



HAL
open science

Effet de la succession des suspicions de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique sur la probabilité de voir apparaître un germe BLSE

Juliette Patrier

► To cite this version:

Juliette Patrier. Effet de la succession des suspicions de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique sur la probabilité de voir apparaître un germe BLSE. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02155382

HAL Id: dumas-02155382

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02155382>

Submitted on 13 Jun 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 PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS

Année 2018

N° de thèse : 2018 – 173

EFFETS DE LA SUCCESSION DES SUSPICIONS DE PNEUMOPATHIES
ACQUISES SOUS VENTILATION MECANIQUE SUR LA PROBABILITE DE
VOIR APPARAÎTRE UN GERME BLSE

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Spécialité : Médecine Interne

Soutenue publiquement le Vendredi 19 Octobre 2018
Par Madame Juliette PATRIER

Président du Jury : Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Jean-François TIMSIT
Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT
Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Julien MAIZEL

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Médecine Interne)

Chef du service de Médecine interne et maladies systémiques

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"

(D.R.I.M.E)

CHU Amiens Picardie

Merci pour ces années d'enseignement à vos côtés, de nous conseiller et nous encourager à tirer le meilleur de cet internat en nous proposant master 2, recherche, et merci de votre patience !

On sait que votre porte est toujours ouverte, pour discuter de notre avenir, et de tellement d'autres choses. Nos seuls et profonds désaccords furent sur la Callas et mon tabagisme, rassurez-vous, il est en passe d'être sevré mais je ne peux rien vous promettre pour la Callas...

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury.

Monsieur le Professeur Jean-François TIMSIT
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Réanimation Médicale)
Chef du service de Réanimation Médicale et Infectieuses
CHU Bichât – Claude Bernard

Merci de m'avoir accueillie dans votre service ces six derniers mois, où j'ai eu la chance de participer à la prise en charge de patients complexes et passionnants, entourée d'une équipe de médecins séniors exigeants mais prévenants, et où la formation et le perfectionnement des connaissances fait partie intégrante du quotidien de ce service d'excellence.

Merci de me permettre de prolonger cette expérience, et merci de me faire l'honneur de participer à ce jury.

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Maladies infectieuses et tropicales)

Responsable du service des maladies infectieuses et tropicales

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"

(D.R.I.M.E)

CHU Amiens Picardie

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Merci pour les 6 mois que j'ai passés dans votre service, où j'ai eu la chance d'y être l'une des premières internes !

Votre sens clinique, votre passion pour l'infectiologie et votre rigueur ont été pour moi un exemple.

Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury.

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Hématologie, transfusion)

Chef du service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire

Chef du Pôle « Oncopôle »

Les six mois que j'ai passés dans votre service m'ont profondément marquée. Tant par ce langage si particulier qu'il a fallu rapidement appréhender (FLT3, tricholeucocytes, Mylotarg, MVO... !), mais surtout par les situations intenses de diagnostic et de prise en charge qui sont très spécifiques à cette spécialité.

Merci également pour ces visites moitié hématologie, moitié rock des années 70, et pour la qualité des membres de l'équipe médicale et paramédicale dont vous vous êtes entouré.

Merci enfin de me faire l'honneur de participer à ce jury.

Monsieur le Professeur Julien MAIZEL

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Réanimation, médecine d'urgence)
Chef de service de Réanimation Médicale
CHU Amiens Picardie

Julien,

Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse et d'avoir accepté de la diriger, avec toutes les contraintes inhérentes à une fin d'internat en inter-CHU !

Ton calme quasi-imperturbable, ta façon d'appréhender les situations cliniques les plus délicates avec recul, méthode et solutions multiples sont une vraie inspiration.

J'ai vraiment beaucoup appris à ton contact, et t'en remercie sincèrement.

Aux patients, qui tous les jours m'apprennent et me surprennent, qui donnent du sens à ce métier si particulier qu'est l'exercice de la médecine.

SOMMAIRE

TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX	9
ABBRÉVIATIONS	11
INTRODUCTION	11
1. PNEUMOPATHIES ACQUISES SOUS VENTILATION MECANIQUE	11
A.DÉFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE	11
B.ÉPIDEMIOLOGIE	11
C.DIAGNOSTIC ET MICROBIOLOGIE	12
D.MORBI-MORTALITE ET PRONOSTIC	13
E.TRAITEMENT	13
2. βLACTAMINES	14
3. ENTEROBACTÉRIES ET RÉSISTANCE	15
A.GENERALITES ET PHYSIOPATHOLOGIE	15
B.RESISTANCE BACTERIENNE	16
C.ÉPIDEMIOLOGIE	18
D.βLACTAMASE DE SPECTRE ETENDU	19
MATÉRIEL ET MÉTHODE	24
1. ÉTUDE	24
2. POPULATION ETUDIEE	24
3. METHODE STATISTIQUE	25
RESULTATS	27
DISCUSSION	34
BIBLIOGRAPHIE	37
RÉSUMÉ	40

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 : REPRESENTATION DE LA PAROI D'UN BACILLE GRAM NEGATIF	16
FIGURE 2 : INDICATEURS DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	19
FIGURE 3 : EXEMPLE D'ANTIBIOGRAMME DE K. OXYTOCA BLSE	21
FIGURE 4 : REPARTITION DES PHENOTYPES DE RESISTANCE POUR LES PRINCIPALES ENTEROBACTERIES	30
FIGURE 5 : DIAGRAMME EN SECTEUR REPRESENTANT LA PROPORTION DE CHAQUE BACTERIE PRODUCTRICE DE BLSE	30

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : TABLEAU REGROUPANT LES PRINCIPALES β LACTAMINES	14
TABLEAU 2 : TABLEAU RECAPITULATIF DES PHENOTYPES DE RESISTANCE INNEE DES ENTEROBACTERIES	17
TABLEAU 3 : TABLEAU RECAPITULATIF DES PHENOTYPES DE RESISTANCE ACQUISE DES ENTÉROBACTÉRIES	17
TABLEAU 4 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS INCLUS	28
TABLEAU 5 : CARACTERISTIQUES MICROBIOLOGIQUES DES GERMES IDENTIFIES EN FONCTION DE LEUR PHENOTYPE DE RESISTANCE	29
TABLEAU 6 : RISQUES RELATIFS DE SURVENUE D'UN PRELEVEMENT RESPIRATOIRE POSITIF A EBLSE	31
TABLEAU 7 : CARACTERISTIQUES MICROBIOLOGIQUES DES PRELEVEMENTS RESPIRATOIRES EN FONCTION DE LA PRESENCE D'UNE EBLSE	32
TABLEAU 8 : RISQUES RELATIFS DE SURVENUE D'UN PREMIER PRELEVEMENT RESPIRATOIRE POSITIF A EBLSE	32
TABLEAU 9 : CARACTERISTIQUES MICROBIOLOGIQUES DES PRELEVEMENTS RESPIRATOIRES EN FONCTION DE LA PRESENCE DU PREMIER GERME BLSE	33

ABBREVIATIONS

BGN : Bacille Gram Négatif

BLSE : β lactamase de Spectre Étendu

BMR : Bactérie Multi Résistante

CClin : Centre de coordination des Comités de lutte contre les infections nosocomiales

CMI : Concentration Minimale d’Inhibition

CMY : Céphamycine

CTX-M : Céfotaxime

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} Génération

EBLSE : Entérobactéries productrices de BLSE

IGS2 : Indice de Gravité Simplifié 2

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMP : Imipénemase

KPC : *Klebsiella pneumoniae* Carbapénémase

LBA : Lavage Bronchiolo-Alvéolaire

LPS : Lipo-polysaccharide

NDM : New Dehli Métallo- β lactamase

ONERBA : Observatoire National de l’Épidémiologie de la Résistance Bactérienne

PAVM : Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique

PDP : Prélèvement Distal Protégé

PLP : Protéine de Liaison à la Pénicilline

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

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline

SFAR : Société Française d’Anesthésie et de Réanimation

SHV : Sulfhydryl Variable

SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

TEM : trois premières lettres du nom du patient chez qui cette β lactamase a été décrite

TRI : TEM Résistante aux Inhibiteurs

VIM : Verona integron-encoded métallo β lactamase

INTRODUCTION

1. Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique

a. Définition et physiopathologie

Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont la première cause d'infection nosocomiale en réanimation (1). Elles surviennent chez les patients intubés depuis au moins 48 heures, et sont secondaires au passage sous-glottique puis à la prolifération de germes de la flore oropharyngée dans le parenchyme pulmonaire stérile (2).

La sonde d'intubation est un corps étranger dont la présence altère la clairance muco-ciliaire et la muqueuse respiratoire, et l'étanchéité imparfaite du ballonnet crée des micro-inhalations aggravées par l'immobilisation, la présence d'une sonde gastrique et le maintien du patient en position de décubitus dorsal. La colonisation microbienne et l'inoculation pulmonaire peuvent persister suite à la formation d'un biofilm sur la sonde d'intubation (3).

b. Épidémiologie

Depuis 2004, le réseau Réa RAISIN (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales) collecte les données sur les infections en réanimation associées à un dispositif invasif provenant d'un grand nombre de services de Réanimation à l'échelle nationale : pneumopathie, colonisation ou infection ou bactériémie liées au cathéter veineux central, et bactériémie.

Depuis 2015, les services volontaires recueillent les données en continu (contre 6 mois auparavant) pour tout patient hospitalisé depuis plus de 2 jours. Le dernier rapport de mars 2018 regroupe les données de 67 899 patients hospitalisés en moyenne 11 jours dans 200 services français de réanimation en 2016, ce qui représente 45,6% des lits de réanimation. Il montre que 61,2% des patients ont été intubés ou trachéotomisés, avec une durée médiane de 5 jours d'intubation, et parmi ces patients intubés seulement 11,2% ont été ré-intubés une fois ou plus. Le délai moyen de première réintubation était de 10,5 jours +/- 9,8 (médiane de 8 jours). Parmi les 67 899 patients surveillés, 7 026 (10,3%) ont présenté au moins une infection parmi les sites surveillés, et 5 465 (8%) ont présenté une pneumopathie liée à l'intubation, avec un délai médian d'apparition par rapport à l'admission de 8 jours. Dans 88,7% des cas, la pneumopathie est liée à l'intubation (4).

