatif (BGN), et donc au nombre de tests individuels à réaliser si ceux-ci sont ciblés, et donc à un coût élevé. Elles ne peuvent détecter que certains gènes pour lesquels un test PCR a été commercialisé, à moins de recourir à des PCR multiplex « maison » permettant de détecter simultanément plusieurs caractères de résistance connus [4]. Elles ne permettent pas de détecter de nouveaux variants, problème qui se pose avec acuité chez les BGN pour les gènes de BLSE ou de carbapénémases dotés d'une grande plasticité. En revanche, lorsqu'un seul ou un très petit nombre de gènes sont a priori impliqués, comme pour les SARM ou les ERG, ces techniques sont très performantes et rapides. Il est possible que dans l'avenir de nouvelles méthodes, fondées sur la dégradation de tel ou tel antibiotique ciblé, par exemple les techniques de spectrométrie de masse utilisant une *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight* (MALDITOF) [5], viennent

supplanter ces techniques de biologie moléculaire, à condition de travailler sur quelques colonies suspectes, ou sur un échantillon prélevé en milieu normalement stérile, ce qui n'est pas le cas avec les prélèvements de dépistage.

Les implications pratiques principales de ces limites méthodologiques sont donc un délai de réponse qui peut être très long à l'échelle d'une hospitalisation en réanimation, et un défaut de sensibilité en cas de portage de bas niveau. En d'autres termes, l'absence de résultat positif d'un dépistage d'une BMR n'équivaut pas à l'absence de portage. Pour cette raison, il est fréquemment recommandé, notamment pour la recherche de BHRé chez les malades suspects ou contacts d'un cas, de répéter les dépistages, en particulier après exposition à des antibiotiques inactifs sur les bactéries recherchées, qui sensibilisent la recherche [6].

À côté des questions de méthodes microbiologiques, deux autres questions pratiques se posent à propos du dépistage des porteurs de BMR : la nature et le nombre de prélèvements à effectuer chez un malade donné, et son extension à l'ensemble des malades ou à l'inverse, son caractère ciblé à une population identifiée par la présence de facteurs de risque. La réponse à ces deux questions dépend de la BMR ciblée et du degré d'exhaustivité souhaité pour l'identification des porteurs.

Le dépistage des porteurs a pour objectif primaire d'identifier le « réservoir occulte » de BMR, dans le but de mettre en place des mesures de prévention renforcées (par rapport aux précautions standard) de la transmission de ces bactéries à d'autres patients, éventuellement assorties de mesures de décolonisation des porteurs [7]. La question du dépistage est donc indissociable des mesures de prévention de la transmission croisée, complémentaires aux « précautions standard », qui résultent de l'identification de malades porteurs. En pratique, il s'agit de mettre les patients concernés en « isolement » (c'est-à-dire en chambre seule) et d'appliquer les précautions complémentaires « contact » lors des soins qui leur sont prodigués, enfin d'y ajouter éventuellement des mesures de décolonisation. Les précautions standard consistent principalement en l'hygiène des mains et la protection de la contamination des soignants par le port de gants lors de pratiques de soins impliquant un contact avec du sang ou des liquides biologiques ; elles concernent également la bonne gestion des excréta permettant d'éviter la contamination des soignants et de l'environnement des patients ; en réanimation comme dans les autres services à haut risque infectieux, on doit y ajouter l'hébergement en chambre seule. Les précautions complémentaires « contact » ajoutent relativement peu de choses aux précautions standard : un usage plus large des blouses et des gants dans le but d'éviter la contamination des mains des personnels, et éventuellement de matériels de protection individuelle des soignants suivant les gestes pratiqués et les bactéries concernées. D'autres mesures d'isolement complémentaires peuvent s'ajouter aux précédentes

dans certains cas particuliers : regroupement (« cohorting ») des patients colonisés ou infectés dans un secteur dédié, avec mise à disposition de personnel dédié. Enfin, la décolonisation des porteurs est applicable pour certains germes.

Un objectif secondaire éventuellement pertinent du dépistage des porteurs colonisés par des BMR parmi les malades de réanimation est d'identifier les patients à risque d'infection ultérieure par ces bactéries, afin de mieux cibler le traitement lors de la survenue d'un syndrome infectieux chez les porteurs ainsi identifiés. Cet aspect, qui reste controversé, ne sera pas envisagé dans cette revue.

Les bactéries hautement résistantes émergentes (BHRé)

En France, on range dans cette catégorie deux espèces ou familles : les ERG et les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC), à l'exclusion d'autres espèces. Les raisons de ce choix sont liées à deux principaux facteurs : 1) il s'agit de mécanismes de résistance transférables encore très peu répandus dans notre pays (donc « émergents ») ; 2) ces mécanismes de résistance concernent des espèces commensales du tube digestif de l'homme, et sont donc susceptibles de se transmettre facilement à d'autres espèces commensales ou pathogènes au sein des flores humaines. L'absence de ce caractère commensal pour d'autres espèces, parfois également hautement résistantes ou même pan-résistantes (PDR) telle qu'*Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes (ABRI), explique que cette dernière n'ait pas été retenue dans cette catégorie, bien que les risques liés à la transmission et la diffusion en réanimation de telles souches multi-résistantes aux antibiotiques et leur maîtrise posent les mêmes difficultés de maîtrise qu'un ERG. Dans les milieux à haut risque tels que celui de la réanimation, l'approche doit être la même pour les ABRI que pour les ERG.

