

BACTÉRIES HAUTEMENT RÉSISTANTES (BHR): QUELLES CONSÉQUENCES POUR L'ANESTHÉSISTE-RÉANIMATEUR ?

Samy Figueiredo, Pierre-Etienne Leblanc

Département d'Anesthésie et de Réanimation. Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France. Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud. E-mail : samy.figueiredo@aphp.fr

INTRODUCTION

L'émergence de la résistance aux antibiotiques (ATB) est un enjeu majeur de santé publique à l'échelle internationale [1]. Des souches de bactéries multi- ou hautement résistantes (BMR ou BHR) sont décrites de manière croissante à travers le monde alors que, dans le même temps, très peu de nouvelles molécules antibiotiques sont développées et disponibles. Après plusieurs décennies d'efficacité des ATB dans le traitement d'infections bactériennes autrefois mortelles, le profil de résistance de certaines bactéries, en particulier celui des BHR émergentes (BHR_e), conduit parfois à des impasses thérapeutiques. Ceci conduit certains auteurs à parler actuellement du début de l'« ère post-antibiotique » [1]. Cette diffusion de la résistance bactérienne ne se limite plus aux hôpitaux et établissements de soins comme il y a quelques décennies, mais est décrite aussi de manière importante dans le domaine communautaire. Le médecin anesthésiste-réanimateur, du fait de ses interactions avec tous les différents professionnels de santé et tous les différents types de patients (de l'ambulatoire à la réanimation), est souvent au cœur de la prise en charge des patients porteurs de BHR (prouvés ou suspectés) : en consultation d'anesthésie, au bloc opératoire ou en réanimation. Afin de comprendre quelles sont les conséquences de la présence de ces BHR sur la pratique clinique de l'anesthésiste-réanimateur, il convient de rappeler ce que sont précisément ces BHR, quelle est leur épidémiologie et quelles sont les implications de cette « haute résistance aux ATB » pour la bactérie et pour le patient qui en est porteur.

1. BHR_e, BHR, BMR : DE QUOI PARLONS-NOUS ?

Devant la grande diversité des définitions existant dans la littérature, un panel d'experts international et notamment européen a récemment proposé les définitions suivantes concernant la résistance bactérienne aux antibiotiques [2] :

- « multidrug-resistant » = MDR : résistance acquise à plus de 1 molécule appartenant à plus de 3 familles différentes d'ATB.
- « extensively drug-resistant » = XDR : résistance acquise à plus de 1 molécule appartenant à toutes les familles d'ATB sauf 1 ou 2.
- « pandrug-resistant » = PDR : résistance acquise à tous les agents de toutes les familles d'ATB.

Les terminologies BMR et BHR peuvent donc correspondre à une traduction de MDR et XDR, respectivement [3].

Les bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) sont définies comme des bactéries ayant les caractéristiques suivantes [3] :

- Commensales du tube digestif.
- Résistantes à de nombreux antibiotiques.
- Mécanismes de résistance transférables entre bactéries.
- Émergentes selon l'épidémiologie connue, c'est-à-dire n'ayant diffusé que sur des modes sporadiques ou épidémiques limités.

En pratique, depuis 2009, les BHRe correspondent aux Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) et à *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides (ERG).

Les BHRe ne correspondent donc pas, stricto sensu, aux :

- *Acinetobacter baumannii* ou *Pseudomonas aeruginosa*, quelle que soit leur multi-résistance aux antibiotiques : bactéries saprophytes, non commensales du tube digestif, peu de risque de diffusion communautaire, diffusion hospitalière principalement dans les services à risque (réanimation,...).
- Autres bacilles à Gram négatif (BGN) résistants aux carbapénèmes sans production de carbapénémases.
- BMR telles que *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et sensible aux glycopeptides ou les entérobactéries produisant des β -lactamases à spectre étendu (EBLSE).
- *Enterococcus faecalis* résistant aux glycopeptides (rarement impliqué dans les épidémies et devant être géré comme une BMR).

