

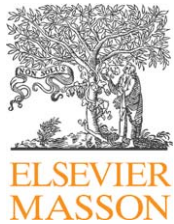



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

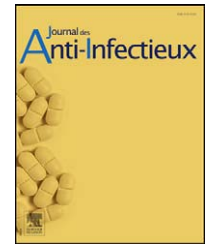
<http://www.elsevier.com/copyright>



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



HYGIÈNE ET INFECTIONS NOSOCOMIALES

Les bacilles à Gram négatif multi-résistants : où va-t-on ?

Multiply-resistant gram-negative bacteria: Where do we go from there?

J.-C. Lucet ^{*}, G. Birgand

Unité d'hygiène et de lutte contre l'infection nosocomiale (UHLIN) GH Bichat-Claude-Bernard, université Paris VII Denis-Diderot, AP-HP, 75877 Paris cedex 18, France

MOTS CLÉS

Infection nosocomiale ;
 Résistance bactérienne ;
 Infection à bactérie
 à bacille Gram négatif ;
 Bêta-lactamase ;
 Prévention
 de l'infection ;
 Précautions contact

KEYWORDS

Cross infection;
 Drug resistance;
 Multiple;
 Bacterial;
 Gram-negative bacterial
 infections/*prevention
 & control;

Résumé L'incidence des entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu (EBLSE) est en augmentation dans le monde, expliquée par celle des *Escherichia coli* CTX-M, mais aussi par la recrudescence des EBLSE plus anciennes. Les entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC) sont épidémiques dans de nombreux pays, mais encore émergentes en France à partir des patients rapatriés. Ces entérobactéries multi- ou hautement résistantes constituent la menace infectieuse la plus sérieuse pour les prochaines années, en ville (EBLSE) et à l'hôpital (EBLSE et EPC). Contrairement à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), le contrôle des EBLSE passe autant par la réduction de l'utilisation des antibiotiques que par l'interruption de leur transmission manuportée. La réduction des volumes antibiotiques, en ville et à l'hôpital est un objectif impératif et urgent. Du côté des précautions d'hygiène, le respect des précautions standard en toutes situations et l'application des précautions contact pour les porteurs d'EBLSE doivent permettre de limiter la diffusion de ces souches. Pour les patients porteurs de bactéries hautement résistantes (BHR), l'exemple des entérocoques résistants à la vancomycine a montré qu'il était possible d'empêcher l'implantation rapide de ces souches en France. Une prise de conscience des autorités sanitaires, des professionnels de santé et de la population est nécessaire pour que ces mesures soient comprises et respectées.
 © 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary The incidence of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLPE) is increasing, due to the emergence of CTX-M ESBL *Escherichia coli*, together with the resurgence of classical ESBLPE. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) rapidly disseminate in many countries, but still are emergent in France, with small outbreaks originating from repatriated patients. These multiply- or highly-resistant Gram-negative bacteria (HRGNB) pose a serious threat for the upcoming years, in the community (ESBLPE) and in the healthcare setting (ESBLPE and CPE). Contrary to MRSA, controlling the spread of ESBLPE must include strict infection control measures together with sharp decreasing of antimicrobial use. For ESBLPE, standard and contact precautions should stem their dissemination. For HRGNB, a strict control policy, similar to that applied for vancomycin-resistant enterococci (VRE), can prevent the

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-christophe.lucet@bch.aphp.fr (J.C. Lucet).

Enterobacteriaceae
infections/drug therapy/
prevention & control;
Beta-lactamases/
metabolism;
Infection control/
*methods;
Practice guidelines/
standards;
Patient isolation

establishment of these strains in France. Awareness is urgently needed from healthcare authorities, healthcare professionals, public and medias.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Sur le front des bactéries hospitalières multirésistantes aux antibiotiques, les années 1990 et le début des années 2000 ont été marquées par les préoccupations autour du *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et ses clones, d'une part, vers la plus grande sensibilité avec l'émergence du SARM communautaire, d'autre part, vers l'apparition de souches avec diminution de sensibilité ou même résistance à la vancomycine.

En réponse à l'augmentation des résistances chez les cocci à Gram positif, entérocoque résistant à la vancomycine (ERV) et SARM, des molécules originales ont été mises sur le marché. Une littérature abondante a cherché à déterminer les mesures les plus efficaces de prévention de la dissémination du SARM, sans qu'un consensus ait été obtenu sur les mesures optimales.

L'attention de la communauté scientifique a été focalisée sur le SARM, peut-être aux dépens des bacilles à Gram négatif multirésistants aux antibiotiques (BGN-MR). Les premières alertes sont arrivées au début des années 2000 [1], avec, à la fin de la décennie une évolution très préoccupante. Les membres de la société américaine d'épidémiologie (SHEA) en 2009 classaient les BGN-MR comme la principale question d'actualité, avant le SARM et les infections à *Clostridium difficile* [2]. En regard de cette évolution, la littérature sur la maîtrise de ces résistances est pauvre et les auteurs s'accordent sur l'absence de données solides [3–5]. De plus, et à la différence des cocci à Gram positif, aucune nouvelle famille antibiotique n'a été mise sur le marché ces 25 dernières années.

Cette mise au point a pour objectif de décrire l'épidémiologie des BGN-MR et des bactéries hautement résistantes (BHR), de mieux caractériser les enjeux et définir les cibles d'action, de faire le point sur ce que l'on sait des mesures de contrôle de ces BGN-MR.

Situation épidémiologique actuelle

La situation épidémiologique des entérobactéries résistantes a été revue à l'occasion de la production de deux recommandations du Haut Conseil de santé publique (HCSP), la première relative « aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu (EBLSE) et lutter contre leur dissémination » (juillet 2010) [6], la seconde relative « au 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 » (septembre 2010) [7]. Nous conseillons la lecture de ces deux documents et notamment les recommandations (pages 17–20) et leur synthèse (pages 11–12) des « recos BLSE ».

