



HAL
open science

En réanimation, l'hospitalisation en chambre double a-t-elle un impact sur l'épidémiologie des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu ?

Margaux Artiguenave

► To cite this version:

Margaux Artiguenave. En réanimation, l'hospitalisation en chambre double a-t-elle un impact sur l'épidémiologie des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu ?. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01507624

HAL Id: dumas-01507624

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01507624>

Submitted on 13 Apr 2017

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.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 194

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

En réanimation, l'hospitalisation en chambre double a-t-elle
un impact sur l'épidémiologie des entérobactéries
productrices de β -lactamases à spectre étendu ?

Présentée et soutenue publiquement
le 16 septembre 2016

Par

Margaux ARTIGUENAVE

Née le 1^{er} décembre 1987 à Clamart (92)

Dirigée par M. Le Docteur Xavier Repesse

Jury :

M. Le Professeur Antoine Vieillard-Baron Président

M. Le Professeur Bruno Debien

M. Le Professeur Gilles Orliaguet

M. Le Professeur François Stephan



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Je remercie le docteur Xavier Repessé, mon directeur de thèse, pour son précieux accompagnement riche de conseils avisés, de relecture approfondie et de disponibilité sans faille, soutien indispensable à la réalisation de ce travail.

Mes remerciements vont également au docteur Faten El Sayed qui m'a accueillie chaleureusement au sein de son laboratoire et m'a permise ainsi d'ouvrir mon esprit à ce vaste et encore bien mystérieux monde de la bactérie.

Un grand merci au professeur Vieillard- Baron, mon président de jury pour sa forte implication dans mon travail de thèse mais également pour l'excellente formation qu'il dispense au sein de son service de réanimation.

Bien sûr, c'est avec beaucoup de respect que je souhaite exprimer ma gratitude à tous les membres de mon jury de thèse pour consacrer leur temps et leur savoir à l'évaluation de mon travail et ainsi je l'espère, me reconnaître digne de porter le titre de docteur.

Je tiens enfin à remercier ma famille et mes amis.

Tout d'abord, Maxence, mon mari qui m'a accompagné avec patience et tendresse tout au long de mes onze années d'étude et qui, aujourd'hui, me témoigne une nouvelle fois son amour dans cette ultime étape que représente le doctorat en médecine.

A Danièle et Jean Daniel, mes parents qui m'ont permis de réaliser ce beau et long parcours que sont les études médicales et de devenir aujourd'hui à l'image du « docteur Quinn », une femme indépendante et instruite.

Je n'oublie pas non plus les autres membres de ma famille, les niçois comme les parisiens, qui ont toujours été présents et bienveillants dans les grands moments de ma vie.

Je pense aussi à mes amies médecins, Elise et Julie, mes co-externes nîmoises, avec lesquelles l'aventure médicale a débuté.

Je salue vivement l'ensemble de mes co-internes avec lesquels j'ai expérimenté l'art de l'endormissement et surtout de la réanimation grâce à une maîtrise chevronnée de la machine à café !

Pour terminer, un clin d'œil à mes amis de longue date, Anne Claire, Mélanie, Pierre, Olivier, Lucile, Frédérick, Aurélie, Veasna, Faustine, Damony...qui, avec leur gaîté et quelques coupes pétillantes n'ont eu de cesse de m'encourager pour mener à bien la rédaction de ma thèse.

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES ABREVIATIONS.....	5
INTRODUCTION.....	6
DEFINITION DE LA RESISTANCE	6
EVOLUTION DE LA RESISTANCE	6
LES ENJEUX DE LA RESISTANCE BACTERIENNE.....	7
EMERGENCE ET TRANSMISSION DES EBLSE	8
PREVENTION DE L'EMERGENCE ET DE LA TRANSMISSION DES EBLSE	8
OBJECTIF DE L'ETUDE.....	9
MATERIEL ET METHODE.....	10
TYPE D'ETUDE.....	10
POPULATION DE L'ETUDE ET DEFINITION	10
MESURES DE PREVENTION DES EBLSE ADOPTEES PAR LE SERVICE	11
DETECTION MICROBIOLOGIQUE DES EBLSE	11
ANALYSE STATISTIQUE	14
RESULTATS.....	15
CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	15
PATIENTS COLONISES A EBLSE DES L'ADMISSION.....	16
PATIENTS AYANT ACQUIS UNE EBSLE	17
PATIENTS INFECTES A EBLSE	17
LES ESPECES D'EBLSE ISOLEES	18
CARACTERISATION DES BLSE	18
ANALYSE DE LA TRANSMISSION CROISEE	19
DISCUSSION	22
CONCLUSION.....	27
BIBLIOGRAPHIE	28

Liste des abréviations

BGN	: Bacille Gram Négatif
BLSE	: β -Lactamase à Spectre Etendu
BMR	: Bactérie Multi Résistante
C3G	: Céphalosporine de troisième Génération
DDJ	: Dose Définie Journalière
EBLSE	: Entérobactérie productrice de β -Lactamase à Spectre Etendu
IBL	: Inhibiteur de β -Lactamase
INVS	: Institut National de Veille Sanitaire
JH	: Journées d'Hospitalisation
PCC	: Précautions Complémentaires dites « Contact »
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PFGE	: <i>Pulsed-Field Gel Electrophoresis</i>
PS	: Précautions Standards
SARM	: <i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Meticilline
SF2H	: Société Française d'Hygiène Hospitalière
SHA	: Solution Hydro Alcoolique
VM	: Ventilation Mécanique
VRE	: <i>Enterococcus faecium</i> Résistant à la Vancomycine

Introduction

Définition de la résistance

La bactérie a pour capacité de s'adapter à son environnement. Pour augmenter sa survie, elle va développer des mécanismes de résistance, notamment envers les antibiotiques.

Les β -lactamases, sont des enzymes bactériennes qui vont hydrolyser spécifiquement le cycle β -lactame de la grande famille d'antibiotiques que constituent les β -lactamines.

Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) inactivent la plupart des β -lactamines (pénicillines, céphalosporines et monobactames), à l'exception des céphamycines et des carbapénèmes. Ce mécanisme de résistance est rencontré principalement chez les entérobactéries, que l'on appelle alors entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu (EBLSE).

Evolution de la résistance

La première β -lactamase a été identifiée chez *Escherichia coli* avant que la première β -lactamine, la pénicilline, ne soit utilisée dans le domaine médical [1]. Cette résistance chromosomique d'origine naturelle est liée à une pression de sélection exercée par des organismes producteurs de β -lactamines présents dans l'environnement.

Avec la pression de sélection des antibiotiques, de nouvelles résistances dites acquises, portées par du matériel génétique bactérien non chromosomique de type plasmide, sont apparues. Ces éléments génétiques mobiles permettent une dissémination facile des gènes de résistance entre les différentes souches et espèces bactériennes. Les premières β -lactamases plasmidiques (TEM-1, TEM-2 pour *Temoneira* et SHV-1 pour *sulphydril variable*) ont été initialement décrites dans les années 1960 chez *E. coli* et *Klebsiella pneumoniae* [2]. Leur spectre d'action se limitait à l'hydrolyse des pénicillines seules (pénicillinases à spectre étroit). Dans les années 1980, afin de répondre à l'émergence de ces pénicillinases, de nouvelles classes de β -lactamines ont été développées telles que les céphalosporines de troisième génération (C3G). Cependant la première enzyme capable d'hydrolyser cette nouvelle classe d'antibiotique a été identifiée, quelques années plus tard, en Allemagne et nommée SHV-2 par analogie à la pénicillinase

SHV-1 dont elle dérive [3] [4]. Il s'agit de la première BLSE authentifiée, dénommée ainsi du fait de l'élargissement de son spectre d'activité. De nombreux variants ont été identifiés par la suite pour TEM et SHV (respectivement plus de 160 et 100 variants). Ces BLSE historiques dérivant de TEM et SHV se sont principalement développées chez *K. pneumoniae*, bactérie commensale, présente en faible nombre dans le tube digestif et responsable d'infections et d'épidémies nosocomiales. Au cours des années 1990, de nouvelles BLSE ont émergé : les CTX-M pour *céfotaximase-Munich* [5]. Les entérobactéries productrices de CTX-M ont largement diffusé à travers le monde et représentent actuellement la majorité des EBLSE [6] [7]. *E. coli* est l'espèce bactérienne la plus concernée par l'émergence des BLSE de type CTX-M. *E. coli* est elle aussi, une bactérie commensale, présente en très grand nombre dans le tube digestif. Ainsi, un porteur d'*E. coli* BLSE peut éliminer chaque jour dans l'environnement, via ses excréta, une forte concentration d'*E. coli* BLSE qui représente aujourd'hui un péril fécal d'un nouveau genre. En pathologie humaine, elle est responsable d'infections nosocomiales mais elle est également à l'origine de la plus fréquente des infections communautaires, l'infection urinaire.

