



**HAL**  
open science

# Influence de la colonisation à bactérie multirésistantes sur les infections des patients de réanimation médico-chirurgicale : étude monocentrique observationnelle

Coline Grisotto

► **To cite this version:**

Coline Grisotto. Influence de la colonisation à bactérie multirésistantes sur les infections des patients de réanimation médico-chirurgicale : étude monocentrique observationnelle. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01246401

**HAL Id: dumas-01246401**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01246401>**

Submitted on 18 Dec 2015

**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.

UNIVERSITE DE BORDEAUX  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015

Thèse N°3174

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 23/10/2015

Par Coline Grisotto née le 12/10 /1984 à Amiens (80)

<p><b>INFLUENCE DE LA COLONISATION A BACTERIE MULTIRESISTANTE SUR LES INFECTIONS DES PATIENTS DE REANIMATION CHIRURGICALE : ETUDE MONOCENTRIQUE OBSERVATIONNELLE</b></p>
--

Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur Antoine DEWITTE

Rapporteur et juge

Monsieur le Professeur Arnaud WINER

Membre du jury

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA

Président

Madame le Professeur Karine NOUETTE-GAULAIN

Juge

Monsieur le Professeur Didier GRUSON

Juge

Madame le Docteur Catherine FLEUREAU

Juge

Monsieur le Docteur Antoine DEWITTE

Juge

Madame le Docteur Olivia PEUCHANT

Juge

# REMERCIEMENTS

A notre Président du Jury

## **Monsieur le Professeur Alexandre Ouattara**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chef du Service d'Anesthésie-Réanimation II

Hôpital Haut-Lévêque –CHU Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Votre savoir et votre rigueur m'ont été grandement bénéfiques dans l'apprentissage de mon métier.

Je tiens à vous exprimer ma sincère gratitude pour m'avoir accordé votre confiance tout au long de ma formation.

Recevez aujourd'hui le témoignage de mon plus grand respect.

Aux membres du jury

**Madame le Professeur Karine Nouette-Gaulain**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chef du Service d'Anesthésie Réanimation III

Centre François Xavier Michelet et Hôpital des Enfants - CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Recevez le témoignage de mon plus grand respect.

**Monsieur le Professeur Didier Gruson**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chef du service de réanimation médicale

Hôpital Pellegrin-CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez recevoir le témoignage de mon plus grand respect.

**Madame le Docteur Catherine Fleureau**

Praticien Hospitalier

Service d'Anesthésie-Réanimation II

Hôpital Haut-Lévêque –CHU Bordeaux

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Ta rigueur, ton savoir et tes conseils bienveillants m'ont permis d'appivoiser ce beau métier

Je suis reconnaissante de la confiance que tu m'as témoignée en me proposant ce travail.

Reçoit aujourd'hui mes remerciements les plus sincères

**Madame le Docteur Patricien Peuchant**

Praticien Hospitalier

Service de Bactériologie

Hôpital Haut-Lévêque –CHU Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous témoigne mon plus grand respect.

A notre rapporteur de thèse et juge

**Monsieur le Professeur Arnaud Winer**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Réanimation Polyvalente

CHU La Réunion - GHSR

Tu me fais l'honneur de juger mon travail.

Je te remercie pour tes conseils et ton investissement tout au long de ma formation.

Reçoit aujourd'hui le témoignage de mon plus grand respect.

A notre directeur de thèse et juge

**Monsieur le Docteur Antoine Dewitte**

Praticien Hospitalier  
Service d'Anesthésie-Réanimation II  
Hôpital Haut-Lévêque –CHU Bordeaux

Je te remercie infiniment pour ton aide, ton encadrement, tes conseils avisés dans ce travail.  
Je te remercie également pour la qualité de la formation que tu m'as donnée durant mon parcours.

Reçois ma reconnaissance et ma gratitude inconditionnelle

A tous ceux qui m'ont permis d'en arriver là...

Je remercie donc tout particulièrement,

***Ma famille :***

Mes parents Béatrice et Jean-Luc, qui ont cru en moi, m'ont toujours encouragé et à qui je dois tellement

Ma sœur Nina qui me soutient, me protège, m'aide depuis toujours et Fabien qui prend si bien soins d'elle

***Mes amis :***

Le duo de choc Céline mon coach personnel et Camille ma confidente qui me manquent...

Les co-équipières Noémie et Carole qui ont transformé les moments de travail en instant d'amitié (sans oublier Sébou bien sûr !)

Les belles rencontres de l'hémisphère sud : Léa qui prend soin de moi, Camille qui m'a ouvert l'esprit, Virginie conseillère en public relation et qui me connaît par cœur, Vincent qui me fait rire (même quand c'est pas drôle), Mathilde qui m'écoute toujours surtout si c'est autour d'un bon verre de vin, Ben qui s'occupe d'enrichir ma culture générale et Sophie qui a réussi à me donner la pêche de bon matin

Les MnM's Boudier-Déo qui m'ouvrent toujours leur porte

La joyeuse bande de l'amiral Galache grâce à qui Toulouse sera toujours pour moi une ville de fête : Benjamin, François, Benoit, Loïc et Greg

Les petits colocs : Simon et Fanny qui m'ont donné des surnoms improbables et m'ont rendu la vie plus belle, Mimi la reine de l'organisation et Maéleonn la reine des gâteaux, Laurianne sous le soleil avec les vahinés, Camille sous la neige avec les pingouins et enfin François fournisseur de vitamine et grand relecteur de thèse

Les co-externes toulousains un peu rebels : Florent, Camille et Thomas qui ne lâchent jamais rien

Les « mahorais » : Delphine, la bouéni la plus rapide de toute l'histoire de Mayotte, David le créateur de refrains publicitaire, Adrien menuisier et grand fan de wikipédia, Ludo et sa passion pour les jumeaux et Amandine qui a fondé sa petite famille

Les co-internes « en or » avec qui j'ai partagé tellement de bons moments, Camille, Mylène, Sylvie, Antoine, Arnaud, Isabelle, Bérénice, Olivier, Arnaud...

Le dernier de mes co-internes mais pas des moindres, Romains, qui m'a bien supportée dans cette dernière ligne droite



***Tous les médecins qui m'ont encadré, guidé et encouragé :***

L'équipe des neuroréanimateurs de Saint-Pierre : Philippe, Djamil, Marc, Nicolas, Vincent, Manu et tout particulièrement David et Sabrina qui m'ont été d'une aide très précieuses

Les anesthésistes du forum : Jean-Hugue, Laeticia, Laurent, J-S et tous les autres

Les médecins du SAR2, Bruno, Cathy, Antoine, Olivier, Pauline, François, Arnaud, Benjamin, Virginie, Hadrien, Patrick, Philippe et Guya

Les anesthésistes de Saint-Augustin et du boc des urgences

Didier qui a cru en moi au tout début et qui nous a quitté...

***Les IADES et IDE de réa qui m'ont été d'une grand aide au cours de ma formation***

***Les instituteurs et les professeurs qui m'ont poussé à croire en mes rêves sans aucune limite***

***Une dernière fois, merci...***

## Table des matières :

<b>LEXIQUE :</b> .....	<b>10</b>
<b>I-CONTEXTE</b> .....	<b>11</b>
A-ORGANISATION DE LA SURVEILLANCE DES BACTERIES MULTIREsISTANTES EN FRANCE .....	11
B-INFECTIIONS NOSOCOMIALES ET BACTERIES MULTIREsISTANTES EN FRANCE : RESULTATS DE L'ENQUETE NATIONALE DE PREVALENCE DE JUIN 2012 .....	14
C-PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS A BACTERIES MULTIREsISTANTES .....	17
1-Physiopathologie des infections nosocomiales en secteur de réanimation chez l'adulte.....	17
2-Mécanismes de résistance aux antibiotiques des principales bactéries multiresistantes.....	18
3-Epidémiologie des principales bactéries multiresistantes rencontrées en réanimation .....	20
D-MOYENS DE LUTTE CONTRE LES BACTERIES MULTIREsISTANTES .....	26
1-Prévention de la transmission croisée.....	26
2-Bon usage des antibiotiques .....	29
<b>II-ETUDE ORIGINALE</b> .....	<b>32</b>
A-INTRODUCTION .....	32
B-PATIENT ET METHODE.....	33
1-Design de l'étude .....	33
2-Critères d'inclusion .....	33
3-Politique de dépistage des bactéries multiresistantes durant la période d'inclusion.....	33
4-Critères de jugement.....	34
5-Données recueillies .....	34
6-Définitions .....	36
7-Prise en charge associée.....	37
8-Analyse statistique.....	37
C-RESULTATS.....	38
1-Population étudiée.....	38
2-Impact des écouvillonnages systématiques sur le dépistage de bmr et la prescription d'antibiotiques .....	41
3-Résultats des écouvillonnages et des prélèvements bactériologiques.....	44
4-Facteurs de risque de colonisation à bactéries multiresistantes ou à levures.....	49
5- Pronostic des patients colonisés à bactérie multirésistante .....	51
6-Performance des tests de dépistage à l'admission et en cours de séjour en réanimation.....	52
D-DISCUSSION .....	54
<b>III-CONCLUSION</b> .....	<b>59</b>
<b>IV-BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>60</b>

## LEXIQUE :

A.baumannii : *Acinetobacter baumannii*

BLSE : Bêtalactamase à spectre élargi

BGN : Bacille gram négatif

BMR : Bactérie multirésistante

CClin : Coordination de Lutte contre les infections Nosocomiales

CGP : Cocci gram positif

CGN : Cocci gram négatif

CNR : Centre national de référence pour la lutte contres les maladies transmissibles

C3G : Céphalosporine de 3ème génération

EBLSE : Entérobactérie productrice de bêtalactamase à spectre élargi

ENP : enquête nationale de prévalence de infections nosocomiales et de prescription des traitements anti-infectieux

EPC : Entérobactérie productrice de carbapénèmase

ERG : Entérocoque résistant aux glycopeptides

E.coli : *Echerichia Coli*

FQ : Fluoroquinolone

IGS II : Indice de gravité simplifiée

InVS : Institut National de Veille Sanitaire

K.pneumoniae : *Klebsiella pneumoniae*

PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

P.aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*

PARC : *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la céftazidime

PLP : Protéines de liaison à la pénicilline

RAISIN : Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales

S.aureus : *Staphylococcus aureus*

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SOFA : Sequential Organe Failure assessment

# I-CONTEXTE

La présence dans les établissements de santé de bactéries multirésistantes (BMR) aux antibiotiques est actuellement un problème de santé publique. Elle justifie la mise en place de recommandations nationales et internationales sur les pratiques de prévention, de prise en charge et de bon usage des antibiotiques. Elle fait l'objet d'une surveillance épidémiologique rapprochée et donne lieu à de nombreuses études d'évaluation de l'efficacité des mesures de contrôle.

## A-ORGANISATION DE LA SURVEILLANCE DES BACTERIES MULTIRESISTANTES EN FRANCE

La multi-résistance aux antibiotiques expose à un risque d'impasse thérapeutique et d'épidémie de germes incurables. Cette menace légitime une mobilisation collective basée sur des réseaux de surveillance régionaux, nationaux et internationaux dans le but de maîtriser voir éradiquer ces BMR.

**L'Institut de Veille sanitaire (InVs)** coordonne en France les réseaux de surveillance produisant toutes les données sur la résistance aux antibiotiques (figure 1) :

• **Les Centres nationaux de références pour la lutte contre les maladies transmissibles (CNR)** ayant 4 missions principales :

- Expertise sur la microbiologie, la pathologie des agents infectieux et leurs sensibilités aux agents anti-infectieux,
- Surveillance épidémiologique (évolution et caractéristique des infections, surveillance des résistances aux agents anti-infectieux, détection et analyse des infections nosocomiales...),
- Alerter de toute constatation pouvant avoir des répercussions sur l'état sanitaire de la population,
- Conseiller les pouvoirs publics et les professionnels de santé.

Il existe 47 CNR ciblés sur des espèces bactériennes spécifiques (CNR staphylocoque, CNR *Echerichia coli*, Shigelles, Salmonelles, CNR résistance aux antibiotiques...).

• **Le Réseau d’alerte, d’investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN)** qui mesure chaque année :

- l’incidence des infections du site opératoire (réseau ISO-RAISIN), en réanimation (réseau REA-RAISIN), des BMR (réseau BMR-RAISIN), des bactériémies nosocomiales (réseau BN-RAISIN), des accidents d’exposition au sang (réseau AES-RAISIN),
- la consommation d’antibiotiques dans les établissements de santé (réseau ATB-RAISIN).

Ces réseaux sont basés sur le volontariat des établissements de santé. Leurs cibles de travail correspondent à des thématiques jugées prioritaires par les plans nationaux. Ils sont mis en oeuvre et animés par le **Centre de Coordination de lutte contre les infections nosocomiales (CClin)** de chaque inter-région (Paris-Nord, Est, Ouest, Sud-Est, Sud-ouest).

**Le réseau BMR-RAISIN** est coordonné par le CClin Paris-Nord. Ses enquêtes sont ciblées sur le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et sur les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (EBLSE).

• **Les Réseaux de l’Observatoire national de l’épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Onerba)** qui fédèrent 16 réseaux de surveillance de la résistance bactérienne (comprenant des laboratoires d’analyse médicale de ville, hospitaliers et vétérinaires).

La détection de l’émergence de nouvelles résistances ou d’épidémies d’infection à BMR repose également sur la procédure de **signalement externe de infections nosocomiales**. Les établissements de santé remplissent une fiche de signalement transmise au CClin et à l’Agence Régionale de Santé qui la transmet ensuite à l’InVs.

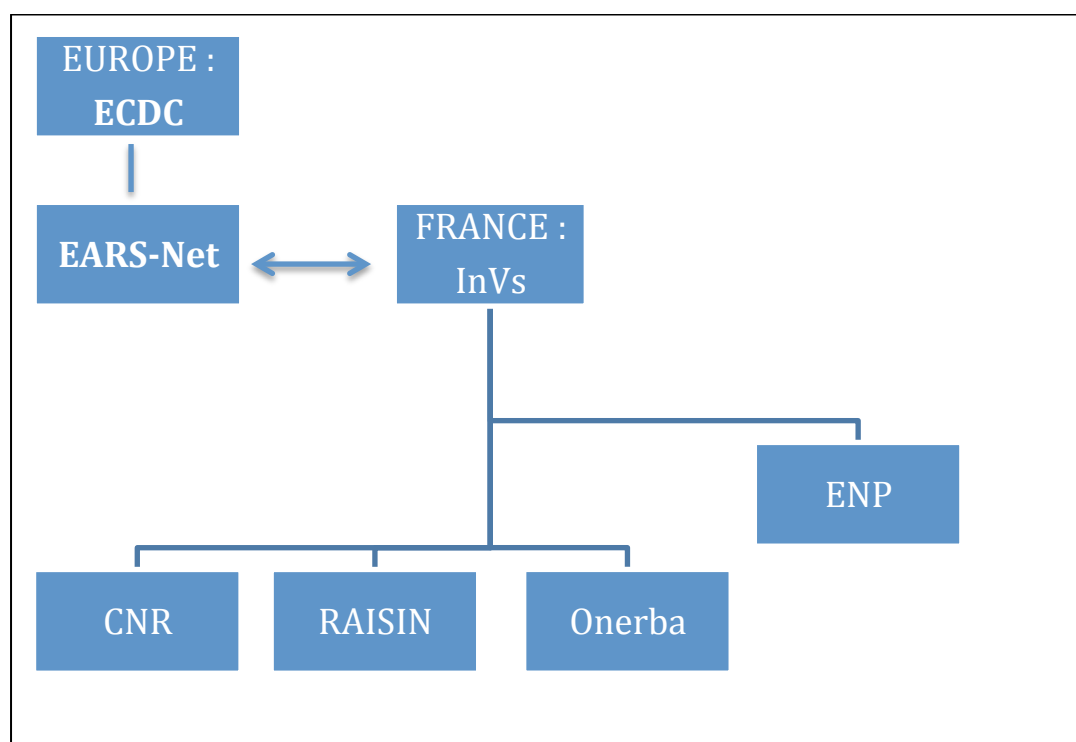
L’InVs réalise parallèlement tous les 5 ans depuis 1996 une **enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et de la prescription des traitements anti-infectieux (ENP)**. Cette enquête est proposée à tous les établissements de santé publics ou privés et inclus tous les services d’hospitalisation. La participation est basée sur le volontariat (elle atteint en 2012, 90,6 % du nombre total de lit). Elle réalise « un jour donné » :

- un recueil de la prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux prescrits,
- une description des infections recensées ainsi que des traitements.

Enfin, au niveau international, l'InVs collabore avec l'**European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)**, réseau européen coordonné par l'**European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)** qui :

- surveille la résistance aux antibiotiques en santé humaine,
- rassemble de données chiffrées et permet une comparaison régulière entre les pays participants,
- cible 7 espèces de BMR (isolées dans des hémocultures ou des prélèvements de liquide céphalo-rachidien) : *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumonie*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*), *Acinetobacter baumannii* (*A.baumannii*).