Entérobactéries β -lactamase à spectre étendu

La situation épidémiologique est marquée par la diffusion rapide de souches d'EBLSE de type CTX-M depuis le début des années 2000. Les années précédentes, d'autres EBLSE de type TEM et SHV préférentiellement portées par *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter spp.* diffusaient de manière épidémique au sein des structures hospitalières. La prévalence du portage de *Escherichia coli* BLSE CTX-M dans la population générale est variable d'un pays à l'autre : elle a été mesurée à 7 % dans une étude espagnole en 2003 [8], elle est probablement de plusieurs dizaines de pourcent dans de nombreux pays d'Asie du sud-est [9]. Les données disponibles en France sont encore parcellaires. Une étude française avait retrouvée une prévalence de portage d'EBLSE inférieure à 1 % dans la population générale en 2008 [10].

Les données à partir des laboratoires hospitaliers sont disponibles en Europe à travers le réseau EARSS [11] qui montrent les points suivants (Fig. 1 et 2) :

- en France, une prévalence des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération (C3G) parmi les bactériémies à *E. coli* passée de 2 % en 2002 à 6,5 % en 2009 ;
- une prévalence des BLSE parmi les bactériémies à *E. coli* beaucoup plus élevée dans d'autres pays, plus souvent ceux du sud de l'Europe, pouvant dépasser 15 à 20 % en 2009 ;
- une multirésistance (C3G, fluoroquinolones et aminosides) restant inférieure à 5 % dans de nombreux pays mais dépassant 10 % dans certains ;
- une augmentation des taux de *K. pneumoniae* BLSE de 2 % à 19 % en France entre 2002 et 2009, augmentation notée aussi dans tous les pays européens.

Au niveau national, les données issues du réseau national de surveillance des BMR (BMR RAISIN) font apparaître une grande dispersion [12] :

- un doublement des incidences d'EBLSE de 0,17 à 0,32 patients avec prélèvements cliniques positifs pour 1000 jours d'hospitalisation (JH) entre 2004 et 2008 ;
- un taux initialement plus élevé et une augmentation plus rapide dans les hôpitaux de l'AP-HP (0,52 pour 1000 jours d'hospitalisation en 2008) que dans les autres régions,

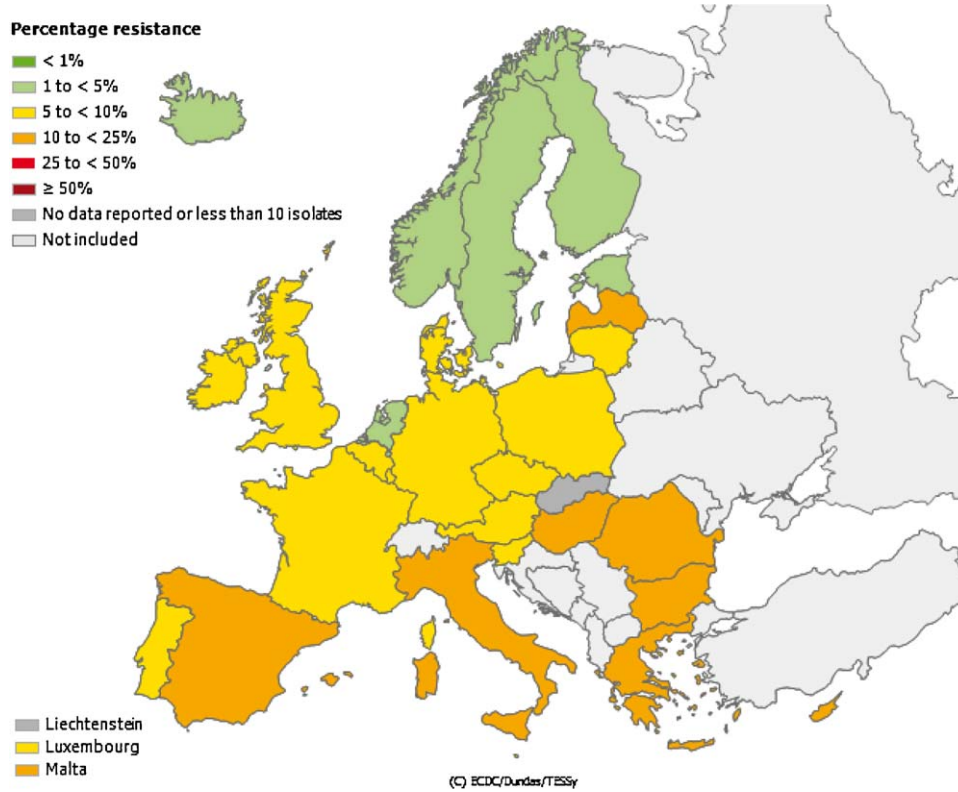


Figure 1 *Escherichia coli* résistant aux céphalosporines de troisième génération, 2009 (d'après [11]).