2. EPIDÉMIOLOGIE DES BHRe

En France, l'Institut national de veille sanitaire (InVS) dresse de manière régulière la situation épidémiologique en rapport avec les EPC depuis le premier épisode qui lui a été signalé en 2004 [4]. Jusqu'en septembre 2015 (dernier point disponible), un total de 2 026 épisodes (3 417 patients infectés ou colonisés à EPC, de 1 à 187 cas recensés par épisode) avaient été signalés à l'InVS de ce type ont été signalés par les établissements de santé et/ou le Centre National de Référence (CNR) Résistance aux antibiotiques ou d'autres laboratoires experts. Il est important de noter que depuis septembre 2014 et jusqu'à aujourd'hui, le nombre de signalements est reparti à la hausse, et notamment depuis la fin de l'été 2015. Si des biais de signalement ne peuvent être exclus, la progression du nombre d'épisodes signalés sur les trois dernières années est très nette (Figure 1).

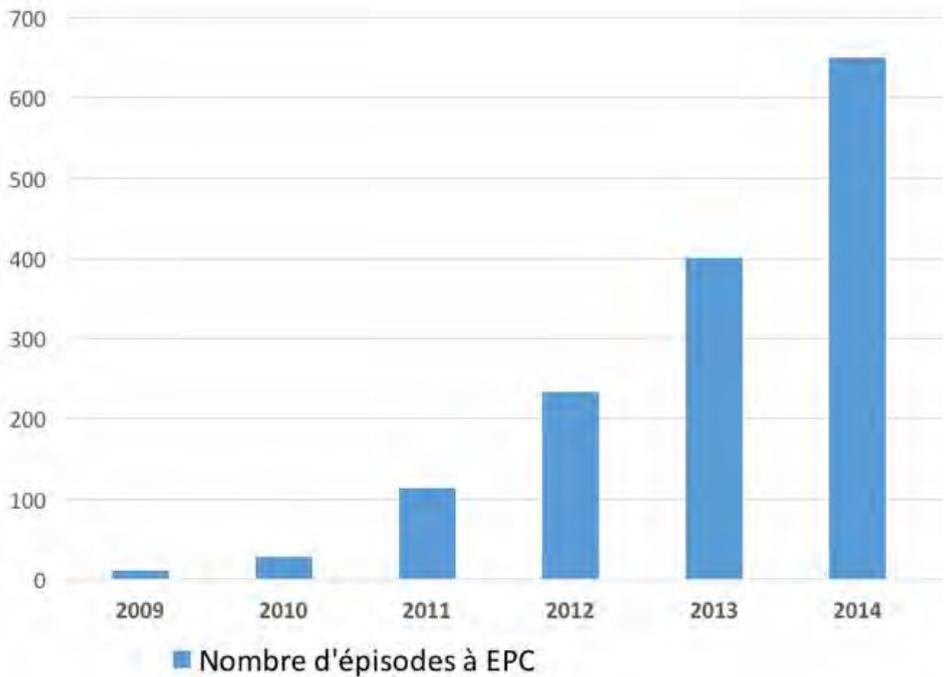


Figure 1 : Nombre d'épisodes impliquant des EPC en France déclarés par l'InVS. (D'après [4]).

Dans la majorité des épisodes (84 %), seule une bactérie est impliquée. L'espèce *Klebsiella pneumoniae* est impliquée dans 59 % des épisodes et *Escherichia coli* dans 34 % des épisodes.

Les mécanismes OXA-48 et OXA-48 like sont les plus fréquents et sont retrouvés dans 78 % des épisodes, plus rarement NDM et KPC.

Un lien avec un pays étranger a été rapporté pour 978 épisodes (48 %), mais ce pourcentage peut avoir été sous-estimé étant donné le nombre d'épisodes où ces informations ne sont pas rapportées. Au total, 692 (20 %) patients étaient infectés et 2 679 (80 %) colonisés. Entre 2013 et 2015, les infections à EPC décrites sur cette période ($n = 382$) étaient principalement des infections urinaires (46 %), des bactériémies (23 %) ou des pneumopathies (15 %). Sur la période 2013-2015, les colonisations à EPC décrites ($n = 1\,320$) étaient principalement digestives (77 %). Des cas secondaires ont été rapportés dans 242 (12 %) épisodes.