**Figure 1 Organisation de la surveillance des BMR**



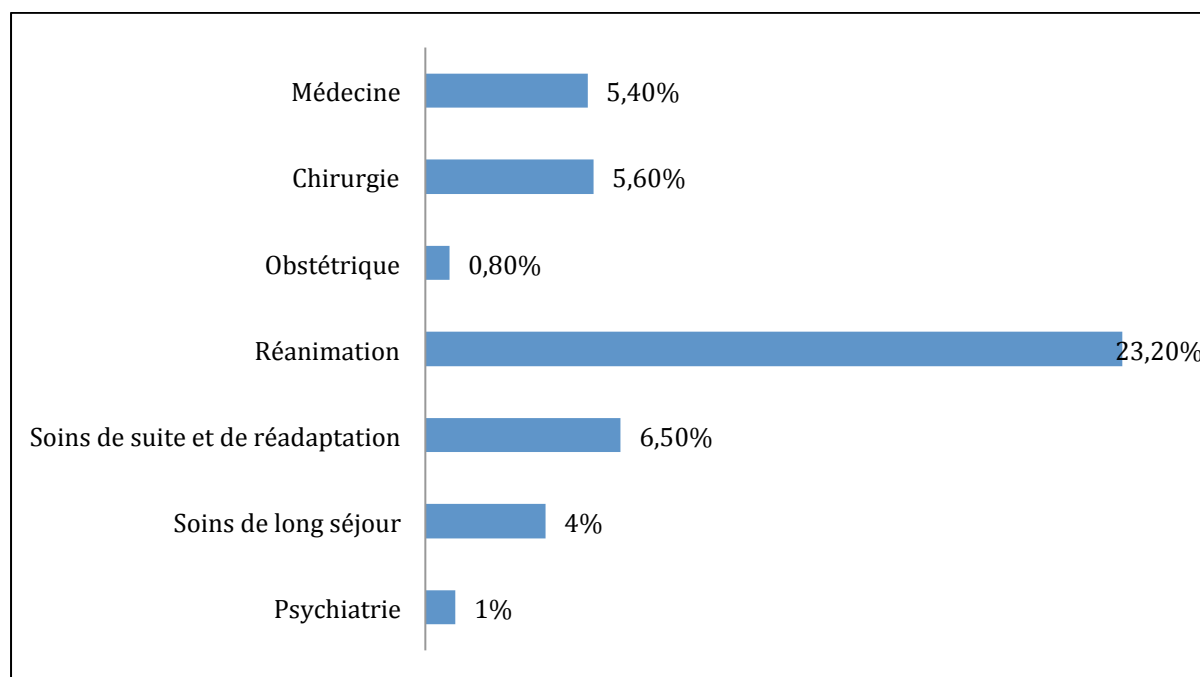
## B-INFECTIIONS NOSOCOMIALES ET BACTERIES MULTIRESISTANTES EN FRANCE : RESULTATS DE L'ENQUETE NATIONALE DE PREVALENCE DE JUIN 2012

L'ENP (1) réalisée entre le 14 mai et le 29 juin 2012 a permis de lister les principaux germes responsables d'infection nosocomiale dans les établissements de santé français.

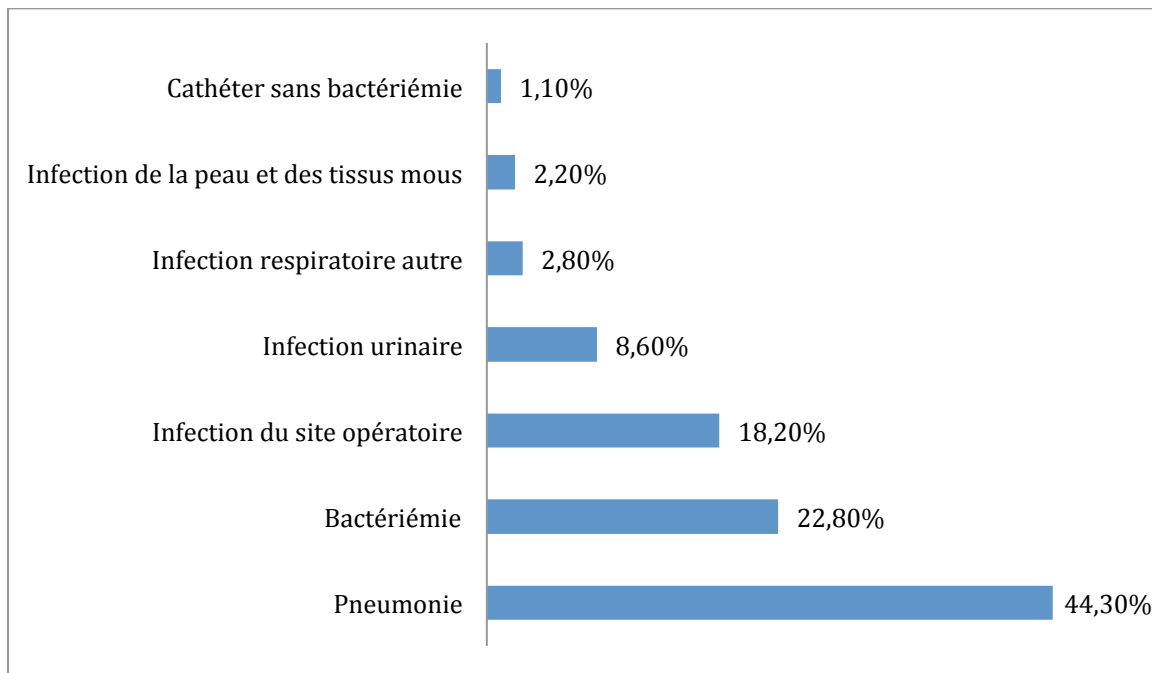
Les résultats de cette enquête montre que la plus grande prévalence d'infection nosocomiale se trouve **en réanimation** (figure 2). Dans ces services, les principales infections nosocomiales rencontrées sont **les pneumonies, les bactériémies/septicémies, les infections du site opératoire et les infections urinaires** (figure 3). *P.aeruginosa*, *Echerichia coli* (E.coli) et *S.aureus* sont les trois microorganismes les plus fréquemment isolés (figure 4).

Parmi ces bactéries, 28,1% des souches de *P.aeruginosa* sont résistantes à la céftazidime, 11,5% des souches d'E.coli produisent une bêtalactamase à spectre élargi (BLSE) et 31,8% des souches de *S.aureus* sont résistantes à la méticilline (tableau 1).

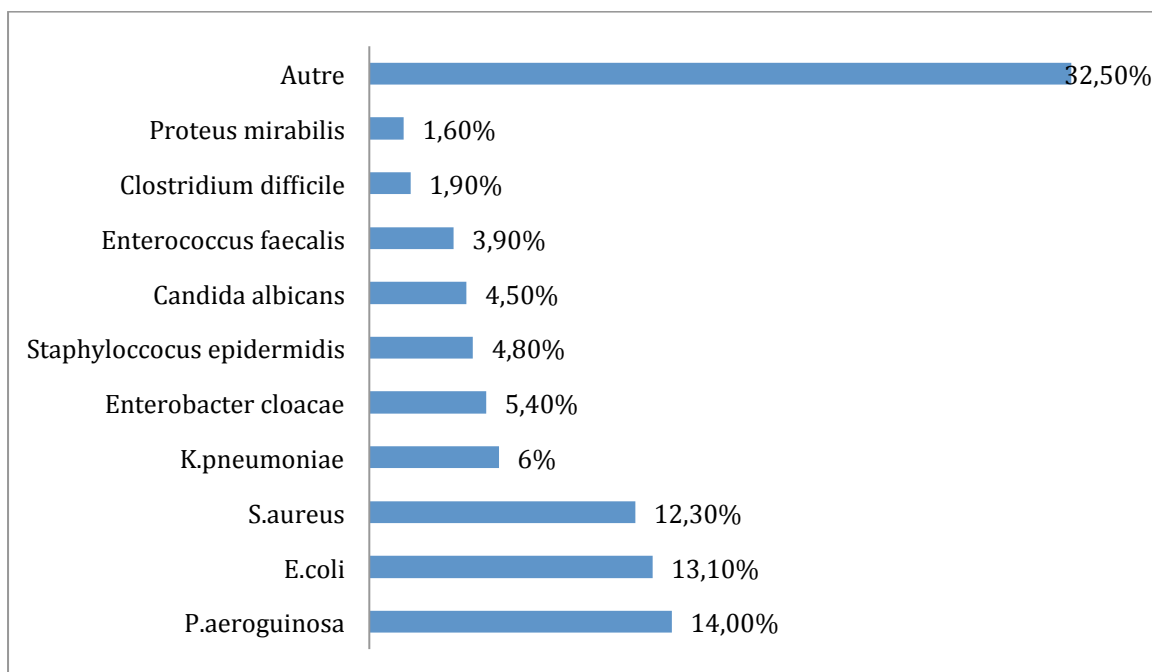
**Figure 2 Prévalence des Infections nosocomiales en fonction des services. Enquête Nationale de Prévalence, France, juin 2012**



**Figure 3 Distribution des principaux sites infectieux en réanimation. Enquête Nationale de Prévalence, France, juin 2012**



**Figure 4 Part relative des micro-organismes les plus fréquents en réanimation, par ordre de fréquence croissante. Enquête Nationale de Prévalence, France, juin 2012**





**Tableau 1 Caractéristique de la résistance aux anti-infectieux de certains micro-organismes isolés en réanimation. Enquête Nationale de Prévalence, France, juin 2012.**

Micro-organisme	Proportion (%)
<i>S.aureus</i> -Résistant à la méticilline	31,8
<i>P.aeruginosa</i> - Résistant à la céftazidime (Céftazidime-R) - Résistant aux carbapénèmes (Carba-R)	28,1 28,9
<i>Entérobactérie</i> - résistant aux céphalosporine de 3 <sup>ème</sup> génération (C3G-R) -C3G-R et producteur de BLSE -Carba-R	30,9 18 1,4
<i>E.coli</i> -C3G-R -C3G-R et BLSE -Carba-R	20,3 14,5 1,4
<i>K.pneumoniae</i> -C3G-R -C3G-R et BLSE -Carba-R	48,9 39,4 2,1

## C-PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS A BACTERIES MULTIRESISTANTES

### *1-PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES EN SECTEUR DE REANIMATION CHEZ L'ADULTE*

La physiopathologie des infections nosocomiales en réanimation est très complexe (2,3). Elle peut être schématiquement expliquée par l'association de deux facteurs clés : la diminution des défenses immunitaires du patient et sa colonisation par des bactéries pathogènes ou potentiellement pathogènes.

**La diminution des défenses immunitaires** est secondaire à la libération de facteurs anti-inflammatoires (anti-IL1, TNF...), à l'administration de médicaments immunosuppresseurs mais également à la présence de matériel invasif (sonde d'intubation, sonde urinaire, voie veineuse centrale...).

**La colonisation bactérienne** est liée à la présence de dispositifs invasifs et à l'administration répétée et/ou prolongée d'antibiotique. Elle est d'origine endogène résultant d'une pression de sélection sur la flore microbienne induite par l'exposition aux antibiotiques qui sélectionnent les bactéries pathogènes (4). Mais elle peut être aussi exogène, issue d'une transmission croisée par contact direct (manuportée par les soignants ou les visiteurs, contamination du matériel ou des perfusions) ou aéroportée.

Les réservoirs les plus fréquents sont l'oropharynx, le tube digestif et les voies urinaires. Le tropisme de certaines bactéries pour un type de tissu est expliqué par la présence de protéines de surface adhérentes à certains récepteurs présents sur la muqueuse de l'hôte.

**Les facteurs prédisposant d'infection nosocomiale** sont soit liés à une augmentation du risque de colonisation, soit à une diminution des défenses immunitaires et peuvent être divisés en quatre groupes :

- **facteurs responsables d'une baisse des défenses immunitaires** : âge avancé, dénutrition, alcoolisme, tabagisme, diabète, insuffisance respiratoire chronique, neutropénie,
- **facteurs liés à la pathologie motivant l'hospitalisation en réanimation** : traumatisme, brûlure, pathologie neuromusculaire nécessitant une ventilation invasive prolongée, score de gravité initiale élevé associé à une durée de séjour prolongée,
- **facteurs liés aux procédures invasives** : intubation, voie veineuse centrale, cathéter

d'épuration extra-rénale, drain chirurgical, sonde naso-gastrique, sonde urinaire, trachéotomie,

- **facteurs liés au traitement** : transfusions itératives, sédation, antibiothérapie récente, corticothérapie ou autre traitement immunosuppresseur, traitement prophylactique de l'ulcère de stress, nutrition parentérale, curarisation prolongée.

## *2-MECANISMES DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DES PRINCIPALES BACTERIES MULTIRESISTANTES*

Les bêtalactamines représentent la principale classe d'antibiotique utilisée en clinique (5,6). Leur action bactéricide repose sur l'inhibition d'enzymes appelées protéines de liaison à la pénicilline (PLP). Ces protéines sont ancrées dans la membrane cytoplasmique de la bactérie et synthétisent le peptidoglycane, polymère majeur constituant la paroi bactérienne. Les bêtalactamines se lient aux PLP et les rendent inactives. Elles provoquent ainsi l'arrêt de la synthèse des peptidoglycane puis la lyse de la bactérie. En ce qui concerne les bactéries à gram négatif (BGN) l'existence d'une membrane externe hydrophobe impose à la majorité des bêtalactamines d'utiliser des canaux protéiques transmembranaires appelés porines pour atteindre leur cible.

Les mécanismes de résistance aux bêtalactamines sont:

- **la synthèse d'enzymes appelées bêtalactamases** dégradant l'antibiotique cible,
- **la diminution de perméabilité des porines** empêchant la pénétration de l'antibiotique dans l'espace péri-plasmique,
- **la modification de la cible des bêtalactamines (exemple les PLP),**
- **l'utilisation de transpeptidases alternatives pour la synthèse de peptidoglycane,**
- **l'hyperexpression du système d'efflux actif** entraînant un rejet de l'antibiotique dans le milieu extérieur.

Lorsque ces résistances sont exprimées à l'état naturel chez toutes les bactéries d'une espèce, on parle de résistances naturelles. Les résistances acquises sont présentes uniquement chez certaines bactéries de l'espèce. Elles résultent de modifications génétiques secondaires à des mutations de gènes endogènes ou à l'acquisition de gènes exogènes. La transmission peut donc être verticale ou horizontale.

Actuellement, les principales BMR responsables d'infection sont le SARM, les EBLSE ou

les entérobactéries hyperproductrices de céphalosporinase, le *P.aeruginosa* résistant à la céftazidime (PARC), l'*A.baumannii* BLSE et les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV).

**Le mécanisme de résistance du SARM** repose sur la production d'une PLP de faible affinité pour l'ensemble des bêtalactamines, la PLP2a. La résistance à l'oxacilline est croisée avec les autres bêtalactamines et impose l'utilisation d'une autre classe d'antibiotique : les glycopeptides (7). Ils altèrent comme les bêtalactamines la paroi bactérienne en se liant avec le résidu D-Alanine-D-Alanine, précurseur des peptidoglycanes ce qui inhibe la transglycosilation et la transpeptidation, dernières étapes de la synthèse des peptidoglycanes (8).

**Les ERV** ont modifiés la cible D-alanine-D-Alanine en D-alanine-D-lactate ce qui les rend résistants (9).

**Les entérobactéries** expriment fréquemment de façon innée ou acquise des bêtalactamases appelées TEM-1 (pour Temoneira, nom du patient), TEM-2 et SHV1 (pour Sulhydryl Variable). Elles leur confèrent une résistance vis à vis des pénicillines et des céphalosporines de 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> génération. La majorité des **BLSE** sont issues d'une mutation des enzymes TEM et SHV. Ces bactéries deviennent capables d'hydrolyser les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3G) (céftazidime et céfotaxime) et les monobactames (aztréonam). Elles restent cependant sensibles aux céphamycines (céfoxitine) et aux carbapénèmes. Les entérobactéries peuvent également exprimer des BLSE de type CTX-M (pour Céfotaximase-Munich) ou OXA (pour oxacillinase) qui ne dérivent pas de TEM ou de SHV. Les **BLSE CTX-M** hydrolysent très fortement le céfotaxime et plus faiblement la céftazidime. Ces dernières sont actuellement les plus fréquentes en Europe (10). On distingue de ces BLSE d'autres bêtalactamases capables d'hydrolyser les C3G comme l'AmpC-bêtalactamases et les carbapénémases. Les AmpC-bêtalactamases sont des **céphalosporinases inductibles hyperproduites**. Leur synthèse est augmentée temporairement en présence d'une bêtalactamine et disparaît avec l'arrêt de l'exposition. Ces enzymes hydrolysent l'acide clavulanique et les céphalosporines de 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> génération (11, 12). **Les carbapénémases** constituent un groupe hétérogène d'enzymes dont le spectre d'activité couvre au moins une des carbapénèmes. En France, ce mode de résistance reste rare mais préoccupant car il expose au risque d'impasse thérapeutique. D'autres mécanismes

peuvent conférer une résistance vis à vis des carbapénèmes comme l'association entre la production d'une BLSE et/ou d'une AmpC-bêtalactamase à une imperméabilité par altération des porines (13).

**P.aeruginosa** et **A.baumannii** sont naturellement résistantes à de nombreux antibiotiques. Leurs mécanismes de résistances sont variés : production de bêtalactamases, faible perméabilité membranaire et présence de nombreux systèmes d'efflux actifs. Ces bactéries peuvent développer une résistance vis à vis de la céftazidime, du céfépime et de l'aztréonam par hyperproduction d'AmpC-bêtalactamase qui confère à la bactérie un caractère multi-résistant. Elles peuvent également produire une BLSE ou une carbapénémase (14, 15).

