



HAL
open science

Colonisation à entérobactéries productrices d'une bêtalactamase à spectre étendu et consommation de carbapénèmes : étude rétrospective dans un service de réanimation

Hamza Ejjelthi

► **To cite this version:**

Hamza Ejjelthi. Colonisation à entérobactéries productrices d'une bêtalactamase à spectre étendu et consommation de carbapénèmes : étude rétrospective dans un service de réanimation. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03654227

HAL Id: dumas-03654227

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03654227>

Submitted on 28 Apr 2022

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.

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2022

Thèse n°...

THÈSE POUR L'OBTENTION DU
DIPLÔME D'ETAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par EJJELTHI Hamza

Né le 20/04/1994 à BESANÇON

Le 14/04/2021

Colonisation à entérobactéries productrices d'une bêtalactamase à spectre étendu et consommation de carbapénèmes : étude rétrospective dans un service de réanimation

Directeur de thèse :
Monsieur le Docteur Pierre SIONIAC

Rapporteuse de thèse :
Madame la Docteur Émilie BESSEDE

Membres du jury :

Madame la Professeur Karine NOUETTE-GAULAIN

Présidente

Monsieur le Professeur Didier GRUSON

Examinateur

Monsieur le Professeur Alexandre BOYER

Examinateur

Monsieur le Professeur Hadrien ROZÉ

Examinateur

Remerciements

A Madame la Professeure Karine NOUETTE-GAULAIN

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie également pour votre investissement dans notre formation, votre écoute et votre volonté de toujours veiller au bien-être professionnel et personnel du personnel, en particulier des internes, et cela malgré vos nombreuses obligations.

Pour tout ceci, soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Didier GRUSON

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail, après en avoir été l'initiateur. Merci également de m'avoir accueilli dans votre service et de m'avoir permis d'étayer mes connaissances médicales. Je suis admiratif du travail que vous réalisez pour le bon fonctionnement de cette réanimation, et de la qualité des soins qu'elle offre.

Soyez assuré de mon estime la plus sincère.

A Monsieur le Professeur Alexandre BOYER

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury et de juger mon travail. Je vous remercie pour votre implication pédagogique, pour toutes les choses que j'ai apprises à vos côtés durant ce stage réalisé dans votre unité.

Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Hadrien ROZÉ

Merci de me faire la faveur de juger mon travail de thèse. Vos compétences et votre implication sont reconnues sur notre centre hospitalier, à l'échelon national et international. Je suis flatté d'avoir pu en profiter lors de mon passage dans votre service.

Veillez trouver ici toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Émilie BESSEDE

Je vous remercie d'avoir consacré du temps à relire mon travail et d'en être la rapportrice.

Veillez trouver ici toute ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Pierre SIONIAC

Merci de m'avoir dirigé tout au long de ce travail avec gentillesse et patience, et ce malgré tes obligations et le contexte sanitaire. Travailler à tes côtés, que ce soit sur le plan universitaire ou clinique, a toujours été dynamisant et enrichissant. Merci pour ton sérieux, ta bienveillance, et pour tout ce que tu m'auras appris. Trouve ici toute ma reconnaissance.

Je tiens également à remercier le **Docteur Fanny VELARDO** pour son aide précieuse sur le plan méthodologique, en particulier pour le temps qu'elle a consacré à l'analyse statistique.

A toutes les équipes qui m'auront encadré durant cet internat,

A l'équipe du bloc opératoire de Périgueux, pour m'avoir accompagné avec bienveillance lors de mes premiers pas dans le monde de l'anesthésie, en particulier à Anne, Karim et Sébastien pour toute la gentillesse et patience que vous m'avez accordées,

Aux équipes des réanimation digestive et thoracique, pour m'avoir fait profiter de leur expertise, le tout avec beaucoup d'indulgence à mon égard, en particulier à Mylène, Antoine, Olivier et Clément qui m'auront énormément appris lors de mon arrivée au CHU,

Aux équipes d'anesthésie et réanimation de Pau, travailler et apprendre à vos côtés aura été un plaisir et riche d'enseignements, notamment avec vous Antoine, Walter, Floriane, Merry, Grégory, Nathalie, Rémi et tous les autres, ainsi qu'avec la très belle équipe d'IADE,

Aux équipes d'anesthésie de la maternité et d'orthopédie pour votre enseignement, merci à Thomas, Sébastien, Didier, Adélaïde et Benoit pour tout ce que vous m'avez apporté sur le plan professionnel, le tout avec votre bonne humeur permanente,

A l'équipe de réanimation médicale de Pellegrin, où ces 5 mois à vos côtés seront passés trop vite, merci à Benjamin, Maxime, Alex GROS, Suzanne et Pierre pour tous les progrès que j'ai

fait à vos côtés et votre sympathie, j'ai vraiment pris plaisir à travailler avec vous. Merci également à toute l'équipe paramédicale pour votre gentillesse et votre professionnalisme exemplaire,

A l'équipe d'anesthésie-réanimation cardiaque, merci d'avoir pris le temps de nous enseigner tant de choses dans cet univers si particulier et avec bienveillance. Au Pr OUATTARA merci pour vos enseignements très pédagogiques, mais également à Alain Rémy, Bruno, Stefano et les autres pour nous avoir encadré avec sérieux et sympathie,

A l'équipe du BURG/Déchoquage, pour ce stage court mais intense et passé beaucoup trop rapidement, merci à Barbara, Émeline, Marion, Cédric, Émilie et tous les autres pour votre superbe encadrement, avec un savant dosage de pédagogie, sérieux et jovialité, je ne suis pas près de vous oublier,

A l'équipe d'anesthésie pédiatrique, merci pour votre bienveillance et votre compétence, que ce soit l'équipe médicale avec Anne, Hélène, Lucia et François SEMJEN, ou d'IADE avec votre profonde gentillesse qui m'aura marqué, et ce malgré ce contexte si particulier de déménagement,

A tous ceux que je n'ai pas cités mais que je n'oublie pas,

A toutes ces rencontres réalisées,

A toutes celles et ceux qui m'ont aidé de près ou de loin, de la PACES à l'ECN,

A toutes ces parties de five endiablées à Tours

Aux nombreuses parties de Fifa à HB, probablement la chose dans laquelle j'ai le plus progressé

Aux Parcillons qui nous auront fait vivre une belle D4

A mes différents co-internes DESAR : Hugo, Marion, Inès, Jp, Bastien, Robin, Lucien, Claire,

Eva, Pupier, Aguerreche, Bailly, Stéphan Roure, Johanna, Mathilde, Louise, Paul, Julien, Coco

Jacquot et tous les autres. A toi Corentin, qui nous aura tant fait rire, notamment en fanfaronnant

que tu serais le premier Docteur sans thèse, sans qu'aucun de nous n'imagine un tel dénouement.
Tu nous manqueras énormément.

Aux autres co-internes : Maëlys, Pierre, Magic Mat, Clément M., ...

Aux copains rencontrés dans les internats de Pau et Bordeaux,

Aux différents bordelais que j'ai pu rencontrer durant ces années d'internat,

A tous mes co-équipiers de l'urban soccer, qu'on aura décidément bien poncé,

A ma famille,

A mon père, pour avoir pris le temps de m'enseigner les choses essentielles et pour m'avoir permis de ne manquer de rien pendant toutes ces années d'étude

A ma mère pour avoir été un modèle de patience avec toi, pour son soutien permanent et tout son investissement dans mon éducation, pour m'avoir permis de devenir ce que je suis aujourd'hui,

Enfin à toi Assia, pour avoir accepté de partager ma vie, pour de nombreuses années encore j'espère. Les études m'auront permis de te rencontrer, ce qui a bien plus de valeur que n'importe quel diplôme. J'ai hâte de continuer la route déjà entamée à tes côtés, et de vivre les belles choses qui nous attendent, avec je l'espère d'innombrables enfants,

Table des matières

Abréviations

Introduction.....

A. Définition EBLSE, mécanismes

B. Épidémiologie

C. Impact médico-économique des BLSE

D. Dépistage de la colonisation à EBLSE

E. Risque de transmission et précautions

F. Relation colonisation-infection à EBLSE

G. Thérapeutiques

Objectif du travail de thèse.....

Article original.....

Introduction

Materials and Methods

Results

Discussion

Conclusions

References

Discussion.....

Conclusion.....

Bibliographie.....

Annexes.....

Serment d'Hippocrate.....

Abréviations

BLSE : Bêta-lactamase à spectre étendu

BMR : Bactéries multi-résistantes

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération

C4G : Céphalosporine de 4^{ème} génération

CHG : Centre hospitalier général

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CMI : Concentration minimale inhibitrice

CTX-M : Cefotaximase-Munich

E.cloacae : Enterobacter cloacae

E.coli : Escherichia coli

EARS-net : European antimicrobial resistance surveillance network

EBLSE : Entérobactérie sécrétrice d'une bêta-lactamase à spectre étendu

ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation

EPC : Entérobactérie productrice de carbapénémase

ESBL : Extended Spectrum Beta Lactamase

JH : Journée d'hospitalisation

FiO₂ : Fraction inspirée en oxygène

OR : Odds ratio

PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

PCR : Polymerase chain reaction

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méticilline

SHV : Sulfhydryl variable

P-T : Pipéracilline-Tazobactam

TEM : Temoneira

USC : Unité de soin continus

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

Introduction :

Les bactéries multi-résistantes sont un problème de santé publique mondial majeur au 21ème siècle. En France, la maîtrise de la diffusion des BMR, avec à leur tête les entérobactéries productrices d'une bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE), dans les établissements de santé est une priorité du programme national de lutte contre les infections nosocomiales. Pour cela un des axes proposés est le dépistage de la colonisation à BMR, cependant il n'y a pas d'étude solide supportant son utilisation systématique et il n'est donc actuellement pas recommandé par les sociétés savantes, en dehors des épidémies (1). Néanmoins, la population admise en réanimation est différente des patients hospitalisés en secteur de médecine ou chirurgie, avec un portage plus fréquent de BMR et une plus grande vulnérabilité en cas de transmission croisée. Nous allons donc discuter des études déjà publiées sur le sujet et nous attarder plus spécifiquement sur les unités de soins intensifs.

