

# Politique de dépistage des BMR : quand et qui faut-il dépister ?

Gabriel Birgand<sup>a,\*</sup>, Jean-Christophe Lucet<sup>a</sup>

## RÉSUMÉ

L'épidémiologie bactérienne est maquée par l'émergence et l'accroissement de résistances aux antibiotiques. Après les *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et les entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre étendu devenue endémiques en France, la menace est maintenant représentée par les entérocoques résistants aux glycopeptides et les entérobactéries productrices de carbapénémases. Le dépistage doit tenir compte de cette situation épidémiologique avec des stratégies variables, qu'il s'agisse de cas sporadiques ou endémiques. Il est par ailleurs nécessaire de tenir compte du caractère commensal ou saprophyte et du mécanisme de résistance de l'espèce bactérienne. Les actions de préventions associées au dépistage peuvent être à visée individuelle comme la décolonisation, ou à visée collective comme les mesures de prévention de la transmission croisée plus ou moins strictes selon la bactérie ciblée. Le dépistage des bactéries multirésistantes (BMR) est restreint aux secteurs à risque comme les soins intensifs associés à des précautions complémentaires contacts. Il peut être étendu lors de situations épidémiques. Pour les bactéries hautement résistantes (BHR) sporadiques, le dépistage doit se focaliser sur les patients rapatriés ou hospitalisés dans l'année précédente à l'étranger avec des mesures strictes de contrôle et un dépistage extensif autour d'un cas. Des méthodes de dépistage rapide sont actuellement disponibles sur le marché mais ne prennent leur place qu'en cas de nécessité de prise de décision quant à la stratégie de maîtrise à adopter.

**Transmission croisée – stratégies de dépistage – bactéries multi-résistantes – précautions contact – entérobactéries BLSE – entérocoque résistant aux glycopeptides – *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline – entérobactéries productrices de carbapénémases.**

## 1. Introduction

La découverte des antibiotiques a longtemps fait croire que la bataille contre les infections d'origine bactérienne était gagnée. Malheureusement, le génie adaptatif des bactéries leur a permis de développer des résistances,

<sup>a</sup> Unité d'hygiène et de lutte contre l'infection nosocomiale (UHLIN)

Groupe hospitalier Bichat – Claude-Bernard (AP-HP)

46, rue Henri-Huchard

75877 Paris cedex 18

Université Paris VII Denis Diderot

\* Correspondance

gabriel.birgand@bch.aphp.fr

## SUMMARY

**Multi drug resistant organisms: when and who do we need to screened?**

The bacterial epidemiology is characterised by a constant increase of the antibiotic resistance. Metihicilline resistant *Staphylococcus aureus* and extended spectrum betalactamase producing Eterobacteriaceae have become endemic in France. Currently, the major threat is now represented by the emergence of glycopeptide resistant enterococci and carbapenemase producing enterobacteriaceae. The screening is a tool taking part of a strategy to prevent the spread of such organisms which needs to take in account the local epidemiology with different strategies function of sporadic of endemic circumstances. Thus, the analysis needs to include in the commensal or saprophytic characteristics and the resistance mechanism of species. Preventing measures associated to this screening could focus on individual issues mainly based on decontamination methods, or collective issues with the graduate measures to prevent cross transmission depending on the organism. The screening of multidrug resistant organisms should focus on high risk units as intensive care units, in association with contact precautions. Those measures could be extended in case of acute epidemic situation. For sporadic highly resistant organisms, the screening should focus on repatriated patients or patients hospitalized abroad in the previous year, with strict control measures associated to an extensive screening around a case. Rapid screening methods have been demonstrated to be only useful if a rapid decision need to be done for the control strategy to implement.

**Cross infection – screening strategies – multi drug resistance – contact precautions – ESBL *Enterobacteriaceae* – glycopeptide resistant *Enterococci* – meticilline resistant *Staphylococcus aureus* – carbapenemase producing**

favorisées par le mésusage des antibiotiques. Le rapport de force entre le développement de nouveaux antibiotiques et l'accumulation des résistances a fait naître des multirésistances définies par l'efficacité d'un nombre restreint d'antibiotiques. Les années 90 et le début des années 2000 ont été marqués par les préoccupations autour du *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)

article reçu le 28 janvier, accepté le 28 mars 2013

© 2013 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

et l'apparition de souches avec diminution de sensibilité ou même résistance à la vancomycine.

Parallèlement à cette situation, la résistance au sein des bacilles à Gram négatif (BGN) ne cessait de croître jusqu'à amener les membres de la Société américaine d'épidémiologie (SHEA) en 2009 à classer les BGN multirésistants comme la principale question d'actualité, avant le SARM et les infections à *Clostridium difficile* [1]. Face à ce phénomène, des molécules originales ont été mises sur le marché pour les infections à cocci à Gram positifs multirésistants. En revanche, aucune nouvelle famille antibiotique active contre les BGN n'a été mise sur le marché ces 25 dernières années.

Devant cette course entre le développement d'antibiotiques et l'émergence de résistance, les mesures de prévention de l'infection apparaissent comme un moyen de lutte déterminant pour préserver l'antibiothérapie. L'application des précautions standard pour tout patient et de précautions particulières pour ceux identifiés comme colonisés ou infectés permet de limiter la transmission croisée et de garder de faibles taux d'infections à germes résistants. Des méthodes de décontamination peuvent également prévenir l'infection. Ces méthodes ne sont envisageables qu'associées à une stratégie de dépistage.

Cette mise au point a pour objectif de définir les stratégies de dépistage des bactéries multi et hautement résistantes aux antibiotiques, les enjeux que ces dépistages représentent en fonction des micro-organismes et des secteurs de soins.

## 2. Quelles sont les menaces ?

Les menaces sont de trois ordres. Tout d'abord, les bactéries multirésistantes dites « classiques » : *Staphylococcus aureus* résistant à la pénicilline et entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE). Ces bactéries ont émergé dans les années 90 jusqu'à devenir endémiques dans les hôpitaux français.

D'autre part, les bactéries saprophytes telles que *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa* peuvent présenter des résistances à l'ensemble des antibiotiques disponibles avec de potentielles impasses thérapeutiques.

Enfin, les bactéries hautement résistantes (BHR) aux antibiotiques intégrant les entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) et les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) représentent une vraie menace infectieuse.

## 3. Les bonnes nouvelles : épidémiologie du SARM et des ERG

### 3.1. Le *Staphylococcus aureus* résistant à la pénicilline

L'épidémiologie du SARM est variable d'un pays à l'autre. À l'image des Pays-Bas, les pays qui ont adopté une stratégie de « search and destroy » ont gardé des taux très bas de SARM dans les structures hospitalières. Les autres pays ont vu leur taux de SARM augmenter. En France, les taux d'incidence sont passés de 0,40 patients pour 1 000 journées d'hospitalisation porteurs ou infectés

en 1990 à 0,56 en 1998 [2]. La tendance s'est infléchie à partir de 2002. Le réseau EARSS décrit une évolution des taux de SARM parmi les bactériémies à *S. aureus* de 34 % en 2001 à 20,1 % en 2011 [3]. D'autres études ont constaté la même tendance. Les enquêtes BMR-Raisin donnent des densités d'incidence de 0,79 SARM pour 1 000 journées d'hospitalisation en 2002 à 0,42 en 2010 parmi de larges cohortes d'établissements de santé français volontaires [4]. Cette réduction de la résistance a également été constatée en Autriche (12,1 % à 7,4 %), en Belgique (28,3 % à 20,5 %), en Irlande (42,5 % à 33,2 %) ou en Grande-Bretagne (46,8 % à 21,6 %) [3].