Les mécanismes de résistance concernés ont en réalité « émergé », il y a de nombreuses années, notamment pour les ERG [8] ; mais leur diffusion est restée jusqu'ici assez limitée dans notre pays, contrairement à d'autres. Le caractère émergent est donc une notion épidémiologique et populationnelle beaucoup plus qu'une notion microbiologique. Les ERG sont en fait maintenant assez largement répandus en Europe, où ils sont associés à des foyers épidémiques locaux ou régionaux et tendent à devenir endémiques, notamment au Portugal, au Royaume-Uni, en Italie [9]. En France, la plupart des cas sont sporadiques ou associés à de petits foyers épidémiques [10] ; cependant, plusieurs grandes épidémies régionales sont survenues depuis le début des années 2000, dont la maîtrise s'est avérée fort difficile du fait de la diffusion régionale liée aux transferts de patients colonisés d'un établissement à l'autre. Ce point illustre l'intérêt du dépistage des porteurs parmi les contacts des

cas identifiés en cas d'épidémie, afin de dépister les patients potentiellement à l'origine de cas secondaires après leur transfert dans un autre établissement, et surtout d'éviter le transfert de patients dont le statut n'est pas encore connu. En maintenant l'application des recommandations émises par le Haut Conseil de santé publique (HCSP) [6], le taux d'*Enterococcus faecium* (l'espèce la plus concernée) résistant à la vancomycine a pu être maintenu en France à moins de 1 %, malgré la survenue de ces bouffées épidémiques.

Le problème posé par les EPC est plus complexe et plus menaçant, d'une part parce que l'ensemble des entérobactéries peut être concerné, et d'autre part par la multiplicité des mécanismes de résistance possibles (NDM, KPC, Oxa-48 et ses variants, VIM...) [11-13]. Le risque est donc majeur que s'installent durablement ces résistances aux carbapénèmes – qui restent pour l'heure les seuls antibiotiques de recours face aux BGN multirésistants – parmi les espèces les plus fréquemment pathogènes chez l'homme. Plusieurs pays européens connaissent déjà une endémicité de ces souches (Grèce, Italie, Roumanie), ainsi que d'autres pays en dehors de l'Europe (Inde, Asie, Israël...). Une étude récente montre que dans ces pays, ces bactéries représentent déjà près de 50 % des cas de bactériémies nosocomiales en réanimation [14]. Ces considérations sont à la base des recommandations du HCSP [6], qui indiquent le dépistage de tous les patients ayant des antécédents récents d'hospitalisation dans les pays étrangers afin de dépister notamment les porteurs d'EPC ou d'ERG. Il n'est d'ailleurs pas rare que les malades porteurs soient colonisés par plusieurs espèces de BHRé (EPC + ERG), plusieurs mécanismes de résistance (EPC) et/ou un ABRI ainsi que fréquemment par des EBLSE. Cette association de mécanismes de résistance facilite le dépistage des porteurs, mais elle peut manquer, et dans ce cas, le dépistage peut être inopérant si des méthodes spécifiques ne sont pas utilisées.

La question est posée d'élargir le dépistage des porteurs au-delà des seuls malades ayant été hospitalisés dans l'année précédente à l'étranger, et ce pour plusieurs raisons. Une proportion croissante de l'ensemble des porteurs d'EPC détectés ne semble pas associée à un séjour hospitalier récent, ou apparaît « autochtone ». Il peut s'agir de patients résidant à l'étranger, ou bien d'origine étrangère mais résidant habituellement en France, avec des allers-retours dans leur pays d'origine, ou ayant des contacts fréquents avec d'autres ressortissants originaires de pays où les EPC sont déjà d'une grande fréquence. Il peut également s'agir de résidents français ayant eu un contact, méconnu ou non recherché, avec un porteur d'EPC en milieu de soins, mais qui émerge secondairement à l'occasion d'une hospitalisation ultérieure [15]. Enfin, la durée du portage chez un malade colonisé, estimée en moyenne à quelques mois [12], peut être extrêmement variable suivant les facteurs de risque propres au malade, et notamment l'exposition plus ou moins

répétée aux antibiotiques, facteur majeur de persistance du portage. Il est donc possible que des patients précédemment hospitalisés dans un pays à risque ou ayant été en contact avec un sujet porteur soient retrouvés colonisés au-delà d'une année après leur dernier séjour contaminant.

Les recommandations du HCSP sur la maîtrise de la diffusion des BHRé et des EPC en particulier distinguent à juste titre les situations dans lesquelles le porteur est dépisté et identifié dès l'admission à l'hôpital, placé d'emblée en précautions contact (cas habituel du malade rapatrié directement d'un hôpital étranger par exemple), de celui où le porteur n'a pas été identifié d'emblée, ou chez qui une souche d'EPC semble émerger d'un prélèvement clinique après plusieurs jours d'hospitalisation. Par ailleurs, elles tiennent compte du type d'unité dans laquelle l'événement survient et de la charge en soins, les services de réanimation étant bien entendu parmi les plus à risque, et d'ailleurs les plus touchés. En pratique, plus le délai entre l'admission et le repérage du cas est long, et plus le service est à risque, plus l'intensité des mesures de contrôle s'accroît. L'ensemble des « patients contact », c'est-à-dire pris en charge par la même équipe médicale et paramédicale pendant cette période d'incertitude doivent être repérés et dépistés. De plus, il est possible qu'un premier dépistage soit négatif chez un porteur, alors que des dépistages ultérieurs seront positifs, soit que le premier prélèvement soit techniquement insuffisant (il est préférable de faire la recherche sur des selles ou un écouvillon rectal « chargé »), soit que la densité du portage soit faible, en dessous du seuil de détection par les techniques de cultures habituelles. Un bon moyen de sensibiliser la recherche d'EPC est de réaliser le dépistage après quelques jours d'antibiothérapie, presque toujours inactive sur les EPC. Les techniques modernes de biologie moléculaire peuvent également aider à dépister les porteurs de faible niveau [16-18]. Appliquées directement sur les prélèvements de dépistage, elles permettent d'obtenir également une réponse très rapide, mais se heurtent à deux obstacles : leur coût élevé, et les éventuelles modifications de cible, les rendant incapables de détecter des mutants des plasmides impliqués. Il faudra donc les adapter au fur et à mesure de l'évolution de ces derniers.

En revanche, si le malade porteur a été repéré d'emblée, et que les mesures ad hoc ont été prises et leur application correcte, le dépistage peut être optionnel dans les secteurs à faible risque. Le dépistage des contacts est néanmoins recommandé dans les services à risque tels que la réanimation, sauf si du personnel dédié a pu être attribué au porteur suspecté d'emblée.