A - Définition EBLSE, mécanismes de résistance

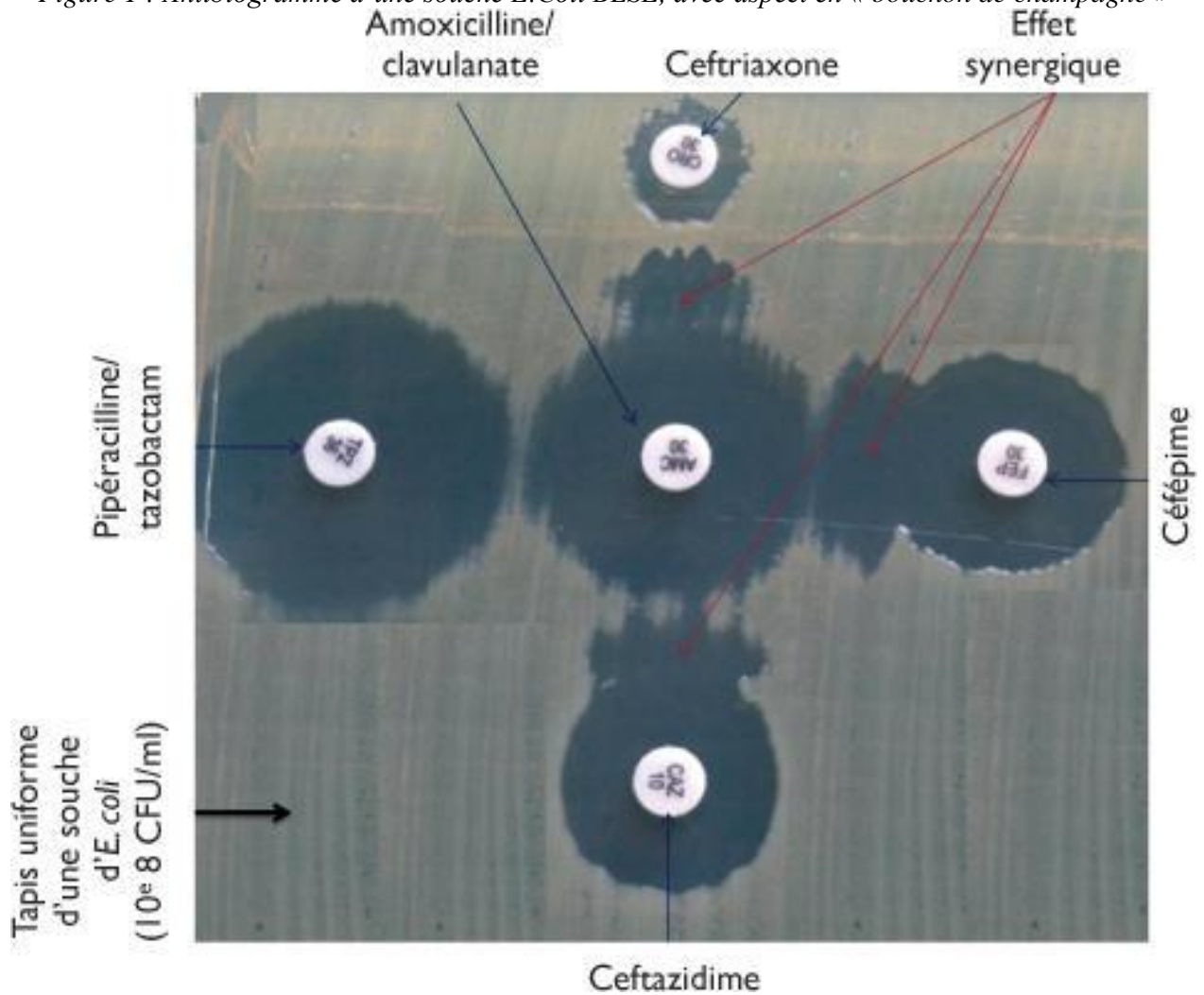
1. Définitions

Les entérobactéries sont des bacilles Gram négatif retrouvés dans le tube digestif des êtres vivants. Elles sont soit naturellement sensibles aux bêtalactamines, soit naturellement résistantes. Elles peuvent également acquérir cette résistance. De manière générale, les entérobactéries utilisent différents mécanismes pour développer une résistance aux antibiotiques mais le plus fréquemment, il s'agit d'enzymes détruisant les bêtalactamines, les bêtalactamases, acquises le plus souvent par transfert de matériel génétique sous forme de plasmide. Les plasmides sont des éléments génétiques mobiles, capables de se répliquer indépendamment. Certains plasmides ont des capacités de diffusion élevée entre souches de même espèce ou d'espèces différentes et contribuent ainsi à la dissémination rapide des bêta-lactamases.

Les bêta-lactamases à spectre étendu sont une grande famille très hétérogène d'enzymes bactériennes. Elles sont très actives contre les pénicillines et moyennement actives contre les céphalosporines de première génération. Les mutations génétiques à l'origine des BLSE élargissent

le spectre de ces enzymes et touchent également les céphalosporines de troisième génération (ceftazidime et céfotaxime) et les monobactames (aztréonam). Les bactéries produisant une BLSE n'hydrolysent pas les céphamycines (céfoxitine) ni les carbapénèmes (imipénem) et sont inhibées in vitro par l'acide clavulanique, le tazobactam et le sulbactam, les inhibiteurs classiques de bêta-lactamases (2-3). On constate une synergie des inhibiteurs de bêta-lactamase avec d'autres bêta-lactamines, dite en « bouchon de champagne » (cf illustration ci-dessous).

Figure 1 : Antibiogramme d'une souche E.Coli BLSE, avec aspect en « bouchon de champagne »



2. Mécanismes de résistances

Les entérobactéries peuvent être réparties en quatre groupes, en fonction de leur profil d'antibiorésistance à l'état sauvage, comme illustré ci-contre.

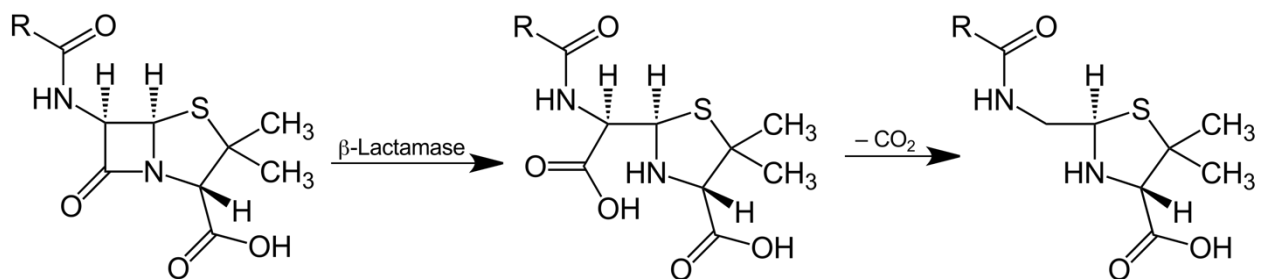
Tableau 1 : Classification des entérobactéries « à l'état sauvage »

Groupe de β -lactamines	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Principaux genres d'entérobactéries rencontrées en milieu hospitalier.	<i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i>	<i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter koseri</i>	<i>Enterobacter</i> <i>Serratia</i> <i>Morganella</i> <i>Providencia</i> <i>Citrobacter freundii</i>	<i>Yersinia</i>
Aminopénicillines	S	R	R	R
Carboxypénicillines	S	R	S	R
Urédopénicillines	S	I/R	S	I/R
C1G	S	S	R	R
C3G	S	S	S	S
Carbapénèmes	S	S	S	S
Mécanismes de résistances	Absence de β -lactamase	Pénicillinase à bas niveau	Céphalosporinase à bas niveau	Pénicillinase + céphalosporinase

Il existe trois grands mécanismes de résistance aux antibiotiques : la modification de la cible, le défaut de pénétration et enfin, le plus fréquent pour les entérobactéries et que nous détaillerons en suivant, la modification enzymatique.

Les bêta-lactamases sont une famille d'enzymes responsables de la résistance de certaines bactéries vis-à-vis de certaines antibiotiques bêta-lactamines. Ces derniers partagent un élément commun dans leur structure moléculaire, le bêta-lactame, un cycle central à 3 atomes de carbone et un d'azote. Les bêta-lactamases hydrolysent ce cycle, désactivant les propriétés antibiotiques de la molécule.

Figure 2 : Hydrolyse de la pénicilline par bêta-lactamase



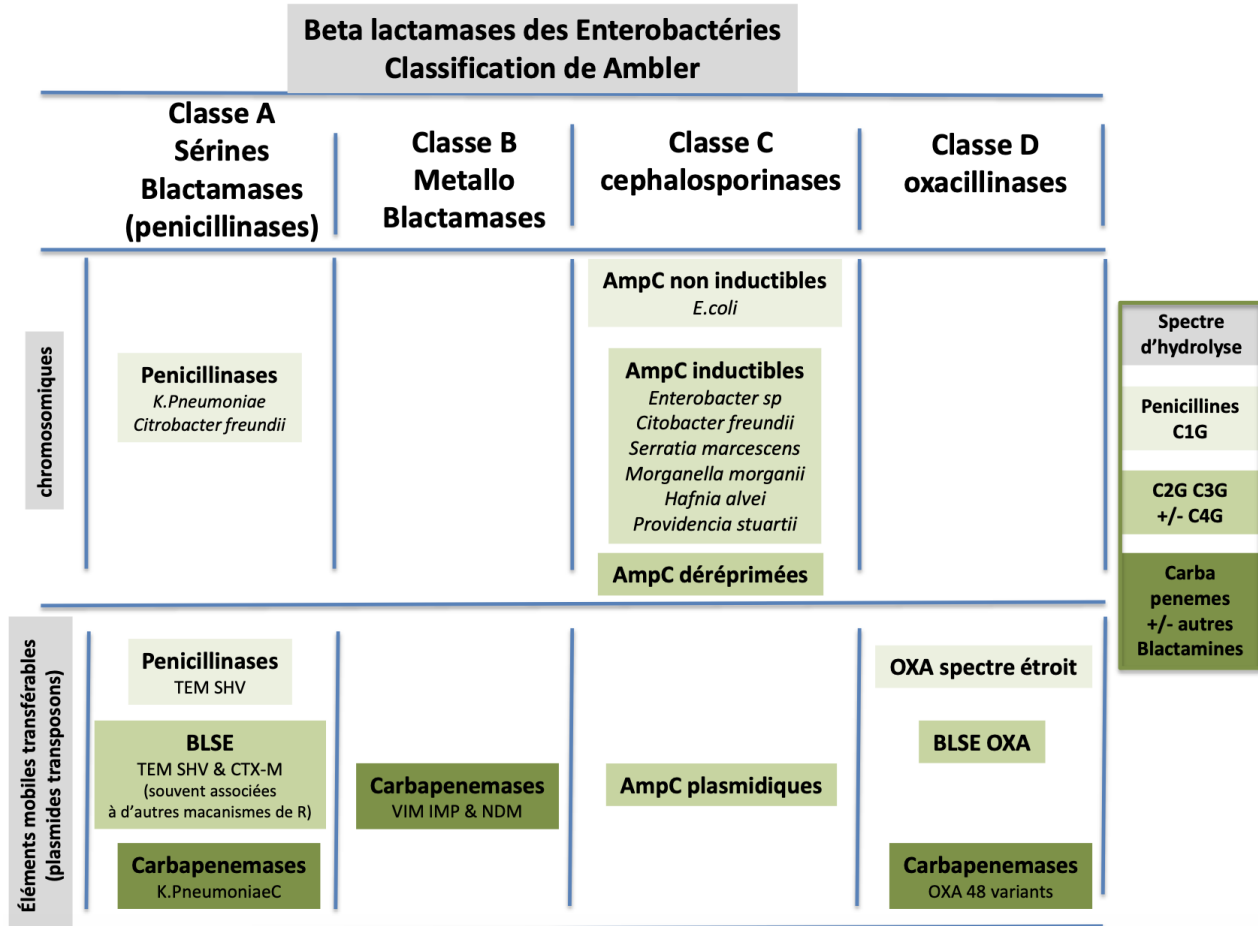
La première bêta-lactamase, TEM, est découverte dans les années 60 en Grèce. Elle hydrolyse l'ampicilline et les céphalosporines de première génération et est transmise par un plasmide chez *Escherichia coli*. Rapidement les bêta-lactamases se sont mondialement diffusées. Par la suite, de nombreux antibiotiques bêta-lactamines ont été développés et leur utilisation à large échelle a entraîné le développement de nouvelles bêta-lactamases neutralisant ces nouveaux antibiotiques, un vrai cercle vicieux (4-5).

Les BLSE sont pour la première fois isolées dans les années 80 peu de temps après l'introduction des céphalosporines de 3^{ème} génération. La majorité des BLSE sont le résultat de mutations génétiques de bêta-lactamases naturelles, en particulier de TEM-1, TEM-2 et SHV-1. A partir de 1995, les BLSE de type CTX-M (Cefotaximase de Munich) ont massivement émergé chez les entérobactéries, en particulier chez les souches communautaires d'*E.Coli* (4 ; 6) et ont rapidement diffusé dans les hôpitaux. La pandémie actuelle des entérobactéries productrices de CTX-M semble favorisée par la localisation des gènes codant ces enzymes sur des plasmides à fort potentiel épidémique (transfert horizontal par conjugaison plasmidique) (7-8). La présence de BLSE est fréquemment associée à la résistance à d'autres classes d'antibiotiques, notamment les aminosides et les fluoroquinolones : ces co-résistances sont le plus souvent codées par des gènes présents sur le même plasmide que celui de la BLSE (3).

En parallèle de la diffusion des BLSE, la consommation de carbapénèmes a augmenté (9). Au début des années 2000 sont apparus en France les premiers cas d'infection à entérobactéries productrices de carbapénémases (10). Non seulement ces enzymes sont responsables d'une diminution de sensibilité à l'ensemble des bêta-lactamines, mais il s'y associe fréquemment d'autres mécanismes de résistance touchant la plupart des familles d'antibiotiques. Ainsi les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) possèdent un caractère hautement résistant aux antibiotiques, elles peuvent être responsables d'infections difficiles à traiter et à l'origine d'impasses thérapeutiques.