### 3.2. Les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG)

Malgré la prise en considération des conséquences cliniques, les ERG ont disséminés en débutant par les États-Unis dans les années 90 [5], en Europe dans les années 2000 [3], puis à travers le monde [6]. Les données du système EARSS montrent des taux de résistance dans l'espèce *E. faecium* supérieurs à 20 % dans certains pays (Irlande, Portugal, Grèce) et inférieurs à 1 % dans d'autres comme les pays scandinaves [3]. En France, de 2005 à juin 2011, 894 signalements à ERG ont été effectués par 286 établissements de santé avec 224 (25 %) épisodes épidémiques ( $n > 2$  cas) à la date du signalement [7]. En 2010, la proportion de résistance à la vancomycine dans l'espèce *E. faecium* était estimée à 1,1 % en France [3] et la prévalence des infections nosocomiales (IN) à ERG en 2006 était inférieure à 0,01 % [8].

## 4. Les mauvaises nouvelles : les entérobactéries productrices de BLSE et de carbapénèmases

### 4.1. Entérobactéries productrices de BLSE

Depuis les années 90, nous assistons à une diffusion de souches d'EBLSE, d'abord hospitalières (*Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter* spp. TEM et de SHV) puis depuis une dizaine d'années dans la communauté (*E. coli* CTX-M). La prévalence communautaire de portage a été mesurée à 7 % dans une étude espagnole en 2003 [9], jusqu'à plusieurs dizaines de pourcents dans certains pays d'Asie [10]. En France, une étude menée en 2011 chez des volontaires sains en région parisienne retrouvait une prévalence de 6,1 % (21/345) dont une majorité de CTX-M [10]. Le réseau hospitalier européen EARSS [3] montre une prévalence des BLSE parmi les bactériémies à *E. coli* passée de 2 % en 2002 à 8,2 % en 2011 en France. Les taux de résistance aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (C3G) au sein de l'espèce *Klebsiella pneumoniae* était de 25,3 % en 2011. Cette évolution inquiétante fait des EBLSE un des principaux problèmes de santé publique à l'heure actuelle.

### 4.2. Entérobactéries productrices de carbapénèmases

La situation des entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC), si elle est moins préoccupante actuellement en France, est inquiétante au niveau mondial [9]. Les données du

réseau EARSS [3] montrent que le pourcentage de *K. pneumoniae* résistante à l'imipénème ne cesse d'augmenter et que certains pays ont des taux proches de 50 % [11].

Parmi les EPC, les NDM-1 prédominent dans le sous-continent indien [12], KPC prédomine dans le pourtour méditerranéen (Grèce, Israël et Turquie) [13], mais aussi dans le nord-est des États-Unis, alors que les OXA-48 sont surtout trouvés en Afrique du Nord.

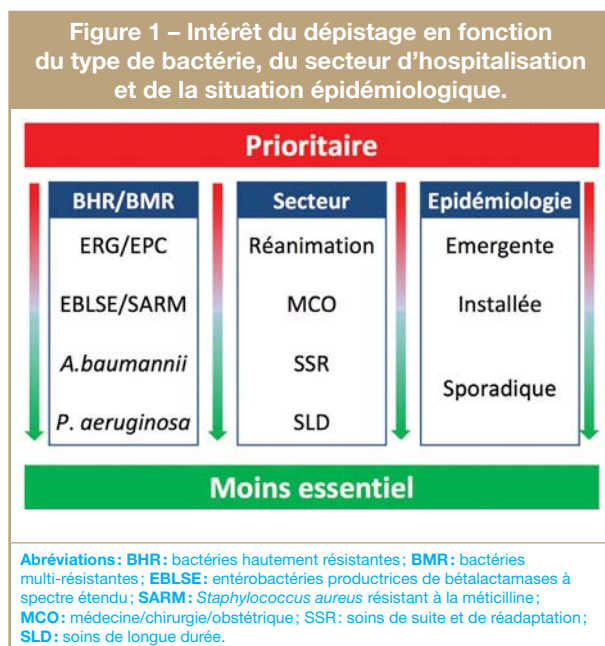
En France, le bilan réalisé par l'Institut de veille sanitaire (InVS) été 2012 montrait une augmentation du nombre d'épisodes signalés, passant de 1 à 2 par an avant 2008 à 113 épisodes en 2011 [14]. Plusieurs épidémies ou cas groupés à EPC ont été rapportés en France, toujours à partir d'un cas importé [15,16].

## 5. Quelles bactéries et quelles situations prioriser pour le dépistage ?

Trois critères rentrent en compte dans la graduation du risque.

### 5.1. La situation épidémiologique

Les stratégies de dépistage doivent prendre en compte la fréquence de survenue de l'événement au niveau local (figure 1).



Pour les **cas sporadiques**, la stratégie de dépistage est ciblée aux patients présentant des facteurs de risque d'exposition. Elle est associée à des mesures strictes de contrôle de la dissémination (que nous aborderons plus loin) [17]. C'est l'exemple de la stratégie nationale de maîtrise des BHR en France. La stratégie sera plus simple dès lors que le patient est identifié et placé en précautions contact strictes dès son admission à l'hôpital selon les recommandations récentes du HCSP [18]. Ce principe est également applicable aux **épidémies récentes**, non maîtrisées en vue d'enrayer la dynamique de transmission.

Dans la situation **d'épidémie installée**, une stratégie plus classique est recommandée, associant des précautions contact et un dépistage plus ou moins extensif [19].

### 5.2. Le caractère commensal ou saprophyte des espèces bactériennes

Le caractère commensal ou saprophyte des bactéries est essentiel pour comprendre la dynamique de dissémination et les stratégies de maîtrise.

Les espèces bactériennes commensales comme *E. coli* dans le tube digestif constituent un réservoir important de souches parfois résistantes avec la capacité de demeurer de manière prolongée dans le microbiote. La durée médiane de portage pour les EBLSE a été évaluée à 6,6 mois [20], celle du SARM à 8,5 mois [21] et celle des ERG évaluée entre 1,3 et 6,8 mois [22, 23]. En raison du caractère commensal et du portage prolongé des EBLSE, la transmission à l'entourage familial est possible, dans 17 % des membres de la maison dans une étude espagnole ou encore 22 % dans des familles autour d'enfants maliens adoptés porteurs d'EBLSE [24].

Les espèces saprophytes comme *A. baumannii* et *P. aeruginosa* touchent essentiellement les secteurs de réanimation qui conjuguent le confinement des patients, l'utilisation des procédures invasives et une pression de sélection antibiotique importante. Ainsi, la grande majorité des épidémies survient en réanimation, plus rarement dans les secteurs où la densité de soins et d'antibiotiques reste importante [25].

Des souches bactériennes peuvent également posséder des caractéristiques intrinsèques facilitant leur dissémination à l'image du complexe clonal 17 (CC17) chez les ERG ou des clones de SARM ST5, 8, 22, 30 et 45 qui ont largement diffusé à l'hôpital.

### 5.3. Le niveau du mécanisme de résistance

Le mécanisme de résistance en lui-même est un facteur important pour l'épidémiologie. L'acquisition de matériel génétique conférant une résistance aux antibiotiques peut induire une résistance bactérienne stable. Ce constat est vrai pour les gènes BLSE et carbapénémases chez les entérobactéries, du *mecA* pour les staphylocoques dorés et les gènes *vanA/vanB* pour les entérocoques. Les choses sont différentes pour les résistances apparaissant par sélection de mutants résistants. C'est le cas pour la résistance de *P. aeruginosa* le plus souvent lié à l'hyperproduction de céphalosporinase ou la perte de porines pour la résistance à l'imipénème, qui sont des phénomènes réversibles au niveau d'une population bactérienne.