L'incidence semble être directement dépendante de la durée de ventilation mécanique et serait maximale pendant les dix à quinze premiers jours pour ensuite diminuer progressivement (1).

c. Diagnostic et microbiologie

PAVM précoces et PAVM tardives

On distingue les PAVM précoces survenant dans les quatre premiers jours après l'intubation, et les PAVM tardives survenant à partir du cinquième jour. Cette distinction repose sur une évolution de la microbiologie en fonction de la durée et des conditions de l'hospitalisation. Les PAVM précoces sont des infections causées par la flore oropharyngée communautaire : *Staphylococcus aureus*, Streptocoques dont *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Neisseria* spp., Corynébactéries, flore anaérobie.

Avec la maladie de fond et la pression de sélection causée par les antibiotiques, la flore oropharyngée est modifiée, elle perd ainsi sa fonction barrière et ne parvient plus à empêcher la colonisation de l'oropharynx par une flore anaérobie, comprenant les entérobactéries, et une flore aérobie pathogène responsables des PAVM tardives. L'estomac pourrait également jouer un rôle de réservoir. Les germes les plus fréquemment retrouvés sont : des entérobactéries pouvant produire des β lactamases de spectre étendu (BLSE), des bacilles gram négatif (BGN) non-fermentant comme *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) (3).

Diagnostic

Les critères diagnostiques ont été revus en 2017 à l'occasion de la parution des dernières recommandations d'experts SFAR/SRLF : il faut l'association, dans un contexte d'aggravation de l'état hémodynamique ou respiratoire, d'une fièvre supérieure à 38°C ou d'une hypothermie, la présence d'aspirations trachéales purulentes, un syndrome inflammatoire avec une hyperleucocytose ou une leucopénie, et une image radiologique compatible. Le diagnostic peut être difficile dans certains cas : présence d'opacités pulmonaires bilatérales ou encore présence de facteurs rendant la surveillance de la température ininterprétable (corticothérapie, circuit extracorporel pour épuration extra-rénale ou assistance circulatoire...) (6).

La stratégie diagnostique doit pouvoir identifier rapidement et avec une bonne sensibilité les patients nécessitant une antibiothérapie, être capable d'identifier précisément le (les) germe(s) responsable(s) de l'infection et leur profil de sensibilité aux différents antibiotiques, et enfin permettre de ne pas traiter les patients n'ayant pas d'infection pulmonaire. Les prélèvements doivent, dans la mesure du possible, être réalisés avant de débiter ou modifier l'antibiothérapie (2,6).

Il y a trois stratégies diagnostiques possibles :

- Réalisation lors d'une fibroscopie bronchique d'un lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA) ou d'une brosse télescopique protégée en ciblant la zone qui paraît infectée.
- Réalisation de cultures quantitatives des sécrétions endo-trachéales ou prélèvements distaux protégés (PDP) effectués à l'aveugle.
- Antibiothérapie probabiliste administrée en urgence devant l'aggravation clinique du patient, qui sera modifiée ultérieurement en fonction des résultats des cultures quantitatives des sécrétions endo-trachéales.

Le mode de diagnostic le plus fréquent est « protégé semi-quantitatif » (LBA ou PDP) dans 50% des cas (4).

d. Morbi-mortalité et pronostic

Ce sont des infections graves, le taux de mortalité des malades développant une PAVM est entre 20 et 65%. Il est difficile d'évaluer la mortalité directement attribuable à la PAVM mais elle pourrait être estimée entre 0 et 50%, aggravée par la maladie sous-jacente, la sévérité de la défaillance, et l'adaptation du traitement initial (1). Si la PAVM survient à partir du cinquième jour (PAVM tardive) et si elle est à *Pseudomonas aeruginosa*, elle serait associée à un moins bon pronostic (7,8).

La morbidité se manifeste par un allongement de la durée de ventilation mécanique de 7 à 20 jours, et par une prolongation de l'hospitalisation en réanimation de 5 à 7 jours (9).

e. Traitement

La prise en charge thérapeutique a été revue à l'occasion des recommandations conjointes SFAR/SRLF (6). Celles-ci font plusieurs propositions :

- L'antibiothérapie initiale probabiliste doit tenir compte des facteurs de risque de bactérie multi-résistante (BMR). Une antibiothérapie initiale inadaptée étant liée à un moins bon pronostic (10).
- Devant l'absence de bénéfice d'une bithérapie, il faudrait privilégier une monothérapie en traitement probabiliste sauf en cas d'immunodépression, de facteurs de risque de BMR, d'une PAVM causée par un BGN non-fermentant (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) ou de facteurs de risque élevé de mortalité.
- La prise en compte automatique du SARM dans l'antibiothérapie probabiliste n'est pas conseillée dans le cas d'une PAVM nosocomiale (11).

- La simplification de l'antibiothérapie (monothérapie, choix d'un antibiotique avec le spectre d'action le plus étroit possible) est encouragée, même dans le cas d'une infection à BGN non fermentant.
- Il faut limiter la durée de l'antibiothérapie à 7 jours, sauf en situation d'immunodépression, de pneumopathie nécrosante, d'empyème ou abcès pulmonaire.

2. BLACTAMINES

Les blactamines représentent la majeure partie de l'arsenal thérapeutique antibiotique.

Du fait de leur diversité, leur faible toxicité et leur large spectre d'action, ce sont une des principales classes d'antibiotiques utilisées dans le traitement des infections à *Enterobacteriaceae*. Toutes ces molécules ont en commun dans leur structure chimique le cycle blactame. Leur efficacité dépend de la quantité d'antibiotique au contact de la cible, de son affinité pour la cible et de la production de blactamase, qui l'inactive partiellement ou totalement (12).

Tableau 1 : Tableau regroupant les principales blactamines

CLASSE			NOM	+ INHIBITEUR DE BLACTAMASE
PÉNAMES	Aminopénicillines		AMOXICILLINE	AMOXICILLINE-ACIDE
			AMPICILLINE	CLAVULANIQUE
	Carboxypénicillines		TICARCILLINE	
	Uréidopénicillines		PIPERACILLINE	PIPERACILLINE- TAZOBACTAM
CÉPHÈMES	CÉPHALOSPORINES	1 ^{ère} génération (C1G)	CÉFALOTINE	
			CÉFAZOLINE	
		2 ^{ème} génération (C2G)	CEFPODOXIME	
			CÉFUROXIME	
		3 ^{ème} génération (C3G)	CÉFOTAXIME	CEFTAZIDIME-
			CEFTRIAZONE CEFTAZIDIME	AVIBACTAM
	4 ^{ème} génération (C4G)	CEFEPIME		
	CÉPHAMYCINE		CEFOXITINE	
MONOBACTAM			AZTREONAM	
CARBAPÉNÈMES			IMIPÉNÈME	
			MÉROPÉNÈME	

Leur cible est la protéine de liaison à la pénicilline (PLP), constituant de la paroi bactérienne dont le rôle est la formation du protéoglycane à partir de leur substrat naturel le polypeptide D-Ala-D-Ala. Les β lactamines présentent une analogie de structure avec ce polypeptide, et se comportent donc comme un substrat suicide de la PLP : lors de la fixation β lactamine/PLP, le cycle β lactame s'ouvre, provoquant un arrêt de la synthèse du protéoglycane, un arrêt de la croissance bactérienne, puis une activation dérégulée des autolysines pariétales évoluant vers la lyse bactérienne.

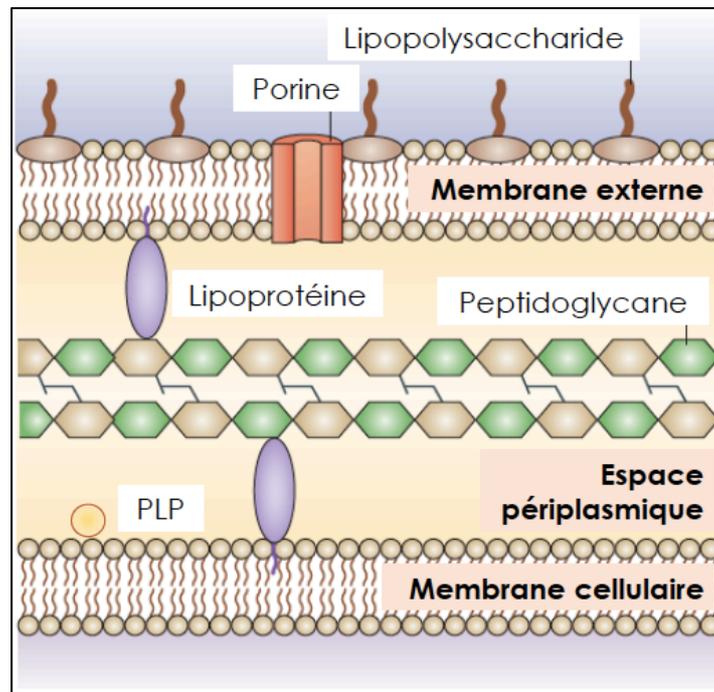
3. ENTEROBACTÉRIES ET RÉSISTANCE

a. Généralités et physiopathologie

Les Entérobactéries appartiennent à la famille des *Enterobacteriaceae*, et sont des bacilles gram négatif entrant dans la constitution de la flore digestive humaine ; on les trouve également dans les intestins des animaux, dans le sol et l'eau. On distingue les entérobactéries commensales (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp), entérobactéries saprophytes, venant de l'environnement (*Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp.) et entérobactéries pathogènes (*Yersinia* spp., *Campylobacter* spp., *Salmonelle* spp., *Shigella* spp.).

La paroi des *Enterobacteriaceae* est constituée de trois couches. La membrane externe est la plus à l'extérieur, et est constituée majoritairement de lipo-polysaccharide (LPS) dont les charges électriques de surface lui confèrent un caractère hydrophile, et de porines permettant un passage aqueux passif de certaines molécules en fonction de leur poids moléculaire. A l'intérieur de cette membrane externe se trouve le protéoglycane, maillage peptido-glucidique compact dont le rôle est de maintenir la forme de la cellule bactérienne et d'assurer une protection mécanique contre la pression osmotique. Enfin, elle est constituée de la membrane cytoplasmique qui contient sur sa face externe les protéines de liaison à la pénicilline (PLP).

