

Commission spécialisée Sécurité des patients :
infections nosocomiales et autres événements indésirables
liés aux soins et aux pratiques

RAPPORT

RECOMMANDATIONS

**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**

Sommaire

SAISINE DU HCSP	4
Groupe de travail.....	6
Groupe de relecture	6
INTRODUCTION	8
PARTIE 1 - Délimitation du périmètre des recommandations	10
1. Les patients à risque de portage de bactéries multirésistantes aux antibiotiques	10
2. Les bactéries multirésistantes aux antibiotiques à risque d'importation à partir de patients rapatriés depuis l'étranger	10
3. Pour trouver des informations sur les pays à prévalence élevée de bactéries émergentes multirésistantes aux antibiotiques.....	12
4. Les mesures de dépistage et de prévention.....	12
PARTIE 2 - Données épidémiologiques et méthodes diagnostiques	14
1. Evolution de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques en Europe et dans le monde	14
2. Emergence et mécanisme de résistance des bactéries multirésistantes aux antibiotiques ciblées dans ces recommandations.....	16
2.1 Entérobactéries productrices de carbapénèmases	16
2.2 Entérocoques résistants aux glycopeptides.....	19
3. Pathologies au cours des voyages et évaluation du flux des patients rapatriés de l'étranger dans les établissements de santé français.....	22
4. Importation de bactéries multirésistantes aux antibiotiques des patients rapatriés ou revenant de voyages internationaux	22
5. Analyse des signalements externes pour infection ou colonisation de patients rapatriés depuis l'étranger en France (InVS)	24
6. Méthodes de diagnostic microbiologique des bactéries multirésistantes aux antibiotiques au laboratoire	26
7. Impact et efficacité des mesures de prévention dans la maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques.....	28
PARTIE 3 - Recommandations	30
Références bibliographiques.....	32

SAISINE DU HCSP

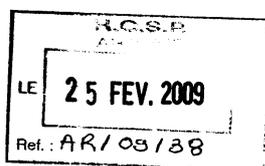


Ministère de la Santé et des Sports

Direction générale de la Santé
Sous-direction Prévention des risques infectieux
Bureau des infections et autres risques liés aux soins
DGS/ RI3 - N° 59
Personnes chargées du dossier
Dr Khadijeh SHAKOURI
Tél. : 01 40 56 69 29
Mail : khadijeh.shakouri@sante.gouv.fr
Jean-Michel AZANOWSKY
Tel : 01 40 56 57 68
Mail : jean-michel.azanowsky@sante.gouv.fr

23 FEV 2009

BH



Le Directeur général de la santé

A

Monsieur le Président du
Haut conseil de la Santé Publique
18 place des cinq Martyrs du lycée Buffon
75014 Paris

Objet : Saisine de la Commission Spécialisée Sécurité des Patients du Haut Conseil de la Santé Publique sur la prise en charge et la prévention des infections liées à des bactéries pathogènes hautement résistantes aux antibiotiques, importées en France à l'occasion du rapatriement de patients en provenance de l'étranger.

Les établissements de santé français ont été confrontés, à plusieurs reprises, à la problématique du rapatriement en France de patients, polytraumatisés pour la plupart, **porteurs de multiples infections dues à plusieurs souches bactériennes hautement résistantes aux antibiotiques**. Ce sont des patients en provenance des pays, connus en général, pour leur épidémiologie bien particulière avec des **souches bactériennes porteuses de multiples mécanismes de résistance aux antibiotiques**. Il s'agit des espèces fréquentes et/ou émergentes¹.

Pour pouvoir maîtriser la propagation de ces bactéries, l'arrivée de ces patients dans un établissement de santé doit obligatoirement être suivie par la mise en œuvre des mesures urgentes : isolement, dépistage et suivi réguliers des patients porteurs et contacts, intervention systématique des équipes opérationnelles d'hygiène (EOH), des comités de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN), des CCLINs et ARLINs, du laboratoire de bactériologie, de l'équipe de direction, etc.....

Ces mesures peuvent nécessiter, entre autres, une limitation des admissions et une adaptation de l'organisation de l'établissement. Elles représentent une charge supplémentaire, parfois non négligeable en terme financier, pour l'établissement.

¹ Pour citer 2 épisodes connus en France : 1) présence chez le même patient en provenance de Grèce de *K. pneumoniae*, *P. stuartii*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* et ERV, toutes à résistances multiples. 2) un autre patient contaminé par *S. Aureus*, *K. pneumoniae*, *P. stuartii*, *A. baumannii* et ERV toutes aussi multirésistantes.

Une réflexion sur l'ensemble de ces problématiques et l'élaboration de recommandations concernant la prise en charge de ces patients et la prévention des risques infectieux liés à ces bactéries permettraient de guider les équipes hospitalières et limiter ainsi l'impact clinique et la diffusion de ces souches multi résistantes dans les établissements de santé.

Ainsi, cette question mérite d'être débattue collégalement par les experts du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) sur la base des données bactériologiques et épidémiologiques actualisées, avec, le cas échéant, constitution d'un groupe de travail et proposition de recommandations de prise en charge et de prévention des infections liées aux bactéries pathogènes hautement résistantes aux antibiotiques et importées en France suite aux rapatriements des patients en provenance des pays où existent des épidémies à ces bactéries.

Je vous remercie par avance d'examiner cette question et de me remettre votre rapport assorti de conclusions sous forme de recommandations, le cas échéant, pour fin 2009.

Le Directeur Général de la Santé,



Pr Didier HOUSSIN

Groupe de travail

Antoine Andremont, coordination	CSSP (HCSP)	Paris
Bruno Coignard	InVS	Saint-Maurice
Félix Djossou	Centre hospitalier	Cayenne
Michel Dupon	CSSP (HCSP)	Bordeaux
Sandra Fournier	CLIN central de l'AP-HP	Paris
Bruno Grandbastien	CSSP (HCSP)	Lille
Didier Lepelletier	Centre hospitalier universitaire	Nantes
Nathalie Lugagne	Centre hospitalier régional	Saint-Denis-de-la-Réunion
Patrice Nordmann	Centre hospitalier universitaire - AP-HP	Kremlin-Bicêtre
Christian Rabaud	CSSP (HCSP)	Nancy
Delphine Rahib	InVS	Saint-Maurice
Khadijeh Shakouri	DGS / RI3	Paris

Groupe de relecture

Eric Caumes	Société de médecine des voyages	Paris
Stéphane Harbarth	Centre hospitalier universitaire	Genève
Vincent Jarlier	CLIN central AP-HP	Paris
Roland Leclerc	Centre hospitalier universitaire	Caen
Jean-Christophe Lucet	CSSP (HCSP)	Paris
Marie-Hélène Nicolas-Chanoine	Hôpital Beaujon, AP-HP	Clichy
Patrick Pléziat	Centre hospitalier universitaire	Besançon

GLOSSAIRE

ARLIN	Antenne régionale de lutte contre les infections nosocomiales
AP-HP	Assistance publique – Hôpitaux de Paris
BLSE	β -lactamase à spectre étendu
BMR	Bactérie multirésistante aux antibiotiques
CCLIN	Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales
CDC	Center for Diseases Control and Prevention
CH	Centre hospitalier
CHU	Centre hospitalier universitaire
CLIN	Comité de lutte contre les infections nosocomiales
CNR	Centre national de référence
COM	Collectivité d'outre-mer
CSSP	Commission spécialisée sécurité des patients
CTINILS	Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins
DOM	Département d'outre-mer
EARSS	European Antimicrobial Resistance Surveillance system
EOH	Equipe opérationnelle d'hygiène
ENARE	European Network for Antimicrobial Resistance and Epidemiology
ERV	Entérocoque résistant à la vancomycine
ERG	Entérocoque résistant aux glycopeptides
ES	Etablissement de santé
ESAC	European Surveillance of Antimicrobial Consumption
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
InVS	Institut de veille sanitaire
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> résistante aux carbapénèmes
OMS	Organisation mondiale de la santé
OMT	Organisation mondiale du tourisme
ONERBA	Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques
PCR	Polymerase Chain Reaction
POM	Pays d'outre-mer
RAISIN	Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistante à la méticilline
TOM	Territoire d'outre-mer

INTRODUCTION

La résistance des bactéries aux antibiotiques est un sujet émergent depuis que la découverte de nouveaux antibiotiques s'est tarie et que l'augmentation régulière des résistances à ceux qui sont disponibles a avivé les craintes que nous ne trouvions bientôt face à des situations où des bactéries pathogènes seraient résistantes à tous les antibiotiques disponibles, induisant des impasses thérapeutiques. Pourtant cette crainte, véhiculée depuis de nombreuses années (1) et rappelée récemment dans un document international visant à lancer l'alerte (2), ne semble pas, pour la majorité des praticiens, confirmée par les faits et leurs observations quotidiennes : les patients qui décèdent d'infection du fait de bactérie résistante à tous les antibiotiques disponibles sont, et heureusement, extrêmement rares. Dès lors, pourquoi s'inquiéter ?

La raison en est simple. Dans la plupart des cas, la résistance aux antibiotiques n'émerge pas directement chez les bactéries pathogènes. Tout au contraire, sa montée en puissance se fait d'abord chez des bactéries non pathogènes, commensales ou environnementales, et ce n'est que dans un deuxième temps que les mécanismes de résistance sont transférés horizontalement chez des bactéries pathogènes. La production et la dissémination de centaines de milliers de tonnes d'antibiotiques, tous usages confondus (médecine humaine et vétérinaire, élevage et agriculture), ont constitué depuis un demi-siècle un stress nouveau auquel le monde bactérien a fait face sans trop de difficulté. Il n'y a probablement pas une bactérie de plus sur terre qu'avant l'utilisation des antibiotiques, mais elles sont plus résistantes. La résistance des bactéries aux antibiotiques est un phénomène désormais « globalisé » (3,4), touchant l'ensemble des espèces bactériennes d'importance médicale et la totalité des classes d'antibiotiques disponibles.

C'est notamment ce qui se passe pour les β -lactamines qui sont le pilier majeur de l'antibiothérapie des infections à entérobactéries. Certaines entérobactéries potentiellement très pathogènes, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* ou *aerogenes*, sont résistantes à l'ensemble des molécules de cette classe, y compris le carbapénème (5). Ces souches sont souvent co-résistantes à de nombreux autres antibiotiques ce qui peut rendre le traitement très problématique. Il en est exactement de même pour les entérocoques devenus résistants aux glycopeptides. Pour l'instant, la France apparaît moins atteinte par ces phénomènes que d'autres pays. Il faut donc tenter de retarder leur émergence sur le territoire national en établissant une véritable « ligne de défense aux frontières ». La stratégie consiste à dépister et à isoler les patients porteurs de tels microorganismes, à la fois pour eux (tenir compte du portage pour le choix de l'antibiothérapie au cas où le patient s'infecterait), mais aussi pour la collectivité (éviter que ces bactéries et leurs gènes de résistance ne disséminent à d'autres microorganismes et/ou à d'autres patients et y soient la source d'infections).

