



BLSE hospitalière en France : comprendre pour contrôler

Sarah Jolivet

► To cite this version:

Sarah Jolivet. BLSE hospitalière en France : comprendre pour contrôler. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Cité, 2019. Français. NNT : 2019UNIP7209 . tel-03693601

HAL Id: tel-03693601

<https://theses.hal.science/tel-03693601>

Submitted on 10 Jun 2022

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

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

Université de Paris

École doctorale Pierre Louis de Santé Publique à Paris

Épidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale – ED 393

Infection, Antimicrobials, Modelling, Evolution (IAME)

UMR 1137 INSERM, Université de Paris

Équipe Decision Science in Infectious Disease Prevention, Control and Care

BLSE hospitalière en France : comprendre pour contrôler

Par Sarah Jolivet

Thèse de doctorat de Santé Publique, Spécialité Épidémiologie

Dirigée par M. le Professeur Jean-Christophe Lucet

Présentée et soutenue publiquement à Paris le 23 septembre 2019

Président : Pr Philippe Vanhems, Université Claude Bernard Lyon, Lyon

Rapporteurs : Pr Élisabeth Delarocque-Astagneau, Université Paris Saclay, Paris

Pr Xavier Bertrand, Université de Bourgogne-Franche-Comté, Besançon

Examineurs : Pr Frédéric Barbut, Université Paris Descartes, Paris

Pr Jean-Damien Ricard, Université Paris Diderot, Paris

Directeur de thèse : Pr Jean-Christophe Lucet, Université Paris Diderot, Paris

Titre : BLSE hospitalière en France : comprendre pour contrôler

Résumé : La situation épidémiologique des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE) évolue rapidement en France et dans le monde. De plus, la dissémination des EBLSE est un problème dans les établissements de soins et occasionne une augmentation des taux de morbidité et de mortalité ainsi que des coûts associés aux soins. Actuellement, les mesures de prévention reposent sur le respect des précautions standard pour tous les patients (dont l'hygiène des mains) et la mise en place des précautions complémentaires contact pour les patients porteurs de bactéries multi-résistantes dont les EBLSE.

Cette thèse a pour objectif d'améliorer les connaissances épidémiologiques sur les processus de dissémination, d'acquisition, de colonisation puis d'infection à EBLSE dans les hôpitaux français. Ce travail s'est appuyé sur des données de surveillance des EBLSE dans un hôpital parisien, et d'une enquête de prévalence de portage réalisée en 2016.

Dans une première partie sur l'acquisition, à partir des données de surveillance des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) et des EBLSE entre 1997 et 2015 dans 2 réanimations, nous avons montré que la pression de colonisation impactait les acquisitions d'EBLSE mais pas de SARM. Ceci suggère que les mesures de prévention doivent être adaptées à la bactérie multi-résistante.

Dans une deuxième partie sur l'étape de colonisation, à partir d'une enquête de prévalence, 17 % des patients étaient colonisés à EBLSE et la majorité n'était pas connus. Les facteurs de portage d'EBLSE étaient un âge supérieur à 65 ans, un retour de voyage à l'étranger récent, une exposition aux antibiotiques et une hospitalisation prolongée. Ce travail suggère qu'il est nécessaire de renforcer les précautions standard pour tous les patients afin de maîtriser la diffusion des EBLSE.

Dans une troisième partie sur l'étape d'infection, à partir des données de surveillance des infections sternales en chirurgie cardiaque, les facteurs d'infection à EBLSE étaient une admission en réanimation dans les 6 mois, une hospitalisation post-opératoire en réanimation prolongée et être né hors France. Ces résultats suggèrent que chez des patients présentant un de ces facteurs de risque, l'antibiothérapie préemptive devrait prendre en compte une infection à EBLSE.

Ce travail de thèse offre un nouvel éclairage sur l'épidémiologie hospitalière des EBLSE en France. Ces données pourraient permettre de faire évoluer les recommandations françaises vers un renforcement des précautions standard aux dépens des précautions complémentaires contact.

Mot clés : EBLSE, épidémiologie, facteurs de risque, mesure de prévention

Title: ESBL in French Hospitals: understanding in order to control

Abstract: Extended-spectrum β -lactamases enterobacteria (ESBL-PE) have increasingly been reported in France and worldwide. Moreover, ESBL-PE dissemination is a problem in health care facilities and is associated with higher morbidity and mortality rates, as well as higher hospital costs. Currently, infection control measures are based on the respect of standard precautions for all patients (including hand hygiene) and the implementation of contact precaution for patients carrying multidrug-resistant organisms (MDROs) including ESBL-PE.

The objective of this research project was to study the epidemiology of ESBL-PE, from transmission, acquisition, carriage to infection in French hospitals. Data for the project was obtained through local surveillance of ESBL-PE in a Parisian hospital and a cross-sectional survey of ESBL-PE carriage conducted in 2016.

The first part of the study describes the evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and ESBL-PE acquisition in two intensive care units, using surveillance data between 1997 and 2015. Results showed that colonization pressure contributed to the increasing incidence of ESBL-PE but not MRSA. This study suggests that preventive control measures should be customized to MDROs.

The second part of the study presents the results of a cross-sectional survey. We found that 17% of patients were digestive carrier of ESBL-PE, and most of them had not been previously identified as carrier. Greater age, recent travel abroad, exposition to antibiotics and prolonged hospitalization were associated with ESBL-PE carriage. These results suggest reinforcing standard precautions rather than contact precautions for controlling the spread of ESBL-PE.

In the third part of the study concerning infection, from prospective surveillance of surgical wound infection following cardiac surgery, we determined risk factors for surgical wound infection with ESBL-PE: previous intensive care unit admission during the preceding 6 months, postoperative intensive care unit stay longer than 5 days, and being born outside France. Our results suggest that ESBL-PE should be considered for pre-emptive antibiotic therapy in patients with one of these risk factors.

This work provides new insights into the hospital epidemiology of ESBL-PE in France, that might influence French infection control policies, by considering for instance to reinforce standard precautions rather than contact precautions.

Keywords: ESBL, epidemiology, risk factor, infection control measure

REMERCIEMENTS

Je souhaite en premier lieu exprimer ma très grande gratitude au Pr Élisabeth Delarocque-Astagneau et au Pr Xavier Bertrand qui ont accepté d'être les rapporteurs de cette thèse, ainsi que le Pr Frédéric Barbut, le Pr Jean-Damien Ricard et le Pr Philippe Vanhems qui me font l'honneur d'accepter de juger ce travail.

A Jean-Christophe Lucet, merci d'avoir accepté d'encadrer ma thèse et de m'avoir accompagné dans mon parcours d'hygiéniste depuis mon internat. Vous m'avez encouragé à aller de l'avant depuis mes débuts, vos conseils sont toujours précieux et avisés.

A tous mes collègues des équipes opérationnelles d'hygiène de l'hôpital Bichat, Henri Mondor, Saint Antoine et l'hôpital Américain.

A l'ensemble de l'équipe DeSCID de IAME, pour leur dynamisme et leur gentillesse et surtout à Anne, ma « sœur de thèse » pour son aide pendant ses 4 années.

A ma famille et belle-famille, vous avez été d'un soutien sans faille pendant tout mon parcours.

A ma mère pour son amour et son soutien inconditionnel. Tu as toujours été ma plus fervente supportrice et ma plus grande source de réconfort.

A Cédric pour ces belles années déjà passées ensemble et pour toutes celles encore à venir faites de belles aventures.

A Anna, mon rayon de soleil, à Luna, mon étoile.

Table des matières

REMERCIEMENTS	4
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES ABBREVIATIONS	8
LISTE DES PUBLICATIONS.....	9
INTRODUCTION.....	10
I. Problématique.....	10
II. Objectifs de la thèse	11
DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES	12
I. Résistance bactérienne aux antibiotiques	12
1. Rappel sur les antibiotiques	12
2. Émergence de la résistance	12
3. Sélection de la résistance	13
4. Historique des EBLSE.....	14
5. Diffusion des EBLSE	17
a) En communauté.....	17
b) En milieu hospitalier	18
II. Épidémiologie des EBLSE.....	19
1. Situation en France	19
2. Situation dans le monde.....	22
3. Facteurs de risque d'EBLSE	24
a) Facteurs associés aux soins.....	24
b) Pression de sélection antibiotique.....	25
c) Voyage, hospitalisation et naissance en zone d'endémie	26
4. Impact de la résistance.....	26
III. Mesures de prévention de la transmission	28
1. Précautions standard (PS) – Hygiène des mains.....	29
2. Précautions complémentaire contact (PCC).....	30
a) Intérêt des PCC	30
b) Arrêt des PCC ?	31
c) Pourquoi les PCC sont-elles controversées ?	32
d) Effets indésirables des PCC.....	32
e) SARM versus EBLSE.....	33
3. Programme de bon usage des antibiotiques (PBUA).....	33
4. Décolonisation	34
5. Bio-nettoyage	34
TRAVAUX PERSONNELS.....	36
I. Évolution de l'incidence des EBLSE et des SARM et rôle de la pression de colonisation	36

1. Résumé	36
2. Article 1 (en cours de soumission)	38
II. Enquête de prévalence de portage d'EBLSE et facteurs de risques associés	58
1. Résumé	58
2. Article 2 (Publié, Clinical Microbiology and Infection).....	60
III. Incidence des infections à EBLSE après chirurgie cardiaque et facteurs de risque associés.....	64
1. Résumé	64
2. Article 3 (Publié, Clinical Microbiology and Infection).....	66
DISCUSSION	72
CONCLUSION.....	78
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	79

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Diminution de la résistance à la colonisation. Le traitement antibiotique élimine de nombreuses espèces bactériennes commensales de la lumière intestinale. Les espèces bactériennes résistantes aux antibiotiques peuvent alors se développer (Pamer, 2016)	13
Figure 2 : Chronologie de la découverte des antibiotiques et de l'apparition des résistances (Iredell et al., 2016)	15
Figure 3 : Représentation des réservoirs digestifs et environnementaux des EBLSE (Woerther et al., 2013)	18
Figure 4 : Pourcentage de souches d' <i>E. coli</i> résistant aux céphalosporines de 3 ^{ème} génération en 2005 et 2017 (European Centre for Disease Prevention and Control, 2018, 2006).	20
Figure 5 : Pourcentage de souches de <i>K. pneumoniae</i> résistant aux céphalosporines de 3 ^{ème} génération en 2005 et 2017 (European Centre for Disease Prevention and Control, 2018, 2006).	20
Figure 6 : Densité d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1000 JH entre 2002 et 2016 (Santé Publique France, 2018b)	21
Figure 7 : Estimation de la prévalence de portage d'EBLSE en communautaire selon les différentes régions définies par l'OMS (Woerther et al., 2013)	23
Figure 8 : Modèle de régression binomiale négatif à un niveau des acquisitions d'EBLSE et de SARM dans les 2 réanimations	37

LISTE DES ABBREVIATIONS

BLSE	β -lactamase à spectre étendu
BMR	Bactérie multi-résistante
C3G	Céphalosporine de 3 ^{ème} génération
EBLSE	Entérobactérie productrice de β -lactamase à spectre étendu
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EPC	Entérobactérie productrice de carbapénémase
ERV	Entérocoque résistant à la vancomycine
HR	Hazard ratio
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
ISO	Infection du site opératoire
JH	Journées d'hospitalisation
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PBUA	Programme de bon usage des antibiotiques
PCC	Précautions complémentaires contact
PS	Précautions standard
RR	Risque Relatif
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
SF2H	Société Française d'Hygiène Hospitalière
SHA	Solution hydro-alcoolique

LISTE DES PUBLICATIONS

1. Articles

Jolivet S, Vaillant L, Poncin T, Lolom I, Gaudonnet Y, Rondinaud E, Bendjelloul G, Lomont A, Lucet JC, Armand-Lefèvre L. Prevalence of carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteria and associated factors in a French hospital. Clin Microbiol Infect. 2018 Dec;24(12):1311-1314. (**article 2**)

Jolivet S, Lescure FX, Armand-Lefevre L, Raffoul R, Dilly MP, Ghodbane W, Nataf P, Lucet JC. Surgical site infection with extended-spectrum β -Lactamase-producing *Enterobacteriaceae* after cardiac surgery: incidence and risk factors. Clin Microbiol Infect. 2018 Mar;24(3):283-288 (**article 3**)

2. Communications orales

Jolivet S, Lescure FX, Armand-Lefevre L, Raffoul R, Dilly MP, Ghodbane W, Nataf P, Lucet JC. Infection du site opératoire à EBLSE en chirurgie cardiaque, Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, 2017, Paris

Jolivet S, Vaillant L, Rondinaud E, Lolom I, Bendjelloul G, Lomont A, Lucet JC, Armand-Lefevre L. Prévalence de portage d'EPC et politique de dépistage, Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, 2017, Paris

Jolivet S, Vaillant L, Lolom I, Bendjelloul G, Lomont A, Armand-Lefevre L, Lucet JC. Prévalence de portage hospitalier des Entérobactéries productrices de bétalactamase à spectre étendu (EBLSE) en région parisienne, Congrès de la Société Française d'Hygiène Hospitalière, 2017, Nice

3. Communications affichées

Jolivet S, Lolom I, Bailly S, Bouadma L, Lortat-Jacob B, Bouaita M, Montravers P, Armand-Lefevre L, Timsit JF, Lucet JC. Impact of colonisation pressure on the epidemiology of multidrug-resistant organisms in two ICUs: a 19-year prospective surveillance. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2019, Amsterdam

Jolivet S, Vaillant L, Poncin T, Lolom I, Rondinaud E, Bendjelloul G, Lomont A, Lucet JC, Armand-Lefèvre L. Prevalence and associated factors of carriage of extended-spectrum beta- lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-PE) and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) in a French hospital. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2018, Madrid

INTRODUCTION

I. Problématique

La résistance des bactéries aux antibiotiques constitue l'un des problèmes majeurs de santé publique du 21^{ème} siècle, en France et dans le monde. Il existe une véritable menace liée à la perte d'efficacité des antibiotiques et le risque d'impasse thérapeutique, en l'absence de molécules actives pour traiter les infections à bactéries multi-résistantes (BMR).

Les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G), notamment par production de β -lactamase à spectre étendu (BLSE) étaient initialement une problématique hospitalière, majoritairement portées par *Klebsiella pneumoniae*. Au début des années 2000, les EBLSE ont augmenté de façon très préoccupante et ont commencé à diffuser dans le milieu communautaire, par émergence des BLSE chez *Escherichia coli*. De nos jours, les entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu (EBLSE) sont répandues dans le monde entier et les cas de portage varient considérablement selon la zone géographique. Les EBLSE sont fréquemment résistantes à d'autres familles d'antibiotiques que les C3G, par la présence de gènes présents sur les mêmes plasmides ou de mutations chromosomiques associées. Le traitement des infections à EBLSE repose sur l'utilisation des carbapénèmes, antibiotiques considérés comme traitement de dernier recours. L'augmentation de l'utilisation des carbapénèmes expose en retour au risque d'émergence de résistance à ces antibiotiques et en particulier d'émergence d'entérobactéries productrices de carbapénémases, β -lactamases qui inactivent presque toutes les β -lactamines.

Les infections à EBLSE résultent le plus souvent d'un portage au préalable au niveau du tractus gastro-intestinal et sont associées à un taux de mortalité et morbidité plus important, des durées d'hospitalisation prolongées et des coûts plus élevées (Friedman et al., 2016). Les principaux facteurs identifiés de colonisations et d'infections à EBLSE dans nos hôpitaux sont l'exposition aux antibiotiques (pression de sélection), les facteurs liés aux soins (pression de colonisation, procédures et comorbidités) et une origine communautaire (voyage à l'étranger).

En milieu hospitalier, la transmission des EBLSE est essentiellement manuportée par les mains des soignants. Ainsi les mesures des préventions pour contrôler leur diffusion sont axées sur l'hygiène des mains avec une solution hydro-alcoolique (précautions standard), sur la mise en place des précautions complémentaires contact (PCC) et le bon usage des antibiotiques. Les PCC sont à appliquer pour les patients connus à EBLSE et comprennent un ensemble de mesures dont la signalisation, le placement en chambre individuelle et le port de tablier pour les soins directs. Cependant, bien que ces

recommandations soient largement appliquées dans les établissements de santé pour prévenir la transmission des BMR dont les EBLSE, l'application des PCC et leur impact global sont largement débattus et font aussi l'objet de cette thèse.

II. Objectifs de la thèse

Afin de contrôler la diffusion des EBLSE dans nos hôpitaux, il est nécessaire d'améliorer les connaissances épidémiologiques sur les processus de dissémination, d'acquisition, de colonisation puis d'infection à EBLSE. Malgré l'abondance de la littérature sur le sujet, plusieurs questions sont posées en France 1) Quelle est la fréquence actuelle de portage et d'infections à EBLSE dans nos hôpitaux 2) Quels sont les facteurs de risque de colonisation et d'infection 3) Quelles sont les implications sur le plan des mesures de prévention de la transmission ? 4) Quelles sont les tendances ? 5) Pourquoi les taux de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) diminuent-ils mais pas ceux des EBLSE ? Il apparaît donc nécessaire au vu des modifications de l'épidémiologie, de préciser la prévalence et l'incidence des EBLSE, leur évolution au cours du temps et d'identifier les facteurs de risque associés au portage et aux infections dans nos hôpitaux. Ces données pourraient permettre de faire évoluer les recommandations.

Le premier objectif de ce travail de thèse était de décrire l'évolution de l'incidence des EBLSE en comparaison avec les SARM entre 1997 et 2015 et le rôle de la pression de colonisation. Le second était de mesurer le poids du portage d'EBLSE en 2016 dans 2 hôpitaux parisiens et les facteurs associés. Le troisième était de mesurer l'incidence et les facteurs de risques associés aux infections sternales à EBLSE après chirurgie cardiaque.

DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

I. Résistance bactérienne aux antibiotiques

1. Rappel sur les antibiotiques

Les antibiotiques constituent une des plus importantes classes thérapeutiques et ont révolutionné la médecine humaine. Ce sont des molécules, d'origine naturelle ou synthétique, possédant la capacité de tuer (bactéricide) ou de limiter la croissance (bactériostatique) des bactéries.

La découverte du premier antibiotique, la pénicilline tient du hasard ; en effet, en 1928, Sir Alexander Fleming, qui cultivait des *S. aureus*, observe une inhibition de la croissance de ces bactéries sur des boîtes contaminées par un champignon, *Penicillium notatum* (Fleming, 1929). Il émet alors l'hypothèse que ce champignon est capable de synthétiser une substance aux propriétés antibactériennes, qu'il nomme « pénicilline ». Fleming publie sa découverte en 1929, mais ce n'est qu'à partir de la seconde guerre mondiale que son utilisation thérapeutique débute, suite à l'isolement et la purification de la molécule par les chimistes Chain et Florey, ce qui permit son usage clinique (Chain et al., 1940).

Par la suite, de nombreux antibiotiques ont été découverts, permettant de traiter la majorité des infections bactériennes. Ainsi, les antibiotiques ont permis de réduire drastiquement la mortalité par maladies infectieuses. Première cause de mortalité en 1940, elles sont aujourd'hui responsables de 2 % des causes de décès en France (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2017).

Cependant, la recherche en industrie pharmaceutique sur les antibiotiques s'est essouffée depuis quelques années (Boucher et al., 2009).

2. Émergence de la résistance

Les bactéries ont la capacité de développer des mécanismes de résistances aux antibiotiques. La résistance aux antibiotiques peut être naturelle ou acquise (Alekshun and Levy, 2007). Certaines bactéries possèdent un patrimoine génétique qui les rend naturellement résistantes à certains antibiotiques. La résistance peut être acquise, soit par modification génétique affectant un chromosome soit par acquisition de matériel génétique (plasmide ou transposon) porteur d'un ou plusieurs gènes de résistance provenant d'une autre bactérie. En effet, les bactéries sont des organismes vivants capables d'échanger du matériel génétique grâce à des mécanismes tels que :

- La transformation (*via* l'incorporation d'un fragment d'ADN dans le génome bactérien) ;
- La transduction (*via* les bactériophages) ;

- La conjugaison (*via* le transfert de plasmides entre deux bactéries par contact direct) : le transfert est dit horizontal.

Une fois ces résistances sélectionnées ou acquises, elles sont transmissibles, par transfert de gènes vertical ou horizontal, à des bactéries de la même espèce ou à des bactéries d'autres espèces de la même niche écologique.

3. Sélection de la résistance

La pression de sélection antibiotique va ensuite jouer un rôle essentiel puisqu'elle va permettre la sélection des souches résistantes (Figure 1). En effet, au sein d'une flore bactérienne essentiellement sensible à un antibiotique donné, l'antibiotique va avoir une action inhibitrice sur les bactéries sensibles de la flore commensale, et donc leur disparition transitoire. La composition du microbiote est modifiée entraînant un déséquilibre et une diminution de la résistance à la colonisation. Les bactéries résistantes aux antibiotiques pourront profiter de cet état, pour se multiplier et coloniser le tractus digestif.

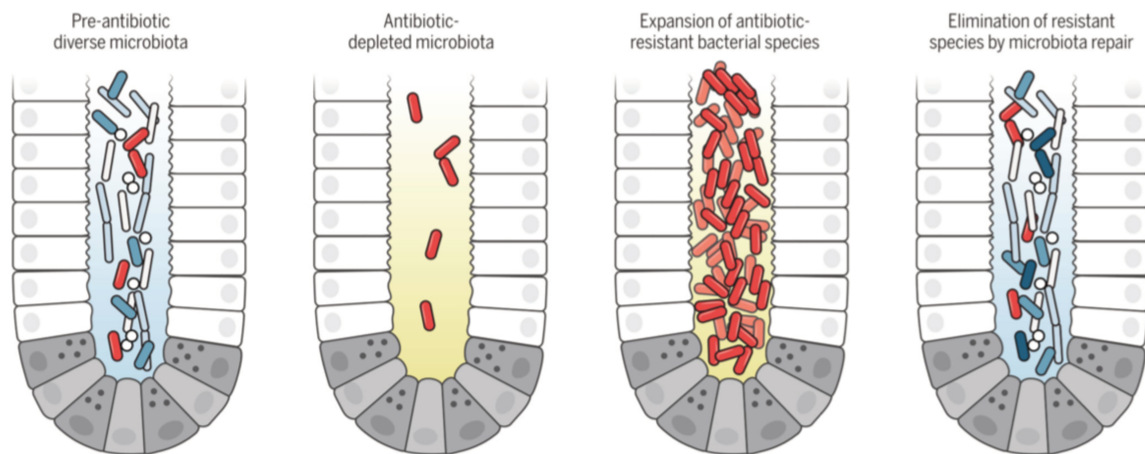


Figure 1 : Diminution de la résistance à la colonisation. Le traitement antibiotique élimine de nombreuses espèces bactériennes commensales de la lumière intestinale. Les espèces bactériennes résistantes aux antibiotiques peuvent alors se développer (Pamer, 2016)

Ainsi, la pression de sélection induite par l'utilisation d'antibiotique chez l'homme ou dans l'élevage a entraîné l'augmentation de résistance bactérienne pour certaines classes d'antibiotiques (Goossens et al., 2005).

4. Historique des EBLSE

La famille des *Enterobacteriaceae* correspond à de nombreux genres bactériens (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus* ...), avec des caractéristiques communes. Ce sont des bacilles à Gram négatif immobiles ou mobiles grâce à une ciliature péritriche et qui se développent en condition aéro-anaérobie dans un bouillon ou sur gélose ordinaire à 37°C. Elles fermentent le glucose, possèdent une catalase mais pas d'oxydase et réduisent les nitrates en nitrites. Elles représentent une part importante du microbiote intestinal de l'homme et des animaux à l'origine de leur dénomination. Certaines peuvent néanmoins proliférer dans l'environnement (sols, eaux). *E. coli* est présent en forte concentration dans le tube digestif de chacun (10^8 /g de fèces) et représente à lui seul la plus grande partie de la flore bactérienne aérobie de l'intestin ; à l'inverse *K. pneumoniae* n'est pas systématiquement retrouvée dans les flores digestives normales et est présente en plus faible quantité (10^4 /g de fèces). Ces bactéries sont les plus fréquemment isolées en pathologie humaine, et sont associées à de nombreuses infections (cystites, abcès, pneumonies, méningites, septicémies...). En France, d'après l'enquête nationale de prévalence de 2017 concernant les infections associées aux soins, la part relative des entérobactéries était de 40 % (Santé Publique France, 2018a).

L'utilisation des antibiotiques a souvent induit l'émergence et la sélection de bactéries résistantes à l'action de ces molécules (Figure 2). Ces bactéries ont été découvertes dans un premier temps en milieu hospitalier, puis dans la population, chez les animaux et dans l'environnement.

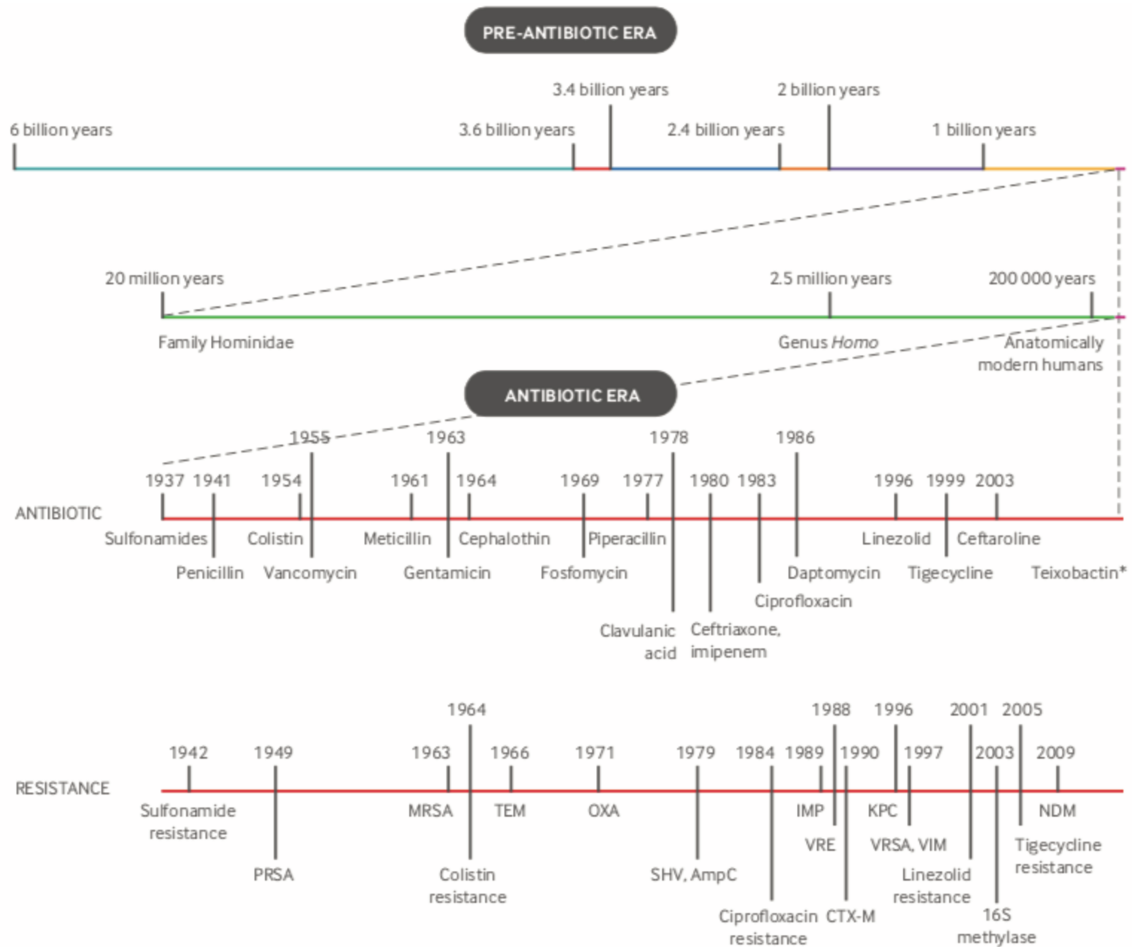


Figure 2 : Chronologie de la découverte des antibiotiques et de l'apparition des résistances (Iredell et al., 2016)

L'introduction de C3G dans la pratique clinique au début des années 1970, a été une avancée majeure dans le traitement des infections à entérobactéries et autres bactéries à Gram négatif. Cependant, l'utilisation massive de ces antibiotiques a généré une pression de sélection qui a entraîné l'émergence rapide d'une nouvelle β -lactamase capable de conférer une résistance à ces antibiotiques, appelé BLSE.

Les BLSE sont des enzymes portées par des plasmides qui hydrolysent l'ensemble des pénicillines ou céphalosporines à l'exception des céphamycines et des carbapénèmes. Ces enzymes sont cependant inhibées par les inhibiteurs de β -lactamase comme l'acide clavulanique, le tazobactam ou l'avibactam (Tamma and Rodriguez-Bano, 2017). Plusieurs variantes de BLSE existent, les plus fréquentes étant le type TEM, SHV et CTX-M. Les EBLSE sont aussi résistantes à d'autres familles d'antibiotiques, par la présence de gènes associés sur les mêmes plasmides codant les BLSE ou de mutations

chromosomiques associées. Les carbapénèmes sont le traitement de première intention en cas d'infection à EBLSE (Vardakas et al., 2012).

Les EBLSE ont émergé dans les années 1980 (Knothe et al., 1983) ; elles étaient alors principalement représentées par *K. pneumoniae* (majoritairement de type TEM et SHV) et quasi exclusivement responsables d'infections nosocomiales, principalement dans les unités de soins intensifs (Johnson et al., 1992; Mammeri et al., 2001). Ces β -lactamases dérivent de pénicilline naturellement présente chez *K. pneumoniae* (SHV) ou plasmidique chez *E. coli* (TEM) (Paterson and Bonomo, 2005). Depuis les années 2000, la situation épidémiologique est marquée par la diffusion rapide de souches d'EBLSE de type CTX-M, fréquemment retrouvées chez *E. coli* et dans les infections communautaires ou à l'hôpital hors réanimation (Livermore and Hawkey, 2005). Les gènes bla_{CTX-M} ont probablement été mobilisés à partir du gène chromosomique de β -lactamase présent chez *Kluyvera spp*, une entérobactérie environnementale (Bonnet, 2004). Les CTX-M les plus fréquemment décrites chez l'homme dans le monde sont les CTX-M-15, enzymes du groupe 1 et les CTX-M-14 qui appartiennent au groupe 9 (Cantón et al., 2008; D'Andrea et al., 2013).

En France en 2015-2017, les EBLSE étaient souvent résistantes à la gentamicine (43 %), à l'amikacine (14 %), à la ciprofloxacine (69 %), mais restaient sensibles aux carbapénèmes (97 % pour l'ertapénème et 99 % pour l'imipénème) (Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA), 2018; Santé Publique France, 2018b). L'émergence de la multi-résistance au sein de cette espèce confronte donc au risque d'impasse thérapeutique.

La pandémie d'*E. coli* multi-résistant est, en partie, due à la diffusion mondiale d'un clone appelé *E. coli* sequence type 131 (ST131). Il s'agit d'un pathogène extra-intestinal, souvent résistant aux fluoroquinolones et producteur d'EBLSE de type CTXM-15 (Mathers et al., 2015; Nicolas-Chanoine et al., 2014). Les souches de *K. pneumoniae* multi-résistantes appartiennent majoritairement à certains ST : ST11, ST14, ST15, ST37, ST101, ST147, ST258, ST336, ST340 et ST874. Ces clones internationaux ont joué un rôle majeur dans la dissémination des EBLSE dans les hôpitaux (Domokos et al., 2019; Mathers et al., 2015; Rodrigues et al., 2014). Le clone de *K. pneumoniae* ST11 présente d'importante co-résistance et de facteurs de virulence (Domokos et al., 2019). Des nouvelles lignées ont émergé mondialement, dont le clone de *K. pneumoniae* ST307 producteur de carbapénémase de type KPC, initialement associé à la production de CTX-M-15 (Wyres et al., 2019).

5. Diffusion des EBLSE

a) En communauté

Dans la communauté, la diffusion des EBLSE est complexe et fait intervenir quatre secteurs étroitement liés : la santé humaine, les milieux vétérinaires, l'agriculture et l'environnement (Figure 3) (Woerther et al., 2013). La diffusion des EBLSE se fait :

- Par échanges interhumains à la fois de proximité (transmission manuportée, transmission intrafamiliale et hospitalière...) et échanges internationaux qui ont permis la diffusion mondiale de clones multi-résistants (Armand-Lefèvre et al., 2018);
- Par échanges entre animaux notamment les pratiques d'élevages intensifs (Dame-Korevaar et al., 2019);
- Par échanges animal-homme que ce soit dans un contexte d'élevage ou *via* les animaux domestiques (Lazarus et al., 2015; Madec et al., 2017);
- Enfin les échanges qui vont survenir au sein de l'environnement avec des problématiques différentes selon les pays développés et les pays en développement. Les déjections des hommes et animaux contiennent une partie des antibiotiques absorbés et des EBLSE, et peuvent contaminer les eaux usées, voire les nappes phréatiques, et se propager dans les milieux agricoles, la faune et la flore (Hocquet et al., 2016).