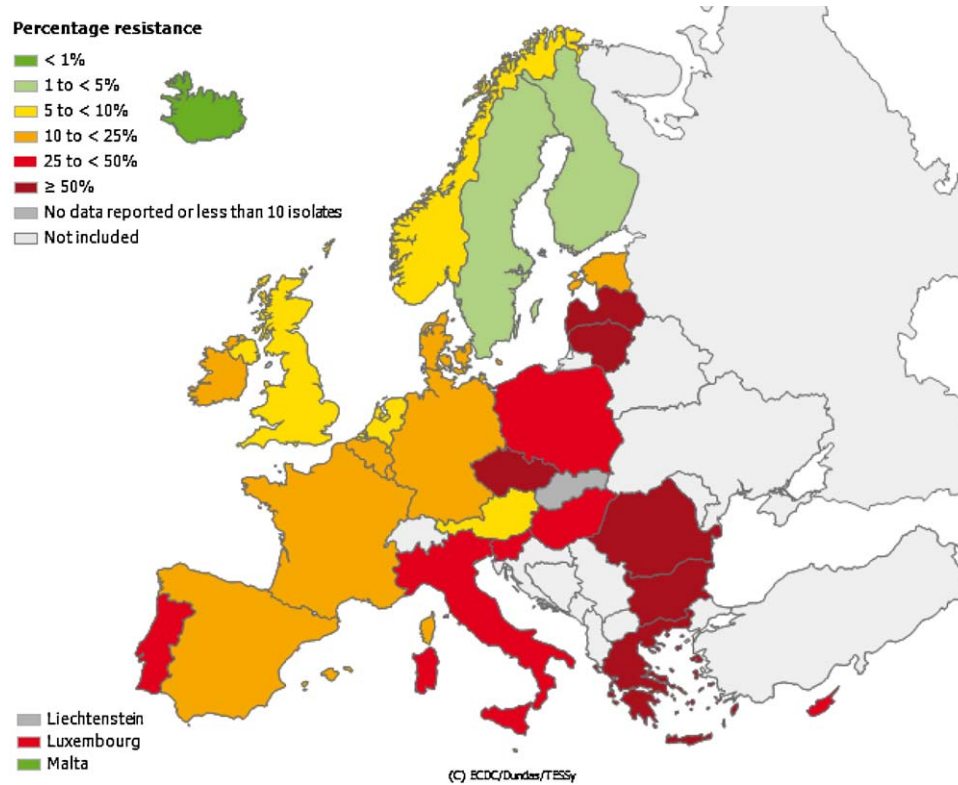


Figure 2 *Klebsiella pneumoniae* résistant aux céphalosporines de troisième génération, 2009 (d'après [11]).

avec des taux faibles de l'ordre de 0,1/1000 JH dans l'inter-région ouest ;

- des taux nettement plus élevés en réanimation (1,2/1000 JH) que dans les autres secteurs de soins (0,36/1000 JH) ;
- une prédominance d'*E. coli* BLSE qui représente maintenant plus de 50 % des EBLSE ;
- l'augmentation des EBLSE est essentiellement expliquée par l'augmentation des *E. coli* BLSE, de 0,02 à 0,16/1000 JH, mais une augmentation des taux d'incidence de *K. pneumoniae* BLSE est aussi observée.

Entérobactéries productrices de carbapénémase

La situation relative aux entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC), si elle est moins préoccupante actuellement en France, est inquiétante au niveau mondial [13]. Les données du réseau EARSS [11] montrent que :

- le pourcentage de *K. pneumoniae* résistante à l'imipénème dans l'espèce augmente d'une année sur l'autre ;
- Certains pays ont d'ores et déjà des taux supérieurs à 1 %, encore plus élevés dans des pays comme Israël ou la Turquie et approchant 50 % dans des pays comme la Grèce [14].

Les EPC sont porteurs de carbapénémase de types différents. Parmi elles, NDM-1 semble prédominant dans le sous-continent indien [15], KPC prédomine dans le pourtour méditerranéen (Grèce, Israël et Turquie) [16], mais aussi dans le Nord-Est des États-Unis, alors que OXA-48 est surtout trouvé en Afrique du Nord. Au niveau national, le bilan réalisé par l'institut de veille sanitaire (InVS) début 2011 montrait une augmentation du nombre d'épisodes signalés, passant de un à deux par an avant 2008 à 28 épisodes en 2010 [17]. Cette augmentation peut être en partie liée à un biais de signalement, puisque 32 des 42 signalements provenaient de l'inter-région Paris-Nord, où des recommandations ont été émises dès la fin 2008. Mais, l'augmentation est certaine. Les souches concernées étaient le plus souvent *K. pneumoniae* (28/42), les gènes de résistance des OXA-48 ($n = 16$) et des KPC ($n = 15$) et le pays d'origine du rapatriement la Grèce (12/33) mais aussi l'Afrique du Nord et le proche orient. Plusieurs épidémies ou cas groupés à EPC ont été rapportées en France, toujours à partir d'un cas importé [18,19].

Que ce soit pour les EBLSE ou pour les EPC, les voyages jouent un rôle important dans la dissémination de ces souches. Ainsi, plusieurs travaux récents ont montré qu'un voyage en zone épidémique était fréquemment associé à une acquisition d'EBLSE, par exemple 24 % chez des voyageurs suédois, le voyage sur le sous-continent indien semblant associé à un taux d'acquisition encore plus élevé [20]. Pour les EPC et en France, des cas émergents de novo n'ont pas pour l'instant été rapportés, tous les cas identifiés l'étaient chez des patients rapatriés ou contacts d'un cas index porteur.

Bacille à Gram négatif aérobic stricte

Acinetobacter baumannii et *Pseudomonas aeruginosa* sont parfois hautement résistantes, y compris aux carbapénè-

mes. Ces souches ont été rapportées sous forme épidémique à partir des années 1995 [21] jusqu'à représenter 30 % des souches identifiées dans un réseau de surveillance multicentrique. Leur dissémination est mondiale [22]. En France, les infections à *A. baumannii* sont rares et ne sont quasiment retrouvées qu'en réanimation où elles ne représentaient que 2 % des micro-organismes responsables d'infections nosocomiales dans l'enquête nationale de prévalence en 2006 [23]. Les données du réseau du CCLIN Sud-Ouest montrent qu'entre 2004 et 2009, le nombre de souches issues de prélèvements à visée clinique a diminué de plus de moitié et que la proportion de souches Imipénème-R parmi elles est passée de 14 % à 6 % [24]. En revanche, des données venant des services de réanimation de pays en développement indiquent que jusqu'à 30 ou 40 % des pneumopathies sous ventilation mécanique peuvent être dues à *A. baumannii* MR.

Les données multicentriques sont plus parcellaires pour *P. aeruginosa*. Le réseau de l'observatoire national de l'évolution des résistances bactériennes (ONERBA) (<http://www.onerba.org/>) identifiait en 2005 que 9 % des souches responsables de bactériémies étaient multirésistantes aux antibiotiques. Les taux de multirésistance semblaient plus faibles dans l'enquête trans-réseaux ONERBA menée en 2007. Les données du réseau EARSS en 2008 montraient que 17 % des souches étaient résistantes à au moins trois antibiotiques et 6 % à tous les antibiotiques habituellement utilisés (β -lactamines, imipénème, aminosides et fluoroquinolones).