Les BMR et BHR ont la possibilité de transmettre des gènes de résistance entre entérobactéries. Les BLSE de type CTX-M ont été initialement retrouvées exclusivement chez *E. coli* et sont maintenant retrouvées fréquemment chez *K. pneumoniae* et *Enterobacter* spp. Ces phénomènes ont également été constatés chez les EPC : chez un même patient, une KPC a été transmise par un transposon de *K. pneumoniae* à *E. coli* puis par un plasmide d'*E. coli* vers *S. marcescens* [26]. De même, la plasticité génétique de *E. faecium* lui a permis d'acquérir par des transferts horizontaux des résistances à plusieurs classes d'antibiotiques, successivement à l'ampicilline puis aux aminosides et enfin

aux glycopeptides. C'est le cas des souches du CC17 à l'origine des souches épidémiques en France et dans le monde [27, 28]. Les transferts de résistance ont également été décrits entre espèces différentes, notamment l'acquisition d'opéron *van* chez *S. aureus* à partir d'entérocoques [29].

## En résumé

- Les stratégies de dépistage doivent cibler les bactéries commensales (EBLSE, SARM, EPC, ERG) plutôt que les bactéries saprophytes, même si *P. aeruginosa* et plus encore *A. baumannii* représentent un risque particulier en réanimation.
- Les mesures de contrôle doivent être adaptées à la situation épidémiologique. Lors de cas sporadiques une stratégie agressive de contrôle permet d'éviter l'implantation de la bactérie.
- Le transfert de gène de résistance intra et inter espèce est un facteur important à prendre en compte.

## 6. Dépister les BMR et BHR : dans quel objectif ?

Le dépistage peut présenter des bénéfices individuels (prévention de l'infection par le germe recherché) et un intérêt collectif (prévention de la transmission du germe recherché) (**tableau I**).

### 6.1. Impact individuel

Le dépistage à visée individuelle a pour objectif la prescription d'un traitement préventif ou curatif pour éviter la survenue d'événements indésirables graves. Les mesures sont les suivantes :

- connaître le statut de portage dans les filières à risque et prévenir l'infection par la décontamination,
- adaptation de l'antibioprophylaxie lors d'interventions chirurgicales,
- choix de l'antibiothérapie en cas d'infection.

#### • La décontamination

La littérature sur la décontamination est extrêmement vaste. L'évaluation de la décontamination oropharyngée et digestive des patients porteurs d'EBLSE a débuté dans

les années 80. Un essai randomisé associant plusieurs antibiotiques (néomycine, polymyxine E, acide nalidixique) administrés à des patients de réanimation porteurs d'EBLSE s'est traduit par une diminution significative des taux de colonisation et d'infection à EBLSE [30]. Une étude récente menée aux Pays-Bas a confirmé ces résultats sur un panel de 507 patients de 13 réanimations. Un traitement par colistine/tobramycine/amphotéricine B donnaient 73 % de décolonisation digestive à EBLSE [31]. En revanche, lors d'une étude longitudinale, la prévalence des entérobactéries résistantes aux C3G passait de 6 % à 5 % lors de la phase de décolonisation mais avec un rebond à 15 % après intervention. Ce constat laisse supposer une persistance des entérobactéries C3G-R à de faibles concentrations plutôt qu'une éradication [32].

La décolonisation des patients porteurs d'EPC a moins été évaluée. Une étude randomisée en double aveugle évaluant l'association gentamicine/polymyxin E concluait en une réduction significative du portage (16,1 % contre 61,1 % pour les témoins à 3 semaines et 33,3 % contre 58,5 % à 6 semaines) [33]. Mais l'utilisation en prophylaxie de la polymyxine comporte le risque d'émergence de résistance à cette famille d'antibiotiques, dernières molécules utilisables en curatif en cas d'infection.

Les études sur la décontamination des porteurs d'ERG sont rares et avec de faibles effectifs. Deux études avant/après utilisant la bacitracine seule ou en association avec la doxycycline sur des filières d'hémodialyse et d'oncologie concluent à une efficacité des traitements avec 15/15 (100 %) patients décolonisés à la fin du traitement pour l'une et 5/28 (18 %) pour la seconde contre 1/28 pour les patients témoins [34, 35]. Une dernière étude randomisée traitement contre placebo ne retrouvait aucune différence entre les 2 bras après 3 semaines [36]. Ces rares études semblent prouver une inefficacité de la décontamination des patients porteurs d'ERG.

Une récente revue systématique de la littérature portant sur 23 essais randomisés *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité de la décolonisation dans une population intégrant des volontaires, patients ou personnels porteurs de SARM et de SARM. Les interventions consistaient en une décontamination topique seule ou en association avec un traitement systémique. La décolonisation éliminait le portage nasal pour 90 % des participants [37].

Tableau I – Mesures de prévention et bénéfices attendus en fonction des micro-organismes.

	SARM	EBLSE	ERG/EPC
<b>Pour quoi faire ?</b>			
Précautions contacts	+	+	++
Décontamination	+	-	-
Mesures spécifiques (ATBPX)	++	?	?
<b>Quel bénéfice ?</b>			
Individuel	++	?	?
Collectif	++	+	+++

**Abréviations :** ERG : entérocoques résistants aux glycopeptides ; EPC : entérobactérie productrice de carbapénèmase ; EBLSE : entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu ; SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ; ATBPX : antibioprophyllaxie.

Cependant, l'efficacité était plus faible dans 2 études évaluant la décolonisation topique seule [38, 39]. Dans un essai randomisé *versus* placebo, la décontamination ne permettait par l'éradication du SARM de tous les sites colonisés et éradiquait le SARM du nez dans 44 % des cas [39]. La persistance du portage de SARM était associée à des traitements intercurrents par fluoroquinolones et la colonisation de plusieurs sites. Dans une autre étude de la décontamination topique, la décontamination topique était effective dans un quart des patients dans le groupe intervention [38]. Dans cette étude, la colonisation d'autres sites que le nez était associée à l'échec de la décontamination topique. Un plus grand taux de succès était obtenu lors de l'association de décontamination topique associée ou suivie de traitement systémique. Dans une étude réalisée sur trois années, application nasale de mupirocine avec une toilette à la chlorhexidine associées à un traitement systémique par doxycycline+rifampicine permettaient d'obtenir une décolonisation à 3 mois chez 74 % des patients traités, et chez 32 % dans le bras non traité [40]. Cette étude incluait des porteurs chroniques sans infection. Enfin, dans une dernière étude, une antibiothérapie systémique associée à 5 jours de toilette CHG/mupirocine permettait d'obtenir 87 % de décolonisation. Cependant, ce résultat n'était obtenu qu'après plusieurs cycles de traitement (47 % d'efficacité lors du premier cycle et 76 % lors du second) [41].

*S. aureus* est le pathogène le plus fréquemment responsable d'infections du site opératoire, notamment en chirurgie propre. Le dépistage du SARM suivi d'une décontamination et d'une adaptation de l'antibioprophyllaxie semble diminuer l'incidence des ISO. C'est ce qui est rapporté dans une méta-analyse de Tacconelli et al. avec un effet protecteur de l'intervention (OR 0,69, IC95 % 0,46-1,01) sans différence significative entre les groupes intervention et témoins [42].