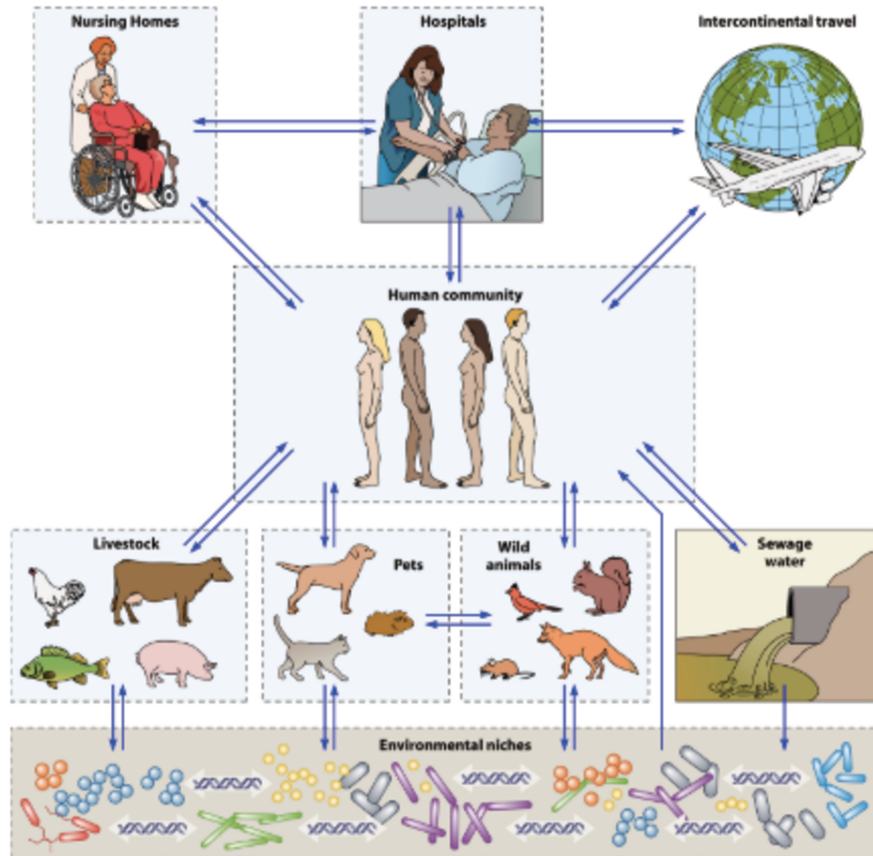


Figure 3 : Représentation des réservoirs digestifs et environnementaux des EBLSE (Woerther et al., 2013)

b) En milieu hospitalier

La transmission interhumaine des EBLSE en milieu hospitalier est essentiellement une transmission manuportée *via* le personnel soignant, qui se contamine par des patients colonisés ou *via* des surfaces contaminées. Des sources de contamination ponctuelles à partir de l'environnement ont été impliquées occasionnellement comme les stéthoscopes, thermomètres, endoscopes et appareils d'échographie, incubateurs, savons, ongles artificiels chez les soignants, siphons d'évier, etc. (Hendrik et al., 2015).

En réanimation, une méta-analyse a estimé que le taux de transmission des EBLSE était de 7 %, et variait entre 3 % en Europe et Amérique à 21 % dans la région du Pacifique occidental (Detsis et al., 2017).

Transmission des *E. coli* versus autres entérobactéries

Une étude récente basée sur des modèles mathématiques a estimé que le taux de transmission des entérobactéries résistantes aux C3G en réanimation variait selon les espèces et était 3,7 fois plus

important pour les non *E. coli* résistants aux C3G que pour les *E. coli* résistants aux C3G, ce qui suggère que les *E. coli* sont moins transmissibles que les autres entérobactéries (Gurieva et al., 2018). Les taux d'acquisition étaient de 7,4 pour 100 patients à risque pour les entérobactéries non *E. coli* et de 2,6 pour *E. coli*.

Une étude multicentrique a estimé qu'à partir d'un patient porteur d'EBLSE en PCC, le risque de transmission était de 4 % pour *E. coli*, 11 % pour *K. pneumoniae* et 10 % pour *E. cloacae*. Cependant, bien que le risque de transmission soit plus élevé pour *K. pneumoniae* et *E. cloacae* en comparaison à *E. coli*, la majorité (61 %) des transmissions étaient attribuables aux *E. coli* BLSE en raison de leur forte prévalence (Marjolein Kluytmans - van den Bergh et al, The prevention paradox of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-E): species-specific risk and burden of transmission, European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2016, Amsterdam). Par ailleurs, il est suggéré que les patients colonisés à *K. pneumoniae* BLSE diffèrent des patients colonisés à *E. coli* BLSE en termes de comorbidité et de contact avec le système de soins (Freeman et al., 2014).

II. Épidémiologie des EBLSE

1. Situation en France

La situation épidémiologique des EBLSE a évolué rapidement en France et dans le monde. Elles ont été responsables d'épidémies hospitalières dans les années 1980, puis ont diffusé en communautaire dès les années 2000 pour finalement atteindre une endémicité en milieu communautaire et hospitalier.

Ainsi, la proportion d'*E. coli* résistant aux C3G isolé d'hémoculture est passée de moins de 1 % en 2002 à 10 % en 2017 en France, la majorité de cette résistance étant médiée par la production de BLSE (European Centre for Disease Prevention and Control, 2018, 2006) (Figure 4). La situation est identique pour *K. pneumoniae*, marqueur d'infection typiquement nosocomiale. En France, le pourcentage de bactériémies à *K. pneumoniae* résistant aux C3G est maintenant de l'ordre de 29 % alors qu'il était de 4 % en 2005 (Figure 5), situant le pays au 16^{ème} rang pour les *K. pneumoniae* et au 11^{ème} rang pour *E. coli* des pays européens participants. On observe néanmoins depuis maintenant plusieurs années une stabilisation du taux de résistance en France (p de tendance > 0,05 entre 2014 et 2017).

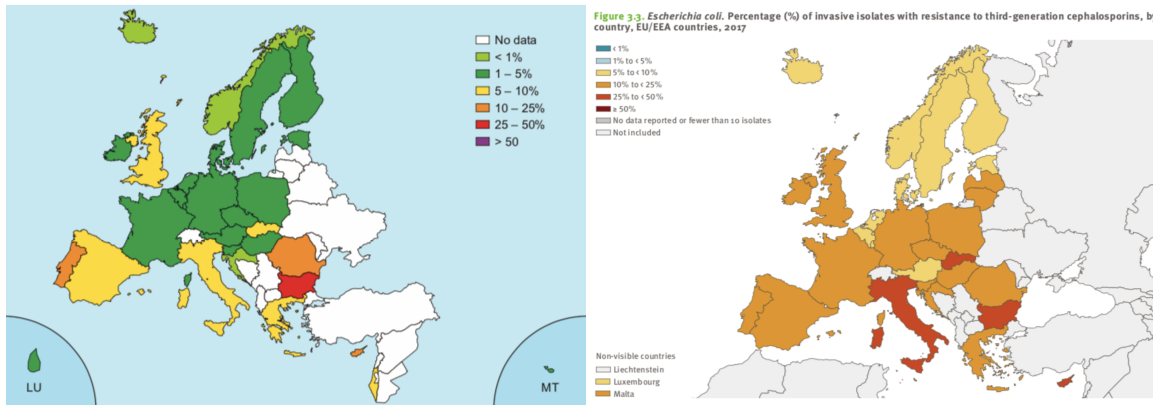


Figure 4 : Pourcentage de souches d'*E. coli* résistant aux céphalosporines de 3^{ème} génération en 2005 et 2017 (European Centre for Disease Prevention and Control, 2018, 2006).

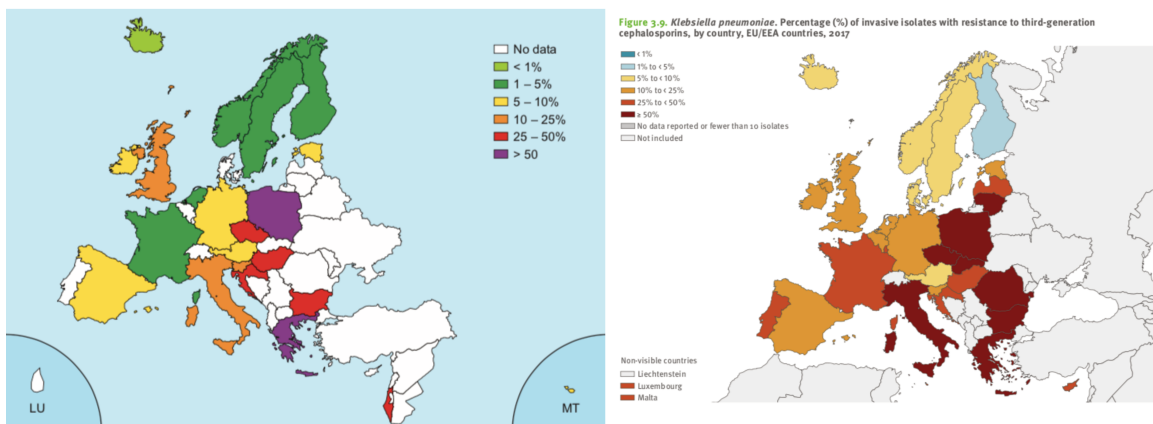


Figure 5 : Pourcentage de souches de *K. pneumoniae* résistant aux céphalosporines de 3^{ème} génération en 2005 et 2017 (European Centre for Disease Prevention and Control, 2018, 2006).

Au niveau national, les données issues des laboratoires participant au réseau BMR-Raisin montrent que la densité d'incidence des EBLSE était à 0,71 pour 1000 journées d'hospitalisation (JH) en 2016 contre 0,13 en 2002, soit une densité multipliée par 5,4. La proportion de l'espèce *E. coli* au sein des EBLSE a augmenté de 19 % à 58 %. A l'inverse, la densité d'incidence des SARM a baissé de plus de 50 % en 10 ans, passant de 0,63 en 2002 à 0,24 pour 1000 JH en 2016 (Arnaud et al., 2015; Santé Publique France, 2018b), (Figure 6). En réanimation, en 2016, la densité d'incidence des EBLSE était 2,67 pour 1000 journées et de 0,75 pour les SARM.

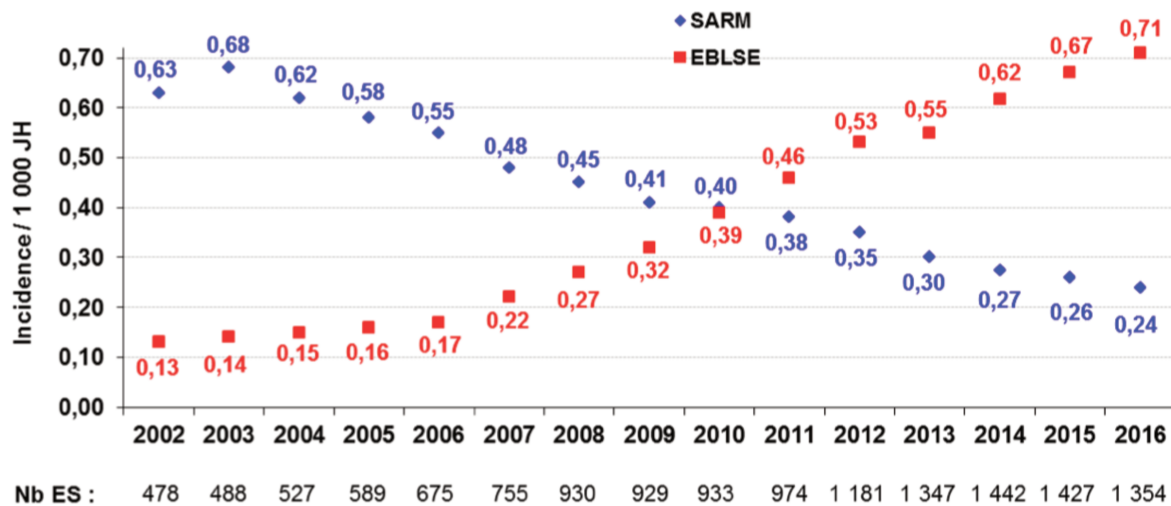


Figure 6 : Densité d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1000 JH entre 2002 et 2016 (Santé Publique France, 2018b)

En 2016, *E. coli* était la principale espèce productrice de BLSE (58 %), suivie de *K. pneumoniae* (25 %) et d'*E. cloacae* (11 %) (Santé Publique France, 2018b). Les CTX-M-15, CTX-M-1, CTX-M-14 et SHV-12 étaient les quatre BLSE les plus prévalentes en France, représentées respectivement à 46 %, 15 %, 14,5 % et 6,5 % (Robin et al., 2017). D'après l'enquête nationale de prévalence des infections associées aux soins en 2017, 15 % des entérobactéries étaient productrices de BLSE contre 14 % en 2012 ($p>0.05$) (Santé Publique France, 2018a).

Il existe d'autres données montrant l'évolution rapide de la prévalence des EBLSE dans les hôpitaux français : par exemple des travaux réalisés à l'admission en réanimation ont montré que la prévalence de portage avait fortement augmenté en 10 ans, passant de 9,6 % en 2005/2006 à presque 15 % entre 2012 et 2015 (Carbonne et al., 2017; Grohs et al., 2014; Razazi et al., 2012; Repessé et al., 2017; Thiébaud et al., 2012).

Une étude de portage d'EBLSE (PORTABLSE) a été réalisée en France en 2014 dans 5 services (médecine, chirurgie, réanimation, soins de suite et de réadaptation et gériatrie) de 8 hôpitaux. Au total, 554 patients ont été inclus, la prévalence de portage était de 18 %, et seulement 21 % étaient connus porteurs (Pilmis et al., 2018). L'espèce la plus fréquente était *E. coli* (71 %) suivie de *K. pneumoniae* (14 %). Les facteurs associés au portage étaient le lieu d'hospitalisation (région parisienne versus les autres régions) et l'hospitalisation dans un service de gériatrie.

Dans la communauté, cinq études réalisées en 2006, 2011, 2012 et 2015 évaluaient la prévalence de portage d'*E. coli* BLSE à 0,6 % en 2006 puis à 6 % en 2011/2012 et à 10 % en 2015 dans une population de volontaires adultes ou de jeunes enfants (Birgy et al., 2016, 2012; Blanc et al., 2014; Leflon-Guibout et al., 2008; Nicolas-Chanoine et al., 2013).

2. Situation dans le monde

La situation de la résistance bactérienne est contrastée, selon les bactéries, les situations communautaires ou nosocomiales et selon les pays. Cependant, ce phénomène atteint des niveaux préoccupants en Asie du Sud-Est et dans le sous-continent indien et progresse rapidement dans les pays d'Europe du Sud, ou encore en Afrique du Nord.

Le prévalence de portage d'EBLSE des populations qui n'ont pas fréquenté l'hôpital augmente rapidement depuis les années 2000, passant de moins de 5 % à 10 % dans les populations européennes et jusqu'à 70 ou 80 % dans les populations d'Asie du Sud-Est (Woerther et al., 2013) (Figure 7). En 2015, la prévalence de portage d'EBLSE était estimée dans le monde à 14 % (IC95 % : 9-20 %) avec une augmentation annuelle de 5,4 % (Karanika et al., 2016a). Ce taux était variable selon les zones géographiques : la région Ouest-Pacifique, l'Asie du Sud Est et l'Afrique ayant les taux les plus élevés (46 %, 22 % et 22 % respectivement), l'Europe et les Amériques les taux les plus bas (4 % et 2 %). Plusieurs raisons peuvent expliquer l'augmentation rapide de la prévalence des *E. coli* BLSE dans la population générale dans les pays en voie de développement : accès à une eau de boisson contaminée ou gestion insuffisante des effluents, forte densité de population dans ces pays.

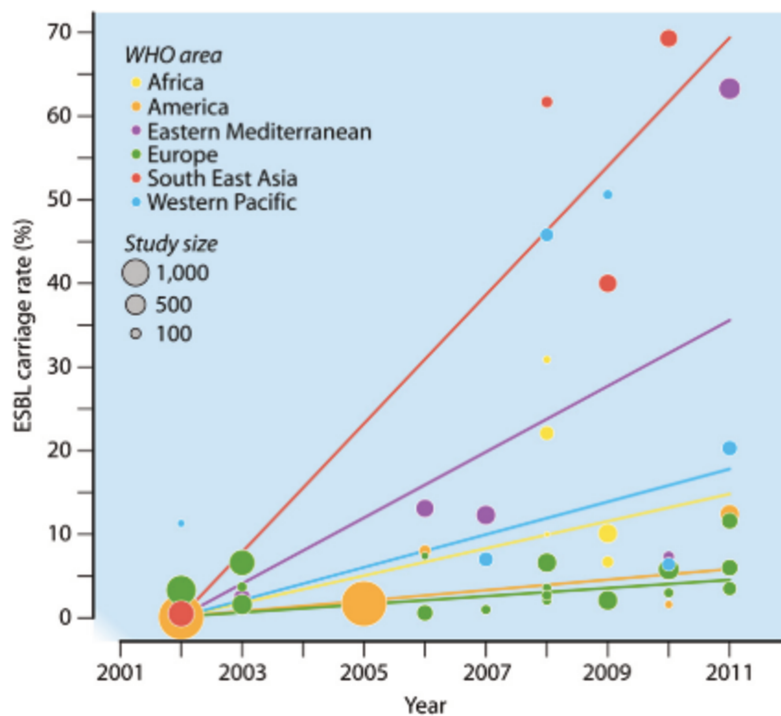


Figure 7 : Estimation de la prévalence de portage d'EBLSE en communautaire selon les différentes régions définies par l'OMS (Woerther et al., 2013)

En milieu hospitalier, la prévalence de portage est fortement liée à la prévalence dans la communauté. De nombreuses enquêtes de prévalence de portage d'EBLSE ont été réalisées dans les EHPAD (établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) et soins de suite et de réadaptation, ainsi qu'au sein de populations à risque de portage ou de population particulière (patients de réanimation, d'hématologie et d'oncologie...).

Une seule enquête de prévalence de portage des EBLSE a été réalisée, incluant tous les patients présents dans un hôpital (Willemsen et al., 2015). Entre 2010 et 2014, un jour donné par an, tous les patients hospitalisés dans un hôpital hollandais ont été dépistés pour la recherche d'EBLSE. La prévalence était de 5 %, et était stable au cours du temps. Seulement 5 % des cas d'EBLSE ont été considérés comme de la transmission nosocomiale. Les facteurs associés au portage n'ont pas été relevés, cependant la prévalence de portage augmentait avec la durée d'hospitalisation.

En Angleterre en 2015, tous les patients admis dans un hôpital londonien ont été dépistés à l'admission pour la recherche d'EBLSE. Sur les 4 006 patients inclus, 9 % étaient porteurs d'EBLSE dont 78 % d'*E. coli*, majoritairement de type CTX-M-15 et CTX-M-9. Les facteurs associés au portage en analyse multivariée étaient un voyage en Asie ou en Afrique dans les 12 derniers mois, au moins 2

antibiothérapies dans les 6 mois et être résident d'une zone de logement surpeuplée (Otter et al., 2019).

3. Facteurs de risque d'EBLSE

Les facteurs de risque identifiés associés aux infections ou aux colonisations à EBLSE sont de 3 types et comportent : a) des facteurs associés aux soins (procédures, comorbidités, séjours hospitaliers) reflétant l'acquisition nosocomiale, b) la pression de sélection antibiotique systématiquement retrouvée dans toutes les études, c) une origine communautaire (voyage, hospitalisation et naissance à l'étranger dans des zones de forte endémie).

a) Facteurs associés aux soins

De nombreux facteurs liés aux soins ont été identifiés comme associés au risque d'EBLSE : durée d'hospitalisation, exposition à des dispositifs ou des gestes invasifs (sondage urinaire, gastrique, gastrostomie ou jéjunostomie, chirurgie récente, hémodialyse, cathétérismes intra-vasculaires ...). Ces facteurs reflètent des patients présentant une charge en soins importante et donc un risque d'acquisition augmenté par contact *via* le personnel soignant. Une méta-analyse a montré que l'hospitalisation précédente et l'exposition aux antibiotiques étaient des facteurs d'acquisition de colonisation à EBLSE en réanimation (Detsis et al., 2017) et que la colonisation préalable à EBLSE était un facteur majeur d'infection à EBLSE en comparaison à des patients non colonisés à EBLSE.

Il est à souligner que la durée de portage est courte. Les études réalisées en communauté chez des voyageurs en retour de zone d'endémie ont estimé que la médiane de portage était de 1 mois (Ruppé et al., 2015). Dans une étude longitudinale de portage d'EBLSE réalisée en communauté, 33 % étaient toujours porteurs d'EBLSE après une médiane de plus de 8 mois de suivi. Cette étude suggère que l'acquisition et la perte des EBLSE ne sont pas aléatoires et que des facteurs d'hôte et bactérien pourraient jouer un rôle important dans les phénomènes de colonisation (van Duijkeren et al., 2018). La durée de portage est plus longue chez les patients hospitalisés. Une méta-analyse a estimé que la durée médiane de colonisation à EBLSE de patients hospitalisés était de 6 mois et que 77 % et 35 % des patients étaient toujours colonisés à 1 mois et 1 an respectivement (Bar-Yoseph et al., 2016).

Pression de colonisation

La pression de colonisation est définie comme la proportion de patients colonisés par une BMR dans un service donné à un moment donné. Elle permet de quantifier le poids de l'antibiorésistance et donc

le risque de transmission aux patients non colonisés. Plus la pression de colonisation est importante, plus la probabilité de transmission augmente *via* les contacts entre les soignants, les patients et l'environnement. De nombreuses études ont montré que la pression de colonisation était un facteur de risque d'acquisition de BMR (Masse et al., 2017), de SARM (Lucet et al., 2005; Merrer et al., 2000), d'Entérocoque résistant à la vancomycine (ERV) (Bonten et al., 1998), d'EBLSE (Ajao et al., 2013; Kaier et al., 2010) et de *Clostridium difficile* (Ajao et al., 2011; Dubberke et al., 2007). Dans l'étude rétrospective de Ajao *et al.* (Ajao et al., 2013) réalisée en réanimation, une pression de colonisation supérieure à 7 % était un facteur de risque d'acquisition d'EBLSE. Pour les SARM, le seuil de pression de colonisation associé significativement au risque d'acquisition était de 30 % dans l'étude de Merrer *et al.* (Merrer et al., 2000).

Environnement hospitalier

L'environnement hospitalier peut également jouer un rôle comme réservoir d'EBLSE. En effet *Klebsiella spp* et *E. coli* pouvaient survivre respectivement jusqu'à 30 et 16 mois sur des surfaces sèches inertes (Kramer et al., 2006). De plus, l'environnement d'un patient porteur d'EBLSE est fréquemment contaminé, et plus fréquemment en cas d'infection ou portage à *Klebsiella spp* BLSE versus *E. coli* BLSE (Guet-Revillet et al., 2012). De grandes variations de contamination environnementale ont été décrites chez des patients porteurs d'entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC) ; ainsi 18 % des porteurs (appelé « super spreaders ») étaient responsables de 80 % de la contamination environnementale (Lerner et al., 2015). Cependant, deux études n'ont pas montré que l'hospitalisation dans une chambre où était précédemment hospitalisé un patient porteur d'EBLSE était un facteur de risque d'acquisition d'EBLSE, à l'inverse de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter baumannii* (Ajao et al., 2013; Nseir et al., 2011).

b) Pression de sélection antibiotique

L'antibiothérapie préalable est un facteur de risque majeur d'acquisition d'EBLSE. Nombreuses sont les classes d'antibiotiques dont l'utilisation a été associée à l'émergence d'EBLSE. Les C3G, les fluoroquinolones, le triméthoprime-sulfaméthoxazole, les aminoglycosides et le métronidazole ont ainsi été incriminés (Rodríguez-Baño et al., 2008; Zahar et al., 2009). La méta-analyse de Karanika *et al.* a montré que l'exposition aux antibiotiques dans les 4 ou 12 mois précédents était un facteur de risque de colonisation à EBLSE en communauté (RR=1,63 [IC 95 % 1,19-2,24] et 1,58 [IC 95 % 1,16-2,16] respectivement). En milieu hospitalier, une méta-analyse s'est intéressée aux facteurs de risque associés à la présence de *K. pneumoniae* BLSE ; les deux principaux facteurs identifiés étaient

l'exposition aux antibiotiques et en particulier aux céphalosporines et quinolones et le fait d'avoir une pathologie associée (Hendrik et al., 2015).

c) Voyage, hospitalisation et naissance en zone d'endémie

L'augmentation des voyages internationaux a favorisé l'importation des EBLSE dans les pays à faible prévalence. Des études ont montré que les personnes voyageant d'une zone de faible prévalence vers une zone endémique présentaient un risque important d'acquérir une EBLSE (Arcilla et al., 2017; Armand-Lefèvre et al., 2018; Paltansing et al., 2013; Ruppé et al., 2015). Les taux d'acquisition variaient de 21 % à 51 % selon les cohortes et les pays visités chez les voyageurs sains, avec les risques les plus élevés pour les voyageurs d'Asie du Sud-Est et le sous-continent indien (jusqu'à 85 % d'acquisition). Un voyage en Afrique ou au Moyen-Orient était associé à des taux plus faibles (13 % à 44 %) (Armand-Lefèvre et al., 2018). La durée médiane de portage au retour du voyage était courte (< 1 mois). La probabilité de transmission d'EBLSE vers un membre du foyer au retour du voyage à partir d'un voyageur colonisé a été estimée à 12 % (Arcilla et al., 2017).

De plus, les patients ayant été hospitalisés à l'étranger ou rapatriés sanitaires sont fréquemment porteurs d'EBLSE (Birgand et al., 2014; Epelboin et al., 2015). Dans l'étude de Birgand *et al.* réalisé en 2012-2013 en France, sur 132 patients hospitalisés à l'étranger dans l'année précédente ou rapatriés sanitaires, 45 % étaient porteurs d'EBLSE à l'admission (Birgand et al., 2014).

Enfin, le fait d'être né à l'étranger a également été rapporté comme un facteur de risque de portage indépendamment d'un voyage récent (Otter et al., 2019), ce qui suggère une circulation intra familiale des EBLSE (Nicolas-Chanoine et al., 2012; Otter et al., 2019). Une étude cas témoins multicentrique comparant des patients avec une infection à *E. coli* BLSE versus non BLSE a montré que le pays de naissance en dehors de l'Europe, l'infection urinaire ou cutanée récurrente, un antécédent d'hospitalisation, une hospitalisation en réanimation et une antibiothérapie récente étaient des facteurs de risque (Nicolas-Chanoine et al., 2012).

4. Impact de la résistance

L'émergence des BMR laisse aux cliniciens de moins en moins de possibilités thérapeutiques pour traiter ces patients, voire une impasse thérapeutique. On sait que ce risque est déjà bien présent, avec l'apparition récente et la diffusion mondiale et en France de souches d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes par divers mécanismes de résistance.

Les infections liées aux BMR engendrent donc un surcoût en termes de morbidité et de mortalité, ce qui implique un surcoût également économique (Friedman et al., 2016).

Ainsi, 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 (Schwaber and Carmeli, 2007). 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 menée en Europe en 2007 sur les bactériémies à SARM et à entérobactéries résistantes aux C3G a montré une augmentation de 80 à 150 % de la mortalité à J30 après l'infection (de Kraker et al., 2011b, 2011c, 2011a). En France, les travaux en réanimation de Barbier *et al.* ont également montré un taux brut de décès à 28 jours plus élevé chez les patients colonisés à EBLSE comparés à des patients non colonisés (19,7 % versus 15,6 %) mais cette différence n'était plus significative après ajustement sur les caractéristiques des patients; seul le fait d'avoir une infection à EBLSE augmentait le risque de décès (Barbier et al., 2016). De plus, la durée de séjour était prolongée chez les patients colonisés ou infectés à EBLSE en comparaison aux patients non porteurs. Cette différence pourrait être expliquée par le fait que le portage rend les transferts plus compliqués par la mise en place des PCC et l'hospitalisation en chambre individuelle, ou bien que le portage d'EBLSE est un facteur de confusion.

Jim O'Neill a piloté un rapport commissionné par le gouvernement Britannique et a estimé que la résistance microbienne serait responsable en 2050 de plus de 10 millions de décès au niveau mondial par an si rien n'était fait, soit plus que les décès liés au cancer (Jim O'Neill, 2014). La méthodologie utilisée dans cette étude a cependant été largement discutée (de Kraker et al., 2016). De Kraker *et al.* ont souligné l'incertitude autour des paramètres utilisés (incidence des infections et prévalence de la résistance), de la définition de la mortalité attribuable aux BMR et des prédictions réalisées (de Kraker et al., 2016).

En France, l'étude BURDEN BMR conduite par Santé Publique France en 2012, a rapporté que plus de 150 000 personnes par an ont développé une infection à BMR dont 103 000 à SARM et entérobactéries résistantes aux C3G et que le décès attribuable à ces infections était de 12 500 (Colomb-Cotin et al., 2016; Santé Publique France, 2015). En Europe, l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) évaluait en 2015, par un travail de modélisation, à 671 689 le nombre annuel d'infections à BMR et à 33 110 le nombre de décès (Cassini et al., 2019).

Les infections à EBLSE sont aussi associées à une augmentation des coûts de 25 % à 48 % en comparaison à une infection à Entérobactérie non BLSE, due à une prolongation de durée de séjour (11,6 jours versus 7,5 jours) et des coûts indirects de mesure de prévention de l'infection et de traitement antibiotique (Esteve-Palau et al., 2015; Maslikowska et al., 2016).

Une large étude européenne rétrospective incluant plus de 600 000 patients dans 10 hôpitaux a confirmé ces estimations (Stewardson et al., 2016). Les bactériémies à EBLSE augmentent le risque de décès (HR = 1,63 ; IC 95 %, 1,13–2,35), la durée de séjour (4,9 jours ; IC 95 %, 1,1–8,7 jours), et les coûts en comparaison à des souches sensibles.

Il est important de rappeler que le portage préalable d'EBLSE est un facteur de risque majeur d'infection à EBLSE. Le risque d'infection à EBLSE en réanimation chez les patients colonisés versus non colonisés est augmenté de 50 fois (Detsis et al., 2017). De plus, selon les études en réanimation, il est estimé que 10 % à 40 % des patient colonisés à EBLSE vont développer une infection à EBLSE (Barbier et al., 2016; Bruyère et al., 2015; Jalalzaï et al., 2018; Vodovar et al., 2014).

Ainsi, les mesures reposent sur la prévention de la transmission croisée des EBLSE, afin de limiter le risque d'acquisition et secondairement d'infection.

III. Mesures de prévention de la transmission

Les mesures pour limiter la transmission croisée entre patients sont d'intensité croissante. Elles peuvent se limiter aux seules précautions standard (PS), fondées essentiellement sur le respect de l'hygiène des mains grâce aux solutions hydro-alcooliques (SHA) avant et après contact avec chaque patient ou son environnement immédiat ainsi que la gestion des excréta (Société Française d'hygiène Hospitalière, 2017). Elles s'appliquent pour tous les patients, quel que soit le statut infectieux, et par tous les soignants.

Les PCC s'ajoutent aux PS pour améliorer les comportements en limitant la transmission à partir de patients connus porteurs de BMR (Société Française d'Hygiène Hospitalière, 2009). Elles peuvent être appliquées aux seuls patients connus porteurs de BMR ou être couplées à une politique de dépistage pour identifier l'ensemble du réservoir.

Initialement, les mesures de PCC comprenaient (Astagneau P, Legrand P, 1999) :

- L'isolement du patient en chambre seule avec des PCC : gants et tabliers en cas de contact étendu ou de soins contaminants et utilisation de petits équipements dédiés ;
- La promotion de l'hygiène des mains : avec du savon antiseptique, puis par la suite, une campagne de promotion de l'utilisation des SHA a été lancée à partir de 2001 ;

- L'identification des patients porteurs de BMR (colonisés ou infectés) avec mise en place d'une surveillance active chez les patients à haut risque d'être porteurs (réanimation/soins intensifs, situation épidémique).