Figure 1 : Représentation de la paroi d'un bacille Gram négatif
(adapté de Brown et al., Nature Microbiology, 2015)



b. Résistance bactérienne

Résistance naturelle d'espèce

Du fait des caractéristiques physico-chimiques et de la structure de la membrane, toutes les bactéries de la famille des *Enterobacteriaceae* possèdent une résistance naturelle aux antibiotiques hydrophobes et/ou à haut poids moléculaire : pénicillines G – V – M, macrolides et dérivés (lincosamides, kétolides, synergistines), rifampicine, acide fucidique et glyco/lipo-peptides (vancomycine, teicoplanine, daptomycine).

Résistance innée

Puis les entérobactéries sont ensuite regroupées en fonction de leur phénotype de résistance naturelle ou innée, caractérisée par leur β lactamase chromosomique, son type, son spectre d'hydrolyse et sa sensibilité (ou non) aux inhibiteurs in vitro. Les profils de résistance naturelle varient d'une espèce à l'autre et permet leur classement en 6 groupes (13).

Il existe 2 classifications des β lactamases, en fonction de leurs propriétés enzymatiques (Ambler) ou de leur substrat (Bush). Elles regroupent les β lactamases chromosomiques et plasmidiques, innées ou acquises.

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des phénotypes de résistance innée des entérobactéries

Groupe	β Lactamase	Inhibiteur <i>in vitro</i> S/R	Bactéries
Groupe 0	Aucune		<i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonelle</i>
Groupe 1	Céphalosporinase chromosomique cryptique AmpC	S	<i>Escherichia coli</i> <i>Shigella</i>
Groupe 2	Pénicillinase chromosomique de bas niveau TEM	S	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Citrobacter koseri</i>
Groupe 3	Céphalosporinase chromosomique régulée AmpC	R	<i>Enterobacter spp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Morganella morgani</i> <i>Serratia marcescens</i>
Groupe 4	Pénicillinase de haut niveau + céphalosporinase de bas niveau chromosomiques	R	<i>Yersinia spp.</i>
Groupe 5	Céfuroximases chromosomiques : céphalosporinase de classe A	S	<i>Proteus</i> autre que <i>mirabilis</i>

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des phénotypes de résistance acquise des Entérobactéries (adapté des classifications d'Ambler et de Bush)

Type	Ambler	Enzyme	S inhibiteur	R inhibiteur	
Sérine	A	β lactamases	Pénicillinases	TEM SHV	TRI
			Céphalosporinases		
		BLSE	TEM SHV CTX-M		
		Carbapénémases	KPC		
	C	Céphalosporinases			CMY DHA
D	Oxacillinase	Carbapénémases		OXA-48	
Métalloprotéase (Zn⁺⁺)	B	Carbapénémase		VIM IMP NDM	

Résistance acquise

Il existe plusieurs moyens pour une bactérie d'acquérir une résistance aux antibiotiques : soit par apparition d'une ou plusieurs mutations (chromosomique) ou par acquisition de matériel génétique (plasmides, transposons ou intégrons). Il existe 4 types de résistances acquise :

- Diminution de la perméabilité membranaire par altération quantitative ou qualitative des porines. Ce mécanisme de résistance est souvent de bas niveau et associé à d'autres mécanismes de résistance
- Excrétion de l'antibiotique par système d'efflux actif, souvent associée à une baisse de la perméabilité membranaire.
- Modification de la cible : PLP. Ce mécanisme est très rare chez les entérobactéries.
- Inactivation de l'antibiotique par hydrolyse enzymatique via la production de β lactamases qui est le principal mécanisme de résistance des entérobactéries.

(Tableau 3) (12)

Les gènes de résistance acquise sont transmis « horizontalement » d'une espèce ou d'une souche à l'autre, dans un même réservoir par des plasmides (segments circulaires d'ADN non-chromosomique) ou transposons, ou par transmission croisée.

Lorsque les bactéries cumulent des résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elles sont dites « bactéries multi-résistantes » (BMR). La multi résistance est une étape vers l'impasse thérapeutique, et se retrouve dans les infections nosocomiales, mais également communautaires.

c. Épidémiologie

Le réservoir des entérobactéries est le tube digestif, dans lequel un gramme de selle contient 10^8 *Escherichia coli*, soit 10^{10} à 10^{11} au total. Si le patient est porteur d'un *Escherichia coli* résistant, il éliminera 10^{10} *Escherichia coli* par jour dans l'environnement via excréments par les selles (ou 10^7 à 10^8 par jour via les urines dans le cas d'une infection urinaire). Il s'agit du nouveau péril fécal . Il est donc primordial de surveiller l'émergence et l'évolution des résistances aux antibiotiques, en milieu hospitalier mais également communautaire, en mesurant le nombre absolu de souche résistante par espèce, le pourcentage de souche résistante par espèce et la prévalence (14)

En France, il existe plusieurs réseaux de surveillance. Parmi les principaux, le réseau BMR RAISIN créé en 2011, est mené par les 5 CCLin (Centre de coordination des Comités de lutte

contre les infections nosocomiales) et coordonné par Santé Publique France ; et le réseau ONERBA formé du regroupement de 16 réseaux de microbiologistes depuis 2015.

Ces réseaux surveillent plusieurs BMR : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), *Staphylococcus aureus* de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides (GISA), Entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG), *Enterobacteriaceae* productrices de BLSE (EBLSE), *Enterobacteriaceae* productrices de carbapénémases (EPC), *Acinetobacter baumannii* résistant à l'Imipénème (ABRI) et *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes (PARC).

Le dernier rapport du BMR RAISIN analysant les données de 2016, montre que la résistance des entérobactéries aux C3G est en diminution depuis 2011 : 28,4% des souches dont 16,8% liée à la production de BLSE. Il existerait également un haut niveau de résistance aux carbapénèmes chez les BGN non fermentant (*Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa*), ainsi qu'une émergence de ce type de résistance chez les entérobactéries.

(Figure 2)

Entérobactéries	(5 342)	Amoxicilline/acide clavulanique	5 187	3 206	61,8
		Céphalosporine 3 ^e génération	5 183	1 472	28,4
		Carbapénème	5 107	93	1,8
		BLSE	5 342	895	16,8
		PanR probable confirmé	5 125	21 20	0,4 0,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(2 233)	Pipéracilline/tazobactam	2 187	619	28,3
		Ceftazidime	2 191	426	19,4
		Carbapénème	2 169	505	23,3
		Colistine	1 510	40	2,6
		PanR probable confirmé	2 158	27 7	1,3 0,3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	(146)	Ceftazidime	140	62	44,3
		Carbapénème	140	41	29,3
		Colistine	97	2	2,1
		PanR probable confirmé	144	2 1	1,4 0,7

Figure 2 : Indicateurs de résistance aux antibiotiques (Extraits du rapport RéaRAISIN mai 2018)

d. β Lactamase de spectre étendu (BLSE)

Le principal problème de résistance aux β lactamines est l'apparition de la résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération chez les entérobactéries. Cela peut être secondaire à l'hyperproduction d'une céphalosporinase chromosomique dérégulée chez les entérobactéries du groupe 3, l'acquisition d'une céphalosporinase plasmidique (type CMY ou DHA, très rare en France) ou enfin l'acquisition d'une BLSE plasmidique. Une BLSE est une β lactamase de spectre étendu, qui hydrolyse les pénicillines, les céphalosporines (dont les C4G) et les monobactames. (15,16)

Les gènes de BLSE sont toujours transmis par des plasmides, (sauf exception rarissime de *Klebsiella oxytoca* pouvant avoir une BLSE chromosomique hyper produite), qui peuvent également apporter d'autres gènes de résistance à d'autres classes d'antibiotiques, tels que les fluoroquinolones ou les aminosides. (13)

Histoire de l'émergence des BLSE

Les C3G ont été développées au début des années 1980, et ont été utilisées dans les services de soins intensifs pour traiter les infections à entérobactéries.

La première vague épidémiologique d'émergence et de diffusion de BLSE concernait plutôt des infections hospitalières. Les premières épidémies ont été décrites en 1985, et la bactérie porteuse était majoritairement *Klebsiella pneumoniae*, avec une diffusion dans un second temps à d'autres entérobactéries dont principalement *Enterobacter aerogenes*. Il s'agissait de pénicillinases « mutées » dérivant des pénicillinases chromosomiques de bas niveau du groupe A type TEM ou SHV, dont des mutations ponctuelles ont entraîné un élargissement de la poche catalytique permettant d'accueillir de plus grosses molécules. Grâce aux programmes de lutte, consistant en une utilisation rationnelle des antibiotiques, une limitation de la transmission croisée et un criblage systématique des patients porteurs dans les services de soins intensifs, cette épidémie a régressé (17,18).

La seconde vague est secondaire à l'émergence des BLSE type CTX-M (en référence à son activité hydrolytique anti-Céfotaxime). Celles-ci étaient initialement des BLSE chromosomiques faisant partie des mécanismes de résistance naturelle d'une entérobactérie de l'environnement *Kluyvera ascorbata*. Le gène responsable de la production d'enzyme aurait été transféré sur un plasmide, associé à des séquences d'insertion ou à des intégrons particuliers, et diffusé ainsi aux autres entérobactéries, principalement *Escherichia coli* (19).

Les premières descriptions sporadiques ont débuté en milieu communautaire dans les années 1990 pour ensuite être responsable d'une pandémie humaine au début des années 2000 (20).

Données microbiologiques

Les BLSE type CTX-M hydrolysent les pénames, les céphalosporines de 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} générations et l'Aztréonam, sans atteindre la céfoxitine (céphamycine). Ne peuvent donc être utilisés en thérapeutique que les carbapénèmes, et parfois les βactamines combinées à un inhibiteur de βactamase, en fonction de la concentration minimale d'inhibition (CMI).