## 6.2. Impact collectif

Les interventions à visées collectives ont pour objectif le contrôle de la dissémination de la résistance. Les mesures sont les suivantes de la plus basique à la plus stricte :

- prévention de la transmission croisée,
- dépistage en vue de connaître le statut des patients « contacts »,
- sectorisation des patients porteurs et contacts en 2 zones distinctes avec personnel dédié lors de situation épidémique.

### • Les mesures de prévention de la transmission croisée

#### Trois niveaux de stratégies (figure 2)

Les mesures pour limiter la transmission croisée entre patients sont d'intensité croissante [43]. Elles peuvent se limiter aux seules **précautions standard**, fondées essentiellement sur le respect de l'hygiène des mains grâce aux solutions hydro-alcooliques (SHA) avant contact avec chaque patient ou son environnement immédiat [44].

Les **précautions contact** s'ajoutent aux précautions standard pour améliorer les comportements en limitant la transmission à partir de patients porteurs de certains pathogènes et notamment les BMR, SARM et EBLSE [19]. Elles peuvent être appliquées aux seuls patients trouvés porteurs de BMR dans les prélèvements cliniques ou être couplées à

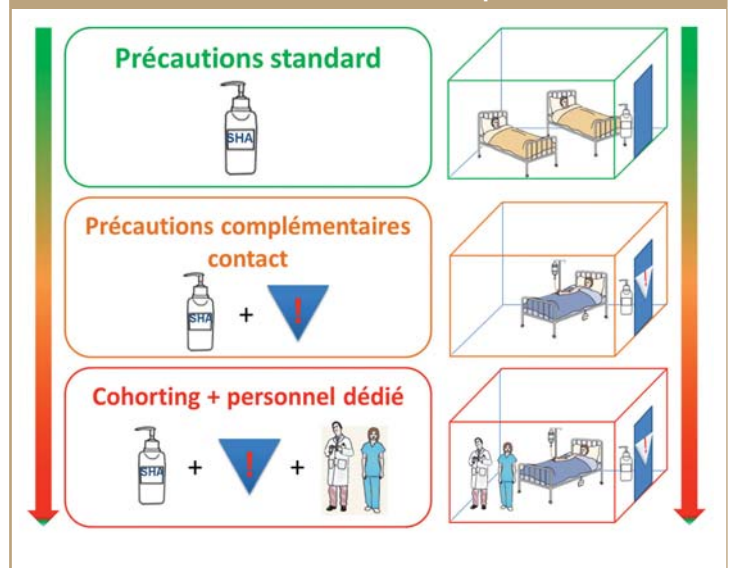
une politique de dépistage pour identifier l'ensemble du réservoir des patients porteurs. La nature des précautions contact a été récemment revue, la modification essentielle pour les BMR étant de ne plus recommander le port de gants, qui constituent plus un obstacle à l'hygiène des mains qu'une barrière pour empêcher leur contamination [19]. Le placement en chambre individuelle reste recommandé. En revanche, les autres mesures et notamment l'identification rapide et la signalisation du portage restent essentielles, puisqu'on sait que l'observance de l'hygiène des mains est augmentée au contact d'un patient identifié comme porteur de BMR [45].

Le troisième niveau de précautions est la mise en place de **mesures maximales** de type « search and isolate » dont l'objectif est d'assurer l'absence de circulation des BHR, EPC et ERG [16, 46]. Ces stratégies comportent une politique extensive de dépistage extensive autour des cas index, un regroupement des cas dans des secteurs dédiés avec une prise en charge par du personnel spécifiquement affecté, une recherche de portage chez les patients contact avec une levée prudente de la suspicion de portage, enfin des critères stricts pour affirmer la négativité du portage [47]. Les dernières mesures portent sur le rehaussement des précautions contact par le port de gant et de tablier systématique à l'entrée dans la chambre.

### • Quelle stratégie mettre en place ?

Pour les **cas sporadiques et les épidémies récentes**, l'exemple des Pays-Bas vis-à-vis du SARM a montré qu'une stratégie agressive permettait d'empêcher l'implantation de ces souches. Cette stratégie repose sur une politique nationale forte qui comporte un système d'alerte précoce, des recommandations nationales, un système de signalement aux autorités sanitaires, des équipes régionales de support technique (représentées en France par les CCLIN), et un soutien administratif local pour faciliter la mise en place de ces mesures.

Figure 2 – Stratégies de contrôle de la transmission croisée par voie manuportée des bactéries multi et hautement résistantes aux antibiotiques.



Cette politique a fait la preuve de son efficacité pour la maîtrise des ERG en France, non seulement pour des phénomènes épidémiques limités, mais aussi pour des épidémies de grande ampleur comme au CHU de Clermont-Ferrand ou en Lorraine. Tout récemment, Israël a présenté des résultats spectaculaires pour la maîtrise d'une situation qui paraissait très compromise avec une dissémination des EPC dans la majorité des hôpitaux israéliens. La principale mesure mise en œuvre était un cohorting des cas identifiés sur les seuls prélèvements cliniques dans tous les hôpitaux du pays.[48]

Les retours d'expérience de ces épidémies sont sensiblement les mêmes. Lors d'épidémies de colonisations, le dépistage des patients contacts est essentiel pour le contrôle de la diffusion. Plus la stratégie de « dépistage et isolement » est mise en place rapidement, plus vite l'épidémie est maîtrisée [49]. L'extinction de l'épidémie est possible par une application stricte d'un cohorting avec personnel dédié. La coordination régionale et nationale est un facteur clef du succès. Cependant, ces mesures ont des conséquences importantes sur l'activité et les ressources des services impactés.

Dans des situations **d'épidémie installée**, la définition d'une politique nationale cohérente est essentielle. Les modèles mathématiques et le succès obtenu sur le SARM suggèrent qu'une politique de ce type n'est efficace que si l'ensemble des établissements de santé met en œuvre des actions coordonnées [50, 51]. Dans ce cas, des mesures de contrôle de type « bundle » (faisceau de mesures), sont efficaces, et associent une formation, une politique de dépistage, l'application stricte des précautions standard et des précautions contact, parfois une décontamination des patients ou encore un cohorting, ou le contrôle de la contamination environnementale en fonction de la BMR. Ainsi, des situations qui paraissaient non contrôlées dans des services de réanimation de pays en développement l'ont été par cette association de mesures [52].

## • Précautions standard ou précautions contacts ?

Quelle doit être la part des précautions contact et des précautions standard pour les bactéries moins résistantes

comme les BLSE ? Comme il a été dit plus haut, ce point fait débat, y compris pour SARM malgré la vaste littérature disponible. Il existe de bons arguments en faveur de l'application des précautions contact pour les porteurs de SARM, et il n'y a pas de raison de penser que leur efficacité serait différente pour les porteurs de BLSE. En revanche, la diversité des entérobactéries hébergeant les BLSE, leur différence en termes de caractère commensal et de capacité à diffuser posent la question de les classer par risque de transmission. Plusieurs études menées en réanimation décrivent des prévalences et un pourcentage supérieur d'*E. coli* BLSE dépistés à l'admission (prévalence de 4,1 % (74/1906) dans une étude et 63 % (21/32) d'*E. coli* dans une seconde) et plus faible pour *K. pneumoniae* (prévalence de 1,9 % (35/1806). À l'inverse, la transmission croisée est plus fréquente pour les souches de *K. pneumoniae* que pour les *E. coli* avec 52 % contre 13 % lors d'une analyse en champs pulsé [53]. La seconde étude retrouve des taux d'acquisition de 4,5 % pour tout type d'EBLSE avec une majorité (75 %) d'espèces d'entérobactéries différentes des *E. coli*.

