



**HAL**  
open science

# Un score simple pour prédire la présence de bactérie(s) nécessitant un traitement par carbapénème dans les bactériémies et pneumonies associées aux soins survenues en réanimation : le CarbaSCORE

Laura Teysseyre

## ► To cite this version:

Laura Teysseyre. Un score simple pour prédire la présence de bactérie(s) nécessitant un traitement par carbapénème dans les bactériémies et pneumonies associées aux soins survenues en réanimation : le CarbaSCORE. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02093154

**HAL Id: dumas-02093154**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02093154v1>**

Submitted on 8 Apr 2019

**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.

**Un score simple pour prédire la présence de bactérie(s)  
nécessitant un traitement par carbapénème dans les  
bactériémies et pneumonies associées aux soins  
survenues en réanimation : le CarbaSCORE**

Laura Teysseyre

► **To cite this version:**

Laura Teysseyre. Un score simple pour prédire la présence de bactérie(s) nécessitant un traitement par carbapénème dans les bactériémies et pneumonies associées aux soins survenues en réanimation : le CarbaSCORE. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02093154

**HAL Id: dumas-02093154**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02093154>**

Submitted on 8 Apr 2019

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

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



université  
de BORDEAUX

Université de Bordeaux  
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES  
Université de la Réunion

Année 2018

Thèse N° 3134

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Spécialité Anesthésie Réanimation

Présentée et soutenue publiquement

Le 17/10/2018

Par **Teyseyre Laura**

Née le 26 avril 1988 à Lavour (81)

**Un score simple pour prédire la présence de bactérie(s) nécessitant un traitement par carbapénème dans les bactériémies et pneumonies associées aux soins survenues en réanimation : le CarbaSCORE.**

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Docteur Jérôme ALLYN

**Membres du Jury :**

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA	Président du jury
Monsieur le Professeur Arnaud WINER	Juge
Monsieur le Docteur Nicolas ALLOU	Juge
Madame le Docteur Bénédicte ROQUEBERT	Juge
Madame le Professeur Silvia IACOBELLI	Rapporteur

## **Un score simple pour prédire la présence de bactérie(s) nécessitant un traitement par carbapénème dans les bactériémies et pneumonies associées aux soins survenues en réanimation: le CarbaSCORE.**

**Objectif :** Les sociétés savantes proposent des facteurs de risque de présence de bactéries multi-résistantes dans les infections liées aux soins, mais aucun score n'est proposé pour orienter l'antibiothérapie. Notre but était d'établir un score prédisant la présence de bactérie(s) nécessitant un traitement par carbapénème dans les bactériémies et pneumonies associées aux soins de réanimation.

**Matériel et méthodes :** Une étude rétrospective a été conduite dans le service de réanimation polyvalente du Centre Hospitalo-Universitaire Félix Guyon de la Réunion pendant 4 ans. Les patients atteints de bactériémie ou de pneumonie associée aux soins étaient inclus. L'analyse statistique consistait en une analyse bi-variée, puis multivariée pour déterminer le CarbaSCORE, suivi d'une validation interne.

**Résultats :** L'analyse a porté sur 338 cas d'infections dont 27 nécessitaient des carbapénèmes. Au final, le CarbaSCORE était composé de : « présence d'une bactériémie » (par rapport à une pneumonie) cotant 2 points, « consommation préalable d'antibiotique de catégorie Weiss  $\geq 3$  » cotant 3 points, « hémodialyse chronique » cotant 4 points et « séjour dans un pays étranger de moins de 6 mois » cotant 5 points. La validation interne du CarbaSCORE par bootstrapping montrait une aire sous la courbe Receiver operating characteristics de 0,79 [0,70-0,87]. On relève une sensibilité de 78% au seuil de 5 et une spécificité de 92% au seuil de 8.

**Conclusion :** Le CarbaSCORE est un score simple et performant pour prédire une infection à bactérie(s) nécessitant un traitement par carbapénème. Des études complémentaires sont nécessaires pour explorer ses limites avant son utilisation.

---

### **The CarbaSCORE: a simple score for predicting bacteria requiring carbapenem use in health care associated bloodstream infections and pneumonia in intensive care units.**

**Objective:** Risk factors of multi drug resistant bacteria in health care associated infections are suggested by scientific societies, but no scoring system is actually recommended for guiding antibiotic therapy. We aimed to create a predictive score of bacteria requiring carbapenem treatment in health care associated bloodstream infections and pneumonias in intensive care units.

**Material and methods:** During 4 years, we achieved a retrospective study in the polyvalent intensive care unit of Félix Guyon hospital, a University Medical Center in La Réunion. All patients with health care relative bloodstream infection or pneumonia were included. Bi-variate analysis and multivariate analysis was performed for setting up the CarbaSCORE, followed by an internal validation.

**Results :** We analysed 338 patients including 27 which requiring carbapenem. Finally, CarbaSCORE was made of 4 items: "presence of bloodstream infection" (rather than pneumonia) marking 2 points, "preceding use of antibiotics Weiss's class  $\geq 3$ " marking 3 points, "chronic hemodialysis" marking 4 points and "foreign trip during the past 6 months" marking 5 points. Bootstrap for internal validation showed an area under the curve of receiver operating characteristics at 0,79 [0,70-0,87]. The sensitivity value at cut-off 5 was 78%the specificity value at cut-off 8 was 92%.

**Conclusion:** The CarbaSCORE is a simple and efficient score for predicting a bacterial infection requiring a carbapenem use. Further studies are needed to test its limits before practical use.

---

### **Thèse de doctorat en médecine**

**Spécialité :** ANESTHESIE REANIMATION

Service de Réanimation polyvalente adulte du Centre Hospitalo-Universitaire Félix Guyon de La Réunion, Allée des Topazes, 97400, La Réunion

---

**Mots-clés :** antibiothérapie probabiliste, infections associées aux soins, pneumonie, bactériémie, carbapénèmes, score prédictif, réanimation.

---

**Keywords:** empiric antibiotherapy, health care associated infections, pneumonia, bloodstream infection, carbapenem, predictive score, intensive care unit.

# Remerciements

## **Au Professeur Alexandre OUATTARA,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Recevez ici le témoignage de mon profond respect. Je vous remercie également de votre si bon accueil au sein de vos services de la maison du Haut-Levêque.

## **Au Docteur Jérôme ALLYN,**

Merci infiniment de m'avoir proposé ce travail, merci pour ton admirable patience, ton soutien et la qualité de ton encadrement. Reçois ma reconnaissance et ma gratitude éternelles.

## **Au Docteur Nicolas ALLOU,**

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury et de juger ce travail. Je salue ta simplicité et ton humanité.

## **Au Professeur Silvia IACOBELLI,**

Merci d'avoir relu avec autant d'attention et d'intérêt ce travail, et de m'avoir fait partager vos réflexions. Je suis touché par votre investissement.

## **Au Professeur Arnaud WINER,**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail, et d'avoir porté la qualité de la formation de l'internat anesthésie-réanimation en Océan Indien à un tel niveau.

## **Au Docteur Bénédicte ROQUEBERT,**

Merci d'avoir accepté si promptement de faire partie du jury et de juger ce travail.

## **A mes parents,**

Pour m'avoir suivie et supportée durant de si longues années malgré toutes les contraintes et sacrifices que cela a suscité.

## **A Mélodie,**

Pour avoir été d'un soutien sans failles depuis nos 11 ans. Même si nos routes ont divergé, tu mérites mille fois ma reconnaissance.

## **A Vincent,**

Pour m'apporter ton appui depuis de si longues années, malgré la distance.

## **A Adèle,**

Pour avoir traqué les imperfections, mais surtout pour être mon interlocuteur privilégié de métaphysique médicale.

## **A mes co-internes, Arnaud et Chloé et tous les autres,**

Pour avoir agrémenté ces années d'internat de votre présence et de votre épaulement. Je suis heureuse d'avoir pu compter parmi vos collègues de travail et d'avoir vécu toutes les péripéties de l'internat avec vous.

**A tous les médecins** qui ont participé à ma formation, m'ont inculqué leurs connaissances et leur savoir-faire et m'ont aidé à devenir le médecin que je suis à présent.

**A toutes les équipes paramédicales** avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler. Infirmiers, infirmières, aides-soignants et infirmiers anesthésistes ce sont par vos mains soignantes que nous autres médecins pouvons apporter guérison ou apaisement.

A Fabienne et Taira, aux sympathiques dames de la GDM, au Dr Bohrer, au Dr Lugagne et à l'équipe du CLIN, à Mr Ferdynus qui m'ont été d'une aide indispensable dans la réalisation de ce travail.

« Enseignez cette triple vérité à tous : un cœur généreux, un discours aimable, une vie de service et de compassion sont les choses qui renouvellent l'humanité », Siddhârta Gautama.

« Ayez de la compassion pour tous les êtres, riches et pauvres ; chacun a sa souffrance. Certains souffrent trop, d'autres trop peu », Siddhârta Gautama.

# Table des matières

Introduction	8
Méthodes	15
➤ Population d'étude	15
➤ Collection et traitement des données	15
➤ Définitions	17
➤ Analyses statistiques	19
Résultats	20
➤ Caractéristiques des patients à l'admission en réanimation	20
➤ Infections associées aux soins	24
➤ Colonisation	26
➤ Traitement antibiotique probabiliste	26
➤ Evolution en réanimation	28
➤ Analyses en sous-groupes	28
➤ Analyse multivariée par régression logistique et détermination du CarbaSCORE	30
Discussion	34
Conclusion	40
Références	41
Serment d'Hippocrate	45

## Sommaire des tableaux et des figures

<b>Tableau 1.</b> Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques	10
<b>Figure 1.</b> Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques pour les entérobactéries productrices de bêta-lactamases et les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3ème génération.	10
<b>Tableau 2.</b> Dernières recommandations françaises, européennes et américaines concernant le traitement des infections associées aux soins.	12
<b>Tableau 3.</b> Classification des $\beta$ -lactamines selon Weiss et al.	18
<b>Figure 2.</b> Diagramme de flux.	20
<b>Tableau 4.</b> Caractéristiques sociodémographiques, clinico-biologiques, thérapeutiques et évolutives des patients.	22
<b>Tableau 5.</b> Descriptif des bactéries responsables des infections associées aux soins du service.	25
<b>Tableau 6.</b> Descriptif des bactéries de la colonisation isolées dans le service.	26
<b>Tableau 7.</b> Descriptif des antibiothérapies probabilistes administrées aux 338 patients de la cohorte.	27
<b>Tableau 8.</b> Analyse de l'efficacité de l'antibiothérapie probabiliste par carbapénème.	27
<b>Tableau 9.</b> Evolution dans le service des 338 patients de la cohorte.	28
<b>Tableau 10.</b> Caractéristiques sociodémographiques, clinico-biologiques, thérapeutiques et évolution des 338 patients de la cohorte : analyse en sous-groupe.	29
<b>Tableau 11.</b> Variables indépendamment associées à « la présence de bactérie(s) nécessitant un traitement par carbapénème » parmi les 338 patients analysés en multivarié.	31
<b>Figure 3.</b> Courbe Receiver Operating Characteristic du CarbaSCORE pour prédire « la présence de bactérie(s) nécessitant un traitement par carbapénème » dans les pneumonies et bactériémies associées aux soins en réanimation.	32
<b>Tableau 12.</b> Performances diagnostiques du CarbaSCORE à prédire la présence de bactéries nécessitant un traitement par carbapénème. Détermination par Bootstrapping avec 2000 réplifications.	33



## Abréviations

ALAT: asociación latinoamericana del tórax

ATS: American thoracic society

AUC: aire sous la courbe

BGN: bacille gram négatif

BHR: bactérie hautement résistante

BMR: bactérie multi résistante

CMI: concentration minimale inhibitrice

CPIS modifié: clinical pulmonary infection score, version modifiée

C3G: céphalosporine de 3ème génération

E-BLSE: entérobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre étendu

EPC: entérobactérie productrice de carbapénémase

EPHAD: établissement d'hébergement pour personnes âgées et dépendantes

ERG: entérocoque résistant aux glycopeptides

ERS: european respiratory society

ESCMID: european society of clinical microbiology and infectious diseases

ESICM: european society of intensive care medicine

FQ: fluoroquinolone

IC: intervalle de confiance

IDSA: infectious diseases society of America

IGS II: index de gravité simplifié, deuxième version

InVs: Institut de Veille Sanitaire

OMS: organisation mondiale de la santé

OR: odds ratio

PAVM: pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

REA-raisin: réseau de surveillance des infections acquises en réanimation

ROC: receiver operating characteristic

SARM: Staphylococcus aureus méticilline résistant

SDRA: syndrome de détresse respiratoire aigue

SFAR: société française d'anesthésie réanimation

SFM: société française de microbiologie

SF2H: société française d'hygiène hospitalière

SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique

SLD: soins de longue durée

SOFA: sequential organ failure assessment

SPILF: société de pathologie infectieuse de langue française

SRLF: société de réanimation de langue française

TZP: pipéracilline-tazobactam

UFC: unité formant colonie

## Introduction

Le traitement antibiotique dans les infections graves est une urgence, et des études ont montré qu'un retard d'antibiothérapie efficace est lié à une augmentation de la mortalité des patients atteints de ces infections. Par exemple, dans une étude prospective portant sur 107 patients atteints de pneumonies associées aux soins en réanimation, le retard de l'antibiothérapie adaptée était un facteur indépendant de mortalité (Odds ratio (OR) 7,68 [4,50-19,09],  $p < 0,001$ ) (1). On note également, dans cette étude, que 30,8% des patients recevaient une antibiothérapie adaptée plus de 24 heures après le diagnostic de pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM). Dans le même sens, une méta-analyse parue en 2008 portant sur 12 296 patients de réanimation atteints de PAVM ou de bactériémie, montrait un lien entre le retard de l'antibiothérapie adaptée et la mortalité, aussi bien pour les PAVM (OR 3,03 [1,12-8,19],  $p=0,03$ ) que pour les bactériémies (OR 2,28 [1,43-3,65],  $p=0,006$ ) (2). D'autres auteurs ont retrouvé des liens statistiquement significatifs entre le retard de l'antibiothérapie efficace et d'autres variables d'évolution, tels la durée de séjour en réanimation ou le coût de la prise en charge médicale (3-4). De ce fait, le pari antibiotique probabiliste doit couvrir efficacement le ou les bactéries responsables de l'infection.