Sur l'antibiogramme, on les distingue des céphalosporinases par l'aspect dit « en bouchon de champagne » lié à la synergie entre C3G et acide clavulanique : il y a une restauration de

l'activité bactéricide *in vitro* des C3G par l'inhibiteur de β lactamase, caractéristique des β lactamases de classe A d'Amber. Elles ne sont pas inhibées sur une gélose à la cloxacilline, permettant de les distinguer des céphalosporinases. (12)

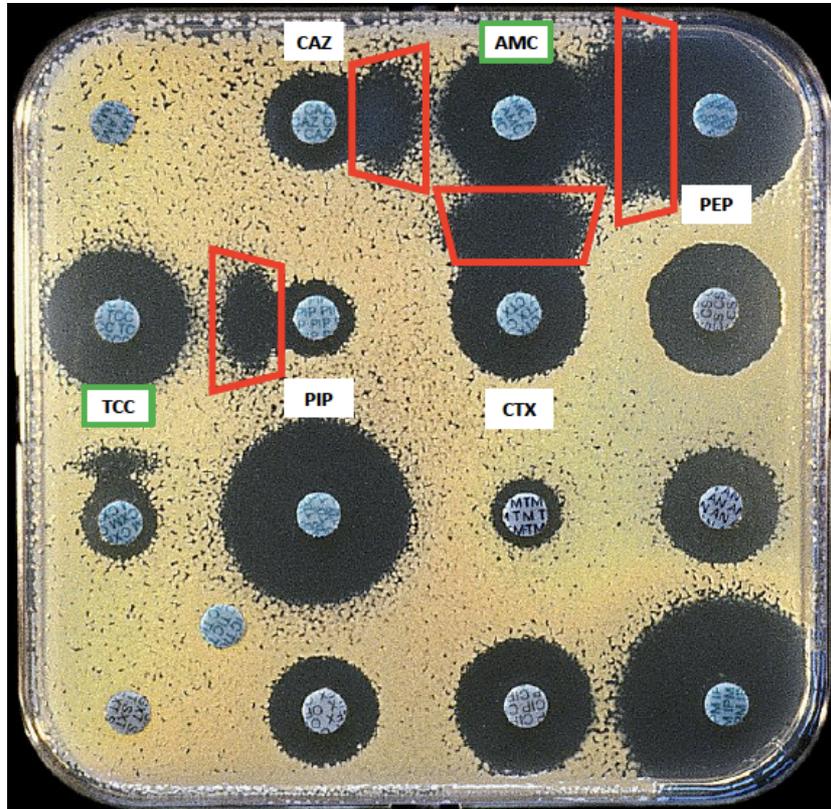


Figure 3 : Exemple d'antibiogramme de *K. oxytoca* BLSE :
La synergie et restauration de sensibilité *in vitro* du Ceftazidime (CAZ), de la pénicilline (PEP), du Céfotaxime (CTX, représentée en rouge, est permise par l'acide clavulanique de l'amoxicilline-acide clavulanique (AMC) On constate le même phénomène avec la Pipéracilline (PIP) de nouveau bactéricide grâce à l'acide clavulanique de Ticarcilline-acide clavulanique (TCC).
(extrait du site de Microbiologie Médicale microbes-edu.org)

Facteurs de risque

Les facteurs de risque connus de développer une infection à entérobactéries productrices de BLSE sont : l'âge supérieur à 65 ans, le sexe masculin, la prise d'antibiotique quel qu'il soit dans les 3 mois précédents, hospitalisation récente et/ou prolongée, résidence dans un établissement de soins de longue durée, hospitalisation dans un service de soins intensifs, utilisation d'un cathéter veineux central ou artériel, sondage vésical, ventilation mécanique, hémodialyse, chirurgie abdominale en urgence, sonde de gastrostomie, colonisation digestive (21,22).

Épidémiologie

En 2016, *Escherichia coli* était la première espèce isolée parmi les entérobactéries productrices de BLSE (57,7%), puis *Klebsiella pneumoniae* (24,9%), *Enterobacter cloacae* (11,1%) et *Enterobacter aerogenes* (1%) (23).

Selon le dernier rapport Réa RAISIN, 8,7% (5 937) des patients hospitalisés en réanimation en 2016 étaient porteurs d'entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE) dont 2,7% (1 854) acquis à l'hôpital ; ce qui représente une augmentation depuis 2013 de respectivement 42,6% et 12,5%. Les infections à EBLSE ont concerné 0,93/100 patients (4).

Les EBLSE sont une des cibles de la surveillance des services hospitaliers d'hygiène. D'une part, il s'agit de bactéries commensales dont l'implantation est prolongée dans les flores une fois la résistance acquise, exposant au risque de diffusion. Les données de clairance bactérienne ne sont pas connues pour les entérobactéries productrices de BLSE (24). D'autre part, l'acquisition de ces mécanisme de résistance par transfert horizontal de matériel génétique est d'une grande stabilité (25).

Enjeux des infections à entérobactéries productrices de BLSE

L'augmentation du taux d'infections par des bactéries productrices de BLSE expose à un risque d'échec clinique important en cas d'antibiothérapie probabiliste par céphalosporines ou quinolones. Ces infections ne sont pas rares, avec un potentiel pathogène et des coûts de prise en charge accrus liés à une plus forte morbi-mortalité : augmentation de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital, précautions complémentaires liées à l'isolement contact, modification de la prise en charge thérapeutique antibiotique avec une incitation à l'escalade thérapeutique et le recours aux carbapénèmes, parfois en probabiliste.

Beaucoup d'études ont montré le bénéfice des stratégies d'interruption des transmissions croisées entre les patients dans les services les plus à risque. Cela consiste à respecter l'hygiène des mains en réalisant une friction à la solution hydro-alcoolique avant contact avec chaque patient ou son environnement immédiat, placement du patient en chambre individuelle, identification rapide du germe, signalisation de portage (25).

Il apparaît également crucial d'essayer d'identifier des facteurs de risque d'émergence de résistance, à l'échelle individuelle. Il avait été montré que l'utilisation de C3G était liée à la prévalence des EBLSE et qu'une réduction de leur utilisation était associée à une réduction des taux d'EBLSE (17,26). La substitution des C3G par d'autres molécules est une solution partiellement satisfaisante, en effet il a été constaté une émergence de germes résistants aux molécules qui avaient été utilisées en remplacement des C3G (27).

L'enjeu est donc de limiter l'émergence de résistances par le bon et moindre usage des antibiotiques, afin de réduire la pression de sélection et son impact sur le réservoir digestif (il avait été montré pour les Entérocoques résistants à la Vancomycine que l'activité anti-anaérobie des antibiotiques augmenterait la concentration de ces bactéries résistantes), et limiter l'évolution vers les carbapénémases qui devient le nouvel enjeu d'émergence de résistance bactérienne (28).

Les patients de réanimation intubés regroupent un grand nombre de facteurs de risque d'infection à entérobactéries productrices de BLSE, et il est conseillé de les couvrir dans le cas d'une antibiothérapie probabiliste débutée pour une PAVM (tardive). Il n'y a pas de donnée sur la succession des PAVM dans le temps. Les études décrivant les facteurs de risque d'infection à EBLSE rapportent des facteurs liés à l'hôte (âge, intubation, antibiothérapie préalable par exemple) mais aucune ne s'est intéressée au rôle que pourrait jouer l'historique bactériologique et antibiotique.

De notre point de vue, en raison de l'emploi de plusieurs lignes d'antibiotiques, la succession de plusieurs PAVM ou suspicion de PAVM chez un même patient devrait être associée à une élévation de la probabilité de PAVM à entérobactéries productrices de BLSE.

L'objectif de cette étude est de décrire la probabilité de survenue d'une entérobactérie productrice de BLSE en fonction du nombre d'épisode de suspicion de PAVM au cours d'une hospitalisation. Nous émettons l'hypothèse que le nombre de prélèvement respiratoire positif pour suspicion de PAVM est un facteur de risque indépendant de survenue d'une entérobactérie productrice de BLSE.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

1. Étude

Nous avons mené une étude observationnelle mono centrique rétrospective conduite sur une période de 4 ans, dans le service de Réanimation Médicale du CHU d'Amiens entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2017.

2. Population étudiée

Prérequis

Il était difficile rétrospectivement de vérifier la présence de tous les critères ayant permis d'aboutir au diagnostic de PAVM, qu'il s'agisse d'un premier épisode et/ou d'une récurrence. Nous avons donc choisi plutôt d'étudier l'émergence des entérobactéries productrices de BLSE dans la population des patients intubés-ventilés en Réanimation, et d'orienter les analyses en débutant par les prélèvements respiratoires réalisés dans cette population, en considérant qu'ils avaient été réalisés dans des situations d'aggravation clinique, et donc de suspicion de nouvel épisode de PAVM.

Mode de recueil et paramètres

Nous avons récupéré auprès du laboratoire de bactériologie de notre CHU (requête réalisée sur le logiciel DxLab) tous les prélèvements respiratoires semi-quantitatifs protégés positifs (PDP et LBA) réalisés entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2017 dans notre service. Nous avons ensuite sélectionné les patients ayant eu au moins deux prélèvements respiratoires positifs espacés d'au moins cinq jours. Et pour les patients ayant été hospitalisés à plusieurs reprises dans le service, nous avons regroupé les hospitalisations si celles-ci étaient espacées de moins de trois mois.

Les critères d'inclusion étaient des patients majeurs, sous ventilation mécanique (sonde d'intubation ou trachéotomie), ayant présenté au moins deux prélèvements (ci-dessus) PDP ou LBA positifs espacés d'au moins 5 jours au cours de leur hospitalisation en réanimation et ayant reçu une ou plusieurs ligne(s) d'antibiotique(s) pour une PAVM suspectée ou confirmée.

Nous avons exclus les patients mineurs, trachéotomisés mais n'ayant pas été ventilés, et les patients dont les résultats microbiologiques ou les dossiers médicaux étaient incomplets.

Pour chaque patient nous avons recueilli : la date de naissance, le sexe, la date d'entrée et de sortie de réanimation médicale, le décès ou non en réanimation, et la durée d'hospitalisation.

Concernant leurs antécédents, nous avons relevé : l'existence d'une immunodépression et son type (hémopathie maligne myéloïde ou lymphoïde, greffe d'organe solide, maladie auto-

immune, chimiothérapie pour cure d'un cancer solide), pathologie respiratoire chronique, prise d'un traitement immunosuppresseur avant et/ou pendant l'hospitalisation, la prise ou non d'une corticothérapie au long cours.