Compte tenu de ces éléments, faut-il considérer *E. coli* BLSE au même niveau que les autres EBLSE, *K. pneumoniae* et *Enterobacter* spp. ? Trois raisons principales militent pour inclure *E. coli* BLSE avec les autres EBLSE : d'une part, la nécessité d'avoir une politique cohérente et facile à expliquer aux équipes de soins, et donc de ne pas différencier les entérobactéries les unes par rapport aux autres ; ensuite, le fait que *E. coli* BLSE peut se transmettre entre patients, même si c'est moins fréquemment que les autres EBLSE. Enfin, l'épidémie d'EBLSE est autant une épidémie de supports de résistance qu'une épidémie de souches, comme l'a montré l'intrication entre différentes entérobactéries et différentes BLSE.

### En résumé (tableau II)

- Le dépistage permet la prescription d'un traitement préventif ou curatif.
- La décontamination des porteurs de SARM est efficace mais de nombreux facteurs peuvent provoquer un échec du procédé : les traitements antibiotiques associés (fluoroquinolones), les lésions cutanées, les dispositifs invasifs, la présence de plusieurs sites colonisés ou infectés, la résistance à la mupirocine, l'observance du traitement.
- Une décolonisation transitoire semble possible pour les EBLSE et EPC mais l'éradication est rarement réalisable avec un risque d'émergence de résistance.
- En situation sporadique ou d'épidémie récente, il est nécessaire de dépister les patients exposés et d'appliquer des mesures de contrôle strictes.
- En situation endémique, il est utile d'appliquer, en sus des précautions standard, des précautions contact associées à un dépistage dans les unités à risque (réanimation).

Tableau II – Mesures de contrôle à l'échelle individuelle et collective en fonction du type de bactérie.

	Situation endémique		Situation sporadique	
	SARM	EBLSE	ERG	EPC
<b>Individuelle</b>	Décolonisation Efficacité partielle ATBPX	Décolonisation Efficacité transitoire ATBPX ?	Décolonisation inefficace ATBPX ?	Décolonisation inefficace ATBPX ?
<b>Collectif</b>	Précautions standard PCC		Précautions standard PCC Cohorting	

**Abréviations :** ERG : entérocoques résistants aux glycopeptides ; EPC : entérobactérie productrice de carbapénémase ; EBLSE : entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu ; SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ; PCC : précautions complémentaires contact ; ATBPX : antibioprophytaxie.

## 7. Qui dépister ?

De nombreuses études de facteurs de risque de portage ont été publiées avec comme objectif de cibler les populations à dépister.

### 7.1. Les bactéries multi-résistantes

En France, le SARM est une problématique principalement liée aux structures hospitalières. Les facteurs de risque de portage à SARM communément admis sont : le sexe masculin, l'âge élevé (> 60 ou 75 ans), les antécédents d'antibiothérapie, les antécédents d'hospitalisation, l'admission par transfert, le sondage urinaire ou les lésions cutanées chroniques. Les stratégies associant dépistage et précautions contact permettent la maîtrise du SARM même en situation endémique. Une revue de la littérature publiée en 2004 allait dans ce sens avec 5 études démontrant l'efficacité [54]. Deux études récentes confirmaient ces résultats en réanimation : l'une par des diminutions de 67 % de l'incidence de portage et de 75 % des bactériémies à SARM sur 16 mois après application pendant 16 mois de « bundle » basés sur du « dépistage et isolement » [55] ; la seconde par une diminution de 62 % des infections à SARM sur 3 ans [56]. La controverse vient d'une étude randomisée en cluster récente qui ne retrouvait pas de changement significatif des taux d'acquisition de SARM et des ERG dans 18 réanimations [57]. Le projet européen MOSAR retrouvait en réanimation une efficacité sur les taux de SARM d'une politique de promotion d'hygiène des mains associée à des toilettes systématiques à la CHG, alors que l'ajout d'une politique de dépistage + précautions contact n'apportait pas de bénéfice supplémentaire. Aucun de ces deux groupes de mesures n'était efficace sur les taux d'EBLSE [58].

#### En résumé

- Malgré une controverse, la stratégie se basant sur le dépistage associé à des précautions complémentaires contact pour les patients identifiés porteurs à SARM semble efficace.
- Il est nécessaire de cibler les secteurs à risque de transmission pour le dépistage (réanimations ou soins intensifs).
- Le dépistage peut s'avérer utile hors secteurs considérés comme à risque pour la maîtrise de situations épidémiques à SARM.

Les facteurs de risque sont moins clairement établis pour les EBLSE. De nombreux facteurs non spécifiques ont été décrits dans la littérature : le sexe masculin, l'âge élevé (> 60, > 75 ans), les antécédents d'antibiothérapie, les antécédents d'hospitalisation, l'admission par transfert en provenance de secteurs de soins chroniques ou médico-sociaux, type EHPAD, le sondage urinaire ou les lésions cutanées chroniques. Comme pour le SARM, la problématique des EBLSE est hospitalière mais s'étend également à la communauté. Ce phénomène est lié à la dissémination pandémique des *E. coli* BLSE de type CTX-M. Comme décrit précédemment, la prévalence du portage de *E. coli* BLSE CTX-M a augmenté de manière exponentielle dans de nombreux pays et notamment en Asie du Sud-est [59]. Par ailleurs, une étude suédoise retrouvait des taux de portage au retour de voyage qui variaient de 24 % à 88 % selon les pays de destination [60]. Les données françaises de prévalence dans la communauté sont parcellaires. Une étude réalisée en 2011 chez des volontaires sains en région parisienne retrouvait une prévalence de 6,1 % (21/345) dont une majorité de CTX-M sans lien avec un voyage, une hospitalisation ou une antibiothérapie récente [10].

Enfin, une étude étiologique menée en région parisienne retrouvait comme facteurs de risque de portage d'*E. coli* CTX-M, la naissance hors d'Europe et la vie en collectivité [61].

Ces données tendent à démontrer que tout patient hospitalisé est, en 2012, susceptible d'être porteur d'EBLSE. Le voyage en zone d'endémie majeure la probabilité de portage.

#### En résumé

- Les facteurs de risque de portage à EBLSE ne sont pas clairement définis.
- Le dépistage des EBLSE doit être restreint aux unités à haut risque de transmission comme les réanimations.
- Le dépistage n'est utile que si les souches d'EBLSE ont des capacités marquées de dissémination (*K. pneumoniae* et *Enterobacter* spp.) et si les précautions standard et PCC sont bien respectées.

### 7.2. Les bactéries aérobies strictes saprophytes

*A. baumannii* est principalement impliqué dans des épidémies en réanimation ou chez des patients immunodéprimés et soumis à une forte pression de sélection par antibiotiques. En France, les *A. baumannii* sont à l'origine de 2,1 % des infections associées aux soins (IAS) dans les réanimations françaises [62]. Les souches hospitalières sont le plus souvent multi voire pan-résistantes et responsables d'épidémies explosives. Ces caractéristiques sont en faveur d'une stratégie de contrôle agressive en cas de diffusion de souches multi-résistantes en réanimation avec un dépistage à l'admission des patients et hebdomadaire de l'ensemble des patients présents dans le service.