La situation de la France peut être comparée à celle d'autres pays grâce notamment aux données du réseau EARS-Net qui rassemble les données de résistance aux antibiotiques de souches isolées d'infections invasives (bactériémies, méningites). Selon les données de ce réseau, la proportion de souches résistantes aux carbapénèmes était stable et $< 1\%$ en 2013 en France pour *K. pneumoniae* et pour *E. coli*. En comparaison, cette proportion pour *K. pneumoniae* était en forte augmentation en Grèce (59 %) et en Italie (34 %) où ces souches sont devenues endémiques et responsables fréquemment d'infections invasives. Il est important de noter que l'évolution de la résistance peut être très rapide, comme en témoigne l'augmentation de la résistance aux carbapénèmes chez *K. pneumoniae* en Italie, passée de 1 % en 2009 à 27 % en 2011 [5].

L'émergence des ERG semble à ce jour contrôlée en France puisque le pourcentage de résistance dans l'espèce est stable autour de 1 % depuis 2007 [5].

3. RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES: QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES POUR LA BACTÉRIE ?

Une conception classique de l'interaction entre virulence et résistance stipule que le maintien de la capacité à résister aux antibiotiques présente un coût énergétique important pour la bactérie (« fitness cost »). En présence d'une pression de sélection importante, notamment par des ATB, la balance coût/bénéfice serait donc en faveur du maintien du mécanisme de résistance et favoriserait donc le phénotype résistant de la bactérie ; lorsque cette pression de sélection disparaît, cette balance deviendrait défavorable au maintien de la résistance. Ceci a principalement été montré par la mise en évidence de capacités de multiplication supérieure de bactéries au phénotype sauvage par rapport aux mêmes bactéries de phénotype résistant. Il est important de noter que ces expériences étaient réalisées sous des conditions riches en nutriments. Cette conception classique est actuellement remise en cause. En effet, certains auteurs émettent l'hypothèse que la résistance aux ATB offre un avantage en termes de survie bactérienne dans des conditions « hostiles » pour la bactérie (à l'hôpital et notamment en unité de soins intensifs). La bactérie résistante peut notamment utiliser les nutriments libérés par la lyse des bactéries sensibles [6]. De plus, le surcoût énergétique de la résistance bactérienne peut être rapidement et efficacement contrebalancé par des mutations compensatrices [7]. Cette nouvelle conception pourrait expliquer le succès des BHR, et notamment de certains clones, à persister et à disséminer.

4. RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES: QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES POUR LE PATIENT ?

Pour le patient, la conséquence la plus importante de la présence d'une BMR, a fortiori d'une BHR, est l'augmentation du risque de traitement ATB inapproprié, qui est constamment associé à un devenir défavorable du patient, notamment à une augmentation de la mortalité (risque de mortalité hospitalière 2 à 4 fois plus élevé par rapport à un traitement ATB initial approprié) [8-11].

Ainsi, dans une étude rétrospective, monocentrique, sur plus de 1 000 patients ayant présenté une bactériémie à BGN (associée à un sepsis sévère ou choc septique), l'absence d'ATB initial empirique efficace (définie par l'administration d'au moins un ATB actif in vitro dans les 24 heures qui suivaient l'hémoculture) était le facteur prédictif de mortalité hospitalière le plus fort (Odds Ratio ajusté de 4 (95 % IC = 3 - 5, $P < 0,001$)). Le facteur prédictif d'ATB initial empirique inefficace le plus fort était le caractère multirésistant du germe responsable du sepsis (OR ajusté de 13 (95 % IC = 7 - 24, $P < 0,001$)) [12].

Afin de s'affranchir du problème de l'antibiothérapie initiale inefficace et de tenter d'isoler uniquement l'effet du caractère multirésistant du germe, la même équipe s'est intéressée à l'impact du statut de BMR sur le devenir des patients pour lesquels l'ATB initiale était adaptée (au moins un ATB efficace dans les 12 heures qui suivent le prélèvement de l'hémoculture) [13]. Dans cette étude rétrospective, monocentrique, sur 510 patients de réanimation ayant présenté une bactériémie à *Enterobacteriaceae*, la sévérité du sepsis était un important facteur prédictif de mortalité à 30 jours alors que le statut BMR n'avait pas d'impact sur le devenir des

patients. A partir de ces 2 études, il semble qu'une BMR ou BHR aurait un impact sur le devenir des patients principalement par une diminution de la probabilité d'avoir une ATB initiale efficace.