Pour résumer, la classification d'Ambler sépare les bêta-lactamases en quatre classes, détaillées dans le schéma suivant. En ce qui nous concerne, la majorité des BLSE sont des bêta-lactamase de classe A, bien qu'il existe des oxacillinases BLSE (classe D).

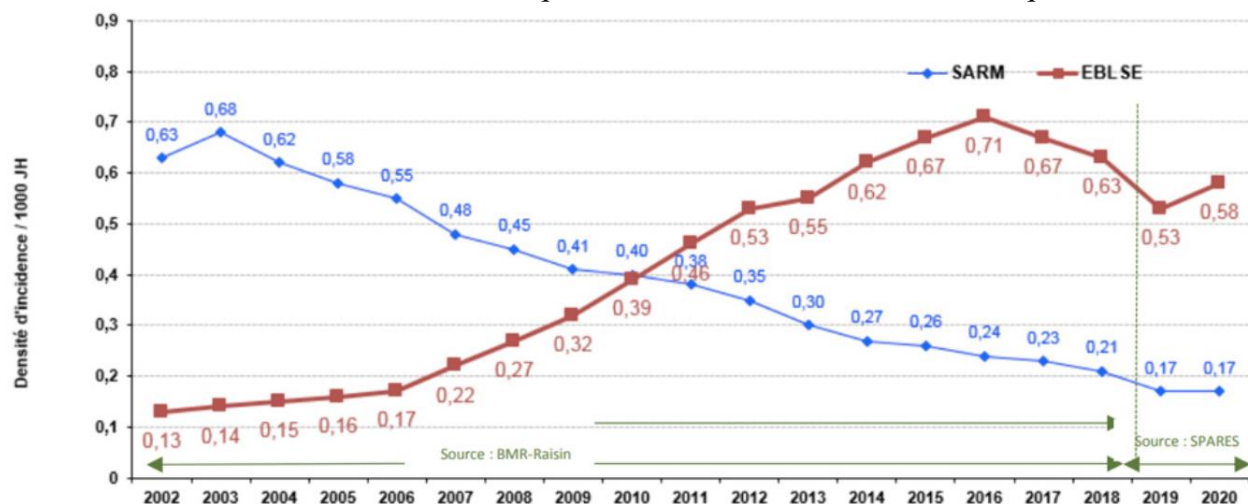
Figure 3 : Classification d'Amber



B - Épidémiologie :

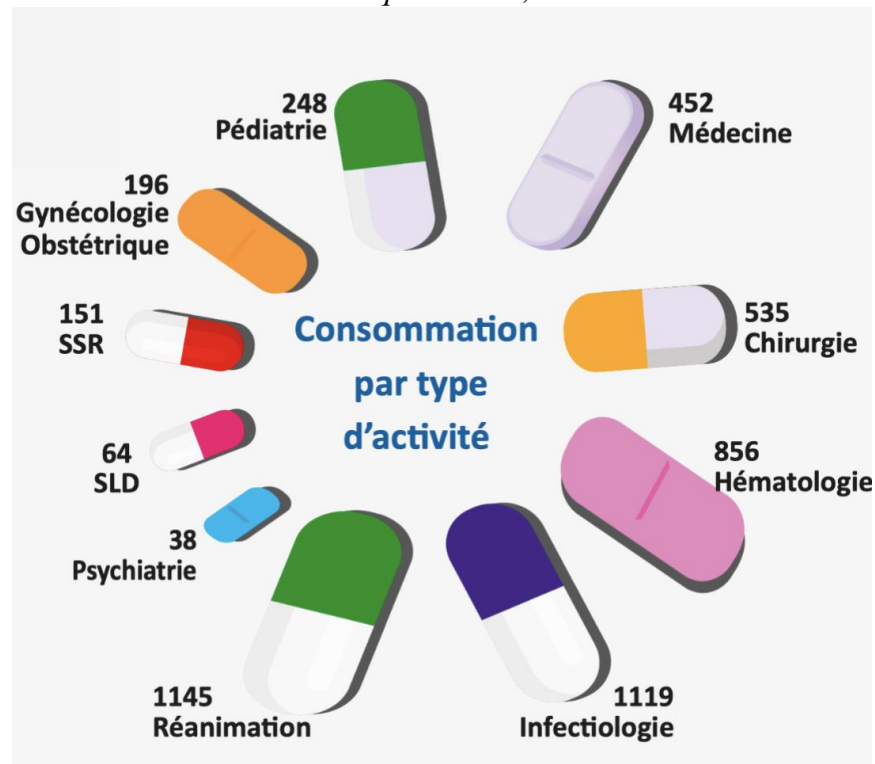
Les données du réseau BMR-Raisin (11) révèlent une augmentation de l'incidence des infections à EBLSE jusqu'en 2016. Néanmoins, la tendance actuelle semble à la décroissance. Les densités d'incidence, toujours selon ces données (avec une participation de plus de 1000 établissements de santé représentant près de 2/3 des lits d'hospitalisation en France) sont mesurées à 0,63/1000 journées d'hospitalisation (JH) en 2018 pour les EBLSE (contre 0,13/1000 JH en 2002).

Figure 4 : Densités d'incidence des SARM et EBLSE pour 1000 journées d'hospitalisation entre 2002 et 2020, données Santé Publique France « Résistance aux antibiotiques » 2021



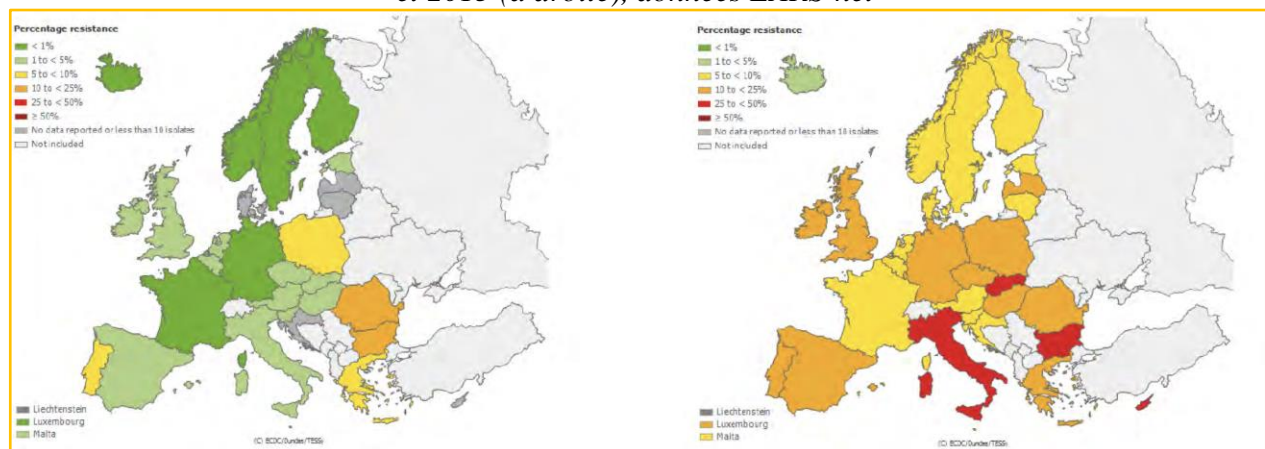
Le type de service le plus impacté est la réanimation, avec des densités d'incidence quasiment quadruplées pour les EBLSE. Ceci est probablement lié à une consommation d'antibiotiques 2 fois supérieure en réanimation qu'en secteur médico-chirurgical comme illustré ci-dessous (9) et à l'invasivité des soins (cathéters vasculaires, sondage urinaire, ventilation invasive...).

Figure 5 : Consommation des antibiotiques en 2020 en France dans 1752 établissements, selon le type d'activité, mesurée en doses définies journalières pour 1000 journées d'hospitalisation, données Santé Publique France, Mission SPARES.



Les données européennes, fournies par l'EARS-net, abondent dans le même sens avec une augmentation rapide de l'incidence des infections à E.Coli résistant aux C3G (dont >85% BLSE) en à peine une décennie, comme illustré ci-dessous.

Figure 6 – Proportion d'E. Coli avec résistance aux C3G par pays européen en 2002 (à gauche) et 2013 (à droite), données EARS-net



Pilmis et al (12) confirment la surreprésentation des EBLSE en réanimation en France, avec une colonisation de 21,7% des patients. De manière intéressante, la durée de séjour hospitalière préalable à la réalisation de l'écouvillon n'était pas associée à la prévalence de la colonisation à EBLSE, ce qui peut suggérer une acquisition communautaire prépondérante. Les habitants parisiens sont par ailleurs plus à risque d'être colonisés à EBLSE, possiblement du fait des flux migratoires plus importants dans cette région.

La colonisation à EBLSE a également été évaluée dans la population générale, avec une méta-analyse (13) publiée en 2016 retrouvant une prévalence à 4% en Europe du Nord. A titre de comparaison, dans le même travail, la colonisation des individus sains en Asie est estimée à 46%, en Afrique à 15% et en Amérique (Nord et Sud confondus) à 2%. Les facteurs de risque retrouvés dans ce travail sont les voyages internationaux et l'usage d'une antibiothérapie dans les 4 ou 12 derniers mois. Ce différentiel entre les pays peut s'expliquer par des consommations antibiotiques différentes. En effet Van Boeckel et al (14) retrouvent une augmentation conséquente de la consommation antibiotique au Brésil, Chine, Russie, Inde et Afrique du Sud, ces derniers étant responsables de 76% de la hausse de la consommation des antibiotiques tous pays analysés confondus.

Les principaux germes responsables d'une infection à EBLSE sont E.Coli, K.pneumoniae et E.Cloacae, leur répartition est illustrée-ci-dessous. La grande majorité des souches d'EBLSE sont isolées dans des prélèvements urinaires (11).

Figure 7 : Répartition des souches d'EBLSE selon l'espèce d'entérobactérie (source BMR Raisin 2018, analyse Spares)

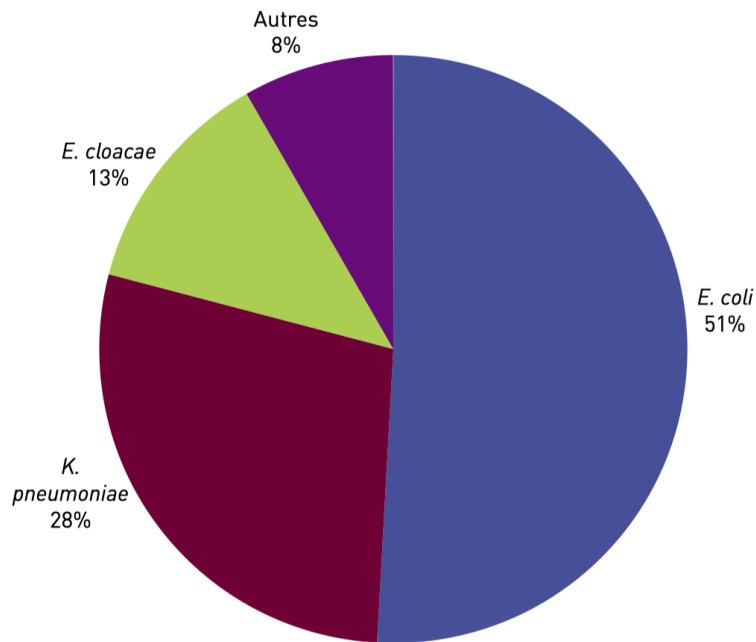
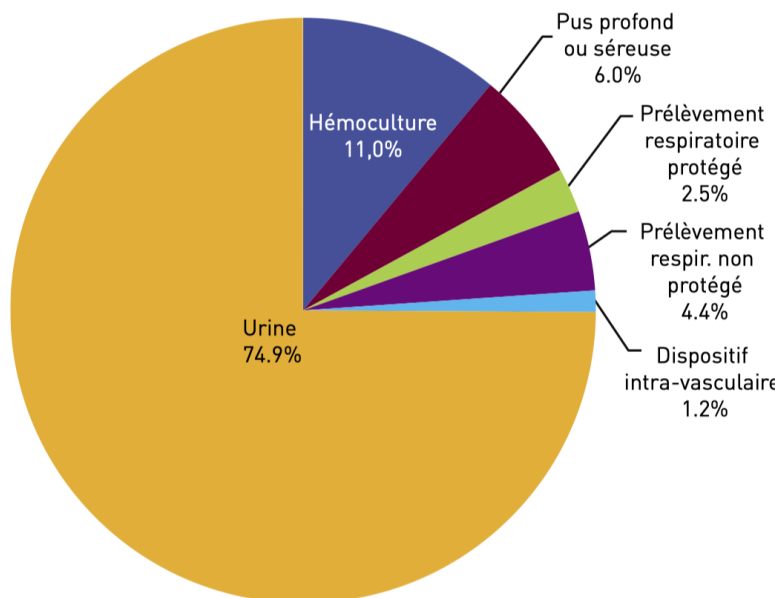