Ces précautions vis-à-vis des BHRé sont donc des précautions maximalistes (dépistage de tous les contacts, arrêt des transferts – donc souvent des admissions – regroupement des porteurs et personnel dédié dans les services à haut risque), dont la justification tient à la volonté de limiter l'expansion des EPC. De fait, l'application de ces mesures permet de

limiter grandement le nombre de cas groupés ainsi que le nombre de cas secondaires en cas d'épidémie [19].

Le même type de stratégie (isolement en chambre seule, dépistage des contacts, précautions contact) doit être appliqué en réanimation en présence de malade porteur d'ABRI, qu'il soit importé ou apparu « de novo ». De même que les ERG, les *Acinetobacter* multirésistants sont volontiers responsables d'épidémies importantes en réanimation, parfois très difficiles à maîtriser et prolongées [20,21]. Des épidémies régionales sont également survenues en France, débordant largement le cadre de la réanimation et ayant les mêmes caractéristiques que les épidémies d'ERG [22]. Dans les deux cas, la contamination de l'environnement joue un rôle important, voire majeur, bien plus que pour les EPC.

L'évolution de la situation épidémiologique nationale et internationale pourra faire modifier à l'avenir la stratégie appliquée devant un cas d'EPC. La plupart des pays européens ont cependant adopté des recommandations similaires à celles adoptées en France, et il est probable que celles-ci ne changent pas avant longtemps, sauf accroissement important du nombre de cas observés. Les recommandations récentes [23] de l'ESCMID ne divergent pas sensiblement de la stratégie adoptée en France.

Les BMR endémiques en 2015

Ceci concerne en France comme dans de nombreux pays d'Europe essentiellement les SARM et les EBLSE, espèces dont l'épidémiologie est bien différente et dont la problématique doit être envisagée séparément.

Les SARM

Les SARM sont apparus rapidement après l'introduction en thérapeutique de la pénicilline dans les années 1960 [24]. Depuis, ils ont connu une diffusion mondiale, et sont endémiques dans la plupart des pays, à l'exception notable des pays d'Europe du nord, où leur fréquence a été maintenue à des niveaux très faibles depuis plusieurs décennies [25,26], notamment grâce à l'application stricte d'une politique dite « *search and destroy* », similaire à celle vue dans le chapitre précédent à propos des BHR, le dépistage des porteurs de SARM étant généralement associé à des mesures de décolonisation des porteurs en vue d'éradiquer ce portage. Ceci est cohérent avec le fait que les SARM ont d'emblée été considérés dans ces pays comme des BMR « émergentes » qu'il fallait contrôler à tout prix, ce qui n'a pas été le cas dans la plupart des autres pays.

L'évolution des SARM a connu des variations importantes en Europe ces dernières années : après un accroissement important à la fin du siècle dernier et au début des années 2000, jusqu'à parfois 40 % des souches de *S. aureus* dans

certains pays d'Europe [27,28], une baisse régulière a été observée depuis le milieu de la décennie 2000. En France, cette baisse s'est produite parmi les premières dans les pays européens, à la suite de la mise en place de programmes de maîtrise, basés sur le dépistage et l'isolement des porteurs dans les services à haut risque, et la promotion des produits hydro-alcooliques pour l'hygiène des mains [28]. C'est au Royaume-Uni que les variations ont cependant été les plus importantes et les plus rapides, évolution à laquelle ont pu participer des substitutions de clones épidémiques [29].

Jusqu'à peu, il était impossible de déterminer la part respective du dépistage et application des précautions contact chez les porteurs et de l'amélioration de l'hygiène des mains dans les résultats observés sur l'évolution des taux de SARM, ces mesures étant simultanément ou successivement adoptées [28,30]. Les publications sur l'efficacité de telle ou telle mesure, dont le dépistage, consistaient pour la plupart en études observationnelles quasi expérimentales, comportant la prise de mesures conjointes ou successives, qui ne permettaient pas de définir le rôle respectif de chacune ou même d'une combinaison d'entre elles. Ainsi, les recommandations de 2006 du groupe d'experts des CDC pour la prévention des infections associées aux soins [30] concluaient qu'il était difficile de définir un ensemble de mesures d'efficacité prouvée (dont le dépistage), et que les mesures à appliquer devaient être fonction de l'analyse épidémiologique permettant de définir la nature et l'importance locale du problème spécifique posé par telle BMR, et de la nature des populations exposées. Plusieurs grandes études récentes sont cependant venues apporter des réponses à quelques questions et éclairer le débat.

Le débat sur l'intérêt du dépistage des porteurs de SARM a été relancé il y a quelques années par l'obligation du dépistage généralisé qui s'est alors imposée aux hôpitaux de certains états des États-Unis ou au Royaume-Uni [31]. Plusieurs travaux ont en effet suggéré l'intérêt d'un dépistage généralisé. L'étude de Robiseck et al. [32] est l'un des plus importants. Dans cette étude observationnelle quasi expérimentale conduite dans un groupement hospitalier réparti sur trois sites (850 lits au total), les auteurs ont comparé une première période contrôle de 12 mois à une seconde période de 12 mois pendant laquelle le dépistage suivi d'isolement des porteurs (et parfois leur décolonisation par mupirocine nasale et toilettes à la chlorhexidine) était limité au secteur de réanimation, puis à une troisième période de 21 mois où dépistage et décolonisation des porteurs étaient généralisés à l'ensemble de l'hôpital. Le critère de jugement était l'évolution du taux global d'infections à SARM acquises dans l'hôpital et dans les 30 jours suivant la sortie, qui a été réduit de 36 % [intervalle de confiance à 95 % (IC95) : - 65 % à + 10 %] durant la deuxième période, et de 70 % [-89 % à -20 %] dans la troisième période par rapport à la période contrôle. Le dépistage « ciblé » sur le secteur à risque semble avoir eu

une certaine efficacité, mais celle-ci était insuffisante pour modifier le taux global d'infection à SARM sur l'ensemble de l'hôpital, ce qui n'est pas très surprenant sur une durée relativement brève, compte tenu du fait que les lits de réanimation ne représentaient que 5 % des 850 lits de l'ensemble [32]. En revanche, la généralisation de cette stratégie a été associée à une réduction du taux d'infection. Deux éléments gênent l'interprétation des résultats de cette étude : l'introduction en troisième période d'une décolonisation plus ou moins systématique des porteurs, ainsi que d'un test moléculaire rapide non disponible dans les périodes précédentes.