En parallèle de l'évolution rapide des EBLSE, les recommandations de PCC ont évolué en France en 2009 (Société Française d'Hygiène Hospitalière, 2009). Dans ces recommandations, les PCC ont été allégées, et limitées à une signalisation sur le dossier et la porte de la chambre du patient porteur, au placement d'un patient porteur de BMR en chambre seule ou le regroupement de plusieurs patients porteurs de la même BMR dans une chambre à plusieurs lits et au port de tablier, uniquement pour tous les soins directs aux patients. Ainsi, la modification essentielle était de ne plus recommander le port de gants, qui constitue plus un obstacle à l'hygiène des mains qu'une barrière pour empêcher leur contamination (Girou et al., 2004). En revanche, les indications de l'hygiène des mains et les indications du port de gants dans les PCC ne sont pas supérieures à celles recommandées pour les PS (Société Française d'hygiène Hospitalière, 2017). Il est à noter que les recommandations françaises sont semblables aux recommandations européennes (Tacconelli et al., 2014) et américaines (Siegel et al., 2007) sauf sur le port de gants. De plus, les recommandations européennes modulent les mesures selon l'espèce bactérienne en situation endémique ; les PCC sont à mettre en place pour les EBLSE sauf pour les *E. coli* BLSE.

1. Précautions standard (PS) – Hygiène des mains

Le rôle des mains des personnels soignants a été investigué depuis les années 1960 (Love et al., 1963). Avant de réaliser une hygiène des mains, jusqu'à 40 % des infirmiers présentent sur leurs mains des bactéries de type coliforme (Casewell and Phillips, 1977; Guenther et al., 1987). Une étude a montré que 17 % du personnel de réanimation portait de la *Klebsiella spp* sur leurs mains et que ces souches étaient probablement reliées à la colonisation ou l'infection de patients dans cette unité (Casewell and Desai, 1983). L'organisme mondiale de la santé (OMS) a identifié 5 moments d'hygiène des mains afin de limiter la transmission : avant le contact avec le patient, avant un geste aseptique, après un risque d'exposition à un liquide biologique, après contact avec le patient et après contact avec l'environnement du patient (World Health Organization, 2009). En milieu hospitalier, l'hygiène des mains est à réaliser par friction avec une SHA. Ces dernières ont été introduites en France à partir des années 2000.

De nombreuses études d'impact de l'hygiène des mains sur le risque d'acquisition de BMR, en particulier à SARM, réalisées dans des hôpitaux, ont été publiées (Girou et al., 2006; Gordin et al., 2005;

Pittet et al., 2000; Sroka et al., 2010). Malgré les limites de ces études, la plupart rapportent un lien temporel entre la promotion de l'hygiène des mains et la réduction des taux d'infection et d'acquisition à BMR.

Le rôle de l'impact de l'hygiène des mains sur la réduction de BMR a été affirmé par Derde *et al.* Il s'agit d'une étude européenne interventionnelle multicentrique réalisée dans 13 réanimations sur 26 mois, cette étude fait partie du projet MOSAR (Mastering hOSpital Antimicrobial Resistance). Il a été montré que l'augmentation de l'observance de l'hygiène des mains de 52 % à 77 % et toilette à la Chlorhexidine étaient associées à une réduction significative des cas acquis de SARM. Il s'agit de la première étude randomisée en cluster qui a confirmé le rôle de l'hygiène des mains sur la réduction des SARM en réanimation. Néanmoins, ces mêmes interventions n'ont pas eu d'impact sur l'incidence des entérobactéries résistantes aux C3G, ni des ERV (Derde et al., 2014). Les auteurs expliquent cette différence en partie par des arguments bactériologiques. En effet, les EBLSE colonisent principalement le tube digestif et les SARM colonisent la peau et l'environnement. La transmission de patient à patient n'est peut-être pas le mécanisme principal d'acquisition d'EBLSE en réanimation et d'autres mesures de prévention pourraient être nécessaires pour réduire la colonisation et l'infection à EBLSE, telles que les programmes de bon usage des antibiotiques (PBUA) et la décolonisation digestive.

Dans un modèle dynamique de transmission des EBLSE dans une unité de réanimation de 10 lits, avec un taux d'acquisition de base de 15 %, l'amélioration de l'observance de l'hygiène des mains avant et après chaque contact avec un patient de 60 % à 80 % était plus coûteuse efficace que le dépistage systématique et le cohorting (Kardaś-Słoma et al., 2017).

2. Précautions complémentaire contact (PCC)

a) Intérêt des PCC

Historiquement, les PCC ont montré leur efficacité dans le contrôle des épidémies d'EBLSE, en particulier à *K. pneumoniae* et *Enterobacter spp* (Gonzalez-Vertiz et al., 2001; Lucet et al., 1999).

Lucet *et al.*, a décrit une épidémie d'EBLSE majoritairement à *K. pneumoniae* BLSE dans la fin des années 90 (Lucet et al., 1999). La mise en place d'un programme de prévention basé sur des dépistages systématiques en réanimation, la mise en place des PCC pour les patients porteurs d'EBLSE dans tous les services, le cohorting des patients porteurs dans le service de chirurgie septique et des audits d'évaluation des PCC a montré une diminution des cas acquis et un contrôle de l'épidémie.

Puisque le réservoir des EBLSE est le tube digestif, des stratégies de type « search-and-isolate » sont souvent mises en place en réanimation et comprennent un dépistage actif de tous les patients et la

mise en place de PCC des porteurs d'EBLSE en situation épidémique ou endémique. Cette stratégie est inscrite dans les recommandations françaises (Haut Conseil de la santé publique, 2010) et internationales (Tacconelli et al., 2014). Néanmoins ces stratégies (dépistage, PCC ...) sont actuellement débattues (Tschudin-Sutter et al., 2017; Zahar et al., 2019).

Une meilleure observance de l'hygiène des mains a été décrite lorsqu'un patient était connu porteur de BMR donc en PCC (Venier et al., 2009). Cependant, plus le nombre de patients en PCC augmente, moins bonne est l'observance de l'hygiène des mains. Dans l'étude de Dhar *et al.*, quand plus de 40 % des patients étaient en PCC, le respect de l'hygiène des mains diminuait significativement (Dhar et al., 2014).

Le coût de la mise en place des PCC par jour et par patient hors situation épidémique a été estimé à 160 \$ dans une étude suisse (Roth et al., 2018). Ces coûts incluent le matériel supplémentaire, la charge en soins et les coûts additionnels ponctuels.

b) Arrêt des PCC ?

Une méta-analyse et revue systématique récente s'est intéressée à l'impact de l'arrêt des PCC sur les BMR (SARM, ERV, *C. difficile* et EBLSE) (Marra et al., 2018). Quatorze études quasi expérimentales ont été incluses dont 2 sur les *E. coli* BLSE (Tschudin-Sutter et al., 2016; Zahar et al., 2015). Pour les SARM et les ERV, l'arrêt des PCC, souvent associé à des politiques d'amélioration de l'hygiène des mains, n'était pas associé à une augmentation des taux d'infection à SARM et ERV. A l'inverse, les 2 études sur les EBLSE incluses dans la méta-analyse réalisées en 2008 et 2012 ont montré des résultats discordants sur l'impact de l'arrêt des PCC ; une a observé une augmentation des taux d'infections et de colonisations à *E. coli* BLSE (Zahar et al., 2015) et l'autre étude n'a pas observé de changement (Tschudin-Sutter et al., 2016). Concernant l'étude observationnelle de Zahar *et al.* comparant 2 hôpitaux avec des politiques différentes (avec et sans PCC), le maintien des PCC était inefficace pour limiter la diffusion des *E. coli* BLSE.

Plus récemment, deux études avant/après réalisées dans des réanimations à faible endémie d'EBLSE, un fort taux d'observance aux PS et seulement des chambres individuelles, n'ont observé aucun changement de densité d'incidence des cas de colonisation ou infection à EBLSE après arrêt du dépistage systématique pour l'étude de Jalalzai *et al.* (Jalalzai et al., 2018), et des PCC pour l'étude de Renaudin *et al.* (Renaudin et al., 2017).

L'étude MOSAR de Derde *et al.* citée précédemment a aussi démontré que le dépistage et les PCC en plus d'une stratégie d'amélioration de l'hygiène des mains et de toilette à la Chlorhexidine avait peu d'impact sur les acquisitions de BMR (Derde et al., 2014).

Enfin, un essai randomisé en cluster de type cross over incluant 38 345 patients hors réanimation, a montré aucun bénéfice de l'addition des PCC sur l'acquisition des EBLSE en comparaison aux PS. Par espèces, les densités d'incidence pour *E. coli* BLSE étaient identiques en PS versus en PCC. A l'inverse, pour *K. pneumoniae* BLSE, il a été observé un taux d'acquisition plus élevé en PS versus en PCC mais la différence était non significative. Dans cette étude, tous les patients étaient dépistés à l'admission pour la recherche d'EBLSE puis de façon hebdomadaire et à la sortie afin d'identifier tout le réservoir de patients porteurs (F. Maechler et al, Contact precautions versus standard precautions for carriers of ESBL producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-E) in non-ICUs with an active surveillance screening - a cluster-randomized cross-over trial, European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2018, Madrid).

c) Pourquoi les PCC sont-elles controversées ?

Les PCC sont mises en place chez les patients connus porteurs d'EBLSE. Or en l'absence de dépistage systématique à l'admission et durant l'hospitalisation, seuls les patients ayant eu un prélèvement clinique positif seront connus et donc mis en PCC. Ainsi, la majorité des patients porteurs ne le seront pas. Le dépistage selon les recommandations françaises et internationales est à réaliser chez les patients à risque, ou services à risque. Harris *et al.* a estimé que parmi les patients admis en réanimation médicale et chirurgicale, la proportion de patients méconnus à *E. coli* et *K. pneumoniae* BLSE était de 69 % (Harris et al., 2004).

De plus le dépistage quand il est réalisé manque de sensibilité. L'étude de Kluytmans-van den Bergh *et al.*, a montré que l'ajout d'un bouillon sélectif d'enrichissement avant culture permettait d'identifier 25 % de plus de patients porteurs d'EBLSE (Kluytmans-van den Bergh et al., 2015). Le dépistage repose le plus souvent sur un écouvillonnage rectal, or tous les patients porteurs d'EBLSE ne sont pas colonisés au niveau rectal. Chez des patients présentant une infection à EBLSE, seulement 70 % à 86 % sont également trouvés colonisés au niveau rectal (Sarah Tschudin-Sutter et al., 2012; van Prehn et al., 2018). Enfin, si le dépistage est réalisé, les PCC ne sont mises en place qu'au résultat du dépistage soit 24-48 heures après sa réalisation, du fait de la mise en culture sur des géloses sélectives. Malheureusement, aucune méthode standardisée de détection des EBLSE n'est disponible en routine dans les laboratoires de microbiologie permettant d'avoir un résultat sensible et spécifique en quelques heures sur le portage d'EBLSE.

d) Effets indésirables des PCC

Certaines études suggèrent un effet délétère des PCC sur la qualité de soins délivrés aux patients. Dans les revues systématiques d'Abad *et al.* et Morgan *et al.*, la plupart des études ont rapporté une

diminution de la fréquence des contacts avec le personnel soignant et de la satisfaction aux soins et une augmentation des scores d'anxiété et de dépression chez les patients en PCC (Abad et al., 2010; Morgan et al., 2009). De plus, des effets indésirables et des erreurs médicamenteuses ont été décrites chez les patients en PCC. L'étude de Zahar *et al.* a montré en réanimation, que les erreurs de prescriptions d'anticoagulant, les hypoglycémies, les hyperglycémies et les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique à BMR, étaient après ajustement, plus fréquentes chez les patients en PCC (Zahar et al., 2013). Ces effets indésirables sont cependant moins prononcés si les PCC sont de courtes durées. Une étude cas témoin a comparé le niveau d'anxiété, de dépression et de qualité de vie chez des patients en PCC 24-48 heures à des patients sans PCC, et aucune différence n'a été observée (Wassenberg et al., 2010).

e) SARM versus EBLSE

Les raisons pour lesquelles les taux de SARM ont globalement diminué en France et ceux des EBLSE augmentent ne sont pas bien comprises, malgré des mesures de prévention identiques en milieu hospitalier. On peut y voir des raisons épidémiologiques et bactériologiques. En termes épidémiologiques, la situation est différente entre les SARM et les EBLSE tout au moins en France. Le SARM reste une bactérie exclusivement hospitalière, alors que les EBLSE circulent maintenant dans la communauté et à l'hôpital. 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 excréta souvent négligés (Lepointeur et al., 2015; N'Guyen et al., 2019), 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 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 (Ruppé and Andremont, 2013).

Les paragraphes suivants (PBUA, décolonisation et bio-nettoyage) font partie des mesures de prévention des EBLSE dans les établissements de santé. La littérature est très abondante sur ces sujets, il a été décidé de les aborder brièvement dans cette thèse.

3. Programme de bon usage des antibiotiques (PBUA)

Il est important de souligner que contrairement à la diffusion des SARM, la maîtrise de la prescription antibiotique est un autre levier à activer pour le contrôle des EBLSE. Les antibiotiques comme vu

précédemment, jouent un rôle fondamental dans la dissémination des EBLSE par pression de sélection. Ainsi, des PBUA sont mis en place afin de réduire les volumes d'antibiotiques et de « raisonner » leurs utilisations, dans le but d'améliorer le devenir du patient, de réduire les coûts et effets indésirables des antibiotiques, et de diminuer les infections associées aux soins et les BMR.

La méta-analyse et revue de la littérature de Karanika *et al.* (Karanika et al., 2016b), a montré que les PBUA permettaient de diminuer la consommation globale des antibiotiques et, de façon plus importante, réduisaient l'utilisation des antibiotiques contrôlés, ou à prescription restreinte. De plus, l'implémentation des PBUA permettait de réduire de manière significative les infections à *K. pneumoniae* BLSE, mais pas celle à *E. coli* BLSE.

4. Décolonisation

Les stratégies conventionnelles de décolonisation incluent une décolonisation de la peau, de l'oropharynx ou du tractus digestif par des antibiotiques ou des antiseptiques. Elles ont pour but de réduire le portage de BMR et donc le risque d'infection. Cependant, un des potentiels effets indésirables des stratégies de décolonisation est l'induction et la sélection de résistance ou la diminution de sensibilité aux antibiotiques ou aux antiseptiques (Septimus and Schweizer, 2016). Les stratégies de décolonisation ont montré leur efficacité à court terme, mais de manière modérée. A long terme, l'effet reste à démontrer (Bar-Yoseph et al., 2016; Rieg et al., 2015).

Plus récemment, la transplantation de microbiote fécale a été proposée comme stratégie de décolonisation du portage d'EBLSE (Huttner et al., 2019). Cependant, les données actuelles rapportent des effets modestes de cette stratégie et des études complémentaires sont à réaliser (Davido et al., 2019).

5. Bio-nettoyage

L'environnement est un réservoir de BMR et peut potentiellement jouer un rôle intermédiaire dans leur dissémination. L'hospitalisation dans une chambre d'un patient précédemment porteur de SARM, ERV et *C. difficile* est un facteur de risque d'acquisition pour le patient suivant (Mitchell et al., 2015). Ainsi la décontamination de l'environnement à la sortie d'un patient est insuffisante. Des études ont montré que l'amélioration des procédures de nettoyage et de désinfection de l'environnement à la sortie d'un patient avait permis de réduire le risque d'infection et colonisation chez les patients exposés (Anderson et al., 2017; Passaretti et al., 2013). De plus, des réservoirs environnementaux ont été identifiés responsables d'épidémies (Hendrik et al., 2015) en particulier des réservoirs hydriques. Plusieurs épidémies d'EBLSE liées aux siphons ont été décrites et la mise en place de mesure de

contrôle de type nettoyage intensif et changement des siphons en addition des mesures de prévention ont permis de contrôler ces épidémies (Lowe et al., 2012; Starlander and Melhus, 2012). Ainsi, le bio-nettoyage de l'environnement hospitalier est une des mesures de prévention de la transmission.

Une méta-analyse en réseau a comparé les différentes stratégies disponibles pour prévenir la transmission des bactéries à Gram négatif multi-résistantes en réanimation (Teerawattanapong et al., 2017). En comparaison aux mesures classiques (PS et PCC), la stratégie la plus efficace pour la prévention de l'acquisition était celles à 4 composants : audit d'évaluation des soins, PBUA, bio-nettoyage de l'environnement et toilette à la chlorhexidine.

En conclusion, les EBLSE ont rapidement évolué ces dernières années passant d'une problématique essentiellement hospitalière à communautaire. Mieux comprendre les mécanismes de diffusion de ces bactéries dans nos hôpitaux, de la transmission, à l'acquisition, au portage puis à l'infection sont nécessaires afin de mettre en place des mesures de prévention adaptées à l'épidémiologie actuelle. Ainsi, cette thèse s'appuie sur trois approches épidémiologiques (série temporelle, enquête de prévalence et analyse cas-témoins) aussi bien sur les étapes de transmission, d'acquisition, de portage et d'infection en prenant comme exemple l'infection sternale. Elle a pour objectifs d'améliorer les connaissances épidémiologiques (facteurs de risque, taux d'incidence et de prévalence) des EBLSE à partir de données récentes dans un hôpital français, afin d'identifier les moyens adaptés à mettre en œuvre pour prévenir leur dissémination. Les données sont issues des données de surveillance systématique des BMR de l'hôpital et d'une enquête de prévalence réalisée en 2016.

TRAVAUX PERSONNELS

La présentation des travaux à ce chapitre suivra le processus naturel des EBLSE : transmission, acquisition (article 1), colonisation (article 2), puis infection (article 3), en prenant l'infection sternale comme exemple d'infection.

I. Évolution de l'incidence des EBLSE et des SARM et rôle de la pression de colonisation

1. Résumé

Le concept de pression de colonisation a été développé pour mesurer le poids, un moment donné, dans une unité donnée, des patients porteurs de BMR servant de réservoir de transmission aux patients non colonisés. C'est un facteur connu d'acquisition d'ERV (Bonten et al., 1998), de SARM (Merrer et al., 2000) et d'EBLSE (Ajao et al., 2013; Kaier et al., 2010). Cependant, l'impact de la pression de colonisation à long terme en fonction de l'épidémiologie locale et des mesures de prévention a rarement été étudié. Le premier objectif de ce travail de thèse était de décrire l'évolution de l'incidence des EBLSE en comparaison avec les SARM entre 1997 et 2015 et le rôle de la pression de colonisation.

Pour cela, nous avons réalisé une analyse rétrospective à partir de tous les patients admis entre 1997 et 2015 dans 2 réanimations (médicale et chirurgicale). Des dépistages rectaux pour la recherche d'EBLSE et nasal pour la recherche de SARM étaient réalisés à l'admission et de façon hebdomadaire. Tout patient colonisé ou infecté à BMR était placé en PCC durant toute la durée d'hospitalisation et en cas de réadmission. Nous avons défini l'acquisition comme un prélèvement de dépistage ou clinique positive plus de 48 heures après l'admission en réanimation, et l'importation si la BMR était identifiée dans les 48 premières heures ou dans les 6 mois précédents. L'incidence des acquisitions a été calculée pour 1000 patients exposés (PE), c'est-à-dire non connus BMR. La pression de colonisation a été mesurée par semaine et par réanimation, comme le pourcentage de journées d'hospitalisation de patient BMR sur le nombre de journées d'hospitalisation (JH). Un modèle de régression binomiale négatif à un niveau (< 2005 , ≥ 2005) a été utilisé pour évaluer le rôle de la pression de colonisation sur l'incidence des acquisitions de BMR par semaine. Un modèle de régression binomiale négatif à un niveau a été utilisé en raison de l'épidémiologie des BMR et de l'augmentation d'incidence après 2005 des EBLSE. Cette approche permet de considérer une structure hiérarchique nichée des données.

Parmi les 23423 patients admis en 19 ans, 2331 (10,0 %) patients étaient porteurs d'EBLSE dont 660 (2,8 %) acquis ; 1422 (6,1 %) étaient porteurs de SARM dont 351 (1,5 %) acquis. L'incidence des EBLSE a augmenté de 0,51/1000 PE en 1997 à 5,63/1000 PE en 2015. A l'inverse, l'incidence des SARM a

diminué de 3,52/1000 PE à 0,08/1000 PE. La pression de colonisation la semaine précédente était associée à l'acquisition d'EBLSE dans les 2 réanimations, mais pas de SARM (Figure 8). Elle était significative quand la pression était supérieure à 100/ 1000 JH. De plus, un seuil d'acquisition pour les EBLSE a été observé quand la pression de colonisation était supérieure à 75 et 100/ 1000 JH en réanimation médicale et chirurgicale respectivement, et à plus de 200/1000 JH pour les SARM, mais non significatif.

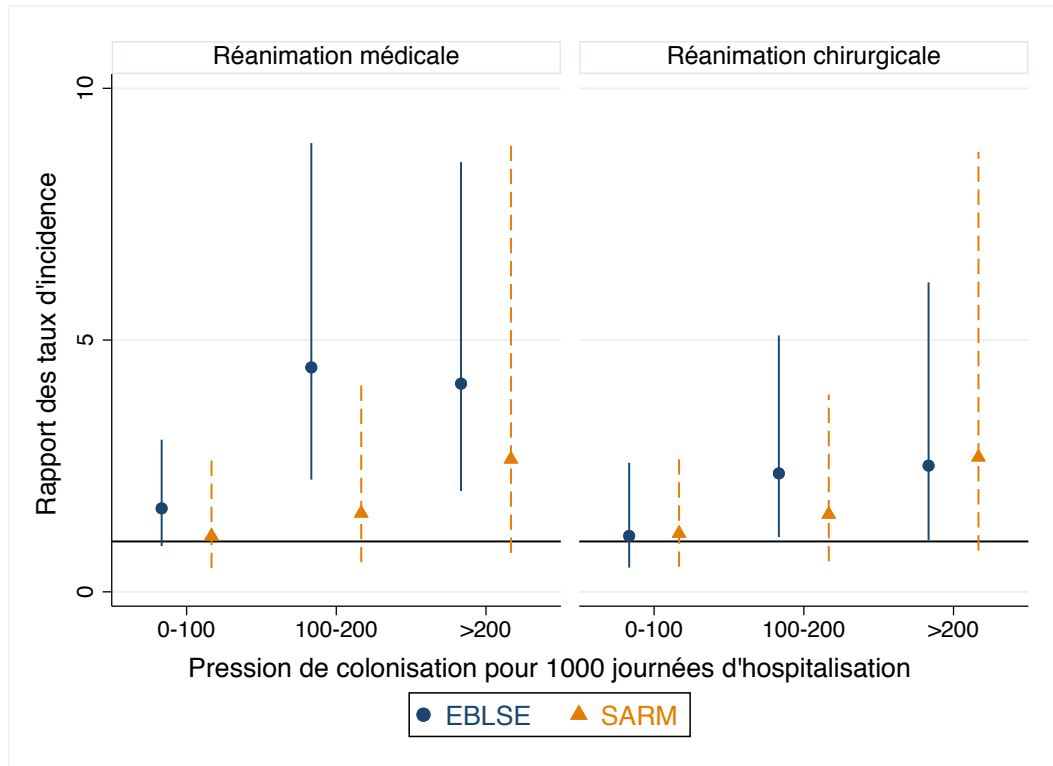


Figure 8 : Modèle de régression binomiale négatif à un niveau des acquisitions d'EBLSE et de SARM dans les 2 réanimations

En conclusion, la pression de colonisation contribue à l'augmentation de l'incidence des EBLSE mais pas des SARM. Ceci suggère que les mesures de prévention devraient être adaptées à la BMR.

Dans cette étude, mon travail a été le nettoyage, la fusion et l'analyse statistique des bases de données de surveillance des BMR de l'équipe opérationnelle d'hygiène et des mouvements de tous les patients hospitalisés sur l'hôpital entre 1997 et 2015.

Cette étude a fait l'objet d'une communication affichée au 29^{ème} European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, en avril 2019 à Amsterdam et est en cours de soumission dans le journal *Intensive Care Medicine*.

2. Article 1 (en cours de soumission)

Impact of colonization pressure on acquisition of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in two intensive care units: a 19-year prospective surveillance

Sarah Jolivet^{1,2}, Isabelle Lolom¹, Sébastien Bailly³, Lila Bouadma^{2,4}, Brice Lortat-Jacob⁵, Mohamed Bouaita⁶, Philippe Montravers^{5,7}, Laurence Armand-Lefevre^{2,8}, Jean-François Timsit^{2,4}, Jean-Christophe Lucet^{1,2}

¹ Infection Control Unit, Bichat University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

² IAME, UMR 1137, INSERM, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

³ University Grenoble Alpes, Inserm, CHU Grenoble Alpes, HP2, Grenoble, France

⁴ Medical Intensive Care Unit, Bichat University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

⁵ Department of Anesthesiology and Intensive Care, Bichat University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

⁶ Information technology department, Bichat University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

⁷ INSERM UMR 1152, Paris, France

⁸ Bacteriology Laboratory, Bichat University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris., Paris, France

Keywords: extended-spectrum β -lactamase; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; colonization pressure, incidence, critical care

Running title Colonization pressure on MDRO incidence

Corresponding authors. Sarah Jolivet, Hospital Saint Antoine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. 184 Rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France

Tel: +33149283008, Fax: +33149283009, E-mail: sarah.jolivet@aphp.fr

Alternate author: Jean-Christophe Lucet

Hospital Bichat-Claude Bernard, 46, rue Henri Huchard, 75018 Paris, France

Tel: +33140256199; Fax: +33140258811, email: jean-christophe.lucet@aphp.fr

Summary In a 19-year prospective surveillance study, weekly colonization pressure contributed to the increasing incidence of ESBL-PE but not MRSA with different thresholds across ICUs.

Word counts: Abstract: 240 words, Text: 2450 words

Abstract

Background, Colonization pressure is a proven risk factor for intensive care unit (ICU)-acquired multidrug-resistant organisms (MDROs), but the long-term respective impact of colonization pressure on ICU-acquired extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-PE) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has rarely been studied.

Methods, All patients admitted between 01/1997 and 12/2015 to two ICUs (medical and surgical) were included in this retrospective observational study. Rectal and nasal surveillance cultures were obtained at admission and weekly thereafter. Contact precautions were applied for colonized or infected patients. Colonization pressure was defined as the percentage of patient-days (PDs) with an MDRO to the number of PDs. Single-level negative binomial regression models were used to evaluate the incidence of weekly MDRO acquisition.

Results, Among the 23423 patients included, 2331 (10.0%) and 1422 (6.1%) were ESBL-PE and MRSA colonized, respectively, including 660 (2.8%) and 351 (1.5%) acquisitions. ESBL-PE acquisition increased from 0.51/1000 patient-exposed days (PED) in 1997 to 5.63/1000 PED in 2015 ($p=0.02$). In contrast, MRSA acquisition steadily decreased from 3.52 to 0.08/1000 PED ($p<0.001$). Controlling for period-level covariates, colonization pressure in the previous week was associated with MDRO acquisition for ESBL-PE ($p<0.001$ and $p=0.04$ for medical and surgical ICU), but not for MRSA ($p=0.34$ and $p=0.37$ for medical and surgical ICU). The increase of colonization pressure was significant above 100/1000 PDs for ESBL-PE.

Conclusions, Colonization pressure contributed to the increasing incidence of ESBL-PE but not MRSA. This study suggests that preventive control measures should be customized to MDROs.

Introduction

Over the last five decades, multidrug-resistant organisms (MDROs) have spread in hospitals worldwide, becoming endemic in most countries. The two most frequent MDROs in developed countries are methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-PE). MRSA outbreaks are characterized by an emergence during the 1970s, with a proportion of *S. aureus* isolates resistant to methicillin as high as 60% in hospital-acquired infections. The more recent decreasing rates noted in many countries [1] are mostly due to improved compliance with hand hygiene [2,3]. ESBL-PE emerged in the 1980s, with rapidly increasing rates of ESBL among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. Despite some success in controlling ESBL-PE spread, few studies have reported long-term control. This difficult control is ascribable to the dissemination of ESBL *E. coli* in the community, with prevalence in the population ranging from 5-10% in high-income countries to more than 60% in middle- and low-income countries [4,5]. ESBL *K. pneumoniae* spreads more easily than ESBL *E. coli* [6]. However, the spread of ESBL-PE contrasts with the progressive control of MRSA in the hospital setting, despite the implementation of similar control measures for both MDROs.

The concept of colonization pressure has been developed to account for the presence of patients carrying MDRO and serving as a reservoir for transmission to non-colonized patients. Patients can be colonized at admission, with the addition of acquired cases serving as a reservoir for secondary transmission. Colonization pressure is a proven risk factor for MDRO acquisition for vancomycin-resistant enterococci [7], MRSA [8,9], *Clostridium difficile* [10,11] and ESBL-PE [12,13].

Intensive care units (ICUs) are the hotspot of cross-transmission of MDROs, due high antibiotic selective pressure, high colonization pressure and high care dependency with multiple opportunities for cross-transmission by the hands of healthcare workers. Screening for MDRO colonization at ICU admission and during the ICU stay is therefore frequently advocated to identify the MDRO reservoir and implement contact precautions for colonized patients. Yet active surveillance cultures and contact precautions for colonized patients remain a matter of intense debate [14,15].

The impact of colonization pressure according to local MDRO epidemiology and control measures has rarely been studied. We assessed the long-term impact of colonization pressure on MDRO dynamics in two ICUs.

Methods

Background

The Bichat-Claude Bernard hospital is a 900- to 1100-bed teaching hospital in Paris, France, serving as both a primary and a tertiary referral center. There are five ICUs, including a 20-bed medical ICU (MICU) and a 12-bed surgical ICU (SICU). Both ICUs have only single-bed rooms.

We performed a retrospective observational study of MDRO epidemiology in these two ICUs, based on prospectively collected data, from January 1997 to December 2015. The following data were collected: basic demographic characteristics, date of ICU admission and discharge, type of ICU admission (direct or transfer), date of MRSA or ESBL-PE identification and site of colonization or infection.

We used the following definitions: case, a patient in whom MDRO was recovered from any site; colonized, a patient who had MDRO-positive screening samples before a positive clinical sample; infection, a positive clinical sample. Cases were categorized as imported to the ICU when either of the following criteria were met: MDRO identified in the previous 6 months or MDRO recovered from any site within 48 hours after admission. Acquired cases were defined as MDRO-positive at least 48 hours after ICU admission from surveillance or clinical samples or 48 hours after ICU discharge.

Infection control program

Contact precautions were used in all MDRO cases throughout the study period. These measures consisted in flagging microbiological reports, charts, and doors of rooms of MDRO-positive patients; wearing gloves when entering the room; wearing gowns when caring for the patient; hand hygiene with antiseptic soap before July 2000 and alcohol hand rub thereafter. Decontamination of nasal colonized MRSA with mupirocin, selective digestive decontamination and daily chlorhexidine bathing were not used during the study period. The nurse-to-patient and nurse assistant-to-patient ratios were 1:2.5 to 1:2.7 and 1:4 to 1:5, respectively, and did not change over the study period.

Microbiological techniques

Throughout the 19-year study period, routine rectal (ESBL-PE) and nasal (MRSA) premoistened swabs were obtained at admission and weekly from all patients in both ICUs. Nasal swabs were plated on

Chapman agar (1997-2011) then on a chromogenic selective media (2011-2015) and incubated for 48 hours at 37 °C. *S. aureus* was identified using the coagulase test with rabbit plasma and the DNase (1997–2002) or slidex agglutination test (2003–2010).

Rectal swabs were cultured on selective media: Drigalski agar (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France) supplemented with cefotaxime (0.5 mg/L) from 1997-2004, BLSE Agar (AES Chemunex, Ivry sur Seine, France) from 2005-2007, and ChromID ESBL Agar, (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France) from 2008-2015. *Enterobacteriaceae* species were identified using the API 20E ID system (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France) (2006-2010).

From 2011 to 2015, strains were identified using mass spectrometry (Maldi Biotyper, Bruker, Wissenbourg, France).

Clinical specimens were isolated on conventional media used for infection diagnosis.

Susceptibility to antibiotics was tested using the disk diffusion method on Mueller-Hinton media (Bio-Rad, Marne-la-Coquette, France) and interpreted as recommended by the French Society for Microbiology (<http://www.sfm-microbiologie.org/>). Double-disk diffusion testing of screening or clinical specimens detected production of ESBL by a synergistic effect between clavulanic acid/amoxicillin and cefotaxime, ceftazidime, or aztreonam.

Statistical analysis

The outcome of interest was MDRO (MRSA or ESBL-PE) acquisition in exposed patients. Exposed patients had no previous MDRO-positive sample, either MRSA or ESBL-PE. The incidence was calculated as the ratio of the number of acquisitions to the number of patient-exposed days (PED).

Prevalence at admission was calculated as the ratio of the number of imported cases to the number of ICU admissions. Colonization pressure was computed per week for each ICU as the ratio of the number of MDRO-positive patient-days (PDs) (irrespective of the type of specimen used to identify MDRO cases) to the total number of PDs. Imported cases were considered to have had MDRO colonization throughout their ICU stay. Acquired cases were considered to be MDRO colonized from the date of the positive sample until discharge from the ICU.