*P. aeruginosa* est un pathogène opportuniste très important par le nombre d'infections causées (14,4 % des IAS en réanimation en 2010) et leur gravité [63]. Dans les services de soins intensifs, *P. aeruginosa* évolue habituellement par bouffées épidémiques limitées sur un fond sporadique allant jusqu'à des épidémies de grande ampleur. Dans ce type de situation épidémique manifeste, la surveillance épidémiologique devra inclure des prélèvements de dépistage.

#### En résumé

- *A. baumannii* et *P. aeruginosa* doivent faire l'objet d'une surveillance épidémiologique par des prélèvements de dépistage lors d'épidémie manifeste en secteurs de soins intensifs.

### 7.3. Les bactéries hautement résistantes

La problématique des BHR commensales (ERG et EPC) est d'ordre collectif. Une politique nationale vise à maîtriser la diffusion des ERG et EPC et maintenir les faibles taux de prévalence actuels des hôpitaux français. Cette politique forte, concrétisée par les recommandations du HCSP, se base sur des mesures agressives de contrôle de la transmission. Elles consistent en : (a) un isolement strict des patients porteurs par cohorting avec personnel dédié ; (b) trois séries de dépistage hebdomadaires des patients contact (pris en charge par la même équipe soignante qu'un patient porteur) ; (c) création d'une unité dédiée aux patients contact avec du personnel dédié ; (d) arrêt des transferts et des admissions des patients porteurs et contact.

Cette stratégie a démontré son efficacité locale et régionale par la maîtrise d'épidémies d'ERG de grande ampleur comme en Lorraine et à l'AP-HP mais également au niveau national par le maintien de taux de résistance de l'ordre d'1 % chez *E. faecium* en France. Ce constat est valable pour les EPC avec la maîtrise d'une épidémie nationale en Israël.

Ces ERG ou EPC peuvent être identifiés durant le séjour hospitalier d'un patient, qui peut correspondre alors à une acquisition. Dans ce cas, la stratégie est lourde, comportant les mesures citées ci-dessus [17]. Les moyens nécessaires à la gestion de 31 cas d'ERG sur 6 mois dans 4 services d'un hôpital français ont été estimés à 434 000 euros [64]. Les cas peuvent aussi être importés à partir de patients rapatriés de l'étranger, qu'il s'agisse d'ERG ou d'EPC ou encore d'autres BGN aérobie stricte hautement résistants. La stratégie sera plus simple dès lors que le patient est placé en précautions contact strictes dès son admission à l'hôpital selon les recommandations récentes du HCSP [18, 65].

#### En résumé

- Tout patient rapatrié sanitaire ou hospitalisé dans l'année précédente doit faire l'objet d'un dépistage par écouvillonnage rectal pour recherche d'ERG, d'EPC et de SARM.

## 8. Finalement, doit-on dépister ou s'abstenir ?

En synthèse de ce que nous avons évoqué précédemment, plusieurs points sont à noter avec des degrés variables de certitude.

#### En résumé

##### **Il est indispensable de :**

- **dépister les BHR** en ciblant les patients ayant été exposés en zone épidémique (patients rapatriés ou hospitalisés dans l'année passée à l'étranger et hôpitaux français en situation épidémique non contrôlée) ;
- **dépister le *S. aureus*** (MS ou MR) avant un geste à risque d'infection, avec l'objectif de prévention individuelle (décontamination/antibioprophylaxie). Mais les « gestes à risque » restent à déterminer (rapport coût/efficacité).

##### **Il est nécessaire de :**

- **mettre en place des actions préventives supplémentaires** (précautions contact ou décontamination) pour les patients positifs lors du dépistage pour le rendre utile d'un point de vue collectif.

##### **Il existe des données concordantes indiquant que :**

- le **dépistage** des BMR (SARM et EBLSE) est utile en situation d'épidémie récente ou installée,
- le dépistage des EBLSE doit concerner des unités à risque de circulation de BLSE « épidémiogènes », et non cibler les patients « à risque ».

Par ailleurs, il est certain que le contrôle/endiguement des BLSE passera d'abord par l'amélioration des précautions standard et le contrôle des antibiotiques (à la différence du SARM).

## 9. Apport du dépistage rapide

Le dépistage rapide par biologie moléculaire n'est intéressant que dans le cadre d'une prise de décision de stratégie de maîtrise. Ces méthodes permettent une évaluation rapide d'une situation épidémique et d'adapter les mesures de prévention de la transmission au risque épidémique réel. Pour ce qui est du SARM, des travaux majeurs concluent de manière contradictoire sur le sujet. Une étude a démontré qu'un dépistage rapide permet d'éviter de nombreux isollements préventifs (399 v 277,  $P < 0,001$ ) sur 9608 admissions en réanimation [66]. Cela peut se traduire en une diminution de coût sachant qu'une journée de précautions contact en réanimation est estimée entre 30 et 40 euros [67, 68]. Cependant, une large étude menée dans 12 réanimations et sur plus de 10 000 patients ne retrouvait pas de diminution significative des infections à SARM par une stratégie de dépistage universel par méthode rapide en comparaison de méthodes conventionnelles [69]. Ce constat était repris dans une revue de la littérature ne montrant pas d'avantage de la PCR par rapport à l'utilisation des milieux chromogènes, qui donnent une réponse en 24 heures sur la maîtrise de la transmission du SARM [42].

Plusieurs méthodes de dépistage rapide des patients porteurs d'ERG et de SARM sont actuellement disponibles. Elles reposent pour la majorité sur un système de PCR en temps réel avec des degrés variables de facilité d'utilisation. Certains systèmes vont jusqu'à automatiser la majorité des étapes d'analyse. Les méthodes de PCR en temps réel pour la recherche d'ERG présentent l'avantage d'associer une valeur prédictive négative proche de 100 % à une durée d'analyse restreinte à 1 h environ. La valeur prédictive positive des tests est fonction du génotype de l'ERG. Les gènes *vanA* n'ont jusqu'alors pas été retrouvés chez d'autres bactéries que les entérocoques et les valeurs prédictives positives sont souvent bonnes (66,7 à 92 % pour la PCR Cepheid *vanA/vanB*) mais varient selon le test utilisé. Les gènes *vanB* peuvent être portés par des bactéries de la flore digestive autres que les entérocoques, donnant de l'ordre de 20 % de faux positifs [70]. Malgré le coût important de ces techniques, leur comparaison aux coûts engendrés par un arrêt de l'activité d'un service est en faveur du dépistage rapide. Une analyse récente a comparé l'investigation d'un cas d'ERG avec dépistage par culture conduisant à un arrêt d'activité de 3 jours, à l'utilisation du système de dépistage rapide par PCR, permettant de ne pas interrompre l'activité. Cette étude estimait les coûts de la stratégie par culture à 14 302 euros contre 870 euros lors de la disposition des résultats dans la journée [71]. Il n'existe pas à l'heure actuelle de technique disponible sur le marché de dépistage rapide pour les EBLSE et EPC. Plusieurs méthodes sont à l'essai. La difficulté de développement de ces techniques est liée à la multiplicité des génotypes de résistance. Ces méthodes pourraient permettre de juguler plus rapidement des épidémies par une prise de décision rapide et une adaptation des stratégies de contrôle de la diffusion des EPC. Par ailleurs, les dépistages d'EBLSE pourraient aussi apporter un bénéfice individuel pour la mise en place rapide d'un traitement antibiotique adapté chez un patient en état septique avec une suspicion d'infection à entérobactérie.



**En résumé**

- Le dépistage rapide du SARM ne permet pas une diminution significative du nombre d'infections.
- Le dépistage rapide permet une prise de décision de stratégie de maîtrise des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques.
- Il n'existe pas de techniques rapides de dépistage des bacilles à Gram négatif.