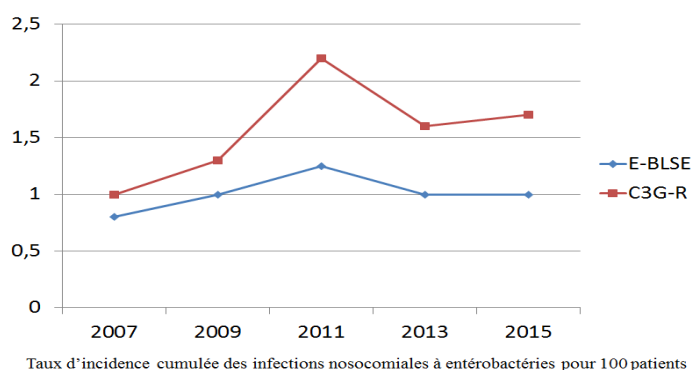
A l'opposé du risque d'échec de l'antibiothérapie probabiliste, il existe aussi un risque lié à la surconsommation d'antibiotiques de large spectre, en particulier des carbapénèmes. En effet, l'émergence des bactéries multi-résistantes (BMR) et des bactéries hautement résistantes (BHR) aux antibiotiques devient un problème de santé publique. Le Dr Keiji Fukuda, Sous-Directeur général de l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) pour la sécurité sanitaire a ainsi déclaré en 2014 que «à moins que les nombreux acteurs concernés agissent d'urgence, de manière coordonnée, le monde s'achemine vers une ère post-antibiotiques, où des infections courantes et des blessures mineures qui ont été soignées depuis des décennies pourraient à nouveau tuer» (5).

A l'échelle française, la densité d'incidence des infections à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (E-BLSE) pour 1000 jours d'hospitalisation en réanimation a augmenté de 0,79 à 2,67 (340%) entre 2002 et 2016. En 2016, 16,8% des souches d'entérobactéries responsables des infections en réanimation étaient productrices de BLSE contre 9,9% en 2005, et 1,8% des souches étaient résistantes aux carbapénèmes. Les pourcentages de résistance à la ceftazidime et à l'imipénème étaient respectivement de 19,4% et de 23,3% pour les souches de *Pseudomonas aeruginosa*, et de 44,3% et 29,3% pour les souches d'*Acinetobacter*

*baumannii*. La prévalence actuelle des entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC) en France est de 1,8% (Tableau 1 et Figure 1) (6).

**Tableau 1.** Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

Microorganisme	Marqueur antibiotique	Pourcentage de résistance dans l'espèce (%)		
		2006	2011	2016
<i>Staphylococcus aureus</i>	méticilline	39,5	27,8	15,2
	vancomycine	0,2	2,1	0,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	ampicilline	-	12,6	11,8
	vancomycine	-	2,3	1,6
<i>Enterococcus faecium</i>	ampicilline	-	68,2	67,3
	vancomycine	-	5,7	3,1
Entérobactéries	céphalosporine 3 <sup>ème</sup> génération	20,3	45,4	28,4
	$\beta$ -lactamase de spectre élargi	6,8	19,1	16,8
	imipénème	-	2,4	1,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ceftazidime	23,3	28,3	19,4
	imipénème	-	22,6	23,3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ceftazidime	80,2	54,1	44,3
	imipénème	-	66,9	29,3



E-BLSE : entérobactérie productrice de bêta-lactamase. C3G-R : entérobactérie résistante aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. <http://invs.santepubliquefrance.fr>

**Figure 1.** Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques pour les entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases et les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération.

A l'échelle européenne et internationale, la progression des E-BLSE, des EPC et des souches résistantes de *Pseudomonas spp* et d'*Acinetobacter spp* est encore plus inquiétante (7). Les données les plus récentes concernant l'émergence des EPC dans le monde montraient par exemple des taux de 62,3% et 32,9% en Grèce et en Italie.

Certains auteurs proposent donc de restreindre l'utilisation des carbapénèmes au minimum afin de lutter contre ce problème d'émergence des BMR et BHR (8-11).

Dans le but de limiter l'usage des carbapénèmes, plusieurs auteurs se sont intéressés à identifier des facteurs de risque de germe(s) résistant(s) aux antibiotiques dans les infections associées aux soins. Les facteurs les plus souvent étudiés sont : la colonisation du patient par une BMR, une hospitalisation récente dans un pays étranger et la consommation récente d'antibiotiques (12-17).

En conséquence, les sociétés savantes proposent des recommandations pour l'antibiothérapie des infections associées aux soins qui mentionnent des facteurs de risque de présence de BMR responsables de l'infection (18-23).

Le Tableau 2 présente ces critères et les propositions d'antibiothérapie selon les différentes recommandations disponibles françaises, européennes et américaines, pour les pneumonies associées aux soins.

**Tableau 2.** Dernières Recommandations françaises, européennes et américaines concernant le traitement des infections associées aux soins.

	<b>France</b>	<b>Amérique</b>	<b>International</b>
	Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique) (19, 20)	Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society (22)	ERS/ESICM/ESCMID/ALAT Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia (23)
Société savante	SFAR/ SRLF/ SFM/ SPILF/ SF2H	IDSA / ATS	ERS/ ESICM/ ESCMID/ ALAT
Champs application	Infections bactériennes associées aux soins : bactériémies, pneumonies	Pneumonies	Pneumonies
Année de publication	2014	2016	2017
Facteurs de risques	<p>○ <u>Facteurs de risque de BGN résistants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiothérapie (C3G, FQ ou TZP) dans les 90 jours précédant l'épisode de pneumonie</li> <li>• Hospitalisation de plus de 5 jours précédant l'épisode de pneumonie</li> <li>• Portage d'une E-BLSE, ou d'un <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant à la ceftazidime, sur un prélèvement de moins de 3 mois quel que soit le site</li> <li>• Une hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois</li> <li>• Patient vivant en établissement d'hébergement pour adultes âgés dépendants (EHPAD) ou dans un service de soins de longue durée (SLD) et porteur d'une sonde à demeure et/ou d'une gastrostomie</li> <li>• Une épidémie en cours dans le secteur de soins à bactérie multi-résistante pour laquelle l'unique option thérapeutique est un carbapénème</li> </ul> <p>○ <u>Facteurs de risque de SARM :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prévalence locale de SARM élevée</li> <li>• Colonisation récente du patient</li> <li>• Présence d'une lésion cutanée chronique</li> <li>• Dialyse chronique</li> </ul> <p>○ <u>Facteurs de risque réactualisés en 2017 pour les pneumonies associées aux soins :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiothérapie dans les 90 jours précédant l'épisode de pneumonie</li> <li>• Hospitalisation de plus de 5 jours précédant l'épisode de pneumonie</li> <li>• Recours à une séance d'épuration extra-rénale lors du diagnostic de pneumonie</li> <li>• Choc septique</li> <li>• Syndrome de détresse</li> </ul>	<p><u>Facteurs de risque de germes multi résistants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiothérapie intraveineuse dans les 90 jours précédents</li> <li>• Hospitalisation actuelle de 5 jours ou plus</li> <li>• Choc septique au moment de l'infection</li> <li>• Syndrome de détresse respiratoire aigüe avant survenue de l'infection</li> <li>• Epuration extra rénale avant survenue de l'infection</li> </ul> <p><u>Facteurs de risque de SARM :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiothérapie intra veineuse au cours des 90 jours précédents</li> </ul> <p><u>Facteurs de risque de Pseudomonas multi résistant :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiothérapie intra veineuse au cours des 90 jours précédents</li> </ul>	<p><u>Facteurs de risque d'infection à possibles germes résistants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalisation récente de plus de 5 jours</li> <li>• Forte prévalence locale de BMR (&gt; 25%)</li> <li>• Usage d'antibiotique au préalable</li> <li>• Colonisation préalable par une BMR</li> </ul>

	respiratoire aigu		
Proposition de traitement	<p>○ <u>Pneumonies précoces &lt; 5 jours sans facteurs de risque de BMR :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amoxicilline-acide clavulanique ou céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération</li> </ul> <p>○ <u>Si état de choc :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amoxicilline-acide clavulanique ou céphalosporine 3ème génération</li> <li>Et gentamicine ou ciprofloxacine</li> </ul> <p>○ <u>Pneumonies tardives ≥ 5 jours ou en présence de facteurs de risque de BMR :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ceftazidime ou céfépime ou pipéracilline-tazobactam</li> </ul> <p>○ <u>Si portage de BLSE :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Imipénème ou méropénème</li> <li>Et amikacine ou ciprofloxacine</li> </ul> <p>○ <u>Sepsis associé aux soins sans porte d'entrée suspectée:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Imipénème</li> <li>Ou ceftazidime ou céfépime</li> <li>Et amikacine</li> <li>Et vancomycine ± métronidazole (inutile si imipénème)</li> </ul>	<p>○ <u>PAVM sans facteur de risque de SARM ni facteur de risque de germes multi résistants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pipéracilline–tazobactam</li> <li>Ou céfépime ou ceftazidime</li> <li>Ou imipénème ou méropénème</li> </ul> <p>○ <u>Pneumonie associée aux soins à faible risque de décès:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pipéracilline–tazobactam</li> <li>Ou céfépime ou ceftazidime</li> <li>Ou imipénème ou méropénème</li> <li>Ou lévofloxacine</li> </ul> <p>○ <u>Pneumonie associée aux soins à haut risque de décès : bi thérapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pipéracilline–tazobactam</li> <li>Ou céfépime ou ceftazidime</li> <li>Ou lévofloxacine</li> <li>Ou imipénème ou méropénème</li> <li>Ou amikacine ou gentamicine ou tobramycine</li> <li>Et vancomycine ou linézolide</li> </ul> <p>○ <u>Si Facteur de risque de SARM :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ajout de vancomycine ou linézolide</li> </ul> <p>○ <u>Si facteur de risque de Pseudomonas résistant :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ciprofloxacine ou lévofloxacine</li> <li>Ou amikacine ou gentamicine ou tobramycine</li> <li>Ou colimycine ou polymyxine</li> </ul>	<p>○ <u>PAVM &lt; 5 jours et pneumonies associées aux soins sans facteur de risque ni état de choc :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ceftriaxone ou céfotaxime</li> <li>Ou lévofloxacine ou moxifloxacine</li> <li>Ou ertapénème</li> </ul> <p>○ <u>PAVM tardives ≥ 5 jours et pneumonies associées aux soins avec facteurs de risque:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pipéracilline-tazobactam</li> <li>Ou céfépime ou ceftazidime</li> <li>Ou lévofloxacine</li> <li>Ou imipénème ou méropénème</li> </ul> <p>○ <u>PAVM tardives et pneumonies associées aux soins avec facteurs de risque et état de choc septique:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pipéracilline-tazobactam</li> <li>Ou céfépime ou ceftazidime</li> <li>Ou imipénème ou méropénème</li> <li>Et aminoglycoside ou fluoroquinolone à activité anti-<i>Pseudomonas</i></li> <li>Et vancomycine ou linézolide</li> </ul>

SFAR: société française d'anesthésie et de réanimation. SRLF: société de réanimation de langue française. SFM: société française de microbiologie. SPILF: société de pathologie infectieuse de langue française. SF2H: société française d'hygiène hospitalière. IDSA: infectious diseases society of America. ATS: american thoracic society. ERS: european respiratory society. ESICM: european society of intensive care medicine. ESCMID: european society of clinical microbiology and infectious diseases. ALAT: asociación latinoamericana del tórax. BGN: bacille gram négatif. SARM: *Staphylococcus aureus* méticilline résistant. C3G: céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération. FQ: fluoroquinolone. TZP: pipéracilline-tazobactam. EPHAD: établissement d'hébergement pour adultes âgés dépendants. SLD: soins de longue durée. PAVM: pneumonie acquise sous ventilation mécanique.