Les enjeux de la résistance bactérienne

Ces résistances bactériennes aux antibiotiques soulèvent le risque d'échec des thérapeutiques anti-infectieuses actuelles et compromettent les acquis de la médecine moderne. Bien que de nouvelles molécules soient en cours de développement, la preuve de leur efficacité en clinique doit encore être mise en évidence [8]. La large diffusion de ce type d'enzyme constitue donc une menace majeure en terme de santé publique. L'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) rapporte une nette augmentation de l'incidence des EBLSE à l'hôpital, tous services confondus, de plus 71% entre 2009 et 2013 [9]. La première espèce isolée est *E. coli* (58,8%) suivie de *K. pneumoniae* (22,9%). Les incidences de colonisation et d'infection à EBLSE les plus élevées, sont observées dans les services de réanimation où la charge en soins et l'exposition aux antibiotiques sont les plus fortes [10]. L'émergence et la diffusion des résistances aux antibiotiques parmi les entérobactéries sont d'autant plus problématiques qu'elles sont associées à une morbidité et à une mortalité accrues [11] [12]. La colonisation à EBLSE allonge la durée de séjour. L'infection, quant à elle, allonge la durée d'hospitalisation et est décrite, comme un facteur indépendant de surmortalité à 1 mois, chez des patients de réanimation [13] [14].

L'émergence des BLSE chez *E. coli* complique singulièrement la maîtrise de leur diffusion et élargit donc les enjeux de la surveillance épidémiologique et de la prise en charge de ces infections.

Emergence et transmission des EBLSE

La propagation hospitalière de ces nouvelles enzymes bactériennes résulte principalement de deux mécanismes :

1. La transmission croisée de la bactérie ou des plasmides porteurs des gènes de résistance BLSE d'un patient source /réservoir (colonisé ou infecté à EBLSE) à un autre patient par le personnel soignant (transmission horizontale manu-portée). Cette transmission est aussi possible par le biais de l'environnement (surfaces inertes communes aux patients) [15].
2. L'émergence par pression de sélection exercée sur les bactéries de la flore commensale par les antibiotiques : la souche résistante pourra se multiplier en cas d'antibiothérapie active sur les autres micro-organismes composant la flore digestive. L'accroissement de l'inoculum de cette souche BLSE au sein de la flore digestive va accroître le risque de dissémination à l'entourage, et probablement accroître le risque d'infection à EBLSE chez la personne porteuse [4].

Prévention de l'émergence et de la transmission des EBLSE

En France, des recommandations nationales ont été émises par la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) afin de contrôler la diffusion de ces bactéries multi-résistantes (BMR) au sein des services de réanimation [16]. Les principales lignes de ces recommandations sont les suivantes :

- Interruption de la transmission croisée des BMR entre les patients, par l'application de :
 - Précautions standards (PS) : elles sont centrées sur l'hygiène des mains avant et après contact avec chaque patient ou son environnement par friction des mains avec

une solution hydro alcoolique (SHA). Les ongles doivent être courts, sans vernis et les mains libres de tout bijou. Le port de gants est nécessaire lors de contact avec tous liquides biologiques, muqueuse, plaie... La tenue adéquate doit être à manches courtes et protégée lors de soins souillants par un tablier.

- Précautions complémentaires dites « contact » (PCC) : celles-ci reposent notamment sur l'isolement de tout patient infecté ou porteur d'une EBLSE. Leur application nécessite donc en théorie, une chambre simple, le regroupement des patients dans un même secteur, un équipement médical et une équipe paramédicale dédiés, une signalisation sur la porte de la chambre du patient du portage d'EBLSE, une hygiène des mains renforcée, et enfin le port de surblouse en entrant dans la chambre, et de gants au contact du sang et/ou fluides corporels.
- Dépistage du portage des EBLSE, lors de l'admission d'un patient et au cours de son séjour selon une périodicité variable en fonction des services de réanimation
- Formation du personnel hospitalier aux mesures de prévention
- Limitation et contrôle de la prescription des antibiotiques (indication, adaptation, durée de traitement, ...)
- Surveillances épidémiologiques nationale et locale, avec évaluation des mesures mises en place

L'évolution rapide et la complexité de l'épidémiologie des EBLSE sont à l'origine de mesures de contrôle parfois discutées. La contribution de chacun de ces facteurs pour la prévention de l'acquisition d'EBLSE est mal comprise, notamment concernant l'emploi de PCC, qui imposent l'isolement du patient en chambre seule [17].

Objectif de l'étude

L'architecture de notre réanimation, en chambre double ne nous permet pas l'application *stricto sensu* des mesures de PCC quand un patient est détecté porteur d'EBLSE, aucun patient dépisté porteur ou infecté à EBLSE n'étant placé en chambre simple.

L'objectif de notre étude est donc d'évaluer l'impact de l'hospitalisation en chambre double sur l'acquisition des EBLSE et notamment sur le risque de transmission croisée.

Matériel et Méthode

Type d'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, observationnelle et prospective, menée dans le service de réanimation médico-chirurgicale de l'hôpital Ambroise Paré, situé à Boulogne-Billancourt, en France. Le service est composé de 12 lits, répartis sur 6 chambres doubles, elles mêmes séparées en 3 unités de 2 chambres doubles (unités « rose », « bleue » et « parme »).

Population de l'étude et définition

Les critères d'inclusion étaient :

- Patient majeur
- Patient pris en charge par au moins deux équipes paramédicales (équipe de jour de 7h à 19h et équipe de nuit de 19h à 7h) quelque soit la durée de la prise en charge par chacune d'elle

Recueil standardisé des données

Les données collectées étaient constituées des principales caractéristiques présentées par les patients à l'admission : l'âge, le sexe, le SAPS II, la présence d'une hospitalisation et/ou d'une exposition à des antibiotiques et/ou d'un voyage à l'étranger dans les 3 mois précédents l'admission, ainsi que le transfert d'une autre institution ou service hospitalier.

Les informations relatives à l'hospitalisation étaient aussi recueillies : la mise ou non sous ventilation mécanique (VM), la durée de la VM, la durée du séjour en réanimation, la prescription et le type d'antibiotique, la durée des antibiothérapies, la mise en place de cathéters veineux central ou artériel, les dialyses et le devenir des patients (décès ou transfert dans un service en post-réanimation).

Mesures de prévention des EBLSE adoptées par le service

Un dépistage de la colonisation à EBLSE était réalisé à l'aide d'écouvillons rectaux, pratiqués à l'admission du patient en réanimation, puis de façon hebdomadaire, tous les lundis jusqu'à la sortie du service.

Les PS suivaient les recommandations nationales de la SF2H. Elles consistaient donc dans le lavement approprié des mains avec une SHA, le port de tenue vestimentaire adaptée : tenue de réanimation, à manches courtes, à usage journalier, l'absence de bijou, le port d'un tablier et de gants lors des soins exposant au contact avec des liquides biologiques.

Les PCC étaient appliquées pour les patients connus comme porteur de BMR, tels que le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), les EBLSE et les bacilles Gram négatifs (BGN) non fermentants résistants à de nombreux antibiotiques. Elles répondaient là encore aux recommandations nationales, hormis sur l'isolement en chambre simple, techniquement non réalisable dans notre réanimation sans fermer de lit.

A cause de cette organisation particulière du service en chambre double, il avait été décidé de façon arbitraire avec l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière que les patients transférés d'un autre service ou d'une autre institution ainsi que les patients de plus de 65 ans devaient bénéficier d'un isolement dit « préventif » consistant en la mise en œuvre de PCC. Ces mesures préventives étaient levées quand le premier écouvillon rectal ne montrait aucune BMR.