L'apparition d'une résistance peut-être plus ou moins stable selon son mécanisme d'acquisition. Par exemple, l'hyperproduction de céphalosporinases chez *P.aeruginosa* est un phénomène réversible car la mutation entraîne parfois un désavantage compétitif par rapport aux souches non mutées (16). Par contre l'intégration de matériel génétique, mécanisme impliqué dans l'acquisition d'une enzyme de type CTX-M ou d'une carbapénémase, confère une résistance stable qui peut se transmettre à d'autres espèces d'entérobactéries (17).

### *3-ÉPIDEMIOLOGIE DES PRINCIPALES BACTERIES MULTIRÉSISTANTES RENCONTRÉES EN REANIMATION*

La désignation d'une BMR faisant l'objet de mesures de contrôles repose sur l'évaluation des critères suivants :

- **La virulence** de la souche et la **gravité des infections** qu'elle provoque,
- **Le caractère saprophyte** avec un risque de persistance dans l'environnement et le caractère **commensal** avec un risque de portage prolongé et de dissémination secondaire,
- **le type de résistance**, par acquisition de matériel génétique qui induit une résistance stable ou par sélection de mutants, phénomène réversible associé parfois à un désavantage compétitif par rapport aux souches non mutées,
- **l'épidémiologie** de la résistance qui conditionne les mesures de contrôles. L'objectif est d'empêcher l'implantation pour les BMR émergentes comme les ERG ou les

entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC), ou de limiter l'épidémie pour les BMR installées comme le SARM ou les EBLSE,

- **le niveau de résistance**, les bactéries hautement résistantes (ERG, EPC) faisant l'objet de mesures de contrôle plus strictes (18).

Pour évaluer l'épidémiologie des BMR en réanimation et mettre en place des mesures de contrôle, il convient d'identifier le réservoir et le mode de transmission, l'hôte étant le patient.

Les réservoirs sont à la fois environnementaux et humains. Les bactéries saprophytes comme *P.aeruginosa* et *A.baumannii* peuvent persister plusieurs mois sur les surfaces inanimées qui représentent un réservoir potentiel. Un patient porteur de *P.aeruginosa* peut être la source d'une colonisation des robinets utilisés pour ses soins (19). Ces derniers deviennent alors un réservoir de bactéries capables de coloniser d'autres patients par le biais d'une transmission manuportée. *A.baumannii* peut survivre sur les surfaces sèches comme les barrières de lit qui représentent donc aussi un réservoir potentiel (20).

Mais le réservoir principal reste le patient lui-même colonisé ou infecté (21). La colonisation de la peau et des narines par un SARM peut persister plusieurs mois après la sortie de l'hôpital du patient (22). Le portage digestif d'une EBLSE peut quant à lui persister en moyenne 4 à 5 mois (23). Ces BMR peuvent alors se transmettre de patient à patient par transmission manuportée (24, 25). Cependant les mesures d'hygiène actuelles permettent de diminuer fortement le rôle de la transmission croisée dans l'acquisition d'une BMR en dehors des situations épidémiques (26).

Les facteurs de risque de portage d'une BMR en réanimation varient selon le type de bactérie (tableau 2).

**Tableau 2 Facteurs de risque de portage de BMR en réanimation**

BMR	Facteurs de risques de portage
SARM (27)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- âge &gt; 60 ans</li> <li>- transfert d'un autre hôpital &lt;1 mois</li> <li>- antécédent d'hospitalisation ou de chirurgie &lt; 5 ans</li> <li>- plaie ouverte</li> </ul>
EBLSE (28, 29)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- transfert d'une autre réanimation ou d'un hôpital étranger</li> <li>- antécédent de chirurgie &lt; 1 an</li> <li>- antécédent de pathologie neurologique</li> <li>- exposition dans les 3 à 12 derniers mois à un C3G</li> <li>- âge &gt; 65 ans</li> <li>- exposition à antibiotiques à large spectre</li> </ul>
E.Coli BLSE (30, 31)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- antibiotique avant admission</li> <li>- exposition &lt; 3 mois à céphalosporine ou une fluoroquinolone (FQ)</li> <li>- comorbidité élevée</li> </ul>
K.pneumoniae Carbapénèmase (32)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hospitalisation unité de soins intensifs &lt; 1 mois</li> <li>- antécédent de cancer, bronchopneumopathie chronique obstructive, corticothérapie</li> <li>- nombre élevé de comorbidités</li> <li>- durée d'hospitalisation antérieure élevée</li> <li>- exposition &lt; 1 mois à une carbapénème, une FQ ou une bêtalactamine avec inhibiteur de bêtalactamase</li> </ul>
ERV (33)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- durée d'hospitalisation antérieure élevée</li> <li>- exposition à un glycopeptide</li> <li>- antécédent d'insuffisance cardiaque chronique, de cancer ou de diabète</li> <li>- infection à ERV</li> <li>- exposition à une quinolone</li> <li>- antécédent de bronchopneumopathie chronique obstructive, d'insuffisance rénale chronique</li> <li>- proximité géographique d'un patient porteur d'ERV</li> </ul>
P.aeruginosa (34, 35, 36, 37)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédent d'infection ou de colonisation à PA</li> <li>- nombre de soins dispensé élevé</li> <li>- contamination des robinets</li> <li>- hospitalisation au sein de l'unité d'au moins un patient colonisé</li> <li>- ventilation mécanique</li> <li>- présence d'une sonde naso-gastrique</li> <li>- nombre élevé de dispositifs invasifs</li> <li>- exposition à une antibiothérapie non active contre le P.aeruginosa</li> <li>- exposition à une céphalosporine large spectre et à un aminoside</li> <li>- état grabataire</li> </ul>
A.baumannii (38)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ventilation mécanique</li> <li>- occupation d'une chambre qui hébergeait précédemment un patient porteur</li> </ul>

Ces données observationnelles montrent un effet majeur de l'exposition à certains antibiotiques dans l'apparition des BMR. De façon expérimentale, plusieurs études confortent ces résultats.

Chez des souris contaminées par *K.pneumoniae* BLSE, l'exposition à la clindamycine quelques jours après l'inoculation est associée à une forte densité de colonisation même pour un inoculum bas. Alors que l'exposition à la tazocilline<sup>®</sup>, à la ceftriaxone ou à la céftazidime ne favorise la colonisation qu'en cas d'inoculum important et/ou de souche résistante (39). Cette étude soutient l'hypothèse que la flore endogène anaérobie inhibe la colonisation par les entérobactéries. L'exposition à un antibiotique ayant une forte activité anti-anaérobie mais faiblement actif contre les entérobactéries comme la clindamycine favorise la colonisation de ces derniers. En revanche, l'exposition aux antibiotiques à la fois actifs contre les anaérobies et les entérobactéries suggère une balance entre la colonisation et la destruction par les antibiotiques. La colonisation n'est possible qu'en cas d'inoculum important ou d'entérobactérie résistante (40).

L'étude de Donskey *et al.* (41) montre que le développement des ERV dans le tube digestif est favorisé par l'administration orale ou parentérale d'agent antibiotique ayant une forte action anti-anaérobie (vancomycine, amoxicilline-acide clavulanique, tazocilline, imipénème, méropénème, clindamycine, métronidazole). Cet effet n'est pas retrouvé avec l'utilisation orale d'antibiotique ayant une faible action anti-anaérobie (lévofloxacine, ciprofloxacine, cotrimoxazole).

Carmelli *et al.* (42) trouvent une association entre l'exposition au ciprofloxacine, à la ticarcilline et à l'imipénème et l'émergence de *P.aeruginosa* résistant respectivement à chacune de ces molécules. Il a aussi été démontré que l'exposition à l'imipénème favorise le portage digestif de *P.aeruginosa* imipénème-résistant (43). Enfin, Lepelletier *et al.* (44) montrent bien le rôle de la pression de sélection induite par une antibiothérapie sur le développement d'une résistance. Dans leur étude, une colonisation gastro-intestinale par *P.aeruginosa* résistant à l'ofloxacine, l'imipénème ou au céftazidime est associée à l'exposition préalable à chacun de ces antibiotiques.

Le caractère saprophyte d'une bactérie comme le *P.aeruginosa* et l'*A.baumannii* permet d'expliquer le confinement de ces germes en secteur hospitalier et en particulier en réanimation. A l'inverse, les bactéries commensales comme le SARM et les entérobactéries ont une bonne capacité de survie chez les porteurs sains. On note également depuis quelques



années une dissémination inquiétante dans la communauté d'EBLSE dans les pays industrialisés et plus fortement dans les pays en voie de développement (45, 46).

De nombreuses études montrent une association entre la colonisation à BMR et le développement d'une infection secondaire.

Dans leur méta-analyse, Brusselaers *et al.* (47) trouvent une bonne corrélation entre le germe identifié sur un prélèvement respiratoire de dépistage et celui responsable d'une PAVM. De même, plusieurs travaux associent la colonisation par *S.aureus* à une augmentation du risque de bactériémie, d'infection du site opératoire ou d'infection liée au cathéter (48, 49, 50). Pour les EBLSE, cette association semble moins évidente. Reddy *et al.* (51) montrent que chez 413 patients colonisés à EBLSE, seul 35 (8,5%) développent une infection. Il semblerait donc qu'une faible partie seulement des patients colonisés à EBLSE s'infectent secondairement.

Goulenok *et al.* (52) montrent qu'en cas de colonisation à *E.coli* BLSE, l'exposition à une bêtalactamine avec inhibiteur de bêtalactamase et la présence d'une sonde urinaire sont des facteurs de risque d'infection secondaire. Chez les patients colonisés à EPC, cinq facteurs de risques associés à une infection secondaire ont été mis en évidence. Il s'agit d'une hospitalisation en réanimation, de la présence d'une voie veineuse centrale, d'un diabète et de l'exposition préalable à un antibiotique et en particulier à une FQ (53).

Dans le cas du portage de *K.pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes, les facteurs de risques d'infection identifiés par Borer *et al.* (54) sont : la présence de dispositifs invasifs (ventilation mécanique, voie veineuse centrale, sonde urinaire) dans les 3 derniers mois, un antécédent de diabète ou de cancer solide et l'exposition à la tazocilline ou au méropénème.

Ces études mettent en évidence un rôle majeur de certains antibiotiques sur la colonisation mais aussi sur la survenue d'une infection secondaire à BMR. Le développement d'une infection semble lié à une abondance relative du portage par rapport aux autres bactéries de la flore microbienne (55). L'exposition à un antibiotique, en favorisant la multiplication des bactéries colonisatrices, favoriserait les infections (56).

La plupart des études révèlent une augmentation de la mortalité chez les patients colonisés ou infectés à BMR. Une large étude observationnelle de cohorte réalisée dans 537 réanimations de 10 pays européens évalue l'impact sur la mortalité et la durée de séjour d'une septicémie ou d'une pneumopathie en fonction du germe responsable (57). Les BMR répertoriés sont le

SARM, l'E.coli résistant aux C3G, l'A.baumannii résistants à la céftazidime et le PARC. Ils mettent en évidence une surmortalité des infections à BMR par rapport à une infection au même germe non résistant. Cette étude prend en compte la majeure partie des BMR responsables d'infections en réanimation. Et elle souligne bien l'excès de mortalité attribuable aux BMR, probablement du à la limitation des traitements efficaces.

## D-MOYENS DE LUTTE CONTRE LES BACTERIES MULTIRESISTANTES

### *1-PREVENTION DE LA TRANSMISSION CROISEE*

Un des grands axes de lutte contre l'émergence et la propagation des BMR repose sur la prévention de la transmission croisée. La société française d'hygiène hospitalière publie en avril 2009 des recommandations nationales sur la prévention de la transmission croisée. Elles sont issues de la réflexion d'un consensus formalisé d'experts basée sur une revue exhaustive de la littérature (58).

**Les précautions contacts standard** doivent être appliquées chez tous les patients. Ces mesures reposent sur :

- **la désinfection systématique des mains à cinq moments clés (59) :**
  - avant tout contact avec le patient,
  - avant un geste aseptique,
  - après un risque d'exposition à un liquide biologique,
  - après le contact avec le patient,
  - après le contact avec l'environnement du patient.
  
- L'utilisation **d'une solution hydro-alcoolique** pour la désinfection des mains, plus efficace et mieux tolérée sur le plan cutané que le lavage simple des mains anciennement recommandé (60, 61, 62),
- **le port d'un tablier plastique à usage unique** (ou d'une surblouse imperméable) lors des soins souillant, mouillants ou exposants aux projections de liquides biologiques (63),
- **Le port des gants lors d'un contact avec un liquide biologique** afin de protéger le soignant du risque infectieux. Il ne dispense en aucun cas de l'usage d'une solution hydro-alcoolique et il est **inutile lors des contacts avec la peau saine même en cas de portage de BMR (64)**. La mise en place de mesures d'isolement incluant le port de gant peut au contraire favoriser un manque de respect des règles d'hygiène (65).
- **un rappel et un contrôle régulier auprès des soignants** de l'application de ces mesures, indispensables pour obtenir une efficacité maximale (66).

**Des précautions complémentaires « contact »** s'appliquent en complément des précautions standard en **cas de portage de BMR**. Elles sont axées sur :

- **l'isolement géographique** du patient porteur (chambre individuelle ou regroupement de patients porteurs de la même BMR),
- **la signalisation du portage** à l'entrée de la chambre, afin d'améliorer observance des règles d'hygiène (67),
- **le port d'un tablier à usage unique en cas de contact étendu** avec le patient et d'un **masque** lors de la prise en charge d'un patient présentant une infection respiratoire à BMR, ce dernier doit lui aussi porter un masque lorsqu'il sort de sa chambre.

Les mesures d'isolement et de signalement ont prouvé leur efficacité dans le contrôle des épidémies de SARM (68). Jernigan *et al.* (69) montrent comment, dans un service de réanimation néonatale, l'isolement contact des patients atteints a permis une diminution significative de la transmission croisée de SARM.

En 1999, Chaix *et al.* (70) comparent dans une réanimation française en situation d'endémie de SARM, le coût des mesures de contrôle de la transmission au coût de prise en charge d'une infection. Ces mesures reposaient sur le dépistage des patients à risque, l'hospitalisation des porteurs en chambre simple, l'utilisation de gants et de tabliers en plastique pour tout contact avec le patient et enfin le port d'un masque en cas d'infection respiratoire, de blessure étendue et/ou d'une colonisation cutanée. Avec une prévalence de portage à l'admission comprise entre 1 et 7% et une réduction de 14% des infections attribuables à la mise en place du programme de contrôle, cette étude montre un bénéfice en terme de coût des mesures de prévention. Plus récemment, dans une étude réalisée entre 2007 et 2010, Spence *et al.* (71) évaluent le coût d'un programme de dépistage systématique du portage de SARM et de la mise en place de précautions contact. Ils ne montrent pas de différence significative du taux d'infection à SARM après la levée de ces deux mesures et ils concluent qu'elles sont coûteuses et inutiles. On peut penser que ces résultats contradictoires sont dus à l'amélioration du respect des règles d'hygiène secondaire à la mise en place de campagnes de prévention. En effet, dans une unité de réanimation pour grand brûlé, l'application des mesures de précaution contact à tous les patients qu'ils soient colonisés ou non à SARM a permis à elle seule de contrôler l'épidémie (72).

Ces mesures présentent cependant certains risques pour le patient. L'isolement peut être responsable d'un sentiment de solitude, de stigmatisation, d'anxiété ou encore de dépression (73). Et Zahar *et al.* (74) mettent en évidence une augmentation significative d'erreurs dans la prescription d'anticoagulant, des épisodes d'hypo ou d'hyperglycémie et des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) à BMR chez les patients isolés. Plus globalement, dans une revue de la littérature, Morgan *et al.* (75) relèvent quatre effets adverses principaux : une diminution du contact avec les soignants, une augmentation des effets secondaires non infectieux, une augmentation des symptômes de dépression et d'anxiété et enfin une diminution de la satisfaction des patients vis-à-vis des soins apportés. Ces mesures restent cependant efficaces pour protéger les autres patients de la contamination et donc pour contrôler l'épidémie. Elles gardent ainsi leur place dans la prise en charge d'un patient BMR.

En réanimation, **le politique de dépistage des BMR** dépend du type de bactérie et du contexte épidémique.

**Le dépistage du SARM à l'admission par écouvillonnage nasal ou de plaie chronique** est recommandé chez les patients à haut risque d'infection (dialysé chronique, présence d'une voie veineuse centrale de longue durée, greffé hépatique) et en cas d'épidémie récente ou installée. L'association du dépistage systématique des patients à risque avec la mise en place de précautions contact et d'un isolement du patient porteur semble être le moyen le plus efficace pour contrôler de la transmission des BMR (76, 77).

**Le dépistage des EBLSE à l'admission par écouvillonnage rectal ou de plaies chroniques** n'est recommandé qu'en cas d'épidémie récente ou installée. En dehors de cette situation, les résultats des cultures à visée diagnostique semblent suffisants pour contrôler les EBLSE (78).

Les indications de **dépistage de P.aeruginosa et A.baumannii à l'admission par prélèvement de gorge (ou aspiration trachéale) et écouvillonnage rectal** sont les même que pour EBLSE. Le dépistage au cours du séjour n'est indiqué que si une politique de dépistage à l'admission est mise en place. Pour A.baumannii le dépistage à l'admission s'applique également au patient à risque, c'est à dire provenant de service, hôpitaux ou pays en situation épidémique (79).