Enfin, et pour lier l'ensemble des BGN-MR, les données de surveillance européenne montrent que les taux de résistance élevés sont généralement associés entre eux dans un même pays : entérobactéries BLSE, ECP, *A. baumannii* et *P. aeruginosa* [25].

Saprophyte ou commensal ?

Le caractère commensal ou saprophyte des BGN est essentiel pour comprendre l'épidémiologie des souches, la dynamique de dissémination et les stratégies de maîtrise. Le prototype de la bactérie commensale est *E. coli*, présent en fortes concentrations dans le tube digestif de chacun (10^8 /g de fèces). À l'inverse, *K. pneumoniae* n'est pas toujours retrouvé dans les flores digestives normales et est présente en plus faible concentration, de l'ordre de 10^4 /g. *P. aeruginosa* ne fait pas partie de la flore commensale normale du sujet sain. *A. baumannii*, en revanche, s'il n'est pas trouvé dans les flores commensales du sujet sain sous les climats tempérés, l'est sous les climats chauds et humides, et peut provoquer des infections communautaires.

Bactéries saprophytes

A. baumannii et *P. aeruginosa* sont typiquement des bactéries saprophytes. Par exemple, l'investigation d'épidémies à *A. baumannii* MR chez des soldats états-uniens dans les hôpitaux militaires en Irak a montré que les soldats sains dépistés ne portaient pas *A. baumannii*, l'analyse des souches d'*A. baumannii* identifiées chez 70 soldats blessés montraient une certaine diversité des profils en champ pulsé, mais aussi cinq clones, dont l'un regroupait 43 cas : les

prélèvements d'environnement retrouvaient une forte contamination, notamment des blocs opératoires [26].

Pour *P. aeruginosa*, et sans entrer dans les détails épidémiologiques, l'analyse moléculaire des souches de portage ou d'infection en réanimation montre une grande variété de situations : dans certains services, les souches sont très diverses avec probablement la multiplication sous l'effet des antibiotiques de *P. aeruginosa* présent dès l'admission dans le tube digestif, secondairement éventuellement responsable d'infection alors que dans d'autres services, des souches souvent plus résistantes sont transmises de patient à patient [27].

Le caractère saprophyte de ces deux bactéries amène à plusieurs conséquences. D'abord les infections à *A. baumannii* et *P. aeruginosa* concernent 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 à *A. baumannii* survient en réanimation. Plus rarement, d'autres secteurs, où la densité de soins et d'antibiotiques reste importante, sont parfois affectés comme en chirurgie septique. Les phénomènes épidémiques dans ces secteurs de soins sub-aigus sont souvent liés à des cas index provenant de secteur de réanimation ou d'autres hôpitaux [28]. Pour *P. aeruginosa*, les infections surviennent, soit chez des patients avec un terrain particulier (mucoviscidose...), soit très préférentiellement dans les services de réanimation, mais des cas groupés en petit nombre sont aussi retrouvés en services de court séjour.

Une deuxième conséquence concerne l'environnement, qui participe à l'épidémiologie de ces souches.

A. baumannii peut survivre plusieurs semaines dans un environnement sec et notamment celui situé autour de patients lourdement colonisés [22]. L'environnement contaminé constitue un réservoir potentiel pour la transmission à d'autres patients. Pour *P. aeruginosa*, l'environnement humide peut jouer un rôle de réservoir pour la transmission vers les patients, mais il est difficile de faire la part de la contamination du patient vers les réservoirs hydriques ou d'une contamination en sens inverse. Cependant, des épidémies ont été indiscutablement liées à des contaminations de l'eau. À Lausanne par exemple, des prélèvements systématiques des points d'eau ont été réalisés durant une dizaine d'années, permettant ainsi de définir l'origine des cas d'infections à *P. aeruginosa* [29]. Le nombre d'infections à *P. aeruginosa* a diminué, en relation avec le contrôle de la contamination des robinets.

Ainsi, la dissémination des BGN aérobie stricte ne touche que le système hospitalier et préférentiellement les secteurs de soins intensifs. Les problèmes posés sont surtout individuels, amenant à des difficultés ou même des impasses thérapeutiques chez des patients infectés.

Bactéries commensales

La dissémination des EBLSE touche l'hôpital et la communauté (Fig. 3). Les problèmes sont individuels (traitement des infections à EPC), mais aussi collectifs.

À la dissémination horizontale essentiellement manuportée de patient à patient, s'ajoute celui de la pression de sélection antibiotique. On ne connaît pas le rôle des antibiotiques pour augmenter les concentrations digestives