Ce qui rend la tâche difficile, c'est que le portage est le plus souvent complètement asymptomatique, les entérobactéries et les entérocoques étant des constituants normaux de la flore intestinale. La stratégie proposée va reposer sur la détection du portage chez les patients les plus suspects, c'est-à-

dire ceux qui arrivent de zones considérées comme à risque. Les difficultés techniques sont multiples. Les données épidémiologiques pour établir une liste solide de pays « à risque » sont très parcellaires et évolutives dans le temps. En outre, la détection des bactéries cibles au sein de l'écosystème intestinal est difficile. Enfin, nos stratégies de contrôle de la dissémination à partir des porteurs sont limitées aux barrières d'hygiène et d'isolement : il n'existe en pratique aucun moyen reconnu de décontaminer le tube digestif des patients. Ainsi, l'un des deux piliers de la stratégie du « search and destroy », qui a pu être mise en œuvre avec succès dans les pays d'Europe du Nord vis-à-vis des porteurs nasaux de staphylocoques dorés multirésistants, ne peut donc actuellement pas être appliqué dans le cadre d'un portage digestif.

C'est dans ce contexte que le HCSP émet ces recommandations. La méthode utilisée n'a pas été structurée comme une conférence de consensus ou une conférence formalisée d'experts. Les recommandations ont été élaborées par les membres du groupe de travail, à partir de leurs expériences respectives et en tenant compte des données de la littérature. Il n'y a pas eu de cotation. Le texte a ensuite été soumis à un groupe de relecteurs externes réputés pour leur connaissance du sujet et leur sens critique. Enfin le texte a été validé le 18 mai 2010 par la commission spécialisée Sécurité des patients du Haut Conseil de la santé publique.

Au total, des choix ont été faits sur les types de patients qui doivent être dépistés et les types de bactéries qui doivent être recherchées. Ces choix sont, comme toujours, le résultat d'un compromis entre ce qui est apparu absolument nécessaire et en même temps possible et ce qui aurait pu apparaître comme souhaitable à certains (par exemple étendre les recommandations aux patients de consultation au retour de voyage). Ces choix ont également concerné le vocabulaire employé et le terme de « multirésistant » a été conservé tout au long du texte, les personnels soignants étant déjà largement habitués à son emploi.

Telles qu'elles apparaissent, ces recommandations peuvent donc certainement être argumentées sur certains points mais nous sommes convaincus de leur importance. Il est indispensable de les appliquer avec volontarisme et détermination. Même si leur efficacité est partielle, elles doivent permettre de retarder la dissémination des microorganismes et des gènes de résistance les plus dangereux, ce qui préservera directement un certain nombre de patients. Elles permettront à la recherche d'avoir le temps d'élaborer des voies nouvelles de prise en charge des patients colonisés et/ou infectés.

PARTIE 1 Délimitation du périmètre des recommandations

1. Les patients à risque de portage de bactéries multirésistantes aux antibiotiques

Caractéristiques des patients

Les recommandations concernent tous les **patients rapatriés** d'un établissement de santé étranger, quel que soit le mode d'admission dans l'établissement de santé en France, que ce soit pour un séjour ou des séances répétées (hors consultation). Les patients rapatriés sont définis comme les patients transférés de l'étranger par rapatriement sanitaire ou par une compagnie d'assurance, directement ou indirectement, d'une structure de soins localisée dans un pays autre que la France. Cette définition des patients rapatriés sera utilisée dans tout le reste du texte. Les patients de consultation ont été exclus pour des raisons pratiques de faisabilité du cadre de ces recommandations bien qu'ils puissent aussi être porteurs de bactéries multirésistantes.

De plus, une attention particulière doit être portée aux **patients ayant des antécédents d'hospitalisation à l'étranger dans des filières de soins hautement spécifiques** (service de greffes d'organe, de chirurgie complexe, etc.). Ces patients sont admis dans les établissements de santé français sans rapatriement sanitaire au sens strict du terme, et sont adressés directement dans les services de soins, hors rapatriement par une compagnie d'assurance.

Ces recommandations s'appliquent à la **métropole**, aux **départements** et **régions d'outre-mer** (DOM-ROM) et aux **pays** et **collectivités d'outre-mer** (POM et COM). Les patients en provenance des DOM-ROM et POM-COM hospitalisés en métropole peuvent aussi rentrer dans le cadre de ces recommandations.

Caractéristique des séjours hospitaliers à risque

Tous les patients, hospitalisés **au moins 24 heures** dans un **service de soins** d'un établissement de santé à l'étranger (pas seulement les services de réanimation ou de chirurgie), doivent bénéficier des recommandations de prise en charge et de prévention des infections liées à des bactéries pathogènes hautement résistantes aux antibiotiques, importées en France à l'occasion du rapatriement en provenance de l'étranger.

2. Les bactéries multirésistantes aux antibiotiques à risque d'importation à partir de patients rapatriés depuis l'étranger

Certaines espèces bactériennes sont devenues résistantes à plusieurs antibiotiques et parfois à l'ensemble des antibiotiques disponibles, en particulier chez les bacilles à Gram négatif comme *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. Ces dernières années, de nouvelles résistances

ont émergé au sein des entérobactéries, soit par production de β -lactamases à spectre étendu, en particulier chez *Escherichia coli*, à l'hôpital comme dans la communauté, soit par production de carbapénèmase, en particulier chez *Klebsiella pneumoniae*. Cette situation concerne également les cocci à Gram positif, comme l'émergence de la résistance à la vancomycine chez les entérocoques, principalement responsables en France de colonisation en milieu hospitalier, et l'émergence de la résistance à la méticilline chez *Staphylococcus aureus* en milieu communautaire.

Les présentes recommandations concernent des **bactéries commensales porteuses de mécanismes de résistance émergents**, ayant déjà diffusées en France seulement sur un mode sporadique ou épidémique limité, en opposition à des bactéries multirésistantes dont la diffusion sur le territoire national a déjà eu lieu de façon plus importante.

Ce sont prioritairement les entérobactéries productrices de carbapénèmases et les entérocoques résistants aux glycopeptides.

Quand des **bactéries saprophytes** multirésistantes aux antibiotiques, telles que *P. aeruginosa* et *A. baumannii*, sont isolées sur les milieux de culture utilisés, il conviendra de mettre en oeuvre des mesures de prise en charge et de prévention adaptées, habituelles de l'établissement.

Les bactéries multirésistantes aux antibiotiques, listées dans l'encadré ci-dessus, ont été retenues compte tenu du caractère émergent de leur résistance en France, de leur pathogénicité et de leur pouvoir de diffusion épidémique. En fonction de l'évolution future de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques en France par les réseaux de surveillance de la résistance, la liste des bactéries pourra être revue et actualisée. Les entérobactéries productrices de carbapénèmases importées de l'étranger sont responsables d'infections, et les entérocoques résistants aux glycopeptides sont principalement responsables de colonisations mais aussi d'infections dans des épidémies dépassant les établissements, avec possibilité de régionalisation. La diffusion des entérobactéries produisant des β -lactamases à spectre élargi ne concerne pas ces recommandations car leur prise en charge fait l'objet de recommandations spécifiques dans un autre rapport du HCSP. Les présentes recommandations sont en cohérence avec les recommandations sur la prise en charge et la prévention des infections liées aux staphylocoques dorés résistants à la méticilline communautaires (http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20091020_previnfcutsarm.pdf).

Ce rapport fait des recommandations pour la pratique clinique sur avis d'experts, afin d'atténuer et de prévenir des risques majeurs (mitigation). Actuellement en France, des établissements sont concernés

par l'émergence de ce type de bactéries multirésistantes, avec risque de diffusion par les transferts de patients.

3. Pour trouver des informations sur les pays à prévalence élevée de bactéries émergentes multirésistantes aux antibiotiques

L'option a été prise, dans ces recommandations, de ne pas diffuser de liste de pays pour lesquels la résistance bactérienne aux antibiotiques est élevée. En effet, la constitution d'une liste nominative de pays devrait, en permanence, être remise à jour alors que les réseaux de surveillance, cités ci-après, actualisent annuellement les données de la résistance bactérienne. Par ailleurs, la prévalence de la résistance bactérienne n'est pas connue dans de nombreux pays ne participant pas aux réseaux de surveillance internationaux et ne publiant pas leurs données. L'ensemble des pays par zones de haute prévalence sont à considérer à risque d'importation de bactéries multirésistantes.

Source de données épidémiologiques sur la prévalence de bactéries multirésistantes aux antibiotiques

Les données épidémiologiques internationales de la prévalence de la résistance bactérienne aux antibiotiques sont régulièrement mises à jour par des réseaux de surveillance nationaux ou internationaux :

Réseaux nationaux

- Institut de veille sanitaire / dossier thématique « résistance aux anti-infectieux » (<http://www.invs.sante/ratb/>)
- Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales, Raisin (<http://www.invs.sante.fr/raisin/>)
- Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques, Onerba (<http://www.onerba.org/>)

Réseaux internationaux

- European Resistance Surveillance System, EARSS (<http://www.rivm.nl/earss/database/>)
- Centers for Diseases Control and Prevention, CDC (http://www.cdc.gov/nhsn/mdro_cdad.html)
- World Health Organization (<http://www.who.int/drugresistance/en/>)

4. Les mesures de dépistage et de prévention

Les recommandations de la prise en charge et la prévention des infections liées aux entérobactéries productrices de carbapénémases et aux entérocoques résistants aux glycopeptides, importées en France à l'occasion du rapatriement de patients en provenance de l'étranger, impliquent le **dépistage digestif** par écouvillonnage rectal ou prélèvement de selles et la mise en place de **mesures de prévention** complémentaires « contact » selon les dernières recommandations de la Société française

d'hygiène hospitalière « Prévention de la transmission croisée : Précautions complémentaires contact », 2009 (<http://www.sfhf.net/>). Ces mesures doivent être réalisées **dès l'admission** du patient dans un service de soins. Elles peuvent être complétées de précautions complémentaires de type « gouttelettes » dès qu'on a connaissance d'une colonisation ou d'une infection respiratoire par une bactérie multirésistante aux antibiotiques. L'équipe opérationnelle d'hygiène doit être informée et intervenir dans tous les cas de patients transférés par rapatriement sanitaire.