Détection microbiologique des EBLSE

Les écouvillons rectaux étaientensemencés sur un milieu Drigalski (Biomérieux ®) (témoin de la richesse du prélèvement) et sur un milieu sélectif Chrom ID™ « *ESBL* » (acronyme anglo-saxon pour *extended spectrum beta lactamase*) à la recherche d'EBLSE (milieu contenant des concentrations subinhibitrices d'une C3G). Les boîtes étaient incubées 48 heures à 35°C, puis une lecture des boîtes à 24 et 48 heures de culture étaient réalisées.

Toute colonie d'entérobactéries capable de croître sur ce dernier milieu faisait l'objet d'un antibiogramme. Cet antibiogramme permettait de confirmer le caractère BLSE par l'observation d'une diminution de sensibilité à au moins une C3G, associée à une image de synergie entre une C3G et un inhibiteur de β -lactamase (IBL) avec une image dite en « bouchon de champagne ».

Caractérisation moléculaire des EBLSE

Les souches EBLSE précédemment identifiées sont conservées en gélose profonde au laboratoire de microbiologie. Les souches sont par la suite repiquées sur gélose Drigalski. A partir d'une culture de 18 heures, une extraction de l'ADN bactérien est réalisée par choc thermique. Pour caractériser le gène codant la BLSE (*bla*, beta-lactamase), ces extraits ont fait l'objet d'une analyse par PCR au secteur de biologie moléculaire du laboratoire de biochimie.

Dans un premier temps, deux réactions de PCR ont été réalisées sur l'ensemble des extraits : une première avec un couple d'amorces spécifiques aux *bla* type CTX-M du groupe 1 (principalement CTX-M-1, CTX-M-3, CTX-M-15) et une seconde avec un couple d'amorces spécifiques aux enzymes CTX-M du groupe 9 (principalement CTX-M-9, CTX-M-14, CTX-M-27) [18]. Les séquences des amorces utilisées sont présentées dans le **Tableau 1**.

Gènes cibles PCR	Amorces
<i>bla</i> CTX-M du groupe 1	5'-GGT TAA AAA ATC ACT GCG TC-3' 5'-TTG GTG ACG ATT TTA GCC GC-3
<i>bla</i> CTX-M du groupe 9	5'-ATG GTG ACA AAG AGA GTG CA-3' 5'-CCC TTC GGC GAT GAT TCT C-3'

Tableau 1– Séquences d'amorces utilisées pour détecter les gènes *bla* CTX-M

Dans un deuxième temps, un séquençage du gène *bla* des souches identifiées comme étant impliquées dans une transmission croisée potentielle a été réalisé : après purification, les

produits de PCR ont été séquencés en utilisant le kit BigDye Terminator Cycle Sequencing. Les séquences ont été réalisées à l'aide du séquenceur capillaire ABI PRISM 3130 (Applied Biosystems) par la méthode Sanger. Les comparaisons avec les séquences connues ont été effectuées avec le programme BLAST du National Center for Biotechnology Information.

Critères de jugement

Afin de décrire l'épidémiologie des EBLSE dans notre service et de caractériser les éventuelles transmissions croisées, nous avons déterminé des définitions clefs :

- Le portage d'EBLSE était défini comme « importé » quand le premier échantillon réalisé à l'admission était positif à EBLSE, nous permettant ainsi de définir la prévalence de colonisation à l'admission en réanimation.
- Le portage d'EBLSE était défini comme « acquis » en réanimation quand le prélèvement effectué à l'admission était négatif et que le premier écouvillon rectal positif à EBLSE était prélevé à plus de 48 heures de l'admission, nous permettant ainsi de définir l'incidence de l'acquisition en réanimation.
- L'infection à EBLSE était établie quand les 3 critères suivants étaient réunis :
 - Critères cliniques et biologiques, signes de sepsis, définis selon la Surviving Sepsis Campaign [19]
 - Présence d'un ou plusieurs prélèvements bactériologiques positifs à EBLSE en culture (urinaire, pulmonaire, hémocultures, écouvillons de lésions cutanées...)
 - Prescription d'antibiotique contre l'agent causal

Le taux d'infection à EBLSE était calculé parmi les patients colonisés à l'admission et parmi les patients ayant acquis une EBLSE au cours de leur séjour en réanimation.

- La transmission croisée était définie comme « hautement probable » quand les souches isolées chez deux patients avaient le même gène de résistance identifié par PCR et codant donc pour une même BLSE. De plus, les deux patients devaient avoir séjourné en réanimation sur une période commune.

Analyse statistique

Les variables catégorielles ou qualitatives étaient décrites comme n (%) et comparées par un test du Chi² de Pearson ou un test exact de Fisher, comme approprié. Les variables continues étaient décrites comme une médiane (interquartile) et comparées en utilisant un test de Mann Whitney.

Résultats

Caractéristiques de la population

Du 1er juin 2014 au 30 avril 2015, cinq cent cinquante patients ont été admis dans le service. Cinquante deux patients n'ont pas été inclus car ils avaient été pris en charge par une seule équipe paramédicale au cours de leur séjour. Dix neuf patients ont été exclus car ils étaient admis uniquement pour la réalisation d'une séance de dialyse qui prend place dans un lieu spécifique de la réanimation, différent des chambres doubles. Quarante cent soixante dix neuf patients remplissaient les critères d'inclusion mais neuf ont été exclus car ils n'avaient pas eu de prélèvement rectal à l'admission. Le diagramme de flux, résumant l'inclusion des patients est présenté dans la **Figure 1**.

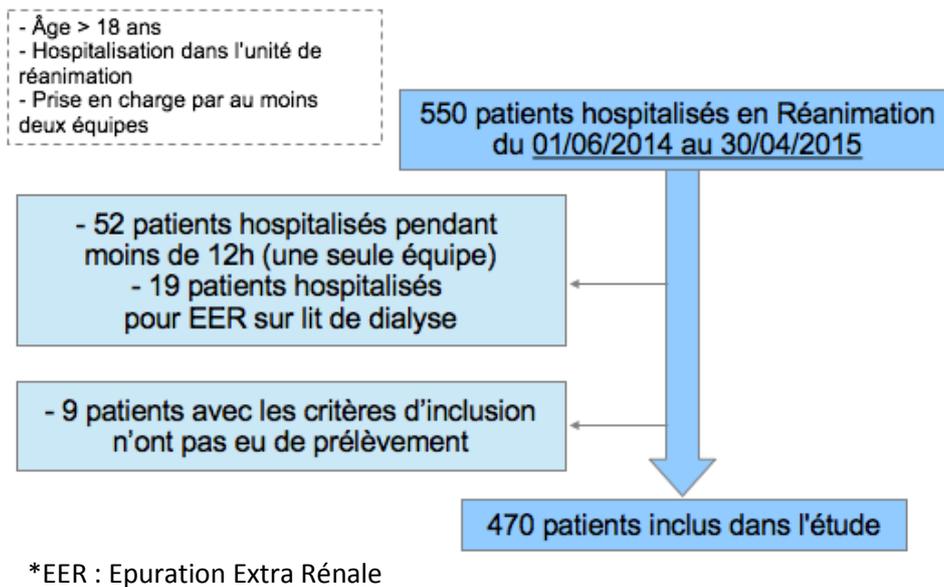


Figure 1 – Diagramme de répartition des patients

Dans la population sélectionnée (n=470), l'âge médian était de 66 ans [54 - 77] et la majorité des patients était de sexe masculin (60,2%). L'IGS II médian était de 46 [32 - 62]. La plupart des patients étaient transférés depuis un autre service (50,9%) et étaient admis pour raisons médicales (76,8%) ou en post-opératoire de chirurgie majeure (23,2%). Les patients ventilés

mécaniquement pendant leur séjour en réanimation, étaient au nombre de 283 (60,2%). La durée médiane d'hospitalisation était de 4 jours [2 - 8] et la durée médiane de ventilation mécanique était de 2 jours [0 - 5]. Les principales caractéristiques de la population sont listées dans le **Tableau 2**.