Concernant l'hospitalisation, nous avons relevé : le motif d'hospitalisation (arrêt cardio-respiratoire, choc cardiogénique, septique ou hémorragique, coma, détresse respiratoire aiguë, insuffisance rénale aiguë), le score IGS2 à l'entrée, le poids, et la taille du patient pour calculer l'IMC. Puis, les paramètres relatifs à l'hospitalisation en réanimation : durée de catécholamine et calcul du nombre de jour sans catécholamines, durée de ventilation mécanique et nombre de jours sans ventilation mécanique, réalisation d'une trachéotomie, présence initiale ou survenue d'une insuffisance rénale aiguë, et recours à l'épuration extra-rénale.

Concernant les données microbiologiques, nous avons relevé pour chaque patient le schéma d'antibiothérapie, en reprenant chronologiquement chaque antibiotique, avec la date d'introduction et d'arrêt.

Pour chaque prélèvement respiratoire, nous avons recueilli la date de réalisation, le type (PDP ou LBA), le(s) germe(s) ; et pour chaque germe : sa quantité, les données de l'antibiogramme, et le mécanisme de résistance éventuel. Toutes les données microbiologiques et d'antibiothérapie ont été regroupées par patient afin d'établir une chronologie entre la succession des différents antibiotiques et les dates de réalisation des prélèvements.

3. Méthode statistique

Les variables quantitatives étaient exprimées en médiane et IC95% et les variables qualitatives en nombre et pourcentage. Nous avons commencé par décrire notre population par patient en la séparant en 2 groupes : groupe sans aucune EBLSE et groupe ayant au moins une EBLSE, et nous avons comparé les caractéristiques de ces 2 groupes en faisant un test de U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives et un test exact de Fisher pour les proportions.

Puis nous avons analysé l'ensemble des prélèvements en attribuant un numéro dans la succession chronologique des prélèvements positifs par patient (numéro de prélèvement positif). Pour chaque prélèvement positif à entérobactérie était noté le phénotype de résistance naturelle puis leur résistance acquise. Afin d'étudier si il existe une relation entre la succession de plusieurs prélèvements positifs et le risque de voir apparaître une EBLSE, nous avons calculé le risque relatif de survenue d'un prélèvement respiratoire positif à EBLSE en fonction du numéro du prélèvement positif par patient.

Nous avons ensuite analysé l'ensemble des prélèvements respiratoires, en séparant ceux avec une EBLSE de ceux n'en ayant pas, et comparé ces 2 groupes en réalisant une analyse univariée

entre les 2 groupes à l'aide d'un modèle mixte qui permet de prendre en compte l'appartenance à un même patient de plusieurs prélèvements positifs. Afin d'identifier les paramètres indépendamment associé avec la survenue d'une EBLSE nous avons poursuivi par une analyse multivariée dans le modèle mixte en introduisant dans le modèle l'ensemble des variables avec un $p < 0.2$ en analyse univariée.

Puis nous avons fait les mêmes analyses sur les prélèvements respiratoires, mais en ne gardant que le premier prélèvement positif à EBLSE par patient, en retirant les autres prélèvements positifs à EBLSE qui possédait déjà une antériorité de prélèvement positif à EBLSE.

RÉSULTATS

Caractéristiques de la population

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1. Nous avons inclus 127 patients, dont 28 (22%) avaient au moins une bactérie productrice de BLSE. Les patients étaient principalement des hommes (71%), avec un âge médian de 63 ans. Leur état clinique à l'admission était sévère avec un score IGS2 médian à 55 (51-59), équivalent à une mortalité prédite de 57,5%. La durée médiane d'hospitalisation était de 24 jours, et 39% des patients sont décédés dans le service. Concernant leurs comorbidités préexistantes à l'hospitalisation, 37 patients (29%) avaient une immunodépression, 29 (23%) une maladie respiratoire chronique et 9 (7%) une corticothérapie au long cours.

Concernant les caractéristiques de leur hospitalisation, les patients ont eu une durée médiane sans catécholamines de 17 jours, et de 7 jours sans ventilation mécanique, pour une durée d'hospitalisation médiane de 24 jours.

Une trachéotomie a été pratiquée chez 37 (29%) patients. Environ la moitié des patients (52%) a présenté une insuffisance rénale aiguë, avec une nécessité de recours à l'épuration extra-rénale au moins une fois pour 44 patients (35%). Il y a eu une médiane de 3 prélèvements respiratoires réalisés par patients, et 3 germes différents identifiés.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux populations avec ou sans entérobactérie productrice de BLSE (Tableau 4). Les deux seules différences concernaient la durée de séjour et le nombre de prélèvements réalisé par patient. En effet, les patients dont les prélèvements respiratoires étaient positifs à EBLSE étaient hospitalisés plus longtemps et ont eu plus de prélèvements respiratoires.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients inclus dans la population globale et en fonction de la présence d'au moins un germe BLSE dans les prélèvements respiratoires

	Population globale <i>n=127</i>	Patients sans aucun germe BLSE <i>n=99</i>	Patients avec au moins un germe BLSE <i>n=28</i>	P value
Age	63 (59-64)	64 (58-66)	63 (53-66)	0.6
Sexe, M	90 (71)	71	19	0.7
IGS2	55 (51-59)	55 (50-58)	59 (51-58)	0.2
Durée de séjour	24 (22-29)	23 (20-29)	32 (24-47)	0.04
Décès en réa	50 (39)	39	11	0.9
Immunodépression	37 (29)	27	10	0.4
Maladie respiratoire chronique	29 (23)	23	6	0.8
Corticothérapie	9 (7)	5	4	0.1
Nbre de jours sans catécholamines	17 (14-21)	16 (13-21)	18 (11-35)	0.3
Nbre de jours sans ventilation mécanique	7 (4-10)	7 (3-10)	10 (3-20)	0.2
Trachéotomie	37 (29)	26	11	0.2
Insuffisance rénale aiguë	66 (52)	50	16	0.5
Recours à l'épuration extra-rénale	44 (35)	32	12	0.3
Nbre de prélèvement respiratoire protégé positif sur le séjour par patient	3 (2-3)	2 (2-3)	3 (3-4)	0.008
Nbre de germes identifiés sur le séjour par patient	3 (3-4)	3 (3-3)	4 (4-5)	0.004

Médiane (95 CI), n (%)

Caractéristiques microbiologiques des prélèvements réalisés

Pour ces 127 patients, 449 prélèvements respiratoires ont été réalisés. Une EBLSE était présente dans 16% des cas (71 prélèvements), une céphalosporinase de haut niveau dans 12% (52 prélèvements), une pénicillinase de haut niveau dans 8% (36 prélèvements) et une perte de porine dans 4% (19 prélèvements) (Tableau 5).

Dans 9,4% des cas (13/139), le premier prélèvement était positif à une bactérie productrice de BLSE.

Tableau 5 : Caractéristiques microbiologiques des germes identifiés en fonction de leur phénotype de résistance

Nombre de bactérie productrice :	Global <i>n</i> =449 (%)	Prél. 1 <i>n</i> =139	Prél. 2 <i>n</i> =156	Prél. 3 <i>n</i> =83	Prél. 4 <i>n</i> =45	Prél. 5 <i>n</i> =15	Prél. ≥6 <i>n</i> =11
d'une BLSE	71 (16)	13	22	14	9	6	7
d'une perte de porine OprD2	19 (4)	2	9	6	1	1	0
d'une pénicillinase de bas niveau	39 (9)	15	14	6	3	1	0
d'une pénicillinase de haut niveau	36 (8)	8	11	10	6	1	0
d'une céphalosporinase de bas niveau	29 (6)	9	11	8	1	0	0
d'une céphalosporinase de haut niveau	52 (12)	12	20	14	4	2	0

L'entérobactérie la plus retrouvée était *K. pneumoniae* dans 77 prélèvements (17%), et 74% des souches étaient productrices de BLSE. La seconde entérobactérie la plus présente était *P. aeruginosa*, dans 75 prélèvements (17%), aucune souche n'était productrice de BLSE. La troisième la plus fréquemment retrouvée était *E. coli* dans 56 prélèvements (12%), et seulement 4% produisaient une BLSE. *E. cloacae* et *E. aerogenes* étaient respectivement présents dans 33 (7%) et 23 (5%) prélèvements, et 4% et 30% des souches produisaient une BLSE (Figure 4).

Le principal germe producteur de BLSE dans notre cohorte était donc très majoritairement *K. pneumoniae* retrouvé dans 57 prélèvements (80%). Puis *E. cloacae* dans 10 prélèvements (14%). Enfin en minorité, *E. coli*, *P. mirabilis* et *E. aerogenes* (Figure 5).