Concernant la prescription de carbapénème dans les pneumonies associées aux soins telle qu'elle est proposée dans la réactualisation des recommandations françaises de 2017, ce traitement est recommandé en présence de deux des facteurs de risque précités de bacilles gram négatifs (BGN) résistants.

On note des discordances entre ces différentes recommandations. Par exemple, en ce qui concerne la présence d'un état de choc septique, qui est un facteur proposé par les recommandations américaines portant sur les pneumonies associées aux soins ; ou encore au sujet de la colonisation à germe résistant qui par contre n'est pas proposé par ces mêmes recommandations américaines, alors qu'elles sont citées par les recommandations françaises. De plus, tous ces facteurs de risque n'ont pas été étudiés ensemble, ce qui soulève la question des redondances et colinéarités (24). En outre, aucun score n'est actuellement recommandé pour aider le médecin prescripteur dans le choix de l'antibiothérapie probabiliste des infections associées aux soins en réanimation.

Le but de cette étude était d'établir un score simple permettant de prédire « la présence de bactérie(s) nécessitant un traitement par carbapénème » dans les infections de type bactériémie et pneumonie associées aux soins, survenues en réanimation.



# Méthodes

## Population d'étude

Nous avons conduit, entre décembre 2011 et janvier 2015, une étude observationnelle et rétrospective dans un service de réanimation adulte médico-chirurgicale de 23 lits appartenant à un centre hospitalo-universitaire français. L'étude a été approuvée par le Comité d'Ethique du Centre Hospitalo-Universitaire de la Réunion (référence R15016). Nous avons rétrospectivement inclus tous les patients atteints de bactériémie ou de pneumonie associée aux soins, survenues plus de deux jours après l'admission en réanimation, et déclarée au réseau national de surveillance des infections associées aux soins en réanimation (Réseau REA-raisin). Etaient exclus de l'analyse: les patients âgés de moins de 18 ans, les infections non bactériennes ou non documentées, ainsi que les patients dont les dossiers incomplets ne permettaient pas l'analyse. N'était analysé que le premier épisode d'infection associée aux soins.

## Collection et traitement des données

Nous avons analysé les données démographiques, l'état à l'admission, les résultats des examens microbiologiques, les scores de gravité lors de l'infection, le Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) modifié (25-26), les thérapeutiques réalisées et l'évolution des patients (décès, durée de ventilation et de séjour en réanimation). Dans notre service, nous recherchons systématiquement les facteurs de risque d'infection à BMR cités dans les recommandations de la Société française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) de 2004 (18) et de l'American Thoracic Society (ATS) de 2005 (21) : antibiothérapie au cours des 90 jours précédents, séjour à l'étranger au cours des six derniers mois, hospitalisation/ soins à domicile/ institutionnalisation en soins de longue durée (SLD) ou en établissement d'hébergement pour adultes âgés dépendants (EPHAD), hémodialyse chronique, dispositif invasif de longue durée (trachéotomie, gastrostomie, sonde urinaire à demeure), hospitalisation d'au moins deux jours au cours des six derniers mois, immunodépression et notion de colonisation à BMR.

Dans ce service de réanimation :

- Tous les patients ont une recherche de colonisation rectale à BMR/BHR au moment de l'admission, puis une fois par semaine :

- Avant 2013 : les écouvillons étaient envoyés dans leur milieu de transport (gel Agar Amies, Copan, Murrieta, CA, USA), puis mis en incubateur pendant 24 heures. Selon les recommandations du Haut Conseil de Santé Publique française, 10 microlitres (µL) du bouillon de culture est alors disposés en rayures sur deux milieux de culture : l'Agar ChromID ESBL (Biomérieux, Marcy-l'Etoile, France) et l'Agar Drigalski (Biorad, Marne-la-Coquette, France) puis était rajoutés des disques diffusant les antibiotiques (Biorad) afin de détecter les souches résistantes. Dix plaques d'Agar étaient incubées pendant 24 à 48 heures à 35°C avant lecture. L'identification bactérienne se faisait via le système Walk Away (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., West Sacramento, CA, USA) ou via la galerie API20E ou 20NE (Biomérieux). La susceptibilité bactérienne était systématiquement recueillie pour confirmer le mécanisme de résistance, selon les recommandations françaises. Seuls les écouvillons contenant des selles étaient analysés.
- Depuis 2013 : l'envoi des écouvillons se fait dans un milieu de conservation liquide (Agar Amies, Copan, Murrieta, CA, USA) puis est réalisée la mise en culture dans les 24h : 10µl sur milieu ESBL, CARB/OXA et 3 x 10µL Drigalski (Biorad, Marne-la-Coquette, France). Les disques sont placés sur ce dernier milieu avec ensemencement en whole plate (ceftazidime 10 µg, céfotaxime 5 µg ertapénème 10 µg (Biomérieux)) avec une incubation pendant 18 à 24 heures à 35°C. Si la culture est positive, l'indentification est réalisée par la technique MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation - Time of Flight, Biotyper ; Bruker). En présence d'une entérobactérie, est réalisé un contrôle du mécanisme de résistance par la technique des disques différentiels en milieu gélosé (ceftazidime 30 µg +/- acide clavulanique 10µg ; céfotaxime 30µg +/- acide clavulanique 10µg ; céfépime 30 µg +/- acide clavulanique 10 µg). Une recherche de synergie  $\geq 5$  mm avec l'acide clavulanique est faite (géluse Mueller-Hinton +/- cloxacilline 250 mg, Biomérieux). Seuls les prélèvements présentant une croissance sur Drigalski (Biorad, Marne-la-Coquette, France) sont analysés ; sinon le prélèvement est considéré comme ininterprétable.
- Aucun autre prélèvement n'est réalisé pour la surveillance de la colonisation, notamment au niveau pulmonaire.
- Tous les autres prélèvements microbiologiques sont effectués uniquement en cas de suspicion d'infection, afin de documenter le(s) germe(s) responsable(s).

- Toutes les infections de type bactériémies et pneumonies survenues après deux jours de l'admission en réanimation sont déclarées au réseau REA-raisin.
- La date de l'infection retenue était la date du prélèvement microbiologique : hémoculture ou prélèvement pulmonaire.
- L'antibiothérapie probabiliste de ces infections était choisie par le médecin en charge du patient. N'ayant pas de protocole de service, la politique de prescription suivait les recommandations françaises, en l'occurrence celles de 2004 (18).

Le critère de jugement principal était « la présence de bactérie(s) nécessitant un traitement par carbapénème », défini par l'analyse du (ou des) antibiogramme(s) des bactéries responsables de l'infection. L'analyse de(s) l'antibiogramme(s) était réalisée par un des investigateurs (LT).

## Définitions

Les souches de bactéries multi résistantes (BMR) étaient définies comme suit (27) :

- Les souches d'entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi
- Les souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistants à la ceftazidime
- Les souches d'*Acinetobacter baumannii* résistants à la ceftazidime
- Les souches de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter baumannii* résistants aux carbapénèmes
- Les souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)

Les souches bactériennes hautement résistantes (BHR) étaient (28) :

- Les souches d'entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC)
- Les souches d'entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG)

La colonisation à BMR/BHR au moment de l'infection associée aux soins était définie par la connaissance d'un prélèvement d'hygiène ou clinique positif pour une BMR/BHR au moins deux jours avant la date de l'infection.

Les pneumonies associées aux soins étaient définies selon la SFAR et l'Institut de Veille sanitaire (InVs) par (20, 29):

- Des signes radiologiques avec deux clichés successifs faisant suspecter un foyer de pneumonie (un seul cliché suffisant en l'absence d'antécédent de cardiopathie ou de maladie pulmonaire sous-jacente)

- Et au moins un des signes suivants : température > 38,3°C sans autre cause, leucocytes <4 G/L ou ≥12 G/L
- Et au moins deux des signes suivants : sécrétions trachéo-bronchiques purulentes, toux ou dyspnée, désaturation ou besoin accru en oxygène ou nécessité d'assistance ventilatoire.

Le diagnostic devait être confirmé par un prélèvement respiratoire quantitatif profond : lavage broncho alvéolaire avec un seuil de positivité  $\geq 10^4$  Unités formant colonies (UFC) /ml ou par prélèvement distal protégé avec un seuil de positivité  $\geq 10^3$  UFC/ml, ou à défaut une aspiration trachéo-bronchique avec un seuil de positivité  $\geq 10^6$  UFC/ml.

Les bactériémies associées aux soins étaient définies par la présence d'au moins une hémoculture positive, sauf pour les *Staphylocoques* à coagulase négative et autres microorganismes saprophytes pour lesquels deux hémocultures positives étaient nécessaires.

Les  $\beta$ -lactamines étaient répertoriées en six catégories de spectre, selon la classification proposée par Weiss *et al.* (30) :

**Tableau 3.** Classification des  $\beta$ -lactamines selon Weiss *et al.*

Rang	Molécule
1	amoxicilline
2	amoxicilline-acide clavulanique
3	céphalosporine de 3 <sup>ème</sup> génération uréido/carboxy pénicilline
4	pipéracilline-tazobactam ticarcilline-acide clavulanique céphalosporine de 4 <sup>ème</sup> génération céphalosporine de 3 <sup>ème</sup> génération anti- <i>Pseudomonas</i>
5	ertapénème
6	imipénème méropénème doripénème

La « présence de bactérie(s) nécessitant un traitement par carbapénème » était définie par l'identification d'une ou plusieurs souches bactériennes qui requerrai(en)t un traitement par une  $\beta$ -lactamine de classe 6, sans possibilité d'utiliser une classe inférieure.

La surconsommation en carbapénème était définie par : un traitement probabiliste par une  $\beta$ -lactamine de classe Weiss 5 ou 6 avec la possibilité de rétrocéder à une moindre classe sur les données de l'antibiogramme.

L'échec thérapeutique de carbapénème était défini par : une (ou plusieurs) bactérie(s) responsable(s) de l'infection résistante(s) aux carbapénèmes selon l'antibiogramme.

### **Analyse statistique**

Les résultats étaient exprimés en termes de médiane et d'intervalle interquartile pour les variables quantitatives et en termes de fréquence et de proportions pour les variables qualitatives. Les comparaisons de variables quantitatives étaient réalisées à l'aide du test de Mann-Whitney. Les comparaisons de variables qualitatives étaient réalisées à l'aide du test du  $\text{Chi}^2$  de Pearson ou du test exact de Fisher, selon les conditions d'application. Toutes les analyses ont été réalisées au risque alpha bilatéral de 5%.

Les variables, recueillies au moment de la prescription de l'antibiothérapie probabiliste et qui étaient statistiquement associées à « la présence d'une(s) bactérie(s) nécessitant un traitement par carbapénème » en analyse bi-variée avec un  $p < 0,05$  étaient entrées dans un modèle de régression logistique, pas à pas descendant. Un score était alors établi à partir de régression logistique, en prenant comme poids le coefficient de régression logistique arrondi au nombre entier le plus proche. La calibration du modèle était évaluée par le test de Hosmer-Lemeshow, et les  $R^2$  Nagelkerke and Cox/Snell étaient calculés. Nous avons mesuré la performance du score en calculant l'aire sous la courbe (AUC) de la courbe Receiver Operating Characteristic (ROC) et son intervalle de confiance à 95%. Enfin, la performance du score obtenu a été validée par bootstrap (avec 2000 itérations). Les logiciels SPSS version 15 (SPSS Inc, Chicago, Ill, USA) et R (package pROC) étaient employés pour les analyses (31-33).

## Résultats

Pendant la période d'étude de 37 mois, 2 584 patients ont été admis dans le service de réanimation. Parmi ceux-ci, 410 (15,8%) ont présenté au moins une infection associée aux soins de type bactériémie ou pneumonie après deux jours en réanimation, et ont donc été inclus dans l'étude. Soixante-douze patients ont été exclus de l'analyse et les 338 patients restants constituaient notre cohorte d'étude (figure 2).