Variables	Ensemble des patients n=470	Sans acquisition EBLSE n=459	Avec acquisition EBLSE n=10	p
Age (années)	66.0 [54.0, 77.0]	66.0 [54.0, 77.0]	82.0 [64.0, 82.0]	0.116
Genre masculin	283 (60.2)	275 (59.9)	8 (72.7)	0.538
IGS II	46.0 [32.0, 62.0]	45.0 [32.0, 61.0]	72.0 [49.0, 80.0]	0.006
SOFA score	7.0 [4.0, 9.0]	6.0 [4.0, 9.0]	10.0 [7.0, 13.0]	<0.001
Défaillance cardiaque	65 (13.9)	63 (13.8)	2 (18.2)	0.655
AOMI	60 (12.8)	57 (12.4)	3 (27.3)	0.155
Diabète	110 (23.5)	106 (23.1)	4 (36.4)	0.294
Cirrhose	21 (4.5)	20 (4.4)	1 (9.1)	0.399
BPCO	69 (14.7)	67 (14.6)	2 (18.2)	0.669
Insuffisance rénale	61 (13.0)	57 (12.4)	4 (36.4)	0.042
Immuno-dépression	75 (16.0)	72 (15.7)	3 (27.3)	0.394
Ventilation mécanique (VM)	283 (60.2)	272 (59.3)	11 (100.0)	0.004
Utilisation de catécholamines	224 (47.8)	213 (46.5)	11 (100.0)	<0.001
Durée de VM (jours)	2.0 [0.0, 5.0]	2.0 [0.0, 5.0]	8.0 [4.0, 11.0]	<0.001
Durée de séjour en réanimation (jours)	4.0 [2.0, 8.0]	4.0 [2.0, 8.0]	11.0 [9.0, 26.0]	<0.001
Transfert depuis un autre service	239 (50.9)	231 (50.3)	8 (72.7)	0.222
Patients chirurgicaux	109 (23.2)	105 (22.9)	4 (36.4)	0.289
Hospitalisation dans les 3 mois précédents	243 (51.7)	236 (51.4)	7 (63.6)	0.547
Prise d'antibiotiques dans les 3 mois précédents	81 (17.2)	78 (17.0)	3 (27.3)	0.412
Antibiothérapie lors de l'hospitalisation en réanimation	346 (73.6)	335 (73.0)	11 (100.0)	0.075

Tableau 2 – Données démographiques

Patients colonisés à EBLSE dès l'admission

La prévalence de la colonisation à EBLSE à l'admission était de 13,2% (n=61), dont 80,3% à *E. coli* (n=49). Le dépistage rectal à l'admission s'est donc révélé positif pour 61 patients avec

65 souches d'EBLSE différentes isolées chez ces patients. La mortalité n'était pas différente entre les patients colonisés ou non à EBLSE à l'admission.

Patients ayant acquis une EBSLE

Deux cent cinquante deux patients ont eu au moins deux prélèvements rectaux à la recherche d'EBLSE. L'incidence d'acquisition d'EBLSE parmi ces patients monitorés par au moins deux écouvillons rectaux était de 4% (n=10), principalement avec *E. coli* (41,6%) suivi par *K. pneumoniae* (16,6%) et *E. cloacae* (16,6%). 10 patients ont donc acquis au moins une EBLSE avec 12 souches différentes authentifiées.

Pour les patients ayant acquis une EBLSE, on remarque que leur score de gravité tel que l'IGS II et le SOFA score sont plus élevés comparés aux patients n'en ayant pas acquis, respectivement 72 [49 - 80] *versus* 45 [32 - 61] ($p = 0,006$) et 10 [7 - 13] *versus* 6 [4 - 9] ($p < 0,001$). Les durées de séjour (11 *versus* 4 jours ; $p < 0,001$) et de ventilation mécanique (8 *versus* 2 jours ; $p < 0,001$) étaient également supérieures pour les patients ayant acquis une EBLSE.

La durée moyenne de séjour avant l'occurrence d'une première acquisition d'EBLSE était de 7,8 jours.

La mortalité n'était pas non plus différente entre les patients ayant acquis une EBLSE pendant leur séjour en réanimation comparée à ceux qui n'en n'avaient pas acquise.

Patients infectés à EBLSE

Sur les 61 patients colonisés à l'admission, 7 (11,5%) ont développé une infection à EBLSE (3 pneumonies, 2 infections des voies urinaires, 1 pancréatite aigüe surinfectée et 1 infection sur prothèse vasculaire).

Parmi les 10 patients ayant acquis une EBLSE, seul 1 patient a développé une infection à EBLSE (pneumonie).

Parmi les porteurs d'EBLSE (importée ou acquise), l'incidence de l'infection était de 11% (8 patients sur 71), soit une incidence d'infection à EBLSE de 1,7% (8 patients sur 470) sur l'ensemble de la population.

Les espèces d'EBLSE isolées

Parmi les 71 patients définis comme porteurs d'EBLSE, 80 souches d'EBLSE ont pu être isolées et identifiées au laboratoire. Il s'agissait d'*E. coli* dans 73,7% des cas. La deuxième espèce la plus fréquemment isolée était *K. pneumoniae* (15 %). Les autres espèces étaient minoritaires (12,5 %). Les différentes espèces isolées sont résumées dans le **Tableau 3**.

Patients colonisés à l'admission		Patients ayant acquis une EBLSE	
Colonisations à l'admission <i>Dépistage rectal</i>	n=61 (13,2%)	Acquisitions <i>Dépistage rectal</i>	n=10 (4%)
<i>E. coli</i>	49	<i>E. coli</i>	3
<i>K. pneumoniae</i>	6	<i>E. cloacae</i>	2
<i>E. coli et K. pneumoniae</i>	3	<i>K. pneumoniae</i>	1
<i>P. vulgaris</i>	1	<i>P. mirabilis</i>	1
<i>C. koseri</i>	1	<i>C. braakii</i>	1
<i>E. coli et E. cloacae</i>	1	<i>E. coli et C. koseri</i>	1
		<i>E.coli et K. pneumoniae</i>	1
Infections	n=7 (11.5%)	Infections	n=1
<i>E. coli</i>	4	<i>C. koseri</i>	1
<i>K. pneumoniae</i>	1		
<i>E. cloacae</i>	1		
<i>E. coli et K. pneumoniae</i>	1		

Tableau 3 - Espèces d'EBLSE identifiées chez les patients

Caractérisation des BLSE

Dans notre population, la BLSE la plus fréquemment identifiée par biologie moléculaire est de type CTX-M, dont 62,5% des BLSE appartenait aux CTX-M du groupe 1 et 21,2% aux CTX-M du groupe 9. Seuls 16,2 % appartenait à d'autres groupes plus minoritaires de CTX-M ou étaient de type SHV ou TEM **Tableau 4**. Une illustration d'une migration électrophorétique des produits de PCR permettant de typer l'enzyme de résistance en CTX-M du groupe 1, 9 ou autre, est présentée dans la **Figure 2**.