Mesures de dépistage et de prévention à l'admission du patient rapatrié de l'étranger pour la recherche d'entérobactéries productrices de carbapénèmases et d'entérocoques résistants aux glycopeptides

Dépistage digestif par écouvillonnage rectal ou coproculture

+

Précautions complémentaires de type contact, dans l'attente du résultat

PARTIE 2 - Données épidémiologiques et méthodes diagnostiques

1. Evolution de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques en Europe et dans le monde

L'apparition de bactéries pathogènes devenues résistantes aux antibiotiques et leur diffusion dans les populations humaines constituent l'un des phénomènes émergents majeurs de ces trente dernières années (6). Cette évolution se concrétise par des taux élevés de multirésistance de certaines espèces bactériennes qui étaient multisensibles il y a cinquante ans. Pour la plupart des agents pathogènes, l'exposition des populations aux antibiotiques est une condition indispensable à l'émergence d'un nouveau mécanisme de résistance et à la diffusion de la bactérie résistante parmi les individus. Dans un contexte de décalage croissant entre la progression de la résistance bactérienne vers la multirésistance et les perspectives réduites de découvertes de nouvelles classes d'antibiotiques, la résistance bactérienne est apparue comme une menace pour la santé et donc un enjeu de sécurité sanitaire.

Empêcher l'émergence et la diffusion (transmission interindividuelle) de telles souches doit être considéré par tous les professionnels de santé comme un enjeu de qualité des soins, au même titre que la prévention des infections et autres événements indésirables associés aux soins. Certaines espèces bactériennes sont devenues résistantes à plusieurs antibiotiques et parfois à l'ensemble des antibiotiques disponibles. On parle alors de bactéries multirésistantes, de bactéries résistantes extensives ou de bactéries pan-résistantes (7-10). Ces terminologies expriment l'évolution de la multirésistance et concernent des bactéries responsables d'infections associées aux soins, pouvant aboutir à des impasses thérapeutiques.

Depuis les années 90, les autorités sanitaires françaises ont engagé différentes actions pour maîtriser et réduire la consommation des antibiotiques sur le territoire national, à travers :

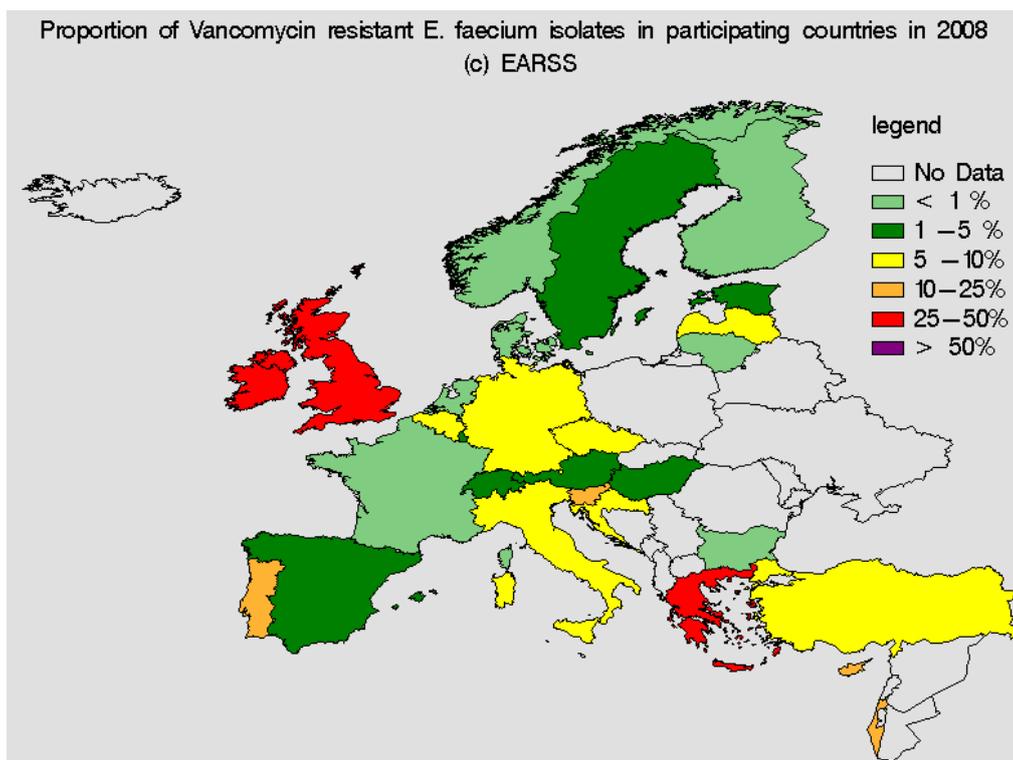
- une campagne de communication sur l'usage des antibiotiques en ville (11) ;
- la diffusion de recommandations et textes réglementaires sur le bon usage des antibiotiques en milieu hospitalier ainsi que sur la maîtrise de la diffusion de la résistance bactérienne (12,13).

Dans le même temps, des commissions locales et régionales des anti-infectieux ont été créées dans les établissements de santé, répondant ainsi à des directives réglementaires, dans le cadre du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques. Des réseaux nationaux ou internationaux de surveillance de la résistance ont également vu le jour et permettent la surveillance épidémiologique continue de la résistance bactérienne, même si les données sont issues d'hôpitaux volontaires, et ne concernent souvent qu'un seul type d'infection (bactériémie). D'autres actions au niveau européen ont été entreprises (14,15) afin d'éviter l'échec de la maîtrise des bactéries multirésistantes aux antibiotiques, comme la diffusion des entérocoques résistants aux glycopeptides aux Etats-Unis (16). Des initiatives

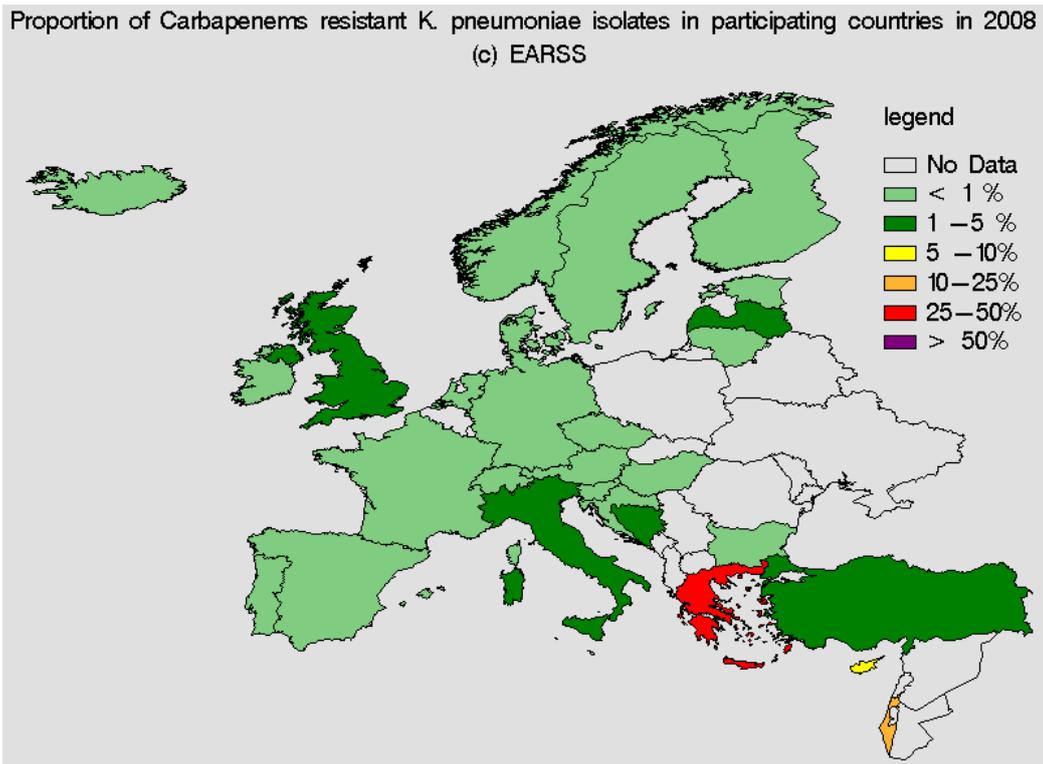
de surveillance de la consommation des antibiotiques ont également été mises en place (Surveillance of antibiotic consumption, ESAC).

En Europe, les données de la résistance bactérienne du réseau de surveillance EARSS montre que la prévalence d'*Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides variait en 2008 de 0 à 28 % selon les pays. Certains pays du bassin méditerranéen présentaient des taux de prévalence supérieurs à 45 % en 2005. A partir du même réseau de surveillance de la résistance bactérienne européen, le taux de prévalence de la résistance aux carbapénèmes chez *Klebsiella pneumoniae* variait en 2008 de 0 à 2 % dans la plupart des pays européens. Cependant quelques pays méditerranéens présentaient des taux variant de 9,7 à 36,6 %. En 2005, ces mêmes pays, sauf un, présentaient des taux < 1 %, voire nuls.

Aux Etats-Unis, le National Healthcare Safety Network des Centers for Diseases Control and Prevention publiait en 2006-2007 des taux de prévalence de la résistance à la vancomycine chez *E. faecium* de 80 % et des taux de résistance aux carbapénèmes chez *K. pneumoniae* variant de 3,6 % pour les pneumopathies acquises sous ventilation à 10,8 % pour les infections liées aux cathéters veineux centraux (17).



Source : <http://www.rivm.nl/earss/database/>



Source : <http://www.rivm.nl/earss/database/>

2. Emergence et mécanisme de résistance des bactéries multirésistantes aux antibiotiques ciblées dans ces recommandations

2.1 Entérobactéries productrices de carbapénèmases

Les résistances aux β -lactamines chez les entérobactéries sont dominées actuellement par les problèmes de β -lactamases à spectre élargi (BLSE) parmi les isolats de la pathologie de ville et les carbapénèmases parmi les isolats hospitaliers. Les BLSE avaient été décrites très largement depuis une vingtaine d'années chez les *K. pneumoniae* à l'origine d'épidémies d'infections nosocomiales dans les unités de soins intensifs (18). La nouveauté dans ce domaine résulte de l'augmentation rapide de ce mécanisme, non plus chez les *K. pneumoniae*, mais chez *E. coli* essentiellement en pathologie urinaire de ville (19-21). Les BLSE nouvelles (CTX-Ms) sont de structure différente des précédentes (essentiellement TEM, SHV) mais ont des propriétés identiques d'hydrolyse de toutes les β -lactamines, sauf les carbapénèmes et des céphamycines, sensibilité à l'acide clavulanique, localisation sur un plasmide, fréquence des co-résistances (18,19). Ces résistances, décrites à la fin des années 90, sont de dissémination mondiale (19,22). Aucun pays n'échappe à l'augmentation forte de la prévalence de ce déterminant de résistance. Les conséquences de la dissémination de cette résistance sont multiples.