Temporal trends of incidence of MDRO acquisition in exposed patients were estimated using negative binomial regression. Single-level negative binomial regression models were used to evaluate the

incidence of weekly MDRO acquisition within two distinct periods (< 2005 , ≥ 2005), because of the epidemiology of MDRO; this approach allowed us to consider a nested hierarchical structure of the data.

Univariate analyses were performed per ICU to assess the association between MDRO acquisition in the week (Week+1) after colonization pressure was measured. Univariate analysis was assessed by calculating incidence rate ratio (IRR) and 95% confidence interval (CI). Continuous variables were converted into categorical variables. Two-sided $p < 0.05$ defined significance.

In order to account for falsely negative screening at admission with secondary detection of MDRO under the selective pressure of antibiotics, we performed a sensitivity analysis with MDRO acquisition defined as an acquisition at least 7 days after ICU admission. This restricted definition of MDRO acquisition also allowed us to restrict the analysis to patients with at least one weekly screening sample in addition to an admission sample.

Statistical analysis was performed using Stata® software, v15.1 (StataCorp, College Station, Texas, USA).

Results

During the 988-week study period, 23423 patients were admitted to the ICUs, 2331 (10.0%) and 1422 (6.1%) were ESBL-PE and MRSA cases, respectively, including 1671 (7.1%) and 1071 (4.6%) imported cases, and 660 (2.8%) and 351 (1.5%) acquisitions (Figure 1). Patient characteristics are summarized in Table 1. The average age and PDs increased over time ($p < 0.001$ respectively). Conversely, the average length of ICU stay did not increase over time ($p = 0.096$).

The prevalence of ESBL-PE imported cases increased from 0.6% in 1997 to 14.4% in 2015 ($p < 0.001$) and decreased from 4.1% to 2.2% ($p = 0.11$) for MRSA, (Figure 2 and 3). There were 213409 PDs in total, 186850 and 194452 of which were ESBL-PE and MRSA patient-exposed days (PED), respectively. ESBL-PE acquisition increased from 0.51/1000 PED in 1997 to 5.63/1000 PED in 2015 ($p = 0.02$) (Figure 4). The increase was abrupt from 2005 and stabilized after 2010 ($p = 0.30$). In contrast, MRSA acquisition steadily decreased from 3.52 to 0.08/1000 PED ($p < 0.001$) during the study period (Figure 5).

Colonization pressure varied greatly between MDRO, ICU and periods (< 2005 and ≥ 2005). ESBL-PE and MRSA colonization pressure per week ranged from 0 to 516/1000 PDs for MICU and from 0 to

578/1000 PDs for SICU, and from 0 to 554/1000 PDs for MICU and from 0 to 467/1000 PDs for SICU, respectively, over the study period (Table 2).

After controlling for period-level covariates, colonization pressure during the previous week was associated with MDRO acquisition for ESBL-PE ($p < 0.001$ and $p = 0.04$ for MICU and SICU, respectively), but not for MRSA ($p = 0.34$ and $p = 0.37$ for MICU and SICU) (Figure 6 and Table 3). The relationship between colonization pressure and MDRO acquisition was observed above 100/1000 PDs for ESBL-PE. Similar results were obtained in the sensitivity analysis when considering only MDRO acquisition after 7 days in the ICU (Table 4). The thresholds of ESBL-PE acquisition were above 75 and 125/1000 PDs of colonization pressure in the MICU and SICU, respectively, and above 200/1000 PDs for MRSA (see Supplementary Figure 1).

Discussion

This observational study showed opposite trends in the incidence and prevalence of MRSA (decreasing) and of ESBL-PE (increasing) during the 19-year study period. These results are consistent with those of the French networks participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) [1,16,17]. Moreover, the incidence and prevalence of MRSA and ESBL-PE were similar to previous findings [18].

The other finding of this study was that colonization pressure contributed to an increase in incidence of ESBL-PE the next week but not that of MRSA. Graphical representation of colonization pressure suggested that thresholds were different across MDROs and ICUs, with higher thresholds for MRSA than for ESBL-PE. Colonization pressure is considered as a risk factor of MDRO acquisition based on the principle that it increases the probability of transmission through contacts between healthcare workers, patients and environment, due to a higher density of colonized patients. For ESBL-PE, these results are consistent with previous findings [12,13]. Similar results were obtained in the sensitivity analysis when considering only acquisition occurring 7 days after admission, in order to exclude imported cases not detected at admission.

During the study period, the same control measures were implemented for MRSA and ESBL-PE, including single-bed rooms, universal screening at admission and weekly thereafter, and contact precautions for known MDRO-colonized or -infected patients, according to national guidelines [19], similar to other recommendations [20,21]. However, colonization pressure impacted differently on MRSA and ESBL-PE acquisition. This difference might be mostly explained by the bacterial epidemiology of both pathogens. Indeed, ESBL-PE mainly colonizes the digestive tract, with high

digestive concentrations, up to 108 ESBL-PE per gram of feces, particularly in patients exposed to antibiotics [22]; MRSA colonizes the skin and nose, with a much lower burden of colonization. Thus, barrier precautions for MRSA may be more effective for prevention of transmission. In contrast, ESBL-PE acquisition increased with high colonization pressure. In addition to the digestive burden of ESBL-PE and transmission through the hands of healthcare workers during direct care, environmental contamination by ESBL-PE and transmission through the handling of contaminated feces could be other routes of transmission [23,24]. Moreover, management of excreta and control of fecal matter was not explicitly included in contact precautions, which may contribute to the different transmission rates between MRSA and ESBL-PE [25]. Thus, classic control measures may be effective in preventing transmission of MRSA but not of ESBL-PE when colonization pressure exceeds 100/1000 PDs. However, the incidence of ESBL-PE has stabilized since 2010, despite the increased rate of imported cases.

In a systematic review of the role of colonization pressure [10], most studies demonstrate that colonization pressure is strongly and independently associated with MRSA acquisition [8,9,26]. These studies, however, were performed in the 1990s, before the introduction of alcohol hand rub for hand hygiene, which led to greater microbiological efficacy and compliance. Recently, a multicenter interventional study in 14 ICUs suggested that higher compliance with hand hygiene resulted in a decrease of MRSA acquisition, but was ineffective in controlling the spread of highly resistant *Enterobacteriaceae*, mainly ESBL-PE [27].

The dynamics of MDRO spread differed between the two ICUs. This difference could be explained by patient characteristics, degree of dependency of care and the number of opportunities for cross-transmission, antibiotic selection pressure, and the level of compliance with hand hygiene and contact precautions.

Our study has several strengths, including the long study period, the large number of included patients, the same screening strategy and control measures for MRSA and ESBL-PE, and the weekly computing of colonization pressure in both ICUs. Moreover, colonization pressure and incidence rate were calculated using both clinical and screening samples.

Although the present study covers a long study period, it has several limitations. First, our analysis did not include all potential risk factors for MDRO acquisition, especially antibiotic use, severity of illness, nurses' workload and compliance with hand hygiene and contact precautions [28,29]. Second, the absence of screening at admission for all patients could have biased the results if missed screenings did not occur at random. Third, the culture of screening samples may suffer from weak sensitivity [30].

Fourth, as patients were screened weekly, and discharge screening was not performed, positive patients could have been identified with a delay or missed. Fifth, only the first ESBL-PE species identified was selected for case classification. Therefore, acquisition with other species could have been missed in patients colonized with multiple *Enterobacteriaceae* species. Finally, molecular typing was not performed to confirm acquisition.

In conclusion, our study suggests that different strategies for controlling cross-transmission should be implemented for ESBL-PE as compared to MRSA, including the potential worth of contact precautions in reducing ESBL-PE cross-transmission in ICUs with high colonization pressure. Moreover, colonization pressure likely impacts MDRO acquisition, according to variable compliance with standard and contact precautions, and variable patient characteristics.

Funding

No particular funding was received for the conduct of this research

Potential conflicts of interest. All authors:

All authors declare that they have no conflict of interest relative to the present study.

References

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. 2018. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>. Accessed 26 December 2018.
2. 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; 170:552–9.
3. Sroka S, Gastmeier P, Meyer E. Impact of alcohol hand-rub use on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an analysis of the literature. *J Hosp Infect* 2010; 74:204–211.
4. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2016; 63:310–8.
5. Woerther P-L, Burdet C, Chachaty E, Andremonet A. Trends in Human Fecal Carriage of Extended-Spectrum β -Lactamases in the Community: Toward the Globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26:744–758.
6. Gurieva T, Dautzenberg MJD, Gniadkowski M, Derde LPG, Bonten MJM, Bootsma MCJ. The Transmissibility of Antibiotic-Resistant Enterobacteriaceae in Intensive Care Units. *Clin Infect Dis* 2018; 66:489–493.
7. Bonten MJ, Slaughter S, Ambergen AW, et al. The role of ‘colonization pressure’ in the spread of vancomycin-resistant enterococci: an important infection control variable. *Arch Intern Med* 1998; 158:1127–32.
8. Lucet J-C, Paoletti X, Lolom I, et al. Successful long-term program for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units. *Intensive Care Med* 2005; 31:1051–1057.
9. Merrer J, Santoli F, Vecchi CA-D, Tran B, De Jonghe B, Outin H. “Colonization Pressure” and Risk of Acquisition of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a Medical Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:718–723.
10. Ajao AO, Harris AD, Roghmann MC, et al. Systematic review of measurement and adjustment for colonization pressure in studies of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococci, and *Clostridium difficile* acquisition. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32:481–9.
11. Dubberke ER, Reske KA, Yan Y, Olsen MA, McDonald LC, Fraser VJ. *Clostridium difficile*--Associated Disease in a Setting of Endemicity: Identification of Novel Risk Factors. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1543–1549.

12. Ajao AO, Johnson JK, Harris AD, et al. Risk of Acquiring Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing *Klebsiella* Species and *Escherichia coli* from Prior Room Occupants in the Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34:453–458.
13. Kaier K, Meyer E, Dettenkofer M, Frank U. Epidemiology meets econometrics: using time-series analysis to observe the impact of bed occupancy rates on the spread of multidrug-resistant bacteria. *J Hosp Infect* 2010; 76:108–113.
14. Tschudin-Sutter S, Lucet J-C, Mutters NT, Tacconelli E, Zahar JR, Harbarth S. Contact Precautions for Preventing Nosocomial Transmission of Extended-Spectrum β Lactamase–Producing *Escherichia coli*: A Point/Counterpoint Review. *Clin Infect Dis* 2017; 65:342–347.
15. Zahar J-R, Blot S, Nordmann P, et al. Screening for intestinal carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in critically ill patients: expected benefits and evidence-based controversies. *Clin Infect Dis* 2018;
16. Arnaud I, Maugat S, Jarlier V, Astagneau P, National Early Warning I and S of H-AIN (RAISIN)/multidrug resistance study group. Ongoing increasing temporal and geographical trends of the incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae infections in France, 2009 to 2013. *Euro Surveill* 2015; 20.
17. Carbonne A, Arnaud I, Maugat S, et al. National multidrug-resistant bacteria (MDRB) surveillance in France through the RAISIN network: a 9 year experience. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:954–9.
18. Hetem DJ, Derde LPG, Empel J, et al. Molecular epidemiology of MRSA in 13 ICUs from eight European countries. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:45–52.
19. Société Française d’Hygiène Hospitalière (SFHH). Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact. 2009.
20. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control* 2007; 35:S65-164.
21. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:1–55.
22. Ruppé E, Lixandru B, Cojocaru R, et al. Relative fecal abundance of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains and their occurrence in urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:4512–7.
23. Lerner A, Adler A, Abu-Hanna J, Cohen Percia S, Kazma Matalon M, Carmeli Y. Spread of KPC-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the importance of super-spreaders and rectal KPC concentration. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21:470.e1–7.

24. Guet-Revillet H, Le Monnier A, Breton N, et al. Environmental contamination with extended-spectrum β -lactamases: Is there any difference between *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp? *Am J Infect Control* 2012; 40:845–848.
25. N’Guyen TTH, Bourigault C, Guillet V, et al. Association between excreta management and incidence of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: role of healthcare workers’ knowledge and practices. *J Hosp Infect* 2018;
26. Muller A, Mauny F, Bertin M, et al. Relationship between spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in a French university hospital. *Clin Infect Dis* 2003; 36:971–8.
27. Derde LPG, Cooper BS, Goossens H, et al. Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:31–39.
28. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2017; 17:990–1001.
29. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:26–38.
30. Kluytmans-van den Bergh MFQ, Verhulst C, Willemsen LE, Verkade E, Bonten MJM, Kluytmans JAJW. Rectal Carriage of Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* in Hospitalized Patients: Selective Preenrichment Increases Yield of Screening. *J Clin Microbiol* 2015; 53:2709–2712.

Table 1, Characteristics of the patients admitted to the ICUs over the 19-year study period

	MICU (n=14210)	SICU (n=9213)	Total (n=23423)
Male gender	9014 (63.4)	5955 (64.6)	14969 (63.9)
Age (year)	58.9 (44.1-71.3)	60.2 (44.9-72.8)	59.4 (44.4-72.0)
Type of ICU admission			
direct (from the emergency room)	7627 (53.7)	3876 (42.1)	11503 (49.0)
transfer (from wards)	6582 (46.3)	5337 (57.9)	11919 (51.0)
Length of ICU stay (days)	3.5 (1.4-8.8)	3.1 (1.2-8.8)	3.3 (1.2-8.8)
ICU mortality	2737 (19.3)	1942 (21.0)	4679 (20.0)
ESBL-PE			
Imported and acquired cases	1610 (11.3)	721 (7.8)	2331 (10.0)
Imported cases	1192 (8.4)	479 (5.2)	1671 (7.1)
Acquired cases	418 (2.9)	242 (2.6)	660 (2.8)
Infection	96 (0.7)	46 (0.5)	142 (0.6)
Colonization only	322 (2.3)	196 (2.1)	518 (2.2)
Time to acquisition (days)	8 (5-12)	8 (5-14)	8 (5-13)
MRSA			
Imported and acquired cases	897 (6.3)	525 (5.7)	1422 (6.1)
Imported cases	689 (4.8)	382 (4.1)	1071 (4.6)
Acquired cases	208 (1.5)	143 (1.6)	351 (1.5)
Infection	82 (0.6)	55 (0.6)	137 (0.6)
Colonization only	126 (0.9)	88 (1.0)	214 (0.9)
Time to acquisition (days)	9.5 (5.5-18)	8 (5-19)	9 (5-18)

Data are n (%) or median (IQR)

Abbreviations: ESBL-PE, extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; MICU, medical intensive care unit; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; SICU, surgical intensive care unit

Table 2, Characteristics of weekly colonization pressure per 1000 patient-days

	ESBL-PE colonization pressure per week (per 1000 patient-days)			MRSA colonization pressure per week (per 1000 patient-days)		
	< 2005	≥ 2005	1997-2015	< 2005	≥ 2005	1997-2015
MICU						
Median, IQR	0 (0-43)	208 (134-283)	101 (0-227)	137 (88- 197)	47 (14-88)	77 (35-135)
Range	0-247	0-516	0-516	0-554	0-262	0-554
SICU						
Median, IQR	0 (0-13)	158 (80-250)	75 (0-181)	96 (39-173)	27 (0-93)	67 (0-127)
Range	0-406	0-578	0-578	0-467	0-410	0-467

Abbreviations: ESBL-PE, extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; IQR, interquartile range; MICU, medical intensive care unit; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; SICU, surgical intensive care unit

Table 3, Single-level negative binomial regression models of ESBL-PE and MRSA acquisition in the MICU and SICU; acquisition was defined as an acquisition at least 48 hours after ICU admission

	MICU				SICU			
	ESBL-PE		MRSA		ESBL-PE		MRSA	
	IRR (CI 95%)	<i>p</i>	IRR (CI 95%)	<i>p</i>	IRR (CI 95%)	<i>p</i>	IRR (CI 95%)	<i>P</i>
colonization pressure /1000 PDs								
0	1		1		1		1	
0-100	1.6 (0.9-3.0)	0.10	1.1 (0.5-2.6)	0.81	1.1 (0.5- 2.5)	0.81	1.2 (0.5-2.7)	0.73
100-200	4.4 (2.2-8.9)	<0.001	1.6 (0.6-4.1)	0.37	2.3 (1.1-5.1)	0.03	1.5 (0.6-3.9)	0.37
>200	4.1 (2.0- 8.5)	<0.001	2.6 (0.7-8.9)	0.12	2.5 (1.0-6.1)	0.04	2.7 (0.8-8.7)	0.10

Abbreviations: CI, confidence interval; ESBL-PE, extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; ICU, intensive care unit; IRR, incidence rate ratio; MICU, medical intensive care unit; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; PDs, patient-days; SICU, surgical intensive care

Table 4, Single-level negative binomial regression models of ESBL-PE and MRSA acquisition in the MICU and SICU; acquisition was defined as an acquisition at least 7 days after ICU admission (sensitivity analysis)

	MICU				SICU			
	ESBL-PE		MRSA		ESBL-PE		MRSA	
	IRR (CI 95%)	<i>p</i>	IRR (CI 95%)	<i>p</i>	IRR (CI 95%)	<i>p</i>	IRR (CI 95%)	<i>P</i>
colonization pressure /1000 PDs								
0	1		1		1		1	
0-100	2.1(1.0-4.8)	0.06	0.7 (0.3-2.0)	0.54	1.9 (0.5-7.3)	0.33	1.2 (0.4-3.5)	0.71
100-200	7.1 (2.7-18.2)	<0.001	1.1 (0.2-2.4)	0.57	3.7 (1.2-10.8)	0.02	1.9 (0.5-6.5)	0.29
>200	6.4 (2.4-17.3)	<0.001	1.1 (0.3-5.0)	0.89	3.7 (1.0-13.8)	0.05	3.2 (0.7-14.5)	0.13

Abbreviations: CI, confidence interval; ESBL-PE, extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; ICU, intensive care unit; IRR, incidence rate ratio; MICU, medical intensive care unit; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; PDs, patient-days; SICU, surgical intensive care

Figure legends

Figure 1, Flow chart

Abbreviations: ESBL-PE, extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; ICU, intensive care unit; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Figure 2, Quarterly prevalence of imported ESBL-PE per 100 admissions to MICU and SICU, 1997-2015

Abbreviations: ESBL-PE, extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; MICU, medical intensive care unit; SICU, surgical intensive care unit

Figure 3, Quarterly prevalence of imported MRSA per 100 admissions to MICU and SICU, 1997-2015

Abbreviations: MICU, medical intensive care unit; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; SICU, surgical intensive care unit

Figure 4, Quarterly incidence of ESBL-PE per 1000 patient-exposed days in the MICU and SICU, 1997-2015

Abbreviations: ESBL-PE, extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; MICU, medical intensive care unit; SICU, surgical intensive care unit

Figure 5, Quarterly incidence of MRSA per 1000 patient-exposed days in the MICU and SICU, 1997-2015

Abbreviations: MICU, medical intensive care unit; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; SICU, surgical intensive care unit

Figure 6, Single-level negative binomial regression models of ESBL-PE and MRSA acquisition in the MICU and SICU

Abbreviations: ESBL-PE; extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*, IRR; incidence rate ratio, MICU; medical intensive care unit, MRSA; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, PDs; patient-days, SICU; surgical intensive care

Figure 1

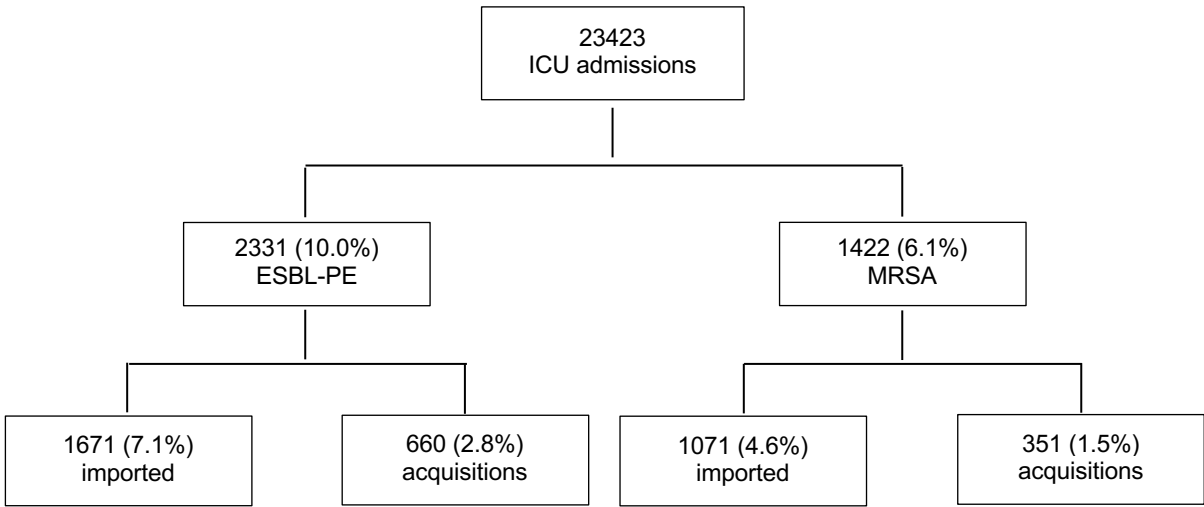


Figure 2

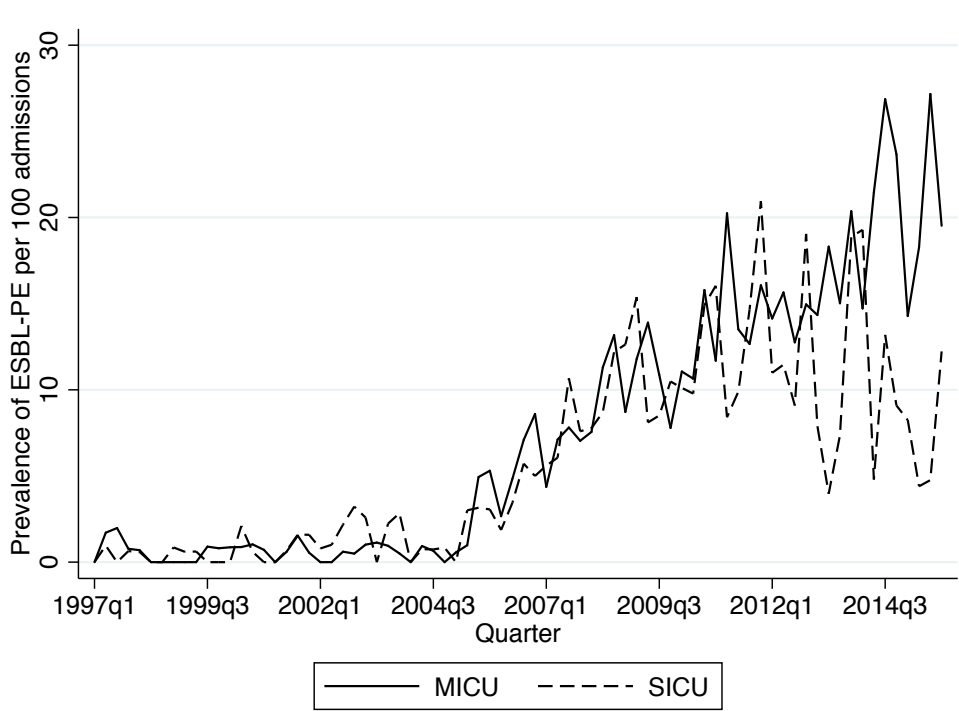


Figure 3

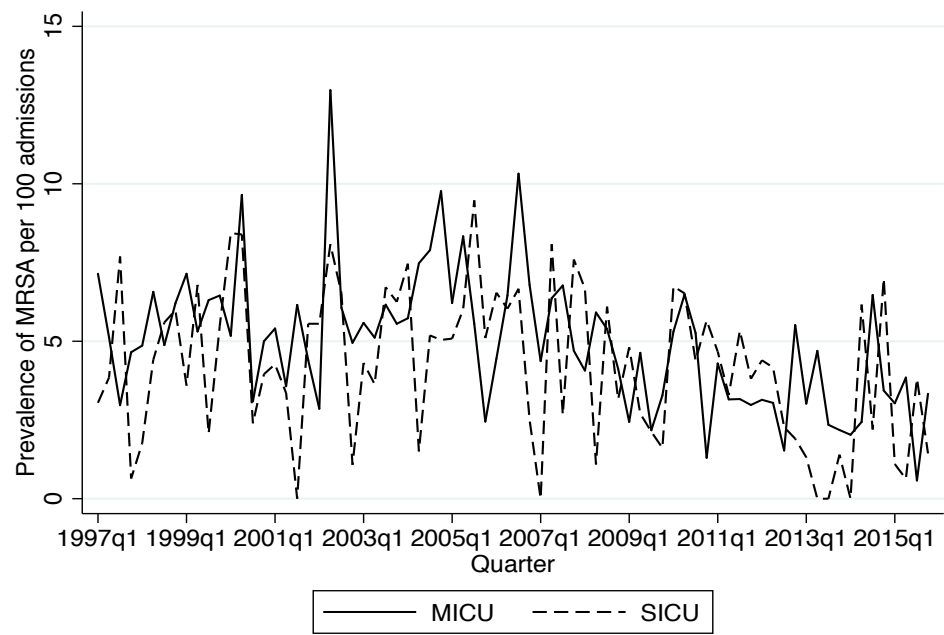


Figure 4

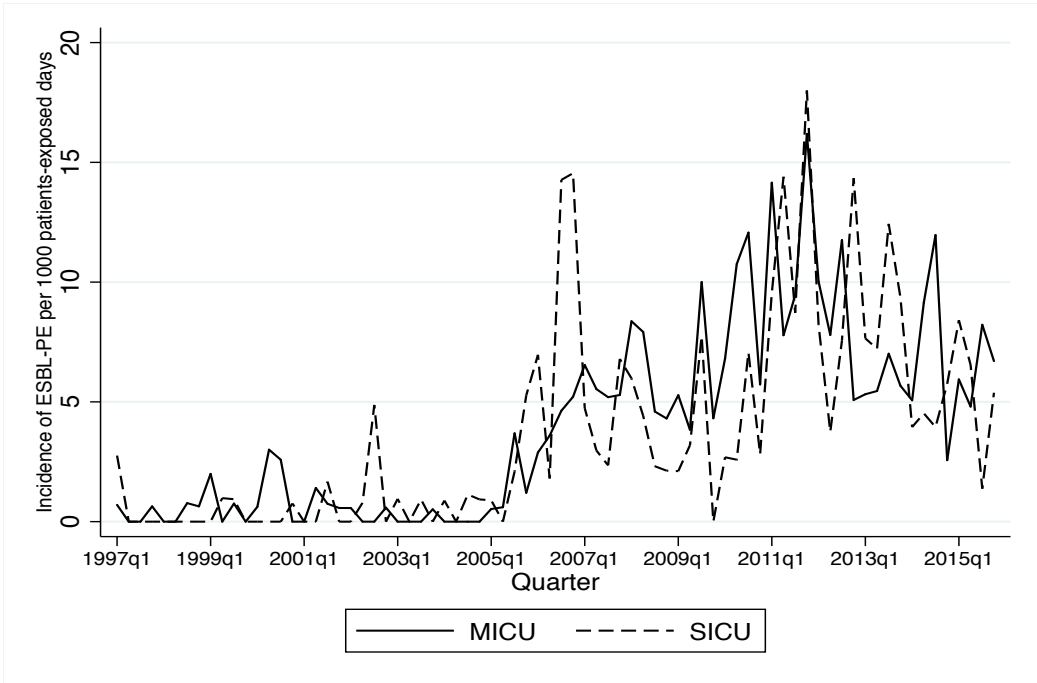


Figure 5

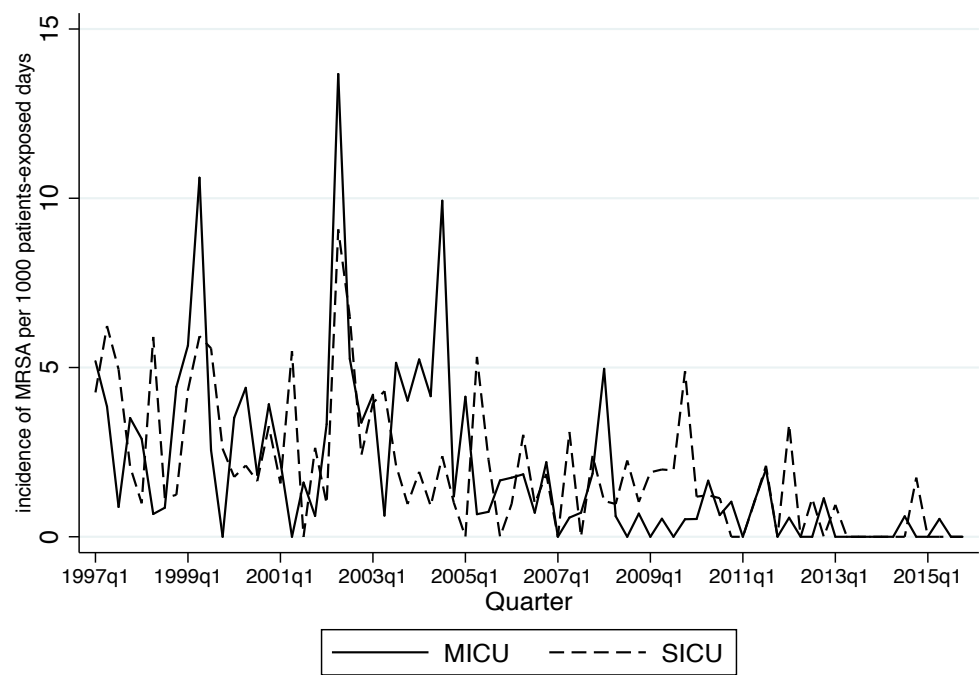
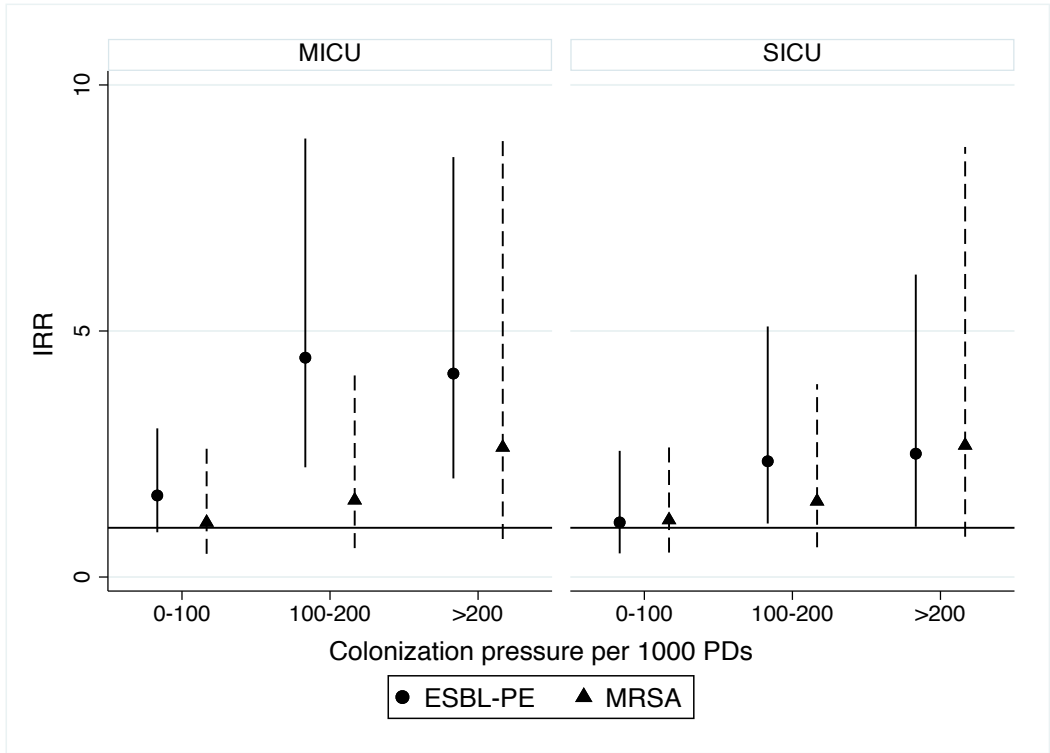
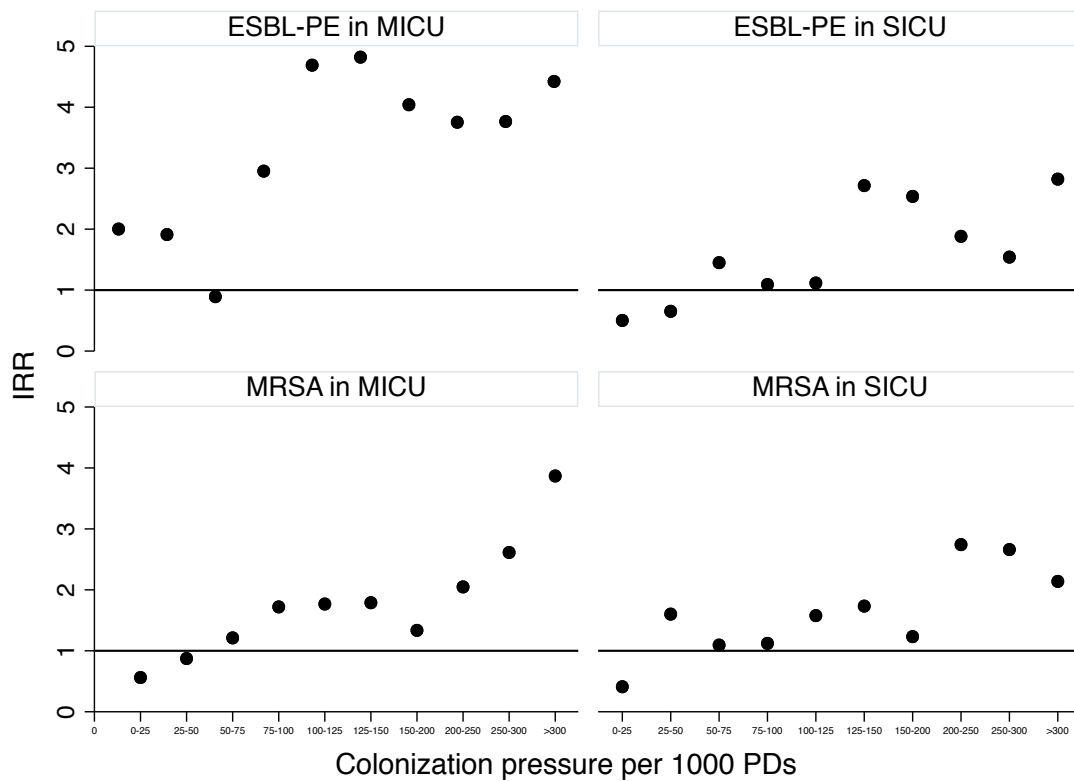


Figure 6



Supplementary Figure 1, Single-level negative binomial regression models on ESBL-PE and MRSA acquisition in the MICU and SICU, with categorization of colonization pressure every 25 to 50 per 1000 patient-days



Abbreviations: ESBL-PE; extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*, IRR; incidence rate ratio, MICU; medical intensive care unit, MRSA; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, PDs; patient-days, SICU; surgical intensive care

II. Enquête de prévalence de portage d'EBLSE et facteurs de risques associés

1. Résumé

Le deuxième objectif de cette thèse était d'estimer la prévalence de portage d'EBLSE un jour donné et d'identifier les facteurs associés au portage dans deux hôpitaux universitaires parisiens, afin de quantifier le poids de la résistance et l'importance du réservoir méconnu de patients porteurs.