Les études de type séquentiel menées en réanimation par le groupe de Genève sur l'intérêt de l'utilisation de techniques de biologie moléculaire pour le dépistage et la mise en précautions complémentaires des porteurs de SARM sont discordantes [3]. En effet, si l'utilisation de dépistage généralisé des porteurs de SARM par PCR, couplé à un isolement préemptif des malades considérés à risque est apparu efficace sur la prévention des infections à SARM acquises en réanimation médicale (risque relatif de 0,30), il s'est avéré totalement inefficace en réanimation chirurgicale (risque relatif de 1), pour des raisons inexplicables (mais l'observance des mesures de prévention n'était pas mesurée).

Plus récemment, deux études importantes sont venues ajouter à la confusion. L'étude de Jain et al. [33] menée dans 156 hôpitaux de l'administration des Vétérans aux États-Unis (« *VA-Study* ») est une étude de type séquentiel (« avant-après ») où les auteurs ont évalué l'efficacité d'un « *MRSA bundle* » comprenant le dépistage généralisé des patients à l'admission (en réanimation et hors réanimation) sur une durée de trois ans, et comparé le taux d'infections acquises durant le séjour à celui de la période préalable de deux ans sans dépistage systématique, mais évalué de manière rétrospective. L'intervention comportait dépistage des porteurs et application des précautions contact chez les porteurs connus, mais aussi un ensemble de mesures incluses dans un programme global de prévention, dont probablement des bundles de prévention des infections de cathéter et des pneumopathies. Les résultats de ce programme sont impressionnants, comportant une réduction rapide de plus de 60 % du taux global d'infections à SARM acquises en réanimation, certes en partant d'un taux franchement élevé (baisse de 1,5 à 0,5 infections pour 1000 journées d'hospitalisation [JH]) et de 45 % dans les autres catégories de service [33]. Ils restent cependant difficiles à interpréter concernant le rôle du dépistage et de l'isolement des porteurs, car le taux de transmission de SARM n'a été réduit que de moins de 20 % en réanimation dans la même période (de 3,0 à 2,5 pour 1000 JH), l'importance des mesures associées (dont une décolonisation possible des porteurs) n'a pas été évaluée, et enfin le dessin de l'étude n'autorise pas de conclusion ferme. Une modélisation effectuée secondairement à partir de ces données montrait que le dépistage et l'isolement

ne pouvait rendre compte que d'une fraction modeste (<20 %) de la réduction observée [34]. Les résultats de Jain et al. offrent une certaine similitude (en plus rapide), avec l'expérience de la maîtrise de la transmission croisée des SARM obtenue dans les hôpitaux de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris [28] : dans une première période où la prévalence était élevée, proche de celle observée dans les hôpitaux des Vétérans, le dépistage et l'isolement des porteurs en réanimation ont semblé avoir une certaine efficacité, et ce n'est que lorsqu'une campagne de promotion de l'hygiène des mains par les solutions hydro-alcooliques a été mise en place, que les taux de SARM ont progressivement baissé de manière régulière et substantielle, y compris hors de la réanimation.

L'étude de Huskins et al. (ou « *STAR-ICU* »), sponsorisée par le NIH aux États-Unis et publiée simultanément à la précédente [35] apparaît méthodologiquement beaucoup plus solide : il s'agit d'une étude randomisée en grappes, où 18 unités de réanimation étaient réparties en deux groupes de 8 et 10, après une période contrôle de neuf mois, l'un continuant à appliquer les précautions standard (avec cependant isolement des porteurs connus à partir des prélèvements cliniques ou antécédents), et l'autre appliquant le dépistage systématique et l'isolement de l'ensemble des porteurs. Les dépistages étaient effectués par PCR, mais adressés à un laboratoire central avec un délai de réponse de plusieurs jours ; dans l'attente, les patients étaient placés en isolement préemptif, comportant surtout l'usage généralisé des gants et éventuellement de blouses de protection. Cette étude n'a montré aucune différence du taux d'acquisition de SARM ou de VRE entre les deux groupes, avec même une légère tendance à une augmentation de ce taux dans le groupe « dépistage et isolement » ; il faut noter que le taux d'observance de l'hygiène des mains avant contact n'était que de 20 % à 40 %, dans les deux groupes et que l'usage généralisé des gants en tant que mesure de prévention de la transmission croisée de BMR est probablement une erreur conceptuelle [36]. Cette mesure est d'ailleurs déconseillée dans le guide pour la lutte contre la transmission des BMR élaboré par la Société française d'hygiène hospitalière (SF2H) en 2009 [7]. En y ajoutant le problème logistique lié au délai de retour des résultats des dépistages, le caractère négatif de cette étude ne surprend guère. Il faut en conclure que le dépistage (trop lent) et l'isolement de contact est inefficace en présence d'une observance notoirement insuffisante de l'hygiène des mains et d'un usage inapproprié des gants de protection. L'inefficacité du port systématique de gants et de blouses de protection a d'ailleurs été confirmée dans une étude plus récente de Harris et al. [37]. Les résultats de Huskins et al. [35] rejoignent ceux d'une étude de méthodologie similaire menée en Angleterre [38] à l'époque où les taux de SARM ne cessait de s'accroître dans ce pays : dans cette étude, le dépistage et l'isolement avec regroupement

(« cohorting ») des porteurs de SARM s'est avéré inefficace à réduire la transmission croisée ; mais l'observance moyenne de l'hygiène des mains n'était que de 21 %, malgré un ratio infirmière/patient proche de l'unité.