Le second problème émergent dans le domaine de la résistance aux β -lactamines chez les entérobactéries est l'émergence de la résistance aux carbapénèmes par production de

carbapénèmases (23,24). La résistance aux carbapénèmes avait été décrite depuis longtemps dans les espèces d'entérobactéries plus spécifiquement nosocomiales surexprimant une β -lactamase de type céphalosporinase associée à l'acquisition d'une imperméabilité aux β -lactamines et, en particulier, aux carbapénèmes. Ce mécanisme fut largement décrit chez *Enterobacter* sp. La nouveauté résulte ici de l'identification de différentes carbapénèmases et tout particulièrement chez *K. pneumoniae*. Ces carbapénèmases sont de différents types : des métallo- β -lactamases (IMP, VIMP), des carbapénèmases de classe A (KPC, GES...) et des oxacillinases (24). Le spectre de ces enzymes n'est pas tout à fait superposable, mais elles hydrolysent au moins, en tout cas partiellement, les carbapénèmes. De nombreuses épidémies de souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases ont été rapportées dans le monde entier et en Europe, tout particulièrement dans le sud du continent (Italie, Espagne, Grèce) (8,25,26). La résistance aux carbapénèmes est variable, toujours plus marquée chez *Enterobacter* et *Klebsiella* que chez *E. coli* ou *Proteus mirabilis*. Bien que plusieurs foyers épidémiques aient été rapportés en milieu hospitalier, ceux-ci semblent pouvoir être circonscrits par la mise en place de méthodes d'identification et d'isolement des infectés et des porteurs (27).

Le second type de carbapénèmases est représenté par les enzymes de type KPC d'extension, semble-t-il, rapide (26). A l'origine décrites aux Etats-Unis, les β -lactamases de type KPC hydrolysent toutes les β -lactamines sauf les céphamycines, leur activité étant inhibée par l'acide clavulanique (26). Le réservoir de ces enzymes est essentiellement *K. pneumoniae* avec une distribution, semble-t-il, fortement hospitalière. Ces souches KPC (+) ont été décrites tout d'abord sur la côte est des Etats-Unis puis en Israël, en Grèce, en Amérique centrale et Amérique du Sud, épisodiquement dans de nombreux pays d'Europe (France, Suède, Belgique...) (26). Actuellement, ces souches de *K. pneumoniae* sont considérées comme endémiques sur la côte nord-est des Etats-Unis, en Grèce et en Israël où il semble que leur rapide dissémination dans le système de soins hospitalier puisse être difficilement contenue (8, 25, 26). Il s'agit là d'une multirésistance extrêmement importante d'un point de vue thérapeutique, puisque ces souches résistantes aux β -lactamines sont le plus souvent multirésistantes, voir résistantes à tout antibiotique disponible quel que soit son mode d'administration. Leur détection est difficile compte tenu des niveaux variables de résistance aux carbapénèmes que l'on peut observer et qui peuvent conduire, à tort, à une interprétation de fausse sensibilité aux carbapénèmes (26).

Le troisième type de carbapénèmases rapporté chez les entérobactéries est OXA-48, décrite tout d'abord chez *K. pneumoniae* en Turquie puis chez *E. coli* (28-30). De telles souches ont été identifiées comme étant à l'origine de multiples foyers épidémiques d'infections nosocomiales dans les hôpitaux d'Istanbul et d'Ankara. Cette enzyme hydrolyse les carbapénèmes modérément et, plus faiblement, les autres β -lactamines. La détection de ces souches exprimant OXA-48 (en l'absence de BLSE) est donc particulièrement difficile, basée sur une discrète réduction de sensibilité aux carbapénèmes (30). Des souches produisant cette enzyme ont été décrites récemment au Liban, en Grande-Bretagne, en Egypte et en Israël.

La détection des porteurs de souches exprimant une carbapénémase reste difficile car aucun milieu n'a été développé permettant la sélection de souches exprimant l'une ou l'autre de ces carbapénémases (8, 26, 30). Un milieu Chromagar KPC a été récemment proposé pour une détection rapide des souches exprimant KPC, mais il n'a pas été évalué pour la détection de souches exprimant les deux autres types de carbapénémases (31).

Cette détection des porteurs, tout autant que des infectés, est primordiale afin de circonscrire le développement d'épidémies. Très peu d'éléments indiquent une dissémination de ces souches d'entérobactéries produisant une carbapénémase en pathologie communautaire (23, 25, 26). Par contre, cette dissémination est clairement rapportée en milieu hospitalier. Comme c'est le cas pour les souches productrices de BLSE, les souches d'entérobactéries produisant des carbapénémases sont également résistantes à de nombreuses autres familles d'antibiotiques et notamment aux aminosides (8, 23, 25, 26).

Si la résistance aux quinolones et fluoroquinolones est de prévalence croissante dans le monde entier, et notamment en France, il s'agit essentiellement de mécanismes de résistance chromosomiques (modifications des cibles, imperméabilité et surexpression du système d'efflux). Ils affectent les quinolones et les fluoroquinolones. Les nouvelles résistances sont plasmidiques (QnrP, Qep, AC 6'Ib) modifient peu la sensibilité aux fluoroquinolones (32). Cependant, elles constituent un terrain très favorable à la sélection de résistance aux fluoroquinolones par des mécanismes chromosomiques plus classiques.

Les nouvelles résistances aux aminosides sont le fait d'ARN 16S méthylases qui méthylasent la cible des aminosides, les ARN 16S (33). Ces méthylases entraînent une résistance à la plupart des aminosides d'intérêt clinique comme la gentamicine, la tobramycine, le kanamycine et l'amikacine.

L'épidémiologie de la prévalence des mécanismes de résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries est relativement variable. D'une façon générale, la prévalence est plus élevée en Europe du Sud et de l'Est que dans le nord-est de l'Europe (8,23,26). Ceci est particulièrement notable pour la Grèce et Israël qui rapportent les plus hauts niveaux de résistance aux carbapénèmes. L'une des particularités concernant l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries est la rapidité et l'extension de cette prévalence en Grande-Bretagne. Dans les cinq dernières années, l'extension des BLSE et des carbapénémases de classe B a été tout à fait notable dans ce pays sans qu'aucune explication n'ait pu être fournie (D. Livermore, communication personnelle). Les relations très particulières entre les îles britanniques et l'Inde ont contribué très certainement au développement rapide de ces résistances.

2.2 Entérocoques résistants aux glycopeptides

Les entérocoques sont des bactéries commensales du tube digestif de l'homme. Les entérocoques sont naturellement moins sensibles à la pénicilline que les streptocoques et sont naturellement résistants aux céphalosporines, pénicillines anti-staphylococciques et aux faibles concentrations de clindamycine et d'aminoglycosides (34). L'utilisation massive de certains antibiotiques, notamment les glycopeptides, ont exercé une pression de sélection sur les entérocoques et ont induit l'émergence de souches résistantes aux glycopeptides (35) dès 1986 en France (36), 1987 en Angleterre puis à partir de 1990 aux Etats-Unis où elles représentent aujourd'hui 28,5 % des souches d'entérocoques responsables d'infections nosocomiales dans les services de réanimation (37). Il s'agit de résistance de type *vanA* conférant à *E. faecium* une résistance à la vancomycine et à la téicoplanine. Le gène *vanA* est acquis et transposable à d'autres bactéries comme les streptocoques et *Staphylococcus aureus* (34). Vis-à-vis de telles bactéries, surtout *E. faecium*, ayant acquis une résistance à l'amoxicilline et aux glycopeptides, le nombre d'antibiotiques susceptibles d'être actifs est très réduit et les associations comportant des aminoglycosides peuvent se révéler peu ou pas synergiques.

Les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) sont surtout responsables de colonisations digestives asymptomatiques, mais peuvent également être à l'origine d'infections dans environ 10 % des cas (infections urinaires, endocardites, bactériémies) (38).

Les facteurs de risque d'acquisition d'ERG sont désormais bien décrits dans la littérature : la pression de sélection des antibiotiques, l'insuffisance rénale et l'hémodialyse, la transplantation d'organe, l'hospitalisation en oncologie ou en réanimation, la présence de cathéters centraux, le grand âge, les durées longues d'hospitalisation (39,40).

Il apparaît indispensable de lutter contre la diffusion des ERG, car si le nombre des porteurs augmente, le nombre des infections dues à cette bactérie ira lui aussi croissant, avec une morbi-mortalité importante, le nombre d'antibiotiques restant actifs sur cette bactérie étant limité. Autre danger : il persiste un taux élevé de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) dans les hôpitaux français, même s'il a diminué au cours de ces dernières années passant de 40 % en 1993-1994 (41) à 29 % en 2004 (42). La présence concomitante d'ERG et de SARM expose au risque de voir émerger des SARM résistants aux glycopeptides par transfert du gène de résistance *vanA*, conduisant là encore à une impasse thérapeutique mais cette fois avec une bactérie beaucoup plus fréquemment pathogène que l'ERG. Ce phénomène a déjà été observé plusieurs fois aux Etats-Unis (43-45) et au Japon (46).

La sensibilité à la vancomycine d'*E. faecium* isolé d'hémocultures a considérablement diminué en Amérique du Nord, passant de 60 % en 1997 à 39 % en 2002 (47). Ce phénomène était encore marginal il y a peu en Europe. Mais plusieurs épidémies ont été signalées au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Allemagne et plus récemment encore en Europe méditerranéenne (48-51). En France, aujourd'hui, la prévalence de la résistance aux glycopeptides reste faible (< 2 %) (52-53) et inférieure à celle des autres pays européens comme l'Italie, la Grèce ou la Roumanie (52-53). Depuis 2004,

plusieurs épidémies importantes à ERG sont survenues dans des établissements français (54-57). En réponse à ces épisodes épidémiques, le Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS) a rédigé des recommandations en octobre 2005 (58) reprises dans une fiche technique de la direction générale de la santé (DGS) et de la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) datée de décembre 2006 (59). Plus récemment, une note DGS/DHOS du 14 août 2008 relative à « la prévention de l'émergence d'épidémies à ERG dans les établissements de santé » (60) a rappelé l'importance de poursuivre la lutte contre les épisodes épidémiques à ERG en appliquant les recommandations du CTINILS.

2.3 Autres bactéries multirésistantes

D'autres bactéries à Gram négatif, multirésistantes aux antibiotiques, comme *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* multirésistants aux antibiotiques, peuvent coloniser des patients transférés depuis l'étranger (61-63). Ces bactéries, saprophytes, déjà présentes en France, ne sont pas spécifiquement incluses dans ces recommandations. Elles ne concernent souvent que les secteurs de soins intensifs et de réanimation mais peuvent également diffuser sur un mode épidémique. Comme évoqué plus haut, si ces bactéries, notamment présentant une résistance à l'imipénème, sont isolées à partir du milieu utilisé pour le dépistage réalisé dans le cadre de ces recommandations, il conviendra aux établissements de mettre en place les mesures de prise en charge et de prévention adaptées.

Cependant, les milieux utilisés en routine (milieu BLSE standard) pour le dépistage digestif ne permettent pas la détection de *P. aeruginosa* présentant une résistance isolée à l'imipénème.

Pseudomonas aeruginosa

L'augmentation de la multirésistance chez *P. aeruginosa* est progressive dans le monde entier. La définition variable de cette multirésistance inclut généralement la résistance aux fluoroquinolones, aux céphalosporinases de spectre large, aux carbapénèmes et aux aminosides. Comme c'est le cas pour de nombreuses espèces de bacilles à Gram négatif, cette multirésistance résulte habituellement d'une addition de mécanismes de résistance structurellement non reliés de support chromosomique ou plasmidique.