Figure 8 : Répartition des souches d'EBLSE par type de prélèvement (source BMR Raisin 2018, analyse Spares)



Les facteurs de risque d'une colonisation (présence d'une BLSE, le plus souvent dans le tube digestif, sans manifestation clinique) ou d'infection à EBLSE, sont une hospitalisation de longue durée, un séjour en réanimation de longue durée, la sévérité de la maladie, l'usage de cathéters artériel ou central, un sondage urinaire, une ventilation mécanique invasive, l'hémodialyse, une urgence chirurgicale abdominale et, le plus important, l'utilisation préalable d'antibiotiques dans les 30 jours précédents (notamment fluoroquinolones et céphalosporines de 3ème génération) (15). D'autres études, réalisées en réanimation, retrouvent en plus l'hospitalisation à l'étranger, une chirurgie récente ou un transfert depuis une autre réanimation (16). L'âge supérieur à 60 ans, un antécédent de cirrhose, une infection de moins d'un an à EBLSE et une pathologie chronique de l'arbre urinaire sont des facteurs de risque d'infection à EBLSE chez les patients colonisés (17).

C - Impact médico-économique des BLSE

La maîtrise de l'émergence et de la diffusion des BMR est une priorité de santé publique car les enjeux sont majeurs en termes de morbimortalité pour les patients et de coûts pour la société.

L'étude Burden BMR (18) menée par Santé Publique France a estimé pour la première fois la morbidité et la mortalité des infections à BMR. Ces dernières étaient responsables de 157 000 infections en 2012. La mortalité attribuable aux BMR était d'environ 8% (12 500 décès) avec 25% attribuable aux entérobactéries résistantes aux C3G (en grande majorité des EBLSE).

Une étude de De Kraker en 2011 réalisée sur deux cohortes appariées de patients (19) a mis en évidence que la mortalité à 30 jours associée aux bactériémies à E. Coli BLSE était 2,5 fois supérieure à celle associée aux bactériémies à souches sensibles. D'autres travaux aboutissent à des conclusions similaires (20-22).

Les patients colonisés et non-infectés à EBLSE ont une durée de séjour en réanimation allongée et sont plus souvent traités par carbapénèmes que les patients non colonisés (23). L'infection à EBLSE parmi les colonisés accroît de manière significative la mortalité dans cette même étude. Plusieurs éléments pour expliquer cette surmortalité ont été avancés, parmi eux

figurent une antibiothérapie probabiliste inadaptée, une virulence plus importante des EBLSE, l'émergence de résistances additionnelles, la toxicité des traitements nécessaires et les comorbidités plus importantes de ces patients (24).

D – Dépistage de la colonisation à EBLSE

Plusieurs éléments plaident en faveur du dépistage systématique des EBLSE et ont amené un certain nombre de réanimations en France à adopter cette politique.

Tout d'abord la colonisation à EBLSE est un facteur de risque majeur d'infection à EBLSE (25), avec un risque 50 fois plus important (26).

Le dépistage permet de détecter une colonisation qui serait passée inaperçue dans 69% des cas, et d'avoir une documentation à BLSE plus rapide avec un résultat rendu deux jours plus tôt en moyenne en cas de prélèvement clinique positif (27).

La documentation d'une colonisation à un BGN résistant (défini dans l'étude par une résistance à la Ceftriaxone, à la ciprofloxacine, à l'association Pipéracilline-Tazobactam ou à l'imipénème) préalable à l'épisode infectieux permet de plus d'augmenter la probabilité d'une antibiothérapie adaptée en cas de bactériémie ou de pneumopathie associée à la ventilation mécanique (28), alors qu'une antibiothérapie inadaptée ou retardée aggrave le pronostic (29-30).

Un autre argument avancé est l'épargne possible de carbapénèmes, un dépistage rectal négatif de moins d'une semaine ayant une forte valeur prédictive négative d'infection à EBLSE (31). La recherche d'une colonisation peut cependant s'avérer contreproductive pour une épargne de carbapénèmes, avec notamment une étude constatant une diminution de la consommation de cette classe d'antibiotiques après arrêt du dépistage (32).

Le dépistage systématique en cas d'épidémie installée ou récente à EBLSE est quant à lui recommandé (1) permettant de résoudre plusieurs situations d'épidémies intra-hospitalières, en association avec des mesures hygiéniques (33).

Le site rectal est à privilégier pour la recherche d'une colonisation à EBLSE, la culture est fiable et plus favorable sur le plan capacité/coût que la PCR (34). Un simple écouvillon de la marge anale ne suffit pas, les erreurs techniques sont les plus fréquentes, la formation du personnel paramédical est indispensable et la présence de matières fécales sur l'écouvillon impérative. La sensibilité de l'écouvillon est évaluée dans une étude à 78% (35), d'autres études retrouvant des sensibilités moindres possiblement par mauvaise réalisation de l'écouvillonnage.

E - Risque de transmission et précautions

Un autre intérêt avancé du dépistage systématique de la colonisation à EBLSE est la prévention de la transmission croisée.

Les mesures d'isolement recommandées sont l'isolement physique des patients colonisés ou le regroupement en cas d'épidémie, avec un staff dédié et un code alerte des patients colonisés en plus d'un lavage des mains au gel hydro-alcoolique en cas de contact avec le patient. Le port de gants et tablier ne doit pas être systématique, mais réservé aux situations citées dans le tableau ci-dessous. Le dépistage permet de renforcer l'adhésion aux précautions contacts, les soignants y faisant davantage attention (34).

Tableau 2 : Précautions d'hygiène « standards » et « complémentaires contact » recommandées par la Société Française d'Hygiène Hospitalière (Avril 2009)

Non porteurs d'EBLSE	Porteurs d'EBLSE
Précautions « standards »	Précautions complémentaires « contact »
<ul style="list-style-type: none"> - SHA +++ - Gants et tablier à usage unique si contact avec liquide biologique ou peau lésée 	<ul style="list-style-type: none"> - SHA +++ - Tablier à usage unique si soins avec contact direct - Gants à usage unique si contact avec liquide biologique ou peau lésée - Chambre seule - Signalement - Cohorting si situation épidémique

L'équipe de Lowe et al a comparé au Canada, de façon rétrospective, le taux d'isolement d'EBLSE dans un prélèvement bactériologique dans 6 centres réalisant un dépistage (systématique ou sur facteurs de risque selon les centres) contre 6 centres ne le réalisant pas. On retrouve dans les centres avec dépistage une baisse de 49% des prélèvements positifs à EBLSE à plus de 3 jours de l'admission et une diminution de 64% des bactériémies à EBLSE, alors que les taux d'isolement et de bactériémie dans les 3 premiers jours sont comparables. Cependant, il existe plusieurs limites à l'interprétation de ce résultat, les centres n'étant pas comparables (majorité de CHU dans les centres ne réalisant pas le dépistage, des précautions contact différentes et deux fois plus de chambres seules dans les centres avec dépistage), et parmi les infections à EBLSE dites acquises près de la moitié des patients était colonisée à l'entrée (36).

Une étude randomisée menée dans 13 unités de réanimation européennes (37), ne montre pas de diminution du taux d'acquisition des EBLSE après dépistage systématique accompagné de mesures d'isolement. En revanche on note une meilleure compliance à l'hygiène des mains après l'instauration du dépistage (77 vs 52%).

La transmission croisée ne semble pas être le mécanisme principal d'acquisition des EBLSE, plusieurs études allant dans ce sens (38). Concernant E.Coli, seulement 13% des colonisations à EBLSE sont acquises par transmission croisée selon Harris et al (39). Aucune transmission croisée n'est mise en évidence pendant un an dans le travail de Souverein et al (40), sous couvert de précautions standards systématiques et de mesures d'isolement uniquement en cas d'identification d'une EBLSE.

Tschudin-Sutter et al vont même jusqu'à suggérer que des précautions standard seules semblent une stratégie acceptable en réanimation en cas de colonisation à E.Coli BLSE (41). Une étude réalisée en réanimation retrouve notamment un taux de transmission croisée à EBLSE dans une même chambre sans mesure d'isolement à 1,5% (42).

La transmission croisée de K.Pneumoniae BLSE est 3,7 fois plus fréquente que pour E.Coli (43) et concerne environ 50% des acquisitions de K.Pneumoniae (44). Les taux de transmission

croisée demeurent néanmoins faibles si les précautions standard en réanimation sont respectées, avec notamment une seule transmission croisée en 6 mois sur plus de 600 patients admis dans un service de réanimation français (45).

De plus l'instauration d'un dépistage systématique ne permet pas d'éradiquer ces transmissions croisées (46-48).

Une étude canadienne (49) s'est intéressée au dépistage, entre autres, des EBLSE chez les futurs transplantés d'organes solides, sans pour autant mettre en place de mesures d'isolement si celui-ci revient positif. Elle constate un taux de colonisation à BGN multi-résistant de 24%, et une infection chez 9% des colonisés ; cependant aucune transmission croisée n'est détectée. En revanche, le coût potentiel total d'un programme de surveillance et prise en charge spécifique de ces BMR est estimé à plus de 700 000 euros, avec près de 80% de la dépense liée à l'utilisation d'une chambre seule. Néanmoins, le mécanisme de résistance prédominant des BGN isolés dans cette étude était lié à une mutation du gène AmpC, or la diffusion de cette résistance est très différente des BLSE.

En plus d'être onéreuses les précautions contact ne sont pas dénuées d'effets indésirables les patients isolés sont moins souvent examinés par les médecins séniors (50) et présentent davantage d'effets indésirables évitables (51) : moins bon contrôle glycémique et plus d'erreurs de prescriptions d'anticoagulants (52). L'isolement des patients est également responsable de conséquences psychologiques, avec davantage d'anxiété et de dépression (53-54), et pour le personnel d'une augmentation de la charge de travail (55).

F -Relation colonisation-infection à EBLSE

La colonisation à EBLSE est l'étape préalable à l'infection, cependant cette dernière ne survient pas de manière systématique chez tous les colonisés.

Le rôle du microbiote intestinal est probablement central, il est le réservoir principal de souches pathogènes, et est au cœur du phénomène de résistance des entérobactéries en hébergeant

ces bactéries résistantes qui sont sélectionnées dans un second temps par la prise d'antibiotiques diminuant la diversité bactérienne (46 ; 56).

D'autres mécanismes sont probablement associés à cette relation, liés au patient ou aux soins invasifs, bien que moins bien mis en évidence. Une étude pédiatrique, hors réanimation, retrouve comme facteurs de risque du passage de la colonisation à l'infection une antibiothérapie par bêta-lactamine et inhibiteur de bêta-lactamase ainsi que le sondage urinaire à demeure, avec une infection chez 8% des colonisés (57). Une autre étude menée cette fois-ci en réanimation retrouve comme facteurs de risque un traitement préalable par fluoroquinolones, l'ECMO, l'institutionnalisation du patient et l'absence de colonisation rectale préalable à E.Coli. Une infection est diagnostiquée chez 23% des colonisés (58).

Plusieurs travaux ont été réalisés pour évaluer la capacité du dépistage d'une colonisation à EBLSE à prédire la documentation d'une PAVM (première source d'infection nosocomiale en réanimation) au même germe.