	Nombres de souches	CTX-M du groupe 1	CTX-M du groupe 9	Autres CTX-M ou TEM ou SHV
<i>E. coli</i>	59	34	17	8
<i>K. pneumoniae</i>	12	10	0	2
Autres (<i>P. mirabilis</i> , <i>C. braakii</i> , <i>E. cloacae</i> ...)	9	6	0	3

Tableau 4 – Typage par biologie moléculaire de l’ensemble des souches

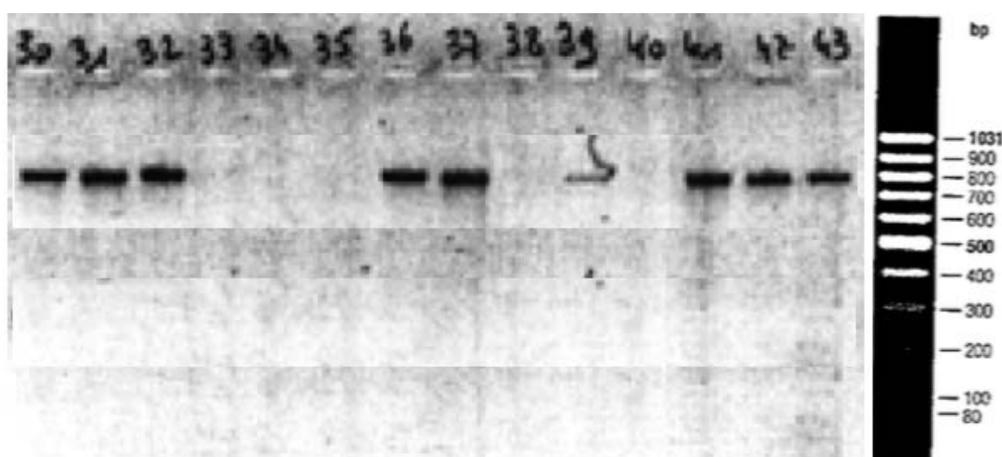


Figure 2 – Extrait de migration par électrophorèse sur gel d'agarose des produits de PCR (amorces des CTX-M du groupe 1) de 14 souches d'EBLSE

Analyse de la transmission croisée

Parmi les 10 patients ayant acquis une EBLSE en réanimation, nous avons cherché à savoir si certains l’avaient acquise par le biais d’une transmission croisée.

Pour cela, nous avons défini nos 10 patients ayant acquis une EBLSE comme les patients « potentiellement cas ». Nous avons recherché et défini comme patients « potentiellement source » les patients déjà connus comme porteurs d’EBLSE et hospitalisés en réanimation, sur la même période.

Afin de mieux appréhender l’impact de notre architecture en chambre double, sur le risque de transmission croisée, nous avons également répertorié si les patients partagés ou non la même unité ou la même chambre. La **Figure 3** résume ainsi la chronologie de leurs hospitalisations.

Pour 1 patient « potentiellement cas », aucun patient potentiellement source n'a été identifié. Pour les 9 autres, 1 à 3 patients « potentiellement source » ont été identifiés. Parmi ces 9 patients « potentiellement cas », 4 avaient acquis des souches qui différaient de celles de leurs patients « potentiellement source » en termes d'antibiogramme et d'appartenance au groupe 1 ou 9 des CTX-M, nous avons donc pu exclure la transmission croisée. Pour les 5 patients restants, nous avons poursuivi l'analyse moléculaire par séquençage de leur gène de résistance CTX-M. Ceci concernait 12 souches d'EBLSE de patients « cas » ou « sources ».

L'analyse par séquençage nous a permis d'écarter 3 cas de transmission sur 5 potentiels. Les 2 autres cas restent « hautement probables » car les souches concernées étaient toutes porteuses du même CTX-M soit le CTX-M-1. Cette transmission « hautement probable » concerne les patients cas 9 et 10 qui auraient, au vu de l'ensemble des données clinico-biologiques, acquis la BLSE du patient source 11.

Cette concordance entre les gènes BLSE et les périodes d'hospitalisations vont dans le sens d'une transmission croisée de plasmide. Cette transmission croisée qualifiée de « hautement probable » est représentée dans la **Figure 4**. Le patient défini comme source, a eu une durée d'hospitalisation courte de 2 jours et était porteur d'un *E. coli* CTX-M-1. Les patients cas ont acquis pour l'un, un *E. cloacae* CTX-M-1 et pour l'autre un *E. coli* CTX-M-1. Nous constatons que le patient source était dans la même unité qu'un des deux patients cas, l'autre étant dans une unité différente, mais aucun des patients n'étaient dans la même chambre.

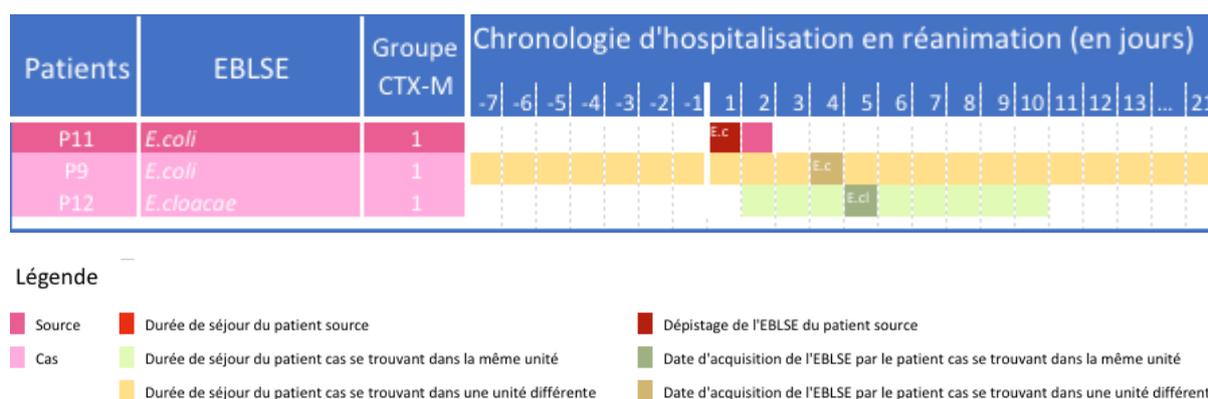


Figure 4 – Cas de transmission croisée

Discussion

Dans notre service de réanimation, la prévalence du portage d'EBLSE à l'admission était de 13,2% majoritairement à *E. coli* (80,3%). Le portage d'EBLSE à l'admission était comparable à ceux rapportés par d'autres réanimations françaises. Razazi et al. ont recensé un taux de colonisation à l'admission de 15%, dont 62% d'*E. coli* et 18% de *K. pneumoniae* [20] [21]. Grohs et al. ont décrit à l'admission un taux de portage de 14,1%. *E. coli* et *K. pneumoniae* étaient également les bactéries les plus recensées [22]. Plus récemment, Alves et al. ont rapporté dans leur service de réanimation français un taux de colonisation à l'admission plus faible, de seulement 8% [23].

Malgré l'architecture en chambre double, l'incidence de l'acquisition d'EBLSE est de 4 % majoritairement là encore à *E. coli* (41,6%). Un taux comparable à ceux rapportés par Grohs et al. (3,3%) [22], Alves et al. (6,5%) [23], et Razazi et al. (6%). Dans cette dernière étude, il augmentait avec l'allongement de la durée de séjour à 9% pour des hospitalisations supérieures à 3 jours et à 13% après 9 jours d'hospitalisation. L'épidémiologie des EBLSE acquises était différente dans cette étude puisque les auteurs retrouvaient majoritairement *E. cloacae* (46%), *K. pneumoniae* (36%) alors que *E. coli* ne représentait que 7% des acquisitions [20], ce qui suggère une différence entre les populations d'étude.

Dans notre étude, l'infection à EBLSE est un événement rare. Parmi les patients colonisés à EBLSE, 11% ont été victimes d'une infection et l'incidence d'infection à EBLSE était de 1,7% dans la population générale. Nos résultats sont en accord avec Barbier et al. qui décrivent un taux d'infection de 16,4% parmi les patients colonisés à EBLSE [13]. Razazi et al. rapportent quant à eux, un taux d'infections nosocomiales dues à des EBLSE de 6,5% [20]. Là encore le risque d'infection à EBLSE augmentait avec la durée de séjour. La durée de séjour moyenne avant l'occurrence d'une infection à EBLSE était de 10 jours [20]. Chez les porteurs, les EBLSE étaient responsables de 10% du premier épisode et de 27% du second épisode infectieux. Tous les patients ayant acquis une infection causée par des EBLSE avaient un portage rectal avec la même espèce [20].