Les résistances aux β -lactamines sont également très évolutives. De nombreux types de BLSE ont été décrits chez *P. aeruginosa*, notamment les BLSE de type VEP et PER, très largement répandues au moins en Asie et en Turquie respectivement. Ces enzymes contribuent à une résistance aux céphalosporines de 3^e génération. Certains dérivés de ces enzymes ont une activité additionnelle de carbapénémase comme c'est le cas de GES-2 et les enzymes de type KPC ont été rapportées en Amérique centrale et en Amérique du Sud (26,64). Les carbapénémases les plus prévalentes chez *P. aeruginosa* sont des métallo- β -lactamases de type IMP, VIM, SPM et GIM isolées dans de très nombreuses régions du monde et, notamment, en Europe du Sud (24). La métallo- β -lactamase actuellement la plus fortement prévalente chez *P. aeruginosa* est VIM-2 qui a été identifiée chez *P.*

aeruginosa à Marseille en 1996 (24). Les gènes de ces métallo- β -lactamases sont tout particulièrement associés à d'autres gènes de résistance au sein d'intégron (résistance aux aminosides notamment) (24).

La détection des souches de *P. aeruginosa* résistantes aux carbapénèmes est facile car les niveaux de résistance sont habituellement assez élevés. Par contre, la distinction entre résistance aux carbapénèmes et production de carbapénémases est difficile dans le cas de souches multirésistantes. Elle est importante car le transfert inter-souches de la résistance aux carbapénèmes ne reste possible que dans le cadre de souches exprimant une carbapénémase. Les résistances aux β -lactamines sont souvent associées aux résistances aux aminosides avec la particularité récente d'ANR méthylases qui ont été identifiés dans de nombreuses régions du monde et, notamment, en France (33). La prévalence de ces gènes de résistance serait, cependant, faible comme en témoignent les études récentes réalisées en France.

Acinetobacter baumannii

Les infections à *Acinetobacter baumannii* multirésistantes aux antibiotiques et notamment à l'imipénème ont émergé depuis une dizaine d'années. Elles font l'objet d'une attention particulière car elles sont le plus souvent associées à une multirésistance aux antibiotiques conduisant à de réelles impasses thérapeutiques (65). En France, l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales de 2006 indiquait que 12 % des souches chez *A. baumannii* étaient résistantes à l'imipénème (66). Ces résistances sont liées à plusieurs mécanismes qui peuvent s'associer : carbapénémases et imperméabilité essentiellement (67). Parmi les carbapénémases, on identifie des métallo- β -lactamases et des enzymes quasi spécifiques à *A. baumannii* que sont les oxacillinases aux propriétés de carbapénémases. Ces oxacillinases sont de trois grands types : OXA-23, OXA-24/OXA-40 et OXA-58 (68). Elles confèrent des degrés variables d'hydrolyse des carbapénèmes dépendant de leur niveau d'expression. La carbapénémase la plus répandue est OXA-23 (67,68). Ces enzymes n'hydrolysent que très peu les céphalosporinases de 3^e génération (68). Le niveau de résistance aux carbapénèmes peut être relativement faible.

Les tests d'inhibition d'activité carbapénémases sont relativement sensibles et spécifiques pour la détection des producteurs de métallo- β -lactamases (imipénème +/- EDTA) (24). Par contre, la détection des producteurs d'oxacillinases aux propriétés de carbapénémases est beaucoup plus difficile car elle ne repose sur aucun test de synergie disponible en routine. La détection de ces gènes de résistance ne peut être réellement réalisée qu'avec l'aide d'outils moléculaires basés sur les techniques de PCR (24,68).

3. Pathologies au cours des voyages et évaluation du flux des patients rapatriés de l'étranger dans les établissements de santé français

On estime que 50 % des voyageurs présentent une pathologie quelconque au cours de leur déplacement avec des extrêmes allant de 15 % (69) à 64 % (70). Dix pour cent des voyageurs consultent un médecin (71) et 5/1 000 sont admis à l'hôpital (69-70). Le taux de décès au cours des voyages est estimé à 1/100 000/mois (72), la moitié due à des pathologies cardiovasculaires et un quart environ à des phénomènes accidentels (voie publique, noyade, autres) (73).

En 2008, les arrivées de touristes internationaux ont progressé de 2 % par rapport à 2007 pour s'élever à 924 millions (Source : Organisation mondiale du tourisme, OMT, <http://untwo.org/>). La France reste en tête des pays au titre des arrivées de touristes internationaux avec plus de 80 millions de voyageurs étrangers chaque année, devant les Etats-Unis et l'Espagne (Source : Insee 2007, <http://www.insee.fr/>). Par ailleurs, 1,4 million de Français vivent à l'étranger dont 48 % en Europe, 20 % en Amérique, 15 % en Afrique, 8,5 % en Asie-Océanie et 6,6 % aux Proche et Moyen-Orient (Source : Ministère des affaires étrangères 2008, <http://www.diplomatie.gouv.fr/>), et 19,4 millions de Français voyagent à l'étranger chaque année, principalement en Europe (Source : Insee 2007, <http://www.insee.fr/>).

Les statistiques globales concernant les Français rapatriés de l'étranger par des compagnies d'assurance sont difficiles à établir. Quinze à 17 000 Français seraient rapatriés de l'étranger vers nos hôpitaux ou directement vers leur domicile. Les établissements de santé français n'ont pas mis en place, pour l'instant, de système de traçabilité informatique pour établir de telles statistiques à partir de l'activité hospitalière.

Europ assistance a réalisé 28 300 interventions médicales en 2005, une hausse de 28 % par rapport à 2004. Intermutuelle assistance a réalisé 3 000 transports aériens médicalisés en 2006 et Axa a également observé une hausse de 10 % de ses rapatriements entre 2004 et 2005. Si un tiers des rapatriements a encore lieu l'été, l'activité s'étale désormais tout au long de l'année. Selon les compagnies d'assistance, 30 à 40 % des rapatriés relèvent de la traumatologie (moyenne d'âge : 30 ans), 20 % de la cardiologie (45-50 ans), 15 % d'accidents vasculaires neurologiques (plus de 70 ans), 8 à 10 % de pneumopathies aiguës et 6 à 8 % de la psychiatrie (Source : J.-M. Bader, Le Figaro, octobre 2007).

4. Importation de bactéries multirésistantes aux antibiotiques des patients rapatriés ou revenant de voyages internationaux

L'émergence et la diffusion de la résistance aux antibiotiques sont associées à l'exposition aux antibiotiques des humains et des animaux, mais également aux échanges internationaux et à la mondialisation (74-75). Ainsi, l'augmentation des voyages internationaux et des expatriations a pour conséquence l'hospitalisation à l'étranger d'une proportion non négligeable de voyageurs et ressortissants français. Le rapatriement de Français en provenance de l'étranger, mais également

l'hospitalisation d'étrangers en voyage en France, quelle que soit leur nationalité, expose donc les populations à des bactéries multirésistantes, à partir d'une transmission interhumaine. Le risque potentiel d'émergence et de diffusion de bactéries hautement résistantes importées de l'étranger, n'ayant diffusé en France que sur des modes sporadiques ou épidémiques limités, est à ce jour inconnu.

Les données de la littérature sur le dépistage de patients hospitalisés à l'étranger et rapatriés dans leur pays d'origine sont trop peu nombreuses pour étayer ces recommandations. Cependant, elles apportent des éléments de réflexion intéressants sur la prise en charge des patients hospitalisés à l'étranger et rapatriés dans un hôpital de leur pays d'origine et sur la diffusion de souches multirésistantes de pays à pays (76-82), parfois dans des conditions de désastres naturels (83) ou du rapatriement de soldats de territoires en guerre (84-87). Certaines publications sont relativement anciennes et il convient de prendre en compte l'évolution actuelle de la prévalence de la résistance dans l'interprétation des résultats publiés. De plus, les prélèvements digestifs n'étaient pas systématiquement inclus dans la méthodologie de dépistage des patients à l'admission, dans des pays surtout habitués aux stratégies de dépistage de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM).

Une étude prospective, réalisée de 2000 à 2001, a analysé le dépistage à l'admission (aisselle, nez, aines, sourcils, canal auriculaire externe et gorge) de patients rapatriés vers un hôpital en Allemagne, après avoir été hospitalisés pendant au moins 24 h à l'étranger (76). Parmi les 105 patients inclus dans l'étude, cinq patients étaient porteurs de bactéries multirésistantes (trois SARM, une *K. pneumoniae* et *A. baumannii* multirésistants). Les auteurs concluaient à l'absence de différence de portage de bactéries multirésistantes aux antibiotiques, entre les patients rapatriés et la population hospitalisée en Allemagne, mais soulignaient que ces cinq patients présentaient des facteurs de risque comme l'hospitalisation initiale en réanimation à l'étranger et la mise en place de procédures invasives (cathétérisme vasculaire). Les auteurs recommandaient une vigilance particulière sur les patients hospitalisés à l'étranger dans des secteurs à risque de colonisation de bactéries multirésistantes aux antibiotiques. Ils signalaient que la réalisation d'un dépistage à la sortie du patient de l'hôpital à l'étranger pourrait être utile, avant son transfert dans un hôpital dans le pays d'origine du patient.

Une autre étude, réalisée entre 1998 et 2001, déjà ancienne donc, a étudié 1 167 patients hospitalisés plus de 24 heures dans un hôpital à l'étranger et rapatriés aux Pays-Bas (77). Les patients volontaires étaient systématiquement dépistés (écouvillonnages nasal et rectal, prélèvement de gorge) à leur retour lors de leur transport en ambulance, pour la recherche de SARM, d'entérocoques résistants aux glycopeptides et de bacilles à Gram négatif résistants à la gentamicine. L'âge moyen des patients rapatriés était de 54 ans et la durée moyenne de séjour dans l'hôpital à l'étranger était de 13 jours. Trente-neuf pour cent des patients avaient été hospitalisés en réanimation et 14 % mis sous ventilation artificielle ; 44 % des patients avaient été exposés à une antibiothérapie. Au total, 22 % des patients avaient été rapatriés depuis un centre hospitalier universitaire étranger ; 50 % des patients avaient été transférés dans un centre hospitalier aux Pays-Bas et 50 % directement à leur domicile. Trente-et-un

patients (2,7 %) étaient porteurs d'un SARM, 32 (2,7 %) d'un ERV et 164 (14,1 %) d'un bacille à Gram négatif résistant à la gentamicine dont 74 *E. coli*, 30 *A. baumannii*, 15 *K. pneumoniae*, 13 *P. aeruginosa* et 58 d'une autre bactérie. Les facteurs de risque associés au portage de ces bactéries multirésistantes aux antibiotiques étaient l'exposition aux antibiotiques, la durée d'hospitalisation à l'étranger et le rapatriement de certains pays ou zones géographiques (Asie pour les ERV et les bacilles à Gram négatif résistants à la gentamicine, et l'Europe du Sud, de l'Est et du Sud-Est pour les bacilles à Gram négatif résistants à la gentamicine). Les auteurs soulignaient le lien direct entre la détection de bactéries multirésistantes chez des patients hospitalisés à l'étranger et la prévalence de la résistance dans certains pays.