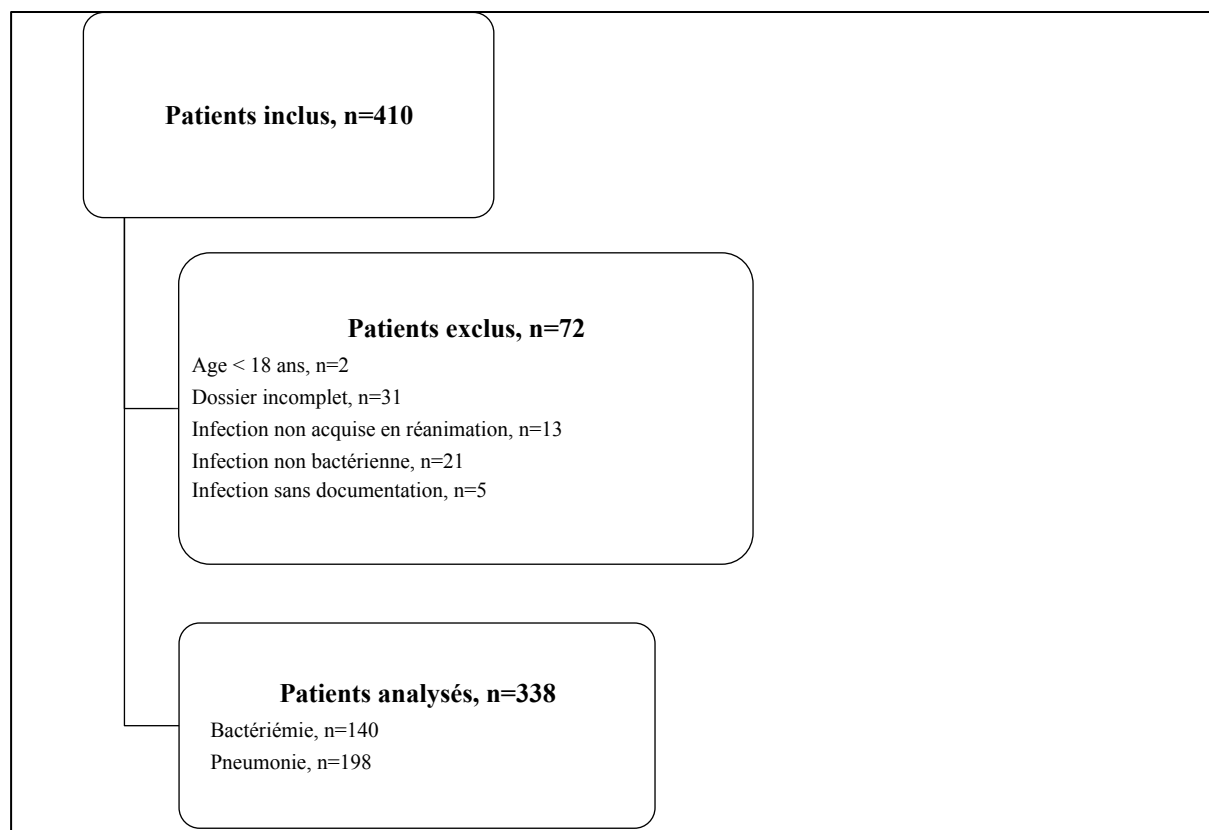


Figure 2. Diagramme de flux.

### Caractéristiques des patients à l'admission en réanimation

Les caractéristiques des 338 patients analysés sont présentées dans le tableau 4. A la lecture des antibiogrammes des bactéries responsables des infections associées aux soins étudiées, il apparaît que le traitement par carbapénème était nécessaire dans 27 cas (8%). Les variables associées significativement à cette variable étaient :

- une insuffisance rénale chronique ( $p=0,03$ ) et une hémodialyse chronique ( $p=0,01$ )
- un séjour dans un pays étranger dans les 6 mois précédents ( $p<0,001$ )

- une colonisation à BMR déjà connue à l'admission en réanimation ( $p=0,02$ ) ou deux jours avant la date de l'infection nosocomiale ( $p<0,001$ )
- une consommation préalable de  $\beta$ -lactamine de la classification Weiss  $\geq 3$  ( $p=0,02$ )
- un délai de plus de 7 jours entre l'admission en réanimation et la date de l'infection nosocomiale ( $p=0,05$ )
- le type de l'infection nosocomiale : bactériémie par rapport à une pneumonie ( $p=0,02$ )

**Tableau 4.** Caractéristiques sociodémographiques, clinico-biologiques, thérapeutiques et évolutives des patients.

Variable	Total (n=338)	Carbapénème non nécessaire (n=311)	Carbapénème nécessaire (n=27)	<i>p</i>
Age (années)	61 [49-71]	59 [19-87]	61 [22-83]	0,21
Sexe masculin, n (%)	243 (71,9)	224 (72,0)	19 (70,4)	0,83
Maladies chroniques, n (%)				
• Hypertension artérielle	186 (55,0)	168 (54,0)	18 (66,7)	0,23
• Coronaropathie	85 (25,1)	77 (24,8)	8 (29,6)	0,64
• Artériopathie	59 (17,5)	53 (17,0)	6 (22,2)	0,44
• Diabète	117 (34,6)	110 (35,4)	7 (25,9)	0,40
• Insuffisance cardiaque chronique	64 (18,9)	57 (18,3)	7 (25,9)	0,31
• Insuffisance respiratoire chronique	46 (13,6)	43 (13,8)	3 (11,1)	1,00
• Bronchite chronique obstructive	46 (13,6)	43 (13,8)	3 (11,1)	1,00
• Cancer, immunodépression	59 (17,5)	53 (17,0)	6 (22,2)	0,44
• Ethylisme chronique	98 (29,0)	90 (28,9)	8 (29,6)	1,00
• Intoxication tabagique chronique	91 (26,9)	85 (27,3)	6 (22,2)	0,66
• Obésité	59 (17,5)	53 (17,0)	6 (22,2)	0,44
• Dénutrition	47 (13,9)	44 (14,1)	3 (11,1)	1,00
• Insuffisance rénale chronique	55 (16,3)	46 (14,8)	9 (33,3)	0,03
• Hémodialyse chronique	17 (5,0)	12 (3,9)	5 (18,5)	0,01
• Cirrhose	13 (3,8)	13 (4,1)	0 (0)	0,61
Type d'admission en réanimation, n (%)				0,95
• Médical	242 (71,6)	222 (71,4)	20 (74,1)	
• Chirurgie urgente	71 (21,0)	66 (21,2)	5 (18,5)	
• Chirurgie programmée	25 (7,4)	23 (7,4)	2 (7,4)	
Motif d'admission en réanimation, n (%)				0,07
• Défaillance cardiovasculaire	135 (39,9)	127 (40,8)	8 (29,6)	
• Infection	72 (21,3)	65 (20,9)	7 (25,9)	
• Défaillance neurologique	29 (8,6)	23 (7,4)	6 (22,2)	
• Défaillance respiratoire	70 (20,7)	65 (20,9)	5 (18,5)	
• Autre	32(9,5)	31 (10,0)	1 (3,7)	
Score IGS II	54 [39-68]	54 [39-67]	57 [40-75]	0,49
Score SOFA à l'admission	12 [9-14]	12 [9-14]	12 [9-15]	0,58
Ventilation mécanique à l'admission, n (%)	301 (89,1)	276 (88,7)	25 (92,6)	0,75



Durée de séjour à l'hôpital avant entrée en réanimation (jours)	2 [0-6]	2 [0-6]	0 [0-5]	0,10
Hospitalisation de plus de deux jours au cours des six derniers mois, n (%)	209 (61,8)	189 (60,8)	20 (74,1)	0,22
Porteur d'une sonde à demeure (urinaire, gastrique, trachéale), n (%)	3 (0,9)	3 (0,9)	0 (0)	1,00
Séjour à l'étranger au cours des six derniers mois, n (%)	39 (11,5)	29 (9,3)	10 (37,0)	<0,001
Colonisation à BMR/BHR				
• déjà connue à l'admission en réanimation, n (%)	11 (3,3)	8 (2,6)	3 (11,1)	0,02
• connue au moins deux jours avant l'infection, n (%)	65 (19,2)	49 (15,8)	16 (59,3)	<0,001
• délais entre acquisition de BMR et l'infection (jours)	7 [4-11]	7 [4-9]	8 [4-12]	0,65
Antibiothérapie dans les trois mois préalablement à l'infection associée aux soins				
• Tous types d'antibiothérapie, n (%)	269 (79,6)	246 (79,1)	23 (85,2)	0,62
○ Tous types de $\beta$ -lactamine, n (%)	265 (78,4)	242 (77,8)	23 (85,2)	0,47
○ $\beta$ -lactamine de classe $\geq 3$ , n (%)	199 (58,9)	177 (56,9)	22 (81,5)	0,02
○ Classe Weiss de $\beta$ -lactamine, n (%)				0,03
▪ Weiss 1	5 (1,5)	5 (1,6)	0 (0)	
▪ Weiss 2	61 (18,0)	60 (19,3)	1 (3,7)	
▪ Weiss 3	66 (19,5)	55 (17,7)	11 (40,7)	
▪ Weiss 4	80 (23,6)	75 (24,1)	5 (18,5)	
▪ Weiss 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
▪ Weiss 6	53 (15,7)	47 (15,1)	6 (22,2)	
○ Quinolone, n (%)	26 (7,7)	23 (7,4)	3 (11,1)	0,45
○ Aminoside, n (%)	120 (35,5)	108 (34,7)	12 (44,4)	0,40
○ Vancomycine ou linézolide, n (%)	47 (13,9)	40 (12,9)	7 (25,9)	0,08
• Délai entre antibiothérapie préalable et l'infection associée aux soins n (%)				
○ entre l'admission en réanimation et la survenue de l'infection	219 (64,8)	203 (65,3)	16 (59,3)	0,54
○ dans le mois précédent l'admission en réanimation	130 (38,5)	115 (37,0)	15 (55,5)	0,07
○ entre 3 et 1 mois avant l'admission en réanimation	15 (4,4)	13 (4,2)	2 (7,4)	0,34
Ventilation mécanique le jour de l'infection, n (%)	319 (94,4)	294 (94,5)	25 (92,6)	0,66
Score SOFA le jour de l'infection	10 [6-13]	10 [6-13]	10 [6-12]	0,72
Délai entre l'admission en réanimation et l'infection, (jours)	7 [4-11]	6 [4-11]	9 [5-12]	0,06
• Survenue à plus de 5 jours de l'admission, n (%)	239 (70,7)	216 (69,5)	23 (85,2)	0,12
• Survenue à plus de 7 jours de l'admission, n (%)	173 (51,2)	154 (49,5)	19 (70,4)	0,05
Type d'infection associée aux soins, n (%)				0,02
• Bactériémie	140 (41,4)	123 (39,5)	17 (63,0)	
• Pneumonie	198 (58,8)	188 (60,5)	10 (37,0)	

IGS II : Indice de Gravité Simplifié version II. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. Seuil retenu pour l'insuffisance rénale chronique: débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## Infections associées aux soins

Notre cohorte de 338 cas d'infections associées aux soins survenues en réanimation était constituée de 140 cas de bactériémies et de 198 cas de pneumonies. Les 188 bactéries responsables des 140 cas de bactériémie d'une part, et les 271 germes responsables des 198 cas de pneumonies d'autre part sont présentées dans le tableau 5 avec leurs profils de sensibilité aux  $\beta$ -lactamines. Toutes infections confondues, 45,5% des germes retrouvés étaient des entérobactéries, 34,2% des BGN non fermentants, et enfin 20,3% des bactéries à gram positif. On dénombre 80,4% des cas de pneumonie associée aux soins de la cohorte qui étaient documentés par un prélèvement respiratoire profond (prélèvement distal protégé ou lavage broncho alvéolaire) et 19,6% l'étaient par une aspiration trachéo-bronchique. De plus, le score CPIS modifié médian était de 7 [6-8] pour les 198 cas de pneumonie.

En termes de résistance microbienne, 5,2% des souches étaient des E-BLSE et 0,7% des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes. Concernant les BGN non fermentants, 1,7% des souches étaient résistantes à la ceftazidime et 10,1% résistantes à l'imipénème. Au total, 48 germes avaient une résistance aux carbapénèmes, soit 10,5% des souches bactériennes responsables des infections associées aux soins. Parmi ces 48 souches, 41 étaient sensibles à une  $\beta$ -lactamine de moindre classe Weiss (dont 12 *Pseudomonas* résistant à l'imipénème par mécanisme d'efflux).