Enfin, deux études récentes sont venues porter un coup apparemment fatal au dépistage et à l'isolement systématique des porteurs de SARM (ou d'ERG). L'étude de Huang et al. [39] est une large étude randomisée en grappes (43 hôpitaux et 73 unités de réanimation) où trois stratégies de réduction de la transmission croisée des SARM sont comparées pendant 18 mois : une stratégie « standard » (23 unités), comportant le dépistage systématique à l'admission et l'isolement des porteurs de SARM identifiés à partir des prélèvements de dépistage ou cliniques ou encore antérieurement connus porteurs ; une stratégie de « décolonisation ciblée » (20 unités), où les porteurs identifiés comme précédemment font l'objet d'une décolonisation active par mupirocine nasale et toilettes quotidiennes à la chlorhexidine ; et une stratégie de « décolonisation systématique », où tous les malades font l'objet du même protocole de décolonisation, sans effectuer de dépistage. Dans ce troisième groupe, seuls les malades connus porteurs ou ayant des prélèvements cliniques positifs à SARM sont mis en précautions complémentaires contact et isolement. Le critère de jugement principal est le taux d'infections à SARM acquises en réanimation et les critères secondaires sont les bactériémies à SARM acquises ou de toutes étiologies. Chacun de ces trois groupes est comparé aux deux autres et à une période contrôle préalable de 12 mois où la stratégie de base est appliquée, avec isolement des porteurs connus de SARM à partir des prélèvements cliniques ou de dépistage ciblé. Sur le taux d'infections acquises à SARM, seul un effet modeste et non significatif (hazard ratio [HR] = 0,92 ; IC95 : 0,77 à 1,10) du dépistage généralisé et de l'isolement des porteurs par rapport à la période contrôle est obtenu. Le dépistage avec décolonisation ciblée des porteurs se montre en revanche efficace (HR = 0,75 ; IC95 : 0,63 à 0,89), mais c'est la stratégie de décolonisation généralisée sans dépistage qui apparaît la plus efficace (HR = 0,63 ; IC 95 : 0,52 à 0,75). Sur les bactériémies acquises à SARM, seule la stratégie 3 permet d'obtenir une baisse significative (HR = 0,72), les deux autres stratégies n'ayant aucun impact (HR = 1,23 dans les deux cas) ; en revanche, l'effet sur les bactériémies acquises de toutes causes est très similaire à celui observé sur les infections acquises à SARM (HR = 0,99, 0,78 et 0,56, respectivement pour les groupes 1, 2 et 3). Il faut noter que cette étude est conduite dans un contexte d'hyperendémie à SARM (taux d'infections à SARM acquises en réanimation variant en période contrôle de 4,3 à 3,4 cas pour 1000 JH), et il n'est pas certain que ses résultats soient transposables au contexte français actuel, où l'incidence d'infections à SARM acquises en réanimation est près de dix fois moins élevée (de l'ordre de 0,5 pour 1000 JH), après une baisse régulière

obtenue depuis plusieurs années, sans d'ailleurs que ces méthodes de décolonisation des porteurs ne soient appliquées. L'étude de Huang et al. [39] permet néanmoins de dire que même dans un contexte hyperendémique, le dépistage systématique des porteurs de SARM en réanimation n'apporte pas de bénéfice par rapport à un dépistage et un isolement ciblés sur les porteurs connus ou à risque.

L'étude MOSAR, sponsorisée par le sixième programme de recherche européen, est la dernière grande étude en date de cette série [40]. Menée dans 13 unités de réanimation réparties à travers l'Europe, elle comporte une étude séquentielle où l'apport d'un programme d'amélioration de l'observance de l'hygiène des mains est testé (sans dépistage et isolement) et une étude randomisée en grappes où l'apport éventuel supplémentaire du dépistage systématique (par PCR pour SARM et ERG) est testé. L'amélioration de l'observance de l'hygiène des mains (de 49 % à 77 % en moyenne) permet d'obtenir une réduction significative du taux d'acquisition de SARM en réanimation, plus modeste pour les ERG ; dans le contexte de cette observance élevée et maintenue à un taux élevé, le dépistage suivi d'isolement n'apporte pas de bénéfice supplémentaire, y compris lorsque l'on utilise des tests de biologie moléculaire avec un rendu rapide des résultats en quelques heures ; son utilisation est même plutôt associée dans ce contexte à un accroissement des taux d'acquisition par rapport à la période sans dépistage [40]. Cette étude répond donc à la question posée par Edmond et Wenzel [41] dans leur éditorial accompagnant la publication de celle de Huang et al. [39], intitulé « la fin du dépistage », s'interrogeant sur l'apport du dépistage dans le contexte d'une bonne observance des mesures de prévention « horizontales » des infections endémiques à BMR (hygiène des mains, décolonisation cutanée systématique). Dans ce contexte, la réponse est donc que cet apport est nul.

Les recommandations de la conférence d'experts de la SF2H en 2009 [7] étaient de limiter le dépistage des SARM à l'admission en réanimation aux malades à haut risque d'infection (à savoir les dialysés chroniques, les porteurs de cathéter central de longue durée, les greffés hépatiques) ou de ne le réaliser qu'en situation épidémique. Même si les services de réanimation restent les plus exposés du fait de leur recrutement, et conservent encore des taux globaux d'incidence de SARM (issus de tous prélèvements cliniques et quelle que soit la date d'isolement par rapport à l'admission) de l'ordre de 0,5 à 1 cas pour 1000 JH, une situation épidémique est très rare en France actuellement, l'incidence des SARM ayant régulièrement baissé depuis le début des années 2000, jusqu'à atteindre des niveaux proches de ceux observés dans les années 1970-80 [42]. Cette situation pourrait néanmoins évoluer avec l'expansion des SARM communautaires, dont la fréquence reste rare en France, mais est plus grande dans certains pays limitrophes. Les SARM communautaires porteurs de caractères de virulence

particuliers (leucocidine de Panton-Valentine, PVL) sont souvent responsables de petites épidémies et les sujets contacts (y compris de l'entourage) des malades atteints devraient faire l'objet d'un dépistage si un ou plusieurs cas surviennent en réanimation. En dehors de ces situations particulières, le dépistage de routine des SARM n'est plus recommandé en réanimation, comme ailleurs, pour autant que les précautions standard soient bien appliquées.