Il n'existe pas d'étude plus récente publiée sur ce thème.

5. Analyse des signalements externes pour infection ou colonisation de patients rapatriés depuis l'étranger en France (InVS)

Les infections nosocomiales (IN) ou colonisations à micro-organisme présentant un profil de résistance aux antibiotiques rare ou particulier peuvent faire l'objet en France d'un signalement par les établissements de santé (ES) au titre du critère 1a (88). Des bactéries multirésistantes importées de l'étranger sont ainsi parfois signalées.

La base nationale des signalements d'IN reçus à l'InVS a fait l'objet d'une recherche à partir des mots-clés suivants : « étranger », « importé », « importation ». Les données des signalements ainsi identifiés ont été complétées par une enquête conduite auprès des ES déclarants pendant l'été 2009 à partir d'un questionnaire standardisé adressé au responsable signalement. Cette enquête a permis de valider les informations de chaque signalement (genre, espèce, antibiogramme du micro-organisme et si possible mécanisme de résistance ; nombre de cas recensés pour chaque épisode ; services concernés ; mesures de contrôle instituées ; etc.) et d'obtenir des informations sur le suivi des épisodes déclarés.

Du 1^{er} janvier 2006 au 30 juin 2009, 42 signalements d'IN concernant des patients transférés de l'étranger ont été recensés, soit 1 % de l'ensemble des signalements d'IN reçus sur la période (N = 4 208). Il s'agissait exclusivement de signalements en lien avec des infections ou colonisations à bactéries multirésistantes. Ces signalements émanaient de 27 ES dans treize régions. Il s'agissait principalement de CHU (37 %) et de CH (33 %), mais aussi parfois d'ES privés de court séjour (15 %). Plus de la moitié (52 %) des signalements concernait des services de réanimation, puis des services de chirurgie (21 %) ou de médecine (17 %). Par région OMS d'origine des patients, l'Europe représentait plus de la moitié des signalements (N = 23 ; 55 %) devant l'Afrique (N = 9 ; 21 %) et la Méditerranée orientale (N = 6 ; 14 %).

Certains signalements (N = 12 ; 29 %) rapportaient des infections ou colonisations à plusieurs bactéries multirésistantes ; au total, 59 microorganismes étaient signalés. Parmi ces bactéries multirésistantes figuraient :

- *A. baumannii* (N = 25 ; 42 %), dont 20 souches résistantes à l'imipénème ;
- *E. faecium* (N = 11) ou *E.spp* (N = 2) (N = 13 ; 22 %), tous résistants aux glycopeptides ;
- *K. pneumoniae* (N = 12 ; 20 %), dont 5 souches résistantes à l'imipénème et 7 autres productrices de BLSE ;
- *P. aeruginosa* (N = 4 ; 7 %), dont 2 souches résistantes à l'imipénème et 2 mentionnées productrices de BLSE ;
- *E. coli* (N = 4 ; 7 %), toutes productrices de BLSE ;
- *E. cloacae* (N = 1 ; 2 %) produisant une BLSE.



BMR importées signalées (N=59) par pays d'origine, France, 01/2006 – 06/2009

Pays importation par région OMS	Signalements (N)	BMR (N)					Total
		<i>A. Baumannii</i>	Entérocoques	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	
Europe							
Grèce	7	2	4	6	3	1	16
Portugal	4	2	2				4
Belgique	3		2			1	3
Turquie	3	2	1				3
Espagne	2	2					2
Bulgarie	1	1					1
Israël	1		1				1
Kosovo	1		2				2
Roumanie	1	1					1
Total	23	10	12	6	3	2	33
Afrique							
Algérie	5	3		3		1	7
Comores	3	3					3
Cameroun	1	1					1
Total	9	7	0	3	0	1	11
Méditerranée Orientale							
Egypte	2	2		1		1	4
Maroc	2	2		1	1		4
Tunisie	2	2		1			3
Total	6	6	0	3	1	1	11
Autres							
Thaïlande	2	2					2
US	2		2				2
Total	4	2	2	0	0	0	4
Total	42	25	14	12	4	4	59

Source : InVS 2009

Le mécanisme de résistance était connu pour deux entérocoques sur trois (9 *E. faecium* de type *vanA* sur 13 entérocoques), mais cette information manquait pour les trois quarts (73 %) des autres micro-organismes signalés. Parmi les mécanismes renseignés pour *A. baumannii* figuraient OXA-23, OXA-48, OXA-40-like et PER-1. Pour *K. pneumoniae*, parmi les mécanismes de résistance décrits, figuraient KPC-2, CTXM-15, SHV-5 et VIM.

Le portage de ces bactéries multirésistantes était connu à l'admission du patient dans 10 (24 %) des 42 épisodes. Les délais d'identification de ces micro-organismes variaient de 0 à 35 jours après

l'admission. Près du tiers (32 %) de ces micro-organismes n'était identifié qu'après deux jours d'hospitalisation dans la structure déclarante. Parmi les mesures de contrôle mises en œuvre figuraient des précautions complémentaires (précautions contact dans 93 % des cas) ou la notion de sectorisation (« cohorting ») avec personnel dédié (pour trois épisodes). Les contacts des patients porteurs étaient dépistés dans trois épisodes signalés sur quatre. Malgré les mesures mises en place, des cas secondaires étaient rapportés pour 10 (24 %) épisodes, dont quatre pour lesquels le portage de bactéries multirésistantes était connu dès l'admission. Parmi ces dix épisodes, le dépistage concernait toujours le(s) patient(s) partageant la chambre du cas index et était étendu à toute l'unité dans 7 épisodes. Les transferts ont été interrompus dans 7 épisodes, et les admissions dans 6.

Seuls deux établissements contactés lors de cette étude ont instauré un isolement systématique des patients provenant de pays étrangers, accompagné d'un dépistage. Depuis la mise en place de cette mesure, aucun d'eux ne déclarait avoir connu de cas secondaires dans ces situations.

Le faible nombre de signalements et d'ES concernés par l'étude incite à rester prudent dans l'interprétation de ces données. Elles ne permettent pas de quantifier la fréquence de ce type d'épisodes, le caractère importé de telles infections ou colonisations à bactéries multirésistantes n'étant pas en soi un critère de signalement. Si une meilleure connaissance de ce phénomène est nécessaire, des actions visant à mieux sensibiliser les ES à signaler les patients porteurs de bactéries multirésistantes importées de l'étranger seraient alors indiquées. Par ailleurs, l'envoi systématique des souches au CNR de la résistance aux antibiotiques ou à un laboratoire expert reste rare alors qu'il permettrait de confirmer les phénotypes de résistance et de mieux connaître les mécanismes de résistance impliqués. Enfin, compte tenu des délais constatés dans l'identification de ces bactéries multirésistantes et de leur potentiel de diffusion, l'intérêt d'un rappel des mesures de contrôle et de prévention à mettre en place reste entier.

L'analyse de quatre épidémies de *Klebsiella pneumoniae* productrices de carbapénèmase survenues dans les hôpitaux de l'AP-HP depuis 2004 montre que dans trois cas sur quatre, le patient source avait séjourné dans un hôpital d'un pays étranger [89].

6. Méthodes de diagnostic microbiologique des bactéries multirésistantes aux antibiotiques au laboratoire

6.1 Détection des souches d'entérocoques résistants à la vancomycine

Les laboratoires de bactériologie doivent être à même d'organiser rapidement (de préférence dans les 48 heures) l'identification de l'espèce et la confirmation de la résistance à la vancomycine de toute souche d'entérocoque de comportement suspect vis-à-vis des glycopeptides (*cf.* listes des comportements suspects dans le communiqué 2006 du Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie, CA-SFM, tableau XI). La méthode de dépistage doit être conforme aux recommandations du CA-SFM, basée sur un ensemencement d'emblée sur un milieu gélosé sélectif

chromogène. Selon la situation épidémique, un ensemencement en parallèle d'un bouillon d'enrichissement peut être envisagé. Il permet un gain de sensibilité, mais augmente la charge de travail pour le laboratoire et allonge de vingt-quatre heures le délai de rendu du résultat. Les laboratoires qui ne sont pas à même de procéder eux-mêmes rapidement aux tests nécessaires doivent passer un accord préalable avec un autre laboratoire géographiquement proche et prêt à assurer le travail dans les délais préconisés dès la survenue d'une alerte. Le recours à l'expertise de laboratoires référents régionaux ou des Centres nationaux de référence (CNR) peut être envisagé. La liste des CNR est consultable sur le lien suivant http://www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/liste_cnr.htm.

6.2 Détection des souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases

Les prélèvements les mieux adaptés pour mettre en évidence le portage de souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases sont les écouvillons rectaux et les prélèvements de selles. L'expression des carbapénèmases étant variable, aucun milieu disponible n'a fait preuve à la fois d'une excellente spécificité et d'une excellente sensibilité de détection.

En pratique, dans l'état actuel des connaissances, il est recommandé d'ensemencer l'écouvillon ou des selles sur un milieu pour recherche de BLSE et de réaliser une identification et un antibiogramme incluant les disques d'ertapénème et d'imipénème sur les colonies ayant cru sur le milieu BLSE. L'utilisation de ces milieux de culture est basée sur le fait que les carbapénèmases de type KPC comme les métallo- β -lactamases hydrolysent les céphalosporines de 3^e génération. Ces milieux permettraient une détection de deux types de carbapénémase les plus couramment recherchées (KPC, VIM/IMP). Dans le cas d'OXA-48, cette enzyme n'hydrolyse pas les céphalosporines de 3^e génération. La détection des souches de *K. pneumoniae* OXA-48 (+) peut être faite avec ces milieux de détection des producteurs de BLSE si ces souches produisent simultanément une BLSE (SHV, CTX-M, etc.), ce qui n'est pas toujours le cas. Toute diminution de la sensibilité aux carbapénèmes sur l'antibiogramme standard doit conduire à une analyse moléculaire de la résistance, soit localement, soit dans un laboratoire de référence. Ces mêmes règles doivent être appliquées aux isolats cliniques.

Des tests *in vitro* complémentaires visant à mettre en évidence l'inactivation des carbapénèmes (test de Hodges) ou la synergie entre les carbapénèmes et les inhibiteurs de bêtalactamases (méthode des disques combinés) ont été proposés. Des recommandations à ce sujet sont en cours de rédaction par les comités européens (EUCAST, <http://www.eucast.org>) et français (CA-SFM, <http://www.sfm.asso.fr/publi/general.php?pa=1>) ainsi que par le réseau européen EARSS.