Notre étude moléculaire ne nous a pas permis d'identifier l'ensemble des gènes BLSE de notre population. Cependant nous avons pu définir que la grande majorité était des CTX-M du groupe 1 (62,5%) donc des CTX-M-1, 3 ou 15. Les CTX-M du groupe 9 (CTX-M 9, 14 ou 27) représentaient 21,2% des BLSE. Les autres BLSE, autres CTX-M ou TEM ou SHV, sont donc minoritaires (16,2%). *E. coli* porteuse d'une CTX-M du groupe 1 était l'espèce la plus fréquente (45,2%), suivie par *E. coli* porteuse d'une CTX-M du groupe 9 (21,2%), et enfin *K. pneumoniae* porteur d'une CTX-M du groupe 1 (12,5%). En France, une étude hospitalière unicentrique menée entre 2006 et 2009, a montré qu'*E. coli* représentait 79,2% des souches EBLSE isolées et *K. pneumoniae* 11,2% [24]. Une répartition épidémiologique de leurs espèces bactériennes similaire à la nôtre. L'analyse microbiologique retrouvait également une majorité de CTX-M (84,9%) dont CTX-M-14 (31,7%), CTX-M-15 (28,5%) et CTX-M-1 (23,5%). Les enzymes de type TEM et SHV étaient minoritaires. Les trois EBLSE les plus répandues étaient dans l'ordre : *E. coli* et *K. pneumoniae* productrices de CTX-M-15 (37,8%), *E. coli* CTX-M-14 (13,3%) et enfin *E. coli* CTX-M-1 (11,1%) [24]. Plus récemment, entre 2011 à 2012, mais en Allemagne, les patients colonisés à EBLSE étaient porteurs de CTX-M-1 (44%), puis de CTX-M-15 (28%), et enfin de CTX-M-14 (13%) [25]. Les CTX-M sont donc bien les BLSE les plus répandues, à l'heure actuelle, avec une prédominance des CTX-M du groupe 1, notamment CTX-M-15 et CTX-M-1. Les CTX-M du groupe 9 sont également bien représentées, notamment par CTX-M-14. Des résultats concordant sont retrouvés dans l'épidémiologie de notre service.

L'analyse par biologie moléculaire nous a permis d'authentifier, sur notre période d'étude de 11 mois, la transmission croisée d'un seul plasmide d'un patient source vers deux patients cas. Aucun de ces patients ne partageait la même chambre. Le plasmide était porteur d'un gène de résistance de type CTX-M-1. La souche responsable de la transmission était un *E. coli* et les souches concernées par l'acquisition du plasmide étaient un *E. coli* et un *E. cloacae*. Nous n'avons pas pu démontrer une transmission de souche entre l'*E. coli* du patient source et celui de l'un des deux patients cas du fait de l'absence d'analyse par rep-PCR (analyse de l'ADN chromosomique de l'EBLSE). Alves et al. ont également recherché des cas de transmissions croisées sur leurs 19 patients identifiés comme ayant acquis une EBLSE. Ils ont quant à eux effectué une analyse bio-moléculaire multimodale, par rep-PCR et par PCR du gène BLSE. Une seule transmission croisée de la souche *K. pneumoniae* CTX-M-15 a alors été identifiée [23].

Tschudin Sutter et al. ont exposé une problématique similaire à la nôtre, en recherchant le taux de transmission croisée d'EBLSE entre des patients ayant partagé la même chambre. Leur taux d'acquisition d'une EBLSE était de 5,3% (soit n=7) [26]. Leur analyse génétique des EBLSE, ne reposait pas sur une PCR mais sur de la *pulsed-field gel electrophoresis* (PFGE). Ce qui leur a permis l'identification de 2 souches (un *E. coli* et un *K. pneumoniae*) parfaitement identiques entre les patients sources et les patients cas, et confirmant donc une transmission croisée que dans 2 cas sur 7 acquisitions [26]. Grâce à l'analyse biomoléculaire par PFGE, Harris et al. ont démontré une différence dans le risque de transmission croisée en fonction de l'espèce d'EBLSE. Dans leur étude réalisée, sur 3 ans, dans un service de réanimation, composé de chambres simples, 13% des patients ayant acquis un *E. coli* BLSE l'avait eu par transmission croisée. L'acquisition par transmission croisée atteignait 52% pour *K. pneumoniae* [27] [28]. Ces études montrent bien que le risque d'acquisition par transmission croisée, dans l'épidémiologie actuelle dominée par *E. coli* BLSE, est faible.

Aucune transmission croisée n'a été notifiée entre deux patients partageant une même chambre double. La contribution de l'environnement et des chambres doubles dans l'acquisition d'EBLSE est un sujet de plus en plus débattu. En effet, il a été démontré que l'environnement immédiat du patient peut être colonisé par EBLSE, mais son importance dans la transmission inter-patient n'a pas été évaluée [29] [30]. Historiquement, les études ont bien montré une différence significative du risque relatif d'acquisition et d'infection à SARM entre la chambre double et la chambre simple, ce qui a conduit à la mise en place des mesures d'isolement [31]. Cependant dans l'épidémiologie actuelle dominée par les *E.coli* BLSE, l'isolement des patients colonisés ne semble pas diminuer l'incidence des EBLSE [32], [33]. En 2012, Razazi et al. ont même supprimé l'isolement pour les patients colonisés à EBLSE dans leur réanimation composée de chambres doubles et simples [20]. Ce qui suggère que le port de gants et une hygiène renforcée des mains semblent prévaloir à l'isolement en chambre simple pour réduire l'importance de l'acquisition des EBLSE en diminuant la transmission manu-portée des germes [34] . Une récente méta analyse va dans ce sens et montre que les deux mesures les plus performantes pour limiter la diffusion de *K. pneumoniae* BLSE sont le lavage des mains (46,5%) et le contrôle de la consommation d'antibiotiques (33,8%) [35]. Enfin, la consommation d'antibiotique raisonnée et adaptée semble donc bien être un élément clef dans le contrôle de l'émergence des EBLSE [36].

Notre étude présente certaines limites. Notre étude est monocentrique et ses résultats ne peuvent pas être généralisés à un autre service de réanimation. D'autant plus, qu'en comparant notre population à celle de REA RAISIN 2014 (incluant 212 services de réanimation français, soit 2500 lits et 34 226 patients) notre durée moyenne de séjour était plus courte ($7,1 \pm 8,7$ jours versus $11,2 \pm 15,1$ jours) ainsi que notre durée de VM ($4,3 \pm 8$ jours versus $9,9 \pm 14$ jours) [37]. Cependant nous avons observé, dans notre étude, que les patients ayant acquis une EBLSE avaient une durée de séjour et de VM plus longues. Nous pouvons donc supposer que dans ces services de réanimation, les taux d'acquisition et de transmission seraient supérieurs aux nôtres. Néanmoins, le but de cette étude était d'étudier l'impact d'une architecture particulière et inhabituelle sur l'épidémiologie des EBLSE.

Dans notre analyse par biologie moléculaire, nous n'avons pas pu séquencer les gènes de l'ensemble des souches d'EBLSE isolées. Une analyse qui sera réalisée prochainement pour permettre une étude plus précise de l'épidémiologie de notre service.

Notre interprétation de la transmission croisée repose sur le séquençage par PCR du gène BLSE, responsable de la résistance. Il aurait été intéressant d'y ajouter une rep-PCR afin de déterminer s'il y a eu, non seulement transmission de plasmide porteur du gène BLSE, mais aussi une transmission de souche d'EBLSE entre les patients. Une autre méthode, que la PCR permet un typage moléculaire, il s'agit de la PFGE. La PFGE est reconnue comme le gold standard pour le typage moléculaire en particulier pour mettre en évidence une transmission croisée. Mais c'est une méthode chronophage et coûteuse dont nous ne disposons pas dans notre hôpital [38].

Nous ne pouvons pas affirmer la transmission de la BLSE CTX-M-1. Nous ne pouvons pas non plus exclure que cette BLSE était déjà présente dans le microbiote des patients cas. Cependant à la vue des éléments dont nous disposons nous pouvons la juger comme « hautement probable ».

Le personnel paramédical joue donc un rôle majeur dans la transmission croisée par le biais du manu-portage de germe. Un des axes de travail pourrait reposer sur le dépistage de ce manu-portage. Cependant ce type d'étude n'est que rarement réalisé car cela pose des problèmes logistiques et éthiques.

L'environnement peut également intervenir dans la transmission inter-patient, que nous n'avons pas évalué dans notre étude.

La consommation d'antibiotique est également responsable de l'émergence et de la diffusion des EBLSE. Nous n'avons pas assez de données pour faire une analyse fine de notre consommation d'antibiotiques et de son impact sur l'acquisition et la sélection d'EBLSE chez les patients. Cependant notre consommation d'antibiotique semble être plus faible que les données déjà publiées. Notre consommation globale d'antibiotiques, exprimée en dose définie journalière (DDJ), était de 675 DDJ pour 1000 journées d'hospitalisation (JH) alors que certains auteurs rapportent une consommation excédant 1300 DDJ pour 1000 JH en réanimation [21].