De manière peu rassurante, il semblerait que la réadaptation secondaire de l'antibiothérapie, une fois les résultats microbiologiques obtenus, ne permet pas de contrebalancer cette perte de chance initiale [14].

Une des limites de ces études réside dans le fait que seules les caractéristiques de « résistance » étaient analysées. Or, comme nous l'avons vu plus haut, les caractéristiques de « virulence » du germe sont au moins aussi importantes à prendre en compte pour analyser l'impact d'un germe sur le devenir d'un patient.

Concernant plus spécifiquement les BHRé, l'impact de la colonisation à EPC a été étudié dans l'analyse post-hoc d'une étude internationale [15]. Un total de 1 007 patients admis dans 2 réanimations en Grèce ont été inclus dans l'étude : 3,6 % étaient colonisés à CPE dès l'admission et 9,5 % ont acquis cette colonisation en réanimation. Après analyse multivariée et ajustement avec d'éventuels facteurs confondants, les auteurs concluaient que les patients colonisés à CPE avaient un risque 1,8 fois plus élevé de décéder en réanimation par rapport aux patients non colonisés à CPE, essentiellement du fait d'un allongement de la durée de séjour.

Le risque de mortalité associé aux infections à CPE peut atteindre jusqu'à 58 % des patients infectés [16], dépendant notamment des modalités de l'antibiothérapie curative très difficile chez ces patients.

Enfin, les conséquences des mesures prises dès la mise en évidence ou la suspicion de portage de BHRé chez un patient (signalement, isolement, personnel dédié, charge de travail, limitation de la présence au contact du patient voire de certains examens complémentaires, etc...) sont probablement importantes et encore trop peu étudiées.

5. BHRé : QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES SANITAIRES ET ÉCONOMIQUES ?

Le surcoût lié à la prise en charge des BHRé a été estimé par une étude dont les résultats ont été présentés lors de la 35^{ème} réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse (RICAI) en décembre 2015 [17]. Il s'agissait d'un recueil prospectif de toutes les alertes BHRé dans les 39 établissements de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) en 2014 prenant en compte de nombreuses données (nombre de patients contacts, nombre d'examens réalisés, nombre de journées de précautions contact, les surcoûts liés au renforcement en personnel, la perte de recettes liée à la fermeture de lits...), même si certaines manquaient (surcoût lié à l'allongement du séjour, recettes associées à la modification du codage...). En 2014, 220 alertes ont été renseignées à l'AP-HP : 184 EPC et 36 ERV. Parmi celles-ci, 12 étaient des épidémies (impliquant 1 à 8 cas secondaires). Ces alertes ont entraîné la prise en charge de 243 porteurs et de 4 670 contacts. Le surcoût total s'est élevé à 2,8 millions d'euros (de 2 500 euros pour un porteur unique à 48 300 euros pour une épidémie). Les dépenses en personnel occupaient la première position. Les conditions de prise en charge initiale du patient index influençaient significativement le risque épidémique et donc le surcoût.

Ces études rappellent l'enjeu sanitaire et économique de l'importation des BHRé à l'hôpital, et soulèvent la question de la pertinence d'un dépistage des

patients hospitalisés dans les suites d'un simple séjour à l'étranger. Cette option n'avait pas été retenue en 2013, mais pourrait être rediscutée.

6. BHRé : QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES PRATIQUES POUR L'ANESTHÉSISTE-RÉANIMATEUR ?

6.1. DANS UN 1^{ER} TEMPS, LES MÊMES CONSÉQUENCES QUE POUR TOUT ACTEUR DE SOINS : PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION CROISÉE DES BACTÉRIES

Le médecin anesthésiste-réanimateur, du fait de ses très nombreuses interactions avec les différents professionnels de santé (chirurgiens, médecins, endoscopistes, radiologues interventionnels, microbiologistes, hygiénistes), est souvent au cœur de la prise en charge des patients porteurs de BHRé (prouvés ou suspectés). Il est même fréquemment la personne la plus impliquée et l'initiateur de la procédure de prise en charge.