Des études se sont intéressées en France à la prévalence de portage d'EBLSE mais en communauté (Birgy et al., 2016, 2012; Nicolas-Chanoine et al., 2013), dans des populations cibles (réanimation) (Razazi et al., 2012; Thiébaud et al., 2012) ou à partir de prélèvements cliniques (Santé Publique France, 2018a).

Afin de répondre à notre deuxième objectif de thèse, nous avons réalisé une enquête de prévalence de portage entre février et octobre 2016 dans tous les services d'hospitalisation de l'hôpital Bichat et Bretonneau ; chaque unité étant enquêtée durant une seule journée. Tous les patients présents le jour de l'enquête ont été prélevés par écouvillonnage rectal pour la recherche d'EBLSE. Pour tous les patients prélevés, un questionnaire individuel simple a permis de relever les variables suivantes : données démographiques, pays de naissance, délai d'hospitalisation depuis l'admission, service d'hospitalisation, voyage à l'étranger et antécédent d'hospitalisation dans l'année, prise d'antibiotique le jour de l'enquête et dans les 3 derniers mois, conditions d'hospitalisation (chambre seule et PCC) et notion d'infection ou de portage à EBLSE dans l'année. La politique locale de dépistage d'EBLSE comprend les services de réanimation, le service de pneumologie et tous les patients hospitalisés à l'étranger.

Dans ce travail, 844 des 880 patients incluables présents un jour donné (96 %) ont été dépistés. Nous avons mis en évidence que 145 patients (17 %) étaient porteurs d'EBLSE dont principalement à *E. coli* (62 %) et *K. pneumoniae* (24 %). La majorité (66 %) des patients porteurs n'étaient pas connus dans l'année précédente sur un dépistage ou un prélèvement clinique. En analyse multivariée, les variables associées au portage étaient un âge supérieur à 65 ans, un retour de voyage à l'étranger de moins de 3 mois, une exposition aux antibiotiques le jour de l'enquête, et une hospitalisation prolongée.

Ce travail suggère qu'en raison de la forte proportion de patients porteurs d'EBLSE, surtout à *E. coli*, et de patients porteurs méconnus en l'absence de dépistage systématique, il est nécessaire de renforcer les PS pour tous les patients plutôt que les PCC pour contrôler la diffusion des EBLSE au sein des établissements de santé.

Ma contribution à cette étude a été la participation à l'élaboration du questionnaire, la formation des auditeurs, l'information des services audités, la collecte des données, la vérification des questionnaires et des dépistages manquants et l'exploitation et l'analyse des données.

Cette étude a fait l'objet de deux communications orales à la 28^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, en décembre 2017 à Paris, et au 28^{ème} Congrès de la Société Française d'Hygiène Hospitalière, à Nice en juin 2018, d'une communication affichée au 29^{ème} European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases en avril 2018, et a été publiée dans le journal *Clinical Microbiology and Infection*.

2. Article 2 (Publié, Clinical Microbiology and Infection)

Clinical Microbiology and Infection 24 (2018) 1311–1314



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

Original article

Prevalence of carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteria and associated factors in a French hospital

S. Jolivet^{1,2,*}, L. Vaillant², T. Poncin³, I. Lolom², Y. Gaudonnet², E. Rondinaud^{1,3},
G. Bendjelloul², A. Lomont², J.-C. Lucet^{1,2}, L. Armand-Lefèvre^{1,3}

¹) IAME, UMR 1137, INSERM, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France²) AP-HP, Hôpital Bichat, Infection Control Unit, Paris, France³) AP-HP, Hôpital Bichat, Bacteriology Laboratory, Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 January 2018

Received in revised form

28 February 2018

Accepted 3 March 2018

Available online 13 March 2018

Editor: L. Leibovici

Keywords:

Associated factors

Carriage

Enterobacteriaceae

Extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-
producing enterobacteria

Prevalence

ABSTRACT

Objectives: Our aim was to evaluate the prevalence and associated factors for carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteria (ESBL-PE) in a healthcare facility.

Methods: In 2016 a serial cross-sectional survey of ESBL-PE carriage in a French university hospital was conducted. All patients present on the day of the survey were screened for ESBL-PE carriage. Demographic characteristics and risk factors for ESBL-PE carriage were collected.

Results: In all, 146/844 patients (17%) were digestive carriers of ESBL-PE; of these, 96 (66%) had not previously been identified. Among patients carrying ESBL-PE, *Escherichia coli* (62%) and CTX-M type (94%) predominated. Greater age, recent travel abroad, receipt of antibiotic, and prolonged hospitalization were associated with ESBL-PE carriage.

Conclusion: Given the high prevalence of ESBL-PE and the high proportion of unknown carriers, our results strongly suggest reinforcing standard precautions rather than contact precautions for controlling the spread of ESBL-PE. **S. Jolivet, Clin Microbiol Infect 2018;24:1311**

© 2018 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteria (ESBL-PE) are increasingly being reported worldwide [1]. Infections with ESBL-PE are associated with higher mortality rates as well as higher hospital costs compared to infections with susceptible organisms [2].

In the community setting, the prevalence of ESBL-PE carriage in France was estimated at 10% in 2015 [3]. In 2016 France ranked in the intermediate European range for the prevalence of ESBL-PE among invasive isolates in the hospital setting [4].

Asymptomatic colonization with ESBL-PE is the first step in developing infection [5] and may serve as the source of an outbreak. The reservoir of asymptomatic carriage may be missed when relying on clinical samples only. Better knowledge regarding the burden of ESBL-PE carriage could help to implement

appropriate infection control measures and screening policies. Our aim was to measure the prevalence and associated factors for carriage of ESBL-PE in order to provide insights into the hidden reservoir in a healthcare facility.

Materials and methods

The study was performed at a two-site 1000-bed public University Hospital in Paris (France); the hospital provides primary and tertiary care and is located in an area serving a large proportion of foreign-born patients originating mainly from Africa. Our institutional programme includes ESBL-PE screening of patients from intensive care and lung-transplant units, and patients who had been hospitalized abroad in the previous year, as part of the detection of carbapenemase-producing enterobacteria (CPE) [6]. All patients with ESBL-PE, including *Escherichia coli*, are placed into contact precautions in a single room.

We conducted a serial cross-sectional survey of ESBL-PE carriage between February and October 2016. All patients hospitalized—except patients from dialysis, day care, neonatology and

* Corresponding author. S. Jolivet, Hôpital Bichat-Claude Bernard, 46, rue Henri Huchard, 75018, Paris, France.

E-mail address: sarah.jolivet@aphp.fr (S. Jolivet).

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.03.008>

1198-743X/© 2018 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

psychiatric units—who agreed to participate in the survey were included. Patients could be included more than once if they remained in another ward during the study period.

Rectal swabs were taken from all included patients by nursing staff or by the patients themselves. Swabs were plated on ChromID® ESBL agar (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France) and incubated for 48 h at 37°C in aerobic conditions. Strains were identified using mass spectrometry (Maldi Biotyper, Bruker, Wissenbourg, France). Antibiotic susceptibility and ESBL phenotype were determined by disc diffusion and interpreted according to EUCAST (www.eucast.org). Isolates resistant to ertapenem and patients at risk of CPE carriage (i.e. hospitalized or under dialysis abroad in the previous year [7]) were tested for CPE using PCR Xpert Carba-R® (Cepheid). ESBL-positive strains were first PCR-screened for *bla*_{CTX-M-1} group, *bla*_{CTX-M-9} group and *bla*_{CTX-M-8-25} group and, if these were negative, for *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV} and *bla*_{VEB} genes, as described previously [8]. Amplification products were sequenced and analysed in GenBank (www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/).

Patients' characteristics included demographic data, country of birth, clinical ward, length of hospital stay, current antibiotic treatment and that during the previous 3 months, travel abroad and last geographical areas visited, hospitalization in France and abroad, and history of ESBL-PE carriage or infection in the previous year. Data were obtained by questionnaire and from medical records.

The main outcome was the carriage of ESBL-PE; these patients were compared with those non-colonized with ESBL-PE. All variables were compared using the χ^2 test or Fisher's exact method as required. Variables with $p < 0.25$ on univariable analysis were entered into a multivariate logistic regression model. A backward-stepwise approach was used to identify independent predictors. Adjusted odds ratios and 95% confidence intervals (95%CI) were calculated for all variables. Two-sided $p < 0.05$ defined significance. Statistical analysis was performed using Stata® software, v12 (StataCorp, College Station, Texas, USA).

This study was approved by our local ethical committee (IRB 00006477), and considered the culture scheme as part of 'standard care'.

Results

A total of 880 patients were present during the study period, and 844 (96%) were included (15 refused, 15 were discharged early, and six were excluded for other reasons); 16 patients were included twice. The median age was 68 years (interquartile range (IQR) 52–81 years), and 436 (52%) were male; 332 (39%) were born outside France, and 213 (26%) had travelled abroad in the previous year, mostly to Maghreb ($n = 67$, 31%), Europe ($n = 62$, 29%) and sub-Saharan Africa ($n = 30$, 14%), while 87 (11%) had travelled in the previous 3 months. Overall, 366 patients (52%) had received antibiotics in the previous 3 months, and 210 (25%) received antibiotics on the day of the survey. The median length of stay since hospital admission was 9 (IQR 3–25) days.

Of the 844 patients, 146 were ESBL-PE carriers, resulting in an overall prevalence of 17% (95%CI 15–20%). Only 49 patients (34%) had previously been known to be colonized or infected by ESBL-PE. The prevalence of ESBL-PE carriage ranked between 15% in medical wards (69/453) and 21% in rehabilitation units (36/168).

In all, 158 isolates were identified in 146 patients, of whom ten patients were colonized with two different ESBL-PEs and one with three different ones. *E. coli* was the predominant species ($n = 98$, 62%), followed by *Klebsiella pneumoniae* ($n = 38$, 24%) and *Enterobacter cloacae* ($n = 14$, 9%). Among the 152 available isolates, the CTX-M-1 group was the most frequently detected ($n = 101$, 67%),

followed by the CTX-M-9 group ($n = 40$, 26%) and by CTX-M-2 belonging to the CTX-M-8/25 group ($n = 2$, 1%). The remainder were SHV-producing ($n = 8$, 5%) and VEB-producing ($n = 1$, 1%) strains (Table 1).

Factors significantly associated with ESBL-PE carriage in the multivariable model included age >65 years, travel abroad in the previous 3 months, antibiotic treatment on the day of the survey, and prolonged hospitalization (Table 2). No statistically significant interaction between these factors was found in the final model.

Overall, four patients were also CPE carriers (three OXA-48 and one NDM), of whom two were hospitalized abroad and two had recently travelled abroad.

Discussion

We observed a digestive ESBL-PE colonization rate of 17% in a large French hospital, with similar prevalence rates among clinical units. To our knowledge, this is the first cross-sectional survey performed in a French hospital. Few data are available on the prevalence of ESBL-PE carriage in this context. Most studies have focused on carriage at hospital admission, in high-risk units, in patients at risk, during outbreak situations, or in long-term care facilities. Only one point prevalence survey of ESBL-PE carriage has been performed in a Dutch hospital [9].

The high prevalence, and the high proportion of unknown carriers of ESBL-PE through clinical samples or admission screening, support the promotion of standard precautions rather than contact precautions for controlling ESBL-PE, at least for ESBL *E. coli*, which represented more than 60% of ESBL-PE carriers [10–12]. However, one third of carriers had non-*E. coli* ESBL-PE. We found that a longer stay was associated with ESBL-PE carriage, suggesting an in-hospital acquisition and possible ongoing spread in our institution. Moreover, studies showed higher transmission rates for non-*E. coli* ESBL-PE compared with ESBL *E. coli* [13,14], and more frequent hospital outbreaks with non-*E. coli* ESBL-PE. The balance between standard and contact precautions for controlling ESBL-PE spread is still debated, depending mostly on the type of ESBL-carrying enterobacteria species.

Recent travel abroad was associated with ESBL-PE carriage, strongly suggesting that patients sharing time between France and their country of birth or other countries, including those without recent hospitalization abroad, are at high risk of importing and subsequently disseminating ESBL-PE [6]. However, identifying this hidden reservoir at hospital admission would represent a significant effort in performing admission screening and implementing contact precautions in all patients admitted who have recently travelled abroad (measured at 11% of admitted patients in our study).

Advanced age, antibiotic therapy, and prolonged length of hospital stay were also identified as associated factors. These findings are in accordance with several studies, suggesting that hospital-driven factors are risk factors for ESBL-PE acquisition or persistence. Association between ESBL-PE carriage and prolonged hospital stay might reflect either a higher risk of ESBL-PE acquisition during the hospital stay or a prolonged duration of hospital stay resulting from ESBL-PE colonization or infection [15].

Our study has several limitations. Enrichment broth of the rectal sample was not performed, although it is known to increase the sensitivity of screening [16]. The prevalence included both carriage at admission and acquisition, as exemplified by an increasing risk of ESBL-PE carriage with the duration of hospital stay before cross-sectional survey; it was therefore not possible to distinguish the imported carriage from the acquired carriage. Moreover, this study was performed in an area serving a high proportion of foreign-born patients, and thus generalizability may be limited.

Table 1Distribution of β -lactamases among extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacterial isolates (n = 152)

	Total n = 152		<i>Escherichia coli</i> n = 96		<i>Klebsiella pneumoniae</i> n = 37		<i>Enterobacter cloacae</i> n = 13		Others n = 6	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
CTX-M-1 group	101	67	59	61	28	76	9	69	5	83
CTX-M-15	81	53	41	43	27	73	8	62	5	83
CTX-M-61	13	9	12	13	1	3	0	0	0	0
CTX-M-3	3	2	2	2	0	0	1	8	0	0
CTX-M-32	2	1	2	2	0	0	0	0	0	0
CTX-M-55	2	1	2	2	0	0	0	0	0	0
CTX-M-9 group	40	26	36	37	4	11	0	0	0	0
CTX-M-14	34	22	30	31	4	11	0	0	0	0
CTX-M-27	5	3	5	5	0	0	0	0	0	0
CTX-M-24	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
CTX-M-8/25 group	2	1	1	1	1	3	0	0	0	0
CTX-M-2	2	1	1	1	1	3	0	0	0	0
SHV	8	5	0	0	4	11	4	31	0	0
SHV-12	5	3	0	0	1	3	4	31	0	0
SHV-2	2	1	0	0	2	5	0	0	0	0
SHV-31	1	1	0	0	1	3	0	0	0	0
VEB	1	1	0	0	0	0	0	0	1	17

Table 2Factors associated with extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteria carriage: univariable and multivariable analysis (n = 844)

Variable	ESBL– (n = 698) No. (%) ^a	ESBL+ (n = 146) No. (%) ^a	Univariable analysis		Multivariable analysis	
			OR (95%CI)	p	aOR (95%CI)	p
Gender						
Male	362 (51.9)	74 (50.7)	1.0			
Female	336 (48.1)	72 (49.3)	1.0 (0.7–1.5)	0.79		
Age (years)						
≤65	321 (46.0)	50 (34.3)	1.0		1.0	
>65	377 (54.0)	96 (65.7)	1.6 (1.1–2.4)	0.009	1.6 (1.1–2.4)	0.019
Country of birth						
France	427 (61.4)	83 (56.8)	1.0			
Outside France	269 (38.6)	63 (43.2)	1.2 (0.8–1.7)	0.31		
Length of stay (days)						
0–3	199 (28.5)	26 (17.8)	1.0		1.0	
3–9	193 (27.6)	34 (23.3)	1.3 (0.8–2.3)	0.003	1.2 (0.7–2.1)	0.013
9–25	149 (21.4)	35 (24.0)	1.8 (1.0–3.1)		1.6 (0.9–2.9)	
>25	157 (22.5)	51 (34.9)	2.5 (1.5–4.2)		2.3 (1.3–4.0)	
Specialties						
Medical	384 (55.0)	69 (47.3)	1.0			
Surgery	139 (19.9)	30 (20.6)	1.2 (0.8–1.9)	0.30		
Intensive care unit	43 (6.2)	11 (7.5)	1.4 (0.7–2.9)			
Rehabilitation	132 (18.9)	36 (24.6)	1.5 (0.9–2.4)			
Hospitalization in the preceding year						
No	299 (44.3)	54 (37.5)	1.0			
Yes	376 (55.7)	90 (62.5)	1.3 (0.9–1.9)	0.13		
Travel history in the preceding 3 months						
No	609 (90.8)	118 (82.5)	1.0		1.0	
Yes	62 (9.2)	25 (17.5)	2.1 (1.3–3.5)	0.006	2.6 (1.6–4.5)	<0.001
Travel history in the preceding year						
No	499 (74.4)	105 (73.4)	1.0			
Europe	57 (8.5)	5 (3.5)	0.4 (0.2–1.1)	0.16		
America	10 (1.5)	2 (1.4)	1.0 (0.2–4.4)			
Near and Middle East	15 (2.2)	6 (4.2)	1.9 (0.7–5.0)			
Sub-Saharan Africa	21 (3.1)	9 (6.3)	2.0 (0.9–4.6)			
Maghreb	55 (8.2)	12 (8.4)	1.0 (0.5–2.0)			
Asia	14 (2.1)	4 (2.8)	1.4 (0.4–4.2)			
Antibiotic use the day of the survey						
No	535 (76.9)	95 (66.0)	1.0		1.0	
Yes	161 (23.1)	49 (34.0)	1.8 (1.2–2.6)	0.004	1.9 (1.3–2.9)	0.002
Prior antibiotic use in the preceding 3 months						
No	292 (51.1)	40 (31.5)	1.0			
Yes	279 (48.9)	87 (68.5)	2.3 (1.5–3.4)	<0.001		

Statistically significant values of p are in bold type.

aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; ESBL-PE, extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteria; OR, odds ratio.^a Percentages are based on the numbers of patients whose data were available, i.e. excluding missing data.

A strength of our study was the inclusion of all hospitalized patients, without selecting patients at hospital admission or from high-risk units. Moreover, the participation rate was 96%.

In conclusion, our study provides useful information about the local epidemiology of ESBL-PE carriage in a large hospital serving a population with a high proportion of foreign-born patients. Given the high prevalence of ESBL-PE, especially ESBL *E. coli*, and the proportion of unknown carriers, our results strongly suggest reinforcing standard precautions rather than contact precautions for ESBL-PE carriers for controlling the spread of ESBL-PE [17]. These measures include increasing compliance with hand hygiene, and discontinuing contact precaution for ESBL *E. coli* if high compliance with standard precautions is fulfilled, together with continuing contact precautions applied to patients colonized with non-*E. coli* ESBL-PE.

Transparency declaration

All authors declare no conflicts of interest. No particular funding was received for the conduct of this research.

References

- [1] Woerther P-L, Burdet C, Chachaty E, Andremonet A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:744–58.
- [2] Colomb-Cotinat M, Lacoste J, Brun-Buisson C, Jarlier V, Coignard B, Vaux S. Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, 2012. *Antimicrob Resist Infect Control* 2016;56.
- [3] Birgy A, Levy C, Bidet P, Thollot F, Derkx V, Béchet S, et al. ESBL-producing *Escherichia coli* ST131 versus non-ST131: evolution and risk factors of carriage among French children in the community between 2010 and 2015. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2949–56.
- [4] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. *Annu Rep Eur Antimicrob Resist Surveill Netw (EARS-Net)* 2017.
- [5] Gorrie CL, Mirčeta M, Wick RR, Edwards DJ, Thomson NR, Strugnelli RA, et al. Gastrointestinal carriage is a major reservoir of *Klebsiella pneumoniae* infection in intensive care patients. *Clin Infect Dis* 2017;65:208–15. <https://doi.org/10.1093/cid/cix270>.
- [6] Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, Consigny P-H, El Mniai A, Boussadia Y, et al. High rate of acquisition but short duration of carriage of multidrug-resistant Enterobacteriaceae after travel to the tropics. *Clin Infect Dis* 2015;61:593–600. <https://doi.org/10.1093/cid/civ333>.
- [7] Lepelletier D, Berthelot P, Lucet J-C, Fournier S, Jarlier V, Grandbastien B, et al. French recommendations for the prevention of 'emerging extensively drug-resistant bacteria' (eXDR) cross-transmission. *J Hosp Infect* 2015;90:186–95. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.04.002>.
- [8] Ruppé E, Lixandru B, Cojocaru R, Büke C, Paramythiotou E, Angebault C, et al. Relative fecal abundance of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains and their occurrence in urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:4512–7. <https://doi.org/10.1128/AAC.00238-13>.
- [9] Willemsen I, Oome S, Verhulst C, Pettersson A, Verduin K, Kluytmans J. Trends in extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae and ESBL genes in a Dutch teaching hospital, measured in 5 yearly point prevalence surveys (2010–2014). *PLoS One* 2015;10:e0141765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141765>.
- [10] Tschudin-Sutter S, Lucet J-C, Muters NT, Tacconelli E, Zahar JR, Harbarth S. Contact precautions for preventing nosocomial transmission of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: a point/counterpoint review. *Clin Infect Dis* 2017;65:342–7. <https://doi.org/10.1093/cid/cix258>.
- [11] Septimus E, Weinstein RA, Perl TM, Goldmann DA, Yokoe DS. Approaches for preventing healthcare-associated infections: go long or go wide? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:797–801. <https://doi.org/10.1086/676535>.
- [12] Birgand G, Zahar J-R, Lucet J-C. Insight into the complex epidemiology of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2017. <https://doi.org/10.1093/cid/cix826>.
- [13] Hilty M, Betsch BY, Bögli-Stuber K, Heiniger N, Stadler M, Küffer M, et al. Transmission dynamics of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. *Clin Infect Dis* 2012;55:967–75. <https://doi.org/10.1093/cid/cis581>.
- [14] Gurieva T, Dautzenberg MJD, Gniadkowski M, Derde LPG, Bonten MJM, Bootsma MCJ. The transmissibility of antibiotic-resistant Enterobacteriaceae in intensive care units. *Clin Infect Dis* 2018;66:489–93. <https://doi.org/10.1093/cid/cix825>.
- [15] Barbier F, Pommier C, Essaïed W, Garrouste-Orgeas M, Schwebel C, Ruckly S, et al. Colonization and infection with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure? *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1088–97. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv423>.
- [16] Kluytmans-van den Bergh MFQ, Verhulst C, Willemsen LE, Verkade E, Bonten MJM, Kluytmans JAJW. Rectal carriage of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in hospitalized patients: selective pre-enrichment increases yield of screening. *J Clin Microbiol* 2015;53:2709–12. <https://doi.org/10.1128/JCM.01251-15>.
- [17] Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:1–55. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12427>.

III. Incidence des infections à EBLSE après chirurgie cardiaque et facteurs de risque associés

1. Résumé

Le troisième objectif de cette thèse était d'estimer l'incidence, la microbiologie et les facteurs de risque des infections sternales à EBLSE après chirurgie cardiaque, afin d'améliorer la connaissance sur la physiopathologie des infections à EBLSE après chirurgie, et d'orienter l'antibiothérapie préemptive en cas d'infection sternale.

L'infection sternale est une complication fréquente après chirurgie cardiaque, qui augmente significativement la morbidité et la mortalité (Cristofolini et al., 2012). L'incidence est comprise entre 0,5 % et 5 % en fonction de la procédure, du patient, et de la définition de l'infection (Cossin et al., 2015).

L'antibioprophylaxie est une des mesures essentielles de la prévention des infections après chirurgie. Cependant, une étude a modélisé qu'une réduction de 30 % de l'efficacité de l'antibioprophylaxie pour 10 procédures chirurgicales et procédures de chimiothérapie aux États-Unis entraînerait 120 000 cas d'infection supplémentaire et 6300 décès liés à ces infections par an (Teillant et al., 2015). Une méta-analyse sur l'augmentation au cours du temps des infections après chirurgie colorectale, biopsie de prostate, césarienne et appendicectomie a montré une augmentation significative des infections post chirurgie colorectale, ce qui suggère une diminution de l'efficacité de l'antibioprophylaxie en raison de l'augmentation des BMR (Gandra et al., 2019). Ceci a été confirmé dans une étude multicentrique sur les infections du site opératoire (ISO) après chirurgie colorectale : le portage d'EBLSE augmentait par deux le risque d'ISO (Dubinsky-Pertzov et al., 2019). Enfin, dans une étude interventionnelle, l'adaptation de l'antibioprophylaxie par ertrapénème au portage d'EBLSE dans la chirurgie colorectale permettait une diminution significative des infections (Nutman A et al, ESBL screening and adapting antibiotic prophylaxis for colorectal surgery reduces the risk of surgical site infection, European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, Madrid, 2018). Dans une autre procédure invasive, la biopsie de prostate, l'adaptation de l'antibioprophylaxie au portage d'EBLSE était associée à une diminution significative des infections et sepsis post biopsie (Cussans et al., 2016).

Les infections sternales sont principalement dues à des *Staphylococcus spp*, mais dans 25 % des cas à des entérobactéries. Malgré la fréquence des infections post chirurgie cardiaque et l'augmentation des infections à EBLSE, peu de données sont disponibles sur les infections sternales à EBLSE. Afin de répondre à ces objectifs, nous avons réalisé une analyse rétrospective à partir d'une cohorte de patients ayant eu une chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle entre 2006 et 2015. Une infection sternale était définie comme la nécessité de reprise chirurgicale pour infection dans les 90

jours post-opératoires. Nous avons comparé les patients ayant une infection sternale à EBLSE avec ceux ayant une infection sternale à entérobactérie non BLSE.

Au total, 11 167 patients ont bénéficié d'une chirurgie cardiaque et 412 patients (4 %) ont développé une infection sternale. Au moins une entérobactérie a été isolée chez 150 patients (36 %) dont 29 à EBLSE. Les principales entérobactéries isolées (n= 171) étaient *E. coli* (n= 49, 29 %), *E. cloacae* (n= 26, 15 %) et *K. pneumoniae* (n= 18, 11 %). Parmi les infections sternales polymicrobiennes (n = 72, 48 %), une entérobactérie était associée principalement à *Enterococcus spp* (n= 26, 17 %), ou à Staphylocoque à coagulase négative (n= 15, 10 %). Le délai médian de reprise était de 15 jours. La proportion de patients ayant une infection sternale à EBLSE a augmenté au cours de la période d'étude de 15 % chaque année. Les facteurs de risque d'infection sternale à EBLSE étaient une admission en réanimation dans les 6 mois, une durée d'hospitalisation post-opératoire en réanimation avant reprise de plus de 5 jours et être né hors France. Parmi les 29 patients, ayant une infection sternale à EBLSE, 26 (90 %) présentaient au moins un de ces 3 facteurs.

Ces résultats suggèrent que les infections sternales à EBLSE en chirurgie cardiaque sont associées à un état pré- ou post-opératoire instable, requérant une hospitalisation en réanimation au-delà des 24-48 heures usuelles, tandis qu'être né hors de France reflète un portage à EBLSE préalable à l'admission. Ainsi, chez des patients présentant un de ces facteurs de risque, l'antibiothérapie préemptive devrait prendre en compte une infection sternale à EBLSE.

Ma contribution à cette étude a été le nettoyage, la fusion et l'analyse statistique des bases de données de surveillance des infections sternales et de chirurgie cardiaque, ainsi que l'analyse des dossiers médicaux.

Cette étude a fait l'objet d'une communication orale à la 28^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, en décembre 2017 à Paris, et a été publiée dans le journal *Clinical Microbiology and Infection*.

2. Article 3 (Publié, Clinical Microbiology and Infection)

Clinical Microbiology and Infection 24 (2018) 283–288



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

Original article

Surgical site infection with extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* after cardiac surgery: incidence and risk factorsS. Jolivet^{1,2,3,*}, F.-X. Lescure^{1,2,4}, L. Armand-Lefevre^{1,2,5}, R. Raffoul⁶, M.-P. Dilly⁷, W. Ghodbane⁶, P. Nataf⁶, J.-C. Lucet^{1,2,3}¹ INSERM, IAME, UMR 1137, Paris, France² Université Paris Diderot, IAME, UMR 1137, Sorbonne Paris Cité, Paris, France³ AP-HP, Hôpital Bichat, Infection Control Unit, Paris, France⁴ AP-HP, Hôpital Bichat, Infectious Diseases Department, Paris, France⁵ AP-HP, Hôpital Bichat, Bacteriology Laboratory, Paris, France⁶ AP-HP, Hôpital Bichat, Cardiac Surgery Department, Paris, France⁷ AP-HP, Hôpital Bichat, Department of Anaesthesiology, Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 February 2017

Received in revised form 27 June 2017

Accepted 1 July 2017

Available online 8 July 2017

Editor: M. Paul

Keywords:

Cardiac surgery

*Enterobacteriaceae*Extended-spectrum β -lactamase-producing*Enterobacteriaceae*

Incidence

Risk factors

Surgical site infection

ABSTRACT

Objective: To determine the incidence, microbiology and risk factors for sternal wound infection (SWI) with extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-PE) following cardiac surgery. **Methods:** We performed a retrospective analysis between January 2006 and December 2015 of prospective surveillance of a cohort of patients with cardiac surgery at a single centre (Paris, France). SWI was defined as the need for reoperation due to sternal infection. All patients with an initial surgery under extracorporeal circulation and diagnosed with an SWI caused by *Enterobacteriaceae* isolates were included. We compared patients infected with at least one ESBL-PE with those with SWI due to other *Enterobacteriaceae* by logistic regression analysis.

Results: Of the 11 167 patients who underwent cardiac surgery, 412 (3.7%) developed SWI, among which *Enterobacteriaceae* were isolated in 150 patients (36.5%), including 29 ESBL-PE. The main *Enterobacteriaceae* ($n = 171$) were *Escherichia coli* in 49 patients (29%) and *Enterobacter cloacae* in 26 (15%). Risk factors for SWI with ESBL-PE in the multivariate logistic regression were previous intensive care unit admission during the preceding 6 months (adjusted odds ratio (aOR) 12.2; 95% CI 3.3–44.8), postoperative intensive care unit stay before surgery for SWI longer than 5 days (aOR 4.6; 95% CI 1.7–11.9) and being born outside France (aOR 3.2; 95% CI 1.2–8.3).