Pour être efficace, ces mesures nécessitent d'être appliquées de façon uniforme dans le temps

et dans l'espace. Ceci justifie la réalisation d'enquêtes épidémiologiques de grande échelle et la réalisation de campagnes de prévention et d'information nationales. Le plan d'alerte et de contrôle pour endiguer une épidémie débutante d'*A.baumannii* BLSE au sein des hôpitaux français mis en place en octobre 2003 par l'InVs illustre bien ces propos. Les mesures de contrôle reposaient sur la dissémination à l'échelle nationale des recommandations suivantes : rapport de chaque cas d'infection ou de colonisation au CClin, identification standardisée du profil de résistance par les laboratoires, dépistage des patients à haut risque comme les patients de réanimation, utilisation d'une antibiothérapie adaptée, renforcement des mesures de précautions contact et du nettoyage des surfaces en contact avec le patient porteur, limitation des transferts internes ou externes et information du service receveur sur le statut du patient. La mise en place de ces mesures a permis d'endiguer l'épidémie rendant le signalement d'*A.baumannii* BLSE épisodique (80).

## *2-BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES*

Le deuxième grand axe dans la stratégie de lutte contre les BMR repose sur un usage contrôlé des antibiotiques.

Plusieurs études montrent que l'émergence et la propagation des BMR sont en grande partie liées à la pression de sélection induite par les antibiotiques (81). L'exposition à un antibiotique dans les 15 jours précédents la survenue d'une PAVM est associée à une augmentation de la mortalité (82). Elle est également associée à la survenue de PAVM à BMR surtout si le spectre d'activité de l'antibiotique est large (C3G, FQ, imipénème) (83) et à un risque d'antibiothérapie inadaptée (84). Cette erreur de traitement augmente le risque d'émergence de BMR (85), la mortalité liée aux septicémies et aux PAVM en réanimation (86) ainsi que la mortalité intra-hospitalière toutes causes confondues (84). Enfin, un retard à l'initiation du traitement antibiotique est associé à une augmentation de la mortalité (87). Tout l'enjeu dans la prise en charge d'une infection grave est de débiter une antibiothérapie probabiliste le plus précocement possible en ciblant le bon micro-organisme afin de limiter le risque d'émergence des BMR.

Dans cette optique, **la société de réanimation en langue française (SRLF) et la société française d'anesthésie-réanimation (SFAR) publient en juin 2014 des recommandations**

**nationales visant à diminuer l'utilisation des antibiotiques en réanimation (88).**

L'objectif est de limiter au maximum la prescription inutile et /ou inadaptée d'antibiotique à large spectre afin d'éviter l'émergence de BMR. Leur indication en traitement probabiliste est réservée aux patients graves ayant des facteurs de risques de BMR.

Ces recommandations intègrent la connaissance d'une colonisation à BMR pour guider l'antibiothérapie probabiliste en cas de PAVM ou de bactériémie nosocomiale graves. En cas d'infection communautaire, l'administration probabiliste d'une carbapénème est limitée à aux patients associant un antécédent connu de portage d'EBLSE ou de PARC inférieur à 3 mois et un sepsis sévère ou un choc septique.

En cas d'infection bactérienne sévère nosocomiale, la prescription probabiliste de carbapénème n'est indiquée que si au moins 2 des facteurs suivants sont présents :

- un traitement par C3G, FQ ou tazocilline dans les 3 derniers mois,
- un portage d'EBLSE ou de PARC de moins de 3 mois,
- une hospitalisation à l'étranger dans les 12 derniers mois,
- la résidence en établissement d'hébergement pour adultes âgés dépendants ou dans un service de soins de longue durée,
- la présence d'une sonde urinaire à demeure et/ou d'une gastrostomie,
- une épidémie de BMR en cours dans le secteur de soins pour laquelle l'unique option thérapeutique est une carbapénème.

Après documentation bactériologique, il faut toujours rechercher une alternative aux carbapénèmes.

Les FQ ne sont administrées en première intention qu'en cas de légionellose grave (en association avec un macrolide ou de la rifampicine), de prostatite et d'infection osseuse et du pied diabétique. La prescription de FQ est proscrite en cas d'entérobactéries ayant acquis une résistance de premier niveau (résistance à l'acide nalidixique et/ou acide pipémidique). En cas de choc septique, l'association de choix avec les bêtalactamines est un aminoside.

La prescription d'un anti-SARM en probabiliste est limitée aux infections sévères associées aux soins (patient hémodialysé chronique, porteur de plaie chronique, d'un cathéter de longue durée et hospitalisé en long séjour) et aux infections nosocomiales acquises en réanimation

selon l'épidémiologie locale du service.

L'antibiothérapie probabiliste doit être débutée :

- en cas de choc septique, dans un délais d'une heure suivant la survenue du choc,
- en cas de méningite bactérienne dans un délais de 3h après l'admission à l'hôpital.

Chez les patients «fragiles» (splénectomisé fébrile, neutropénique fébrile, dermo-hypodermite bactérienne nécrosante...), le délai d'administration de la première dose d'antibiotique doit être raccourci au maximum.

Afin d'optimiser l'efficacité du traitement, un dosage du pic plasmatique, de la concentration résiduelle d'aminoside et de la concentration de vancomycine à l'équilibre est indiqué chez tout patient sévère de réanimation. L'administration prolongée ou continue permettrait de prévenir l'émergence de la résistance bactérienne en particulier vis-à-vis de certaines souches (*S.aureus*, *P.aeruginosa*, entérobactéries).

Chez les patients en état de choc, neutropéniques ou suspects d'infections à BMR, il est recommandé d'utiliser une association d'antibiotique d'emblée. L'antibiothérapie doit être réévaluée au plus tard dans les 48 à 72h après le début du traitement. Une désescalade doit être envisagée en fonction de la situation clinique et des données microbiologiques. Cette réévaluation doit être structurée par des recommandations locales afin de réduire l'exposition aux antibiotiques.

Enfin, la réalisation de protocoles d'antibiothérapie permet d'améliorer le pronostic des patients et de limiter l'émergence de résistances aux antibiotiques (88).

En résumé, les sociétés savantes limitent l'usage des antibiotiques à large spectre aux infections sévères et/ou à risque de BMR. Or la colonisation par une BMR constitue une étape préalable à la survenue d'une infection (89). C'est pourquoi, face à une infection grave non encore documentée, ces recommandations préconisent d'intégrer la connaissance d'un portage de BMR pour guider l'antibiothérapie probabiliste. Mais il s'agit d'un accord faible qui appelle à la réalisation d'études complémentaires.



## II-ETUDE ORIGINALE

### A-INTRODUCTION

L'émergence de résistances aux antibiotiques ne cesse de croître. En parallèle, très peu de nouvelles molécules voient le jour. La prise de conscience du danger de cette situation est mondiale. La maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques est ainsi une priorité de santé publique. La prévention de la transmission croisée et la réduction de la pression de sélection, par un usage rationnel des antibiotiques, en sont les deux composantes essentielles.

Dans le cadre de la lutte contre les infections nosocomiales, tout établissement de santé doit mettre en œuvre une politique active de lutte contre les BMR. La prévention de la diffusion par transmission croisée des BMR repose sur l'identification précoce des patients porteurs et leurs isolements (58). Il est également recommandé de ne pas prescrire un traitement antibiotique systématique en cas d'identification d'une bactérie dans un prélèvement de colonisation. En présence de signes de gravité, il faut cependant intégrer la connaissance d'une colonisation à BMR quel que soit le site de prélèvement dans le choix d'une antibiothérapie probabiliste pour une PAVM ou une bactériémie nosocomiale (88). Il existe cependant peu d'études portant spécifiquement sur la qualité ou la quantité de l'antibiothérapie à partir des données de colonisation, ces pratiques pouvant conduire à une prescription excessive.

Les **objectifs principaux** de cette étude étaient ainsi de comparer l'efficacité de deux politiques de dépistage de **BMR** au sein d'une réanimation polyvalente et son impact sur la prescription d'antibiotiques. **Les objectifs secondaires** étaient d'étudier la prévalence et l'écologie locale des **BMR** et des levures, les facteurs de risque de colonisation et leur impact pronostic ainsi que la performance de ces tests de dépistage pour adapter l'antibiothérapie lors du séjour en réanimation.

## B-PATIENT ET METHODE

### *1-DESIGN DE L'ETUDE*

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective réalisée au sein du Centre Hospitalo-universitaire de Bordeaux dans le service de réanimation chirurgicale de spécialité digestive de l'hôpital Haut-Lévêque. L'étude étant non interventionnelle, le consentement des patients ou de leurs familles n'était pas requis.

### *2-CRITERES D'INCLUSION*

Tous les patients admis en réanimation entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 31 décembre 2013 étaient étudiés. Seuls les patients ayant eu un prélèvement bactériologique ou un dépistage de BMR au cours de leur séjour étaient inclus.

### *3-POLITIQUE DE DEPISTAGE DES BACTERIES MULTIRESISTANTES DURANT LA PERIODE D'INCLUSION*

La recherche de BMR dans le service de réanimation était prescrite selon le protocole de service. Une série d'écouvillonnages était réalisé de façon systématique à l'admission en réanimation :

- du 01/01/13 au 30/06/2013 chez les patients présentant un facteur de risque connu de portage de BMR : antécédent de séjour récent en réanimation (moins d'un an), hospitalisation récente (moins d'un an) ou vie en institution.
- à partir du 1/07/2013 chez tous les patients admis en réanimation dont la durée prévisible d'hospitalisation était supérieure à 24h. Ce changement de politique de dépistage était intervenu selon les recommandations du service d'hygiène hospitalière après une recrudescence de patients colonisés à BMR au sein de l'institution, en accord avec les recommandations de 2009 (58).

Une série d'écouvillonnages réalisée à l'admission en réanimation était renouvelée de façon hebdomadaire pour tous les patients dont la durée de séjour excédait une semaine.

### **Ces tests de dépistage étaient réalisés par :**

- écouvillonnage nasal à la recherche de SARM par mise en culture sur un milieu gélosé enrichi en oxacilline,
- écouvillonnage rectal à la recherche d'A.baumannii et d'EBLSE par mise en culture sur un milieu gélosé contenant de l'ertapénème,
- écouvillonnage axillaire à la recherche d'A.baumannii.

En cas d'antécédent connu ou de séjour récent à l'étranger en pays endémique, la présence d'entérocoque résistant aux glycopeptides ou d'entérobactérie exprimant une carbapénèmase étaient également recherchées.

### *4-CRITERES DE JUGEMENT*

**Le critère de jugement principal** était le résultat des tests de dépistage de BMR

**Les critères de jugements secondaires** étaient :

- la prescription d'antibiotique et leur spectre thérapeutique durant le séjour en réanimation
- la survenue d'une infection documentée durant le séjour en réanimation et sa bactériologie

### *5-DONNEES RECUEILLIES*

Le recueil des données a été réalisé à partir du dossier médical et à partir des prélèvements microbiologiques des patients accessibles sur le logiciel interne de l'hôpital (Dx-Care , société Médasys).

Dans cette étude rétrospective, les données recueillies étaient:

- **les caractéristiques démographiques** : âge, sexe, vie en institution, hospitalisation et/ou séjour en réanimation au cours de l'année précédant l'admission, Indice de masse corporelle  $\geq 30$  ou  $\leq 18,5$ , notion de portage ou d'infection à BMR dans l'année

précèdent l'admission,

- **les antécédents** : diabète, maladie cardio-vasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie des membres inférieurs), cancer, greffe d'organe, immunodépression, corticothérapie, alcoolisme chronique, tabagisme actif, insuffisance hépatocellulaire ou cirrhose, infection traitée par antibiotique dans l'année précédant l'admission et insuffisance rénale chronique dialysée,
- **les caractéristiques des patients à l'admission en réanimation** : motif d'hospitalisation, score IGS 2, score SOFA, antibiothérapie à l'admission, ventilation mécanique,
- **l'évolution en réanimation** : infection documentée au cours du séjour, infection à BMR, fongémie invasive, durée de ventilation mécanique, durée de séjour en réanimation, présence d'une épuration extra-rénale, présence d'un drainage pleural et décès en réanimation,
- **la totalité des prélèvements microbiologiques réalisés au cours du séjour en réanimation** : date et résultats des écouvillonnages réalisés à la recherche de BMR ainsi que des prélèvements réalisés à visée diagnostique (hémoculture, examen cyto-bactériologique des urines (ECBU), prélèvement des voies aériennes, coproculture, prélèvement de bile, de liquide pleural, de redons et de lame chirurgicaux, de liquide d'ascite, prélèvement per-opératoire, cutanée, d'orifice de cathéter ou de LCR),
- **Toute antibiothérapie** administrée dans les 24 premières heures d'hospitalisation ou au cours du séjour. Les antibiotiques considérés comme actifs sur les BMR étaient :

## *6-DEFINITIONS*

### **3.1 Bactéries multi-résistantes**

Les bactéries définies comme BMR sont :

- les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM)
- les Entérobactéries BLSE (EBLSE)
- les Entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC)
- les *Pseudomonas aeruginosa* résistants à la ticarcilline et à la ceftazidime (PARC)
- les *Acinetobacter baumannii* résistants à l'imipénème
- les Entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG)

### **3.2 Colonisation**

Une colonisation à BMR était définie par la présence de la bactérie lors des écouvillonnages sans signe clinique ou biologique d'infection.

### **3.3 Infection bactérienne documentée**

Une infection documentée était définie par la présence d'une bactérie à concentration significative et responsable de signes de sepsis cliniques ou biologiques lors d'un prélèvement microbiologique.

### **3.4 Infection fongique invasive**

Une infection fongique invasive était définie par la positivité d'un prélèvement microbiologique d'un site normalement stérile associée à des signes cliniques ou biologiques d'infection.

## *7-PRISE EN CHARGE ASSOCIEE*

La prise en charge des patients en sepsis sévère ou en choc septique suivait les recommandations de la conférence de consensus de la SRLF et de la SFAR sur la prise en charge hémodynamique du sepsis sévère de 2005 (90). Des précautions d'hygiène "standard" lors de soins potentiellement contaminants étaient strictement appliquées et respectées. Des mesures d'isolement complémentaires, adaptées aux modes de transmission du germe en cause, étaient appliquées lorsqu'une BMR était suspectée ou identifiée chez un patient. Etant donnée la nature rétrospective de cette étude, l'antibiothérapie était laissée au libre arbitre du médecin en charge du patient. Un traitement probabiliste était adapté aux germes en cause suspectés selon le point d'appel infectieux, son caractère nosocomial ou non, et l'écologie du service. Il était débuté après les prélèvements bactériologiques et adapté secondairement à l'antibiogramme.

## *8-ANALYSE STATISTIQUE*

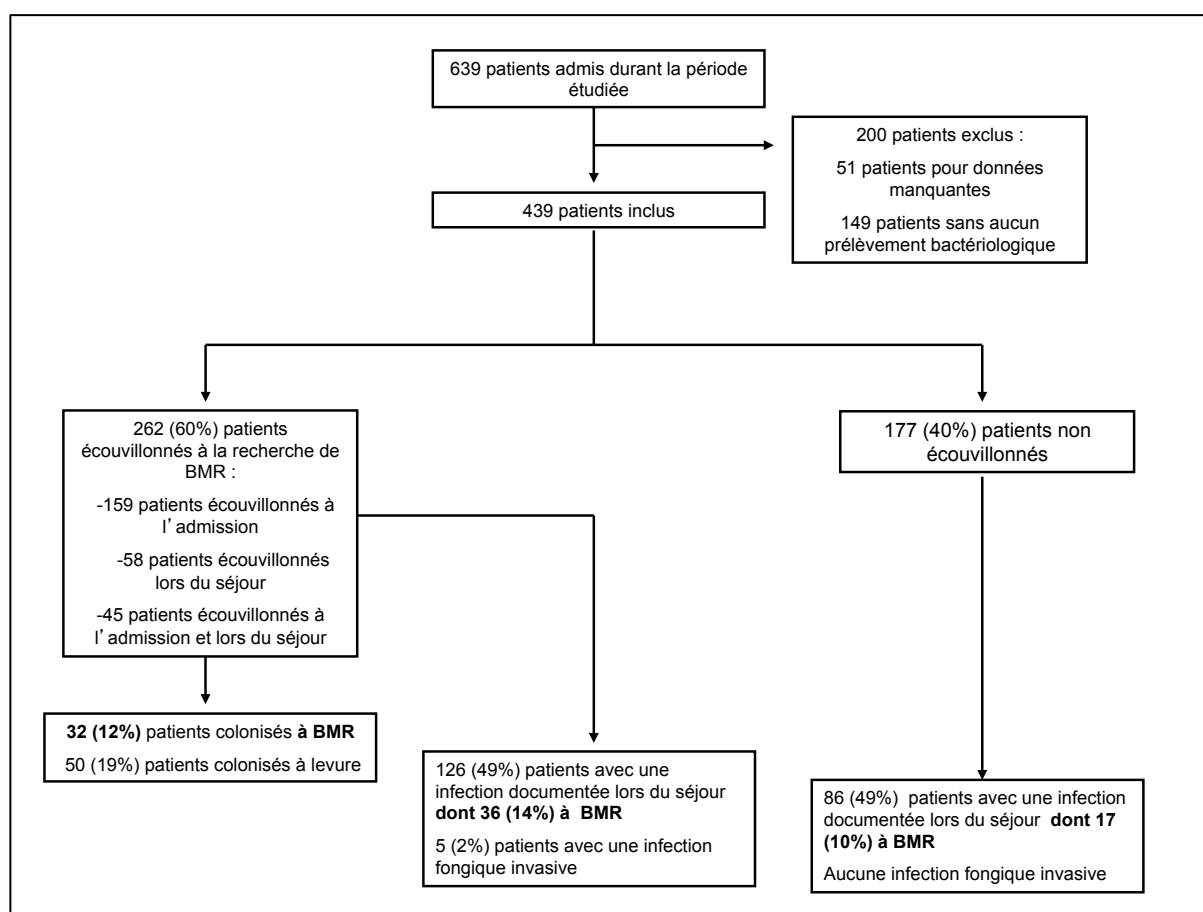
Les variables continues sont présentées en médiane [écart interquartile] et étaient comparées par un test de Mann Whitney. Les variables catégorielles étaient comparées par un test de Chi<sup>2</sup> ou de Fisher. Les variables associées à la colonisation par BMR ou levures étaient analysées par un modèle de régression logistique en analyse uni puis multivariée pas à pas descendante incluant les variables dont le degré de significativité était inférieur à 0,2. Les analyses statistiques étaient réalisés grâce au logiciel MedCalc (version 12.2.1.0, MedCalc Software, Broekstraat 52, 9030 Mariakerke, Belgium) et GraphPad Prism (version 6.00, GraphPad Software, La Jolla California USA). Tous les tests étaient réalisés de façon bilatérale et une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative.