**Tableau 5.** Descriptif des bactéries responsables des infections associées aux soins du service.

Microorganisme, n (%)	Total (n=459)	Bactériémies (n=188)	Pneumonies (n=271)
Infections mono microbiennes	233 (50,8)	101 (53,7)	132 (48,7)
Infections à deux germes différents	85 (18,5)	30 (16,0)	55 (20,3)
Infection à trois germes différents ou plus	20 (4,4)	9 (4,8)	11 (4,1)
Entérobactéries	209 (45,5)	94 (50,0)	115 (42,4)
Résistance 0	159 (34,6)	67 (35,6)	92 (33,9)
Résistance 1	23 (5,0)	12 (6,4)	11 (4,1)
Résistance 2	24 (5,2)	15 (8,0)	9 (3,3)
Résistance 3	3 (0,7)	0 (0)	3 (1,1)
Bacille gram négatif non fermentant	157 (34,2)	46 (24,5)	111 (41,0)
<i>Pseudomonas spp</i> résistance 0	86 (18,7)	23 (12,2)	60 (22,1)
<i>Pseudomonas spp</i> résistance 1	6 (1,3)	3 (1,6)	3 (1,1)
<i>Pseudomonas spp</i> résistance 2	12 (2,6)	4 (2,1)	8 (3,0)
<i>Pseudomonas spp</i> résistance 3	3 (0,7)	1 (0,5)	2 (0,7)
<i>Burkholderia cepacia</i>	4 (0,9)	0 (0)	4 (1,5)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	22 (4,8)	8 (4,3)	14 (5,2)
<i>Chryseobacterium spp</i> résistance 2	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,4)
<i>Chryseobacterium spp</i> résistance 3	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,4)
<i>Acinetobacter spp</i> résistance 0	9 (2,0)	3 (1,6)	6 (2,2)
<i>Acinetobacter spp</i> résistance 1	2 (0,4)	0 (0)	2 (0,7)
<i>Acinetobacter spp</i> résistance 3	3 (0,7)	0 (0)	3 (1,1)
Autre	8 (1,7)	1 (0,5)	7 (2,6)
Bactéries gram positif	93 (20,3)	48 (25,5)	45 (16,6)
<i>Staphylococcus aureus</i> résistance 0	34 (7,4)	7 (3,7)	27 (10,0)
<i>Staphylococcus aureus</i> résistance 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Staphylocoque</i> coagulase négative résistance 1	21 (4,6)	19 (10,1)	2 (0,7)
<i>Staphylocoque</i> coagulase négative résistance 2	2 (0,4)	2 (1,1)	0 (0)
<i>Enterococcus spp</i> résistance 0	15 (3,2)	15 (8,0)	0 (0)
<i>Enterococcus spp</i> résistance 1	1 (0,2)	1 (0,5)	0 (0)
<i>Streptococcus spp</i>	19 (4,1)	3 (1,6)	16 (5,9)
Autre	1 (0,2)	1 (0,5)	0 (0)

Entérobactérie résistance 0 : céfotaxime sensible  
Entérobactérie résistance 1 : céfotaxime résistant non BLSE  
Entérobactérie résistance 2 : BLSE et carbapénème sensible  
Entérobactérie résistance 3 : carbapénème résistant  
*Pseudomonas* résistance 0 : ceftazidime sensible  
*Pseudomonas* résistance 1 : ceftazidime résistant and carbapénème sensible  
*Pseudomonas* résistance 2 : carbapénème résistant et ceftazidime sensible  
*Pseudomonas* résistance 3 : ceftazidime et carbapénème résistant

Même classification pour *Chryseobacterium* et *Acinetobacter spp*  
*Staphylococcus* résistance 0 : oxacilline sensible  
*Staphylococcus* résistance 1 : oxacilline résistant, vancomycine sensible  
*Staphylococcus* résistance 2 : oxacilline et vancomycine résistant  
*Enterococcus* résistance 0 : ampicilline sensible  
*Enterococcus* résistance 1 : ampicilline sensible et glycopeptide résistant  
*Enterococcus* résistance 2 : ampicilline et glycopeptide résistant

## Colonisation

Au sein de notre cohorte, 65 patients (19,2%) étaient colonisés à BMR/BHR au moins deux jours avant la date de l'infection associée aux soins. Onze patients (3,2%) avaient ce statut connu dès l'admission en réanimation. Chez les 65 patients colonisés à BMR/BHR, l'analyse retrouvait 81 souches bactériennes dont 70 étaient sensibles aux carbapénèmes et 11 souches résistantes aux carbapénèmes (tableau 6). Il existait un lien statistiquement significatif entre colonisation à BMR/BHR et « la présence de bactérie(s) nécessitant un traitement par carbapénème » ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 6.** Descriptif des bactéries de la colonisation isolées dans le service.

Microorganisme isolé, n (%)	Total (n=81)	Bactériémie (n=35)	Pneumonie (n=46)
Entérobactérie BLSE	62 (76,5)	28 (80,0)	34 (73,9)
Entérobactérie résistante aux carbapénèmes	1 (1,2)	1 (2,9)	0 (0)
Entérobactérie productrice de carbapénémase	1 (1,2)	0 (0)	1 (2,2)
<i>Pseudomonas spp</i> résistant à la ceftazidime	4 (4,9)	1 (2,9)	3 (6,5)
<i>Pseudomonas spp</i> résistant aux carbapénèmes	3 (3,7)	1 (2,9)	2 (4,3)
<i>Pseudomonas spp</i> résistant à la ceftazidime et aux carbapénèmes	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Acinetobacter baumannii</i> résistant à la ceftazidime	2 (2,5)	0 (0)	2 (4,3)
<i>Acinetobacter baumannii</i> résistant aux carbapénèmes	6 (7,4)	3 (8,6)	3 (6,5)
<i>Staphylococcus aureus</i> méticilline résistant	2 (2,5)	1 (2,9)	1 (2,2)

BLSE :  $\beta$ -lactamase à spectre élargi

## Traitement antibiotique probabiliste

L'étude des 342 antibiothérapies administrées aux 338 patients de la cohorte montre que 40,6% des traitements étaient une monothérapie et 44,7% des bithérapies (tableau 7). Les molécules les plus souvent administrées en monothérapie étaient la pipéracilline-tazobactam (19,3%) puis les carbapénèmes (11,1%). Au total, monothérapie et multi-thérapie antibiotique confondues, ce sont 125 (36,5%) traitements probabilistes qui incluaient une carbapénème. L'analyse de l'adéquation de cette antibiothérapie probabiliste par une carbapénème est détaillée dans le tableau 8. Parmi les 125 traitements probabilistes par carbapénème, 68,8% étaient finalement inutiles après analyse des antibiogrammes des souches responsables de l'infection. De plus, 20% des patients ayant reçu une carbapénème en traitement probabiliste avaient une infection à des germes résistants aux carbapénèmes.

**Tableau 7.** Descriptif des antibiothérapies probabilistes administrées aux 338 patients de la cohorte.

Classe antibiotique administrée	Total (n=342)	Bactériémie (n=132)	Pneumonie (n=206)
Monothérapie, n (%)	139 (40,6)	44 (33,3)	95 (46,1)
Amoxicilline-acide clavulanique	14 (4,1)	4 (3,0)	10 (4,9)
Céphalosporine de 3ème génération	9 (2,6)	1 (0,8)	8 (3,9)
Céphalosporine de 4ème génération	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pipéracilline-tazobactam	66 (19,3)	23 (17,4)	43 (20,9)
Carbapénème	38 (11,1)	9 (6,8)	29 (14,1)
Vancomycine ou linézolide	11 (3,2)	7 (5,0)	4 (1,9)
Bi-thérapie, n (%)	153 (44,7)	67 (50,8)	86 (41,7)
Amoxicilline-acide clavulanique et aminoside	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,5)
Amoxicilline-acide clavulanique et vancomycine	2 (0,6)	2 (1,5)	0 (0)
Céphalosporine 3ème génération et aminoside	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,5)
Céphalosporine 4ème génération et aminoside	1 (0,3)	1 (0,8)	0 (0)
Pipéracilline-tazobactam et aminoside	64 (18,7)	20 (15,2)	44 (21,4)
Carbapénème et aminoside	53 (15,5)	29 (22,0)	24 (11,7)
Pipéracilline-tazobactam et vancomycine	8 (2,3)	4 (3,0)	4 (1,9)
Carbapénème et vancomycine	11 (3,2)	4 (3,0)	7 (3,4)
Autre bi-thérapie	17 (5,0)	6 (4,5)	11 (5,4)
Association de trois ou plus d'antibiotiques, n (%)	49 (14,3)	23 (17,4)	26 (12,6)
Pipéracilline-tazobactam, aminoside et vancomycine	16 (4,7)	8 (6,0)	8 (3,9)
Carbapénème, aminoside et vancomycine	23 (6,7)	13 (9,8)	10 (4,9)
Autre combinaison	8 (2,3)	1 (0,8)	7 (3,4)
Changement d'antibiotique dans les 24 heures suivant leur introduction, n (%)	24 (7,0)	9 (6,8)	15 (7,3)

**Tableau 8.** Analyse de l'efficacité de l'antibiothérapie probabiliste par carbapénème.

Variable	Total (n=125)	Bactériémie (n=56)	Pneumonie (n=69)
Choix approprié de carbapénème, n (%)	14 (11,2)	5 (8,9)	9 (13,0)
Choix inapproprié de carbapénème, n (%)	111 (88,8)	51 (91,1)	60 (87,0)
• Surconsommation	86 (68,8)	45 (80,4)	41 (59,4)
• Echec	25 (20,0)	6 (10,7)	19 (27,5)

## Evolution en réanimation

Au total, on dénombre 132 (39,1%) patients ayant eu un traitement chirurgical, 151 (44,7%) patients ayant eu une épuration extra-rénale et 79 (23,4%) patients ayant eu une corticothérapie durant leur séjour en réanimation. L'évolution dans le service des sujets de la cohorte est présentée dans le tableau 9. La durée médiane de séjour en réanimation des patients de la cohorte totale était de 17,5 [11-27] jours. Le taux de mortalité en réanimation était de 31,1%.

**Tableau 9.** Evolution dans le service des 338 patients de la cohorte.

Variable	Total (n=338)
Durée de séjour en réanimation [jours]	17,5 [11-27]
Durée de ventilation mécanique [jours]	15 [9-25]
Mortalité en réanimation, n (%)	105 (31,1)

## Analyse en sous-groupes

Une analyse de sous-groupes a été réalisée selon le type d'infection liée aux soins, et est présentée dans le tableau 10. Il apparaît que le lien significatif retrouvé dans la cohorte globale entre « la présence de bactérie(s) nécessitant un traitement par carbapénème » et la consommation antérieure de  $\beta$ -lactamine  $\geq$  classe Weiss 3 n'était plus observée dans cette analyse de sous-groupes. De plus, on ne retrouve plus le lien statistique pour l'insuffisance rénale chronique dans le sous-groupe des pneumonies. Dans le sous-groupe des bactériémies, la dialyse chronique, le statut de colonisation à BMR connu dès l'admission et un délai de survenue de l'infection associée aux soins de 7 jours après l'admission n'apparaissent plus statistiquement associés à « la présence de bactérie(s) nécessitant un traitement par carbapénème ».

**Tableau 10.** Caractéristiques sociodémographiques, clinico-biologiques, thérapeutiques et évolution des 338 patients de la cohorte : analyse en sous-groupes.