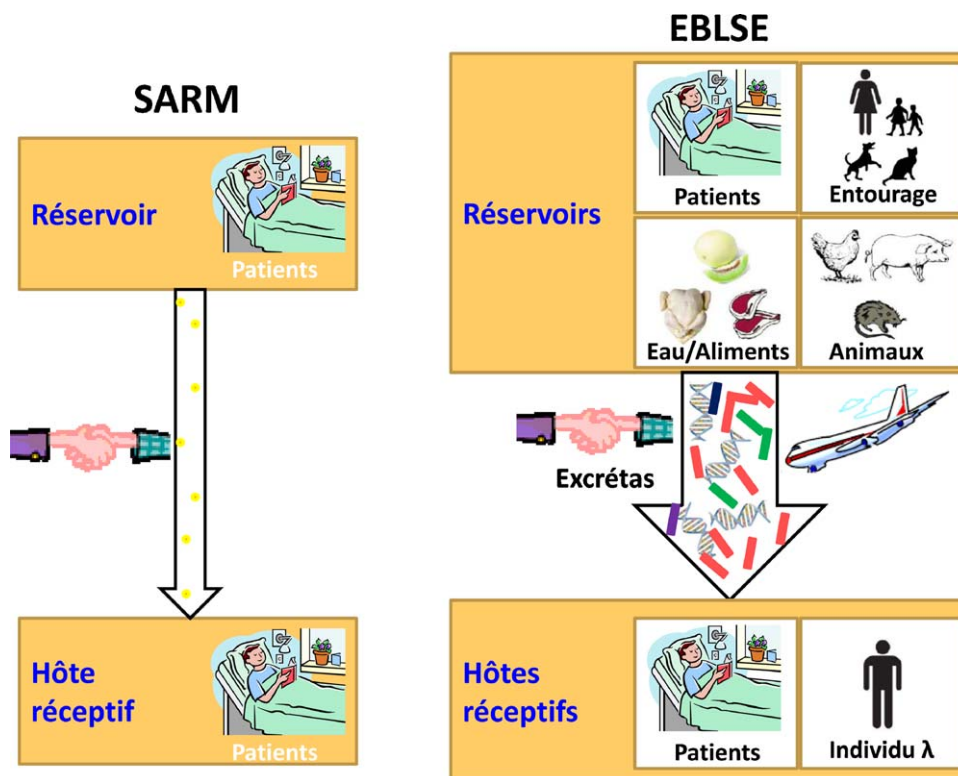


Figure 3 Caractéristiques épidémiologiques comparées entre *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu (EBLSE).

des entérobactéries BLSE, mais il n'est certainement pas différent de ce qui a déjà été observé pour les ERV ou pour les entérobactéries résistantes à des antibiotiques à moins large spectre. Ainsi, pour l'ERV, l'utilisation d'antibiotiques avec une activité anti-anaérobie amène à une augmentation des concentrations digestives d'ERV jusqu'à 5 Log/g et permet de maintenir une concentration élevée d'ERV de l'ordre de 8 Log/g. Lors de l'arrêt de ces antibiotiques, la concentration décroît lentement, en un à quatre mois [30]. En outre, les porteurs lourds d'ERV (supérieur à 4 Log/g) contaminent plus fréquemment leur environnement que les patients porteurs en concentration plus faible.

Le rôle des antibiotiques est aussi majeur dans la communauté. Ainsi, les études de facteurs de risque d'infection par *E. coli* BLSE à l'admission ont toutes montré que ces infections étaient liées à une prise récente d'antibiotiques en ville [31,32]. On peut donc construire le schéma suivant : les souches d'*E. coli* BLSE CTX-M circulent dans la communauté par transmission manuportée oro-fécale liée à des conditions d'hygiène insuffisante, mais probablement aussi à une contamination de l'eau de boisson dans les pays en développement [33]. La mise sous antibiotiques augmente les concentrations digestives de ces souches, concentrations élevées qui sont un facteur favorisant pour la survenue d'une infection, notamment urinaire.

On ne connaît pas la durée de portage des EBLSE dans le tube digestif. Deux études de petite taille estimaient la durée médiane de portage entre six mois et un an [34]. La durée de portage des bactéries saprophytes est plus courte [35,36], dès que les conditions favorables à sa persistance disparaissent. En raison du portage prolongé et du caractère commensal des EBLSE, la transmission à l'entourage familial est possible, dans 17 % des membres de la maisonnée dans une étude espagnole ou encore 22 % dans des familles autour d'enfants maliens adoptés porteurs d'EBLSE [37]. Il peut s'agir de transmission de souches mais aussi de transmission de plasmides porteurs de BLSE à d'autre *E. coli* ou d'autres entérobactéries.

Caractéristiques de la résistance et conséquences

Impact pronostique

Les BGN-MR, EPC ou BGN aérobic stricte ne sont plus sensibles aux antibiotiques habituellement utilisés et des résistances aux antibiotiques de dernier recours comme la colimycine sont mêmes décrites pour *P. aeruginosa* et *A. baumannii*. L'impact pronostique des infections à BHR est difficile à mesurer. Toutes les études ont montré au moins une prolongation de la durée de séjour et généralement une surmortalité quand on compare ces patients à des patients infectés avec des souches sensibles, mais ces comparaisons par études cas-témoin posent des problèmes méthodologiques : il est souvent difficile de préciser si la surmortalité est imputable à l'infection elle-même ou au terrain sur laquelle elle survient [38]. Cependant, le retard à une antibiothérapie appropriée dans des situations moins complexes est un facteur de risque démontré de surmortalité et il ne fait pas de doute que ces infections impactent sur le pronostic. Une étude récente confirme la surmortalité attribuable aux infections à BLSE [39].

Mécanismes de résistance

Le mécanisme de résistance en lui-même est un facteur important pour l'épidémiologie. Ainsi, l'acquisition de matériel génétique conférant une résistance aux C3G ou aux carbapénèmes induit une résistance stable à ces bactéries. Les choses sont différentes pour les résistances apparaissant par sélection de mutants résistants : la résistance de *P. aeruginosa* peut être liée à la production de BLSE ou de carbapénémase, mais plus souvent à l'hyperproduction de céphalosporinase pour la résistance à la ceftazidime ou la perte de porines pour la résistance à l'imipénème, qui sont des phénomènes réversibles au niveau d'une population bactérienne. Ces mécanismes de résistance par mutation s'accompagnent en effet généralement d'une réduction du fitness qui donne à ces souches un désavantage compétitif par rapport aux souches non mutées.

Un élément essentiel dans l'épidémiologie des BLSE est la possibilité de transmission de gènes de résistance entre entérobactéries. Les enzymes de type CTX-M ont été initialement retrouvées exclusivement chez *E. coli*. Elles sont maintenant retrouvées fréquemment chez *K. pneumoniae* et *Enterobacter spp.*, par exemple 38 % dans les données de l'AP-HP en 2005. Ces phénomènes ont été parfaitement montrés récemment dans des unités où la présence d'EPC était sporadique : chez un même patient où une KPC a été transmise par un transposon de *K. pneumoniae* à *E. coli* puis par un plasmide d'*E. coli* vers *S. marcescens* [40]. Dans un autre travail, une KPC importée a été transmise d'une souche de klebsielle vers une autre souche de klebsielle initialement sensible [41].

Autres facteurs

La capacité des souches d'EBLSE à disséminer est un élément à prendre en compte. *E. coli* BLSE est prédominant parmi les EBLSE dans les prélèvements de dépistage à l'admission. En revanche, certaines souches d'EBLSE, *K. pneumoniae* et *Enterobacter spp.*, sont plus facilement transmises que d'autres entre patients durant leur séjour, suggérant qu'elles ont des capacités de diffusion plus importantes [42,43].