Toutefois, différents milieux comportant une carbapénème ont été proposés : Mac Conkey Agar avec différentes concentrations d'imipénème, 0.5 mg/l ou 1 mg/l, et un milieu dit « CHROMagar KPC ». Celui-ci permet l'identification de souches de *K. pneumoniae* productrices de KPC et vraisemblablement également la détection de souches d'entérobactéries produisant d'autres types de carbapénèmases. Cependant le niveau de biosynthèse des carbapénèmases est parfois faible et/ou les propriétés

hydrolytiques intrinsèques de ces carbapénèmases peuvent être trop faibles pour permettre une bonne sensibilité de détection de ces souches productrices de carbapénèmases. Ceci est le cas particulièrement pour les souches de *K. pneumoniae* produisant la carbapénémase OXA-48 qui ont habituellement des niveaux de résistance aux carbapénèmes particulièrement faibles, voire inexistant.

Outre l'utilisation de milieux sélecteurs et de tests *in vitro* complémentaires, une recherche de carbapénèmases a été proposée directement à partir des prélèvements et des matériels biologiques avant toute culture [90]. Des techniques moléculaires visant au même objectif seraient en cours d'étude dans divers laboratoires. Ces techniques n'ont pas été encore publiées ni évaluées de façon extensive.

Après sélection de ces souches suspectes, l'activité carbapénémase peut être recherchée (spectrophotométrie) à partir de la culture. La confirmation de la présence des gènes codant des carbapénèmases ne peut être obtenue que par des techniques moléculaires de type PCR avec des primers spécifiques des principaux types de carbapénèmases (IMP/VIM, KPC, OXA-48) qui sont à rechercher en fonction de critères de diffusion géographiques de ces souches productrices de tel ou tel type de carbapénèmases. Dans certains cas, une simple PCR ne suffit pas et un séquençage complémentaire du gène codant la carbapénémase est nécessaire. Ceci est le cas pour l'identification de variants ponctuels de β -lactamases à spectre élargi qui ont une activité carbapénémase (GES-2 variant de GES-1 par exemple).

Cette confirmation moléculaire peut être obtenue auprès des centres de référence et d'expertise. En pratique, deux situations s'opposent :

- L'épidémie n'est pas connue ; un premier cas suspect est identifié parfois par dépistage à la recherche de souches productrices de BLSE ou simple diminution de sensibilité aux carbapénèmes d'une souche clinique. Une identification précise suivie d'un dépistage systématique large s'impose. Le milieu de dépistage (screening par milieu BLSE ou contenant un carbapénème) sera choisi en fonction du niveau de résistance aux β -lactamines de la souche épidémique.
- L'épidémie est évolutive, le dépistage étant mis en place, la simple analyse de phénotype de résistance obtenu par un antibiogramme classique permettra le plus souvent d'identifier rapidement les souches suspectes en le comparant à celui de la souche indexe. Un test moléculaire établi sur une large échelle permettra de confirmer l'identification des souches suspectes.

7. Impact et efficacité des mesures de prévention dans la maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques

Les patients colonisés par des entérobactéries sécrétrices de carbapénémase ou par des entérocoques résistants aux glycopeptides sont des sources potentielles d'épidémie nosocomiale par transmission

roisée [89, 91-95]. Dans la littérature, le contrôle de telles épidémies repose sur l'application de mesures pour la prise en charge de ces cas (respect de précautions complémentaires, soins délivrés par des personnels dédiés) et sur le dépistage de tous les patients contact ayant partagé le même personnel soignant que le cas index [93, 94-96].

L'intérêt de détecter précocement un patient porteur ou de mettre en précautions complémentaires contact, dès son admission, tout patient à risque de portage de bactéries multirésistantes est d'éviter la transmission croisée en appliquant des mesures d'hygiène adaptées et d'éviter ainsi la diffusion de la souche [96, 97]. L'importance de la rapidité de mise en place, dès le premier cas identifié, de mesures visant à bloquer l'émergence (dépistage, sectorisation, etc.) a bien été démontrée pour les épidémies d'ERG et mis en exergue par un groupe d'experts européens [98].

Ainsi pour un patient en provenance d'un établissement de santé d'un pays étranger, compte tenu de la suspicion qu'il soit porteur d'une des bactéries multirésistantes émergentes, l'application des précautions complémentaires contact dès son arrivée dans l'établissement permettra de limiter le risque de transmission croisée. La réalisation d'un dépistage permettra d'évaluer l'opportunité de maintenir ces précautions. La Société française d'hygiène hospitalière a publié en 2009 un guide intitulé « Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact » (www.sfhf.net).

En cas de positivité du dépistage du patient rapatrié, il est préconisé de mettre en œuvre les recommandations développées pour la maîtrise de la diffusion des ERG diffusées par le Haut Conseil de la santé publique en 2010 (http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20090219_ERG.pdf) relatives au maintien des précautions complémentaires contact, de la signalisation, de la sectorisation, du dépistage éventuel des contacts du cas, du suivi du portage.

PARTIE 3 Recommandations

Les recommandations se présentent en deux parties, l'une consacrée à la prise en charge du patient rapatrié à l'admission (recommandations 1 à 6), l'autre à sa prise en charge en cas de positivité du dépistage digestif à la recherche d'ERG ou d'entérobactéries productrices de carbapénèmase (recommandations 7 à 10).

Elles concernent :

- L'organisation et le circuit de l'information et le signalement (recommandations 1, 2, 3, 7 et 8).
- La mise en œuvre du dépistage et les méthodes d'identification bactériologique (recommandations 4, 6 et 9).
- La maîtrise de la diffusion de la résistance (recommandations 5 et 10).

A l'admission du patient rapatrié de l'étranger

Recommandation 1

Il est recommandé au personnel prenant en charge un patient concerné par ces mesures :

- 1) d'identifier cette situation,
- 2) de notifier cette information dans le système d'information hospitalier et le dossier médical,
- 3) de s'assurer que l'information a été transmise à l'équipe opérationnelle d'hygiène de l'établissement.

Recommandation 2

Il est recommandé d'informer le patient rapatrié de la situation.

Recommandation 3

Il est recommandé à la direction de l'établissement de mettre en place un système de signalement à l'équipe opérationnelle d'hygiène des entrants venant de l'étranger.

Recommandation 4

Il est recommandé de réaliser immédiatement un dépistage par écouvillonnage rectal ou coproculture à la recherche d'un portage digestif de bactéries commensales multirésistantes à l'aide des techniques microbiologiques décrites au paragraphe 6 et d'en obtenir les résultats dans les délais les plus brefs. En 2010, il s'agit des entérobactéries productrices de carbapénèmases et des entérocoques résistants aux glycopeptides. Ces techniques microbiologiques permettent également de détecter les espèces saprophytes multirésistantes telles que *P. aeruginosa* et *A. baumannii*.

Recommandation 5

Il est recommandé de mettre en place des mesures de prévention complémentaires contact « Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact » (www.sfhf.net) dès l'admission du patient. Ces mesures seront réévaluées après le résultat microbiologique du dépistage.

Recommandation 6

Si le patient rapatrié est placé en précautions complémentaires contact dès l'admission, il n'est pas recommandé de réaliser un dépistage de ses contacts (patients pris en charge par le même personnel soignant).

En cas de positivité du dépistage digestif systématique du patient rapatrié de l'étranger

Recommandation 7

Il est recommandé au laboratoire de bactériologie d'alerter l'équipe opérationnelle d'hygiène dès la positivité de la recherche d'entérobactéries productrices de carbapénèmases et d'entérocoques résistants aux glycopeptides.

Recommandation 8

Il est recommandé de réaliser un signalement externe aux autorités sanitaires et au CCLIN de tous cas* d'isolement d'entérobactéries suspectes d'être productrices de carbapénémase ou d'entérocoques résistants aux glycopeptides importés par un patient rapatrié de l'étranger.

Recommandation 9

Il est recommandé d'identifier le mécanisme de résistance (par exemple pour la résistance à l'imipénème : VIM, KPC,...) au laboratoire local ou à défaut en transférant la souche dans un Centre national de référence (http://www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/liste_cnr.htm) ou dans un laboratoire expert.

Recommandation 10

En cas de positivité du dépistage du patient rapatrié, il est recommandé de mettre en œuvre les recommandations développées pour la maîtrise de la diffusion des ERG diffusées par le Haut Conseil de la santé publique en 2010 (http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20090219_ERG.pdf) relatives au maintien des précautions complémentaires contact, de la signalisation, de la sectorisation, du dépistage éventuel des contacts du cas, du suivi du portage...

* Circulaire DHOSVE2 - DGS\SD5C N° 21 du 22 janvier 2004 relative au signalement des infections nosocomiales et à l'information des patients dans les établissements de santé (<http://nosobase.chu-lyon.fr/legislation/signalement/Ci220104.pdf>). Toute situation de diffusion épidémique à partir du cas importé sera également signalée aux autorités sanitaires et au CCLIN.

Références bibliographiques

1. Levy SB, O'Brien TF. Antimicrobial resistance alerts and implications. *Clinical Infect Dis* 2005;41:S219-20.
2. American Society For Microbiology. Antibiotic resistance: an ecological perspective on an old problem (2009) (<http://www.asm.org/>).
3. Drobni M, Bonnedahl JH, Haemig, Olsen B. Vancomycin-resistant *Enterococci*, point barrow, Alaska, USA. *Emerg Infect Dis* 2009;15:838-9.
4. Bonnedahl J, Drobni M, Gauthier-Clerc M *et al.* Dissemination of *Escherichia coli* with CTX-M type ESBL between humans and yellow-legged gulls in the south of France. *PLoS One* 2009;4:e5958.
5. Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived. *J Antimicrob Chemother* 2009;64 Suppl 1:i29-36.
6. Guillemot D. How to evaluate and predict the epidemiologic impact of antibiotic use in humans: the pharmacoepidemiologic approach. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:19-23.
7. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative *bacilli*: need for international harmonization in terminology. *Clin Infect Dis* 2008;46:1121-2.
8. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro surveill* 2008;13:1-11.
9. Paterson DL, Doi Y. A step closer to extreme drug resistance (XDR) in gram-negative *bacilli*. *Clin Infect Dis* 2007 ;45:1179-81.
10. Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol* 2006;55:1619-29.
11. Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C *et al.* Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007. *PLoS Med* 2009;6:e1000084.
12. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (Andem). Recommandations pour la pratique clinique. Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne. Paris, 1996.
13. Haute Autorité de santé (HAS). Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes. Recommandations. Paris, 2008.
14. Kristinson KG, Monnet DL. Increasing multidrug resistance and limited treatment options: situation and initiatives in Europe *Euro Surveill* 2008;13. pii: 19043.
15. Van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H *et al*; European Antimicrobial Resistance Surveillance System Group; European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Group. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1722-30.
16. McGowan JE. Debate-guidelines for control of glycopeptide-resistant *enterococci* (GRE) have not yet worked. *J Hosp Infect* 2004;57:281-4.
17. Hidron AI, Edwards JR, Patel J *et al.* Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Diseases Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:996-1011.
18. Paterson DL, Bonomo R. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:657-686.
19. Canton R, Coque TM. The CTX-M β -lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:466-475.
20. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:52-9.
21. Zahar JR, Lortholary O, Martin C, Potel G, Plesiat P, Nordmann P. Addressing the challenge of extended-spectrum β -lactamases. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:172-180.
22. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159-66.