Une première étude observationnelle retrouve une valeur prédictive positive (VPP) de la colonisation à EBLSE de seulement 6% en cas de PAVM précoce et 31% pour une PAVM tardive. La conséquence discutée par les auteurs est une surprescription d'antibiotiques large spectre, avec seulement deux patients infectés à EBLSE parmi les 14 traités par carbapénèmes. Les valeurs prédictives négatives (VPN) sont en revanche supérieures à 95% (59). Bruyère et al retrouvent une VPP à 41,5% (60). On note dans cette étude que 86% des patients traités par carbapénèmes pour une première PAVM n'étaient pas colonisés à EBLSE, remettant en cause l'intérêt du dépistage dans le cadre d'une stratégie d'épargne des carbapénèmes.

Une équipe de réanimation parisienne a donc par la suite évalué l'intérêt d'un dépistage cette fois-ci semi-quantitatif, au niveau de la gorge et du rectum. Ce dernier a permis d'améliorer la VPP (78%), cependant au détriment de la VPN (82%), sans combinaison possible permettant d'éliminer de façon fiable une PAVM à EBLSE. On note malgré tout une antibiothérapie empirique adaptée pour 78% des patients présentant une PAVM à EBLSE, contre 74% pour les autres germes (61).

Un score (basé sur l'âge, les antécédents, une antibiothérapie récente et le site d'infection) pour prédire l'infection en réanimation à EBLSE chez les patients colonisés a été proposé par une équipe parisienne et pourrait permettre une utilisation plus judicieuse des carbapénèmes en les réservant aux patients à haut risque d'infection (17).

La sensibilité de la colonisation rectale pour prédire une infection à EBLSE semble également insuffisante, 11% des bactériémies à EBLSE avaient un écouvillon rectal négatif (62). De plus ce résultat est probablement sous-estimé, la moitié des patients de l'étude n'ayant pas été dépistée. Bruyère et al, dans la même étude que citée précédemment, retrouvent que 15% des patients ayant contracté une PAVM à EBLSE avaient un dépistage de la colonisation négatif (60).

Carbonne et al rapportent une corrélation entre la durée de séjour et la colonisation respiratoire à EBLSE chez des patients ayant une colonisation rectale connue. En effet une EBLSE est retrouvée dans les voies aériennes de 34% des patients ayant une durée de séjour supérieure à 15 jours, alors que 14% des patients ayant séjourné moins de 5 jours en réanimation ont une colonisation de leur arbre respiratoire à EBLSE (63). Il en est de même pour les PAVM, elles sont plus fréquemment documentées à EBLSE lors d'un deuxième épisode, 27% contre 17% au premier épisode (16).

La colonisation digestive à EBLSE semble mieux reliée à l'infection urinaire au même germe, avec une VPP à 63%, contre 24% pour les pneumopathies dans le même travail (64).

G - Thérapeutiques :

La principale problématique des infections à EBLSE est leur traitement, avec une inefficacité de la majorité des antibiotiques utilisés habituellement. De plus, dans le milieu de la réanimation, ces germes sont régulièrement responsables d'infections extrêmement sévères pouvant engager le pronostic vital, qui plus est en cas de retard thérapeutique. C'est pourquoi les praticiens prescrivent une antibiothérapie de large spectre de façon précoce dès qu'une infection à EBLSE est suspectée.

Des recommandations formalisées d'experts ont été éditées et préconisent un traitement par carbapénèmes en cas d'infection chez un patient colonisé à EBLSE (65), a fortiori s'il présente des signes de gravité (66).

Cependant, comme vu précédemment il est très difficile de prédire à l'avance la documentation d'une infection à EBLSE, y compris en cas de colonisation. Une des conséquences est l'explosion de la consommation d'antibiotiques à large spectre. Un patient colonisé non-infecté à EBLSE est en effet quatre fois plus exposé aux carbapénèmes qu'un non-colonisé. Quant au patient infecté il y est dix fois plus exposé (23).

Or un mauvais usage des carbapénèmes peut avoir des conséquences désastreuses. Fort heureusement les entérobactéries sécrétrices de carbapénémases demeurent rares en France. Néanmoins, une étude réalisée dans une réanimation parisienne retrouve à l'admission une colonisation à bacilles gram négatif résistant aux carbapénèmes chez 6% des patients dès l'admission, et chez 56% des patients à six semaines de réanimation, avec majoritairement des *Pseudomonas Aeruginosa*. Le principal mécanisme de résistance est une perte de porine, mais on observe quatre souches dotées d'une métalloprotéase. Le facteur de risque principal mis en évidence est une exposition à l'imipenem, y compris pour des courtes durée (OR=6 pour des durées d'antibiothérapie d'un à trois jours) (67).

Plusieurs études ont évalué les alternatives au traitement par carbapénèmes des infections à EBLSE. Bien que les résultats in vitro soient séduisants (68), les études cliniques sont quant à elle plus mitigées, de qualité inégale, avec le plus souvent des effectifs faibles et des biais importants, permettant difficilement de conclure (64 ; 69-71).

Les données actuelles suggèrent les céphamycines comme traitement possible des infections urinaires documentées à EBLSE, notamment à *E.Coli* (68 ; 71). Cependant, ils ne sont pas utilisables de manière probabiliste et les données manquent pour les recommander en cas d'infections sévères ou non-urinaires.

L'association Pipéracilline-Tazobactam est probablement l'alternative la plus étudiée. Néanmoins, les valeurs des concentrations minimales inhibitrices font débat (72-73) ainsi que les schémas d'administration, qui sont extrêmement hétérogènes. Les différentes études retrouvent des résultats divergents. Son utilisation semble raisonnable dans les infections abdominales et urinaires, pour des CMI basses (74-77). L'étude MERINO, plus grand essai randomisé contrôlé réalisé sur le sujet (78), incite cependant à la prudence, ne parvenant pas à démontrer la non-infériorité de l'association P-T contre le Méropénème, bien qu'elle comporte des limites. Une surmortalité est décrite dans les bactériémies d'origine non-urinaire en cas de traitement par P-T (79). Les données sur son utilisation probabiliste sont également discordantes, la plupart des études ne retrouvant pas de différence (76-77 ; 80) alors que d'autres mettent en évidence une surmortalité (81).

Au final les carbapénèmes semblent garder une place de choix, notamment en cas d'infection sévère avec un fort inoculum. Une stratégie suggérée pour le traitement probabiliste des PAVM est de réserver les carbapénèmes aux patients colonisés à EBLSE déclarant un PAVM compliqué d'un choc septique, lors d'une deuxième PAVM, ou après échec d'une première ligne d'antibiothérapie (82 ; 83).

Une autre modalité pour diminuer la consommation de carbapénèmes serait d'arrêter le dépistage systématique d'une colonisation à EBLSE. C'est ce qu'a réalisé une réanimation dans un CHG français (32), l'arrêt de la surveillance ne modifiant pas l'incidence des infections à EBLSE ni la mortalité la durée de séjour. En revanche a été constatée une diminution significative du recours aux carbapénèmes au total et pour les infections non documentées à EBLSE. La différence de consommation est non-significative pour les infections à EBLSE. Cependant, cette étude est rétrospective, monocentrique, et concerne un centre hospitalier général avec une faible incidence des infections à EBLSE. Le résultat est donc difficile à extrapoler, davantage d'études sont nécessaires pour évaluer cette stratégie.

Un autre intérêt thérapeutique du dépistage des colonisations à EBLSE pourrait être de réaliser une décontamination. Néanmoins, son efficacité est controversée (38), elle n'est pas recommandée en pratique (84).

Nous avons donc vu que le dépistage systématique en réanimation d'une colonisation à EBLSE est non consensuel, la littérature étant divergente sur le risque de transmissions croisées, la pouvoir prédictif d'infection à EBLSE et la consommation d'antibiotiques à large spectre.

Objectif du travail de thèse

L'objectif de ce travail était de réaliser une analyse rétrospective des patients hospitalisés en réanimation médicale sur deux sites (Pellegrin et Saint-André) ayant une colonisation rectale documentée à EBLSE.

Différents paramètres ont été évalués, incluant notamment l'âge, la mortalité, la durée de ventilation, la durée de séjour, le soutien vasopresseur par amines afin de caractériser cette cohorte.

Une attention particulière a été portée au côté infectieux, avec la recherche des documentations bactériologiques réalisées durant le séjour en réanimation et le mois suivant et des antibiotiques administrés, afin de pouvoir répondre entre autres aux questions suivantes :

- Les patients recevant une antibiothérapie par carbapénèmes durant leur séjour en réanimation ont-ils un pronostic vital différent des autres ? Qu'en est-il pour les patients avec une infection documentée à EBLSE ? Et pour les patients immunodéprimés ?
- Quelle est la fréquence des infections à EBLSE chez les patients colonisés ?
- Quels sont les antibiotiques utilisés chez ces patients ?
- L'antibiothérapie empirique inadaptée est-elle associée à la mortalité en réanimation chez ces patients ?

Article original

Introduction

The spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E) is a major global public health problem. Compared to infections with third-generation cephalosporin (3GC) susceptible Enterobacteriaceae, ESBL-E infections are responsible for excess mortality, increased length of stay and increased carbapenem consumption (1-3).

Screening for ESBL-E rectal colonization, which is recommended in the event of an intra-hospital ESBL-E outbreak (4), is routinely performed by several intensive care units. ESBL-E colonization is a strong risk factor for infection in the ICU with the same germ (5) and goes unnoticed in most cases in the absence of screening (6). Another argument in favor of screening for ESBL-E colonization is the prevention of cross-transmission, however studies are contradictory on this subject (7-8), with some authors even suggesting that standard precautions are sufficient for ESBL-producing *E. coli* colonization (9).

The rate of ESBL-E infection in the colonized patient is variable in the literature, ranging from 8 to 23% (10-11). However, the positive predictive value of colonization for the documentation of ESBL-E in ventilator-associated pneumonia (VAP) is poor, leading to frequent prescription of carbapenems for ultimately undocumented ESBL-E infections (12-13). Although carbapenems are suggested for ESBL-E VAP (14), the feared consequence of excessive consumption is the emergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE). Moreover, stopping screening for colonization in an intensive care unit with a low prevalence of ESBL-E could make it possible to reduce carbapenem consumption, without any adverse impact on patients (15).

Overall, the role of screening for ESBL-E colonization in the ICU remains uncertain. In our study, we indirectly investigated whether screening could be useful to the patient by comparing mortality of ESBL-E colonized patients with sepsis treated with carbapenems to patients who did not receive carbapenems during their stay in the ICU.

Material and methods :

A – Study design

This observational, monocentric, retrospective study included patients hospitalized between January 2018 and August 2020 in the medical intensive care unit (ICU) of Bordeaux University Hospital. Data were collected via the computerized medical record.

B - Population

Patients included had to have ESBL-E colonization documented by rectal swab during their stay in the ICU. The study was performed on the two sites of the medical intensive care unit of Bordeaux University Hospital (Pellegrin, separated into two wings, and Saint-André). Patients hospitalized in the intermediate care unit at Saint-André with resuscitation criteria (vasopressor support with amines, high-flow oxygen therapy with $FiO_2 \geq 0.5$, curative non-invasive ventilation) were also considered. Patients from medical intermediate care unit at Pellegrin were not retained, having only exceptionally resuscitation criteria.

C – Data collected

Data collected (via the medical record) were patient's age at admission, hospitalization unit, date of the positive rectal swab for ESBL-E as well as the germ, SOFA score at admission, IGS2 score (not available for Saint-André's patients), reason for admission to the ICU, immunosuppression and its type, administration of antibiotic therapy in the previous six months (apart from 48 hours prior to admission), antibiotics administered and their duration, presumed source of infection, microbiological documentation during the stay in ICU and the following month, antibiograms of the germs found as well as their minimal inhibition concentrations (MIC) if indicated, duration of invasive ventilation, vasopressor administration, length of stay, antibiotic free days, documented ESBL-E infection (clinical suspicion specified in the medical record, associated with microbiological documentation), existence of a previous negative rectal swab and in-ICU mortality. All data were anonymized.

D – Primary and secondary endpoints

The primary outcome was ICU mortality according to whether or not carbapenems were administered during the stay.