Conclusions: Our results suggest that SWI due to ESBL-PE was associated with preoperative and postoperative unstable state, requiring an intensive care unit stay longer than the usual 24 or 48 postoperative hours, whereas being born outside France may indicate ESBL-PE carriage before hospital admission. **S. Jolivet, Clin Microbiol Infect 2018;24:283**

© 2017 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Surgical site infection (SSI) is a common complication that contributes to significant morbidity and mortality [1]. After cardiac surgery, the incidence of sternal wound infection (SWI) ranges from

0.5% to 5%, depending on the procedure performed, preoperative patient characteristics and definition of SSI [2]. Although Gram-positive bacteria are the main bacteria implicated, Gram-negative bacilli, mostly *Enterobacteriaceae*, are frequently involved [3]. Compared with other microorganisms, one study suggested that SWI due to Gram-negative bacilli were associated with higher hospital mortality [4].

Infections associated with extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-PE) have emerged around the world and cause increased mortality, prolonged length of hospital

* Corresponding author. S. Jolivet, Hôpital Bichat-Claude Bernard, 46, rue Henri Huchard, 75018 Paris, France.

E-mail address: sarah.jolivet@aphp.fr (S. Jolivet).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2017.07.004>

1198–743X/© 2017 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

stay and higher cost [5]. The prevalence of ESBL-PE carriage in the French population has been estimated at 6% in 2011 [6]. France ranked in the intermediate European range in 2015 for the prevalence of ESBL-PE among invasive isolates in the hospital setting, with 11% and 31% of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* resistant to third-generation cephalosporins, respectively [7]. Factors consistently associated with infection due to ESBL-PE are antibiotic use, prolonged hospital stay, international travel and invasive medical devices [8]. There is, however, a lack of clinical data for SSI due to ESBL-PE.

Our objective was to describe the incidence of SWI after cardiac surgery associated with *Enterobacteriaceae* and to identify risk factors for ESBL-PE-associated SWI, to provide a better understanding of the pathophysiology of SWI after cardiac surgery.

Materials and methods

Study population and setting

This retrospective study was conducted in the 950-bed Bichat-Claude Bernard University Hospital (Paris, France) between January 2006 and December 2015. Our hospital serves a population from the northern Parisian area, with 20%–25% of the population born outside France. About 1100 cardiac surgical procedures with extracorporeal circulation are performed each year.

We followed the STROBE recommendations for reporting of epidemiological studies [9,10]. For the purpose of this study, all patients at the single centre over the study time period with an initial surgery under extracorporeal circulation and diagnosed with an SWI caused by *Enterobacteriaceae* isolates were identified. SWI was defined as an infection of the sternal scar that required reoperation, as described previously [11,12]. Briefly, this definition included CDC-defined mediastinitis [13], and infection of the sternal wound without mediastinitis but requiring reoperation in the operating room for debridement or drainage. The prospective surveillance was performed within the 90 postoperative days, according to the CDC definition. Exclusion criteria included missing patient files concerning initial surgery. All suspected SWIs were collected by members of the infection control team and jointly validated with senior cardiac surgeons.

During the study period, patients with preoperative carriage of *Staphylococcus aureus* underwent decolonization with intranasal mupirocin and daily skin decontamination with antiseptic soap for five consecutive days. Patients received 24-hour antibiotic surgical prophylaxis with cefamandole, unless there was allergy to cephalosporin or penicillin or known infection or colonization with methicillin-resistant *S. aureus*, in which case vancomycin plus gentamicin was used.

Data collection

Perioperative characteristics were obtained from our local, prospectively collected database run by the cardiac surgery department. The database included demographic and medical background data, surgical data and postoperative data. All SWIs are prospectively collected by the infection control team and include the detailed microbiological data. Medical charts were also reviewed to obtain information lacking in the computerized files. Computerized files were checked for aberrant data, then merged for analysis. Informed consent was waived by the local ethics committee because the study was retrospective and did not impact on patient care.

Preoperative characteristics included age, gender and country of birth; co-morbidities; history of previous sternotomy and thoracic radiotherapy; all recent hospitalization and intensive care unit

(ICU) admission and antibiotic use; and critical preoperative status, according to the European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE) [14]. Surgical characteristics included surgical emergency (defined as an unplanned procedure within 24 h), type and duration of surgical procedure. Postoperative data included postoperative complication, prolonged duration of ICU support, reoperation for a non-infectious complication, time from the initial surgery to reoperation for SWI, and death. These data were right-censored, and all events (except death) occurring after SWI were not considered.

Microbiology

All *Enterobacteriaceae* isolates recovered from mediastinal needle aspirates, surgical samples and blood cultures were submitted to our local microbiology laboratory. *Enterobacteriaceae* species were identified using the API 20E ID system (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France) (2006–2010) or matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (Bruker, Wissenbourg, France) (2011–2015). Susceptibility to antibiotics was determined using the disc diffusion method on Mueller–Hinton agar (Bio-Rad, Marne-la-Coquette, France), and interpreted as recommended by the French Society for Microbiology (<http://www.sfm-microbiologie.org/>). The presence of ESBL was detected using the double-disc synergy test between clavulanate and third-generation cephalosporins and/or aztreonam.

Statistical analysis

Qualitative variables were expressed as percentages and quantitative variables as median with interquartile range (IQR). Percentages were calculated using the number of patients with available data as the denominator (i.e. excluding missing data).

SWI with ESBL-PE was the main outcome: those patients were compared with those infected with non-ESBL-PE. Comparisons of qualitative variables were assessed using the chi-squared test or Fisher's exact test as appropriate and for qualitative variables using a non-parametric Mann–Whitney test. Chi-squared test for trend was used to analyse increase of SWI due to ESBL-PE over time.

Variables suggested by univariate analysis with $p < 0.10$ and with biological plausibility, clinically relevant interest or pertaining to confounding were chosen a priori and entered into a logistic regression analysis. For the quantitative variable, median was used as cut-off. A backward stepwise approach was used to identify independent predictors. Variables were removed one by one manually, starting with the variable with the highest p value, until remaining variables had statistically significant odds ratios estimates, leading to the final adjusted models. Adjusted odds ratios (aORs) and 95% CIs were calculated for all variables. For all calculations, two-sided $p < 0.05$ defined significance. Wald tests were performed to systematically evaluate all pairwise interaction terms in the final model. The Hosmer-and-Lemeshow goodness-of-fit test was used to assess model fit ($p > 0.05$ indicating good fit). Predictive performance of the model was evaluated with the area under the receiver operating characteristic curve. All analyses were performed using STATA software, v12 (StataCorp, College Station, TX, USA).

Results

Study population

From January 2006 to December 2015, 11 167 cardiac surgical procedures were performed and 412 patients (3.7%) developed an SWI requiring reoperation. *Enterobacteriaceae* were associated with

SWI in 150 of the 412 infected patients (36.5%), including 29 patients with at least one ESBL-PE (19.3%) and 121 with non-ESBL-PE (80.7%) (Fig. 1). The odds of patients with SWI due to ESBL-PE among all patients infected with *Enterobacteriaceae* increased over the study period by 15% every year (95% CI 1%–32%, p 0.04, χ^2 for trend).

One patient was excluded because the file regarding the initial surgery was missing. Preoperative, surgical and postoperative data of the 149 patients with SWI due to *Enterobacteriaceae* are presented in Table 1. The median age was 71 years (IQR 61–76 years) and 79 patients (53%) were male. The most common surgical procedure was coronary artery bypass grafting ($n = 119$, 80%), mostly performed with two internal thoracic arteries ($n = 105$, 70%). Fifteen patients (10%) were hospitalized in the ICU during the preceding 6 months, 11 (7%) of them just before surgery. Median time from surgery to reoperation for SWI was 15 days (IQR 11–22 days).

Thirty-five patients (23%) died within the first year after surgery, 29 of them (19%) during hospitalization for SWI. The death rate at 1 year was higher in patients infected with ESBL-PE, 11/29 (38%), than in patients infected with susceptible *Enterobacteriaceae* (24/120, 20%, p 0.04).

Distribution of microorganisms

Among the 149 SWIs, 77 (52%) were monomicrobial and 72 (48%) were polymicrobial (Table 2). A total of 171 *Enterobacteriaceae* were isolated, *Escherichia coli* ($n = 49$, 29%), *Enterobacter cloacae* ($n = 26$, 15%), *Klebsiella pneumoniae* ($n = 18$, 11%) and *Proteus mirabilis* ($n = 15$, 9%) were the most commonly isolated. Polymicrobial SWI combined *Enterobacteriaceae* with *Enterococcus* spp. ($n = 26$, 17% of SWI), or with coagulase-negative staphylococci ($n = 15$, 10% of SWI) or different *Enterobacteriaceae* ($n = 12$, 8% of SWI).

Risk factors for SWI with ESBL-PE

The univariate analysis (Table 1) identified 15 variables associated with SWI due to ESBL-PE: hospitalization in the previous year,

antibiotic treatment in the previous 3 months, admission to the ICU during the preceding 6 months, duration of hospitalization before surgery, higher EuroSCORE, immunodeficiency, dialysis, critical preoperative status, extracorporeal membrane oxygenation, left ventricular ejection fraction <50%, surgical emergency, antibiotic use after surgery and duration of ICU stay, catecholamine and postoperative ventilation.

Ten variables were entered into a logistic regression analysis. EuroSCORE and duration of postoperative ICU stay were entered as clinically relevant variables of interest for preoperative patient characteristics and postoperative ICU complications, respectively. Multivariable analyses retained three factors significantly and independently associated with SWI due to ESBL-PE: admission to the ICU during the preceding 6 months (aOR 12.2; 95% CI 3.3–44.8), postoperative ICU stay before surgery for SWI >5 days (aOR 4.6; 95% CI 1.7–11.9) and being born outside metropolitan France (aOR 3.2; 95% CI 1.2–8.3) (Table 3). Among the 29 patients with SWI due to ESBL-PE, 26 (90%) presented at least one of these three risk factors.

No statistically significant interaction between risk factors was found. Hosmer-and-Lemeshow goodness-of-fit test results indicated that the final model properly reflected the data (p 0.74). The receiver operating characteristic curve of the model was 0.78.

Discussion

Our results suggest that ESBL-PE-associated SWI is associated with preoperative and postoperative unstable state, requiring an ICU stay longer than the usual 24 or 48 postoperative hours. To the best of our knowledge, this is the first study assessing SSI with ESBL-PE after cardiac surgery.

The rate of SWI with *Enterobacteriaceae* in this study (36.5%) was quite high compared with previously reported rates, which range from 22% to 34% [3,4,15,16]. This relatively high proportion of *Enterobacteriaceae* responsible for SWI may be partly ascribable to preoperative decolonization of nasal *S. aureus* carriage, with other microorganisms possibly replacing *S. aureus* in the sternal wound, with postoperative mechanical dehiscence [17].

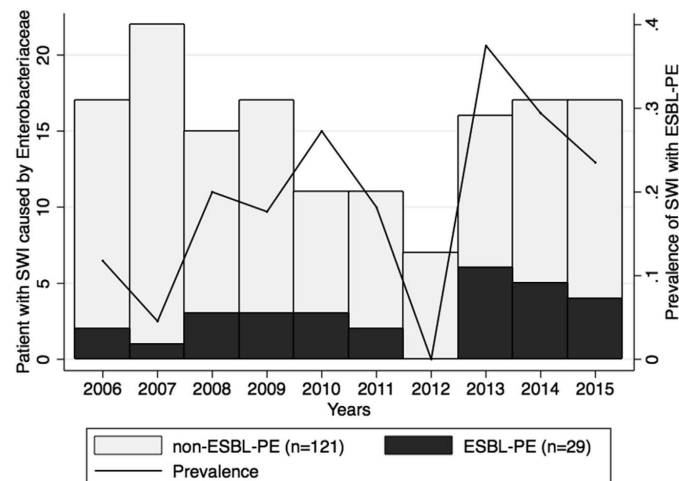


Fig. 1. Patients with sternal wound infection caused by ESBL-PE and non-ESBL-PE according to year of enrolment, 2006–2015 ($n = 150$). Abbreviations: ESBL-PE, extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; SWI, sternal wound infection.

Table 1Preoperative, surgical and postoperative risk factors of patients with sternal wound infections with *Enterobacteriaceae* after cardiac surgery, 2006–2015

	All SWI (n = 149)	ESBL-PE SWI (n = 29)	Non-ESBL-PE SWI (n = 120)	p
Preoperative risk factors				
Age (years), median (IQR)	71 (61–77)	69 (59–73)	71 (61–77)	0.12
Age >70 years	77 (51.7)	13 (44.8)	64 (53.3)	0.41
Female sex	70 (47.0)	15 (51.7)	55 (45.8)	0.57
Born outside metropolitan France	61 (40.9)	16 (55.2)	45 (37.5)	0.08
Hospitalization in the previous year	80 (54.1)	21 (72.4)	59 (49.6)	0.027
Antibiotic treatment in the previous 3 months	21 (14.4)	9 (31.0)	12 (10.3)	0.008
ICU admission during the preceding 6 months	15 (10.1)	9 (31.0)	6 (5.0)	<0.001
Duration of hospitalization before surgery (days), median (IQR)	2 (1–5)	2 (1–4)	3 (1–6)	0.044
Duration of hospitalization before surgery >2 days	72 (48.3)	10 (34.5)	62 (51.7)	0.10
EuroSCORE, median (IQR)	8 (6–10)	10 (7–12)	8 (5–10)	0.005
EuroSCORE >8	66 (44.3)	19 (65.5)	47 (39.2)	0.010
Immunodeficiency ^a	10 (6.7)	5 (17.2)	5 (4.2)	0.025
Body mass index >30 kg/m ²	59 (39.6)	10 (34.5)	49 (40.8)	0.53
Diabetes not requiring insulin	43 (28.9)	7 (24.1)	36 (30.0)	0.53
Diabetes requiring insulin	43 (28.9)	10 (34.5)	33 (27.5)	0.46
Arterial hypertension	124 (83.2)	23 (79.3)	101 (84.2)	0.58
Hypercholesterolaemia	103 (69.1)	20 (69.0)	83 (69.2)	0.99
Dialysis	7 (4.7)	5 (17.2)	2 (1.7)	0.003
Smoking history	72 (48.3)	13 (44.8)	59 (49.2)	0.67
Sternotomy history	6 (4.0)	3 (10.3)	3 (2.5)	0.09
Thoracic radiotherapy history	5 (3.4)	1 (3.5)	4 (3.3)	1.00
Chronic obstructive pulmonary disease	17 (11.4)	4 (13.8)	13 (10.8)	0.74
Critical preoperative status	37 (24.8)	13 (44.8)	24 (20.0)	0.005
Serum creatinine >130 µmol/L	29 (19.7)	7 (25.0)	22 (18.5)	0.44
Left ventricular ejection fraction <50%	47 (32.0)	14 (50.0)	33 (27.7)	0.023
Extracorporeal membrane oxygenation	8 (5.4)	5 (17.2)	3 (2.5)	0.007
Surgical risk factors				
Surgical emergency	27 (18.1)	10 (34.5)	17 (14.2)	0.011
Surgical procedure				
Valve surgery	22 (14.7)	4 (13.8)	18 (15.0)	0.19
Coronary surgery	98 (65.8)	17 (58.6)	81 (67.5)	
Combined surgery	21 (14.1)	4 (13.8)	17 (14.2)	
Other surgery	8 (5.4)	4 (13.8)	4 (3.3)	
Number of ITAs used				
With no ITA	32 (21.5)	8 (27.6)	24 (20.0)	0.23
With one ITA	12 (8.0)	4 (13.8)	8 (6.7)	
With two ITAs	105 (70.5)	17 (58.6)	88 (73.6)	
Duration of aortic clamping, median (IQR)	41 (35–55)	43 (34–73)	41 (35–52)	0.37
Postoperative risk factors				
Catecholamine duration (h), median (IQR)	24 (0–72)	58 (24–216)	18 (0–53)	0.005
Catecholamine duration >24 h	66 (47.8)	18 (69.2)	48 (42.9)	0.015
Perioperative transfusion	83 (55.7)	17 (58.6)	66 (55.0)	0.73
Antibiotic use after surgery	51 (34.9)	16 (55.2)	35 (29.9)	0.011
Reoperation for non-infectious complication	19 (13.0)	5 (17.2)	14 (11.9)	0.54
Duration of mechanical ventilation (h), median (IQR)	10 (6–144)	192 (9–336)	8 (6–24)	<0.001
Duration of mechanical ventilation > 10 hours	66 (44.3)	20 (69.0)	46 (38.3)	0.003
Duration of postoperative ICU stay before surgery for SWI (days), median (IQR)	5 (2–9)	9 (3–17)	4 (2–8)	0.006
Duration of postoperative ICU stay before surgery for SWI >5 days	62 (41.6)	20 (69.0)	42 (35.0)	0.001
Duration of hospitalization before surgery for SWI (days), median (IQR)	10 (8–16)	13 (8–22)	10 (8–15)	0.15
Duration of hospitalization before surgery for SWI >10 days	74 (49.7)	19 (65.5)	55 (45.8)	0.06
Time from the initial surgery to reoperation for SWI				
0–7 days	11 (7.4)	3 (10.4)	8 (6.7)	0.63
7–14 days	58 (38.9)	9 (31.0)	49 (40.8)	
14–30 days	64 (43.0)	13 (44.8)	51 (42.5)	
>30 days	16 (10.7)	4 (13.8)	12 (10.0)	

Abbreviations: ESBL-PE, extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; ITA, internal thoracic artery; SWI, sternal wound infection.

All variables entered in the multivariate analysis but not retained in the final multivariable model are highlighted in grey.

Percentages are based on the numbers of patients whose data were available, i.e. excluding missing data. Data are number (%) of patients, unless otherwise indicated.

Statistically significant p-values are in bold type.

^a Immunodeficiency included: human immunodeficiency virus infection, chronic dialysis, malignancy, hepatic cirrhosis and transplantation.

We observed an increasing trend of the proportion of SWI with ESBL-PE over time. This is explained by the growing prevalence of ESBL-PE in the French population [18] and worldwide [19]. In addition, data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network demonstrated a growing proportion of resistance to third-generation cephalosporins in *Enterobacteriaceae* obtained from the hospital setting over time [7].

Three factors were associated with SWI with ESBL-PE: previous ICU admission, postoperative ICU stay before surgery for SWI >5 days and being born outside metropolitan France. The first two factors reflect high-risk patients with prolonged ICU stay before or after surgery, and probably ESBL-PE acquisition during the ICU stay. ICU patients are at increased risk of colonization and infection with ESBL-PE due to high colonization pressure in the ICU from patients

Table 2
Microorganisms associated with sternal wound infections with *Enterobacteriaceae*, 2006–2015

	All SWI n = 149	ESBL-PE SWI n = 29	Non-ESBL-PE SWI n = 120
Monomicrobial	77 (52)	19 (65)	58 (48)
<i>Escherichia coli</i>	19 (13)	4 (14)	15 (13)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13 (9)	5 (17)	8 (7)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	6 (4)	0 (0)	6 (5)
<i>Enterobacter cloacae</i>	14 (10)	8 (28)	6 (5)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	5 (3)	1 (3)	4 (3)
<i>Serratia marcescens</i>	9 (6)	0 (0)	9 (7)
Other <i>Enterobacteriaceae</i>	11 (7)	1 (3)	10 (8)
Polymicrobial	72 (48)	10 (35)	62 (52)
Two <i>Enterobacteriaceae</i>	12 (8)	0 (0)	12 (10)
One or two <i>Enterobacteriaceae</i> and <i>Enterococcus</i> spp. ^a	26 (17)	6 (21)	20 (17)
One or two <i>Enterobacteriaceae</i> and coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> ^b	15 (10)	2 (7)	13 (11)
One or two <i>Enterobacteriaceae</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^c	7 (5)	0 (0)	7 (6)
<i>Enterobacteriaceae</i> and other pathogens	12 (8)	2 (7)	10 (8)

Abbreviations: ESBL-PE, extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; SWI, sternal wound infection.

Data are number (%) of patients.

^a Seven patients presented two *Enterobacteriaceae* and *Enterococcus* spp.

^b Two patients presented two *Enterobacteriaceae* and coagulase-negative *Staphylococcus*.

^c One patient presented two *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*.

carrying ESBL-PE, frequent contact with healthcare workers and increased exposure to broad-spectrum antibiotic therapy [20]. Abboud et al. [21] described a cohort of patients with mediastinitis due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* and suspected that these strains were likely to colonize the patient before establishing a sternal infection. This observation probably applies to ESBL-PE. This suggests that the pathophysiology of SWI can include post-operative sternal wound contamination originating from the digestive tract of patients acquiring ESBL-PE during postoperative ICU stay or from other ESBL-PE-positive patients. That SWI was polymicrobial in half the cases, associating several *Enterobacteriaceae* or *Enterobacteriaceae* and *Enterococcus* spp., strengthens this hypothesis. In our hospital, rectal screening to assess colonization with ESBL-PE is not performed at admission to the cardiac surgery unit, unless the patient has been hospitalized abroad during the previous year. The mechanism of mediastinal inoculation with *Enterobacteriaceae* or ESBL-PE, however, remains unclear.

Patients born outside metropolitan France were more likely to develop SWI with ESBL-PE. One study showed that country of birth was significantly associated with infection due to *E. coli* producing CTX-M [22]. In our study, 70% of the 61 foreign-born patients with SWI originated from Africa or Asia, countries with a high prevalence of ESBL-PE in the community [19,23]. These foreign-born patients may be more likely to travel to their country of birth or to be in contact with travellers or people living in these countries, which increases the risk of ESBL-PE digestive carriage [24].

The main strengths of this study were the large population included over a long time period, inclusion of all SWI with *Enterobacteriaceae*, reproducibility of the definition of SWI and the quality of surveillance performed together by senior cardiac surgeons and the infection control team. Our study, however, had some limitations that reduce its power, including its retrospective

design, the limited number of patients infected with ESBL-PE, a risk of statistical multiplicity and a lack of direct causality. As a single-centre study its generalization to other cardiac surgery units is limited, as ESBL-PE epidemiology may vary between centres and hospitals, depending on ESBL-PE digestive carriage in the community, and on the hospital setting, local outbreaks and preventive measures.

In conclusion, ESBL-PE-associated SWI occurs in a specific surgical population, with preoperative or postoperative exposure to ICU, and presumably to ESBL-PE during the ICU stay or in patients originating from a country with a high prevalence of ESBL-PE.

Our results suggest that ESBL-PE should be considered for pre-emptive antibiotic therapy in patients with unusual exposure to the ICU setting before or after cardiac surgery or in individuals originating from a country with a high prevalence of ESBL-PE. Further research on the growing question of SSI due to ESBL-PE is needed.

Transparency declaration

All authors report no conflicts of interest relevant to this article.

References

- [1] Cristofolini M, Worlitzsch D, Wienke A. Surgical site infections after coronary artery bypass graft surgery: incidence, perioperative hospital stay, readmissions, and revision surgeries. *Infection* 2012;40:397–404.
- [2] Cossin S, Malavaud S, Jarno P, Giard M, L'Héritier F, Simon L, et al. Surgical site infection after valvular or coronary artery bypass surgery: 2008–2011 French SSI national ISO-RAISIN surveillance. *J Hosp Infect* 2015;91:225–30.
- [3] Berrios-Torres SI, Yi SH, Bratzler DW, Ma A, Mu Y, Zhu L, et al. Activity of commonly used antimicrobial prophylaxis regimens against pathogens causing coronary artery bypass graft and arthroplasty surgical site infections in the United States, 2006–2009. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:231–9.
- [4] Charbonneau H, Maillet JM, Faron M, Mangin O, Puymirat E, Le Besnerais P, et al. Mediastinitis due to Gram-negative bacteria is associated with increased mortality. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:0197–202.
- [5] Stewardson A, Allignol A, Beyersmann J, Graves N, Schumacher M, Meyer R, et al. The health and economic burden of bloodstream infections caused by antimicrobial-susceptible and non-susceptible *Enterobacteriaceae* and *Staphylococcus aureus* in European hospitals, 2010 and 2011: a multicentre retrospective cohort study. *Euro Surveill* 2016;21:1–12.
- [6] Nicolas-Chanoine M-H, Gruson C, Bialek-Davenet S, Bertrand X, Thomas-Jean F, Bert F, et al. 10-Fold increase (2006–11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:562–8.
- [7] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. In: Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net); 2017.

Table 3
Variables associated with sternal wound infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*, multivariate analysis, 2006–2015

	aOR (95% CI)	p
Born outside metropolitan France	3.2 (1.2–8.3)	0.019
ICU admission during the preceding 6 months	12.2 (3.3–44.8)	<0.001
Duration of postoperative ICU stay before surgery for SWI >5 days	4.6 (1.7–11.9)	0.002

Abbreviations: aOR, adjusted odds ratio; ICU, intensive care unit; SWI, sternal wound infection.

- [8] Hendrik TC, Voor In 't Holt AF, Vos MC. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella* spp.: a systematic review and meta-analyses. *PLoS One* 2015;10, e0140754.
- [9] Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2007;4:e297.
- [10] Tacconelli E, Cataldo MA, Paul M, Leibovici L, Kluytmans J, Schröder W, et al. STROBE-AMS: recommendations to optimise reporting of epidemiological studies on antimicrobial resistance and informing improvement in antimicrobial stewardship. *BMJ Open* 2016;6, e010134.
- [11] Lucet J-C. Surgical site infection after cardiac surgery: a simplified surveillance method. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:1393–6.
- [12] Lemaignan A, Birgand G, Ghodhbane W, Alkhoder S, Lolom I, Belorgey S, et al. Sternal wound infection after cardiac surgery: incidence and risk factors according to clinical presentation. *Clin Microbiol Infect* 2015;21: 674.e11–8.
- [13] Centers for Disease Control and Prevention. CDC/NHSN Surveillance definitions for specific types of infections 2017. Available at: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf. [Accessed 1 May 2017].
- [14] Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:9–13.
- [15] Mekontso Dessap A, Vivier E, Girou E, Brun-Buisson C, Kirsch M. Effect of time to onset on clinical features and prognosis of post-sternotomy mediastinitis. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:292–9.
- [16] Si D, Rajmohan M, Lakhan P, Marquess J, Coulter C, Paterson D. Surgical site infections following coronary artery bypass graft procedures: 10 years of surveillance data. *BMC Infect Dis* 2014;14:318.
- [17] van Rijen M, Bonten M, Wenzel R, Kluytmans J. Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, CD006216.
- [18] Birgy A, Levy C, Bidet P, Thollot F, Derkx V, Béchet S, et al. ESBL-producing *Escherichia coli* ST131 versus non-ST131: evolution and risk factors of carriage among French children in the community between 2010 and 2015. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2949–56.
- [19] Woerther P-L, Burdet C, Chachaty E, Andremonet A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:744–58.
- [20] Flaherty JP, Weinstein RA. Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive-care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17: 236–48.
- [21] Abboud CS, Monteiro J, Stryjewski ME, Zandonadi EC, Barbosa V, Dantas D, et al. Post-surgical mediastinitis due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: clinical, epidemiological and survival characteristics. *Int J Antimicrob Agents* 2016;47:386–90.
- [22] Nicolas-Chanoine M-H, Jarlier V, Robert J, Arlet G, Drieux L, Leflon-Guibout V, et al. Patient's origin and lifestyle associated with CTX-M-producing *Escherichia coli*: a case-control-control study. *PLoS One* 2012;7, e30498.
- [23] Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and risk factors among healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016;63:310–8.
- [24] Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR, Bootsma MCJ, van Genderen PJJ, Goorhuis A, et al. Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2016;373:1849–60.

DISCUSSION

Dans ce chapitre, nous concluons la thèse en synthétisant les principaux résultats obtenus, puis en proposant des perspectives pour continuer à améliorer les connaissances et les mesures de prévention sur l'épidémiologie des EBLSE afin de contrôler leur diffusion.

Tout d'abord, nos études ont montré une épidémiologie des EBLSE en augmentation au cours du temps, que ce soit en termes de colonisation ou d'infection. Ces augmentations sont en accord avec les données de surveillance du réseau RAISIN en France (Arnaud et al., 2015; Carbonne et al., 2013), des données européennes (European Centre for Disease Prevention and Control, 2018) et de la prévalence mondiale des EBLSE (Karanika et al., 2016a; Woerther et al., 2013). Il est à noter que dans l'étude réalisée en réanimation, l'incidence des EBLSE s'était stabilisée depuis 2010, malgré l'augmentation des cas importés. La prévalence à l'admission en réanimation des SARM (2 %) et des EBLSE (14 %) était identique aux études publiées dans les réanimations françaises (Carbonne et al., 2017; Renaudin et al., 2017; Repessé et al., 2017).

Lors de l'enquête de prévalence, nous avons observé dans deux hôpitaux nord parisiens un taux de portage d'EBLSE de 17 %, majoritairement à *E. coli* BLSE (62 %). Il s'agissait à notre connaissance de la première enquête d'aussi grande ampleur réalisée dans les hôpitaux français ; une étude similaire avait été réalisée aux Pays-Bas (Willemsen et al., 2015). Depuis, une enquête de prévalence réalisée dans 8 hôpitaux français (étude PORTABLSE) a également retrouvé une prévalence de portage d'EBLSE à 18 %, confirmant ainsi nos résultats (Pilmis et al., 2018). La prévalence de portage mesurée était plus importante que dans les enquêtes réalisées à l'admission (Otter et al., 2019; Platteel et al., 2015), ce qui suggère que des cas étaient acquis au cours de l'hospitalisation.

Cette augmentation des EBLSE contraste avec l'épidémiologie des SARM et *S. aureus*. En effet dans l'étude observationnelle en réanimation, il a été observé une évolution opposée de l'incidence et de la prévalence des SARM et des EBLSE entre 1997 et 2015 dans deux services de réanimation.

De plus, une étude réalisée récemment, à partir des données de surveillance dans notre établissement sur les infections sternales a montré une diminution significative des infections sternales à *S. aureus* et à SARM sans diminution de l'incidence globale des infections sternales après introduction systématique de la mupirocine en décolonisation nasale (Lemaïgnen et al., 2018).

Cette différence, diminution des SARM versus augmentation des EBLSE, peut s'expliquer par un contrôle plus difficile des EBLSE. En effet, nous avons montré que la pression de colonisation contribuait à l'augmentation de l'incidence des EBLSE mais pas des SARM en réanimation. Des résultats

similaires ont été obtenus avec l'analyse de sensibilité, qui ne prenait en compte que les acquisitions à plus de 7 jours afin d'exclure les cas non détectés à l'admission.

Cependant cette différence est à nuancer : en effet, quand on regarde la représentation graphique de la pression de colonisation sur l'incidence des SARM, on observe un seuil à plus de 200/ 1000 JH mais non significatif dans les 2 réanimations. La pression de colonisation est un facteur connu d'acquisition de SARM (Lucet et al., 2005; Merrer et al., 2000) et d'EBLSE (Ajao et al., 2013; Kaier et al., 2010). Cet indicateur est le reflet à un moment donné, dans un service donné, du poids de la résistance. Il est basé sur le principe que plus la pression de colonisation augmente, plus la probabilité de transmission par contact *via* le personnel soignant entre les patients et/ou l'environnement augmente et donc le risque d'acquisition aussi.

Durant la période d'étude, les mesures de contrôle de la transmission étaient identiques : hospitalisation en chambre individuelle, dépistage à l'admission et hebdomadaire, mise en place des PCC pour les patients connus colonisés ou infectés à SARM ou EBLSE, hygiène des mains avec des SHA à partir de l'an 2000. Cependant, l'impact de la pression de colonisation différait entre les SARM et les EBLSE sur l'incidence des cas acquis. En effet, une relation significative a été observée quand la pression était supérieure à 100/1000 JH pour les EBLSE, et pour les SARM, un effet seuil mais non significatif à plus de 200/ 1000 JH. Ceci peut s'expliquer par la différence microbiologique entre le SARM et les EBLSE ; le SARM colonise la peau, les EBLSE le tractus digestif avec de très fortes concentrations jusqu'à 10^8 /g de selles. La gestion des excréta prend alors une part importante dans les mécanismes de diffusion des EBLSE, ainsi que la contamination de l'environnement (Lerner et al., 2015) ; ces paramètres n'étant pas inclus de manière spécifique dans les PCC. Ainsi, les mesures de prévention seraient efficaces pour prévenir la transmission des SARM, mais pas des EBLSE, quand la pression de colonisation est supérieure à 100/ 1000 JH.

La plupart des études sur la pression de colonisation ont montré que les acquisitions de SARM étaient corrélées à la pression de colonisation. Cependant ces études ont été réalisées dans les années 1990, avant l'introduction des SHA pour l'hygiène des mains qui a montré une meilleure efficacité microbiologique et qui permet une meilleure observance de l'hygiène des mains. Dans l'étude interventionnelle de Derde *et al.*, l'augmentation de l'observance de l'hygiène des mains associée à une toilette à la chlorhexidine avaient permis de diminuer les cas acquis de SARM mais pas des EBLSE (Derde et al., 2014). Enfin, l'étude de Merrer *et al.* a montré que la pression de colonisation était associée aux acquisitions quand elle était supérieure à 30 %. Or dans notre étude, un effet seuil non significatif a été observé quand la pression de colonisation était supérieure à 200/ 1000 JH. Cette différence pourrait s'expliquer par les mesures de contrôle des BMR : savon antiseptique versus SHA dans notre étude.