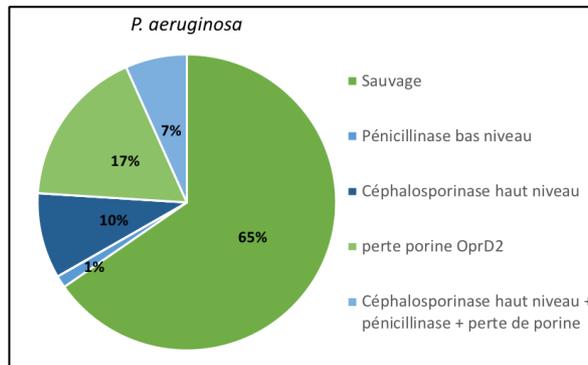
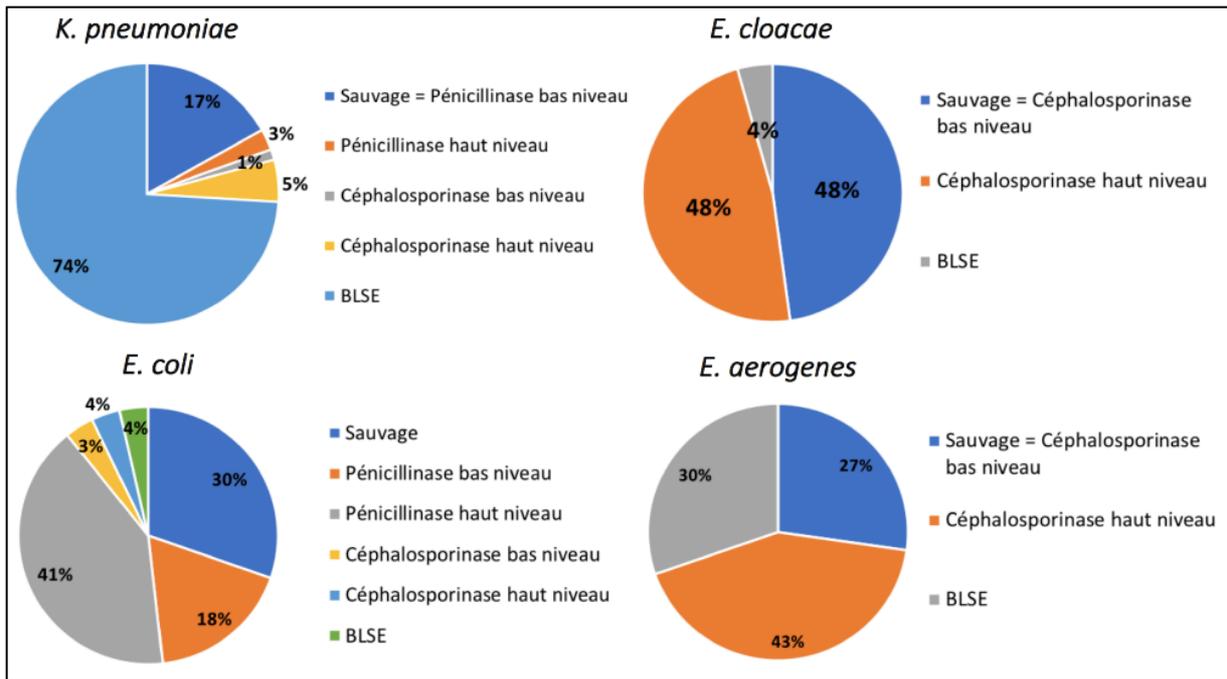


Figure 4 : Répartition des phénotypes de résistance pour les principales entérobactéries (*K. pneumoniae* n=77, *P. aeruginosa* n=75, *E. coli* n=56, *E. cloacae* n=33, *E. aerogenes* n=23)

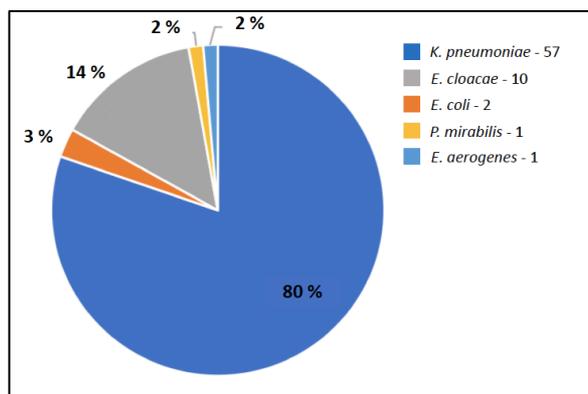


Figure 5 : Diagramme en secteur représentant la proportion de chaque bactérie productrice de BLSE

Risque de survenue d'un prélèvement respiratoire positif à EBLSE

Nous avons d'abord calculé le risque relatif de survenue d'un prélèvement respiratoire positif à EBLSE en fonction du numéro du prélèvement du patient, et avons retrouvé un risque relatif significatif à partir du 5^{ème} prélèvement positif à 4.28 IC95% (1.91-9.59), et à 6.80 IC 95% (3.43 -13.48) à partir du 6^{ème} prélèvement (Tableau 6). Les risques relatifs calculés pour 4 prélèvements ou moins positifs n'étaient pas significatifs.

Tableau 6 : Risques relatifs de survenue d'un prélèvement respiratoire positif à EBLSE. (* $p < 0.05$)

Numéro du prélèvement positif	1	2	3	4	5	≥6
Nombre de prélèvements positifs	139	156	83	45	15	11
Proportion de prélèvements positifs à EBLSE	9%	14%	17%	20%	40%	64%
Risque relatif d'avoir un prélèvement positif à EBLSE (IC 95%)	-	1.51 (0.79- 2.88)	1.80 (0.89- 3.65)	2.14 (0.98- 4.67)	4.28 (1.91- 9.59)*	6.80 (3.43 - 13.48)*

Afin de mettre en évidence un lien indépendant entre le numéro du prélèvement et la présence d'une EBLSE, nous avons séparé les prélèvements respiratoires en fonction de la présence ou non d'une EBLSE (Tableau 7) : il y avait donc 71 prélèvements positifs à EBLSE et 378 prélèvements sans aucune EBLSE. Les facteurs de risque significativement retrouvés d'avoir une PAVM à EBLSE avec un modèle mixte univarié étaient : l'existence préalable d'une EBLSE, le numéro du germe à partir de trois prélèvements, l'utilisation préalable de carbapénèmes, le nombre de jours de carbapénèmes préalables au prélèvement, la présence d'un *E. coli* et d'une *K. pneumoniae* dans le(s) prélèvement(s) précédent(s).

Dans l'analyse multivariée, on retrouve comme facteurs de risque l'existence préalable d'une EBLSE avec un OR 6,79 IC 95% (2,56 – 18,01) avec $p=0,014$, et la présence d'un *E. coli* préalable avec un OR 0.1 IC 95% (0.01-0.77) avec $p=0,048$. Les autres critères retrouvés dans l'analyse univariée n'étaient pas significatifs (Tableau 7).

Nous avons ensuite calculés les risques relatifs d'avoir pour la première fois un prélèvement respiratoire positif à EBLSE puis réalisé une nouvelle analyse multivariée avec un modèle mixte, et n'avons pas obtenu de résultat significatif (Tableaux 8 et 9).

Tableau 7 : Caractéristiques microbiologiques des prélèvements respiratoires en fonction de la présence d'une EBLSE

	Absence d' EBLSE <i>n=378</i>	Présence d'au moins une EBLSE <i>n=71</i>	P value modèle mixte univarié	P value modèle mixte multivarié
Existence préalable d'une EBLSE	21 (5)	34 (48)	<0.0001	0.014
Numéro de germe	2.0 (2.0- 2.0)	3 (2.0-3.0)	0.001	0.421
Utilisation préalable de Blactamine	274	50	0.722	
de carbapénèmes	90	39	0.004	0.984
de quinolones	15	3	0.602	
de Cotrimoxazole	34	7	0.554	
Nombre de jours de Blactamine préalable au prélèvement	5 (4-6)	5 (3-5)	0.124	0.379
Nombre de jours Carbapénèmes préalable au prélèvement	0 (0-0)	5 (3-5)	0.003	0.653
Germe préalable :				
<i>E. coli</i>	60 (16)	1 (1)	0.044	0.048
<i>K. pneumoniae</i>	41 (11)	36 (51)	<0.0001	0.251
<i>E. cloacae</i>	27 (7)	5 (7)	0.732	
<i>E. aerogenes</i>	17 (45)	2 (28)	0.889	
<i>P. mirabilis</i>	5 (13)	3 (4)	0.369	
<i>P. aeruginosa</i>	53 (14)	3 (4)	0.220	

Tableau 8 : Risques relatifs de survenue d'un premier prélèvement respiratoire positif à EBLSE.
(* $p < 0.05$)

Numéro du prélèvement positif	1	2	3	4	5	≥6
Nombre de prélèvements positifs	139	151	73	37	11	4
Proportion de premiers prélèvements positifs à EBLSE	13 (9%)	17 (11%)	4 (5%)	1 (3%)	2 (18%)	0
Risque relatif d'avoir un premier prélèvement positif à EBLSE (IC 95%)	-	1.20 (0.61- 2.39)	0.58 (0.20- 1.73)	0.29 (0.04- 2.14)	1.94 (0.50- 7.55)	1.04 (0.07- 15.1)

Tableau 9 : Caractéristiques microbiologiques des prélèvements respiratoires en fonction de la présence de la première EBLSE (exclusion des 34 prélèvements positifs à EBLSE, alors qu'il existait un autre prélèvement préalablement positif à EBLSE)

	Absence d'EBLSE N=378	Présence de la première EBLSE N=37	P value modèle mixte univarié
Numéro de germe	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (1.0-2.0)	0.349
Utilisation préalable de Blactamine	274	27	0.933
de carbapénèmes	90	8	0.751
de Quinolones	15	2	0.679
de Cotrimoxazole	34	3	0.867
Nombre de jours de Blactamine préalable au prélèvement	5 (4-6)	5 (4-6)	0.418
Nombre de jours Carbapénèmes préalable au prélèvement	0 (0-0)	0 (0-1)	0.839
Germe préalable :			
<i>E. coli</i>	60 (16)	1 (3)	0.062
<i>K. pneumoniae</i>	41 (11)	6 (16)	0.337
<i>E. cloacae</i>	27 (7)	1 (3)	0.321
<i>E. aerogenes</i>	17 (4)	2 (5)	0.796
<i>P. mirabilis</i>	5 (1)	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	53 (14)	3 (8)	0.326

DISCUSSION

Notre étude montre que la probabilité qu'un prélèvement respiratoire réalisé pour suspicion de PAVM revienne positif à un germe BLSE augmente avec le nombre de prélèvements respiratoires préalablement positifs au cours d'une hospitalisation. Mais ce n'est pas un facteur de risque indépendant. En revanche l'existence préalable d'une EBLSE chez le patient apparaît comme un facteur de risque indépendant pour la survenue d'un nouveau prélèvement positif à EBLSE. Notre étude ne retrouve pas de facteur de risque indépendant de voir apparaître une entérobactérie productrice de BLSE de novo dans le cadre d'une suspicion de PAVM.

Par conséquent nos résultats soulignent qu'en dehors de la situation d'une antériorité de mise en évidence de la présence d'une EBLSE respiratoire, le clinicien ne peut utiliser aucun autre élément permettant de prédire la présence ou l'absence d'une EBLSE lors d'un nouvel épisode de suspicion de PAVM.