Les EBLSE et BGN multirésistants

Le problème posé par les EBLSE, prises comme archétype de la résistance chez les BGN, est bien différent de celui des SARM ou ERG, pour plusieurs raisons : a) il s'agit de résistances aisément transférables entre espèces et touchant l'ensemble des entérobactéries commensales de l'homme (et des animaux), et concerne donc de très nombreuses espèces (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, etc.), y compris des espèces pathogènes non commensales habituelles (comme les salmonelles), contrairement aux bactéries à Gram positif où une seule (voire deux) espèce pathogène est en pratique concernée (*S.aureus*, entérocoques) ; b) contrairement aux espèces à Gram positif, où les sources de transmission restent en pratique limitées à la population humaine (même si un portage est décrit chez les animaux pour SARM et ERG), de multiples sources de contamination sont possibles, compte tenu de la large dissémination de ces souches dans la population humaine, animale, et secondairement de l'environnement et des aliments [43,44] consommés par l'homme (d'origine animale ou végétale) ; c) compte tenu du réservoir humain (le tube digestif, où les entérobactéries sont fortement dominantes), le nombre de bactéries présentes chez un malade porteur dépasse de plusieurs logarithmes celui correspondant au portage de BMR à cocci Gram positif. Pour toutes ces raisons, l'ampleur de l'endémie à EBLSE dépasse actuellement largement celle des précédentes, ce qui peut faire différer l'approche des mesures de contrôle même si bien entendu, les indispensables mesures « de base » (précautions standard dont l'hygiène des mains) restent identiques.

Dans ce contexte, quelle est la place éventuelle du dépistage (et isolement) des porteurs d'EBLSE? Elle est probablement très limitée, y compris en réanimation, bien que l'on ne dispose pas d'études comparant directement le dépistage et l'isolement des porteurs d'EBLSE à l'absence de ceux-ci. On peut cependant noter que dans l'étude MOSAR [40], où l'ensemble des BMR (Gram positif et négatif) endémiques étaient ciblées, le dépistage et l'isolement des porteurs n'a pas permis de réduire le taux d'acquisition de colonisation par des EBLSE. Dans cette étude, le taux de colonisation (portage digestif) à l'admission en réanimation était de 6 à 8 % des admissions (probablement sous-estimé en raison du caractère strict de l'adjudication du portage à l'admission

en fonction du délai et du défaut de sensibilité des dépistages par culture) et le taux d'acquisition d'EBLSE de l'ordre de 1 % à 5 % des admis hospitalisés de plus de 48h. Les précautions standard bien observées ont permis de stabiliser le taux d'acquisition, mais l'adjonction du dépistage et de l'isolement n'ont pas accru cet effet. Cependant, Kaier et al. ont montré qu'une meilleure observance de l'hygiène des mains était associée à une réduction des taux d'acquisition d'EBLSE [45]. Deux autres facteurs sont probablement très importants pour la maîtrise de la diffusion des EBSLE : la maîtrise de l'antibiothérapie, qui favorise la sélection des souches résistantes dans le tube digestif [46-48], et les précautions renforcées pour la gestion des excréta ; ces deux aspects n'ont pas été évalués dans l'étude MOSAR [40]. En effet, une réduction de l'incidence des infections à EBLSE semble pouvoir être obtenue grâce à une adaptation des protocoles d'antibiothérapie, limitant l'usage des céphalosporines ou d'autres antibiotiques à large spectre inactifs sur les EBLSE ; le remplacement des céphalosporines par la pipéracilline-tazobactam semble avoir eu une efficacité en cas d'épidémie [49], mais n'est pas une solution viable à long terme.

En définitive, la gestion de l'endémie à EBLSE nécessite surtout l'hébergement des patients en chambre seule (mesure qui est en réalité une mesure de base, à intégrer aux précautions standard et qui devrait être possible pour tous les patients dans tous les services de réanimation), une bonne observance et de l'hygiène des mains et des précautions standard (incluant le port de gants pour la gestion des excréta et mise à disposition d'équipement et de lave-bassins individuels) et un usage raisonné et contrôlé des antibiotiques, réduisant l'exposition aux antibiotiques à large spectre. Les recommandations de la SF2H [7] dans ce domaine ne diffèrent pas de celles pour les SARM : le dépistage n'est recommandé en réanimation qu'en situation épidémique, ou « hyperendémique » non contrôlée, impliquant une espèce ou souche particulière, ces recommandations ne diffèrent pas de celles émises pour les autres secteurs de soins. Cependant, le HCSP a émis en 2010 des recommandations divergentes sur la maîtrise de l'épidémie à EBLSE [50], centrée sur la problématique des *E. coli* CTX-M15, dont il faut reconnaître que l'expansion mondiale est très préoccupante, s'agissant de l'espèce de BGN la plus fréquemment rencontrée en pathologie humaine. Outre les diverses mesures concernant les antibiotiques et le développement de la recherche, ce texte encourage au « dépistage systématique, en établissement de santé [de toutes catégories], d'une colonisation digestive chez les sujets contact des patients présentant une infection à *E. coli* BLSE » et d'« appliquer les précautions complémentaires contact à tous les patients infectés ou colonisés ». Cette recommandation est unique en Europe, diverge notablement des recommandations plus récentes de l'ESCMID [23] et n'est probablement pas appliquée, car en