## C-RESULTATS

### I-POPULATION ETUDIEE

Quatre-cent trente neuf patients ont été inclus dans l'étude, dont 192 durant le premier semestre 2013 et 247 durant le 2<sup>ème</sup> semestre 2013. Un dépistage de BMR a été réalisé chez 262 (60%) patients (figure 5). Les caractéristiques de la population étudiée sont présentées en tableau 3.

**Figure 5 Diagramme de flux**



Les caractéristiques de la population étudiée sont présentées en tableau 3.

**Tableau 3 Caractéristiques de la population étudiée (N=439). Résultats exprimés en médiane [écart interquartile] ou N patients (%)**

	Tous les patients (n=439)	1 <sup>er</sup> semestre (n=192)	2 <sup>ème</sup> semestre (n=247)	P
<b>Caractéristiques à l'admission en réanimation</b>				
Age (années)	64 [56-73]	65 [56-75]	63 [55-70]	0,09
Sexe masculin	292 (67)	123 (64)	169 (68)	0,34
IGS 2	35 [24-49]	36 [24-53]	34 [23-46]	0,04
SOFA	4 [2-7]	5 [3-9]	3 [1-6]	<0,0001
Antibiothérapie à l'admission	246 (56)	117 (61)	129 (52)	0,08
Ventilation mécanique	191 (44)	89 (46)	102 (41)	0,33
Drainage pleural	89 (20)	46 (24)	43 (17)	0,10
<b>Evolution en réanimation</b>				
Infection documentée en cours de séjour	212 (48)	110 (45)	102 (53)	0,08
Infection documentée à BMR	53 (12)	24 (12)	29 (12)	0,81
Fongémie invasive	4 (1)	2 (1)	2 (1)	0,66
Durée de la ventilation mécanique (jours)	2 [1-7]	3 [1-8]	2 [1-5]	0,23
XDurée de séjour en réanimation (jours)	5 [3-8]	5 [3-8]	5 [3-9]	0,91
Epuration extra-rénale	53 (12)	31 (16)	22 (9)	0,02
Décès en réanimation	56 (13)	30 (16)	26 (11)	0,11



Les motifs d'hospitalisation sont présentés en tableau 4.

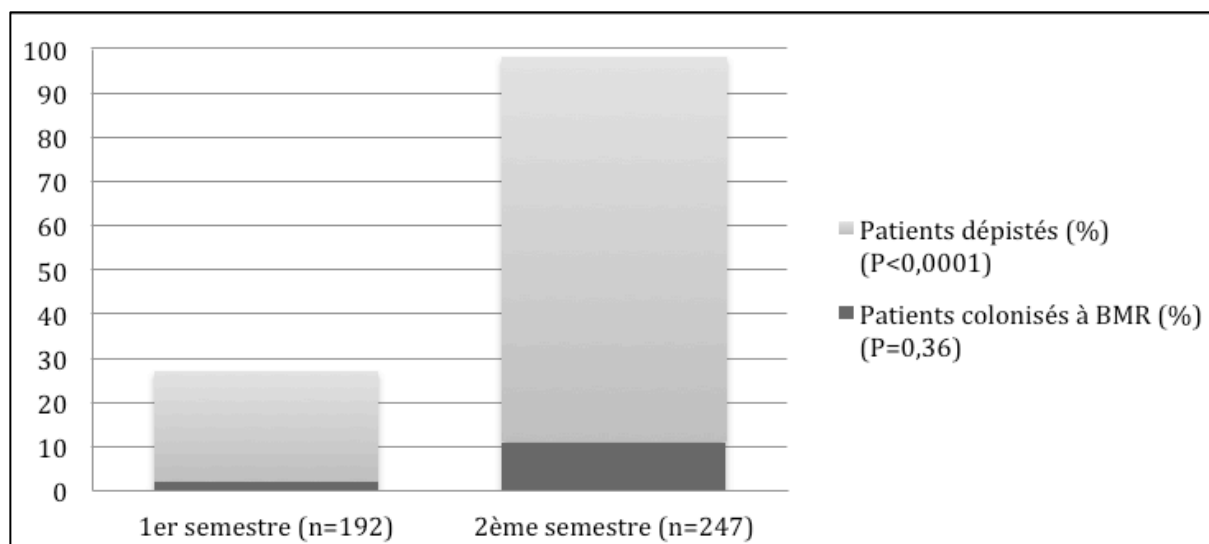
**Tableau 4 Motifs d'hospitalisation. résultats exprimés en N patients (%)**

<b>Surveillance post-opératoire programmée</b>	<b>138 (31)</b>
chirurgie digestive	122
chirurgie thoracique	16
<b>Complication post-opératoire</b>	<b>109 (25)</b>
péritonite	53
pneumopathie	16
hémorragie	26
autre (complication non infectieuse, non hémorragique)	14
<b>Pathologie infectieuse</b>	<b>65 (15)</b>
péritonite	20
pneumopathie	20
angiocholite	15
autre sepsis	12
<b>Hémorragie digestive</b>	<b>50 (11,4)</b>
hémorragie digestive basse	20
hématémèse sur ulcère gastroduodénal	13
hématémèse sur rupture de varice oesophagienne	17
<b>Pancréatite aiguë</b>	<b>17 (4)</b>
<b>Ischémie mésentérique</b>	<b>13 (3)</b>
<b>Décompensation de cirrhose</b>	<b>11 (2,5)</b>
encéphalopathie hépatique	5
décompensation oedémato-ascitique	3
syndrome hépatorénal	3
<b>Hépatite aiguë</b>	<b>3 (0,7)</b>
<b>Trouble métabolique</b>	<b>10 (2,2)</b>
<b>Autre</b>	<b>23 (5,2)</b>

## 2-IMPACT DES ECOUVILLONNAGES SYSTEMATIQUES SUR LE DEPISTAGE DE BMR ET LA PRESCRIPTION D'ANTIBIOTIQUES

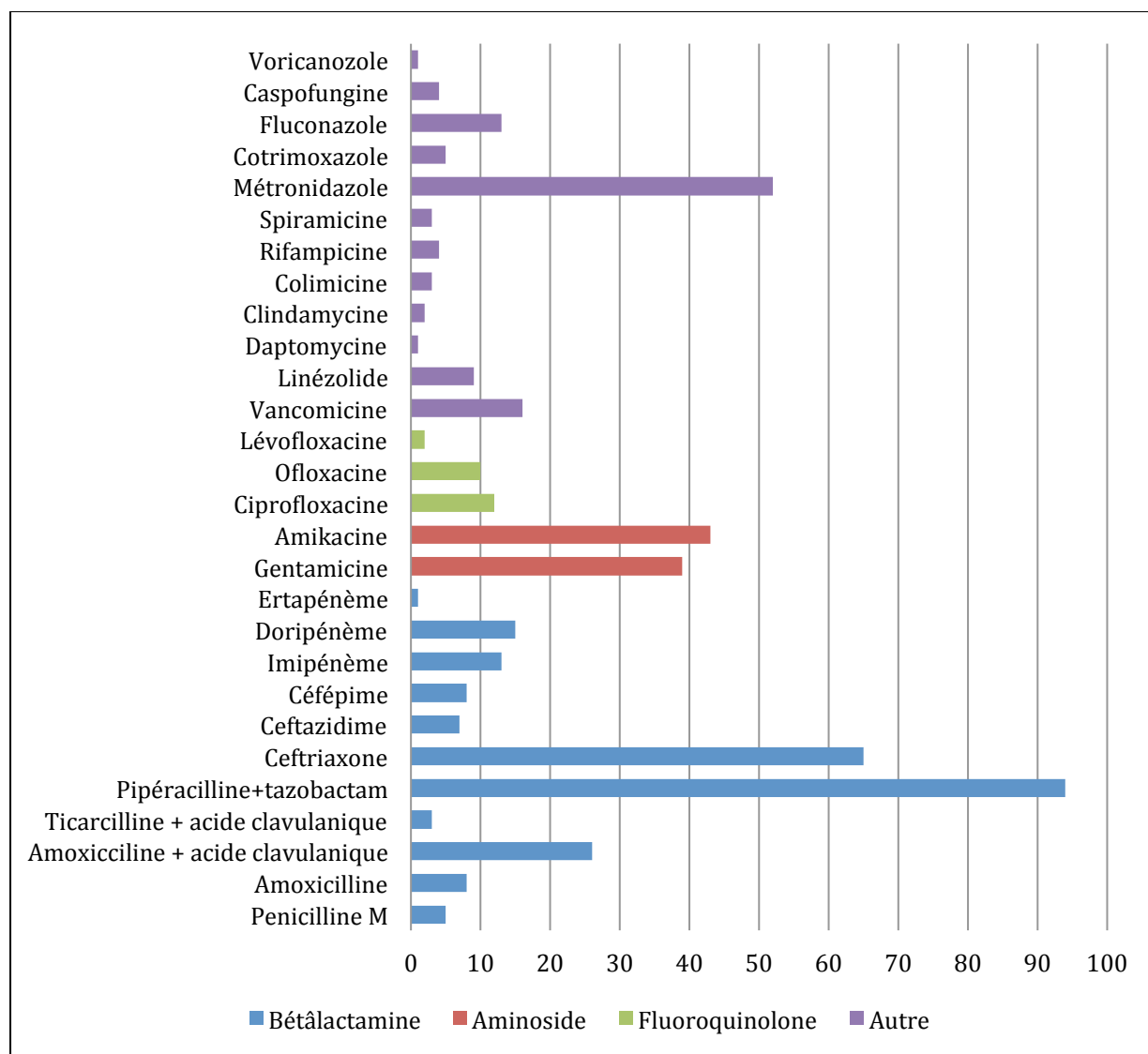
Quarante-huit patients (25%) ont été dépistés dans la période du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2013 contre 214 (87%) du 1<sup>er</sup> juillet au 31 décembre 2013 ( $P < 0,0001$ ), dont 193 à leur admission en réanimation. Quatre (2%) patients colonisés à BMR ont été dépistés du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2013 contre 28 (11%) du 1<sup>er</sup> juillet au 31 décembre 2013 ( $P = 0,36$ ) (Figure 6). Huit (17%) patients colonisés à levure ont été dépistés du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2013 contre 42 (20%) du 1<sup>er</sup> juillet au 31 décembre 2013 ( $P = 0,63$ ).

**Figure 6 Proportion et résultat des tests de dépistage en fonction des deux périodes**



Cent trente et un (68%) patients recevaient une antibiothérapie dans la période du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2013, dont 117 dès l'admission en réanimation, contre 154 (62%) dans la période du 1<sup>er</sup> juillet au 31 décembre 2013, dont 129 (52%) dès l'admission ( $P = 0,20$ ) (Figure 8). Les antibiotiques prescrits à l'admission des patients sont présentés en figure 7. Dans le groupe des patients dépistés, 141 (53%) patients étaient traités par une antibiothérapie à l'admission contre 105 (59%) dans le groupe de patients non dépistés ( $P = 0,25$ ).

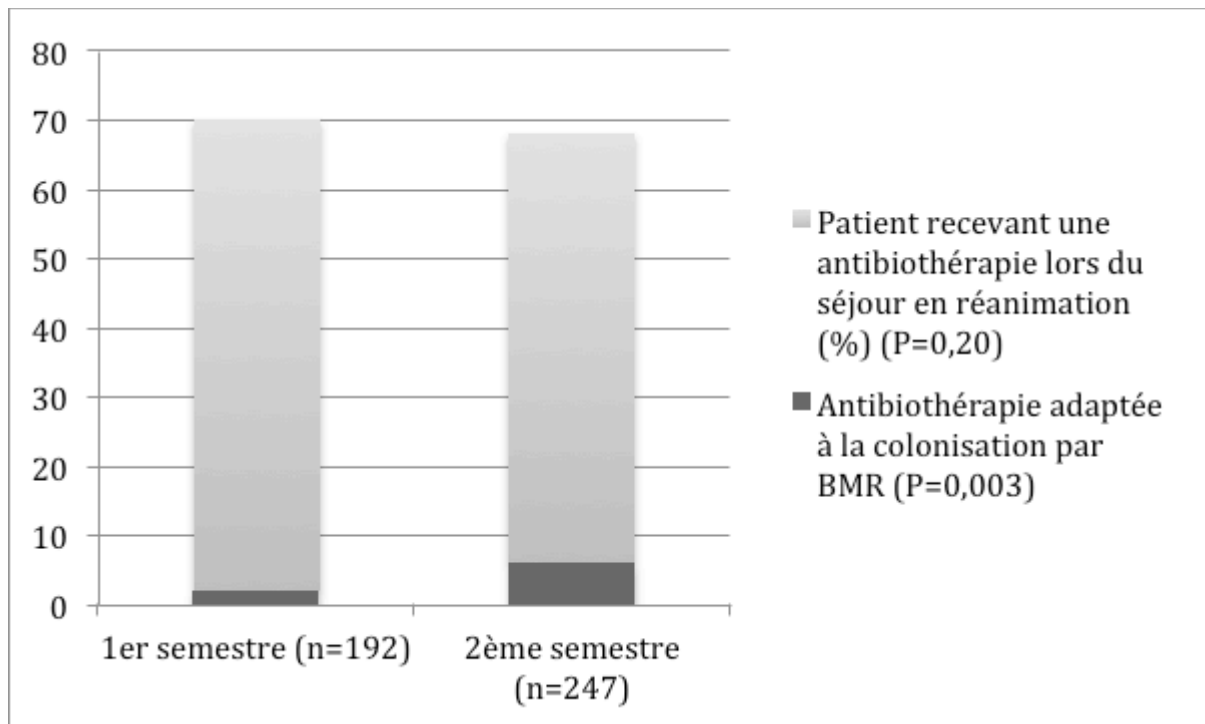
**Figure 7 Antibiotiques administrés à l'admission (en valeur absolue)**



Chez 22 (69%) patients colonisés à BMR à l'admission et chez 27 (87%) patients colonisés à BMR en cours d'hospitalisation, l'antibiothérapie proposée à en réanimation n'était pas adaptée aux résultats de la colonisation.

L'antibiothérapie proposée en réanimation durant la période du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2013 était en revanche adapté aux BMR dépistées chez **4 (2%) patients contre 16 (6%) patients dans la période du 1<sup>er</sup> juillet au 31 décembre 2013 (P=0,003)** (Figure 8).

**Figure 8 Antibiothérapie administrée en fonction des deux périodes de dépistage**



Enfin parmi les patients colonisés à levure, 2 (4%) recevait un traitement par fluconazole à l'admission vs 10 (5%) patients non colonisés à levure ( $P=0,55$ ). 6 patients recevaient du fluconazole, 3 patients de la caspofungine et 1 patient du voriconazole.

### 3-RESULTATS DES ECOUVILLONNAGES ET DES PRELEVEMENTS BACTERIOLOGIQUES

#### 2.1 Résultats des tests de dépistage

A l'admission, 204 patients ont été écouvillonnés : 145 (71%) patients présentaient un dépistage négatif, 25 (12%) patients présentaient une ou plusieurs BMR, 2 (1%) patients un *Sténotrophomonas maltophilia*, 30 (20%) patients un *Candida albicans* et 9 (4%) patients une levure non *Candida albicans*.

Au cours du séjour en réanimation, 200 séries d'écouvillonnages ont été réalisées chez 103 patients : 63 (61%) patients présentaient un dépistage négatif, 13 (13%) patients présentaient une ou plusieurs BMR lors de leur séjour, 5 (5%) patients un *Sténotrophomonas maltophilia*, 22 (22%) patients un *Candida albicans* et 7 (7%) patients une levure non *Candida albicans*.

Au total, ces tests de dépistage réalisés à l'admission ou lors du séjour en réanimation chez 262 patients étaient positifs à BMR pour 32 (12%) patients et à levure pour 50 (19%) patients (dont certains étaient positifs à l'admission et au cours du séjour).

#### 2.2 Résultats des prélèvements bactériologiques

Quatre cent dix neuf prélèvements bactériologiques à visée diagnostique ont été réalisés durant le séjour en réanimation chez 365 patients. Leurs sites sont précisés dans la figure 9.

Deux cent quinze (49%) patients ont présenté une infection documentée lors du séjour en réanimation et un total de 474 germes ont été identifiés (figures 10).