**10. Conclusion**

Le dépistage est un facteur clef de la maîtrise des épisodes sporadiques de BHR (ERG et EPC). La mise en place d'une stratégie de lutte contre les ERG, souvent difficile, toujours lourde, a permis de faire connaître, de mettre en application et de montrer l'efficacité d'une stratégie de « search and isolate » stricte [72]. Il est maintenant nécessaire de diffuser cette information pour que les patients rapatriés, voire ceux ayant été hospitalisés à l'étranger l'année précédente, soient identifiés, placés en précautions contact et dépistés.

Les méthodes de dépistage rapide des ERG pourraient être un apport pour des prises de décision rapides, avec un bénéfice en termes de coûts. La mise sur le marché d'un test dépistage rapide des EBLSE et des EPC sera un outil précieux autant pour le choix de l'antibiothérapie que dans la lutte contre la dissémination des résistances. Les bacilles à Gram négatif aérobies strictes constituent un phénomène particulier, essentiellement limité aux secteurs de réanimation pour lesquels les stratégies de maîtrise sont bien connues et établies pour les *Acinetobacter*. Beaucoup reste à acquérir pour mieux connaître l'épidémiologie et les mesures de contrôle de *P. aeruginosa*, pour faire la part de l'émergence dans les flores, de la circulation par transmission croisée, du rôle de l'environnement.

Mais ces deux bactéries ne constituent pas des problèmes de santé publique. Le dépistage de ces bactéries peut cependant être envisagé de manière temporaire pour la maîtrise de la diffusion locale de ces souches en vue de prévenir une situation endémique.

Dans les situations endémiques, le dépistage n'est d'une utilité collective que si des ressources sont disponibles (chambre individuelle) et si l'observance des précautions complémentaires contact est élevée. La stratégie de dépistage doit être adaptée à l'épidémiologie locale. D'un point de vue individuel, aucun agent n'a prouvé son efficacité pour la décolonisation pérenne des patients porteurs, sauf pour SARM et, à un moindre degré, le SARM. L'intérêt de la décolonisation des patients porteurs de SARM reste toujours incertain.

Les SARM et EBLSE sont endémiques dans notre pays. Ces bactéries constituent un risque pour les populations de réanimation dont l'état de santé et les défenses sont atteints. Le dépistage est donc nécessaire pour ces secteurs quand ils sont touchés en vue d'éviter les événements indésirables liés à ces bactéries. Les EBLSE sont clairement l'enjeu essentiel de la résistance pour les prochaines années, avant les SARM hospitaliers ou communautaires en France. Le terme de « nouveau péril fécal » a été justement proposé.

Quels que soient les succès qui pourront être obtenus dans l'endigement de la dissémination des SARM et EBLSE, les conséquences de santé publique seront importantes et amèneront à court ou moyen terme à modifier la prise en charge antibiotique des infections communautaires à entérobactéries les plus fréquentes comme les infections urinaires ou digestives, avec en retour un risque majoré d'émergence d'EPC, d'ERG voire de *Staphylococcus aureus* résistant à la vancomycine.

**Déclaration d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

**Références**

- [1] Bratu S, Landman D, Haag R, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med* 2005;165(12):1430-5.
- [2] Lepelletier D, Richet H. Surveillance and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in French hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22(11):677-82.
- [3] EARSS. European antimicrobial resistance surveillance system. [http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/Pages/index.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/Pages/index.aspx) 2011 (2010 annual report).
- [4] Réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France Réseau BMR-Raisin – Résultats 2008.
- [5] Frieden TR, Munsiff SS, Low DE, et al. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in New York City. *Lancet* 1993;342(8863):76-9.
- [6] Bonten MJ, Willems R, Weinstein RA. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? *Lancet Infect Dis* 2001;1(5):314-25.
- [7] Institut de veille sanitaire. Bilan des signalements d'infections nosocomiales pour entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) en France, 2005-2011. 2012.
- [8] Institut de veille sanitaire. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales. 2006.
- [9] Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9(4):228-36.
- [10] Nicolas-Chanoine MH, Gruson C, Bialek-Davenet S, et al. 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* 2013;68(3):562-8.
- [11] Vatopoulos A. High rates of metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece—a review of the current evidence. *Euro Surveill* 2008;13(4).
- [12] Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010;10(9):597-602.
- [13] Leavitt A, Carmeli Y, Chmelnitsky I, Goren MG, Ofek I, Navon-Venezia S. Molecular epidemiology, sequence types, and plasmid analyses of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Israel. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(7):3002-6.
- [14] Institut de veille sanitaire. Épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France. Situation épidémiologique du 3 octobre 2012. 2012.