Secondary endpoints were ICU mortality according to carbapenem prescription in subgroups of patients with an ESBL-E infection or an immunodeficiency. Other secondary endpoints were the effect of inappropriate empirical antibiotic therapy (the germ found was resistant at the antibiotic introduced without considering aminoglycoside if a dual therapy was introduced) at the time of the first infectious episode on ICU survival, the impact of ESBL-E infection on length of stay in ICU, duration of mechanical ventilation, mortality, vasopressor support or carbapenem administration. We also discussed the impact of immunosuppression on survival in ICU, probability of ESBL-E infection, treatment with carbapenems or inappropriate antibiotic therapy.

E – Statistical analyses

Qualitative variables were described by their mean and standard deviations or by median and interquartile range according to their distribution. Quantitative variables were described in terms of numbers and percentages.

Comparisons of categorical variables were made using a Pearson Chi-2 test, possibly with a Yates correction if the number was small.

Multivariate analysis of the primary endpoint was performed with adjustment for SOFA score and immune status.

Comparisons of quantitative variables were performed using a Student's t test if the variances were equal or a Welch's test if not.

The analyses were carried out by an independent public health physician.

Results :

A - Population

A total of 242 patients were included ; patient characteristics are reported in Table 1. ESBL-E colonization was considered acquired in the ICU if the first rectal swab during the ICU stay was negative, this concerned less than 10% of patients. More than half of the patients were administered vasopressors, it's also the case for invasive ventilation. Three quarters of the patients received antibiotic therapy on admission, in the majority of cases to treat sepsis with a pulmonary origin. Pellegrin 1 ICU was less represented, ESBL-E systematic screening has been stopped the 1st January 2019. In the cohort, approximately 15% of patients presented an ESBL-E infection during their stay and 24% of patients died in ICU.

Table 1 : Baseline demographics and characteristics of study population

	Carbapenem (n=59)	No carbapenem (n=183)
Age, years*	64.1 {15.1}	61.1 {18.0}
Men (%)	41 (69.5)	115 (62.8)
SOFA score ^{*(a)}	6.2 {3.4}	5.2 {3.4}
IGS2 score ^{*(a)}	61.8 {17.5}	58.6 {18.4}
Immune status :		
Immunocompetent (%)	33 (55.9)	123 (67.2)
Immunocompromised (%)	26 (44.1)	60 (32.7)
Hematology ^(b) (%)	13 (22.0)	17 (9.3)
Reason for ICU admission :		
Pulmonary (%)	28 (47.5)	83 (45.3)
Infectious, excluding pneumonia (%)	11 (18.7)	42 (23.0)
Neurologic (%)	9 (15.3)	25 (13.7)
Metabolic (%)	7 (11.9)	11 (6.0)
Cardiorespiratory arrest (%)	2 (3.4)	6 (3.3)
Others (%)	2 (3.4)	16 (8.7)
Hospitalization unit :		
ICU Pellegrin 1 (%)	17 (28.9)	34 (18.5)
ICU Pellegrin 2 (%)	17 (28.9)	63 (34.4)
ICU Saint-André (%)	21 (35.6)	64 (35.0)
InterCU Saint-André (%)	4 (6.8)	22 (12.0)
Recent antibiotherapy^(c)(%)	39 (66.1)	97 (53.0)
Antibiotic therapy on admission (%)	44 (74.6)	135 (73.8)
Vasopressor support^(d) (%)	37 (62.3)	88 (48.1)
Mechanical ventilation (%)	41 (69.5)	85 (46.4)
Length of stay in ICU**	13 [5.5 ; 24.5]	4 [2 ; 8]
Duration of mechanical ventilation **	6 [0 ; 20]	0 [0 ; 3]
Days without antibiotics **	0.5 [0 ; 6]	0 [0 ; 3]
ESBL-E infection in ICU (%)	22 (37.3)	13 (7.1)
« Acquired » ESBL-E colonization in ICU^(e)(%)	8 (13.6)	15 (8.2)

Abbreviations : SOFA, Sepsis-Related Organ Failure ; IGS2, “index de gravité simplifié” score ; ICU, intensive care unit ; InterCU, intermediate care unit ; ESBL-E : extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae

*Mean {standard deviation}

** Median [Interquartile range 1 ; Interquartile range 3]

(a) Scores recorded using worst values within 24 hours of admission

(b) Immunodeficiency due to a hematologic malignancy or severe congenital immune deficiency

(c) Antibiotic therapy administered within the 6 months prior to admission

(d) Patients with blood pressure maintained via infusion of norepinephrine or epinephrin

(e) Positive rectal swab during ICU stay and negative at admission

For 201 patients at least one infectious episode was suspected during the stay in ICU. In the majority of cases, the first episode of sepsis was a pulmonary infection (Table 2).

Table 2 : Suspected infectious site at first antibiotic administration during ICU stay

Presumed site of infection	(n=201)
Pulmonary (%)	129 (64.2)
Urinary (%)	22 (10.1)
Catheter (%)	13 (6.5)
Digestive (%)	10 (5.0)
Endocarditis (%)	7 (3.5)
Cutaneous (%)	5 (2.5)
Indeterminate (%)	9 (4.5)
Other (%)	6 (3.0)

More than half of the patients had received antibiotic therapy in the previous 6 months (Table 3), mainly cephalosporins or penicillins combined with a beta-lactamase inhibitor.

Table 3 : Main antibiotics administered in the previous 6 months (excluding 48 hours prior to admission) in ESBL-E infected and non-infected patients

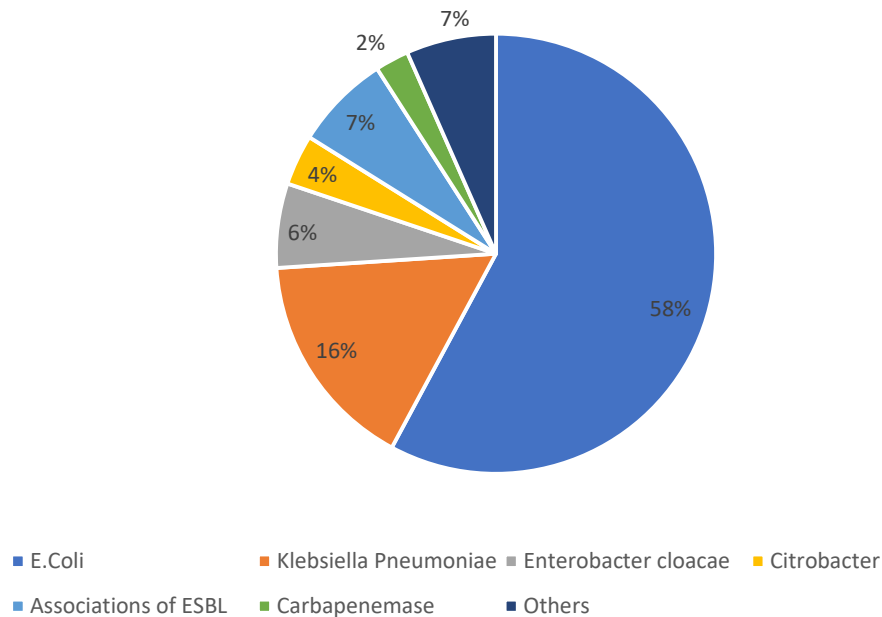
	ESBL-E infected patients (n=23)	ESBL-E non-infected patients (n=113)
Penicillin alone (%)	3 (13.0)	22 (19.5)
Penicillin and beta-lactamase inhibitor (%)	12 (52.2)	55 (48.7)
Cephalosporins (1,2 and 3rd generation) (%)	10 (43.5)	52 (46.0)
Cefepime (%)	1 (4.3)	7 (6.2)
Aminosides (%)	2 (8.7)	15 (13.3)
Anti-MRSA* (%)	5 (21.7)	23 (20.4)
Carbapenems (%)	1 (4.2)	14 (12.4)
Fluoroquinolones (%)	3 (13.0)	18 (15.9)
Macrolides	5 (21.7)	10 (8.9)
Not described (%)	1 (4.3)	5 (4.4)

** Antibiotics active on methicillin-resistant staphylococcus aureus (linezolid / vancomycine / daptomycine)*

B- Bacteriological documentation

Rectal screening for ESBL-E revealed Escherichia Coli as the main germ. Six carbapenemases were isolated, all present on admission, associated with an ESBL. Three of the six patients colonized with an CPE were patients hospitalized abroad and repatriated to France.

Figure 1 : Identification of ESBL-E isolated from rectal swabs



Of the 242 patients, 149 had a sample (excluding rectal swabs) isolating a bacterium during the ICU stay or in the month following the discharge. A total of 282 germs were isolated from these 149 patients, their distribution is shown in Table 4 (redundant samples such as positive blood cultures at a second site on the same day or at the same site the following day were not taken into account). 38% of documented VAPs were at ESBL-E, with a similar distribution for both early and late VAPs, not including the 14 undocumented VAPs (diagnosis in the medical record without a positive microbiological specimen). Thirteen patients also presented an undocumented sepsis without a specified point of call, driving to empiric antibiotic therapy. Urine samples were the most frequently positive for ESBL-E with 46% of E.CBU or pyelic urine samples documenting an ESBL-E germ. Of the six patients colonized with carbapenemases, two presented a VAP with the same germ.

Table 4: Bacteriological documentation in patients colonized with ESBL-E

	Non-ESBL germs (n=200)	ESBL germs (n=82)
Respiratory samples	85	25
Of which early VAP	7	4
late VAP	21	13
Blood cultures	43	21
Catheter cultures	11	1
Urine samples	36	31
Others*	25	4

Abbreviations : VAP, ventilator associated pneumonia ; ESBL : extended-spectrum beta-lactamase

* : bone biopsy, skin sample, ascites fluid, pleural fluid

Minimal inhibition concentrations for Piperacillin-Tazobactam combination (P-T) were reported by the laboratory for 57 antibiograms (Table 5). Antibiotic susceptibility tests without a MIC for P-T combination were not taken into account.

Table 5 : Susceptibility of isolated ESBL-E to amikacin and Piperacillin-Tazobactam

	Amikacin	Piperacillin-Tazobactam
Susceptible germs* (%)	69 (93,2)	33 (55,0)
Intermediate germs* (%)		4 (6,7)
Resistant germs* (%)	5 (6,8)	23 (38,3)

*Susceptible: MIC amikacin \leq 8 or called "susceptible", MIC Piperacillin-Tazobactam \leq 8, intermediate germs: MIC Piperacillin-Tazobactam = 16, resistant germs: MIC amikacin $>$ 8 or "resistant" and MIC Piperacillin-Tazobactam $>$ 16

Apart from ESBL-E, other potentially antibiotic resistant organisms, methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA), gram-negative bacilli (GNB) with AmpC cephalosporinase, Vancomycin-resistant enterococci (VRE) and Carbapenem-resistant Pseudomonas Aeruginosa were found in 3, 11, 1 and 6 patients respectively.

C – Antibiotherapy and impact

24% of patients received carbapenems during their stay in the ICU. Of these patients, 63% did not develop ESBL-E infection during their ICU stay. Patients treated with carbapenems did not have a statistically significant difference in mortality compared to patients who did not receive

carbapenem, either in the total population (Table 6), in patients with documented ESBL-E infection (Table 7) or in immunocompromised patients (Table 8).

Table 6 : ICU mortality according to whether or not a carbapenem was administered during the ICU stay

	Carbapenem (n=59)	No carbapenem (n=183)	p-value
Mortality, No (%)	19 (32.2)	38 (20.8)	0.07

Pearson's Chi-2 test

Table 7 : ICU mortality according to carbapenem therapy in ESBL-E-infected patients

	Carbapenem (n=22)	No carbapenem (n=13)	p-value
Mortality, No (%)	9 (40.1)	2 (15.3)	0.23

Pearson's Chi-2 test with Yates continuity correction

Table 8 : ICU mortality according to carbapenem therapy in immunocompromised patients

	Carbapenem (n=26)	No carbapenem (n=60)	p-value
Mortality, No (%)	8 (30.8)	17 (28.3)	0.819

Pearson's Chi-2 test

Multivariate analysis of the primary endpoint, with adjustment for SOFA score and immune status, also found no significant difference (Table 9).