Variable	Total	Bactériémies			Pneumonies		
	(n=338)	(n=140)			(n=198)		
		Carbapénème non nécessaire (n=123)	Carbapénème nécessaire (n=17)	<i>p</i>	Carbapénème non nécessaire (n=188)	Carbapénème nécessaire (n=10)	<i>p</i>
Age (années)	61 [49-71]	61 [51-70]	69 [52-76]	0,19	60 [46-71]	64 [52-70]	0,69
Sexe masculin, n (%)	243 (71,9)	87 (70,7)	10 (58,8)	0,40	137 (72,9)	9 (90,0)	0,46
Maladies chroniques, n (%)							
• Hypertension artérielle chronique	186 (55,0)	68 (55,3)	12 (70,6)	0,30	100 (53,2)	6 (60,0)	0,75
• Coronaropathie	85 (25,1)	35 (28,5)	6 (35,3)	0,58	42 (22,3)	2 (20,0)	1,0
• Artériopathie	59 (17,5)	27 (22,0)	4 (23,6)	1,0	26 (13,8)	2 (20,0)	0,64
• Diabète	117 (34,6)	49 (39,8)	6 (35,3)	0,80	61 (32,4)	1 (10,0)	0,18
• Insuffisance cardiaque chronique	64 (18,9)	17 (13,8)	5 (29,4)	0,15	40 (21,3)	2 (20,0)	1,0
• Insuffisance respiratoire chronique	46 (13,6)	18 (14,6)	2 (11,8)	1,0	25 (13,3)	1 (10,0)	1,0
• Bronchite chronique obstructive	46 (13,6)	18 (14,6)	3 (17,6)	0,72	25 (13,3)	0 (0)	0,62
• Cancer, immunodépression	59 (17,5)	19 (15,4)	3 (17,6)	0,73	34 (18,1)	3 (30,0)	0,40
• Ethylisme chronique	98 (29,0)	36 (29,3)	5 (29,4)	1,0	54 (28,7)	3 (30,0)	1,0
• Intoxication tabagique chronique	91 (26,9)	30 (24,4)	4 (23,6)	1,0	55 (29,3)	2 (20,0)	0,73
• Obésité	59 (17,5)	25 (20,3)	5 (29,4)	0,36	28 (14,9)	1 (10,0)	1,0
• Dénutrition	47 (13,9)	16 (13,0)	1 (5,9)	0,69	28 (14,9)	2 (20,0)	0,65
• Insuffisance rénale chronique	55 (16,3)	19 (15,4)	7 (41,2)	0,02	27 (14,4)	2 (20,0)	0,64
• Hémodialyse chronique	17 (5,0)	7 (5,7)	3 (17,6)	0,10	5 (2,7)	2 (20,0)	0,04
• Cirrhose	13 (3,8)	7 (5,7)	0 (0)	0,60	6 (3,2)	0 (0)	1,0
Type de séjour en réanimation, n (%)				0,62			0,61
• Médical	242 (71,6)	90 (73,2)	12 (70,6)		132 (70,2)	8 (80,0)	
• Chirurgie urgente	71 (21,0)	26 (21,1)	3 (17,6)		40 (21,3)	2 (20,0)	
• Chirurgie programmée	25 (7,4)	7 (5,7)	2 (11,8)		16 (8,5)	0 (0)	
Motif d'admission en réanimation, n (%)				0,44			0,13
• Défaillance cardiovasculaire	135 (39,9)	45 (36,6)	6 (35,3)		82 (43,6)	2 (20,0)	
• Infection sévère	72 (21,3)	26 (21,1)	4 (23,6)		39 (20,7)	3 (30,0)	
• Défaillance neurologique	29 (8,6)	7 (5,7)	3 (17,6)		16 (8,5)	3 (30,0)	
• Défaillance respiratoire	70 (20,7)	32 (26,0)	3 (17,6)		33 (17,6)	2 (20,0)	
• Autre	32(9,5)	13 (10,6)	1 (5,9)		18 (9,6)	0 (0)	
Score IGS II à l'admission	54 [39-68]	53 [36-65]	60 [43-77]	0,22	54 [40-69]	55 [39-62]	0,77
Score SOFA à admission	12 [9-14]	12 [9-14]	12 [11-14]	0,43	12 [9-14]	9 [5-10]	0,04
Ventilation mécanique à l'admission, n (%)	301 (89,1)	109 (88,6)	17 (100,0)	0,22	167 (88,9)	8 (80,0)	0,33
Durée de séjour à l'hôpital avant admission en réanimation	2 [0-6]	2 [0-6]	4 [0-7]	0,67	1 [0-5]	6 [2-13]	0,05
Hospitalisation de plus de deux jours au cours des six mois précédents, n (%)	209 (61,8)	82 (66,7)	13 (76,5)	0,58	107 (56,9)	7 (70,0)	0,52
Porteur d'une sonde à demeure (urinaire, gastrique, trachéale), n (%)	3 (0,9)	2 (1,6)	0 (0)	1,0	1 (0,5)	0 (0)	1,0

Séjour à l'étranger au cours des six derniers mois, n (%)	39 (11,5)	14 (11,4)	6 (35,3)	0,02	15 (8,0)	4 (40,0)	0,01
Colonisation à BMR, n (%)							
• déjà connue dès l'admission en réanimation, n (%)	11 (3,3)	3 (2,4)	1 (5,9)	0,41	5 (2,7)	2 (20,0)	0,04
• connue au moins deux jours avant l'infection, n (%)	65 (19,2)	18 (14,6)	10 (58,8)	0,001	31 (16,5)	6 (60,0)	0,003
• délai entre acquisition de BMR et l'infection, (jours)	7 [4-11]	7 [4-11]	5 [4-7]	0,32	6 [3-8]	11 [8-14]	0,04
Antibiothérapie dans les trois mois préalablement à l'infection associée aux soins							
• tous types d'antibiothérapie, n (%)	269 (79,6)	102 (82,9)	15 (88,2)	0,74	144 (76,6)	8 (80,0)	1,0
• tous types de $\beta$ -lactamine, n (%)	265 (78,4)	99 (80,5)	15 (88,2)	0,74	143 (76,1)	8 (80,0)	1,0
• $\beta$ -lactamine de classe $\geq 3$ , n (%)	199 (58,9)	77 (62,6)	14 (82,4)	0,17	100 (53,2)	8 (80,0)	0,12
• Classe de $\beta$ -lactamine, n (%)				0,37			0,16
o Weiss 1	5 (1,5)	2 (1,6)	0 (0)		3 (1,6)	0 (0)	
o Weiss 2	61 (18,0)	20 (16,3)	1 (5,9)		40 (21,3)	0 (0)	
o Weiss 3	66 (19,5)	23 (18,7)	7 (41,2)		32 (17,0)	4 (40,0)	
o Weiss 4	80 (23,6)	31 (25,2)	4 (23,5)		44 (23,4)	1 (10,0)	
o Weiss 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
o Weiss 6	53 (15,7)	23 (18,7)	3 (17,6)		24 (12,7)	3 (30,0)	
• Quinolone, n (%)	26 (7,7)	12 (9,8)	1 (5,9)	1,0	11 (5,9)	2 (20,0)	0,13
• Aminoside, n (%)	120 (35,5)	37 (30,1)	8 (47,1)	0,17	71 (37,8)	4 (40,0)	1,0
• Vancomycine ou linézolide, n (%)	47 (13,9)	18 (14,6)	4 (23,5)	0,31	22 (11,7)	3 (30,0)	0,12
• Délai entre antibiothérapie préalable et l'infection associée aux soins							
o entre l'admission en réanimation et la survenue de l'infection	219 (64,8)	89 (72,4)	9 (52,9)	0,16	114 (60,6)	7 (70,0)	0,74
o dans le mois précédent l'admission en réanimation	159 (47,0)	49 (39,8)	9 (52,9)	0,31	66 (35,1)	6 (60,0)	0,17
o entre 3 et 1 mois avant l'admission en réanimation	19 (5,6)	7 (5,7)	2 (11,8)	0,3	6 (3,2)	0 (0)	1,0
Ventilation mécanique au moment de l'infection, n (%)	319 (94,4)	109 (88,6)	15 (88,2)	1,0	185 (98,4)	10 (100,0)	1,0
Score SOFA au moment de l'infection	10 [6-13]	9 [6-12]	9 [5-13]	0,97	10 [7-13]	10 [8-10]	0,83
Score CPIS modifié au moment de la pneumonie	NA	NA	NA	NA	7 [6-8]	8 [6-8]	0,39
Délai entre l'admission en réanimation et l'infection, (jours)	7 [4-11]	7 [4-11]	8 [5-11]	0,52	6 [3-10]	11 [8-14]	0,04
• survenue à plus de 5 jours de l'admission, n (%)	239 (70,7)	92 (74,8)	14 (82,4)	0,76	124 (66,0)	9 (90,0)	0,17
• survenue à plus de 7 jours de l'admission, n (%)	173 (51,2)	64 (52,0)	11 (64,7)	0,44	90 (47,9)	8 (80,0)	0,06

IGS II : Indice de Gravité Simplifié version II. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score.



## Analyse multi variée par régression logistique et détermination du CarbaSCORE

Les variables disponibles au clinicien lors du choix de l'antibiothérapie probabiliste et associées à « la présence de bactérie(s) nécessitant un traitement par carbapénème » dans l'analyse bi variée avec  $p < 0,05$  ont été entrées, après recherche de colinéarité, dans une analyse de régression logistique multi variée : hémodialyse chronique, bactériémie, consommation préalable d'antibiotique de catégorie Weiss  $\geq 3$ , séjour à l'étranger au cours des six derniers mois, et survenue de l'infection associée aux soins à plus de 7 jours de l'admission en réanimation.

La variable « insuffisance rénale chronique » n'était pas sélectionnée devant la colinéarité avec l'hémodialyse chronique, de même que la variable « colonisation à BMR au moins deux jours avant l'infection associée aux soins » qui présentait une forte colinéarité et dans la volonté de créer un score simple ne dépendant pas d'un dépistage systématique de la colonisation à BMR.

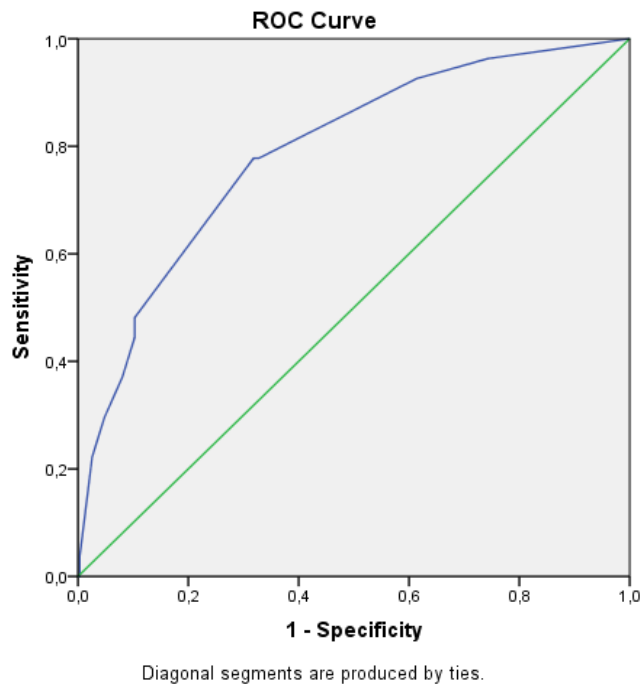
Les variables indépendantes retenues dans le modèle final sont présentées dans le tableau 11. Ainsi, selon la méthodologie choisie, la « présence d'une bactériémie » (par rapport à une pneumonie liée aux soins) cotait 2 points dans le CarbaSCORE, la « consommation d'antibiotique de catégorie Weiss  $\geq 3$  » cotait 3 points, l'« hémodialyse chronique » cotait 4 points et enfin un « séjour dans un pays étranger de moins de 6 mois » cotait 5 points. Le CarbaSCORE obtenu varie donc de 0 à 14 points.

**Tableau 11.** Variables indépendamment associées à « la présence de bactérie(s) nécessitant un traitement par carbapénème » parmi les 338 patients analysés en multivarié.

Variabes	Odds ratio ajustés [IC 95%]	<i>p</i>	points
Bactériémie	2,15 [0,91-5,07]	0,08	2
Consommation d'antibiotique de catégorie Weiss $\geq 3$ (dans les trois mois précédents l'infection)	2,88 [1,02-8,1]	0,05	3
Hémodialyse chronique	4,81 [1,43-16,19]	< 0,001	4
Séjour à l'étranger au cours des six mois précédents	5,47 [2,2-13,59]	< 0,001	5

IC : intervalle de confiance. Le test de Hosmer-Lemeshow :  $p=0,975$ , les  $R^2$  de Nagelkerke and Cox/Snell  $R$ , étaient respectivement de 0,19 et de 0,081.

La validation interne de ce score par bootstrapping (2000 itérations) montrait une aire sous la courbe de 0,79 [0,70-0,87]. La courbe ROC obtenue pour le CarbaSCORE est représentée par la figure 3.



**Figure 3.** Courbe Receiver Operating Characteristic du CarbaSCORE pour prédire «la présence de bactérie(s) nécessitant un traitement par carbapénème» dans les pneumonies et bactériémies associées aux soins en réanimation.

Le tableau 12 présente les performances diagnostiques du CarbaSCORE en termes de sensibilité et de spécificité avec les intervalles de confiance à 95% pour les principaux seuils. On note qu'au seuil de seuil de 5, la sensibilité du CarbaSCORE est de 78 [59-93] %, et qu'au seuil de 8, la spécificité est de 92 [89-95] %. Autrement dit, sur 100 patients ayant un score de 5, le CarbaSCORE conjecture correctement une prescription nécessaire de carbapénème chez 78 patients. Pour un CarbaSCORE égal à 8, ce sont 8 cas sur 100 de faux positifs, soit d'infections où la prescription de carbapénème était prédite mais inutile.

Nous avons évalué dans notre cohorte, la performance des critères proposés par la SFAR jusqu'en 2014. La sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 100% et de 19%.