Conclusion

Dans notre service de réanimation, La prévalence de colonisation à EBLSE à l'admission était de 13,2%. Ce taux de portage à l'admission était comparable aux autres réanimations françaises.

Malgré l'architecture en chambre double, l'incidence de l'acquisition d'EBLSE était faible, seulement de 4,3%. Nous avons constaté que les patients ayant acquis une EBLSE avaient des scores de gravité plus élevés ainsi qu'une durée de séjour et de ventilation mécanique prolongée.

Que le portage soit importé, ou acquis en réanimation, l'EBLSE la plus fréquemment isolée était *E. coli* porteuse d'une CTX-M du groupe 1 (45,2%), suivie par *E. coli* porteuse d'une CTX-M du groupe 2 (21,2%) et enfin *K. pneumoniae* porteuse d'une CTX-M du groupe 1 (12,5%).

Une seule transmission croisée de BLSE a été identifiée, concernant une CTX-M-1. Les deux patients définis comme cas avaient des scores de gravité très élevés. Ceci se traduit par une charge en soins importante, responsable d'une charge de travail supérieure pour le personnel soignant et peut donc conduire à un risque de transmission croisée plus élevé par moindre respect des PS et PCC. De plus, aucun des patients concernés par cette transmission croisée, ne partageait la même chambre.

Ainsi, la chambre double semble avoir un impact moindre dans l'acquisition et la transmission croisée des EBLSE, dans l'épidémiologie actuelle dominée par *E. coli BLSE*.

Le respect des simples mesures d'hygiène, par lavage des mains des soignants avec des solutions hydro-alcooliques et par le port de gant, reste donc la primordiale et cruciale mesure de prévention dans la lutte contre la transmission croisée d'EBLSE.

Bibliographie

- [1] E. P. Abraham et E. Chain, « An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940 », *Rev. Infect. Dis.*, vol. 10, n° 4, p. 677-678, août 1988.
- [2] N. Datta et P. Kontomichalou, « Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae », *Nature*, vol. 208, n° 5007, p. 239-241, oct. 1965.
- [3] C. Kliebe, B. A. Nies, J. F. Meyer, R. M. Tolxdorff-Neutzling, et B. Wiedemann, « Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 28, n° 2, p. 302-307, janv. 1985.
- [4] H. Knothe, P. Shah, V. Krcmery, M. Antal, et S. Mitsuhashi, « Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens* », *Infection*, vol. 11, n° 6, p. 315-317, déc. 1983.
- [5] A. Bauernfeind, H. Grimm, et S. Schweighart, « A new plasmidic cefotaximase in a clinical isolate of *Escherichia coli* », *Infection*, vol. 18, n° 5, p. 294-298, oct. 1990.
- [6] J. D. Pitout et K. B. Laupland, « Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 8, n° 3, p. 159-166, mars 2008.
- [7] P. A. Bradford, « Extended-Spectrum β -Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat ».
- [8] D. Bikard, C. W. Euler, W. Jiang, P. M. Nussenzweig, G. W. Goldberg, X. Duportet, V. A. Fischetti, et L. A. Marraffini, « Exploiting CRISPR-Cas nucleases to produce sequence-specific antimicrobials », *Nat. Biotechnol.*, vol. 32, n° 11, p. 1146-1150, oct. 2014.
- [9] Arnaud I, Jarlier V, « Surveillance des bactéries multiresistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin - Résultats 2013 », groupe de travail BMR-Raisin, Institut de veille sanitaire.
- [10] J. P. Flaherty et R. A. Weinstein, « Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive-care unit », *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 17, n° 4, p. 236-248, avr. 1996.
- [11] E. Lautenbach, J. B. Patel, W. B. Bilker, P. H. Edelstein, et N. O. Fishman, « Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Infection and Impact of Resistance on Outcomes », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 32, n° 8, p. 1162-1171, avr. 2001.
- [12] D. L. Paterson, W.-C. Ko, A. V. Gottberg, S. Mohapatra, J. M. Casellas, H. Goossens, L. Mulazimoglu, G. Trenholme, K. P. Klugman, R. A. Bonomo, L. B. Rice, M. M. Wagener, J. G. McCormack, et V. L. Yu, « Antibiotic Therapy for *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: Implications of Production of Extended-Spectrum β -Lactamases », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 39, n° 1, p. 31-37, janv. 2004.
- [13] F. Barbier, C. Pommier, W. Essaïed, M. Garrouste-Orgeas, C. Schwebel, S. Ruckly, A.-S. Dumenil, V. Lemiale, B. Mourvillier, C. Clec'h, M. Darmon, V. Laurent, G. Marcotte, J.-C. Lucet, B. Souweine, J.-R. Zahar, J.-F. Timsit, et OUTCOMEREA Study Group, « Colonization and infection with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure? », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 71, n° 4, p. 1088-1097, avr. 2016.
- [14] M. Tumbarello, M. Sanguinetti, E. Montuori, E. M. Trecarichi, B. Posteraro, B. Fiori, R. Citton, T. D'Inzeo, G. Fadda, R. Cauda, et T. Spanu, « Predictors of Mortality in Patients with Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Importance of Inadequate Initial Antimicrobial Treatment », *Antimicrob.*

Agents Chemother., vol. 51, n° 6, p. 1987-1994, juin 2007.

[15] A. Boyer, V. Couallier, B. Clouzeau, A. Lasheras, F. M'zali, M. Kann, A.-M. Rogues, et D. Gruson, « Control of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae nosocomial acquisition in an intensive care unit: A time series regression analysis », *Am. J. Infect. Control*, vol. 43, n° 12, p. 1296-1301, déc. 2015.

[16] Société Française d'Hygiène Hospitalière (SFHH), « Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact ».

[17] A. D. Harris, J. C. McGregor, et J. P. Furuno, « What Infection Control Interventions Should Be Undertaken to Control Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria? », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 43, n° Supplement 2, p. S57-S61, janv. 2006.

[18] C. Eckert, V. Gautier, M. Saladin-Allard, N. Hidri, C. Verdet, Z. Ould-Hocine, G. Barnaud, F. Delisle, A. Rossier, T. Lambert, A. Philippon, et G. Arlet, « Dissemination of CTX-M-Type β -Lactamases among Clinical Isolates of Enterobacteriaceae in Paris, France », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 48, n° 4, p. 1249-1255, avr. 2004.

[19] R. P. Dellinger, M. M. Levy, A. Rhodes, D. Annane, H. Gerlach, S. M. Opal, J. E. Sevransky, C. L. Sprung, I. S. Douglas, R. Jaeschke, T. M. Osborn, M. E. Nunnally, S. R. Townsend, K. Reinhart, R. M. Kleinpell, D. C. Angus, C. S. Deutschman, F. R. Machado, G. D. Rubenfeld, S. A. Webb, R. J. Beale, J.-L. Vincent, R. Moreno, et Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup, « Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 », *Crit. Care Med.*, vol. 41, n° 2, p. 580-637, févr. 2013.

[20] K. Razazi, L. P. G. Derde, M. Verachten, P. Legrand, P. Lesprit, et C. Brun-Buisson, « Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit », *Intensive Care Med.*, vol. 38, n° 11, p. 1769-1778, nov. 2012.

[21] A. C. M. Thiébaud, G. Arlet, A. Andreumont, E. Papy, J.-P. Sollet, C. Bernède-Bauduin, D. Guillemot, et B. Schlemmer, « Variability of intestinal colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae and antibiotic use in intensive care units », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 67, n° 6, p. 1525-1536, janv. 2012.

[22] P. Grohs, I. Podglajen, E. Guerot, F. Bellenfant, A. Caumont-Prim, G. Kac, B. Tillecovidin, E. Carbonnelle, G. Chatellier, G. Meyer, J. Y. Fagon, et L. Gutmann, « Assessment of five screening strategies for optimal detection of carriers of third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae in intensive care units using daily sampling », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 20, n° 11, p. O879-O886, nov. 2014.