Toutes les mesures de prévention de la transmission croisée des bactéries, en particulier les BHRé, s'appliquent à l'anesthésiste-réanimateur comme à tout acteur de soins. En 2013, le Haut Conseil de la santé publique a justement élaboré un guide actualisant et harmonisant l'ensemble des recommandations existantes concernant la prévention de la transmission croisée des bactéries, notamment les BHRé [3]. Il n'est, ici, ni souhaitable ni réalisable de reprendre ces recommandations dans leur détail, mais il semble intéressant d'en rappeler les grands messages. En préambule, il est important de noter que l'analyse de la littérature ayant abouti à ces recommandations n'a pu se faire selon la méthode GRADE compte tenu de la faiblesse du niveau de preuve des études publiées.

Les 3 niveaux de précautions à appliquer pour maîtriser le risque de diffusion des micro-organismes sont rappelés :

- Précautions standard (PS) d'hygiène : à appliquer systématiquement pour tout patient, quels que soient son statut infectieux et le lieu de sa prise en charge. Il s'agit essentiellement de l'hygiène des mains (solutés hydro-alcooliques), de la limitation du port de gants à l'exposition aux liquides biologiques, aux muqueuses et en cas de peau lésée chez le professionnel de santé et de la gestion des excréta.
- Précautions complémentaires (PC) d'hygiène : en cas de mise en évidence de BMR (SARM, EBLSE, *A. baumannii* résistant à l'imipénème) ou de pathologie infectieuse contagieuse (infections à *Clostridium difficile*, coqueluche, tuberculose respiratoire, rougeole, etc.). Il s'agit majoritairement de PC de type contact (PCC) : chambre seule et signalisation, gants, tablier. Elles peuvent être complétées par des mesures PC de type « gouttelettes » ou « air ».
- Précautions spécifiques de type « BHRé » : en cas de BHRé ou d'épidémie d'autre BMR non maîtrisée. Brièvement, il s'agit de la stratégie dite « search and isolate » qui comporte : (1) l'identification des patients à risque et leur dépistage (écouvillons rectaux) à la recherche du portage digestif de BHRé, (2) l'application des PCC avec un très haut niveau de respect et (3) une organisation spécifique des soins : personnel paramédical dédié et/ou regroupement géographique des patients concernés. Les critères de repérage des patients à haut risque de BHRé sont : (1) antécédent d'hospitalisation à l'étranger dans les 12 derniers mois, (2) rapatriement sanitaire, (3) antécédent de portage d'une BHRé ou (4) patient « contact » de patient BHRé.

Toutes ces mesures augmentent considérablement la charge en soins. Il n'y a pas d'étude randomisée contrôlée évaluant l'efficacité de ces mesures mais celle-ci a été observée dans de nombreuses études observationnelles qui concernaient plus souvent les ERG [18-20] que les EPC [21, 22].

Dans une étude récente, Birgand et al. ont analysé la prévalence du portage de BHRé et de *A. baumannii* résistant à l'imipénème (ABRI) chez les patients rapatriés ou ayant été hospitalisés dans les 12 derniers mois à l'étranger et admis à l'Hôpital Bichat (APHP) pendant l'année 2012 [23]. Sur 132 patients, 15 (11 %) étaient porteurs de ces BHR (9 EPC, 6 ERG et 9 ABRI). Une antibiothérapie à l'admission du patient était plus fréquemment présente chez ces 15 patients porteurs de BHR. Il est important de noter que 63 patients (48 %) étaient aussi porteurs de BMR (SARM et EBLSE). Sur les 15 cas de BHR, 4 ont été à l'origine de cas secondaires ; 3 de ces 4 cas impliquaient un ABRI, suggérant une plus grande capacité de ce germe à disséminer. Malheureusement, aucune donnée sur d'éventuelles infections à ces BHRs, au-delà du simple portage, n'était fournie dans cet article.

6.2. TRAVAIL EN COORDINATION AVEC L'ÉQUIPE OPÉRATIONNELLE D'HYGIÈNE (EOH) ET LE MICROBIOLOGISTE

L'efficacité des mesures de prévention de la transmission croisée nécessite une communication optimale entre les professionnels assurant la prise en charge clinique du malade (souvent l'anesthésiste-réanimateur), l'EOH et le microbiologiste : chaque spécialiste apportant sa compétence tout en restant attentif aux questions et éventuelles difficultés rencontrées par les autres.