Les antibiotiques comme facteurs de risque

L'identification de prélèvements cliniques positifs à BGN-MR est généralement associée à une exposition préalable à des antibiotiques sans que l'on sache si les antibiotiques jouent un rôle dans la transmission croisée ou plus probablement du passage d'un stade de portage à celui de portage « lourd », puis d'infection [44]. La sélection de mutants résistants à un antibiotique est généralement associée à l'exposition au préalable à ce même antibiotique : *P. aeruginosa* et carbapénème, par exemple. S'il s'agit d'acquisition de matériel génétique, les résistances sont généralement associées entre elles sur des supports génétiques communs, si bien que de nombreux antibiotiques ont la capacité de sélectionner ces BMR dans les flores commensales.

Les études utilisant des approches méthodologiques différentes ont montré par exemple que la prévalence des BLSE était associée à l'utilisation des C3G [45] et que la réduction de leur utilisation pouvait être associée à une réduction des

taux de BLSE [46,47]. Cependant, la substitution des C3G par d'autres molécules et notamment par les carbapénèmes s'est accompagnée d'une augmentation de résistance à ces derniers antibiotiques [48]. L'utilisation de bêta-lactamines avec inhibiteurs de bêta-lactamase semble associée à une moindre émergence de BLSE dans des modèles animaux, sans que ce phénomène ait été démontré en clinique [44]. Quoi qu'il en soit, l'association des résistances dans une même bactérie devrait conduire à une réduction globale des volumes antibiotiques, plutôt qu'à la substitution d'une famille antibiotique par une autre [5,48].

Quelles mesures de prévention ?

Le choix des stratégies

Les mesures pour limiter la transmission croisée entre patients sont d'intensité croissante [49]. 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 [50]. Nous disposons d'indicateurs d'observance de l'hygiène des mains au niveau national. Mais, les audits de pratiques comportent des biais et sont maintenant complétés par l'indicateur national réglementaire de consommation des SHA (ICSHA). Leur consommation a augmenté notamment dans les CHU et dans les grands hôpitaux. Mais, les volumes consommés restent en deçà des volumes souhaitables pour refléter une utilisation adéquate. L'aspect qualitatif et la technique de friction des mains sont aussi importants, l'audit national 2011 est centré sur ce point. En dehors de l'hôpital, la pandémie grippale a probablement permis d'améliorer la fréquence du lavage des mains dans la population, mais beaucoup est à faire pour l'éducation des plus jeunes, notamment en milieu scolaire.

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 [51]. 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. Le débat sur l'extension de la politique de dépistage est toujours actif pour le SARM, un relatif consensus semblant maintenant être obtenu en sa faveur, à la lumière des expériences notamment dans les services de réanimation français. En revanche, l'utilité d'une politique de dépistage pour les EBLSE est moins claire, on peut probablement calquer cette politique sur celle du SARM, tout au moins en réanimation. 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 [51]. Le placement en chambre individuelle reste recommandé. Cependant, les autres mesures et notamment l'identification rapide et la signalisation du portage restent essentielles. Une meilleure observance de l'hygiène des mains a été décrite lorsqu'un patient était identifié comme porteur de BMR [52].

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 ERV [18,53]. Ces stratégies comportent une politique 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 [54]. Cette politique a fait la preuve de son efficacité pour la maîtrise des ERV 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 [55]. La principale mesure mise en œuvre était un cohorting des cas identifiés sur les seuls prélèvements cliniques dans tous les hôpitaux du pays.

Quels choix effectuer ?

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.

En France, cette stratégie a été mise en place fin 2006 pour les ERV avec succès. Ces ERV peuvent être identifiés durant leur séjour hospitalier, qui peut correspondre alors à une acquisition. Dans ce cas, la stratégie est lourde, comportant les mesures citées ci-dessus [6]. Les cas peuvent aussi être importés à partir de patients rapatriés de l'étranger, qu'il s'agisse d'ERV ou d'EPC ou encore d'autres BGN aérobies strictes hautement résistants. La stratégie sera plus simple dès lors que le patient est placé en précautions complémentaires contact strictes dès son admission à l'hôpital selon les recommandations récentes du HCSP [7].

Dans des situations d'épidémie installée, une stratégie plus classique est recommandée, associant des précautions contact et un dépistage plus ou moins extensif [51]. 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 [56,57]. Dans ce cas, des mesures de contrôle, de type « bundle », 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 [58].

Il importe aussi de définir des priorités d'actions. Clairement, elles doivent cibler les entérobactéries commensales plutôt que les bactéries saprophytes, même si *P. aeruginosa* et

plus encore *A. baumannii* représentent un risque particulier en réanimation. De plus, les mesures de contrôle doivent être adaptées à la situation épidémiologique, avec la nécessité absolue d'empêcher la circulation en France des BHR.

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 le 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. La politique de dépistage, en revanche, peut être différente pour SARM et pour BLSE dans la mesure où il est possible d'identifier un profil de patients porteurs de SARM (patient âgé, présence de lésions cutanées chroniques, hospitalisation récente) alors que les facteurs de risque de portage de BLSE ne permettent pas d'identifier une population à dépister, sauf peut-être les patients admis en court séjour venant de secteurs de soins chroniques ou médicosociaux, type EHPAD.

Faut-il considérer *E. coli* BLSE, souvent importé de la communauté, au même niveau que les autres EBLSE, *K. pneumoniae* et *Enterobacter spp.*, qui semblent circuler plus facilement, au moins dans les services de réanimation ? Trois raisons principales militent pour inclure *E. coli* BLSE avec les autres EBLSE : 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 (malgré une fréquence plus faible 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.

Pourquoi *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline et entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu divergent-elles ?