pratique inapplicable. En réalité, plusieurs éléments vont à l'encontre de cette recommandation : a) le portage d'*E. coli* BLSE dans la population « saine » de la communauté n'est pas négligeable, que ce soit en France [51] ou ailleurs en Europe [52] ; il est d'ailleurs probablement sous-estimé du fait de la sensibilité des techniques utilisées, qui ne peuvent détecter un portage de bas niveau hors exposition aux antibiotiques ; b) s'agissant de la transmission croisée que l'on cherche à prévenir avec le dépistage et l'isolement des porteurs, celle-ci apparaît bien moins fréquentes avec les *E. coli* qu'avec les espèces « hospitalières » (*Klebsiella*, *Enterobacter*, et autres entérobactéries du groupe KES), lesquelles sont responsables des épidémies hospitalières documentées [53-56] ; c) l'entourage familial des patients porteurs d'*E. coli* BLSE est beaucoup plus fréquemment colonisé par les mêmes souches que leur parent, tandis que les soignants porteurs sont colonisés par des souches différentes, et la transmission croisée d'*E. coli* BLSE en milieu hospitalier est modeste, comparativement à celle se produisant en communauté [54]. Pour ces raisons, le dépistage et l'isolement des EBLSE peut se justifier, non pour les *E. coli* mais pour les espèces autres que *E. coli*, notamment dès lors qu'une situation épidémique est identifiée. Ceci est particulièrement vrai dans les secteurs à risque, tels que la réanimation, où l'incidence des EBLSE s'est accrue de manière importante ces dernières années ; dans les autres secteurs, il n'y a pas d'arguments disponibles pour recommander la même attitude.

Conclusions

Finalement, quels malades doit-on dépister en réanimation ? L'attitude que l'on peut recommander actuellement est proche des recommandations émises par le CDC en 2006 [30], complétées par celles de la SF2H de 2009 [7], et enfin du HCSP pour les BHRé [6] ; elle rejoint les très récentes recommandations de l'ESCMID [23].

À l'admission, il faut dépister tous les malades suspects de colonisation par BHRé, tels que définis par l'exposition à un « pays à risque », c'est-à-dire où celles-ci sont endémo-épidémiques ; ceci concerne les rapatriements directs, les antécédents (plus ou moins récents) d'hospitalisation ou le contact avec le milieu de soins à l'étranger, mais aussi les résidents français effectuant des voyages à l'étranger et susceptibles d'y avoir été en contact avec le milieu de soins. Les bactéries concernées sont les EPC, les ERG, auxquelles on ajoute les ABRI. Il est nécessaire de mettre en place un isolement préemptif pour tous ces malades suspects de portage de BHRé dans l'attente des résultats des dépistages (au mieux réalisé par PCR lorsque ce test est disponible), afin de limiter au maximum le nombre de sujets contacts exposés à une transmission croisée.

Pour les BMR endémiques (SARM et EBLSE principalement), un dépistage à l'admission n'est pas utile, sauf situation épidémiologique locale particulière dans l'environnement du service de réanimation. Le dépistage et l'isolement des porteurs des espèces du groupe KES à l'admission peut se discuter si la situation épidémiologique locale l'indique, a fortiori en cas d'épidémie. Les situations épidémiques ou hyper-endémiques non maîtrisées justifient un dépistage et un isolement des malades colonisés/infectés et des contacts ainsi identifiés porteurs. Ce dépistage devra être répété toutes les semaines jusqu'à la maîtrise de la situation.

Dans tous les cas, l'application stricte des précautions standard est le meilleur garant du succès, avec une attention particulière aux précautions prises lors de la gestion des excréta. De même que la maîtrise de l'antibiothérapie évitant les excès de prescriptions d'antibiotiques à large spectre, elles sont le pilier de la prévention. Le dépistage suivi d'isolement n'a souvent que l'intérêt de faire mieux appliquer les précautions standard, et peut être utile à cet égard, tout en tenant compte de ses inconvénients potentiels pour la qualité des soins aux patients [57].

Liens d'intérêts : C. Brun-Buisson est investigateur coordonnateur du projet MOSAR (FP-6 LHSP 37941)

Références

- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al (2012) Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 18:268–81
- Aldeyab MA, Kearney MP, Hughes CM, et al (2009) Can the use of a rapid polymerase chain screening method decrease the incidence of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *J Hosp Infect* 71:22–8
- Harbath S, Masuet-Aumatel C, Schrenzel J, et al (2006) Evaluation of rapid screening and pre-emptive contact isolation for detecting and controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critical care: an interventional cohort study. *Crit Care* 10:R25
- Gazin M, Paasch F, Goossens H, et al (2012) Current trends in culture-based and molecular detection of extended-spectrum-beta-lactamase-harboring and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 50:1140–6
- Patel R (2013) Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry in clinical microbiology. *Clin Infect Dis* 57:564–72
- Haut Conseil de la Santé Publique (2013) Recommandations pour la prévention de la transmission croisée des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRé). <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372>
- Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) (2009) Prévention de la transmission croisée: précautions complémentaires contact. http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_prevention-transmission-croisee-2009.pdf
- Leclercq R, Derlot E, Duval J, et al (1988) Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 319:157–61