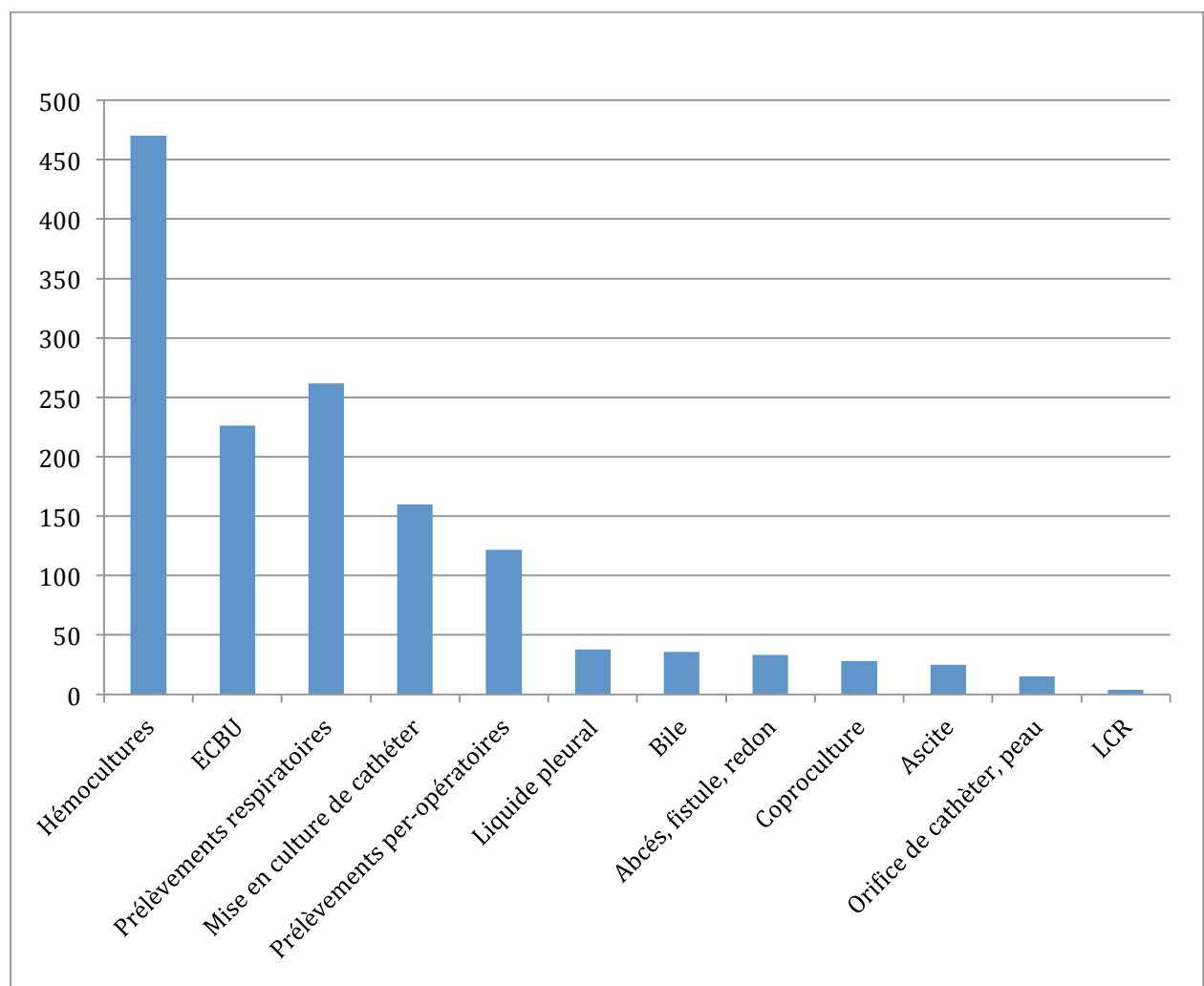
Les bactéries les plus fréquemment isolées sont *E.coli* et *enterococcus spp.* Elles sont responsables respectivement de 17,8% et 17,1% des infections. Le *P.aeruginosa* est en cause dans 8% des cas, viennent ensuite les staphylocoques à coagulase négatives (6,3%), les *Candida albicans* (5,2%), les *streptococcus spp.* (5%), les *S.aureus* (4%), les *K.pneumoniae* (4,6%) et les *klebsiella oxytoca* (4,2%), les *enterobacter cloacae* (3,5%), les *enterobacter*

*aerogenes* (3,1%), les *Candida non albicans* (3,1%), les *Stenotrophomonas maltophilia* (2,1%), les *Haemophilus influenzae* (1,8%) et les *A. baumannii* (1,2%) (figure 10).

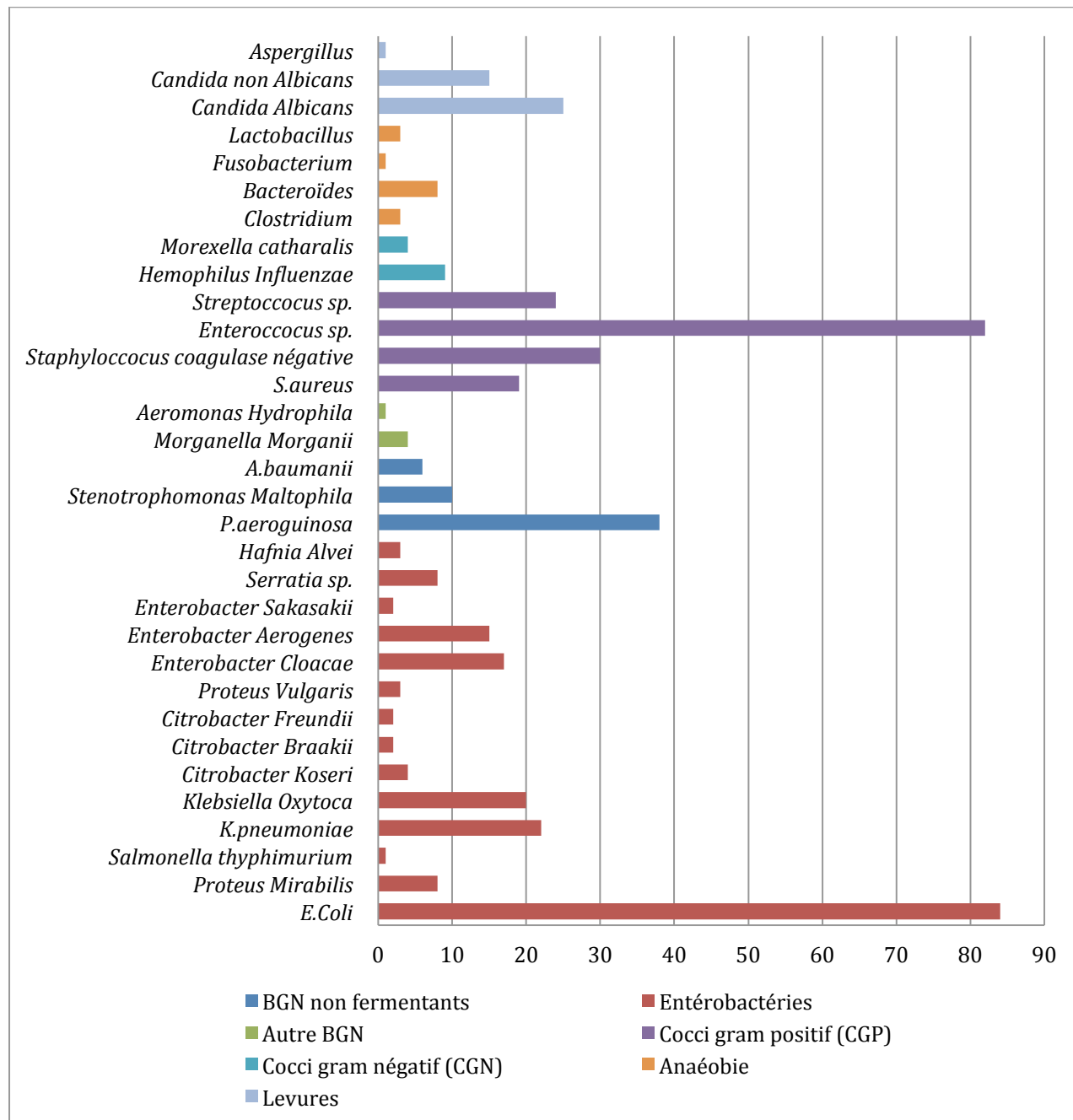
Une BMR est mise en évidence sur un ou plusieurs prélèvements bactériologiques à visée diagnostique chez 12 % des patients au total (53/439) et chez 25 % des patients présentant une infection documentée en réanimation (53/ 212).

Une candidose invasive a été mise en évidence chez 1% (4/439) des patients. Il s'agissait de 3 fongémies à *Candida non albicans* et d'une péritonite à *Candida non albicans*. Tous avaient été écouvillonnés à leur admission ou durant leur séjour en réanimation mais seul un patient était colonisé à levure. Un patient a présenté une aspergillose invasive.

**Figure 9 Sites des prélèvements bactériologiques à visée diagnostique réalisés lors du séjour en réanimation (en valeur absolue)**



**Figure 10 Micro-organismes identifiés sur les prélèvements bactériologiques à visée diagnostique mors du séjour en réanimation (en valeur absolue)**



### **2.3-Caractéristiques des BMR identifiées lors des écouvillonnages et des prélèvements bactériologiques**

Les caractéristiques des BMR identifiées par écouvillonnages et lors des prélèvements bactériologiques réalisés au cours du séjour sont détaillées dans le tableau 6.

Parmi les BMR identifiées lors des tests de dépistage, les EBLSE représentaient 90% (43/47) de ces BMR. Aucun SARM n'a été mis en évidence. Trois patients étaient colonisés à *A.baumannii*, dont 2 résistants à l'imipénème.

Parmi les BMR identifiées lors de prélèvements bactériologiques, le SARM représentaient 15% des *S.aureus*. Au sein des entérobactéries, les souches BLSE représentaient 9,5% des *E.coli*, 13,6% des *K.pneumoniae*, 15% des *Klebsiella oxytoca*, 23,5% des *Enterobacter cloacae* et 20% des *Enterobacter aerogenes*. Au sein des BGN on fermentant, on trouve 8 % de PARC, 10% de *Stenotrophomonas maltophilia* BLSE et 16% d'*A.baumannii* BLSE.



**Tableau 6 Caractéristiques des BMR identifiées par écouvillonnages et lors des prélèvements bactériologiques réalisés à l'admission et au cours du séjour en réanimation. Résultats présentés en N patients (%)**

	Dépistages positifs à l'admission (n=25)	Dépistages positifs durant le séjour (n=13)	Prélèvements bactériologiques positifs (n=53)
<b>Entérobactéries BLSE</b>			
<i>E.coli</i>	12 (48)	9 (69)	8 (15)
<i>Enterobacter cloacae</i>	6 (24)	3 (23)	4 (8)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (4)	2 (15)	3 (6)
<i>Enterobacter sakazakii</i>	0	0	1 (2)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (8)	0	3 (23)
<i>K.pneumoniae</i>	2 (8)	4 (31)	3 (23)
<i>Salmonella typhimurium</i>	1 (4)	0	1 (2)
<i>Citrobacter koseri</i>	0	1 (8)	0
<b>SARM</b>	0	0	3 (4)
<b>P.aeruginosa résistant à la ticarcilline et la ceftazidime</b>	0	0	3 (4)
<b>A.baumannii résistant à l'imipénème</b>	2 (8)	2 (15)	1 (2)

(NB : Certains prélèvements étaient polymicrobiens, 6 patients appartenait aux 2 groupes avec un dépistage positif à l'admission et au cours du séjour).

#### 4-FACTEURS DE RISQUE DE COLONISATION A BACTERIES MULTIRESISTANTES OU A LEVURES

Les caractéristiques des patients selon les résultats des prélèvements réalisés à la recherche de BMR sont détaillées dans le tableau 7.

**Tableau 7 Caractéristiques des patients en fonction du résultat de l'écouvillon. Résultats présentés en N patient (%) ou en médiane [écart interquartile]**

	Recherche de BMR			Recherche de levures		
	Prélèvements positifs (n=32)	Prélèvements négatifs (n=230)	P	Prélèvements positifs (n=50)	Prélèvements négatifs (n=212)	P
<b>Caractéristiques démographiques</b>						
Age (années)	65 [57-71]	65 [56-75]	0,89	67 [56-78]	65 [56-74]	0,31
Sexe masculin	24 (75)	156 (68)	0,54	28 (56)	151 (72)	0,03
Vie en institution	2 (6)	4 (2)	0,16	0 (0)	6 (3)	0,22
Hospitalisation dans l'année précédente	30 (93)	176 (76)	0,02	42 (84)	163 (77)	0,29
Hospitalisation récente dans un service de réanimation	15 (47)	70 (30)	0,06	18 (36)	67 (32)	0,62
BMI>30	7 (22)	56 (24)	0,76	12 (24)	51 (24)	0,98
BMI <18,5	9 (28)	47 (20)	0,36	15 (30)	41 (19)	0,12
<b>Antécédents</b>						
Diabète	11 (34)	51 (22)	0,18	13 (26)	49 (23)	0,71
Antécédent vasculaire	17 (53)	75 (33)	0,02	17 (34)	75 (36)	0,84
Cancer	24 (75)	117 (51)	0,01	27 (54)	114 (54)	>0,99
Greffe d'organe	0 (0)	8 (3)	0,60	2 (4)	5 (2)	0,52
Immunodépression	1 (3)	21 (9)	0,49	5 (10)	16 (8)	0,57
Corticothérapie	3 (9)	30 (13)	0,78	9 (18)	23 (11)	0,17
Alcoolisme chronique	6 (19)	44 (19)	0,95	10 (20)	40 (19)	0,82
Tabagisme actif	10 (31)	63 (27)	0,68	14 (28)	58 (27)	0,94
Insuffisance hépatique	4 (12)	29 (13)	0,98	9 (18)	24 (11)	0,20
Insuffisance rénale chronique dialysée	1 (3)	4 (2)	0,48	3 (6)	2 (1)	0,02
Episode infectieux dans l'année précédente	14 (44)	65 (28)	0,07	20 (40)	59 (28)	0,10
<b>Caractéristiques à l'admission en réanimation</b>						
Score IGS 2	37 [25-53]	36 [25-50]	0,36	41 [32-57]	35 [24-49]	0,03
Score SOFA	5 (2-9)	4 (2-8)	0,53	5 [3-8]	4 [2-8]	0,25
Antibiothérapie à l'admission	19 (59)	122 (53)	0,57	34 (68)	107 (51)	0,03
Drainage pleural	6 (19)	48 (21)	0,78	7 (14)	47 (22)	0,19
Ventilation mécanique	17 (53)	109 (47)	0,58	25 (50)	101 (48)	0,79

Les facteurs de risque d'être colonisé à BMR ou à levure ont été analysés par régression logistique. Les variables indépendantes étudiées étaient les caractéristiques démographiques, les antécédents, et les caractéristiques à l'admission en réanimation présentées dans le tableau 7. Seules les variables dont le degré de significativité était inférieur à 0,2 après analyse univariée ont été incluses. Les OR ajustés ont ensuite été calculés en analyse multivariée par régression logistique pas à pas descendante (tableau 8).

**Tableau 8 Facteurs de risque de colonisation à BMR ou à levure en analyse multivariée**

<b>Variabiles étudiées</b>	<b>Odds ratio (IC 95%)</b>	<b>P</b>
<b>Colonisation à BMR</b>		
Pas d'antécédent de cancer	0,38 (0,16-0,90)	0,03
Pas d'hospitalisation dans l'année précédente	0,26 (0,06-1)	0,07
Antécédents vasculaires	2,5 (1,17-5,43)	0,02
<b>Colonisation à levure</b>		
Insuffisance rénale chronique dialysée	7,6 (1,2-47,93)	0,03
Sexe féminin	2,07 (1,09-3,93)	0,03

## 5- PRONOSTIC DES PATIENTS COLONISES A BACTERIE MULTIRESISTANTE

La colonisation à BMR est associée à une augmentation significative des infections bactériennes et à BMR au cours du séjour en réanimation. Il n'existe pas de différence significative de durée de séjour et de mortalité entre les patients colonisés et non colonisés (tableau 9).

**Tableau 9 Pronostic des patients colonisés À BMR ou a levure. Résultats présentés en N patients (%) ou en médiane [écart interquartile]**

	Recherche de BMR			Recherche de levures		
	Prélèvements positifs (n=32)	Prélèvements négatifs (n=230)	P	Prélèvements positifs (n=50)	Prélèvements négatifs (n=212)	P
<b>Infection documentée en réanimation</b>	21 (66)	105 (46)	0,04	23 (46)	102 (48)	0,87
<b>Infection documentée à BMR</b>	13 (41)	23 (10)	<0,0001	8 (16)	28 (13)	0,65
<b>Fongémie invasive</b>	2 (6)	3 (1)	0,06	1 (2)	4 (2)	0,96
<b>Durée de la ventilation mécanique (jours)</b>	3 [2-16]	3 [1-7]	0,17	3 [1-11]	3 [1-8]	0,73
<b>Épuration extra-rénale</b>	7 (22)	37 (16)	0,41	10 (20)	34 (16)	0,51
<b>Durée de séjour en réanimation (jours)</b>	8 (3-14)	6 (3-11)	0,33	6 [3-6]	6 [3-12]	0,81
<b>Décès</b>	7 (22)	30 (13)	0,18	11 (14)	26 (12)	0,08

## *6-PERFORMANCE DES TESTS DE DÉPISTAGE À L'ADMISSION ET EN COURS DE SÉJOUR EN RÉANIMATION*

Une BMR a été identifiée sur les prélèvements bactériologiques chez 36 (14%) patients dans le groupe des patients dépistés et chez 17 (10%) patients dans le groupe des patients non dépistés ( $P=0,19$ ).