**Tableau 12.** Performances diagnostiques du CarbaSCORE à prédire « la présence de bactérie(s) nécessitant un traitement par carbapénème ». Détermination par Bootstrapping avec 2000 réplifications.

Seuil du CarbaSCORE	Sensibilité [IC 95%]	Spécificité [IC 95%]
3	0,96 [0,89-1,0]	0,39 [0,33-0,44]
5	0,78 [0,59-0,93]	0,68 [0,63-0,73]
6	0,48 [0,30-0,67]	0,90 [0,86-0,93]
8	0,37 [0,19-0,56]	0,92 [0,89-0,95]
9	0,30 [0,15-0,48]	0,95 [0,93-0,97]
10	0,22 [0,07-0,37]	0,97 [0,96-0,99]
11	0,04 [0,0-0,11]	1,0 [0,99-1,00]

IC : intervalle de confiance

## Discussion

Le problème actuel de l'émergence des BMR et BHR expose à deux risques : (i) le risque d'échec de l'antibiothérapie probabiliste en cas d'infection nosocomiale avec des souches bactériennes résistantes et (ii) le risque d'une prescription trop large de carbapénème qui favoriserait la sélection des BHR.

Cette étude avait pour objectif d'établir un score simple aidant les médecins à prescrire plus parcimonieusement les carbapénèmes dans les principales infections associées aux soins en réanimation, ce qui est finalement peu étudié dans la littérature. Le CarbaSCORE est un outil simple dans la mesure où 3 des 4 critères qui le composent sont facilement fournis par l'histoire du patient et son interrogatoire (ou d'un référent). Le dernier critère, « bactériémie » (par rapport à pneumonie), est quant à lui généralement fourni par la présentation clinique ou par le laboratoire, lors de la survenue de l'infection nosocomiale en réanimation. Le CarbaSCORE, validé dans notre cohorte par bootstrapping, montre des performances diagnostiques intéressantes. Ainsi, un seuil de 5 points offre une sensibilité satisfaisante de 78 [59-93] % ; ce qui paraît un choix approprié pour les formes les plus sévères d'infection. D'autre part, le seuil de 8 points présente une spécificité de 92 [89-95] %, et cela semble être plus adapté pour les formes d'infection les moins sévères, au regard des enjeux actuels du pari antibiotique. Notons que les critères proposés par la SFAR et la SRLF jusqu'en 2014 offrent une sensibilité et une spécificité respectivement de 100% et de 19%, sans possibilité d'adapter l'évaluation selon de la gravité des cas. La réactualisation des recommandations propose désormais la prise en compte de la gravité (syndrome de détresse respiratoire aiguë, état de choc septique, épuration extra rénale), mais la performance de ces nouveaux critères n'a pas été évaluée dans la littérature. Enfin, nous pouvons discuter de la possibilité, selon le seuil du CarbaSCORE et la gravité du malade, de l'ajout d'un aminoglycoside ou d'une fluoroquinolone afin d'élargir le spectre, sans pour autant prescrire de carbapénème (34). Cependant, notre étude ne permet de répondre à cette question précise.

Trois autres scores ont été proposés dans la littérature sur la même thématique, mais présentent plusieurs limites majeures :

- Le GSDCS proposé par Vasudevan et *al.*, en 2014 (35) : Ce score proposait de prédire une infection à bacille gram négatif (BGN) résistant qui était définie par la présence de *Acinetobacter baumannii*, de *Pseudomonas aeruginosa*, de *Klebsiella pneumoniae* ou de *Escherichia coli* avec une résistance à un agent ou plus parmi au moins trois catégories d'antibiotiques, sans plus de précision fournis dans l'article. Cette étude, outre la définition discutable de BGN résistant n'incluant qu'une partie des

souches BMR/BHR rencontrées, présentait une méthodologie peu adaptée. En effet, la comparaison était réalisée entre 76 cas d'infections à BGN résistants survenues en réanimation et 1 398 patients présentant au moins deux critères de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) (et non pas une infection liée à une souche bactérienne non BMR). L'AUC de la courbe ROC sur une cohorte de validation était de 0,77 [0,68-0,89].

- Le score produit par Sonti et *al.*, en 2017 (36) : il s'agissait également de pronostiquer une infection à germe résistant chez des patients de réanimation, mais l'écologie rapportée dans ce travail comportait près de 45% de SARM et d'ERG, ce qui empêche toute application dans des services de réanimation n'ayant pas une écologie locale avec ce profil de résistance. De plus, ce travail ne comportait aucune validation interne ou externe.
- Le score proposé par Chen et *al.*, en 2018 (37) : ce dernier avait pour but de prédire une bactériémie à bactéries résistantes aux carbapénèmes, c'est-à-dire le risque d'utiliser un carbapénème en probabiliste et d'être confronté à un échec microbiologique. Notre étude quant à elle s'attache à proposer un score permettant de rationner l'emploi des carbapénèmes en probabiliste, ce qui demeure le principal enjeu actuel. Nous avons également pris en compte les pneumonies qui représentent les principales infections associées aux soins en réanimation. La prévalence de BMR est moindre que celle espérée: sur 748 patients inclus, seuls 89 (11%) étaient infectés par des souches résistantes aux carbapénèmes. Il s'agissait essentiellement de BGN non fermentants (91%). On remarque aussi un nombre important d'exclusions (2 572 cas). De plus, leur score prend en compte la connaissance d'une colonisation à BMR, ce qui limite l'applicabilité de leur score. En effet, le statut de colonisation à BMR n'est pas toujours connu au moment où survient l'infection, ni même recherché. Dans notre étude, on relève en effet que l'acquisition d'une BMR au portage a lieu vers 6 [1-14] jours après l'admission en réanimation, alors que l'infection survient à 7 [4-11] jours. Autrement dit, la situation la plus courante, pour les patients de notre cohorte, est celle d'un patient pour lequel l'infection nosocomiale se déclare alors que le patient n'est pas encore connu colonisé à BMR. Il s'agit donc d'un critère dont la disponibilité reste imparfaite et qui, de plus, n'est pas universel, n'étant pas utilisé dans de nombreux pays.

La cohorte que nous présentons ici, est large pour la thématique. Les études les plus récentes sur ce sujet portaient sur des cohortes de patients plus restreintes ou d'effectif similaire (38-40). Par exemple, l'étude

portant sur les facteurs de risque des bactériémies à BGN résistants en réanimation portait sur une cohorte de 177 patients (38).

Notre population d'étude était une population standard de réanimation avec des patients d'âge moyen de 61 ans, et un recrutement médicochirurgical. Notre étude ne concerne par contre que des infections documentées et l'écologie bactérienne retrouvée dans ce travail est similaire aux études françaises portant sur ce sujet et très superposable aux chiffres présentés dans la dernière enquête nationale de prévalence française (41). L'écologie des infections bactériennes dans d'autres pays européens ou à l'international, à forte prévalence d'EPC par exemple, peut être considérablement différente (7), et probablement que le CarbaSCORE ne s'y appliquerait pas. On relève un taux d'infection associée aux soins dans le service (15,8%) plus élevé que la moyenne nationale de 10,4%, ce qui peut s'expliquer par le profil sévère des patients de notre cohorte : les scores de gravité à l'admission étaient respectivement de 54 pour l'IGS II et 12 pour le score SOFA. Le taux de mortalité de 31,1% et la forte proportion de patients ventilés dès l'admission de 89,1% illustre également la gravité de ces patients. De plus, d'autres facteurs associés à un risque augmenté d'infection sont remarquables dans notre cohorte : le recours aux techniques de circulation extra corporelle est notable (centre de chirurgie cardiaque, traitement par épuration extra-rénale de 44,7% dans la cohorte), 23,4% patients avaient eu une corticothérapie et 17,5% avaient le statut immunodéprimé dès l'admission. On note également une forte proportion de patients atteints de diabète, facteur de risque reconnu d'infection (42, 43).

Un autre résultat intéressant de ce travail est de montrer que plus d'un tiers des traitements administrés en probabiliste comprennent une carbapénème. Pourtant, l'analyse des antibiogrammes des souches bactériennes responsables montre que seulement 11,2% des cas nécessitaient effectivement un traitement par carbapénème. Dans une étude observationnelle française parue en 2015, les carbapénèmes étaient 3 fois sur 4 employés comme traitement probabiliste des infections associées aux soins. Cette prescription apparaissait comme appropriée et donc poursuivie dans 21% et 38% des cas respectivement en 2009 et 2011 (44). Ce constat souligne bien l'intérêt de notre travail qui vise justement à améliorer le pari antibiotique probabiliste, puisqu'à l'heure actuelle la pratique semble peu performante. De plus, il n'est pas rare que certaines antibiothérapies probabilistes soient prescrites dans des cas où l'infection ne sera pas retenue finalement : la surconsommation des carbapénèmes est donc probablement encore plus importante que ce que laisse voir l'analyse de l'antibiothérapie des infections documentées.

En ce qui concerne les facteurs de risque d'infection à germe résistant, nos résultats tendent à montrer le faible intérêt de certains critères cités par les recommandations nationales et internationales. Bien que nous n'ayons pas

strictement relevé la présence d'un SDRA ou d'un état de choc septique, l'analyse bi variée ne fait pas ressortir le score SOFA le jour de l'infection comme étant statistiquement associé à une juste prescription de carbapénème. Nous aurions souhaité évaluer précisément ces deux critères, mais ces recommandations ont été éditées après le début de cette étude.

Plus précisément, au sujet de la colonisation préalable par une BMR/BHR et son intérêt pour orienter l'antibiothérapie probabiliste, on note que les bases scientifiques sont contestables :

- Dans une méta analyse publiée en 2013 et qui portait sur 791 cas de PAVM issues de 13 études, la prédiction du germe responsable de l'infection était efficacement prédite par la surveillance systématique des germes retrouvés aux prélèvements respiratoires profonds. Toutefois, on note un biais important puisque colonisation et infection sont finalement diagnostiquées par le même examen (45). Les recommandations ne retiennent pas en pratique la surveillance systématique de l'écologie respiratoire dans le traitement des PAVM (19, 40).

- Plus récemment, dans une étude s'intéressant au pouvoir prédictif de la surveillance de la colonisation rectale à E-BLSE, on retrouvait un lien statistique entre la colonisation rectale à E-BLSE et la présence d'E-BLSE dans les prélèvements respiratoires, avec une sensibilité de 75,3 [72,6–78,1] % et une spécificité de 71 [68,1–73,9] %. Ces prélèvements respiratoires n'étaient pas prélevés dans un contexte d'infection, mais réalisés à titre systématique, ce qui limite la pertinence clinique de cette étude (46).

Par ailleurs, la plupart des études portant sur l'intérêt de la colonisation à BMR n'analysent pas les autres facteurs de risque d'infection à BMR, ce qui pose le problème des redondances et colinéarités. En effet, nous trouvons, à l'analyse de nos résultats, une colinéarité forte entre la colonisation préalable par une BMR/BHR et la variable « consommation préalable d'antibiotique de classe Weiss  $\geq 3$  » ainsi qu' « un séjour à l'étranger au cours des six derniers mois ». C'est une des raisons pour laquelle nous avons choisi de ne pas inclure la colonisation à BMR/BHR dans le modèle d'analyse multivariée par régression logistique. La recherche de colonisation à BMR/BHR n'est pas universellement adoptée et certains auteurs proposent d'ailleurs de l'abandonner. Par exemple, une étude récente de type avant-après montrait que l'arrêt de la surveillance systématique de la colonisation à E-BLSE en réanimation (avec la poursuite des mesures d'hygiène recommandés dont l'isolement contact systématique des patients), ne s'accompagnait pas d'une augmentation de l'incidence des infections à E-BLSE ( $p=0,64$ ). Par contre, cela s'accompagnait d'une diminution significative de l'exposition des patients aux carbapénèmes durant leur séjour en réanimation ( $p=0,01$ ) (47). Une autre raison pour ne pas inclure la colonisation à BMR/BHR dans le CarbaSCORE est que la recherche de colonisation à

BMR n'est pas une pratique répandue en dehors des services de réanimation. Ainsi, le CarbaSCORE peut potentiellement être proposé autres services hospitaliers, sous réserve d'une validation externe.

Une autre force de ce travail est l'analyse globale des cas d'infection par bactériémie et par pneumonie afin de proposer un score unique pour ces deux types d'infections. Egalement, nous n'avons pas restreint notre analyse aux seules infections par entérobactéries. Nombreuses sont les études qui portent exclusivement sur l'analyse des facteurs de risque d'infection à E-BLSE (48). En pratique, lors de la prescription de l'antibiothérapie probabiliste, le réanimateur ne peut pas savoir si l'infection est liée à une entérobactérie ou à un BGN non fermentant, par exemple.