Par ailleurs, ce contrôle est difficile car dans l'enquête de prévalence, la majorité des patients porteurs d'EBLSE n'étaient pas précédemment connus porteurs dans l'année sur un prélèvement clinique ou de dépistage, ce qui a également été retrouvé dans l'enquête PORTABLESE (Pilmis et al., 2018). La forte proportion de patients porteurs d'EBLSE et de patients porteurs non connus, suggère l'arrêt des PCC au moins pour les *E. coli* BLSE, qui représentaient 62 % des porteurs. En effet, seulement un tiers des patients porteurs étaient en PCC car connus, il semble peu coûteux efficace de mettre en place un dépistage systématique à l'entrée et hebdomadaire afin d'identifier l'ensemble du réservoir. Des études ont montré que l'arrêt des PCC n'était pas associé à une augmentation de l'incidence des cas acquis d'EBLSE, au moins pour les *E. coli* BLSE (F. Maechler et al, Contact precautions versus standard precautions for carriers of ESBL producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-E) in non-ICUs with an active surveillance screening - a cluster-randomized cross-over trial, European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2018, Madrid). Les PCC pourraient être cependant gardées pour les patients porteurs d'EBLSE non *E. coli* car d'une part les études ont montré que le taux de transmission était plus important pour les non *E. coli* que les *E. coli* (Gurieva et al., 2018), et que d'autre part la plupart des épidémies d'EBLSE sont à EBLSE non *E. coli*. De plus, la forte proportion de patients porteurs nécessite la mise en place des PCC et donc l'hospitalisation en chambre individuelle, or seulement 46 % des patients lors de l'enquête de prévalence étaient en chambre individuelle. Actuellement, la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) recommande la mise en place des PCC pour tous les patients porteurs d'EBLSE (Société Française d'Hygiène Hospitalière, 2009), alors que l'ECDC le recommande pour les patients porteurs d'EBLSE non *E. coli* ou en situation épidémique (Tacconelli et al., 2014). Les stratégies « search and isolate » font partie des politiques de contrôle des EBLSE. Cependant, l'identification du réservoir à l'admission par dépistage de tous les patients ayant voyagé récemment (soit 11 % des patients dans notre étude) et mise en place des PCC représenteraient un coût important. De plus, ces stratégies sont discutées, en raison de l'importance du réservoir et du faible taux de transmission (Tschudin-Sutter et al., 2017; Zahar et al., 2019). Une étude de coût-efficacité a été réalisée sur les stratégies à mettre en place pour limiter la diffusion des EBLSE. Un modèle dynamique de dissémination d'EBLSE dans un service de réanimation de 10 lits, avec un taux de base d'acquisition de 15 %, a montré que l'amélioration de l'observance de l'hygiène des mains avant et après chaque contact avec un patient de 60 % à 80 % était plus coûteuse efficace que le dépistage et la mise en place du cohorting des patients porteurs (Kardaś-Słoma et al., 2017). A noter que l'efficacité du dépistage et du cohorting était comparable à la stratégie d'amélioration de l'observance de l'hygiène des mains, mais coûtaient plus chers.

Les facteurs identifiés associés aux EBLSE dans cette thèse sont le reflet d'une importation communautaire et d'acquisition hospitalière et sont en accord avec les facteurs décrits dans la littérature.

Le fait d'être né en dehors de la France métropolitaine était associé au risque d'infection sternale à EBLSE et le voyage récent était associé au portage d'EBLSE. Ces facteurs reflètent une acquisition communautaire. Ils avaient déjà été identifiés dans la littérature (Armand-Lefèvre et al., 2018; Nicolas-Chanoine et al., 2012).

Ils sont soit le reflet de voyages plus fréquents donc un risque d'importation puis de dissémination de leur EBLSE, soit de contact avec des personnes voyageant à l'étranger puis de transmission intracommunautaire d'EBLSE (Karanika et al., 2016b; Otter et al., 2019). Dans notre étude, la majorité des patients né hors France métropolitaine, était originaire d'Afrique et d'Asie, et avait voyagé en Afrique, zone de forte prévalence des EBLSE (Karanika et al., 2016a). De plus, dans l'étude de prévalence, *E. coli* BLSE représentait 62 % des patients colonisés à EBLSE. Plusieurs auteurs suggèrent que les *E. coli* BLSE détectés à l'hôpital sont des cas acquis dans la communauté, et que la transmission des *E. coli* BLSE à l'hôpital est rare (S. Tschudin-Sutter et al., 2012).

Les facteurs identifiés associés à une acquisition hospitalière étaient : la pression de colonisation (article 1), l'âge de plus de 65 ans, une durée de séjour prolongée, une prise d'antibiotique le jour de l'enquête (article 2), une admission en réanimation dans les 6 mois et une durée d'hospitalisation post-opératoire en réanimation avant reprise de plus de 5 jours (article 3).

Les facteurs associés à l'hospitalisation contribuent à l'acquisition ou à la persistance des EBLSE. L'hospitalisation prolongée peut soit être le reflet d'un risque augmenté d'acquisition au cours de l'hospitalisation soit à l'inverse les patients colonisés ou infectés à EBLSE ont une hospitalisation prolongée (Barbier et al., 2016). Les services de réanimation sont des services avec un risque élevé de transmission des BMR, en raison de la forte pression de sélection aux antibiotiques, la forte pression de colonisation, et l'importante charge en soins des patients augmentant les opportunités de transmission croisée *via* les mains des soignants.

Abboud *et al.* a décrit une cohorte de patients avec des infections sternales à EPC et a suspecté que ces souches avaient colonisé le patient avant l'infection sternale (Abboud et al., 2016). Ceci suggère une colonisation préalable par EBLSE, soit communautaire soit pendant le séjour en réanimation, puis une contamination sternale après la chirurgie à partir du tractus digestif ou d'une infection à EBLSE concomitante. Notre hypothèse est renforcée par le fait que dans 50 % des cas, l'infection était polymicrobienne, associant plusieurs entérobactéries ou des entérobactéries à des *Enterococcus spp.*

Ces études présentent plusieurs forces : la durée de surveillance pour les infections sternales et les BMR en réanimation, le nombre de patients inclus, la qualité de la surveillance des BMR en réanimation et des infections sternales par l'équipe opérationnelle d'hygiène, la continuité dans les mesures de prévention de la transmission (PS et PCC) et la prévention de l'infection en chirurgie cardiaque (antibioprophylaxie et décolonisation nasale) sur toute la période d'étude et enfin la mesure de l'incidence et de la prévalence des EBLSE réalisée à partir des prélèvements de dépistages et cliniques afin d'identifier l'ensemble du réservoir.

Les 3 études présentent plusieurs limites. Premièrement, le poids du portage d'EBLSE a été mesuré par dépistage rectal. Or le dépistage rectal manque de sensibilité en l'absence d'enrichissement (Jazmati et al., 2017; Kluytmans-van den Bergh et al., 2015), et certains patients sont porteurs d'EBLSE sans être colonisés au niveau rectal (Sarah Tschudin-Sutter et al., 2012; van Prehn et al., 2018). De plus, le dépistage était réalisé par le patient ou l'infirmier dans l'enquête de prévalence; or il a été montré que les facteurs pré analytiques liés au patient et au personnel modifiaient la détection des EBLSE (Dyakova et al., 2017). Deuxièmement, le dépistage rectal n'était pas exhaustif en réanimation et pourrait avoir biaisé les résultats si la non réalisation du dépistage n'était pas aléatoire. Cependant, l'analyse de sensibilité réalisée sur les acquisitions à plus de 7 jours en réanimation a montré les mêmes résultats. Troisièmement, les études étaient monocentriques et réalisées dans un seul centre dans une zone avec une forte proportion de patients nés hors de France ce qui limite la généralisation en France et surtout dans le reste du monde où le taux de prévalence dans la communauté est beaucoup plus important (Karanika et al., 2016a). De plus, l'épidémiologie peut également différer selon les épidémies locales et les mesures de prévention mises en place. Quatrièmement, aucune étude de biologie moléculaire de comparaison génotypique n'a été réalisée dans ces études, ce qui ne permettait pas de confirmer le caractère acquis des cas importés. Cinquièmement, certaines variables n'ont pas été mesurées, en particulier dans l'article en réanimation (pression de sélection antibiotique, charge en soins, fréquence des dispositifs invasifs, sévérité des patients, ratio soignants/patients, observance de l'hygiène des mains, respect des PS et des PCC ..) pouvant être responsables de variables de confusion.

Ces études ont permis d'obtenir des informations sur l'épidémiologie des EBLSE d'un hôpital ayant une population avec une forte proportion de patients nés hors de France. En raison de la forte prévalence d'EBLSE (17 %) surtout à *E. coli* (62 %) et de patients méconnus porteurs (66 %), du rôle de la pression de colonisation sur les acquisitions, ces résultats suggèrent le renforcement des PS plutôt que les PCC pour la maîtrise des EBLSE. Ces données pourraient faire évoluer les recommandations françaises, avec maintien en PCC et chambre individuelle pour les porteurs d'EBLSE non *E. coli* et axer les actions sur le

respect des PS et notamment la gestion des excréta et de l'environnement et l'utilisation des SHA en toutes circonstances où elles sont indiquées. Néanmoins, l'arrêt des PCC pour les patients *E. coli* BLSE serait à envisager si l'observance de l'hygiène des mains est importante et l'antibiothérapie maîtrisée. Ainsi, dans le Groupe Hospitalier où a été réalisée cette enquête, il a été décidé l'arrêt de la mise en place des PCC pour les patients porteurs d'*E. coli* BLSE.

Nous observons depuis les années 2000 l'émergence des EPC, comme nous l'avons connu avec les EBLSE dans les années 1980. Initialement identifiée chez des patients ayant un lien avec l'étranger, la proportion de cas autochtones est en augmentation en France (Santé Publique France, 2018c). Les stratégies mises en place (identification des patients à risque, PCC, cohorting, dépistage des patients contact (Haut Conseil de la santé publique, 2013)) ont permis de maîtriser leur diffusion, bien que la France soit passée en 2 ans du stade 3 de dissémination régionale au stade 4 de dissémination interrégionale, dernier stade avant l'endémie (Albiger et al., 2015). Les EPC étant au même titre que les EBLSE des entérobactéries ayant acquis une résistance plasmidique, l'épidémiologie des EPC suivra probablement celles des EBLSE.

Ainsi, une approche globale est nécessaire pour limiter leur diffusion, aussi bien au niveau communautaire qu'hospitalière. Ce challenge de santé publique majeur a engendré une mobilisation internationale, dont notamment l'initiative One Health, promue par l'OMS. Cette initiative a pour objectif premier d'augmenter les connaissances sur les processus de sélection des bactéries résistantes, les mécanismes de transmission et l'identification des réservoirs potentiels afin d'appréhender le problème dans sa globalité et mieux comprendre les impacts en termes de santé publique.

En conclusion, l'augmentation de l'hygiène des mains avec des SHA a permis de contrôler les SARM (Jarlier et al., 2010), mais on observe une stagnation des consommations des SHA et de l'observance de l'hygiène des mains, et une augmentation des EBLSE communautaires en parallèle. Ceci nous questionne sur la place des mesures de prévention dans notre société. Par ailleurs, un changement de paradigme serait nécessaire afin de valoriser la culture de la prévention, dans le but de maîtriser les BMR comme observé dans les pays du Nord de l'Europe.

CONCLUSION

En conclusion, cette thèse a permis d'améliorer les connaissances scientifiques sur l'épidémiologie françaises des EBLSE, de la transmission, à l'acquisition puis à la colonisation et enfin l'infection. Nous sommes arrivés finalement à trois conclusions :

- La pression de colonisation est un facteur de risque d'acquisition des EBLSE à l'inverse des SARM. Ce travail pourrait être poursuivi sur l'impact potentiel de la pression de colonisation à *E. coli* BLSE versus les autres EBLSE.
- Le poids de la colonisation à EBLSE dans nos hôpitaux est important et la majorité des patients porteurs ne sont pas connus. Les facteurs de colonisation sont le reflet d'une acquisition hospitalière et communautaire.
- Les infections sternales à EBLSE post chirurgie cardiaque sont en augmentation et surviennent chez des patients présentant des conditions pré ou post opératoire instables, avec une hospitalisation prolongée en réanimation, ou des patients né à l'étranger.

Nous avons, à travers ces 3 exemples, mis en évidence la part importante et grandissante des EBLSE dans nos hôpitaux et remis en question les mesures de prévention. Il pourrait être proposé de maintenir les PCC uniquement chez les patients porteurs d'EBLSE non *E. coli* et d'axer nos mesures de prévention sur l'augmentation du niveau de respect des PS, aussi bien sur l'hygiène des mains, la gestion de l'environnement et des excréta. Nous espérons que ces résultats seront utilisés dans la prévention de la diffusion des EBLSE et le choix des recommandations françaises.

Enfin, comprendre les EBLSE, permettra d'améliorer les connaissances sur les EPC, EBLSE de demain.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abad, C., Fearday, A., Safdar, N., 2010. Adverse effects of isolation in hospitalised patients: a systematic review. *J. Hosp. Infect.* 76, 97–102.
- Abboud, C.S., Monteiro, J., Stryjewski, M.E., Zandonadi, E.C., Barbosa, V., Dantas, D., Sousa, E.E., Fonseca, M.J., Jacobs, D.M., Pignatari, A.C., Kiffer, C., Rao, G.G., 2016. Post-surgical mediastinitis due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Clinical, epidemiological and survival characteristics. *Int. J. Antimicrob. Agents* 47, 386–90.
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2017. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
- Ajao, A.O., Harris, A.D., Roghmann, M.C., Johnson, J.K., Zhan, M., McGregor, J.C., Furuno, J.P., 2011. Systematic review of measurement and adjustment for colonization pressure in studies of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococci, and *Clostridium difficile* acquisition. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 32, 481–9.
- Ajao, A.O., Johnson, J.K., Harris, A.D., Zhan, M., McGregor, J.C., Thom, K.A., Furuno, J.P., 2013. Risk of Acquiring Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Klebsiella* Species and *Escherichia coli* from Prior Room Occupants in the Intensive Care Unit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 34, 453–458.
- Albiger, B., Glasner, C., Struelens, M.J., Grundmann, H., Monnet, D.L., European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group, 2015. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Eurosurveillance* 20, 30062.
- Alekshun, M.N., Levy, S.B., 2007. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell* 128, 1037–50.
- Anderson, D.J., Chen, L.F., Weber, D.J., Moehring, R.W., Lewis, S.S., Triplett, P.F., Blocker, M., Becherer, P., Schwab, J.C., Knelson, L.P., Lokhnygina, Y., Rutala, W.A., Kanamori, H., Gergen, M.F., Sexton, D.J., CDC Prevention Epicenters Program, 2017. Enhanced terminal room disinfection and acquisition and infection caused by multidrug-resistant organisms and *Clostridium difficile* (the Benefits of Enhanced Terminal Room Disinfection study): a cluster-randomised, multicentre, crossover study. *Lancet* 389, 805–814.
- Arcilla, M.S., van Hattem, J.M., Haverkate, M.R., Bootsma, M.C.J., van Genderen, P.J.J., Goorhuis, A., Grobusch, M.P., Lashof, A.M.O., Molhoek, N., Schultsz, C., Stobberingh, E.E., Verbrugh, H.A., de Jong, M.D., Melles, D.C., Penders, J., 2017. Import and spread of extended-spectrum β -

- lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 17, 78–85.
- Armand-Lefèvre, L., Andremont, A., Ruppé, E., 2018. Travel and acquisition of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Médecine Mal. Infect.* 48, 431–441.
- Arnaud, I., Maugat, S., Jarlier, V., Astagneau, P., Bajolet, O., Bertrand, X., Blanchard, H., Caillat-Vallet, E., Coignard, B., Dugravot, L., Dumartin, C., Eveillard, M., Fosse, T., Garreau, N., Glorion, S., Lacoste, J., Hoff, O., Marty, N., Parneix, P., Reyreaud, E., Savey, A., Sénéchal, H., Simon, L., Sousa, E., Trystram, D., Vaux, S., 2015. Ongoing increasing temporal and geographical trends of the incidence of extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae infections in France, 2009 to 2013. *Eurosurveillance* 20.
- Astagneau P, Legrand P, L.J. et al., 1999. Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques. Fiches de recommandations.
- Bar-Yoseph, H., Hussein, K., Braun, E., Paul, M., 2016. Natural history and decolonization strategies for ESBL/carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriage: systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 71, 2729–2739.
- Barbier, F., Pommier, C., Essaïed, W., Garrouste-Orgeas, M., Schwebel, C., Ruckly, S., Dumenil, A.-S., Lemiale, V., Mourvillier, B., Clec'h, C., Darmon, M., Laurent, V., Marcotte, G., Lucet, J.-C., Souweine, B., Zahar, J.-R., Timsit, J.-F., OUTCOMEREA Study Group, 2016. Colonization and infection with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure? *J. Antimicrob. Chemother.* 71, 1088–1097.
- Baur, D., Gladstone, B.P., Burkert, F., Carrara, E., Foschi, F., Döbele, S., Tacconelli, E., 2017. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 17, 990–1001.
- Berríos-Torres, S.I., Yi, S.H., Bratzler, D.W., Ma, A., Mu, Y., Zhu, L., Jernigan, J.A., 2014. Activity of commonly used antimicrobial prophylaxis regimens against pathogens causing coronary artery bypass graft and arthroplasty surgical site infections in the United States, 2006-2009. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 35, 231–9.
- Birgand, G., Armand-Lefevre, L., Lepointeur, M., Lolom, I., Neulier, C., Reibel, F., Yazdanpanah, Y., Andremont, A., Lucet, J.C., 2014. Introduction of highly resistant bacteria into a hospital via patients repatriated or recently hospitalized in a foreign country. *Clin. Microbiol. Infect.* 20, O887–O890.
- Birgand, G., Zahar, J.-R., Lucet, J.-C., 2018. Insight Into the Complex Epidemiology of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae. *Clin. Infect. Dis.* 66, 494–496.

- Birgy, A., Cohen, R., Levy, C., Bidet, P., Courroux, C., Benani, M., Thollot, F., Bingen, E., 2012. Community faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in French children. *BMC Infect. Dis.* 12, 315.
- Birgy, A., Levy, C., Bidet, P., Thollot, F., Derkx, V., Béchet, S., Mariani-Kurkdjian, P., Cohen, R., Bonacorsi, S., 2016. ESBL-producing *Escherichia coli* ST131 versus non-ST131: evolution and risk factors of carriage among French children in the community between 2010 and 2015. *J. Antimicrob. Chemother.* 71, 2949–2956.
- Blanc, V., Leflon-Guibout, V., Blanco, J., Haenni, M., Madec, J.-Y., Raftery, G., Bruno, P., Mora, A., Lopez, C., Dahbi, G., Dunais, B., Anastay, M., Branger, C., Moreau, R., Pradier, C., Nicolas-Chanoine, M.-H., 2014. Prevalence of day-care centre children (France) with faecal CTX-M-producing *Escherichia coli* comprising O25b:H4 and O16:H5 ST131 strains. *J. Antimicrob. Chemother.* 69, 1231–1237.
- Bonnet, R., 2004. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48, 1–14.
- Bonten, M.J., Slaughter, S., Ambergen, A.W., Hayden, M.K., van Voorhis, J., Nathan, C., Weinstein, R.A., 1998. The role of “colonization pressure” in the spread of vancomycin-resistant enterococci: an important infection control variable. *Arch. Intern. Med.* 158, 1127–32.
- Boucher, H.W., Talbot, G.H., Bradley, J.S., Edwards, J.E., Gilbert, D., Rice, L.B., Scheld, M., Spellberg, B., Bartlett, J., 2009. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 48, 1–12.
- Bruyère, R., Vigneron, C., Bador, J., Aho, S., Toitot, A., Quenot, J.-P., Prin, S., Emmanuel Charles, P., 2015. Significance of Prior Digestive Colonization With Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia. *Crit. Care Med.* 44, 1.
- Cantón, R., Novais, A., Valverde, A., Machado, E., Peixe, L., Baquero, F., Coque, T.M., 2008. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin. Microbiol. Infect.* 14 Suppl 1, 144–53.
- Carbonne, A., Arnaud, I., Maugat, S., Marty, N., Dumartin, C., Bertrand, X., Bajolet, O., Savey, A., Fosse, T., Eveillard, M., Sénéchal, H., Coignard, B., Astagneau, P., Jarlier, V., MDRB Surveillance National Steering Group (BMR-Raisin) on behalf of the MDRB Surveillance National, 2013. National multidrug-resistant bacteria (MDRB) surveillance in France through the RAISIN network: a 9 year experience. *J. Antimicrob. Chemother.* 68, 954–9.
- Carbonne, H., Le Dorze, M., Bourrel, A.-S., Poupet, H., Poyart, C., Cambau, E., Mira, J.-P., Charpentier, J., Amarsy, R., 2017. Relation between presence of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in systematic rectal swabs and respiratory tract specimens in ICU patients.

- Ann. Intensive Care 7, 13.
- Casewell, M., Phillips, I., 1977. Hands as route of transmission for *Klebsiella* species. *Br. Med. J.* 2, 1315–7.
- Casewell, M.W., Desai, N., 1983. Survival of multiply-resistant *Klebsiella aerogenes* and other gram-negative bacilli on finger-tips. *J. Hosp. Infect.* 4, 350–60.
- Cassini, A., Högberg, L.D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G.S., Colomb-Cotinat, M., Kretzschmar, M.E., Devleeschauwer, B., Cecchini, M., Ouakrim, D.A., Oliveira, T.C., Struelens, M.J., Suetens, C., Monnet, D.L., Burden of AMR Collaborative Group, R., Mertens, K., Struyf, T., Catry, B., Latour, K., Ivanov, I.N., Dobрева, E.G., Andrašević, A.T., Soprek, S., Budimir, A., Paphitou, N., Žemlicková, H., Olsen, S.S., Sönksen, U.W., Mörtin, P., Ivanova, M., Lyytikäinen, O., Jalava, J., Coignard, B., Eckmanns, T., Sin, M.A., Haller, S., Daikos, G.L., Gikas, A., Tsiodras, S., Kontopidou, F., Tóth, Á., Hajdu, Á., Guólaugsson, Ó., Kristinsson, K.G., Murchan, S., Burns, K., Pezzotti, P., Gagliotti, C., Dumpis, U., Liuimienė, A., Perrin, M., Borg, M.A., Greeff, S.C. de, Monen, J.C., Koek, M.B., Elstrøm, P., Zabicka, D., Deptula, A., Hryniewicz, W., Caniça, M., Nogueira, P.J., Fernandes, P.A., Manageiro, V., Popescu, G.A., Serban, R.I., Schréterová, E., Litvová, S., Štefkovicová, M., Kolman, J., Klavs, I., Korošec, A., Aracil, B., Asensio, A., Pérez-Vázquez, M., Billström, H., Larsson, S., Reilly, J.S., Johnson, A., Hopkins, S., 2019. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet. Infect. Dis.* 19, 56–66.
- Centers for Disease Control and Prevention, 2017. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections [WWW Document]. URL https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf (accessed 5.1.17).
- Chain, E., Florey, H.W., Gardner, A.D., Heatley, N.G., Jennings, M.A., Orr-Ewing, J., Sanders, A.G., 1940. Penicillin as a chemotherapeutic agent. *Lancet* 236, 226–228.
- Charbonneau, H., Maillet, J.M., Faron, M., Mangin, O., Puymirat, E., Le Besnerais, P., Du Puy-Montbrun, L., Achouh, P., Diehl, J.L., Fagon, J.-Y., Mainardi, J.-L., Guerot, E., 2014. Mediastinitis due to Gram-negative bacteria is associated with increased mortality. *Clin. Microbiol. Infect.* 20, O197–O202.
- Colomb-Cotinat, M., Lacoste, J., Brun-Buisson, C., Jarlier, V., Coignard, B., Vaux, S., 2016. Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, 2012. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 5, 56.
- Cossin, S., Malavaud, S., Jarno, P., Giard, M., L’Hériteau, F., Simon, L., Bieler, L., Molinier, L., Marcheix, B., Venier, A.-G., Simon, L., Ali-Brandmeyer, O., Neels, C., Jarno, P., Aupée, M., Perennec, M., Astagneau, P., L’Hériteau, F., Daniel, F., Campion, C., Giard, M., Bernet, C., Caillat-

- Vallet, E., Venier, A.-G., Bervas, C., Reyreaud, E., Baillet, P., Costa, Y., Jost, J.-L., Merle, V., Merlo, L., Segulier, J.-C., Malavaud, S., Bruyere, F., Thiolet, J.-M., Barquin-Guichard, S., 2015. Surgical site infection after valvular or coronary artery bypass surgery: 2008–2011 French SSI national ISO-RAISIN surveillance. *J. Hosp. Infect.* 91, 225–230.
- Cristofolini, M., Worlitzsch, D., Wienke, A., 2012. Surgical site infections after coronary artery bypass graft surgery : incidence, perioperative hospital stay, readmissions, and revision surgeries. *Infection* 40, 397–404.
- Cussans, A., Somani, B.K., Basarab, A., Dudderidge, T.J., 2016. The role of targeted prophylactic antimicrobial therapy before transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy in reducing infection rates: a systematic review. *BJU Int.* 117, 725–31.
- D’Andrea, M.M., Arena, F., Pallecchi, L., Rossolini, G.M., 2013. CTX-M-type β -lactamases: A successful story of antibiotic resistance. *Int. J. Med. Microbiol.* 303, 305–317.
- Dame-Korevaar, A., Fischer, E.A.J., van der Goot, J., Stegeman, A., Mevius, D., 2019. Transmission routes of ESBL/pAmpC producing bacteria in the broiler production pyramid, a literature review. *Prev. Vet. Med.* 162, 136–150.
- Davido, B., Batista, R., Dinh, A., de Truchis, P., Terveer, E., Roberts, B., Kuijper, E.J., Caballero, S., 2019. Fifty shades of graft: how to improve efficacy of Fecal Microbiota Transplantation (FMT) for decolonization of Antibiotic-Resistant Bacteria (ARB)? *Int. J. Antimicrob. Agents.*
- de Kraker, M.E.A., Davey, P.G., Grundmann, H., BURDEN study group, 2011a. Mortality and Hospital Stay Associated with Resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* Bacteremia: Estimating the Burden of Antibiotic Resistance in Europe. *PLoS Med.* 8, e1001104.
- de Kraker, M.E.A., Stewardson, A.J., Harbarth, S., 2016. Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? *PLoS Med.* 13, e1002184.
- de Kraker, M.E.A., Wolkewitz, M., Davey, P.G., Grundmann, H., Berger, J., Nagler, J., Icket, C., Kalenic, S., Horvatic, J., Seifert, H., Kaasch, A.J., Paniara, O., Argyropoulou, A., Bompola, M., Smyth, E., Skally, M., Raglio, A., Dumpis, U., Kelmere, A.M., Borg, M., Xuereb, D., Ghita, M.C., Noble, M., Kolman, J., Grabljevec, S., Turner, D., Lansbury, L., Grundmann, H., BURDEN Study Group, 2011b. Clinical Impact of Antimicrobial Resistance in European Hospitals: Excess Mortality and Length of Hospital Stay Related to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 55, 1598–1605.
- de Kraker, M.E.A., Wolkewitz, M., Davey, P.G., Koller, W., Berger, J., Nagler, J., Icket, C., Kalenic, S., Horvatic, J., Seifert, H., Kaasch, A., Paniara, O., Argyropoulou, A., Bompola, M., Smyth, E., Skally, M., Raglio, A., Dumpis, U., Melbarde Kelmere, A., Borg, M., Xuereb, D., Ghita, M.C., Noble, M., Kolman, J., Grabljevec, S., Turner, D., Lansbury, L., Grundmann, H., 2011c. 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.* 66, 398–407.
- Derde, L.P.G., Cooper, B.S., Goossens, H., Malhotra-Kumar, S., Willems, R.J.L., Gniadkowski, M., Hryniewicz, W., Empel, J., Dautzenberg, M.J.D., Annane, D., Aragão, I., Chalfine, A., Dumpis, U., Esteves, F., Giamarellou, H., Muzlovic, I., Nardi, G., Petrikos, G.L., Tomic, V., Martí, A.T., Stammet, P., Brun-Buisson, C., Bonten, M.J.M., MOSAR WP3 Study Team, 2014. Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. *Lancet Infect. Dis.* 14, 31–39.
- Detsis, M., Karanika, S., Mylonakis, E., 2017. ICU Acquisition Rate, Risk Factors, and Clinical Significance of Digestive Tract Colonization With Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit. Care Med.* 45, 705–714.
- Dhar, S., Marchaim, D., Tansek, R., Chopra, T., Yousuf, A., Bhargava, A., Martin, E.T., Talbot, T.R., Johnson, L.E., Hingwe, A., Zuckerman, J.M., Bono, B.R., Shuman, E.K., Pobleto, J., Tran, M., Kulhanek, G., Thyagarajan, R., Nagappan, V., Herzke, C., Perl, T.M., Kaye, K.S., 2014. Contact Precautions More Is Not Necessarily Better. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 35, 213–219.
- Domokos, J., Damjanova, I., Kristof, K., Ligeti, B., Kocsis, B., Szabo, D., 2019. Multiple Benefits of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Determinants in *Klebsiella pneumoniae* ST11 High-Risk Clone and Recently Emerging ST307 Clone. *Front. Microbiol.* 10, 157.
- Dubberke, E.R., Reske, K.A., Yan, Y., Olsen, M.A., McDonald, L.C., Fraser, V.J., 2007. *Clostridium difficile*-Associated Disease in a Setting of Endemicity: Identification of Novel Risk Factors. *Clin. Infect. Dis.* 45, 1543–1549.
- Dubinsky-Pertzov, B., Temkin, E., Harbarth, S., Fankhauser-Rodriguez, C., Carevic, B., Radovanovic, I., Ris, F., Kariv, Y., Buchs, N.C., Schiffer, E., Cohen Percia, S., Nutman, A., Fallach, N., Klausner, J., Carmeli, Y., R-GNOSIS WP4 study group, 2019. Carriage of Extended-spectrum Beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and the Risk of Surgical Site Infection After Colorectal Surgery: A Prospective Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* 68, 1699–1704.
- Dyakova, E., Bisnauthsing, K.N., Querol-Rubiera, A., Patel, A., Ahanonu, C., Tosas Auguet, O., Edgeworth, J.D., Goldenberg, S.D., Otter, J.A., 2017. Efficacy and acceptability of rectal and perineal sampling for identifying gastrointestinal colonization with extended spectrum β -lactamase Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect* 23, 577–578.
- Epelboin, L., Robert, J., Tsyryna-Kouyoumdjian, E., Laouira, S., Meyssonier, V., Caumes, E., 2015. High Rate of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli Carriage and Infection in Hospitalized Returning Travelers: A Cross-Sectional Cohort Study. *J. Travel Med.* 22, 292–299.
- Esteve-Palau, E., Solande, G., Sánchez, F., Sorlí, L., Montero, M., Güerri, R., Villar, J., Grau, S., Horcajada, J.P., 2015. Clinical and economic impact of urinary tract infections caused by ESBL-

- producing *Escherichia coli* requiring hospitalization: A matched cohort study. *J. Infect.* 71, 667–74.
- European Centre for Disease Prevention and Control., 2017. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).
- European Centre for Disease Prevention and Control, 2006. EARSS Annual Report 2005.
- European Centre for Disease Prevention and Control, 2018. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017.
- Flaherty, J.P., Weinstein, R.A., 1996. Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive-care unit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 17, 236–48.
- Fleming, A., 1929. On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *Br. J. Exp. Pathol.* 10, 226.
- Freeman, J.T., Rubin, J., McAuliffe, G.N., Peirano, G., Roberts, S.A., Drinković, D., Pitout, J.D., 2014. Differences in risk-factor profiles between patients with ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a multicentre case-case comparison study. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 3, 27.
- Friedman, N.D., Temkin, E., Carmeli, Y., 2016. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 22, 416–422.
- Gandra, S., Trett, A., Alvarez-Uria, G., Solomkin, J.S., Laxminarayan, R., 2019. Is the efficacy of antibiotic prophylaxis for surgical procedures decreasing? Systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 40, 133–141.
- Girou, E., Chai, S.H.T., Oppein, F., Legrand, P., Ducellier, D., Cizeau, F., Brun-Buisson, C., 2004. Misuse of gloves: the foundation for poor compliance with hand hygiene and potential for microbial transmission? *J. Hosp. Infect.* 57, 162–9.
- Girou, E., Legrand, P., Soing-Altrach, S., Lemire, A., Poulain, C., Allaire, A., Tkoub-Scheirlinck, L., Chai, S.H.T., Dupeyron, C., Loche, C.-M., 2006. Association between hand hygiene compliance and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prevalence in a French rehabilitation hospital. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 27, 1128–30.
- Gonzalez-Vertiz, A., Alcantar-Curiel, D., Cuauhtli, M., Daza, C., Gayosso, C., Solache, G., Horta, C., Mejia, F., Santos, J.I., Alpuche-Aranda, C., 2001. Multiresistant extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* causing an outbreak of nosocomial bloodstream infection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 22, 723–5.
- Goossens, H., Ferech, M., Vander Stichele, R., Elseviers, M., 2005. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 365, 579–587.
- Gordin, F.M., Schultz, M.E., Huber, R.A., Gill, J.A., 2005. Reduction in nosocomial transmission of

- drug-resistant bacteria after introduction of an alcohol-based handrub. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 26, 650–3.
- Gorrie, C.L., Mirčeta, M., Wick, R.R., Edwards, D.J., Thomson, N.R., Strugnell, R.A., Pratt, N.F., Garlick, J.S., Watson, K.M., Pilcher, D. V., McGloughlin, S.A., Spelman, D.W., Jenney, A.W.J., Holt, K.E., 2017. Gastrointestinal Carriage Is a Major Reservoir of *Klebsiella pneumoniae* Infection in Intensive Care Patients. *Clin. Infect. Dis.* 65, 208–215.
- Grohs, P., Podglajen, I., Guerot, E., Bellenfant, F., Caumont-Prim, A., Kac, G., Tillecovidin, B., Carbonnelle, E., Chatellier, G., Meyer, G., Fagon, J.Y., Gutmann, L., 2014. Assessment of five screening strategies for optimal detection of carriers of third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae in intensive care units using daily sampling. *Clin. Microbiol. Infect.* 20, O879-86.
- Guenthner, S.H., Hendley, J.O., Wenzel, R.P., 1987. Gram-negative bacilli as nontransient flora on the hands of hospital personnel. *J. Clin. Microbiol.* 25, 488–90.
- Guet-Revillet, H., Le Monnier, A., Breton, N., Descamps, P., Lecuyer, H., Alaabouche, I., Bureau, C., Nassif, X., Zahar, J.-R., 2012. Environmental contamination with extended-spectrum β -lactamases: Is there any difference between *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp? *Am. J. Infect. Control* 40, 845–848.
- Gurieva, T., Dautzenberg, M.J.D., Gniadkowski, M., Derde, L.P.G., Bonten, M.J.M., Bootsma, M.C.J., 2018. The Transmissibility of Antibiotic-Resistant Enterobacteriaceae in Intensive Care Units. *Clin. Infect. Dis.* 66, 489–493.
- Harris, A.D., Nemoy, L., Johnson, J.A., Martin-Carnahan, A., Smith, D.L., Standiford, H., Perencevich, E.N., 2004. Co-carriage rates of vancomycin-resistant *Enterococcus* and extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria among a cohort of intensive care unit patients: implications for an active surveillance program. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 25, 105–8.
- Haut Conseil de la santé publique, 2010. Prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination.
- Haut Conseil de la santé publique, 2013. Prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRé) 1–77.
- Hendrik, T.C., Voor In 't Holt, A.F., Vos, M.C., 2015. Clinical and Molecular Epidemiology of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella* spp.: A Systematic Review and Meta-Analyses. *PLoS One* 10, e0140754.
- Hetem, D.J., Derde, L.P.G., Empel, J., Mroczkowska, A., Orczykowska-Kotyna, M., Kozińska, A., Hryniewicz, W., Goossens, H., Bonten, M.J.M., MOSAR WP3 Study Group, 2016. Molecular epidemiology of MRSA in 13 ICUs from eight European countries. *J. Antimicrob. Chemother.* 71, 45–52.