23. Livermore DM. Has the era of untreatable infection arrived ? *J Antimicrob Chemother* 2009;64 (Suppl 1);29-36.
24. Poirel L, Pitout JD, Nordmann P. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future Microbiol* 2007;2:501-512.
25. Pitout JD Multiresistant *Enterobacteriaceae* ; new threat of an old problem. *Exp Rev Anti Infect Ther* 2008; 6:657-669
26. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9:228-236.
27. Schwaber MJ, Carmeli Y. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* ; a potential threat. *JAMA* 2008;300:2911-2913.
28. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:15-22.
29. Gulmez D, Woodford N, Palepou MF *et al.* Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:523-526.
30. Carrer A, Poirel L, Eraskoy H, Cagaty AA, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2950-2954.
31. Samra Z, Bahar J, Madar-Shapiro L, Aziz N, Israel S, Bishara J. Evaluation of CHROMagar KPC for rapid detection of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol* 2008;46:3110-3111.
32. Cattoir V, Nordmann P. Plasmid-mediated quinolone resistance in gram-negative bacterial species; an update. *Curr Med Chem* 2009;16:1028-1046.
33. Doi Y, Arakawa Y. 16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 2007;45:88-94.
34. Murray BE. Vancomycin-resistant *enterococcal* infections. *N Engl J Med* 2000;342:710-21.
35. French GL. *Enterococci* and vancomycin resistance. *Clin Infect Dis* 1998;27 Suppl 1:S75-S83.
36. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 1988;319:157-61.
37. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32:470-485.
38. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant *Enterococci*. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:686-707.
39. Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL *et al.* Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia : risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 1995;20:1126-33.
40. Rice LB. Emergence of vancomycin-resistant *Enterococci*. *Emerg Infect Dis* 2001;2:183-7.
41. Jarlier V. Bactéries multi-résistantes dans les hôpitaux français: des premiers indicateurs au Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN). *Bull Epidemiol Hebd* 2004;32-33:147-151.
42. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Annual Report 2004; <http://www.earss.rivm.nl/>.
43. Chang S, Sievert DM, Hageman JC *et al.* Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. *N Engl J Med* 2003;348:1342-1347.
44. Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC *et al.* Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 48:275-280.
45. Whitener CJ, Park SY, Browne FA, Parent LJ, Julian K, Bozdogan B *et al.* Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the absence of vancomycin exposure. *Clin Infect Dis* 2004;38):1049-1055.
46. Ozawa Y. [Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*]. *Nippon Rinsho* 2007;65 Suppl 3:274-277.
47. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004 Sep;50:59-69

48. Chadwick PR, Oppenheim BA, Fox A, Woodford N, Morgenstern GR, Scarffe JH. Epidemiology of an outbreak due to glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* on a leukaemia unit. *J Hosp Infect* 1996;34:171-82.
49. Jordens JZ, Bates J, Griffiths DT. Faecal carriage and nosocomial spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:515-28.
50. Timmers GJ, van der Zwet WC, Simoons-Smit IM *et al.* Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a haematology unit: risk factor assessment and successful control of the epidemic. *Br J Haematol* 2002;116:826-33.
51. Schuster F, Graubner UB, Schmid I, Weiss M, Belohradsky BH. Vancomycin-resistant-*enterococci*-colonization of 24 patients on a pediatric oncology unit. *Klin Padiatr* 1998;210:261-3.
52. Trystram D, Varon E, Péan Y, *et al.* Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARSS) : Résultats 2002, place de la France. *Bull Epidemiol Hebd* 2004;n°32-33:142-4.
53. Boisivon A, Thibault M, Leclercq R. Colonization by vancomycin-resistant *enterococci* of the intestinal tract of patients in intensive care units from French general hospitals. *Clin Microbiol Infect* 1997;3:175-9.
54. Lesens O, Mihaila L, Robin F, Baud O, Romaszko JP, Tourniac O *et al.* Outbreak of colonization and infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a French university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:984-986.
55. 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; 67:42-48.
56. Henard S, Betala JF, Jouzeau N *et al.* Mise en place d'une mission régionale pour coordonner la prise en charge d'une épidémie de colonisation digestive à Entérocoques Résistants aux Glycopeptides (ERG) dans la région Lorraine. *Bull Epidemiol Hebd* 2008;41-42:397-400.
57. Rabaud Ch, Frentiu E, Henard S *et al.* Gestion d'une épidémie de colonisation digestive à Entérocoques Résistants aux Glycopeptides (ERG) au CHU de Nancy. *Bull Epidemiol Hebd* 2008;41-42:394-7.
58. Ministère de la santé et des solidarités. Direction générale de la santé. Avis du Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins relatif à la maîtrise de la diffusion des entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé français. 6 Octobre 2005. *Bull Epidemiol Hebd* n°13/2006, 28/03/06. <http://www.invs.sante.fr/beh/2006/13/index.htm/>.
59. Prévention de l'émergence des épidémies d'entérocoques résistants à la Vancomycine dans les établissements de santé. Fiche technique opérationnelle, 6 décembre 2006.
60. Ministère de la santé et des solidarités. Direction générale de la santé/Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Note du 14 août 2008 relative à la prévention de l'émergence d'épidémies à entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG).
61. Doi Y, Husain S, Potoski BA, McCurry KR, Paterson DL. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis* 2009;15:980-2.
62. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006;43 Suppl 2:S43-8.
63. Vettoretti L, Floret N, Hocquet D *et al.* Emergence of extensive-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a French university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:217-22.
64. Weldhagen GF, Poirel L, Nordmann P. Ambler class A extended-spectrum β -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: novel development and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;7:2385-2392.
65. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*; a universal threat to public health. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:106-119.
66. Enquête de Prévalence Nationale 2006-Résultats. Réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales Institut de veille sanitaire. http://www.invs.sante.fr/publications/2007enp2006_resultats_preliminaires/index.html.
67. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nature Rev Microbiol* 2007;5:939-951.

68. Poirel L, Naas T, Nordmann P. Class D β -lactamases. Diversity, epidemiology and genetics. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:24-38.
69. Steffen R, Rickenbach M, Wilhelm U, Helminger A, Schär M. Health problems after travel to developing countries. *J Infect Dis* 1987;156:84-91.
70. Hill DR. Health problems in a large cohort of Americans travelling to developing countries. *J Travel Med* 2000;7:259-266.
71. Ryan ET. Illness after international travel. *N Engl J Med* 2002;347:505-516.
72. Hochedez P, Vinsentini P, Ansart S, Caumes E. Changes in the pattern of health disorders diagnosed among two cohorts of French travellers to Nepal, 17 years apart. *J Travel Med* 2004;11:1-6.
73. Hargarten SW, Baker TD, Guptill K. Overseas fatalities of United States citizen travelers: an analysis of deaths related to international travel. *Ann Emerg Med* 1991;20:622-626.
74. Soto SM. Human migration and infectious diseases. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(Suppl. 1):26-28.
75. Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother* 2009;64(Suppl. 1):i3-i10.
76. Fisher D, Vedman A, Diefenbach M, Schäfer V. Bacterial colonization of patients undergoing international air transport: a prospective epidemiologic study. *J travel Med* 2004;11:44-48.
77. Kaiser AM, Schultsz C, Kruithof GJ, Debets-Ossenkopp Y, Vanderbroucke-Grauls C. Carriage of resistant microorganisms in repatriates from foreign hospitals to the Netherlands. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:972-979.
78. Greuters S, Christiaans HM, Veenings B, Loer SA, Boer C. Evaluation of repatriation parameters: does medical history matter? *J Travel Med* 2009;1:1-6.
79. Teichman PG, Donchin Y, Kot RJ. International aeromedical evacuation. *N Engl J Med* 2007;356:262-270.
80. Towner KJ, Gee T, Boswell T. An unwanted import to the UK: a carbapenem-resistant clinical isolate of *Acinetobacter baumannii* producing metallo-beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:1092-1093.
81. M'Zali FH, Heritage J, Gascoyne-Binzi DM, Denton M, Todd NJ, Hawkey PM. Transcontinental importation into the UK of *Escherichia coli* expressing a plasmid-mediated AmpC-type beta-lactamase exposed during an outbreak of SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase in a Leeds hospital. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:823-831.
82. Schulte B, Goerke C, Weyrich et al. Clonal spread of meropenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in hospitals in the Mediterranean region and transmission to South-west Germany. *J Hosp Infect* 2005;61:356-357.
83. Uçkay I, Sax H, Harbarth S, Bernard L, Pittet. Multi-resistant infections in repatriated patients after natural disasters: lessons learned from the 2004 tsunami for hospital infection control. *J Hosp Infect* 2008;68:1-8.
84. Tien HC, Battad A, Bryce EA et al. Multi-drug resistant *Acinetobacter* infections in critically injured Canadian forces soldiers. *BMC Infect Dis* 2007;7:95.
85. Calhoun JH, Murray CK, Manring MM. Multidrug-resistant organisms in military wounds from Iraq and Afghanistan. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1356-1362.
86. Davis KA, Moran KA, McAllister CK, Gray PJ. Multidrug-resistant *Acinetobacter* extremely infections in soldiers. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1218-1224.
87. Griffith ME, Lazarus DR, Mann PB, Boger JA, hospenthal DR, Murray CK. *Acinetobacter* skin carriage among US army soldiers deployed in Iraq. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:720-722.
88. Décret N°2000-671 du 26 juillet 2001 relatif à la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé et modifiant le code de la santé publique.
89. Kassis-Chikhani N, Decré 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;57:142-145.
90. Lolans K, Calvert K, Won S, Clark J, Hayden MK. Direct ertapenem disk screening method for identification of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in surveillance swab specimens. *J Clin Microbiol* 2010;48:836-41.

91. 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;165:1430-5.
92. Samra Z, Ofir O, Lishtzinsky Y, Madar-Shapiro, Bishara J. Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-3 in a tertiary medical centre in Israel. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:525-9.
93. Kochar S, Sheard T, Sharma R, et al. Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:447-52.
94. Christiansen KJ, Tibbett PA, Beresford W, et al. Eradication of a large outbreak of a single strain of vanB vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* at a major Australian teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:384-90.
95. Kurup A, Chlebicki MP, Ling ML, et al. Control of a hospital-wide vancomycin-resistant *Enterococci* outbreak. *Am J Infect Control* 2008;36:206-11.
96. DHOS/DGS. Prévention de l'émergence des épidémies d'entérocoques résistants à la vancomycine dans les établissements de santé. 2006-12-08;Note DGS627.
97. Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in acute care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:256-60.
98. Carmeli Y, Akova M, Cornoglia G et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:102-111.