Notre population regroupe les différents facteurs de risque d'émergence d'EBLSE déjà identifiés dans la littérature.

Les facteurs de risque de portage de *K. pneumoniae* BLSE avaient été précocement identifiés en 1997, par Pena *et al.* avant l'épidémie de BLSE de type CTX-M ; ils regroupaient la sévérité du patient à l'admission, la nutrition parentérale, la présence d'un cathéter artériel, le sondage vésical et la ventilation mécanique (29). Kaier *et al.* avaient étudié les facteurs de risque d'émergence d'infection à EBLSE, et avaient identifié l'utilisation de C3G dans les 3 mois précédents, l'utilisation des fluoroquinolones dans le mois précédent, et les antécédents d'infection à EBLSE. L'utilisation de solution hydro-alcoolique était un facteur protecteur d'émergence (26). Dans une revue de la littérature publiée par Maragakis *et al.* en 2010, l'exposition aux fluoroquinolones et aux β lactamines associées aux inhibiteurs de β lactamase étaient des facteurs de risque de développer des infections à *K. pneumoniae* BLSE, avec des OR respectifs de 2.9 IC 95% (1.4–6.0) et 10.2 IC 95% (1.2– 87) (30). Dans une étude observationnelle sur 33 patients naïfs de *K. pneumoniae* BLSE, Asensio *et al.* avaient corrélié l'antibiothérapie avec l'émergence d'une colonisation ou d'une infection à ce germe. Sur les 33 patients, 10 s'étaient colonisés à *K. pneumoniae* BLSE, et parmi eux 5 avaient développé une infection (3 bactériémies, une pneumopathie et une péritonite). Il avait mis en évidence que le nombre d'antibiotiques reçus était associé au risque qu'acquérir une souche de *K. pneumoniae*

BLSE : OR 2,8 pour 2-3 antibiotiques, OR 17 pour 4-5 et OR 22,7 pour plus de 5 antibiotiques ($p=0,018$) (31).

Nous n'avons pas retrouvé les facteurs de risques habituellement décrits mais la population bactériologique de notre étude apparaît très différente des données épidémiologiques récentes. En effet la grande majorité des EBLSE identifiées étaient des *K. pneumoniae* (57 prélèvements – 80%), avec très peu d'*E. coli* (3 prélèvements – 2%). La littérature retrouve la tendance inverse. Dans le dernier rapport Réa RAISIN, l'incidence globale d'infection à EBLSE était de 17,1%, et la répartition des bactéries responsables était de 11,2% pour les infections à *E. coli* et de 9,1% pour les infections à *K. pneumoniae*. Le rapport BMR Raisin rapporte qu'en 2016 *E. coli* était de loin la première espèce isolée parmi les entérobactéries productrices de BLSE (57,7%), devant *K. pneumoniae* (24,9 %) (4). Nous n'avons pas d'explication à avancer pour expliquer cette telle différence bactériologique dans notre population.

Nous avons orienté volontairement notre étude vers une description par prélèvement respiratoire et non pas par patient afin de pallier les difficultés de diagnostic de PAVM liées au caractère rétrospectif. Cette analyse devait surtout nous permettre de rechercher si la succession de prélèvements positifs respiratoires au cours du séjour d'un patient en réanimation était un facteur de risque de voir apparaître une EBLSE. Ce n'est pas le cas dans notre étude, le seul facteur de risque indépendant retrouvé est l'existence préalable d'un prélèvement positif à EBLSE. L'enjeu de l'identification de facteurs de risque de PAVM à EBLSE reste majeur, car les PAVM restent la première infection acquise en réanimation et les infections à EBLSE sont grevées d'une importante morbi-mortalité. Les recommandations actuelles conseillent de couvrir les EBLSE lors d'introduction d'une antibiothérapie probabiliste avec un recours aux carbapénèmes, ce qui n'est pas anodin. Il est connu maintenant que l'utilisation d'une antibiothérapie à large spectre favorise l'émergence d'un autre fléau que sont les entérobactéries productrices de carbapénémases. D'autant que certains facteurs de risque retrouvés comme favorisant les infections à germes producteurs de BLSE sont communs à ceux favorisant les infections à bactéries productrices de carbapénémases, comme l'exposition antérieure aux fluoroquinolones ou aux carbapénèmes avec des OR respectifs de 1.9; 95% CI, 1.07–3.26), (OR, 1.8; 95% CI, 1.02–3.27), ainsi qu'une hospitalisation dans un service de réanimation (OR, 4.27; 95% CI, 2.49 –7.31) (32). La résistance aux carbapénèmes était initialement sélectionnée sous traitement, et était la conséquence d'un défaut de perméabilité

membranaire associé à une hyperproduction de céphalosporinase ou une production de BLSE, ce qui représente 95% des cas. A l'heure actuelle, il y a une dissémination mondiale de carbapénémases transférables, dont les conséquences sur l'antibiothérapie est majeure et peut aboutir à une véritable impasse thérapeutique (14).

Notre étude comporte des limites. C'est une étude rétrospective, avec les biais inhérents à ces caractéristiques, comme un biais de recueil important notamment sur le schéma et la durée de l'antibiothérapie, rendant difficile la mesure de l'impact de la durée d'exposition aux différents antibiotiques. De plus il n'a pas été possible de récupérer l'identification précédente dans un autre site que respiratoire d'une EBLSE (infection ou portage lors des écouvillons de dépistages). Son caractère mono centrique rend difficile l'extrapolation d'autant que l'écologie de notre service est très différente de celles retrouvées dans les revues épidémiologiques. Notre effectif était faible avec seulement 37 prélèvements respiratoires positifs de novo à BLSE, ne permettant pas de dégager avec suffisamment de puissance les facteurs de risque.

Cependant notre travail s'il est limité par sa taille et son caractère mono centrique, a tout de même l'intérêt de décrire une méthodologie pour analyser l'effet de l'historique microbiologique et antibiotique d'un patient sur une probabilité d'émergence d'une bactérie multi résistante. Déployée à plus grande échelle en multicentrique, cette méthode pourrait à l'aide d'extraction des données issues des logiciels des laboratoires et de prescriptions, permettre d'identifier des facteurs de risque liés à la succession de bactéries et d'antibiotiques chez le patient de réanimation.

Nous avons montré dans notre étude que l'existence préalable d'un germe BLSE chez le patient est un facteur de risque indépendant pour la survenue d'un nouveau prélèvement positif à BLSE. Afin de mettre en évidence d'autre facteur de risque, une étude prospective et/ou multicentrique permettrait d'étudier plus précisément les prélèvements positifs à EBLSE de novo.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Trouillet J-L. Pneumonies acquises sous ventilation mécanique. In: *Infectiologie en Réanimation.* Paris: Springer-Verlag; 2013. p. 407-22.
3. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The Pathogenesis of Ventilator-Associated Pneumonia: Its Relevance to Developing Effective Strategies for Prevention. *Respir CARE.* 2005;50(6):17.
4. Raisin. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte, Réseau REA-Raisin, France, résultats 2016. :69.
5. Johanson WG. Nosocomial Respiratory Infections with Gram-Negative Bacilli: The Significance of Colonization of the Respiratory Tract. *Ann Intern Med.* 1 nov 1972;77(5):701.
6. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauter S, Gibot S, et al. Pneumonies associées aux soins de réanimation. *Anesth Réanimation.* sept 2018;4(5):421-41.
7. Bekaert M, Timsit J-F, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, et al. Attributable Mortality of Ventilator-Associated Pneumonia: A Reappraisal Using Causal Analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 nov 2011;184(10):1133-9.
8. Nguile-Makao M, Zahar J-R, Français A, Tabah A, Garrouste-Orgeas M, Allaouchiche B, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models. *Intensive Care Med.* mai 2010;36(5):781-9.
9. Safdar N, Dezfouli C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med.* oct 2005;33(10):2184-93.
10. Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* févr 2001;27(2):355-62.
11. Kim JW, Chung J, Choi S-H, Jang HJ, Hong S-B, Lim C-M, et al. Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial. *Crit Care Lond Engl.* 15 févr 2012;16(1):R28.
12. Bonnet R. β -lactamines et entérobactéries. In: *Antibiogramme.* Paris: Eska; 2012. p. 165-88.
13. Philippon A, Arlet G. Entérobactéries et bêta-lactamines : phénotypes de résistance

naturelle. *Pathol Biol.* 1 avr 2012;60(2):112-26.

14. Cattoir I. Évolution des résistances bactériennes en réanimation. In: *Infectiologie en Réanimation*. Paris: Springer-Verlag; 2013. p. 37-54.
15. Verdet C. Organisation génétique des céphalosporinases acquises. :31.
16. Verdet C, Arlet G, Mérens A, Laouira S, Vachée A, Robert J. Enquête ONERBA transréseaux. *E Coli.* 2009;9.
17. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. Class Restriction of Cephalosporin Use to Control Total Cephalosporin Resistance in Nosocomial *Klebsiella*. *JAMA.* 14 oct 1998;280(14):1233-7.
18. Nicolas-Chanoine M-H. Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi : où sont les dangers ? *Réanimation.* mai 2012;21(3):260-7.
19. Bonnet R. Growing Group of Extended-Spectrum β -Lactamases: the CTX-M Enzymes. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2004;48(1):1-14.
20. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 1 févr 2007;59(2):165-74.
21. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Calbo ES, et al. A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients. *Clin Infect Dis.* sept 2009;49(5):682-90.
22. Jacoby GA, Muñoz-Price LS. The New β -Lactamases. *N Engl J Med.* 27 janv 2005;352(4):380-91.
23. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. :106.
24. Scanvic A, Denic L, Gaillon S, Giry P, Andremont A, Lucet J-C. Duration of Colonization by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* after Hospital Discharge and Risk Factors for Prolonged Carriage. *Clin Infect Dis.* 15 mai 2001;32(10):1393-8.
25. Lucet J-C. Prévention de l'émergence ou de l'acquisition des résistances en réanimation. In: *Infectiologie en Réanimation*. Paris: Springer-Verlag; 2013. p. 55-70.
26. Kaier K, Frank U, Hagist C, Conrad A, Meyer E. The impact of antimicrobial drug consumption and alcohol-based hand rub use on the emergence and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing strains: a time-series analysis. *J Antimicrob Chemother.* 15 janv 2009;63(3):609-14.

27. Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S. Nosocomial Antibiotic Resistance in Multiple Gram-Negative Species: Experience at One Hospital with Squeezing the Resistance Balloon at Multiple Sites. *Clin Infect Dis.* 15 févr 2002;34(4):499-503.
28. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* oct 2011;17(10):1791-8.
29. Pefia C, Pujol M, Ricart-f A, Ardanuy C, Ayatst J, LiiiaresS J, et al. Risk factors for faecal carriage of KZebzieZZa pneumoniae producing extended spectrum P-lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. :8.
30. Maragakis LL. Recognition and prevention of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in the intensive care unit: *Crit Care Med.* août 2010;38:S345-51.
31. Asensio A, Oliver A, González-Diego P, Baquero F, Pérez-Díaz JC, Ros P, et al. Outbreak of a Multiresistant Klebsiella pneumoniae Strain in an Intensive Care Unit: Antibiotic Use as Risk Factor for Colonization and Infection. *Clin Infect Dis.* janv 2000;30(1):55-60.
32. Hussein K, Sprecher H, Mashiach T, Oren I, Kassis I, Finkelstein R. Carbapenem Resistance Among Klebsiella pneumoniae Isolates Risk Factors, Molecular Characteristics, and Susceptibility Patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol.* juill 2009;30(07):666-71.

RÉSUMÉ

Introduction. Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont la première cause d'infection nosocomiale en réanimation. Elles représentent une complication grave, pouvant mener au décès des patients dans plus d'un tiers des cas. Les PAVM tardives, sont causées principalement par des entérobactéries résistantes pouvant produire des β lactamases de spectre étendu (EBLSE). L'objectif de notre étude était d'étudier les facteurs pouvant favoriser une PAVM à EBLSE dans une population ayant eu une succession de PAVM.

Matériels et Méthode. Nous avons mené une étude rétrospective mono centrique, et repris l'ensemble des prélèvements respiratoires positifs et les séquences d'antibiothérapie chez les patients intubés hospitalisés dans le service de Réanimation Médicale du CHU d'Amiens entre 2014 et 2017.

Résultats. Nous avons inclus 127 patients, regroupant 449 prélèvements respiratoires. Vingt-huit patients (22%) avaient au moins un prélèvement positif à EBLSE. L'entérobactérie majoritaire était *K. pneumoniae* (80%). Le risque relatif de survenue d'un prélèvement respiratoire positif à EBLSE en fonction du numéro du prélèvement était significatif à partir du 5^{ème} prélèvement positif, mesuré à 4.28 IC95% (1.91-9.59), et à 6.80 IC 95% (3.43 -13.48) à partir du 6^{ème} prélèvement. En analyse multivariée, les facteurs de risque étaient l'existence préalable d'un germe BLSE (OR 6,79 IC 95% (2,56 – 18,01) ; $p=0,014$), et la présence d'un *E. coli* préalable (OR 0.1 IC 95% (0.01-0.77) ; $p=0,048$). En ne considérant que les premiers prélèvements positifs (37 prélèvements), nos résultats n'étaient pas significatifs.

Conclusion. Notre étude montre que la probabilité qu'un prélèvement respiratoire réalisé pour suspicion de PAVM revienne positif à une EBLSE augmente avec le nombre de prélèvements respiratoires préalablement positifs, sans être cependant un facteur de risque indépendant. En revanche l'existence préalable d'un germe BLSE chez le patient apparaît comme un facteur de risque indépendant pour la survenue d'un nouveau prélèvement positif à BLSE.

Mots clés. pneumopathies acquises sous ventilation mécanique, infection nosocomiale, entérobactéries productrices de β lactamases de spectre étendu (EBLSE), *K.pneumoniae* BLSE

RÉSUMÉ

Objective. Ventilator-associated pneumonia (VAP) are the first cause of Intensive care unit (ICU) - acquired infections. They remain an important cause of morbidity and have a mortality rate around 30%. *Enterobacteriaceae* are the main microbial agent responsible for late VAP, and especially extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing strains. We sought for risk factors for VAP caused by ESBL producing *Enterobacteriaceae* (ESBLE) in an ICU population treated for multiple VAP or suspicions of VAP.

Study design. We had a monocentric retrospective study in the ICU of the Amiens university hospital between 2014 and 2017. We collected the positive lower respiratory tract (LRT) samples and the antibiotics given to mechanically-ventilated patients.

Results. We included 127 patients, representing 449 lower respiratory tract samples. There were ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in 71 samples (16%) of 28 patients (22%). *K. pneumoniae* was by far the most frequent ESBLE (80%). The significant relative risk of having a positive ESBLE LRT sample regarding the number of the sample was 4.28 CI95% (1.91-9.59) from the 5th sample and 6.80 CI 95% (3.43 -13.48) from the 6th sample. Previous ESBLE LRT positive sample and previous *E. coli* positive LRT sample were found to be risk factors in multivariate analysis with respectively OR 6,79 IC 95% (2,56 – 18,01) and $p=0,014$, and OR 0.1 CI 95% (0.01-0.77) and $p=0,048$. When we considered only the first ESBLE LRT positive samples (37) there was no significant results.

Conclusions. Our study shows that the probability of having an ESBLE LRT positive sample increases with the number of previous positive samples without being an independent risk factor. However a previous ESBLE LRT positive sample is an independent risk factor of having another ESBLE LRT positive sample.

Keywords. Ventilator-associated pneumonia, ICU - acquired infections, ESBL-producing *Enterobacteriaceae*, lower respiratory tract samples, ESBL-producing *K. pneumoniae*.

Titre	Effets de la succession des suspicions de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique sur la probabilité de voir apparaître un germe BLSE
Résumé	<p>Introduction. Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont la première cause d'infection nosocomiale en réanimation. Elles représentent une complication grave, pouvant mener au décès des patients dans plus d'un tiers des cas. Les PAVM tardives, sont causées principalement par des entérobactéries résistantes pouvant produire des βlactamases de spectre étendu (EBLSE). L'objectif de notre étude était d'étudier les facteurs pouvant favoriser une PAVM à EBLSE dans une population ayant eu une succession de PAVM.</p> <p>Matériels et Méthode. Nous avons mené une étude rétrospective mono centrique, et repris l'ensemble des prélèvements respiratoires positifs et les séquences d'antibiothérapie chez les patients intubés hospitalisés dans le service de Réanimation Médicale du CHU d'Amiens entre 2014 et 2017.</p> <p>Résultats. Nous avons inclus 127 patients, regroupant 449 prélèvements respiratoires. Vingt-huit patients (22%) avaient au moins un prélèvement positif à EBLSE. L'entérobactérie majoritaire était <i>K. pneumoniae</i> (80%). Le risque relatif de survenue d'un prélèvement respiratoire positif à EBLSE en fonction du numéro du prélèvement était significatif à partir du 5^{ème} prélèvement positif, mesuré à 4.28 IC95% (1.91-9.59), et à 6.80 IC 95% (3.43 -13.48) à partir du 6^{ème} prélèvement. En analyse multivariée, les facteurs de risque étaient l'existence préalable d'un germe BLSE (OR 6,79 IC 95% (2,56 – 18,01) ; $p=0,014$), et la présence d'un <i>E. coli</i> préalable (OR 0.1 IC 95% (0.01-0.77) ; $p=0,048$). En ne considérant que les premiers prélèvements positifs (37 prélèvements), nos résultats n'étaient pas significatifs.</p> <p>Conclusion. Notre étude montre que la probabilité qu'un prélèvement respiratoire réalisé pour suspicion de PAVM revienne positif à une EBLSE augmente avec le nombre de prélèvements respiratoires préalablement positifs, sans être cependant un facteur de risque indépendant. En revanche l'existence préalable d'un germe BLSE chez le patient apparaît comme un facteur de risque indépendant pour la survenue d'un nouveau prélèvement positif à BLSE.</p>
Mots-clés	Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique, infection nosocomiale, entérobactéries productrices de β lactamases de spectre étendu (EBLSE), <i>K.pneumoniae</i> BLSE
Title	Impact of multiple suspicions of ventilator-associated pneumonia on the emergence of ESBL producing <i>Enterobacteriaceae</i> .
Abstract	<p>Objective. Ventilator-associated pneumonia (VAP) are the first cause of Intensive care unit (ICU) - acquired infections. They remain an important cause of morbidity and have a mortality rate around 30%. <i>Enterobacteriaceae</i> are the main microbial agent responsible for late VAP, and especially extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing strains. We sought for risk factors for VAP caused by ESBL producing <i>Enterobacteriaceae</i> (ESBLE) in an ICU population treated for multiple VAP or suspicions of VAP.</p> <p>Study design. We had a monocentric retrospective study in the ICU of the Amiens university hospital between 2014 and 2017. We collected the positive lower respiratory tract (LRT) samples and the antibiotics given to mechanically-ventilated patients.</p> <p>Results. We included 127 patients, representing 449 lower respiratory tract samples. There were ESBL-producing <i>Enterobacteriaceae</i> in 71 samples (16%) of 28 patients (22%). <i>K. pneumoniae</i> was by far the most frequent ESBLE (80%). The significant relative risk of having a positive ESBLE LRT sample regarding the number of the sample was 4.28 CI95% (1.91-9.59) from the 5th sample and 6.80 CI 95% (3.43 -13.48) from the 6th sample. Previous ESBLE LRT positive sample and previous <i>E. coli</i> positive LRT sample were found to be risk factors in multivariate analysis with respectively OR 6,79 IC 95% (2,56 – 18,01) and $p=0,014$, and OR 0.1 CI 95% (0.01-0.77) and $p=0,048$. When we considered only the first ESBLE LRT positive samples (37) there was no significant results.</p> <p>Conclusions. Our study shows that the probability of having an ESBLE LRT positive sample increases with the number of previous positive samples without being an independent risk factor. However a previous ESBLE LRT positive sample is an independent risk factor of having another ESBLE LRT positive sample.</p>
Keywords	Ventilator-associated pneumonia, ICU - acquired infections, ESBL-producing <i>Enterobacteriaceae</i> , lower respiratory tract samples, ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> .