[23] M. Alves, A. Lemire, D. Decré, D. Margetis, N. Bigé, C. Pichereau, H. Ait-Oufella, J.-L. Baudel, G. Offenstadt, B. Guidet, F. Barbut, et E. Maury, « Extended-spectrum beta-lactamase – producing enterobacteriaceae in the intensive care unit: acquisition does not mean cross-transmission », *BMC Infect. Dis.*, vol. 16, n° 1, déc. 2016.

[24] L. Gibold, F. Robin, R.-N. Tan, J. Delmas, et R. Bonnet, « Four-year epidemiological study of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in a French teaching hospital », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 20, n° 1, p. O20-O26, janv. 2014.

[25] M. Pietsch, C. Eller, C. Wendt, M. Holfelder, L. Falgenhauer, A. Fruth, T. Grössl, R. Leistner, G. Valenza, G. Werner, et Y. Pfeifer, « Molecular characterisation of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli isolates from hospital and ambulatory patients in Germany », *Vet. Microbiol.*

[26] S. Tschudin-Sutter, R. Frei, M. Dangel, A. Strandén, et A. F. Widmer, « Rate of transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae without contact isolation », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 55, n° 11, p. 1505-1511, déc. 2012.

- [27] A. D. Harris, M. Kotetishvili, S. Shurland, J. A. Johnson, J. G. Morris, L. L. Nemoy, et J. K. Johnson, « How important is patient-to-patient transmission in extended-spectrum β -lactamase *Escherichia coli* acquisition », *Am. J. Infect. Control*, vol. 35, n° 2, p. 97-101, mars 2007.
- [28] A. D. Harris, E. N. Perencevich, J. K. Johnson, D. L. Paterson, J. G. Morris, S. M. Strauss, et J. A. Johnson, « Patient-to-Patient Transmission Is Important in Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Acquisition », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 45, n° 10, p. 1347-1350, nov. 2007.
- [29] H. Guet-Revillet, A. Le Monnier, N. Breton, P. Descamps, H. Lecuyer, I. Alaabouche, C. Bureau, X. Nassif, et J.-R. Zahar, « Environmental contamination with extended-spectrum β -lactamases: Is there any difference between *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp? », *Am. J. Infect. Control*, vol. 40, n° 9, p. 845-848, nov. 2012.
- [30] A. O. Ajao, J. K. Johnson, A. D. Harris, M. Zhan, J. C. McGregor, K. A. Thom, et J. P. Furuno, « Risk of Acquiring Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Klebsiella* Species and *Escherichia coli* from Prior Room Occupants in the Intensive Care Unit », *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 34, n° 5, p. 453-458, mai 2013.
- [31] D. Bracco, M.-J. Dubois, R. Bouali, et P. Eggimann, « Single rooms may help to prevent nosocomial bloodstream infection and cross-transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units », *Intensive Care Med.*, vol. 33, n° 5, p. 836-840, avr. 2007.
- [32] J.-R. Zahar, L. Poirel, C. Dupont, N. Fortineau, X. Nassif, et P. Nordmann, « About the usefulness of contact precautions for carriers of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* », *BMC Infect. Dis.*, vol. 15, p. 512, 2015.
- [33] L. O. Conterno, J. Shymanski, K. Ramotar, B. Toyé, R. Zvonar, et V. Roth, « Impact and cost of infection control measures to reduce nosocomial transmission of extended-spectrum β -lactamase-producing organisms in a non-outbreak setting », *J. Hosp. Infect.*, vol. 65, n° 4, p. 354-360, avr. 2007.
- [34] W. E. Trick, R. A. Weinstein, P. L. DeMarais, « Comparison of Routine Glove Use and Contact-Isolation Precautions to Prevent Transmission of Multidrug-Resistant Bacteria in a Long-Term Care Facility », *Journal of the American Geriatrics Society*, December 2004- vol. 52, NO. 12.
- [35] T. C. Hendrik, A. F. Voor in 't holt, et M. C. Vos, « Clinical and Molecular Epidemiology of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella* spp.: A Systematic Review and Meta-Analyses », *PLoS ONE*, vol. 10, n° 10, p. e0140754, oct. 2015.
- [36] Z. Wen, X. Wei, Y. Xiao, F. Xue, F. Hao, Y. Zhu, N. Ma, Y. Xiao, et H. Wang, « Intervention study of the association of antibiotic utilization measures with control of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing bacteria », *Microbes Infect.*, vol. 12, n° 10, p. 710-715, sept. 2010.
- [37] Savey A, Machut A, Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN), et DMI, *Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. Réseau REA-Raisin, France. Résultats 2014*.
- [38] R. V. Goering, « Pulsed field gel electrophoresis: A review of application and interpretation in the molecular epidemiology of infectious disease », *Infect. Genet. Evol.*, vol. 10, n° 7, p. 866-875, oct. 2010.

En réanimation, l'hospitalisation en chambre double a-t-elle un impact sur l'épidémiologie des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu ?

Introduction: Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), sont responsables d'un allongement de la durée de séjour et d'une morbi-mortalité accrue en réanimation. Notre objectif était d'étudier l'impact de l'hospitalisation en chambre double, sur le risque de transmission croisée à EBLSE.

Matériel et Méthode: Cette étude observationnelle et prospective a été menée dans la réanimation de l'hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, France. Les 12 lits du service sont répartis sur 6 chambres doubles, et séparées en 3 unités. Les patients inclus étaient majeurs et avaient une durée de séjour compatible avec une prise en charge par au moins deux équipes paramédicales. La colonisation et/ou l'acquisition d'EBLSE étaient monitorées par écouvillons rectaux à l'admission, puis une fois par semaine. Chaque souche d'EBLSE était identifiée et son enzyme séquencée par PCR.

Résultats: De juin 2014 à avril 2015, 550 patients ont été admis, parmi lesquels 470 répondaient aux critères d'inclusion. Les taux de colonisation à l'admission et d'acquisition étaient de 13,2% et de 4,3% respectivement. *Escherichia coli* porteuse d'une CTX-M du groupe 1 était l'EBLSE la plus fréquente (45,2%). Une seule transmission croisée de BLSE de type CTX-M-1 a été observée entre des patients ne partageant pas la même chambre.

Conclusion: Nos résultats remettent en question l'intérêt de l'isolement en chambre seule, et mettent en avant l'importance cruciale du lavement des mains avec des solutions hydro-alcooliques et du port de gant dans la prévention de la transmission croisée des EBLSE.

Mots clé : Entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE), Bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), Transmission croisée, Prévention, Réanimation

Epidemiological impact of twin-room intensive care unit on extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae carriage

Introduction: Extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae (ESBL-PE), are responsible for longer length of stay and poorer outcomes in intensive care unit (ICU). Our objective was to study whether the absence of geographic isolation could be responsible for increased transmission rates of ESBL-PE among ICU patients.

Material and methods: This observational study was prospectively conducted in the 12-bed ICU of Ambroise Paré hospital, Boulogne-Billancourt, France, a tertiary ICU organized as a six twin bedrooms divided in three units. The study was limited to consecutive adult patients admitted to ICU during a period that included two distinct nursing shifts. Microbiological colonization and/or acquisition of ESBL-PE were monitored by rectal swabs collected at admission and once weekly. Each strain of ESBL-PE was then identified and the enzyme type sequenced by PCR.

Results: From June 2014 to April 2015, 550 patients were admitted to the ICU, among which 470 met the inclusion criteria. The rate of ESBL colonization at admission and ESBL acquisition were 13.2% and 4.3%, respectively. *Escherichia coli* CTX-M group 1 was the most frequently observed bacteria (45,2%). A single cross-type transmission of ESBL CTX-M-1 was observed between patients who do not share the same room.

Conclusion: Our results question whether the strict isolation in single bed rooms plays a major role for the prevention of ESBL transmission in ICU. They rather put forward the crucial role of hand washing with hydro-alcoholic solutions and of the gown for the prevention of ESBL-PE transmission.

Keywords: Extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae (ESBL-PE), Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL), Cross-type transmission, Prevention, Intensive care unit (ICU)

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06**