9. European Centers for Disease Prevention and Control (2013) Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe, 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Surveillance Network (EARS-Net). ECDC, Stockholm, <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>
10. Fournier S, Brossier F, Fortineau N, et al (2012) Long-term control of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* at the scale of a large multihospital institution: a seven-year experience. *Euro Surveill* 17:pii:20229
11. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, et al (2013) Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis* 13:785–96
12. Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, et al (2010) Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect* 16:102–11
13. Nordmann P, Nass T, Poirel L (2011) Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 17:1791–8
14. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, et al (2012) Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. *Intensive Care Med* 38:1930–45
15. Institut de Veille Sanitaire (2014) Épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France. Situation épidémiologique du 14 mars 2014. Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice <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/Episodes-impliquant-des-enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-en-France.-Situation-epidemiologique-du-14-mars-2014>
16. Dortet L, Poirel L, Nordmann P (2014) Rapid detection of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae from urine using the ESBL NDP test. *J Clin Microbiol* 52:3701–6
17. Dortet L, Brechard L, Cuzon G, et al (2014) Strategy for rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 58:2441–5
18. Girlich D, Poirel L, Nordmann P (2013) Comparison of the SUPERCARBA, CHROMagar KPC, and Brilliance CRE screening media for detection of Enterobacteriaceae with reduced susceptibility to carbapenems. *Diagn Microbiol Infect Dis* 75:214–7
19. Fournier S, Monteil C, Lepointeur M, et al (2014) Long-term control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at the scale of a large French multihospital institution: a nine-year experience, France, 2004 to 2012. *Euro Surveill* 19:pii:20802
20. Landelle C, Legrand P, Lesprit P, et al (2013) Protracted outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* after intercontinental transfer of colonized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34:119–24
21. Tankovic J, Legrand P, de Gatines G, et al (1994) Characterisation of an hospital outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* by phenotypic and genotypic typing methods. *J Clin Microbiol* 32:2677–81
22. Naas T, Coignard B, Carbonne A, et al (2006) VEB-1 Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii*, France. *Emerg Infect Dis* 12:1214–22
23. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al (2014) ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 20 Suppl 1:1–55
24. Jevons MP (1961) « Celbenin »-resistant staphylococci. *Br Med J* 1:124–5
25. Rosdahl VT, Knudsen AM (1991) The decline of methicillin resistance among Danish *Staphylococcus aureus* strains. *Infect Control Hosp Epidemiol* 12:83–8
26. Wertheim HF, Vos MC, Boelens HA, et al (2004) Low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at hospital admission in the Netherlands: the value of search and destroy and restrictive antibiotic use. *J Hosp Infect* 56:321–5
27. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwartz C, et al (1994) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13:50–5
28. Jarlier V, Trystram D, Brun-Buisson C, et al (2010) Curbing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. *Arch Intern Med* 170:552–9
29. Ellington MJ, Hope R, Livermore DM, et al (2010) Decline of EMRSA-16 amongst methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing bacteraemias in the UK between 2001 and 2007. *J Antimicrob Chemother* 65:446–8
30. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al (2007) Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings, 2006. *Am J Infect Control* 35:S165–93
31. Weber SG, Huang SS, Oriola S, et al (2007) Legislative mandates for use of active surveillance cultures to screen for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: Position statement from the Joint SHEA and APIC Task Force. *Am J Infect Control* 35:73–85
32. Robicsek A, Beaumont JL, Paule SM, et al (2008) Universal surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 3 affiliated hospitals. *Ann Intern Med* 148:409–18
33. Jain R, Kralovic SM, Evans ME, et al (2011) Veterans Affairs initiative to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 364:1419–30
34. Gurieva T, Bootsma MC, Bonten MJ (2012) Successful Veterans Affairs initiative to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections revisited. *Clin Infect Dis* 54:1618–20
35. Huskins WC, Huckabee CM, O'Grady NP, et al (2011) Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med* 364:1407–18
36. Girou E, Chai SH, Oppein F, et al (2004) Misuse of gloves: the foundation for poor compliance with hand hygiene and potential for microbial transmission? *J Hosp Infect* 57:162–9
37. Harris AD, Pineles L, Belton B, et al (2013) Universal glove and gown use and acquisition of antibiotic-resistant bacteria in the ICU: a randomized trial. *JAMA* 310:1571–80
38. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, et al (2005) Isolation of patients in single rooms or cohorts to reduce spread of MRSA in intensive-care units: prospective two-centre study. *Lancet* 365:295–304
39. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al (2013) Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med* 368:2255–65
40. Derde LP, Cooper BS, Goossens H, et al (2014) Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. *Lancet Infect Dis* 14:31–9
41. Edmond MB, Wenzel RP (2013) Screening inpatients for MRSA—case closed. *N Engl J Med* 368:2314–5
42. Arnaud, I., Jarlier, V., Groupe de travail BMR-Raisin (2014) Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé Français: Données 2012. Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2014/Surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-francais>
43. Liebana E, Carattoli A, Coque TM, et al (2013) Public health risks of enterobacterial isolates producing extended-spectrum beta-lactamases or AmpC beta-lactamases in food and food-producing

- animals: an EU perspective of epidemiology, analytical methods, risk factors, and control options. *Clin Infect Dis* 56:1030–7
44. Frank C, Werber D, Cramer JP, et al (2011) Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med* 365:1771–80
 45. Kaier K, Frank U, Hagist C, et al (2009) The impact of antimicrobial drug consumption and alcohol-based hand rub use on the emergence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing strains: a time-series analysis. *J Antimicrob Chemother* 63:609–14
 46. Andreumont A, Brun-Buisson C, Struelens M (2001) Evaluating and predicting the ecologic impact of antibiotics. *Clin Microbiol Infect* 7:1–6
 47. Armand-Lefevre L, Angebault C, Barbier F, et al (2013) Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 57:1488–95
 48. Prevot M-H, Andreumont A, Sancho-Garnier H, et al (1986) Epidemiology of intestinal colonization by members of the family *Enterobacteriaceae* resistant to cefotaxime in a hematology-oncology unit. *Antimicrob Agents Chemother* 30:945–7
 49. Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, et al (1996) Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. *Clin Infect Dis* 23:118–24
 50. Haut Conseil de Santé Publique (2010) Recommandations relatives aux mesures à mettre en oeuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clef=162>
 51. Nicolas-Chanoine MH, Gruson C, Bialek-Davenet S, et al (2012) 10-Fold increase (2006–11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. *J Antimicrob Chemother* 68:562–8
 52. Reuland EA, Overdeest IT, Al Naiemi N, et al (2012) High prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae carriage in Dutch community patients with gastrointestinal complaints. *Clin Microbiol Infect* 19:542–9
 53. Harris AD, Kotetishvili M, Shurland S, et al (2007) How important is patient-to-patient transmission in extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* acquisition. *Am J Infect Control* 35:97–101
 54. Hilty M, Betsch BY, Bogli-Stuber K, et al (2012) Transmission dynamics of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. *Clin Infect Dis* 55:867–75
 55. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, et al (2006) Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. *Clin Infect Dis* 42:37–45
 56. Tängdén T, Cars O, Melhus A, et al (2010) Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M type extended spectrum betalactabases: a prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 54:3564–8
 57. Stelfox H, Bates D, Redelmeier D (2003) Safety of patients isolated for infection control. *JAMA* 290:1899–905