Notre étude comporte cependant de nombreuses limites. Premièrement, la nature rétrospective et mono centrée de ce travail implique des biais et limite l'extrapolation de nos résultats. De plus, il n'a pas été possible de proposer une validation externe de ce score dans une cohorte extérieure. Cependant, nous avons montré que notre cohorte présente des caractéristiques standard en terme de données démographiques et microbiologiques. Il faut toutefois noter que notre centre d'étude, situé dans l'Océan Indien, correspond à une zone très à risque de BMR/BHR du fait de nombreux échanges avec les pays voisins (11,5% des patients avaient séjourné à l'étranger récemment). Egalement, la taille de l'effectif demeure de puissance statistique modérée puisqu'on relève seulement 27 cas d'infections associées aux soins qui nécessitaient un traitement par carbapénème.

Par ailleurs, nous avons considéré dans notre méthodologie qu'un traitement par  $\beta$ -lactamine de classe Weiss <5 constituait un échec thérapeutique chez les patients infectés par une E-BLSE. Une méta-analyse récente, portant sur 13 études s'intéressant à l'antibiothérapie probabiliste des infections à E-BLSE, a mis en évidence qu'il n'y a pas de différence significative sur la mortalité que le patient soit traité initialement par une carbapénème ou par une  $\beta$ -lactamine avec inhibiteur de  $\beta$ -lactamase (RR 1,05 [0,83-1,37];  $p=0,24$ ) (49). La littérature montre qu'il existe des alternatives efficaces aux carbapénèmes dans le traitement des infections à E-BLSE peu graves et sans foyer infectieux profond, sous réserve d'une concentration minimale inhibitrice (CMI) peu élevée (48-49). Mis à part les infections liées aux autres BMR notamment les BGN non fermentants, il ressort que la « perte de chance théorique » pour les patients infectés à E-BLSE et qui auraient une faible valeur au CarbaSCORE (et donc non traités par une carbapénème) est contrebalancé par une efficacité de plusieurs autres antibiotiques, sous réserve des CMI (52-55).

Enfin, certains critères proposés par la dernière version des recommandations américaines et françaises sur la prise en charge des pneumonies liées aux soins n'ont pas pu être analysés car notre travail avait commencé avant la publication de celles-ci en 2016 et 2017 respectivement. Notons que les critères « SDRA lors de la



pneumonie» et « choc septique lors de la pneumonie» ne reposent sur aucune étude solide de la littérature. Enfin, nous n'avons inclus que le premier épisode d'infection associée aux soins survenu en réanimation, ce qui limite le domaine d'utilisation du CarbaSCORE. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour évaluer les performances réelles du CarbaSCORE sur tous les épisodes d'infection associée aux soins de réanimation, voire même en dehors de nos réanimations.

## **Conclusion**

En conclusion, nous proposons dans ce travail le CarbaSCORE destiné à aider les réanimateurs dans la prescription parcimonieuse des carbapénèmes dans le traitement probabiliste du premier épisode de bactériémie ou de pneumonie liée aux soins en réanimation. Ce score est composé de 4 critères simples, et ne repose pas sur la colonisation à BMR/BHR. Ce score présente des performances diagnostiques quasi excellentes, et il varie entre 0 et 14 points, ce qui peut permettre de choisir un seuil différent selon la gravité des patients et selon la prise de risque choisie. Des études complémentaires, notamment de validation externe, sont nécessaires pour l'adoption de ce CarbaSCORE.

## Références

1. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical Importance of Delays in the Initiation of Appropriate Antibiotic Treatment for Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest*. juill 2002;122(1):262-8.
2. Kuti EL, Patel AA, Coleman CI. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: A meta-analysis. *J Crit Care*. mars 2008;23(1):91-100.
3. Claeys KC, Zasowski EJ, Trinh TD, Lagnf AM, Davis SL, Rybak MJ. Antimicrobial Stewardship Opportunities in Critically Ill Patients with Gram-Negative Lower Respiratory Tract Infections: A Multicenter Cross-Sectional Analysis. *Infect Dis Ther*. mars 2018;7(1):135-46.
4. Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Peterson LE, et al. Integrating rapid diagnostics and antimicrobial stewardship improves outcomes in patients with antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia. *J Infect*. sept 2014;69(3):216-25.
5. OMS | Premier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques: une menace grave d'ampleur mondiale [Internet]. WHO. [cité 1 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/fr/>
6. Raisin. Surveillance des infections nosocomiales e.pdf.
7. EAAD EARS-Net summary.pdf. <https://ecdc.europa.eu/en/home>.
8. Carlet J, Rambaud C, Pulcini C. Save Antibiotics: a call for action of the World Alliance Against Antibiotic Resistance (WAAAR). *BMC Infect Dis* [Internet]. 28 nov 2014 [cité 31 août 2018];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4506429/>
9. Smith RA, M'ikanatha NM, Read AF. Antibiotic Resistance: A Primer and Call to Action. *Health Commun*. mars 2015;30(3):309-14.
10. Marchaim D, Chopra T, Bhargava A, Bogan C, Dhar S, Hayakawa K, et al. Recent Exposure to Antimicrobials and Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Role of Antimicrobial Stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol*. août 2012;33(8):817-30.
11. Organization WH. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. Geneva: World Health Organization; 2014. 232 p.
12. 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*. déc 2008;34(12):2169-75.
13. Baba H, Nimmo GR, Allworth AM, Boots RJ, Hayashi Y, Lipman J, et al. The role of surveillance cultures in the prediction of susceptibility patterns of Gram-negative bacilli in the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. juin 2011;30(6):739-44.
14. 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.

15. Gómez-Zorrilla S, Camoez M, Tubau F, Cañizares R, Periche E, Dominguez MA, et al. Prospective Observational Study of Prior Rectal Colonization Status as a Predictor for Subsequent Development of *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2015;59(9):5213-9.
16. Tängdén T, Cars O, Melhus Å, Löwdin E. Foreign Travel Is a Major Risk Factor for Colonization with *Escherichia coli* Producing CTX-M-Type Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases: a Prospective Study with Swedish Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2010;54(9):3564-8.
17. Agarwal M, Shiao S, Larson EL. Repeat gram-negative hospital-acquired infections and antibiotic susceptibility: A systematic review. *J Infect Public Health.* juill 2018;11(4):455-62.
18. Société française d'anesthésie et. Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. *Ann Fr D'Anesthésie Réanimation.* oct 2004;23(10):1020-6.
19. SFAR2014.pdf. <http://sfar.org/strategies-de-reduction-de-lutilisation-des-antibiotiques-a-visee-curative-en-reanimation-adulte-et-pediatrique/>
20. SFAR2017.pdf. <http://sfar.org/pneumonies-associees-aux-soins-de-reanimation/>
21. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2005;171(4):388-416.
22. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 1 sept 2016;63(5):e61-111.
23. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J.* sept 2017;50(3):1700582.
24. Martin-Loeches I, Rodriguez AH, Torres A. New guidelines for hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia: USA vs. Europe. *Curr Opin Crit Care.* oct 2018;24(5):347-52.
25. Gibot S, Bollaert P. Diagnostic non bactériologique des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique. *Réanimation.* juin 2005;14(4):238-44.
26. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: Prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome\*. *Crit Care Med.* mars 2003;31(3):676-82.
27. Recommandations nationales - Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact - Consensus formalisé d'experts - 2009. :60.
28. HCSP2013.pdf. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372>
29. rapport\_vcourte.pdf [Internet]. [cité 1 sept 2018]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_vcourte.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_vcourte.pdf)
30. Weiss E, Zahar J-R, Lesprit P, Ruppe E, Leone M, Chastre J, et al. Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of  $\beta$ -lactams. *Clin Microbiol Infect.* juill 2015;21(7):649.e1-649.e10.
31. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics.* 2011;12(1):77.

32. Automated methods, Model assessment, Bootstrapping, Forced entry, SAS macros, Framingham cohort. *Int J Stat Appl.* 2017;11.
33. Labarère J, Bertrand R, Fine MJ. How to derive and validate clinical prediction models for use in intensive care medicine. *Intensive Care Med.* avr 2014;40(4):513-27.
34. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study: *Crit Care Med.* août 2010; 38(8):1651-64
35. Vasudevan A, Mukhopadhyay A, Li J, Yuen EGY, Tambyah PA. A prediction tool for nosocomial multi-drug resistant gram-negative bacilli infections in critically ill patients - prospective observational study. *BMC Infect Dis* [Internet]. déc 2014 [cité 22 juill 2018];14(1). Disponible sur: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-014-0615-z>
36. Sonti R, Conroy ME, Welt EM, Hu Y, Luta G, Jamieson DB. Modeling risk for developing drug resistant bacterial infections in an MDR-naive critically ill population. *Ther Adv Infect Dis.* juill 2017;4(4):95-103.
37. Chen I-L, Lee C-H, Ting S-W, Wang LY-C. Prediction of imipenem-resistant microorganisms among the nosocomial critically ill patients with Gram-negative bacilli septicemia: a simple risk score. *Infect Drug Resist.* mars 2018;Volume 11:283-93.
38. Blot S, Depuydt P, Vogelaers D. Maximizing rates of empiric appropriate antibiotic therapy with minimized use of broad-spectrum agents: are surveillance cultures the key? *Intensive Care Med.* déc 2008;34(12):2130-3.
39. Vodovar D, Marcadé G, Rousseau H, Raskine L, Vicaut E, Deye N, et al. Predictive factors for extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae causing infection among intensive care unit patients with prior colonization. *Infection.* août 2014;42(4):743-8.
40. Patolia S, Abate G, Patel N, Patolia S, Frey S. Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacilli bacteremia. *Ther Adv Infect Dis.* janv 2018;5(1):11-8.
41. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. : 106. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2017/Surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-en-France>
42. 0013685.pdf [Internet]. [cité 1 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.cclin-arlin.fr/nosopdf/doc04/0013685.pdf>
43. infectionsnosocomiales.pdf [Internet]. [cité 1 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/infectionsnosocomiales.pdf>
44. Lefébure A, Papy E, Rioux C, Diamantis S, Armand-Lefèvre L, Longuet P, et al. Audit of carbapenem prescriptions comparing 2 assessment periods. *Médecine Mal Infect.* juill 2015;45(7):273-8.
45. 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.* mars 2013;39(3):365-75.
46. Carbonne H, Le Dorze M, Bourrel A-S, Poupet H, Poyart C, Cambau E, et al. Relation between presence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in systematic rectal swabs and respiratory tract specimens in ICU patients. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2 févr 2017 [cité 1 sept 2018];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5289933/>

47. Jalalzai W, Boutrot M, Guinard J, Guigon A, Bret L, Poisson D-M, et al. Cessation of screening for intestinal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in a low-endemicity intensive care unit with universal contact precautions. *Clin Microbiol Infect.* avr 2018;24(4):429.e7-429.e12.
48. Detsis M, Karanika S, Mylonakis E. ICU Acquisition Rate, Risk Factors, and Clinical Significance of Digestive Tract Colonization With Extended-Spectrum Beta-Lactamase–Producing Enterobacteriaceae: A Systematic Review and Meta-Analysis\*. *Crit Care Med.* avr 2017;45(4):705-14.
49. Muhammed M, Flokas ME, Detsis M, Alevizakos M, Mylonakis E. Comparison Between Carbapenems and  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase Inhibitors in the Treatment for Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2017 [cité 20 juill 2018];4(2). Disponible sur: <https://academic.oup.com/ofid/article-lookup/doi/10.1093/ofid/ofx099>
50. Cheng L, Nelson BC, Mehta M, Seval N, Park S, Giddins MJ, et al. Piperacillin-Tazobactam versus Other Antibacterial Agents for Treatment of Bloodstream Infections Due to AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 24 mai 2017 [cité 1 sept 2018];61(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5444164/>
51. Tamma PD, Rodriguez-Baño J. The Use of Noncarbapenem  $\beta$ -Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 avr 2017;64(7):972-80.
52. CASFM\_EUCAST\_V1\_0\_2014(1).pdf.
53. Gible AM, Gross AE, Huang AM. Examining the Clinical Effectiveness of Non-Carbapenem  $\beta$ -Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antibiotics.* 15 déc 2015;4(4):653-66.
54. Nguyen HM, Shier KL, Graber CJ. Determining a clinical framework for use of cefepime and  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitors in the treatment of infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 1 avr 2014;69(4):871-80.
55. Sfeir M, Askin G, Christos P. Beta-lactam/  $\beta$ -lactamase inhibitors versus carbapenem for bloodstream infections due to extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae : Systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. août 2018 [cité 2 sept 2018]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857918302206>.

## Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis 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 aucune 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 les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. 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 déshonoré et méprisé si j'y manque.