Les raisons pour lesquelles les taux de SARM ont globalement diminué en France et ceux des EBLSE augmentent ne sont pas bien comprises. On peut y voir des raisons bactériologiques, épidémiologiques et de santé publique (Tableau 1). La première raison bactériologique est l'importance de l'inoculum, celui des EBLSE et notamment d'*E. coli* étant plus important de 3 ou 4 Log que celui du SARM. Ainsi, le réservoir constitué par un patient porteur d'EBLSE et par ses excréments, souvent négligés, est plus important que le réservoir constitué par un patient porteur de SARM. Le deuxième élément est le transfert du mécanisme de résistance facile entre entérobactéries d'espèces différentes au niveau du tube digestif. Enfin, certaines souches d'EBLSE ont des capacités de diffusion plus importantes que d'autres, sans que soient compris pour l'instant les mécanismes de cette plus grande « épidémiogénécité ».

En termes épidémiologiques, la situation est différente pour la fréquence des cas importés tout au moins en France. Le SARM reste une bactérie exclusivement hospi-

Tableau 1 Pourquoi l'épidémiologie du SARM et celle des EBLSE divergent-elles ?

	SARM	EBLSE
<i>Bactériologie</i>		
Transfert de résistance	Non	Oui
Rôle de l'inoculum	+	++ (excrétas)
Épidémiogénécité	?	??
<i>Épidémiologie</i>		
Cas importés	+	++
Facteurs de risque	Connus	ND
Sélection sous ATB	Possible	Fréquente
<i>Santé publique</i>		
Sensibilisation	+++	+
Priorité nationale	+++	+

alière alors que les EBLSE circulent dans la communauté et à l'hôpital. Par ailleurs, les antibiotiques jouent un rôle plus important pour la sélection de la résistance dans les flores commensales pour les EBLSE que pour le SARM et amplifient le niveau de colonisation et le risque de transmission croisée. Enfin, les professionnels de santé ont été sensibilisés sur les risques du SARM qui a constitué une cible prioritaire depuis une quinzaine d'années. Au début des années 1990, les personnels soignants citaient en premier le « pyocyanique » comme marqueur type de la résistance, le SARM l'est maintenant. Il est nécessaire de placer les BLSE au moins au même niveau de préoccupation que le SARM. Compte-tenu de l'impact pronostique observé à l'étranger et des difficultés thérapeutiques à venir pour des infections en ville, il est même souhaitable de mettre EBLSE en avant par rapport au SARM.

Utilisation des antibiotiques

À la différence du SARM, un autre levier à activer pour le contrôle des EBLSE est le bon usage des antibiotiques. La campagne « les antibiotiques c'est pas automatique » a permis une diminution de la consommation de 25 % en ville. Mais, les consommations en ville restent de plus du double des pays les moins consommateurs. Dans les hôpitaux, la diminution d'environ 10 % est modeste. On a vu que les antibiotiques jouent un rôle majeur dans la dissémination des EBLSE. Il est urgent de passer à une stratégie plus radicale de réduction des volumes, autant qu'à leur usage « raisonné ».

L'autre enjeu est l'utilisation des carbapénèmes, dont les recommandations de bon usage ont été rappelées récemment [59]. Les « recommandations BLSE » indiquent qu'il n'y a pas lieu en 2010 de changer le choix des antibiothérapies probabilistes en cas d'infection communautaire, mais la question se posera dans les prochaines années. La discussion sur les indications des carbapénèmes ne doit pas faire perdre de vue que le moteur essentiel des EBLSE est l'utilisation débridée des antibiotiques. C'est d'abord sur ceux-ci qu'il faut agir.

Conclusions

Pour les BHR, la mise en place d'une stratégie de lutte contre les ERV, 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 [60]. Cette stratégie peut s'appliquer presque mot pour mot pour les entérobactéries productrices de carbapénémase. 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 dépités.

Les BGN aérobie stricte constituent un phénomène particulier, essentiellement limité aux secteurs de réanimation pour lesquelles 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.

Pour les EBLSE, il apparaît de plus en plus clairement qu'elles représentent 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'endiguement de la dissémination des 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. La réduction radicale du volume des antibiotiques est la mesure dont l'impact sera le plus important.

Les nombreuses actions à mener ont été listées dans les recommandations récentes du HCSP [6] :

- d'abord informer les professionnels de santé, mais aussi la population des enjeux des EBLSE pour permettre d'améliorer l'hygiène des mains en collectivité et faire comprendre les risques liés à l'utilisation abusive des antibiotiques ;
- améliorer le respect des précautions standard et réduire les consommations antibiotiques dans les hôpitaux ;
- préciser l'épidémiologie des EBLSE et les différences avec le SARM pour proposer des mesures de précautions contact éventuellement adaptées à ces bactéries ;
- enfin déterminer la part de transmission des EBLSE à partir des animaux et vers les effluents et l'environnement, il est urgent d'obtenir des données plus précises sur ces questions.

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] Sinaii N. Charting the course for the future of science in healthcare epidemiology: results of a survey of the membership of the Society of healthcare epidemiology of America. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(7):669–75.
- [3] Harris AD, McGregor JC, Furuno JP. What infection control interventions should be undertaken to control multidrug-resistant Gram-negative bacteria? *Clin Infect Dis* 2006;43(Suppl 2):S57–61.
- [4] Bilavsky E, Schwaber MJ, Carmeli Y. How to stem the tide of carbapenemase-producing enterobacteriaceae? Proactive versus reactive strategies. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23(4):327–31.
- [5] Maragakis LL. Recognition and prevention of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010;38(8 Suppl):S345–51.
- [6] 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.
- [7] 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. Available at: accessed.
- [8] Valverde A, Coque TM, Sanchez-Moreno MP, Rollan A, Baquero F, Canton R. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae during nonoutbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol* 2004;42(10):4769–75.
- [9] Lo WU, Ho PL, Chow KH, Lai EL, Yeung F, Chiu SS. Fecal carriage of CTXM type extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms by children and their household contacts. *J Infect* 2010;60(4):286–92.
- [10] Leflon-Guibout V, Blanco J, Amaqdouf K, Mora A, Guize L, Nicolas-Chanoine MH. Absence of CTX-M enzymes but high prevalence of clones, including clone ST131, among fecal *Escherichia Coli* isolates from healthy subjects living in the area of Paris, France. *J Clin Microbiol* 2008;46(12):3900–5.
- [11] European antimicrobial resistance surveillance system (EARSS). Annual report 2009. Available at: <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>. Accessed 2011.
- [12] 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 2009. Available at: http://www.invs.sante.fr/publications/2011/surveillance_bacteries_multiresistantes/rapport_raisin_resultats_2009.pdf. Accessed 2011.
- [13] Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9(4):228–36.
- [14] Vatopoulos A. High rates of metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece — a review of the current evidence. *Euro Surveill* 2008;13(4).
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Institut de veille sanitaire. Entérobactéries productrices de carbapénémases. Available at: accessed.
- [18] Kassis-Chikhani N, Decre D, Gautier V, et al. First outbreak of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying blaVIM-1 and blaSHV-5 in a French university hospital. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(1):142–5 [Epub 2005].