Table 9 : ICU mortality according to carbapenem therapy, adjusted for SOFA score and immune status

	OR [95% CI]
Immunocompromised	
No (Reference)	1
Yes	1.39 [0.70; 2.70]
SOFA score	1.30 [1.18 ; 1.42]
Carbapenem during the stay	
No (Reference)	1
Yes	1.59 [0.77 ; 3.20]

Test : Multivariate analysis, generalized linear model

Among the 29 patients who received probabilistic antibiotic therapy with carbapenem during their first septic episode in the ICU, only 8 documented ESBL-E infections occurred. Despite this strategy, 10% of these patients had inadequate antibiotic therapy.

In the cohort, 201 patients received antibiotic therapy in the ICU, 179 of them on admission. Of these, 104 received dual therapy in the first line of treatment and 32 triple therapies. The nature of these antibiotics is shown in Table 10.

Table 10 : Antibiotics administered during the first septic episode in the ICU

	Number of patients treated with ... (n=201)
Piperacillin-Tazobactam (%)	86 (42.8)
Amikacin (%)	41 (20.4)
Ceftriaxone (%)	40 (19.9)
Rovamycin (%)	40 (19.9)
Meropenem (%)	24 (11.9)
Amoxicillin-clavulanic acid (%)	23 (11.4)
Linezolid (%)	19 (9.5)
Daptomycin (%)	12 (6.0)
Cefotaxime (%)	12 (6.0)
Gentamicin (%)	9 (4.5)
Imipenem (%)	5 (2.5)
Vancomycin (%)	4 (2.0)
Cefepime (%)	4 (2.0)
Others (%)	32 (15.9)

The initial antibiotic therapy was inadequate during the first infectious episode for 30 patients. The isolated germs resistant to the introduced antibiotic were for 14 patients ESBL-E, the other germs were enterococci resistant to ampicillin or vancomycin, pneumocystis, GNB with AmpC cephalosporinases or OprD2 mutation. No excess mortality was observed in case of inadequate antibiotic therapy (Table 11).

Table 11: Impact of inappropriate antibiotic therapy during the first infectious episode on ICU mortality

	Inappropriate antibiotic therapy		p-value
	Yes (n=30)	No (n=211)	
Mortality, No (%)	4 (13.3)	52 (24.6)	0.17

Pearson's Chi-2 test

D – Immune status

Of the 242 patients, 86 were considered immunocompromised. The causes of immunosuppression were: long-term oral corticosteroid therapy, HIV infection, chemotherapy, immunosuppressive treatment, sickle cell disease, hematological diseases. Among these 86 patients, there were 30 patients with hematological immunodepression, *ie* patients with hematological malignancy (lymphoma, myeloma, chronic lymphocytic leukemia, acute leukemia, myelodysplasias, myeloproliferative syndromes) or congenital immune deficiency (B-lymphocytosis, idiopathic bone marrow aplasia, severe combined immunodeficiency or severe unlabeled primary immunodeficiency).

There was no significant difference between immunocompromised and immunocompetent patients on mortality, incidence of ESBL-E infection during the ICU stay, or carbapenem prescription (Table 12).

Table 12: Comparison of several variables between immunocompromised and immunocompetent patients

	Immunocompetent (n=156)	Immuno- compromised (n=86)	p- value
ESBL-E infection in ICU stay (%)	21 (13.6)	14 (16.3)	0.56
Mortality, No (%)	32 (20.5)	25 (29.1)	0.13
Carbapenems during ICU stay (%)	33 (21.1)	26 (30.2)	0.11
Inappropriate first antibiotherapy ^(a) (%)	19 (12.2)	12 (14.0)	0.60

Test : Chi-2 de Pearson

^(a) the germ considered responsible for the infection was resistant or intermediate to the antibiotic introduced, without taking into account amikacin if a dual therapy was introduced

Concerning the patients with hematological immunodeficiency, we observed a high mortality, a high rate of ESBL-E infection and a high frequency of carbapenem use (Table 13). It can be noted that the 2 patients who had an inadequate initial antibiotic therapy discharged alive from the ICU.

Table 13: Characteristics of patients with hematological disease

	Hematological immunodeficiency (n=30)
ESBL-E infection during ICU stay (%)	7 (23.3)
Mortality, No (%)	14 (46.7)
Carbapenems during stay (%)	13 (43.3)
Inappropriate initial antibiotic therapy^(a) (%)	2 (6.7)

^(a) the germ considered responsible for the infection was resistant or intermediate to the antibiotic introduced, without taking into account amikacin if a dual therapy was introduced

E- Impact of ESBL-E infection

Of the 242 patients included, 14.5% developed an ESBL-E infection during the ICU stay, with a significant impact on morbidity but not on mortality as illustrated in Table 14.

Table 14: Comparison of several variables according to ESBL-E infection or not during the ICU stay

	ESBL-E infection (n=35)	No ESBL-E infection (n=207)	p-value
Carbapenems during stay (%)	22 (62.9)	37 (20.0)	<0.01**
Vasopressor support^(a) (%)	24 (68.6)	101 (49.5)	0.04**
Duration of ventilation *	3 [0 ; 19.5]	0.5 [0 ; 4]	0.01†
Length of stay in ICU*	12 [3.5 ; 23]	5 [2 ; 9]	0.01†
Mortality, No (%)	11 (31.4)	45 (21.8)	0.215**

^(a) Patients with blood pressure maintained by infusion of norepinephrine or epinephrin

* Data expressed as median [interquartile range 1; interquartile range 3]

† Welch's test

** Pearson's Chi2 test

Discussion

In our study, patients treated with carbapenems during their stay in the ICU did not have a different ICU survival than others. ESBL-E infection was documented in only 15% of patients, and carbapenem therapy was not associated with ICU mortality in this subgroup either.

ESBL-E infection remains an infrequent event in French intensive care units (16), although it has been increasing in recent years. In our study, which concerns only patients colonized with ESBL-E, we found an infection rate of 15%, which is relatively close to the literature (10-11). ICU mortality in our study (24%) is slightly higher than what is classically encountered in the ICU in French, around 19% in 2013 (17). This excess mortality may be explained by colonization, which is a marker of patient frailty (3) or even ESBL-E infection which is known to be a risk factor for morbimortality (2-3 ; 18-22). In this work ESBL-E infection did not modify ICU mortality, possibly due to a lack of power. The over mortality can also be explained by a significant recruitment of immunocompromised patients, representing 35% of the total cohort. Patients suffering from hematological diseases, concerning 12% of the studied population, showed an ICU mortality of 53%, which is quite close to that reported in another cohort (23).

A Slovenian team did a similar study (24), at the difference that they focused only on patients admitted to the ICU with community-acquired infections and colonized with ESBL-E on admission. They found a lower mortality in the group treated empirically with carbapenems. However, this difference disappeared in the multivariate analysis, and it was found that the non-carbapenem group was significantly older and had more respiratory and undocumented infections. Moreover, 75% of the patients in the non-carbapenem-treated group had received amoxicillin/clavulanic acid as antibiotic therapy, which is quite different from our study where the majority of antibiotic therapy was Piperacillin-Tazobactam, which covers a broader spectrum and almost the half of our ESBL-E.

It is also interesting to note that less than 10% of our patients had a negative ESBL-E swab at entry, *ie* less than 10% of patients acquired this resistance in the ICU. Furthermore, this

number is probably overestimated, as the sensitivity of the first swab can be perfectible (25). The results are quite divergent in the literature. In particular, a French study found 30% of ESBL-E colonizations acquired in the ICU (26), whereas other studies found around 12% (27-28). This may raise questions about the value of repeated screening for EBLSE colonization during an ICU stay, regardless the extra cost (15).

These patients have a high antibiotic consumption. However, antibiotic therapy is a recognized risk factor for EBLSE infection in colonized patients (10), even though in our work there did not seem to be more prior antibiotic therapy with 3GC or penicillins associated with beta-lactamase inhibitors in patients infected with ESBL-E. Nevertheless, it is difficult to limit the use of antibiotics in this population, as infections are frequent and critical. Different antibiotics have been tested in ESBL-E infections, in a carbapenem-sparing strategy. Among them we can mention Piperacillin-Tazobactam. Nonetheless, while several studies have shown encouraging results (29-33), others call for caution (34-36). Furthermore, resistance to Piperacilline-Tazobactam is very frequent and concerns about half of the ESBL-E (26). Susceptibility to amikacin is much more common (26 ; 37). Its use could therefore be justified if there are risk factors for ESBL-E infection, in combination with another antibiotic. In practice, this would require effective peak concentrations that are sometimes difficult to achieve with the first dose, and the nephrotoxicity of amikacin limits the possibilities of safe reinjections. This approach has yet to be evaluated, even though studies on the efficacy of amikacin in ESBL-E urinary tract infections tend to support its use (37).

Carbapenems are the reference antibiotics for ESBL-E infection (34-36). However, massive use may contribute to the emergence of resistance, particularly via carbapenemases. The situation is alarming in some countries (38). One of the supposed advantages of screening for ESBL-E colonization is that it can reduce the use of carbapenems, by reserving it for sepsis in patients colonized with ESBL-E. But in practice the opposite result may be obtained (15). Indeed, in our study, we can see that a majority of patients treated with carbapenems did not have an ESBL-E infection. Nevertheless, it is interesting to note that any acquisition of carbapenemase was documented in the ICU or in the month following. The use of carbapenems as performed in the units studied does not seem to lead to the acquisition of bacterial resistance. Caution must be

exercised, as the sample size considered was relatively small, the duration of follow-up not very long and, above all, there was no regular systematic screening for these carbapenemases.

Wider use of carbapenems is sometimes made in immunocompromised patients. A decrease in mortality has been described for febrile neutropenic patients infected with ESBL-E and treated with carbapenems compared to those treated with Piperacillin-Tazobactam (39). However, this overprescription was not significant in our study, nor was there any excess mortality in patients not treated with carbapenems. It is probably necessary to distinguish oncology patients from others. Indeed, Khoo's study (39) includes more than 80% of patients with hematologic malignancy, whereas our cohort of immunocompromised patients contains only 35%. A specific study to assess the value of screening for ESBL-E colonization in this particular population would probably be useful.

Surprisingly, inappropriate antibiotic therapy is not associated with excess mortality, contrary to what has been described in other studies (40). One potential explanation could be that the most severe patients are given broader spectrum antibiotics. These patients are therefore less likely to receive inappropriate antibiotic therapy even though their prognosis is worse than others. Nevertheless, other studies in the literature do not find any excess mortality in the case of inappropriate empirical antibiotic therapy (41-42). In contrast, mortality increased in the absence of appropriate antibiotic therapy at 72 hours (42). These studies therefore suggest that it is more important to adapt the antibiotic therapy after identification of the germ than the empirical one. However, they do not only focus on patients admitted to the ICU with life-threatening infections, it is difficult to extrapolate their results.

There are several limitations in our study that should be mentioned. The main one is secondary to the retrospective nature of the study, as patients treated with carbapenems are potentially more comorbid, have more organ failure on admission and longer stay in ICU making it difficult to assess the impact of carbapenems on ICU survival, despite adjustment for SOFA score and immune status. Another limitation is the small number of patients, especially those infected with ESBL-E, which could lead to a lack of power in our statistical analyses. Another limiting factor is the method of data collection, based on medical records with a possible

reporting bias. Finally, this study includes four different units, with distinct teams of physicians, and therefore a management of anti-infectious therapies specific to each, making the total cohort inhomogeneous.

It is difficult to conclude on the relevance of screening for ESBL-E colonization in ICU patients, especially because of the lack of a clear therapeutic strategy to be applied in case of colonization. Screening would become very relevant if it were possible to effectively predict which patients would develop an ESBL-E infection. Several scores have been published for this purpose, but their performance is questionable, and above all, their external validity is doubtful (43-45). An innovative approach has recently been proposed using machine learning (46), but it remains to be validated by further studies. Finally, with the advent of rapid tests for ESBL-E (47-48), screening for rectal colonization could become obsolete. If we manage to document ESBL-E early in a bacteriological sample taken directly at the infected site, we could quickly adapt the antibiotic strategy (in the first hours of septic episode), without loss of chance for the patient or overprescription of broad-spectrum antibiotics.