- [15] Decre D, Birgand G, Geneste D, et al. Possible importation and subsequent cross-transmission of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae*, France, 2010. *Euro Surveill* 2010;15(46).
- [16] Kassis-Chikhani N, Decre D, Gautier V, et al. First outbreak of multi-drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying blaVIM-1 and blaSHV-5 in a French university hospital. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(1):142-5.
- [17] Haut conseil de la santé publique. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. Available at: Accessed.
- [18] Haut conseil de la santé publique. 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. 2010: [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp20100518\\_bmrimportees.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp20100518_bmrimportees.pdf).
- [19] Société française d'hygiène hospitalière. Prévention de la transmission croisée: précautions complémentaires contact. Available at: [http://sfhh.net/telechargement/recommandations\\_hygiენemain2009.pdf](http://sfhh.net/telechargement/recommandations_hygiენemain2009.pdf). Accessed 10 février 2011.
- [20] Birgand G, Armand-Lefevre L, Lolom I, et al. Duration of colonization by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* after hospital discharge. *Am J Infect Control* 2012;(in press).
- [21] Scanvic A, Denic L, Gaillon S, et al. Duration of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after hospital discharge and risk factors for prolonged carriage. *Clin Infect Dis* 2001;32(10):1393-8.
- [22] Byers KE, Anglim AM, Anneski CJ, et al. Duration of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(4):207-11.
- [23] Henard S, Lozniewski A, Aissa N, et al. Evaluation of the duration of vanA vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* carriage and clearance during a large-scale outbreak in a region of eastern France. *Am J Infect Control* 2011;39(2):169-71.
- [24] Valverde A, Grill F, Coque TM, et al. High rate of intestinal colonization with extended-spectrum-beta-lactamase-producing organisms in household contacts of infected community patients. *J Clin Microbiol* 2008;46(8):2796-9.
- [25] Naas T, Coignard B, Carbonne A, et al. VEB-1 Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii*, France. *Emerg Infect Dis* 2006;12(8):1214-22.
- [26] Sidjabat HE, Silveira FP, Potoski BA, et al. Interspecies spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase gene in a single patient. *Clin Infect Dis* 2009;49(11):1736-8.
- [27] Willems RJ, Top J, van Santen M, et al. Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. *Emerg Infect Dis* 2005;11(6):821-8.
- [28] Willems RJ, van Schaik W. Transition of *Enterococcus faecium* from commensal organism to nosocomial pathogen. *Future Microbiol* 2009;4(9):1125-35.
- [29] Chang S, Sievert DM, Hageman JC, et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. *N Engl J Med* 2003;348(14):1342-7.
- [30] Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, et al. Intestinal decontamination for control of nosocomial multiresistant gram-negative bacilli. Study of an outbreak in an intensive care unit. *Ann Intern Med* 1989;110(11):873-81.
- [31] Oostdijk EA, de Smet AM, Kesecioglu J, et al. Decontamination of cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* during selective digestive tract decontamination in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(9):2250-3.
- [32] Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, et al. Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(5):452-7.
- [33] Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, et al. À randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33(1):14-9.
- [34] Weinstein MR, Dedier H, Brunton J, et al. Lack of efficacy of oral bacitracin plus doxycycline for the eradication of stool colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis* 1999;29(2):361-6.
- [35] Hachem R, Raad I. Failure of oral antimicrobial agents in eradicating gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(1):43-4.
- [36] Mondy KE, Shannon W, Mundy LM. Evaluation of zinc bacitracin capsules versus placebo for enteric eradication of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis* 2001;33(4):473-6.
- [37] Ammerlaan H, Seifert H, Harbarth S, et al. Adequacy of antimicrobial treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in 9 Western European countries. *Clin Infect Dis* 2009;49(7):997-1005.
- [38] Dryden MS, Dailly S, Crouch M. À randomized, controlled trial of tea tree topical preparations versus a standard topical regimen for the clearance of MRSA colonization. *J Hosp Infect* 2004;56(4):283-6.
- [39] Harbarth S, Dharan S, Liassine N, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(6):1412-6.
- [40] Simor AE, Phillips E, McGeer A, et al. Randomized controlled trial of chlorhexidine gluconate for washing, intranasal mupirocin, and rifampin and doxycycline versus no treatment for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Clin Infect Dis* 2007;44(2):178-85.
- [41] Buehlmann M, Frei R, Fenner L, et al. Highly effective regimen for decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(6):510-6.
- [42] Tacconelli E, De Angelis G, de Waure C, et al. Rapid screening tests for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009;9(9):546-54.
- [43] Kirkland KB. Taking off the gloves: toward a less dogmatic approach to the use of contact isolation. *Clin Infect Dis* 2009;48(6):766-71.
- [44] Société française d'hygiène hospitalière. Recommandations pour l'hygiène des mains. Available at: [http://sfhh.net/telechargement/recommandations\\_hygiენemain2009.pdf](http://sfhh.net/telechargement/recommandations_hygiენemain2009.pdf). Accessed 10 février 2011.
- [45] Venier AG, Zaro-Goni D, Pefau M, et al. Performance of hand hygiene in 214 healthcare facilities in South-Western France. *J Hosp Infect* 2009;71(3):280-2. Epub 2009 Jan 22.
- [46] Lucet JC, Armand-Lefevre L, Laurichesse JJ, et al. Rapid control of an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a French university hospital. *J Hosp Infect* 2007;67(1):42-8.
- [47] Haut conseil de la santé publique. Rapport relatif à la maîtrise de l'émergence et de la diffusion des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) dans les établissements de santé français. Available at: Accessed.
- [48] Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis* 2011;52(7):848-55.
- [49] Fournier S, Brossier F, Fortineau N, et al. Long-term control of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* at the scale of a large multi-hospital institution: a seven-year experience. *Euro Surveill* 2012;17(30).
- [50] Jarlier V, Trystram D, Brun-Buisson C, et al. Curbing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. *Arch Intern Med* 2010;170(6):552-9.
- [51] Ostrowsky BE, Venkataraman L, D'Agata EMC, et al. Vancomycin-resistant enterococci in intensive care units - High frequency of stool carriage during a non-outbreak period. *Arch Int Med* 1999;159(13):1467-72.
- [52] Apisarnthanarak A, Pinitchai U, Thongphubeth K, et al. A multifaceted intervention to reduce pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in 3 intensive care units in a Thai tertiary care center: a 3-year study. *Clin Infect Dis* 2008;47(6):760-7.
- [53] Harris AD, Kotetishvili M, Shurland S, et al. How important is patient-to-patient transmission in extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* acquisition. *Am J Infect Control* 2007;35(2):97-101.
- [54] Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, et al. Isolation measures in the hospital management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): systematic review of the literature. *BMJ* 2004;329(7465):533.
- [55] Huang SS, Yokoe DS, Hinrichsen VL, et al. Impact of routine intensive care unit surveillance cultures and resultant barrier precautions on hospital-wide methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2006;43(8):971-8.

- [56] Jain R, Kralovic SM, Evans ME, et al. Veterans Affairs initiative to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 2011;364(15):1419-30.
- [57] Huskins WC, Huckabee CM, O'Grady NP, et al. Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med* 2011;364(15):1407-18.
- [58] Derde LPG, Brun-Buisson C, Bonten MJM, consortium obotMWr. Improving hand hygiene compliance in 13 European intensive care units: an intervention study. Oral presentation at the European congress of clinical microbiology and infectious diseases, 2012.
- [59] Lo WU, Ho PL, Chow KH, et al. Fecal carriage of CTXM type extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms by children and their household contacts. *J Infect* 2010;60(4):286-92.
- [60] Tangden T, Cars O, Melhus A, et al. Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(9):3564-8.
- [61] Nicolas-Chanoine MH, Jarlier V, Robert J, et al. Patient's origin and lifestyle associated with CTX-M-producing *Escherichia coli*: a case-control study. *PLoS One* 2012;7(1):e30498.
- [62] Institut de veille sanitaire. Surveillance des infections nosocomiales dans les réanimations adultes. [http://www.cclinparisnord.org/REACAT/REA2010/Rapport\\_REA2010pdf](http://www.cclinparisnord.org/REACAT/REA2010/Rapport_REA2010pdf) 2010.
- [63] Bertrand X, Thouverez M, Talon D, et al. Endemicity, molecular diversity and colonisation routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. *Intensive Care Med* 2001;27(8):1263-8.
- [64] Boiron F, Valet D, Heurté J, et al. Impact des mesures de gestion de l'entérocoque résistant aux glycopeptides (ERG) sur l'organisation d'un Centre hospitalier général. *Bull Epidemiol Hebd* 2008;41-42.
- [65] Lepelletier D, Andremont A, Grandbastien B. Risk of highly resistant bacteria importation from repatriates and travelers hospitalized in foreign countries: about the French recommendations to limit their spread. *J Travel Med* 2011;18(5):344-51.
- [66] Jeyaratnam D, Whitty CJ, Phillips K, et al. Impact of rapid screening tests on acquisition of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: cluster randomised crossover trial. *BMJ* 2008;336(7650):927-30.
- [67] Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, et al. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a cost-benefit analysis in an intensive care unit. *JAMA* 1999;282(18):1745-51.
- [68] Papia G, Louie M, Tralla A, et al. Screening high-risk patients for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to the hospital: is it cost effective? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(7):473-7.
- [69] Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, et al. Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA* 2008;299(10):1149-57.
- [70] Babady NE, Gilhuley K, Ciancimino-Bordelon D, et al. Performance characteristics of the Cepheid Xpert vanA assay for rapid identification of patients at high risk for carriage of vancomycin-resistant Enterococci. *J Clin Microbiol* 2012;50(11):3659-63.
- [71] Birgand G, Ruimy R, Schwarzinger M, et al. PCR en temps réel dans une stratégie de maîtrise des entérocoques résistant aux glycopeptides (ERG): des économies ou un surcoût? *RICAI* 2012 2012.
- [72] Lucet JC, Andremont A, Coignard B. Les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG): situation épidémiologique, mesures de contrôle actuelles et enjeux à venir. *Bull Epidemiol Hebd* [http://www.invs.sante.fr/beh/2008/41\\_42/beh\\_41\\_42\\_2008.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2008/41_42/beh_41_42_2008.pdf) ed, 2008:386-90.