- Hilty, M., Betsch, B.Y., Bögli-Stuber, K., Heiniger, N., Stadler, M., Küffer, M., Kronenberg, A., Rohrer, C., Aebi, S., Endimiani, A., Droz, S., Mühlemann, K., 2012. Transmission dynamics of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. *Clin. Infect. Dis.* 55, 967–75.
- Hocquet, D., Muller, A., Bertrand, X., 2016. What happens in hospitals does not stay in hospitals: antibiotic-resistant bacteria in hospital wastewater systems. *J. Hosp. Infect.* 93, 395–402.
- Huttner, B.D., Lastours, V. de, Wassenberg, M., Maharshak, N., Mauris, A., Galperine, T., Zanichelli, V., Kapel, N., Bellanger, A., Olearo, F., Duval, X., Armand-Lefevre, L., Carmeli, Y., Bonten, M., Fantin, B., Harbarth, S., Colle, L., Kloosterman, F., Bentum-Puijk, W. van, Vlooswijk, J., Andreumont, A., Hayoun, M. Ben, Canoui, E., Chabrol, A., Gamany, N., Lafaurie, M., Lefort, A., Lepeule, R., Louis, Z., Rondinaud, E., Sadou-Yaye, H., Sarfati, L., Zarrouk, V., Brossier, C., Carrez, L., Lazarevic, V., Renzi, G., Dach, E. von, Percia, S.C., Shvartz, R., Lellouche, J., 2019. A 5-day course of oral antibiotics followed by faecal transplantation to eradicate carriage of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a randomized clinical trial. *Clin. Microbiol. Infect.* 25, 830–838.
- Iredell, J., Brown, J., Tagg, K., 2016. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. *BMJ* 352, h6420.
- Jalalzai, W., Boutrot, M., Guinard, J., Guigon, A., Bret, L., Poisson, D.-M., Boulain, T., Barbier, F., 2018. Cessation of screening for intestinal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in a low-endemicity intensive care unit with universal contact precautions. *Clin. Microbiol. Infect.* 24, 429.e7-429.e12.
- Jarlier, V., Trystram, D., Brun-Buisson, C., Fournier, S., Carbonne, A., Marty, L., Andreumont, A., Arlet, G., Buu-Hoi, A., Carlet, J., Decré, D., Gottot, S., Gutmann, L., Joly-Guillou, M.-L., Legrand, P., Nicolas-Chanoine, M.-H., Soussy, C.-J., Wolf, M., Lucet, J.-C., Aggoune, M., Brückner, G., Rénier, B., 2010. Curbing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. *Arch. Intern. Med.* 170, 552–9.
- Jazmati, N., Jazmati, T., Hamprecht, A., 2017. Importance of pre-enrichment for detection of third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae (3GCREB) from rectal swabs. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 36, 1847–1851.
- Jim O’Neill, 2014. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations.
- Johnson, A.P., Weinbren, M.J., Ayling-Smith, B., Du Bois, S.K., Amyes, S.G., George, R.C., 1992. Outbreak of infection in two UK hospitals caused by a strain of *Klebsiella pneumoniae* resistant to cefotaxime and ceftazidime. *J. Hosp. Infect.* 20, 97–103.
- Kaier, K., Meyer, E., Dettenkofer, M., Frank, U., 2010. Epidemiology meets econometrics: using time-series analysis to observe the impact of bed occupancy rates on the spread of multidrug-resistant bacteria. *J. Hosp. Infect.* 76, 108–113.

- Karanika, S., Karantanos, T., Arvanitis, M., Grigoras, C., Mylonakis, E., 2016a. Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin. Infect. Dis.* 63, 310–8.
- Karanika, S., Paudel, S., Grigoras, C., Kalbasi, A., Mylonakis, E., 2016b. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 60, 4840–52.
- Kardaś-Słoma, L., Lucet, J.-C., Perozziello, A., Pelat, C., Birgand, G., Ruppé, E., Boëlle, P.-Y., Andremon, A., Yazdanpanah, Y., 2017. Universal or targeted approach to prevent the transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in intensive care units: a cost-effectiveness analysis. *BMJ Open* 7, e017402.
- Kluytmans-van den Bergh, M.F.Q., Verhulst, C., Willemsen, L.E., Verkade, E., Bonten, M.J.M., Kluytmans, J.A.J.W., 2015. Rectal Carriage of Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Hospitalized Patients: Selective Preenrichment Increases Yield of Screening. *J. Clin. Microbiol.* 53, 2709–2712.
- Knothe, H., Shah, P., Krcmery, V., Antal, M., Mitsuhashi, S., 1983. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 11, 315–7.
- Kramer, A., Schwebke, I., Kampf, G., 2006. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect. Dis.* 6, 130.
- Lazarus, B., Paterson, D.L., Mollinger, J.L., Rogers, B.A., 2015. Do Human Extraintestinal *Escherichia coli* Infections Resistant to Expanded-Spectrum Cephalosporins Originate From Food-Producing Animals? A Systematic Review. *Clin. Infect. Dis.* 60, 439–452.
- Leflon-Guibout, V., Blanco, J., Amaqdouf, K., Mora, A., Guize, L., Nicolas-Chanoine, M.-H., 2008. 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.* 46, 3900–5.
- Lemaignen, A., Armand-Lefevre, L., Birgand, G., Mabileau, G., Lolom, I., Ghodbane, W., Dilly, M.-P., Nataf, P., Lucet, J.-C., 2018. Thirteen-year experience with universal *Staphylococcus aureus* nasal decolonization prior to cardiac surgery: a quasi-experimental study. *J. Hosp. Infect.* 100, 322–328.
- Lemaignen, A., Birgand, G., Ghodhbane, W., Alkhoder, S., Lolom, I., Belorgey, S., Lescure, F.-X., Armand-Lefevre, L., Raffoul, R., Dilly, M.-P., Nataf, P., Lucet, J.C., 2015. Sternal wound infection after cardiac surgery: incidence and risk factors according to clinical presentation. *Clin. Microbiol. Infect.* 21, 674.e11–8.
- Lepointeur, M., Nérome, S., Bendjelloul, G., Monteil, C., Cottard-Boulle, B., Nion-Huang, M., Jarlier,

- V., Fournier, S., Network of Infection Control Teams of Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, 2015. Evaluation of excreta management in a large French multi-hospital institution. *J. Hosp. Infect.* 91, 346–50.
- Lepelletier, D., Berthelot, P., Lucet, J.-C., Fournier, S., Jarlier, V., Grandbastien, B., National Working Group, 2015. French recommendations for the prevention of ‘emerging extensively drug-resistant bacteria’ (eXDR) cross-transmission. *J. Hosp. Infect.* 90, 186–195.
- Lerner, A., Adler, A., Abu-Hanna, J., Cohen Percia, S., Kazma Matalon, M., Carmeli, Y., 2015. Spread of KPC-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the importance of super-spreaders and rectal KPC concentration. *Clin. Microbiol. Infect.* 21, 470.e1–7.
- Livermore, D.M., Hawkey, P.M., 2005. CTX-M: changing the face of ESBLs in the UK. *J. Antimicrob. Chemother.* 56, 451–454.
- Love, G.J., Gezon, H.M., Thompson, D.J., Rogers, K.D., Hatch, T.F., 1963. Relation of intensity of staphylococcal infection in newborn infants to contamination of nurses’ hands and surrounding environment. *Pediatrics* 32, 956–65.
- Lowe, C., Willey, B., O’Shaughnessy, A., Lee, W., Lum, M., Pike, K., Larocque, C., Dedier, H., Dales, L., Moore, C., McGeer, A., 2012. Outbreak of Extended-Spectrum β -Lactamase-producing *Klebsiella oxytoca* Infections Associated with Contaminated Handwashing Sinks. *Emerg. Infect. Dis.* 18, 1242–1247.
- Lucet, J.-C., 2006. Surgical Site Infection After Cardiac Surgery: A Simplified Surveillance Method. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 27, 1393–1396.
- Lucet, J.-C., Decré, D., Fichelle, A., Joly-Guillou, M.-L., Pernet, M., Deblangy, C., Kosmann, M.-J., Régnier, B., 1999. Control of a Prolonged Outbreak of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in a University Hospital. *Clin. Infect. Dis.* 29, 1411–1418.
- Lucet, J.-C., Paoletti, X., Lolom, I., Paugam-Burtz, C., Trouillet, J.-L., Timsit, J.-F., Deblangy, C., Andremont, A., Regnier, B., 2005. Successful long-term program for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units. *Intensive Care Med.* 31, 1051–1057.
- Madec, J.-Y., Haenni, M., Nordmann, P., Poirel, L., 2017. Extended-spectrum β -lactamase/AmpC- and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in animals: a threat for humans? *Clin. Microbiol. Infect.* 23, 826–833.
- Mammeri, H., Laurans, G., Eveillard, M., Castelain, S., Eb, F., 2001. Coexistence of SHV-4- and TEM-24-producing *Enterobacter aerogenes* strains before a large outbreak of TEM-24-producing strains in a French hospital. *J. Clin. Microbiol.* 39, 2184–90.
- Marra, A.R., Edmond, M.B., Schweizer, M.L., Ryan, G.W., Diekema, D.J., 2018. Discontinuing contact precautions for multidrug-resistant organisms: A systematic literature review and meta-analysis. *Am. J. Infect. Control* 46, 333–340.

- Maslikowska, J.A., Walker, S.A.N., Elligsen, M., Mittmann, N., Palmay, L., Daneman, N., Simor, A., 2016. Impact of infection with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* species on outcome and hospitalization costs. *J. Hosp. Infect.* 92, 33–41.
- Masse, J., Elkalioubie, A., Blazejewski, C., Ledoux, G., Wallet, F., Poissy, J., Preau, S., Nseir, S., 2017. Colonization pressure as a risk factor of ICU-acquired multidrug resistant bacteria: a prospective observational study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 36, 797–805.
- Mathers, A.J., Peirano, G., Pitout, J.D.D., 2015. The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. *Clin. Microbiol. Rev.* 28, 565–91.
- Mekontso Dessap, A., Vivier, E., Girou, E., Brun-Buisson, C., Kirsch, M., 2011. Effect of time to onset on clinical features and prognosis of post-sternotomy mediastinitis. *Clin. Microbiol. Infect.* 17, 292–299.
- Merrer, J., Santoli, F., Appéré de Vecchi, C., Tran, B., De Jonghe, B., Outin, H., 2000. “Colonization pressure” and risk of acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical intensive care unit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 21, 718–23.
- Mitchell, B.G., Dancer, S.J., Anderson, M., Dehn, E., 2015. Risk of organism acquisition from prior room occupants: a systematic review and meta-analysis. *J. Hosp. Infect.* 91, 211–7.
- Morgan, D.J., Diekema, D.J., Sepkowitz, K., Perencevich, E.N., 2009. Adverse outcomes associated with contact precautions: A review of the literature. *Am. J. Infect. Control* 37, 85–93.
- Muller, A., Mauny, F., Bertin, M., Cornette, C., Lopez-Lozano, J., Viel, J., Talon, D., Bertrand, X., 2003. Relationship between spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in a French university hospital. *Clin. Infect. Dis.* 36, 971–8.
- Mutters, N.T., Günther, F., Frank, U., Mischnik, A., 2016. Costs and possible benefits of a two-tier infection control management strategy consisting of active screening for multidrug-resistant organisms and tailored control measures. *J. Hosp. Infect.* 93, 191–196.
- N’Guyen, T.T.H., Bourigault, C., Guillet, V., Buttes, A.-C.G. des, Montassier, E., Batard, E., Birgand, G., Lepelletier, D., 2019. Association between excreta management and incidence of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: role of healthcare workers’ knowledge and practices. *J. Hosp. Infect.* 102, 31–36.
- Nashef, S.A., Roques, F., Michel, P., Gauducheau, E., Lemeshow, S., Salamon, R., 1999. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 16, 9–13.
- Nicolas-Chanoine, M.-H., Bertrand, X., Madec, J.-Y., 2014. *Escherichia coli* ST131, an intriguing clonal group. *Clin. Microbiol. Rev.* 27, 543–74.
- Nicolas-Chanoine, M.-H., Gruson, C., Bialek-Davenet, S., Bertrand, X., Thomas-Jean, F., Bert, F., Moyat, M., Meiller, E., Marcon, E., Danchin, N., Noussair, L., Moreau, R., Leflon-Guibout, V.,

2013. 10-Fold increase (2006-11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum - lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. *J. Antimicrob. Chemother.* 68, 562–568.
- Nicolas-Chanoine, M.-H., Jarlier, V., Robert, J., Arlet, G., Drieux, L., Leflon-Guibout, V., Laouénan, C., Larroque, B., Caro, V., Mentré, F., the study Group Coli B, 2012. Patient's origin and lifestyle associated with CTX-M-producing *Escherichia coli*: a case-control-control study. *PLoS One* 7, e30498.
- Nseir, S., Blazejewski, C., Lubret, R., Wallet, F., Courcol, R., Durocher, A., 2011. Risk of acquiring multidrug-resistant Gram-negative bacilli from prior room occupants in the intensive care unit. *Clin. Microbiol. Infect.* 17, 1201–1208.
- Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA), 2018. Rapport d'activité 2017 / Annual Report 2017.
- Otter, J.A., Natale, A., Batra, R., Tosas Auguet, O., Dyakova, E., Goldenberg, S.D., Edgeworth, J.D., 2019. Individual- and community-level risk factors for ESBL Enterobacteriaceae colonization identified by universal admission screening in London. *Clin. Microbiol. Infect.*
- Paltansing, S., Vlot, J.A., Kraakman, M.E.M., Mesman, R., Bruijning, M.L., Bernards, A.T., Visser, L.G., Veldkamp, K.E., 2013. Extended-Spectrum β -Lactamase-producing Enterobacteriaceae among Travelers from the Netherlands. *Emerg. Infect. Dis.* 19, 1206–1213.
- Pamer, E.G., 2016. Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens. *Science* 352, 535–8.
- Passaretti, C.L., Otter, J.A., Reich, N.G., Myers, J., Shepard, J., Ross, T., Carroll, K.C., Lipsett, P., Perl, T.M., 2013. An evaluation of environmental decontamination with hydrogen peroxide vapor for reducing the risk of patient acquisition of multidrug-resistant organisms. *Clin. Infect. Dis.* 56, 27–35.
- Paterson, D.L., Bonomo, R.A., 2005. Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update. *Clin. Microbiol. Rev.* 18, 657–686.
- Pilmis, B., Cattoir, V., Lecoindre, D., Limelette, A., Grall, I., Mizrahi, A., Marcade, G., Poilane, I., Guillard, T., Bourgeois Nicolaos, N., Zahar, J.-R., Le Monnier, A., 2018. Carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in French hospitals: the PORTABLE study. *J. Hosp. Infect.* 98, 247–252.
- Pittet, D., Hugonnet, S., Harbarth, S., Mouroug, P., Sauvan, V., Touveneau, S., Perneger, T. V., 2000. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection Control Programme. *Lancet* 356, 1307–12.
- Platteel, T.N., Leverstein-van Hall, M.A., Cohen Stuart, J.W., Thijsen, S.F.T., Mascini, E.M., van Hees, B.C., Scharringa, J., Fluit, A.C., Bonten, M.J.M., 2015. Predicting carriage with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria at hospital admission: a cross-sectional study.

- Clin. Microbiol. Infect. 21, 141–6.
- Razazi, K., Derde, L.P.G., Verachten, M., Legrand, P., Lesprit, P., Brun-Buisson, C., 2012. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 38, 1769–1778.
- Renaudin, L., Llorens, M., Goetz, C., Gette, S., Citro, V., Poulain, S., Vanson, M.-L., Sellies, J., 2017. Impact of Discontinuing Contact Precautions for MRSA and ESBLE in an Intensive Care Unit: A Prospective Noninferiority Before and After Study. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 38, 1342–1350.
- Repešé, X., Artiguenave, M., Paktoris-Papine, S., Espinasse, F., Dinh, A., Charron, C., El Sayed, F., Geri, G., Vieillard-Baron, A., 2017. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in an intensive care unit with no single rooms. *Ann. Intensive Care* 7, 73.
- Rieg, S., Küpper, M.F., de With, K., Serr, A., Bohnert, J.A., Kern, W. V., 2015. Intestinal decolonization of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBL): a retrospective observational study in patients at risk for infection and a brief review of the literature. *BMC Infect. Dis.* 15, 475.
- Robin, F., Beyrouthy, R., Bonacorsi, S., Aissa, N., Bret, L., Brieu, N., Cattoir, V., Chapuis, A., Chardon, H., Degand, N., Doucet-Populaire, F., Dubois, V., Fortineau, N., Grillon, A., Lanotte, P., Leyssene, D., Patry, I., Podglajen, I., Recule, C., Ros, A., Colomb-Cotin, M., Ponties, V., Ploy, M.C., Bonnet, R., 2017. Inventory of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in France as Assessed by a Multicenter Study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 61, e01911-16.
- Rodrigues, C., Machado, E., Ramos, H., Peixe, L., Novais, Â., 2014. Expansion of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* in hospitalized patients: a successful story of international clones (ST15, ST147, ST336) and epidemic plasmids (IncR, IncFIIK). *Int. J. Med. Microbiol.* 304, 1100–8.
- Rodríguez-Baño, J., Navarro, M.D., Romero, L., Muniain, M.A., Cueto, M. de, Gálvez, J., Perea, E.J., Pascual, A., 2008. Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Infect.* 14, 180–3.
- Roth, J.A., Hornung-Winter, C., Radicke, I., Hug, B.L., Biedert, M., Abshagen, C., Battegay, M., Widmer, A.F., 2018. Direct Costs of a Contact Isolation Day: A Prospective Cost Analysis at a Swiss University Hospital. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 39, 101–103.
- Ruppé, E., Andremont, A., 2013. Causes, consequences, and perspectives in the variations of intestinal density of colonization of multidrug-resistant enterobacteria. *Front. Microbiol.* 4, 129.
- Ruppé, E., Armand-Lefèvre, L., Estellat, C., Consigny, P.-H., El Mniai, A., Boussadia, Y., Goujon, C., Ralaimazava, P., Campa, P., Girard, P.-M., Wyplosz, B., Vittecoq, D., Bouchaud, O., Le Loup, G., Pialoux, G., Perrier, M., Wieder, I., Moussa, N., Esposito-Farèse, M., Hoffmann, I., Coignard, B.,

- Lucet, J.-C., Andremont, A., Matheron, S., 2015. High Rate of Acquisition but Short Duration of Carriage of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae After Travel to the Tropics. *Clin. Infect. Dis.* 61, 593–600.
- Ruppé, E., Lixandru, B., Cojocaru, R., Büke, C., Paramythiotou, E., Angebault, C., Visseaux, C., Djuikoue, I., Erdem, E., Burduniuc, O., El Mniai, A., Marcel, C., Perrier, M., Kesteman, T., Clermont, O., Denamur, E., Armand-Lefèvre, L., Andremont, A., Ruppe, E., Lixandru, B., Cojocaru, R., Buke, C., Paramythiotou, E., Angebault, C., Visseaux, C., Djuikoue, I., Erdem, E., Burduniuc, O., El Mniai, A., Marcel, C., Perrier, M., Kesteman, T., Clermont, O., Denamur, E., Armand-Lefevre, L., Andremont, A., 2013. Relative fecal abundance of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains and their occurrence in urinary tract infections in women. *Antimicrob. Agents Chemother.* 57, 4512–7.
- Santé Publique France, 2015. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Institut de veille sanitaire.
- Santé Publique France, 2018a. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2017.
- Santé Publique France, 2018b. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France.
- Santé Publique France, 2018c. Episodes impliquant des EPC en France. Situation épidémiologique du 31 décembre 2016.
- Schwaber, M.J., Carmeli, Y., 2007. 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.* 60, 913–20.
- Septimus, E., Weinstein, R.A., Perl, T.M., Goldmann, D.A., Yokoe, D.S., 2014. Approaches for Preventing Healthcare-Associated Infections: Go Long or Go Wide? *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 35, 797–801.
- Septimus, E.J., Schweizer, M.L., 2016. Decolonization in Prevention of Health Care-Associated Infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 29, 201–222.
- Si, D., Rajmohan, M., Lakhan, P., Marquess, J., Coulter, C., Paterson, D., 2014. Surgical site infections following coronary artery bypass graft procedures: 10 years of surveillance data. *BMC Infect. Dis.* 14, 318.
- Siegel, J.D., Rhinehart, E., Jackson, M., Chiarello, L., Health Care Infection Control Practices Advisory Committee, 2007. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am. J. Infect. Control* 35, S65-164.
- Société Française d'hygiène Hospitalière, 2017. Actulisation des précautions standard.
- Société Française d'Hygiène Hospitalière, 2009. Prévention de la transmission croisée : précautions

complémentaires contact.

- Sroka, S., Gastmeier, P., Meyer, E., 2010. Impact of alcohol hand-rub use on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an analysis of the literature. *J. Hosp. Infect.* 74, 204–211.
- Starlander, G., Melhus, Å., 2012. Minor outbreak of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in an intensive care unit due to a contaminated sink. *J. Hosp. Infect.* 82, 122–124.
- Stewardson, A., Allignol, A., Beyersmann, J., Graves, N., Schumacher, M., Meyer, R., Tacconelli, E., De Angelis, G., Farina, C., Pezzoli, F., Bertrand, X., Gbaguidi-Haore, H., Edgeworth, J., Tosas, O., Martinez, J., Ayala-Blanco, M., Pan, A., Zoncada, A., Marwick, C., Nathwani, D., Seifert, H., Hos, N., Hagel, S., Pletz, M., Harbarth, S., the TIMBER Study Group, 2016. The health and economic burden of bloodstream infections caused by antimicrobial-susceptible and non-susceptible Enterobacteriaceae and *Staphylococcus aureus* in European hospitals, 2010 and 2011: a multicentre retrospective cohort study. *Euro Surveill.* 21, 1–12.
- Tacconelli, E., Cataldo, M.A., Dancer, S.J., De Angelis, G., Falcone, M., Frank, U., Kahlmeter, G., Pan, A., Petrosillo, N., Rodríguez-Baño, J., Singh, N., Venditti, M., Yokoe, D.S., Cookson, B., 2014. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 20, 1–55.
- Tacconelli, E., Cataldo, M.A., Paul, M., Leibovici, L., Kluytmans, J., Schröder, W., Foschi, F., De Angelis, G., De Waure, C., Cadeddu, C., Mutters, N.T., Gastmeier, P., Cookson, B., 2016. STROBE-AMS: recommendations to optimise reporting of epidemiological studies on antimicrobial resistance and informing improvement in antimicrobial stewardship. *BMJ Open* 6, e010134.
- Tacconelli, E., De Angelis, G., Cataldo, M.A., Pozzi, E., Cauda, R., 2008. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 61, 26–38.
- Tamma, P.D., Rodriguez-Bano, J., 2017. The Use of Noncarbapenem β -Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum β -Lactamase Infections. *Clin. Infect. Dis.* 64, 972–980.
- Teerawattanapong, N., Kengkla, K., Dilokthornsakul, P., Saokaew, S., Apisarnthanarak, A., Chaiyakunapruk, N., 2017. Prevention and Control of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in Adult Intensive Care Units: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 64, S51–S60.
- Teillant, A., Gandra, S., Barter, D., Morgan, D.J., Laxminarayan, R., 2015. Potential burden of antibiotic resistance on surgery and cancer chemotherapy antibiotic prophylaxis in the USA: a literature review and modelling study. *Lancet Infect. Dis.* 15, 1429–1437.
- Thiébaud, A.C.M., Arlet, G., Andreumont, A., Papy, E., Sollet, J.-P., Bernède-Bauduin, C., Guillemot, D.,

- Schlemmer, B., 2012. Variability of intestinal colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae and antibiotic use in intensive care units. *J. Antimicrob. Chemother.* 67, 1525–36.
- Tschudin-Sutter, Sarah, Frei, R., Dangel, M., Stranden, A., Widmer, A.F., 2012. Sites of Colonization with Extended-Spectrum β -Lactamases (ESBL)-Producing Enterobacteriaceae: The Rationale for Screening. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 33, 1170–1171.
- Tschudin-Sutter, S., Frei, R., Dangel, M., Stranden, A., Widmer, A.F., 2012. Rate of Transmission of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Without Contact Isolation. *Clin. Infect. Dis.* 55, 1505–1511.
- Tschudin-Sutter, S., Frei, R., Schwahn, F., Tomic, M., Conzelmann, M., Stranden, A., Widmer, A.F., 2016. Prospective Validation of Cessation of Contact Precautions for Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *Emerg. Infect. Dis.* 22, 1094–7.
- Tschudin-Sutter, S., Lucet, J.-C., Mutters, N.T., Tacconelli, E., Zahar, J.R., Harbarth, S., 2017. Contact Precautions for Preventing Nosocomial Transmission of Extended-Spectrum β Lactamase–Producing *Escherichia coli*: A Point/Counterpoint Review. *Clin. Infect. Dis.* 65, 342–347.
- van Duijkeren, E., Wielders, C.C.H., Dierikx, C.M., van Hoek, A.H.A.M., Hengeveld, P., Veenman, C., Florijn, A., Lotterman, A., Smit, L.A.M., van Dissel, J.T., Maassen, C.B.M., de Greeff, S.C., 2018. Long-term Carriage of Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in the General Population in The Netherlands. *Clin. Infect. Dis.* 66, 1368–1376.
- van Prehn, J., Kaiser, A.M., van der Werff, S.D., van Mansfeld, R., Vandenbroucke-Grauls, C.M.J.E., 2018. Colonization sites in carriers of ESBL-producing Gram-negative bacteria. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 7, 52.
- van Rijen, M., Bonten, M., Wenzel, R., Kluytmans, J., 2008. Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD006216.
- Vandenbroucke, J.P., Elm, E. Von, Altman, D.G., Gøtzsche, P.C., Mulrow, C.D., Pocock, S.J., Poole, C., Schlesselman, J.J., Egger, M., 2007. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Ann. Intern. Med.* 147, 163–194.
- Vardakas, K.Z., Tansarli, G.S., Rafailidis, P.I., Falagas, M.E., 2012. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 67, 2793–2803.
- Venier, A.G., Zaro-Goni, D., Pefau, M., Hauray, J., Nunes, J., Cadot, C., Ribes, F., Lasheras, A., Parneix, P., 2009. Performance of hand hygiene in 214 healthcare facilities in South-Western France. *J. Hosp. Infect.* 71, 280–2.

- Vodovar, D., Marcadé, G., Rousseau, H., Raskine, L., Vicaut, E., Deye, N., Baud, F.J., Mégarbane, B., 2014. Predictive factors for extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae causing infection among intensive care unit patients with prior colonization. *Infection* 42, 743–8.
- Wassenberg, M.W.M., Severs, D., Bonten, M.J.M., 2010. Psychological impact of short-term isolation measures in hospitalised patients. *J. Hosp. Infect.* 75, 124–7.
- Willemsen, I., Oome, S., Verhulst, C., Pettersson, A., Verduin, K., Kluytmans, J., 2015. Trends in Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) Producing Enterobacteriaceae and ESBL Genes in a Dutch Teaching Hospital, Measured in 5 Yearly Point Prevalence Surveys (2010-2014). *PLoS One* 10, e0141765.
- Woerther, P.-L., Burdet, C., Chachaty, E., Andremont, A., 2013. Trends in Human Fecal Carriage of Extended-Spectrum β -Lactamases in the Community: Toward the Globalization of CTX-M. *Clin. Microbiol. Rev.* 26, 744–758.
- World Health Organization, 2009. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health.
- Wyres, K.L., Hawkey, J., Hetland, M.A.K., Fostervold, A., Wick, R.R., Judd, L.M., Hamidian, M., Howden, B.P., Löhr, I.H., Holt, K.E., 2019. Emergence and rapid global dissemination of CTX-M-15-associated *Klebsiella pneumoniae* strain ST307. *J. Antimicrob. Chemother.* 74, 577–581.
- Zahar, J.-R., Blot, S., Nordmann, P., Martischang, R., Timsit, J.-F., Harbarth, S., Barbier, F., 2019. Screening for intestinal carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in critically ill patients: expected benefits and evidence-based controversies. *Clin. Infect. Dis.* 68, 2125–2130.
- Zahar, J.-R., Lortholary, O., Martin, C., Potel, G., Plesiat, P., Nordmann, P., 2009. Addressing the challenge of extended-spectrum beta-lactamases. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 10, 172–80.
- Zahar, J.-R., Poirel, L., Dupont, C., Fortineau, N., Nassif, X., Nordmann, P., 2015. About the usefulness of contact precautions for carriers of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *BMC Infect. Dis.* 15, 512.
- Zahar, J.R., Garrouste-Orgeas, M., Vesin, A., Schwebel, C., Bonadona, A., Philippart, F., Ara-Somohano, C., Misset, B., Timsit, J.F., 2013. Impact of contact isolation for multidrug-resistant organisms on the occurrence of medical errors and adverse events. *Intensive Care Med.* 39, 2153–60.