Dans le groupe des patients dépistés, 13 (41%) patients ont présenté une véritable infection documentée à BMR lors du séjour en réanimation parmi les 32 patients colonisés versus 23 (10%) patients parmi les 230 patients non colonisés à BMR ( $P<0,0001$ ). Dix-neuf (7%) patients ont ainsi été dépistés à BMR uniquement par ces tests de dépistage systématique et n'ont pas présenté d'infection à BMR durant leur séjour en réanimation.

La BMR identifiée lors des écouvillons réalisés à l'admission en réanimation correspondait à la BMR retrouvée lors d'une infection documentée durant le séjour en réanimation (vrais positifs) chez 6 patients. La BMR identifiée lors des écouvillons réalisés durant le séjour en réanimation correspondait à la BMR retrouvée lors d'une infection documentée chez 7 patients. La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative des tests de dépistage pour la prédiction d'une infection documentée à BMR ou une candidose invasive sont détaillées dans le tableau 10.

En ce qui concerne les infections fongiques, tous les patients présentant une candidose invasive avaient été écouvillonnés à leur admission ou durant leur séjour en réanimation. Seul un patient était colonisé à levure.

**Tableau 10 Performance des tests de dépistage des BMR et des levures dans la prédiction d'une infection à BMR ou d'une candidose invasive. Résultats présentés en pourcentage (95% IC), VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative**

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
<b>Ecouvillonnage à l'admission</b>				
<b>Infection documentée à BMR</b>	60 (26-88)	90 (85-94)	24 (9-45)	98 (94-99)
<b>Candidose invasive</b>	0 (0-97)	82 (76-87)	0 (0-9)	99 (97-100)
<b>Ecouvillonnage au cours du séjour en réanimation</b>				
<b>Infection documentée à BMR</b>	50 (23-77)	90 (82-95)	44 (20-70)	92 (84-97)
<b>Candidose invasive</b>	33 (0-91)	80 (71-87)	5 (0-24)	98 (91-100)

## D-DISCUSSION

Les principaux résultats mis en évidence dans cette étude sont : 1) l'importante augmentation des tests de dépistage réalisés après modification du protocole de service durant le 2<sup>ème</sup> semestre de l'année 2013, permettant le dépistage de 19 (7%) patients qui n'ont posé aucun problème infectieux en réanimation; 2) l'absence d'augmentation de la prescription d'antibiotiques à l'admission ou lors du séjour en réanimation des patients après modification de la politique de dépistage des BMR mais un spectre antibiotique proposé par les réanimateurs qui tenait plus compte d'une colonisation à BMR ; 3) une prévalence de la colonisation à BMR de 12% dans notre service, principalement à entérobactéries BLSE (aucun SAMR) ; 4) la présence d'antécédents vasculaires, de cancer ou une hospitalisation dans l'année précédente comme principaux facteurs de risque de colonisation à BMR ; 5) l'absence de surmortalité ou d'augmentation de la durée de séjour en réanimation en cas de colonisation à BMR ; 6) une faible valeur prédictive positive de ces tests de dépistages de la survenue d'une infection à BMR ou d'une candidose invasive.

Dans notre étude, le changement dans la politique de dépistage est associé à une modification du spectre antibiotique utilisé par les réanimateurs qui tenaient plus compte d'une colonisation à BMR (2% vs 6%,  $p < 0,003$ ). Aussi les scores de gravité IGS2 et SOFA, des patients hospitalisés au cours de la deuxième période étaient significativement plus bas. Malgré cela, la mortalité et la durée de séjour en réanimation n'étaient pas significativement diminuées. En d'autre terme, dans notre population, une antibiothérapie guidée par la colonisation à BMR n'est pas associée à une amélioration du pronostic. Nos résultats sont surprenants et différent de travaux antérieurs. Dans leur travail, Papadomichelakis *et al.* (91), montraient qu'un traitement ciblé sur la BMR colonisatrice dépistée sur les prélèvements bronchiques et digestifs augmentait significativement ses chances d'être efficace (91 vs. 40% dans les PAVM et 86 vs. 50% dans les septicémies,  $P < 0.05$ ). Depuydt *et al.* (92) dans leur étude rétrospective montraient que la connaissance d'un portage de BMR dans les 24h précédents une septicémie ou une pneumopathie augmentait le taux d'antibiothérapies probabilistes correctement adaptées (71 vs 45 %,  $p=0,01$ ). Ces mêmes auteurs dans une étude prospective ont évalué l'efficacité d'une stratégie de traitement probabiliste guidée par le portage bronchique de BMR. Elle permettait d'obtenir un traitement adapté dans 77% des cas (93). Et Michel *et al.* (94) montrent que dans un contexte de PAVM, un traitement probabiliste guidé par le dépistage endotrachéal réalisé dans les 24h précédant l'infection

était adapté dans 95 % des cas. Enfin, même la recherche hebdomadaire d'une colonisation bronchique pourrait améliorer l'efficacité des traitements en guidant le choix des antibiotiques (95). Cependant, seul un dépistage bronchique semble suffisamment sensible pour prédire une infection à BMR et augmenter les chances d'obtenir une antibiothérapie probabiliste efficace. L'absence de ce type de prélèvement dans notre protocole de dépistage pourrait expliquer cette différence.

Si l'on compare notre écologie bactérienne aux résultats de l'ensemble des services de réanimation fournis par l'ENP de 2012 on remarque quelques disparités (1). La proportion d'E.Coli, d'entérocoques spp. et de toutes les entérobactéries réunies est plus élevée que dans la population de réanimation nationale. Les taux d'E.coli sont de 17,7 % vs 13,1%, d'entérocoques de 17,3% vs 3,9% et d'entérobactérie de 40% vs 27%. Par contre la proportion de *P.aeruginosa* est plus basse (8% vs 14%). Cette différence peut être expliquée par la spécificité de notre population dont le motif d'hospitalisation était principalement une pathologie touchant le tube digestif. Notre taux de BMR est également deux fois moins important que dans la moyenne nationale des services de réanimation, certainement en raison des motifs d'inclusion médico-chirurgicaux avec une proportion importante de patients hospitalisés récemment. La proportion de SARM, d'E.coli BLSE, de *K.pneumoniae* BLSE et de PARC était respectivement de 15%, 9,5%, 13,6% et de 10%. Dans l'ENP de 2012, 1,5% des souches de *S.aureus* ont une résistance intermédiaire aux glycopeptides, 0,6% des *enterococcus faecalis* et 4,1% des *enterococcus faecium* sont résistants aux glycopeptides, 20,6 % des *P.aeruginosa*, 1,4 % des *E.Coli* et 2,3% des *K.pneumoniae* sont résistants aux carbapénèmes. Aucune de ces bactéries hautement résistantes n'a été mise en évidence dans notre étude.

Les facteurs de risque connus de portage d'EBLSE retrouvés dans les études antérieures sont un transfert d'une autre réanimation ou d'un hôpital étranger, un nombre de comorbidité élevé et surtout une exposition dans les 3 à 12 derniers mois à une céphalosporine ou une FQ (29, 30, 31). Pour *A.baumannii* qui représentait les 10 % des BMR colonisatrices restantes, la ventilation mécanique et la proximité d'un patient porteur étaient les deux facteurs associés au portage identifiés dans une étude précédente (46). Dans notre étude, de façon surprenante, la présence d'une ventilation mécanique n'est pas associée à la colonisation à BMR. Ce résultat peut être expliqué par une durée moyenne de ventilation mécanique assez courte



(48h). Une autre explication repose sur l'indication de cette ventilation souvent liée à un réveil rapide après une chirurgie lourde. Enfin, la présence d'un drainage pleural n'est pas associée au portage de BMR. Là encore, l'indication de ces drainages principalement chirurgicale permet d'expliquer ce résultat. Ces drains sont en effet posés au bloc opératoire dans des conditions d'asepsie stricte dans les suites d'une effraction pleurale imposée par la technique chirurgicale.

Notre étude met en évidence la médiocre performance diagnostique du dépistage pour prédire la survenue d'une véritable infection à BMR. Un dépistage positif était prédictif d'une infection à BMR dans 60 % des cas s'il était réalisé à l'admission et dans seulement 50% des cas s'il était réalisé au cours du séjour. Un dépistage négatif quant à lui prédisait l'absence d'infection à BMR dans 90 % des cas. Papadomichelakis *et al.* (91) évaluent la relation entre le portage bronchique et digestif et la survenue d'une infection à BGN multi-résistant. Leurs résultats sont meilleurs avec une concordance de 82% en cas de PAVM et de 86% en cas de septicémie. La sensibilité et la spécificité du portage d'*A.baumannii*, de *P.aeruginosa* ou de *K.pneumoniae* pour prédire la survenue d'une PAVM sont bonnes. Mais le test est mauvais pour prévenir la survenue d'une septicémie. Depuydt *et al.* (93). obtiennent également des meilleurs résultats. La sensibilité et la spécificité des tests de dépistage d'une colonisation bronchique pour prédire une infection à BMR étaient respectivement de 69% et de 91 %.

Une candidose invasive touchait 2% des patients (5/439) inclus dans cette étude et la présence d'un candida sur les écouvillons n'était pas prédictive d'une candidose invasive. Contrairement au BMR, la détection de candida n'a pas pour but de prévenir la transmission entre les patients. Elle s'intègre dans l'estimation du nombre de sites colonisés à levure. En effet, la survenue d'une candidémie est associée à une mortalité importante qui augmente de façon linéaire avec le délai d'initiation du traitement. La clinique est aspécifique et le délai d'obtention des résultats retarde souvent le début du traitement (96). Le praticien peut s'aider de scores prédictifs d'infection fongique comme l'index de colonisation ou le candida score (97, 98). Ce dernier associe la présence d'une nutrition parentérale, d'un sepsis sévère, d'une chirurgie à l'admission et d'une colonisation multiple à candida. Le dépistage d'un candida sur un écouvillon ne justifie pas à elle-seule la mise en route d'un traitement sauf si elle s'intègre dans le dépistage positif d'une colonisation multiple.

La principale limite de cette étude est son caractère rétrospectif. Certaines données ne pouvaient ainsi pas être recueillies comme le type d'antibiotique auquel le patient a été exposé avant son admission, la présence d'une voie veineuse centrale, d'une sonde urinaire ou d'un autre dispositif invasif et la proximité géographique d'un patient colonisé. Ces données manquantes sont autant de facteurs de risque de portage de BMR identifiés dans les études précédentes qui n'ont pas été évalués dans notre étude. Il était également difficile de déterminer si l'infection bactérienne était responsable d'un véritable choc septique dans cette population mixte de patients de soins intensifs et de réanimation. La consommation exacte en antibiotique et le caractère adaptée ou non de l'antibiothérapie probabiliste à une véritable infection documentée était également difficile à établir en raison de la faible pathogénicité de certains germes et en conséquence du choix du spectre antibactérien fait par le réanimateur en charge du patient. Le geste chirurgical souvent associé jouait également une grande importance dans notre population de patient. La faible performance diagnostique de nos tests peut aussi être expliquée par le faible effectif de certaines espèces de BMR qui ne rendait pas pertinente une analyse par type de bactérie et par type d'infection. Aussi, seul le nez, l'anus et le creux axillaire étaient écouvillonnés. La recherche d'une colonisation bronchique aurait peut-être amélioré la performance de ces tests. Enfin l'absence d'impact sur la mortalité ou la durée de séjour des patients colonisés n'était pas l'objectif principal de cette étude et doit être confirmé dans d'autres travaux.

D'après les recommandations nationales, l'identification d'une colonisation à BMR doit être associée à l'isolement du patient, la signalisation du portage et l'application de précautions d'hygiène complémentaires (58). Ces mesures sont efficaces pour prévenir la transmission croisée. La SFAR et la SRLF recommandent également d'intégrer la connaissance du portage de BMR pour guider l'antibiothérapie probabiliste en cas de PAVM ou de bactériémies nosocomiales graves. Ces recommandations précisent que les résultats des prélèvements bronchiques semblent plus performants par rapport aux données obtenues avec les autres sites de prélèvements. Mais une antibiothérapie probabiliste guidée par une colonisation à BMR sans autres facteurs de risque d'infection à BMR pourrait aussi exposer à un risque de surconsommation et d'augmentation de la pression de sélection, donc d'émergence d'autre BMR sans bénéfice pour le patient. Le dépistage systématique des patients mis en place au sein de notre institution a effectivement permis la détection de quelques patients colonisés supplémentaires mais cette mesure s'est accompagnée d'une augmentation considérable des prélèvements bactériologiques et donc d'une surcharge de travail pour le personnel

paramédical et pour le laboratoire de bactériologie. La mise en évidence quasi exclusive d'EBLSE a eu pour conséquences principales sa signalisation et des mesures de précaution qui diffèrent peu de la prise en charge standard des patients en réanimation. Elle imposait en revanche un isolement du patient à sa sortie de réanimation parfois contraignant.

A la vue de nos résultats et des recommandations actuelles, une nouvelle politique de dépistage pourrait être discutée dans le but d'éviter les prélèvements bactériologiques inutiles et de guider le praticien dans sa prise en charge. Elle s'appuierait sur 3 axes :

- arrêt de la réalisation d'écouvillonnages nasaux systématiques en raison de la très faible prévalence de SARM,
- réalisation d'un dépistage ciblé par prélèvement rectal et bronchique sur les patients présentant des facteurs de risques de colonisation à EBLSE : transfert d'une autre réanimation ou d'un hôpital étranger, antécédent de chirurgie dans l'année précédente, comorbidités élevées, antécédent de maladie cardiovasculaire, hospitalisation dans l'année précédente, âge supérieur à 65 ans, exposition dans l'année précédente à une C3G, une FQ ou un antibiotique à large spectre, exposition inférieure à un mois à une carbapénème ou une bêtalactamine avec inhibiteur de bêtalactamase (28)(29)(30)(31)(32),
- mise en place d'une antibiothérapie probabiliste tenant compte des résultats des tests de dépistage de BMR uniquement en cas d'infection grave (septicémie ou PAVM) et en présence de facteurs de risques d'infection à BMR : exposition à une bêtalactamine avec inhibiteur de bêtalactamase, une FQ ou au méropénème, présence de dispositifs invasifs (ventilation mécanique, voie veineuse centrale, sonde urinaire) dans les 3 derniers mois, antécédent de diabète ou de cancer solide et d'hospitalisation en réanimation (52, 53, 54).

### III-CONCLUSION

La mise en place d'une politique de dépistage systématique de BMR dans notre service a entraîné une forte augmentation du nombre de prélèvements au cours de l'année 2013 mais a permis la détection de quelques patients colonisés à BMR, principalement à EBLSE, qui n'ont ensuite posé aucun problème infectieux en réanimation. Le bénéfice de ce dépistage systématique des BMR en réanimation doit être confronté à la surcharge de travail ainsi occasionnée et à l'éventuel impact d'une antibiothérapie à large spectre sur la pression de sélection. Hors période épidémique, une politique de dépistage ciblée sur les patients à risque de colonisation à EBLSE pourrait être discutée dans notre service.

## IV-BIBLIOGRAPHIE

1. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012 / 2013 / Maladies infectieuses / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 14 juill 2015]. Disponible sur:<http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2013/Enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-France-mai-juin-2012>
2. Vincent J-L. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *The Lancet*. 14 juin 2003;361(9374):2068-77.
3. Pirofski L, Casadevall A. The meaning of microbial exposure, infection, colonisation, and disease in clinical practice. *Lancet Infect Dis*. oct 2002;2(10):628-35.
4. Vollaard EJ, Clasener HA. Colonization resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 mars 1994;38(3):409-14.
5. Cavallo J-D, Fabre R, Jehl F, Rapp C, Garrabé E. Bêtalactamines. EMC - Mal Infect. août 2004;1(3):129-202.
6. Tenover FC. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *Am J Med*. juin 2006;119(6):S3-10.
7. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS, Standiford HC, John JF, Korvick JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med*. Mars 1993;94(3):313-28.
8. Bambeke FV. Glycopeptides in clinical development: pharmacological profile and clinical perspectives. *Curr Opin Pharmacol*. oct 2004;4(5):471-8.
9. Rice LB. Antimicrobial Resistance in Gram-Positive Bacteria. *Am J Med*. juin 2006;119(6):S11-9.
10. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother*. 1 févr 2007;59(2):165-74.
11. Paterson DL. Resistance in Gram-Negative Bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Med*. juin 2006;119(6):S20-8.
12. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. mars 2008;8(3):159-66.
13. Grall N, Andremont A, Armand-Lefèvre L. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ? *J Anti-Infect*. juin 2011;13(2):87-102.
14. Strateva T, Yordanov D. *Pseudomonas aeruginosa* - a phenomenon of bacterial resistance. *J Med Microbiol*. 1 sept 2009;58(9):1133-48.
15. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 1 juill 2008;21(3):538-82.
16. Moya B, Juan C, Albertí S, Pérez JL, Oliver A. Benefit of Having Multiple ampD Genes for Acquiring  $\beta$ -Lactam Resistance without Losing Fitness and Virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 oct 2008;52(10):3694-700.
17. Sidjabat HE, Silveira FP, Potoski BA, Abu-Elmagd KM, Adams-Haduch JM, Paterson DL, et al. Interspecies Spread of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase Gene in a Single Patient. *Clin Infect Dis*. 1 déc 2009;49(11):1736-8.
18. Charbonneau P, Wolff M. Infectiologie en réanimation [Internet]. Paris; New York: Springer; 2013 [cité 11 août 2015]. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1007/978-2-8178-0389-0>
19. Rogues A-M, Boulestreau H, Lasheras A, Boyer A, Gruson D, Merle C, et al. Contribution of tap water to patient colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* in a medical intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2007;67(1):72-8.
20. Catalano M, Quelle LS, Jeric PE, Di Martino A, Maimone SM. Survival of *Acinetobacter baumannii* on bed rails during an outbreak and during sporadic cases. *J Hosp Infect*. mai 1999;42(1):27-35.
21. Donskey CJ. The Role of the Intestinal Tract as a Reservoir and Source for Transmission of Nosocomial Pathogens. *Clin Infect Dis*. 15 juill 2004;39(2):219-26.
22. Scanvic A, Denic L, Gaillon S, Giry P, Andremont A, Lucet J-C. Duration of Colonization by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* after Hospital Discharge and Risk Factors for Prolonged Carriage. *Clin Infect Dis*. 15 mai 2001;32(10):1393-8.
23. Zahar JR, Lanternier F, Mechai F, Filley F, Taieb F, Mainot EL, et al. Duration of colonisation by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamase and risk factors for persistent faecal carriage. *J Hosp Infect*. mai 2010;75(1):76-8.