Le microbiologiste sera en charge de l'identification de la BHRé : culture sur géloses spécifiques des EPC ou ERG et identification moléculaire du mécanisme de résistance. Des méthodes de diagnostic rapide ont été développées et permettent un premier rendu du résultat en quelques heures [24].

L'EOH sera chargée de mettre en œuvre les mesures de dépistage et de contrôle adaptées. Ces dernières dépendent notamment des modalités de prise en charge du patient porteur de BHRé depuis son admission qui permettront d'établir le niveau de risque pour les éventuels patients « contact » de devenir porteur de BHRé.

6.3. COLONISATION À BHRé : QUELLES CONSÉQUENCES POUR L'ANTI-BIOPROPHYLAXIE ?

Aucune donnée n'existe dans la littérature pour répondre précisément à cette question. On pourrait être tenté de s'inspirer de l'attitude préconisée dans le cadre des BMR « plus connues », mais même pour ces dernières, il n'y a pas toujours de consensus. On sait qu'il est recommandé de choisir un ATB actif sur le SARM (i.e. la vancomycine) lors de chirurgies (orthopédie, neurochirurgie) pour lesquelles ce germe est fréquemment identifié dans les infections de site opératoire [25]. En revanche, la prise en compte d'une colonisation à EBLSE dans l'antibioprophylaxie d'une chirurgie digestive est peu étudiée et très discutée [26]. Quelques éléments sont importants à considérer pour aider à cette prise de décision : (1) la cefoxitine et les aminosides sont le plus souvent actifs sur les EBLSE et peuvent donc être utilisés, (2) surtout : en antibioprophylaxie, il faut éviter d'avoir recours aux molécules qui sont utilisées en antibiothérapie curative. Ceci doit s'appliquer d'autant plus dans le cas des BHRé pour lesquelles les molécules utilisables en curatif sont très peu nombreuses.

6.4. INFECTIONS À BHR_e : COMMENT LES TRAITER ?

Une antibiothérapie curative est indiquée uniquement en cas d'infection bactérienne prouvée : cette affirmation est valable quel que soit le germe et particulièrement pour les BHR_e, dont les infections sont souvent difficiles à traiter.

La majorité des souches EPC sont résistantes à la plupart des ATB utilisés en clinique, ne laissant généralement que très peu d'option thérapeutique. L'utilisation d'une association de 2 à 3 molécules, dont (paradoxalement) un carbapénème, semble être associée à un meilleur devenir des patients. En fonction de l'antibiogramme, les agents le plus souvent utilisés sont la colistine, la tigécycline, la fosfomycine et la gentamicine. Une association de 2 carbapénèmes, ertapénème comme substrat de la carbapénémase et doripénème ou méropénème comme molécule active, a aussi été utilisée avec succès [16, 27].

Pour les infections à ERG, après avoir éliminé la possibilité d'une simple colonisation (fréquente avec ce germe peu virulent), les options thérapeutiques sont : linézolide, daptomycine, quinupristine/dalfopristine et tigécycline.

Pour les infections à ABRI, colistine et tygécycline représentent les alternatives les plus fréquemment utilisées [27].

En 2014, 45 nouveaux ATB étaient en cours de développement ou récemment approuvés. Malheureusement, ces molécules ciblent le plus souvent les bactéries à Gram positif et pas ou peu les BGN qui représentent pourtant la partie la plus émergente des BHR_e.