- [19] Decre D, Birgand G, Geneste D, et al. Possible importation and subsequent cross-transmission of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* France. *Euro Surveill* 2010;15(46).
- [20] Tangden T, Cars O, Melhus A, Lowdin E. 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.
- [21] Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977–2000. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24(4):284–95.
- [22] Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008;21(3):538–82.
- [23] Réseau d'alerte d'urgence. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales, France, juin 2006. Available at: accessed.
- [24] CCLIN Sud Ouest. Surveillance des bactéries multirésistantes à partir du laboratoire de microbiologie Available at: accessed.
- [25] Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill* 2008;13(47).
- [26] Scott P, Deye G, Srinivasan A, et al. An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex infection in the US military health care system associated with military operations in Iraq. *Clin Infect Dis* 2007;44(12): 1577–84.
- [27] Trautmann M, Lepper PM, Haller M. Ecology of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as a reservoir of the organism. *Am J Infect Control* 2005;33(5 Suppl 1):S41–9.
- [28] 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.
- [29] Cuttelod M, Senn L, Terletskiy V, et al. Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units over a 10-year period (1998–2007). *Clin Microbiol Infect* 2011;17(1):57–62.
- [30] Donskey CJ, Chowdry TK, Hecker MT, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patient. *N Engl J Med* 2000;343(26): 1925–32.
- [31] Ben-Ami R, Rodriguez-Bano J, Arslan H, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009;49(5):682–90.
- [32] Rodriguez-Bano J, Picon E, Gijon P, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 2010;50(1):40–8.
- [33] Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:355–62.
- [34] Schnell D, Kouatchet AT, Lecuyer H, et al. Is extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* rectal carriage at hospital admission predictable? Risk factors at hospital admission. *J Hosp Infect* 2010;76(2):178–80.
- [35] Zahar JR, Lanternier F, Mechai F, Filley F, Taib F, Mainot EL, et al. Duration of colonization by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase and risk factors for persistent faecal carriage. *J Hosp Infect* 2011;75:76–8.
- [36] Apisarnthanarak A, Bailey TC, Fraser VJ. Duration of stool colonization in patients infected with extended spectrum beta lactamase producing *E. coli* and *K. pneumoniae*. *J Hosp Infect* 2008;46:1322–3.
- [37] 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.
- [38] Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in *Enterobacteriaceae* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(5): 913–20.
- [39] De Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 2010.
- [40] 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.
- [41] Barbier F, Ruppe E, Giakkoupi P, et al. Genesis of a KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* after in vivo transfer from an imported Greek strain. *Euro Surveill* 2010;15(1).
- [42] Harris AD, Perencevich EN, Johnson JK, et al. Patient-to-patient transmission is important in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* acquisition. *Clin Infect Dis* 2007;45(10):1347–50.
- [43] 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.
- [44] Donskey CJ. Antibiotic regimens and intestinal colonization with antibiotic-resistant gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2006;2(43 Suppl):S62–9.
- [45] Kaier K, Frank U, Hagist C, Conrad A, Meyer E. 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* 2009;63(3):609–14.
- [46] Pena C, Pujol M, Ardanuy C, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(1):53–8.
- [47] Tängden T, Eriksson BM, Melhus A, Svennblad B, Cars O. Radical reduction of cephalosporin use at a tertiary hospital after educational antibiotic intervention during an outbreak of extended-spectrum [beta]-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1161–7.
- [48] Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S. Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negative species: experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites. *Clin Infect Dis* 2002;34(4):499–503.
- [49] 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.
- [50] Société française d'hygiène hospitalière. Recommandations pour l'hygiène des mains. Available at: http://sfhh.net/telechargement/recommandations_hygienemain2009.pdf. Accessed 2011.
- [51] Société française d'hygiène hospitalière. Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact. Available at: http://sfhh.net/telechargement/recommandations_hygienemain2009.pdf. Accessed 2011.
- [52] 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].
- [53] 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 [Epub 2007].
- [54] 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.
- [55] Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, et al. The Israel Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae

- Working Group. Containment of a Country-wide outbreak of Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis* 2011;52:848–55.
- [56] Ostrowsky BE, Venkataraman L, D'Agata EM, Gold HS, DeGrolami PC, Samore MH. Vancomycin-resistant enterococci in intensive care units: high frequency of stool carriage during a non-outbreak period. *Arch Intern Med* 1999;159(13):1467–72.
- [57] 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.
- [58] Apisarnthanarak A, Pinitchai U, Thongphubeth K, Yuekyen C, Warren DK, Fraser VJ. A multifaceted intervention to reduce pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in three intensive care units in a Thai tertiary care center: a 3-year study. *Clin Infect Dis* 2008;47(6):760–7.
- [59] Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C, Jarlier V, Fantin B. Recommandations de bon usage des carbapénèmes. *Antibiotiques* 2010;12:183–9.
- [60] Lucet JC, Andremont A, Coignard B. Les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) : situation épidémiologique, mesures de contrôle actuelles et enjeux à venir. *Bull Epidemiol Hebdo* 2008;386–90. http://www.invs.sante.fr/beh/2008/41_42/beh_41_42_2008.pdf ed.