24. Dancer SJ. Importance of the environment in meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition: the case for hospital cleaning. *Lancet Infect Dis.* févr 2008;8(2):101-13.
25. Bertrand X, Thouverez M, Talon D, Boillot A, Capellier G, Floriot C, et al. Endemicity, molecular diversity and colonisation routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. *Intensive Care Med.* 2001;27(8):1263-8.
26. Harris AD, Kotetishvili M, Shurland S, Johnson JA, Morris JG, Nemoy LL, et al. How important is patient-to-patient transmission in extended-spectrum  $\beta$ -lactamase *Escherichia coli* acquisition. *Am J Infect Control.* mars 2007;35(2):97-101.
27. Lucet J, Chevret S, Durand-Zaleski I, Chastang C, Régnier B, for the Multicenter Study Group. Prevalence and risk factors for carriage of methicillin-resistant staphylococcus aureus at admission to the intensive care unit: Results of a multicenter study. *Arch Intern Med.* 27 janv 2003;163(2):181-8.
28. Razazi K, Derde LPG, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, Brun-Buisson C. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 15 août 2012;38(11):1769-78.
29. Friedmann R, Raveh D, Zartzer E, Rudensky B, Broide E, Attias D, et al. Prospective evaluation of colonization with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae among patients at hospital admission and of subsequent colonization with ESBL-producing Enterobacteriaceae among patients during hospitalization. *Infect Control.* 2009;30(06):534-42.
30. Arnan M, Gudiol C, Calatayud L, Liñares J, Dominguez MÁ, Batlle M, et al. Risk factors for, and clinical relevance of, faecal extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) carriage in neutropenic patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 30 oct 2010;30(3):355-60.
31. Doernberg SB, Winston LG. Risk factors for acquisition of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in an urban county hospital. *Am J Infect Control.* mars 2012;40(2):123-7.
32. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Bartzavali C, Anastassiou ED, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. *J Antimicrob Chemother.* 1 déc 2012;67(12):2976-81.
33. Papadimitriou-Olivgeris M, Drougka E, Fligou F, Kolonitsiou F, Liakopoulos A, Dodou V, et al. Risk factors for enterococcal infection and colonization by vancomycin-resistant enterococci in critically ill patients. *Infection.* 21 août 2014;42(6):1013-22.
34. Venier A-G, Leroyer C, Slekovec C, Talon D, Bertrand X, Parer S, et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in intensive care units: a prospective multicentre study. *J Hosp Infect.* oct 2014;88(2):103-8.
35. Boyer A, Doussau A, Thiébault R, Venier AG, Tran V, Boulestreau H, et al. *Pseudomonas aeruginosa* acquisition on an intensive care unit: relationship between antibiotic selective pressure and patients' environment. *Crit Care.* 2011;15(1):R55.
36. Thuong M, Arvaniti K, Ruimy R, la Salmonière P de, Scanvic-Hameg A, Lucet JC, et al. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit. *J Hosp Infect.* avr 2003;53(4):274-82.
37. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors and Clinical Impact. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2006;50(1):43-8.
38. Nseir S, Blazejewski C, Lubret R, Wallet F, Courcol R, Durocher A. Risk of acquiring multidrug-resistant Gram-negative bacilli from prior room occupants in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 1 août 2011;17(8):1201-8.
39. Hoyen CK, Pultz NJ, Paterson DL, Aron DC, Donskey CJ. Effect of Parenteral Antibiotic Administration on Establishment of Intestinal Colonization in Mice by *Klebsiella pneumoniae* Strains Producing Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 nov 2003;47(11):3610-2.
40. Perez F, Pultz MJ, Endimiani A, Bonomo RA, Donskey CJ. Effect of Antibiotic Treatment on Establishment and Elimination of Intestinal Colonization by KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 juin 2011;55(6):2585-9.
41. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, Hoyen CK, Hanrahan JA, Hujer AM, et al. Effect of Antibiotic Therapy on the Density of Vancomycin-Resistant Enterococci in the Stool of Colonized Patients. *N Engl J Med.* 28 déc 2000;343(26):1925-32.
42. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(6):1379-82.
43. Lepelletier D, Cady A, Caroff N, Marraillac J, Reynaud A, Lucet J-C, et al. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* gastrointestinal carriage among hospitalized patients: risk factors and resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis.* janv 2010;66(1):1-6.

44. Lepelletier D, Caroff N, Riochet D, Bizouarn P, Bourdeau A, Gallou FL, et al. Role of hospital stay and antibiotic use on *Pseudomonas aeruginosa* gastrointestinal colonization in hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 6 sept 2006;25(9):600-3.
45. Rodríguez-Baño J, López-Cerero L, Navarro MD, Alba PD de, Pascual A. Faecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology. *J Antimicrob Chemother*. 1 nov 2008;62(5):1142-9.
46. Herindrainy P, Randrianirina F, Ratovoson R, Ratsima Hariniana E, Buisson Y, Genel N, et al. Rectal Carriage of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Gram-Negative Bacilli in Community Settings in Madagascar. *PLoS ONE*. 29 juill 2011;6(7):e22738.
47. Brusselaers N, Labeau S, Vogelaers D, Blot S. Value of lower respiratory tract surveillance cultures to predict bacterial pathogens in ventilator-associated pneumonia: systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Intensive Care Med*. 28 nov 2012;39(3):365-75.
48. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, van Belkum A, Voss A, Kluytmans JA, et al. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *The Lancet*. 27 août 2004;364(9435):703-5.
49. Pujol M, Peña C, Pallares R, Ariza J, Ayats J, Dominguez MA, et al. Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am J Med*. mai 1996;100(5):509-16.
50. Levy P-Y, Ollivier M, Drancourt M, Raoult D, Argenson J-N. Relation between nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and surgical site infection in orthopedic surgery: the role of nasal contamination. A systematic literature review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2013;99(6):645-51.
51. Reddy P, Malczynski M, Obias A, Reiner S, Jin N, Huang J, et al. Screening for Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae among High-Risk Patients and Rates of Subsequent Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 1 oct 2007;45(7):846-52.
52. Goulenok T, Ferroni A, Bille E, Lécuyer H, Join-Lambert O, Descamps P, et al. Risk factors for developing ESBL *E. coli*: can clinicians predict infection in patients with prior colonization? *J Hosp Infect*. 1 août 2013;84(4):294-9.
53. Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M, Mishali H, Schwartz D, Navon-Venezia S, et al. Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who is prone to become clinically infected? *Clin Microbiol Infect*. 1 mai 2013;19(5):451-6.
54. Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, Nativ R, Riesenberk K, Livshiz-Riven I, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K. pneumoniae*. *Am J Infect Control*. juin 2012;40(5):421-5.
55. Ruppé E, Lixandru B, Cojocar R, Buke Ç, Paramythiotou E, Angebault C, et al. Relative Fecal Abundance of Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Strains and Their Occurrence in Urinary Tract Infections in Women. *Antimicrob Agents Chemother*. sept 2013;57(9):4512-7.
56. Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, Equinda MJ, Son T, Samstein M, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest*. 1 déc 2010;120(12):4332-41.
57. Lambert M-L, Suetens C, Savey A, Palomar M, Hiesmayr M, Morales I, et al. Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(1):30-8.
58. Consensus formalisé d'experts. Prévention de la transmission croisées : précautions complémentaires contact. *HYGIENES*. 2009;XVII-n°2.
59. Pittet D, Allegranzi B, Sax H, Dharan S, Pessoa-Silva CL, Donaldson L, et al. Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. *Lancet Infect Dis*. oct 2006;6(10):641-52.
60. Gillespie EE, Berk de Boer FJ ten, Stuart RL, Buist MD, Wilson JM. A sustained reduction in the transmission of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med*. juin 2007;9(2):161-5.
61. Rosenthal VD, Guzman S, Safdar N. Reduction in nosocomial infection with improved hand hygiene in intensive care units of a tertiary care hospital in Argentina. *Am J Infect Control*. sept 2005;33(7):392-7.
62. Boyce JM, Kelliher S, Vallande N. Skin irritation and dryness associated with two hand-hygiene regimens: soap-and-water hand washing versus hand antisepsis with an alcoholic hand gel. *Infect Control Hosp Epidemiol*. juill 2000;21(7):442-8.
63. Puzniak LA, Leet T, Mayfield J, Kollef M, Mundy LM. To Gown or Not to Gown: The Effect on Acquisition of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clin Infect Dis*. 1 juill 2002;35(1):18-25.
64. Kirkland KB. Taking Off the Gloves: Toward a Less Dogmatic Approach to the Use of Contact Isolation. *Clin Infect Dis*. 15 mars 2009;48(6):766-71.

65. Kirkland KB, Weinstein JM. Adverse effects of contact isolation. *The Lancet*. 2 oct 1999;354(9185):1177-8.
66. Paterson DL, Singh N, Rihs JD, Squier C, Rihs BL, Muder RR. Control of an outbreak of infection due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in a liver transplantation unit. *Clin Infect Dis*. 2001;33(1):126-8.
67. Venier AG, Zaro-Goni D, Pefau M, Hauray J, Nunes J, Cadot C, et al. Performance of hand hygiene in 214 healthcare facilities in South-Western France. *J Hosp Infect*. mars 2009;71(3):280-2.
68. Mangini E, Segal-Maurer S, Burns J, Aviccoli A, Urban C, Mariano N, et al. Impact of contact and droplet precautions on the incidence of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. nov 2007;28(11):1261-6.
69. Jernigan JA, Titus MG, Gröschel DHM, Getchell-White SI, Farr BM. Effectiveness of Contact Isolation during a Hospital Outbreak of Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Epidemiol*. 1 mars 1996;143(5):496-504.
70. Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, Brun-Buisson C. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A cost-benefit analysis in an intensive care unit. *JAMA*. 10 nov 1999;282(18):1745-51.
71. Spence MR, Dammel T, Courser S. Contact precautions for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization: costly and unnecessary? *Am J Infect Control*. août 2012;40(6):535-8.
72. Safdar N, Marx J, Meyer NA, Maki DG. Effectiveness of preemptive barrier precautions in controlling nosocomial colonization and infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a burn unit. *Am J Infect Control*. oct 2006;34(8):476-83.
73. Gammon. The psychological consequences of source isolation: a review of the literature. *J Clin Nurs*. 1 janv 1999;8(1):13-21.
74. Zahar JR, Garrouste-Orgeas M, Vesin A, Schwebel C, Bonadona A, Philippart F, et al. Impact of contact isolation for multidrug-resistant organisms on the occurrence of medical errors and adverse events. *Intensive Care Med*. déc 2013;39(12):2153-60.
75. Morgan DJ, Diekema DJ, Sepkowitz K, Perencevich EN. Adverse outcomes associated with Contact Precautions: a review of the literature. *Am J Infect Control*. mars 2009;37(2):85-93.
76. Lucet J-C, Decré D, Fichelle A, Joly-Guillou M-L, Pernet M, Deblangy C, et al. Control of a Prolonged Outbreak of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in a University Hospital. *Clin Infect Dis*. 1 déc 1999;29(6):1411-8.
77. Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 1 mai 2012;18(5):439-48.
78. Thouverez M, Talon D, Bertrand X. Control of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase in intensive care units: rectal screening may not be needed in non-epidemic situations. *Infect Control Hosp Epidemiol*. oct 2004;25(10):838-41.
79. Merrer J, Carbonne A. Recommandations nationales pour la prévention de la transmission croisée : quoi de neuf pour la pratique quotidienne en réanimation ? *Réanimation*. juin 2010;19(4):361-5.
80. Naas T, Coignard B, Carbonne A, Blanckaert K, Bajolet O, Bernet C, et al. VEB-1 Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Acinetobacter baumannii*, France. *Emerg Infect Dis*. août 2006;12(8):1214-22.
81. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 1 juin 2011;66(6):1223-30.
82. Rello J. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *CHEST J*. 1 oct 1993;104(4):1230.
83. Trouillet J-L, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou M-L, Combaux D, Dombret M-C, et al. Ventilator-associated Pneumonia Caused by Potentially Drug-resistant Bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 févr 1998;157(2):531-9.
84. Kollef MH. Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections \*: A Risk Factor for Hospital Mortality Among Critically Ill Patients. *CHEST J*. 1 févr 1999;115(2):462.
85. Kollef MH. Inadequate Antimicrobial Treatment: An Important Determinant of Outcome for Hospitalized Patients. *Clin Infect Dis*. 1 sept 2000;31(Supplement 4):S131-8.
86. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest J*. 2000;118(1):146-55.
87. Iregui M. Clinical Importance of Delays in the Initiation of Appropriate Antibiotic Treatment for Ventilator-Associated Pneumonia\*. *Chest*. 1 juill 2002;122(1):262-8.
88. Bédos J-P, Allaouchiche B, Armand-Lefèvre L, Baldesi O, Bouadma L, Decré D, et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). *Réanimation*. 11 sept 2014;23(5):558-82.



89. Legeay C, Bourigault C, Kouatchet A-T, Lepelletier D, Zahar J-R. De la colonisation à l'infection par des bactéries multirésistantes aux antibiotiques : identification et maîtrise du risque chez les patients hospitalisés en Réanimation. 13 janv 2015;24(2):297-303.
90. Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. Réanimation. 19 janv 2007;16:S1-21.
91. Papadomichelakis E, Kontopidou F, Antoniadou A, Poulakou G, Koratzanis E, Kopterides P, et al. Screening for resistant gram-negative microorganisms to guide empiric therapy of subsequent infection. Intensive Care Med. 19 août 2008;34(12):2169-75.
92. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, Claeys G, Verschraegen G, Vandewoude K, et al. Outcome in bacteremia associated with nosocomial pneumonia and the impact of pathogen prediction by tracheal surveillance cultures. Intensive Care Med. 19 oct 2006;32(11):1773-81.
93. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, Decruyenaere J, Vandijck D, Claeys G, et al. Systematic surveillance cultures as a tool to predict involvement of multidrug antibiotic resistant bacteria in ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med. avr 2008;34(4):675-82.
94. Michel F. Early Antibiotic Treatment for BAL-Confirmed Ventilator-Associated Pneumonia \* : A Role for Routine Endotracheal Aspirate Cultures. CHEST J. 1 févr 2005;127(2):589.
95. Jung B, Sebbane M, Chanques G, Courouble P, Verzilli D, Perrigault P-F, et al. Previous endotracheal aspirate allows guiding the initial treatment of ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med. 19 août 2008;35(1):101-7.
96. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis. 2003;3(11):685-702.
97. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the « Candida score » for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. Crit Care Med. 2009;37(5):1624-33.
98. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg. 1994;220(6):751.

## Abstract

*Objective:* To compare two multidrug resistant (MDR) bacteria colonization screening strategies in intensive care unit (ICU) patient and their impact on antibiotic administration.

*Design:* Retrospective study

*Methods :* All patients admitted into our ICU and receiving bacteriological sampling during the year 2013 were included. A research of MDR bacteria was performed for patients presenting risk factors during the first half of the year and for every patient admitted in our ICU during the second half of the year.

*Results :* 439 patients were included in this study. MDR bacteria colonization was investigated in 262 patients (60%). The number of screening tests was significantly increased in the 2<sup>nd</sup> half of the year (48 vs 214,  $p < 0.0001$ ). More than a half of MDR bacteria-colonized patients in the 2<sup>nd</sup> half of the year (19/28) had no infection problem. During the 2<sup>nd</sup> half of 2013, the antibiotics administration did not increase but its spectrum more targeted MDR bacteria (2% vs 6%,  $P = 0.003$ ). The prevalence of MDR-bacteria carriage was 12% with 90% of extended-spectrum beta-lactamase producing enterobacteriaceae (no methicillin-resistant *staphylococcus aureus* was detected). Mortality and ICU length of stay were not increased for MDR-bacteria colonized patients. Positive predictive values of MDR-bacteria screening tests at ICU admission and during hospitalization were respectively 24% [9-45] and 44% [20-70].

*Conclusions:* The potential interest of systematic MDR bacteria colonization screening strategy must be compared the induced overwork and its impact on broad spectrum antibiotics prescription, increasing bacterial selection pressure. In non-epidemic period, a targeted MDR bacteria screening strategy could be recommended.

## Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