CONCLUSION

Du fait de la transversalité de la discipline, l'anesthésiste-réanimateur est (et probablement sera de plus en plus fréquemment) amené à pendre en charge des patients colonisés ou infectés à BHR_e puisque les cas sont rapportés de manière croissante à travers le monde, y compris en France. La maîtrise de la diffusion de ces germes (dépistage précoce des patients rapatriés de l'étranger, maintien des précautions complémentaires contact, signalisation, sectorisation, dépistage éventuel des sujets contacts et suivi du portage) ainsi qu'un usage raisonné de l'antibiothérapie afin de limiter la pression de sélection sont les principaux leviers d'action à la disposition du clinicien. Des études randomisées contrôlées, de bonne qualité, sont indispensables afin de juger objectivement de l'efficacité de ces mesures souvent contraignantes. De nouveaux ATB sont en cours de développement mais ils ne sont pas disponibles actuellement en pratique courante et il est probable, si ce n'est certain, que le problème de la résistance bactérienne affectera ces molécules comme elle affecte les ATB que nous connaissons. De nouvelles thérapeutiques (peut-être ciblées sur la lutte ou le contrôle de la virulence des germes), de nouveaux tests de diagnostic plus rapides et idéalement plus proches du patient (délocalisés ?) et des connaissances plus approfondies sur la dynamique bactérienne (interactions résistance/virulence) sont tout aussi nécessaires.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014; Available from: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>.
- [2] Magiorakos, A.P., et al., Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*, 2012;18(3):268-81.
- [3] Haut Conseil de la Faculté Publique, Recommandations pour la prévention de la transmission croisée des «Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes» (BHRé). 2013.
- [4] InVS, Situation épidémiologique. 2015.
- [5] EARS-Net, Annual report. 2011.
- [6] Leisner, J.J., N.O. Jorgensen, and M. Middelboe, Predation and selection for antibiotic resistance in natural environments. *Evol Appl*, 2016;9(3):427-34.
- [7] Andersson, D.I. and D. Hughes, Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nat Rev Microbiol*, 2010;8(4):260-71.
- [8] Kollef, M.H., et al., Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*, 1999;115(2):462-74.
- [9] Kollef, M.H., Broad-spectrum antimicrobials and the treatment of serious bacterial infections: getting it right up front. *Clin Infect Dis*, 2008;47 Suppl 1: S3-13.
- [10] Ibrahim, E.H., et al., The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*, 2000;118(1):146-55.
- [11] Shorr, A.F., et al., Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis increases hospital length of stay. *Crit Care Med*, 2011;39(1):46-51.
- [12] Zilberberg, M.D., et al., Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care*, 2014;18(6):596.
- [13] Burnham, J.P., M.A. Lane, and M.H. Kollef, Impact of Sepsis Classification and Multidrug-Resistance Status on Outcome Among Patients Treated With Appropriate Therapy. *Crit Care Med*, 2015;43(8):1580-6.
- [14] Zilberberg, M.D., et al., Antimicrobial therapy escalation and hospital mortality among patients with health-care-associated pneumonia: a single-center experience. *Chest*, 2008;134(5):963-8.
- [15] Dautzenberg, M.J., et al., The association between colonization with carbapenemase-producing enterobacteriaceae and overall ICU mortality: an observational cohort study. *Crit Care Med*, 2015;43(6):1170-7.
- [16] Munoz-Price, L.S., et al., Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*, 2013;13(9):785-96.
- [17] Lomont A, G.K., Manac'h D., Fournier S et al. Evaluation des surcoûts liés à la prise en charge des patients porteurs de bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRé), Communication orale RICAI 2015.
- [18] Fournier, S., et al., Long-term control of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* at the scale of a large multihospital institution: a seven-year experience. *Euro Surveill*, 2012;17(30).
- [19] Lucet, J.C., et al., Rapid control of an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a French university hospital. *J Hosp Infect*, 2007;67(1): 42-8.
- [20] Christiansen, K.J., et al., Eradication of a large outbreak of a single strain of vanB vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* at a major Australian teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2004;25(5):384-90.
- [21] Schwaber, M.J., et al., Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis*, 2011;52(7):848-55.
- [22] Cohen, M.J., et al., Institutional control measures to curtail the epidemic spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a 4-year perspective. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2011;32(7):673-8.
- [23] Birgand, G., et al., Introduction of highly resistant bacteria into a hospital via patients repatriated or recently hospitalized in a foreign country. *Clin Microbiol Infect*, 2014;20(11):O887-90.
- [24] Nordmann, P. and L. Poirel, Strategies for identification of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother*, 2013;68(3):487-9.
- [25] Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR). Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Actualisation 2010, Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 2011;30:168-190.

- [26] Pfeffer, I., et al., Prevalence and risk factors for carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae among patients prior to bowel surgery. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2016.
- [27] Bassetti, M., et al., Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive Care Med*, 2015;41(5):776-95.