Conclusion

Patients who received carbapenem therapy during the ICU stay did not have different ICU mortality than others. Nevertheless, there are limitations to our work and further prospective studies are needed to confirm these findings.

References

1. De Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Grundmann H. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Feb;66(2):398-407.
2. Colomb-Cotinat M, Lacoste J, Brun-Buisson C, Jarlier V, Coignard B, Vaux S. Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, 2012. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2016;5:56.
3. Barbier F, Pommier C, Essaïed W, Garrouste-Orgeas M, Schwebel C, Ruckly S, et al. Colonization and infection with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure? *J Antimicrob Chemother.* avr 2016;71(4):1088-97.
4. Merrer J, Carbonne A. Recommandations nationales pour la prévention de la transmission croisée : quoi de neuf pour la pratique quotidienne en réanimation ? *Réanimation.* juin 2010;19(4):361-5
5. 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. *Critical Care Medicine.* 2017 Apr;45(4):705–14.
6. Harris AD, Nemoy L, Johnson JA, Martin-Carnahan A, Smith DL, Standiford H, et al. Co-Carriage Rates of Vancomycin-Resistant *Enterococcus* and Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Bacteria Among a Cohort of Intensive Care Unit Patients: Implications for an Active Surveillance Program. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004 Feb;25(2):105–8.
7. Lowe CF, Katz K, McGeer AJ, Muller MP, for the Toronto ESBL Working Group. Efficacy of Admission Screening for Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing Enterobacteriaceae. Kluytmans J, editor. *PLoS ONE.* 2013 Apr 26;8(4):e62678.
8. Derde LPG, Cooper BS, Goossens H, Malhotra-Kumar S, Willems RJL, Gniadkowski M, et al. Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. *The Lancet Infectious Diseases.* 2014 Jan;14(1):31–9.
9. Tschudin-Sutter S, Lucet J-C, Mutters NT, Tacconelli E, Zahar JR, Harbarth S. Contact Precautions for Preventing Nosocomial Transmission of Extended-Spectrum β Lactamase–Producing *Escherichia coli*: A Point/Counterpoint Review. *Clinical Infectious Diseases.* 2017 Jul 15;65(2):342–7.
10. Goulenok T, Ferroni A, Bille E, Lécuyer H, Join-Lambert O, Descamps P, et al. Risk factors for developing ESBL *E. coli*: can clinicians predict infection in patients with prior colonization? *Journal of Hospital Infection.* 2013 Aug;84(4):294–9.
11. 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.* 2014 Aug;42(4):743
12. Carbonne H, Le Dorze M, Amarsy R, Mateo J, Payen D. Intérêt en réanimation de la surveillance de la colonisation digestive pour prédire la présence d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu dans les prélèvements respiratoires. *Anesthésie & Réanimation.* 2015 Sep;1:A220–1.

13. Bruyère R, Vigneron C, Bador J, Aho S, Toitot A, Quenot J-P, et al. Significance of Prior Digestive Colonization With Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia*: Critical Care Medicine. 2016 Apr;44(4):699–706.
14. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauter S, Gibot S, et al. Pneumonies associées aux soins de réanimation. Anesthésie & Réanimation. 2018 Sep;4(5):421–41.
15. Jalalzai W, Boutrot M, Guinard J, Guigon A, Bret L, Poisson D-M, et al. Cessation of screening for intestinal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in a low-endemicity intensive care unit with universal contact precautions. Clinical Microbiology and Infection. 2018 Apr;24(4):429.e7-429.e12.
16. Mission Spares. Bactéries multirésistantes en établissements de santé en 2018 Mission nationale Spares, novembre 2019. Données 2018 du réseau BMR-Raisin.
17. Lindecker-Cournil V, Atramont A, Rudant J, Tajahmady A, Drewniak N, Fouard A, et al. Mortalité après un séjour en réanimation en France en 2013—Étude à partir des bases de données médico-administratives. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. 2019 Mar;67:S98–9.
18. De Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Grundmann H. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to Escherichia coli resistant to third-generation cephalosporins. J Antimicrob Chemother. 2011 Feb;66(2):398-407.
19. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing E. coli compared to non-ESBL producing E. coli. J Infect. 2007 Sep;55(3):254-9.
20. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended- spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2007 Nov;60(5):913-20.
21. Marchaim D, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, Maor Y, Rahav G, et al. National Multicenter Study of Predictors and Outcomes of Bacteremia upon Hospital Admission Caused by Enterobacteriaceae Producing Extended-Spectrum β -Lactamases. AAC. déc 2010;54(12):5099-104.
22. Barbier F, Lisboa T, Nseir S. « Understanding Why Resistant Bacteria Are Associated with Higher Mortality in ICU Patients ». *Intensive Care Medicine* 42, n° 12 (décembre 2016): 2066-69.
23. Azoulay É, Thiéry G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A, et al. The Prognosis of Acute Respiratory Failure in Critically Ill Cancer Patients. Medicine. 2004 Nov;83(6):360–70
24. Stupica D, Lusa L, Klevišar MN, Terzić S, Pirš M, Premru MM, et al. Should we consider faecal colonisation with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in empirical therapy of community-onset sepsis? International Journal of Antimicrobial Agents. 2017 Oct;50(4):564–71.

25. Snyder GM, D'Agata EMC. Diagnostic accuracy of surveillance cultures to detect gastrointestinal colonization with multidrug-resistant gram-negative bacteria. *American Journal of Infection Control*. 2012 Jun;40(5):474–6.
26. Massart N, Camus C, Benezit F, Moriconi M, Fillatre P, Le Tulzo Y. Incidence and risk factors for acquired colonization and infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacilli: a retrospective analysis in three ICUs with low multidrug resistance rate. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 May;39(5):889–95.
27. Repessé X, Artiguenave M, Paktorik-Papine S, Espinasse F, Dinh A, Charron C, et al. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in an intensive care unit with no single rooms. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):73.
28. Kim J, Lee JY, Kim SI, Song W, Kim J-S, Jung S, et al. Rates of Fecal Transmission of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing and Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Among Patients in Intensive Care Units in Korea. *Ann Lab Med*. 2014 Jan 1;34(1):20–5.
29. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Retamar P, Picon E, Pascual A, the Extended-Spectrum Beta-Lactamases-Red Espanola de Investigacion en Patologia Infecciosa/Grupo de Estudio de Infeccion Hospitalaria Group. -Lactam/ -Lactam Inhibitor Combinations for the Treatment of Bacteremia Due to Extended-Spectrum -Lactamase-Producing *Escherichia coli*: A Post Hoc Analysis of Prospective Cohorts. *Clinical Infectious Diseases*. 2012 Jan 15;54(2):167–74.
30. Gutiérrez-Gutiérrez B, Pérez-Galera S, Salamanca E, de Cueto M, Calbo E, Almirante B, et al. A Multinational, Preregistered Cohort Study of β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Jul;60(7):4159–69.
31. Ng TM, Khong WX, Harris PNA, De PP, Chow A, Tambyah PA, et al. Empiric Piperacillin-Tazobactam versus Carbapenems in the Treatment of Bacteraemia Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. Conly J, editor. *PLoS ONE*. 2016 Apr 22;11(4):e0153696.
32. Kang C-I, Park SY, Chung DR, Peck KR, Song J-H. Piperacillin-tazobactam as an initial empirical therapy of bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Infection*. 2012 May;64(5):533–4.
33. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012 Dec 1;67(12):2793–803.
34. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Sep 11;320(10):984.

35. Ofer-Friedman H, Shefler C, Sharma S, Tirosh A, Tal-Jasper R, Kandipalli D, et al. Carbapenems Versus Piperacillin-Tazobactam for Bloodstream Infections of Nonurinary Source Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015 Aug;36(8):981–5.
36. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, et al. Carbapenem Therapy Is Associated With Improved Survival Compared With Piperacillin-Tazobactam for Patients With Extended-Spectrum β -Lactamase Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*. 2015 Jan 13;civ003.
37. Madhi F, Jung C, Timsit S, Levy C, Biscardi S, Lorrot M, et al. Febrile urinary-tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: A French prospective multicenter study. Huang Y-C, editor. *PLoS ONE*. 2018 Jan 25;13(1):e0190910.
38. Mittal G, Gaiind R, Kumar D, Kaushik G, Gupta KB, Verma PK, et al. Risk factors for fecal carriage of carbapenemase producing Enterobacteriaceae among intensive care unit patients from a tertiary care center in India. *BMC Microbiol*. 2016 Dec;16(1):138.
39. Khoo AL, Zhao YJ, Teng M, Ying D, Jin J, Chee YL, et al. Evaluation of a risk-guided strategy for empirical carbapenem use in febrile neutropenia. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2018 Sep;52(3):350–7.
40. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of Mortality in Patients with Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* : Importance of Inadequate Initial Antimicrobial Treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Jun;51(6):1987–94.
41. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum β - Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* : Risk Factors for Mortality and Treatment Outcome, with Special Emphasis on Antimicrobial Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Dec;48(12):4574–81.
42. Frakking FNJ, Rottier WC, Dorigo-Zetsma JW, van Hattem JM, van Hees BC, Kluytmans JAJW, et al. Appropriateness of Empirical Treatment and Outcome in Bacteremia Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jul;57(7):3092–9.
43. Razazi K, Rosman J, Phan A-D, Carreaux G, Decousser J-W, Woerther PL, et al. Quantifying risk of disease due to extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae in patients who are colonized at ICU admission. *Journal of Infection*. 2020 May;80(5):504–10.
44. García-Tello A, Gimbernat H, Redondo C, Meilán E, Arana DM, Cacho J, et al. Prediction of infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: development of a clinical decision-making nomogram. *Scandinavian Journal of Urology*. 2018 Jan 2;52(1):70–5.

45. Liu, H., Qiu, S., Chen, M. *et al.* A clinical prediction tool for extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae urinary tract infection. *BMC Infect Dis* **22**, 50. 2022 Jan.
46. Lee ALH, To CCK, Lee ALS, Chan RCK, Wong JSH, Wong CW, et al. Deep learning model for prediction of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production in community-onset Enterobacteriaceae bacteraemia from a high ESBL prevalence multi-centre cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 May;40(5):1049–61.
47. Renvoisé A, Decré D, Amarsy-Guerle R, et al. Evaluation of the β Lacta test, a rapid test detecting resistance to third-generation cephalosporins in clinical strains of Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol*. 2013 Dec; 51(12): 4012–4017
48. Demord A, Poirel L, D'Emidio F, Pomponio S, Nordmann P. Rapid ESBL NP Test for Rapid Detection of Expanded-Spectrum β -Lactamase Producers in Enterobacterales. *Microb Drug Resist*. 2021 Aug;27(8):1131-1135.

Discussion

Dans notre étude les patients traités par carbapénèmes durant le séjour en réanimation n'avaient pas une survie en réanimation différente des autres. Une infection à EBLSE était documentée pour seulement 15% des patients, l'antibiothérapie par carbapénèmes n'était pas non plus associée à la mortalité en réanimation dans ce sous-groupe.

L'infection à EBLSE reste un évènement peu fréquent dans les réanimations françaises (11) bien qu'en hausse ces dernières années. Dans notre étude, qui concerne uniquement des patients colonisés à EBLSE, nous retrouvons un taux d'infection à 15% ce qui est relativement proche de la littérature. Cette dernière retrouve en effet des taux allant de 4 à 23% (57-58 ; 85). Cette variabilité peut s'expliquer en grande partie par le recrutement des patients, la méthodologie des études étant très différente.

La population étudiée est une population ayant des critères de réanimation, plus de la moitié des patients ayant nécessité une ventilation mécanique. Il en est de même pour le support vasopresseur par noradrénaline, ce chiffre étant de plus potentiellement sous-estimé puisque recueilli uniquement sur le courrier médical pour les patients hospitalisés à Saint-André et non sur la prescription informatisée en temps réel. La mortalité en réanimation dans notre étude (23,6%) est légèrement plus importante que ce qu'on rencontre classiquement en réanimation, de l'ordre de 19% en 2013 (86). Cette surmortalité peut s'expliquer par la colonisation, qui est un marqueur de fragilité des patients (23 ; 85), voire l'infection à EBLSE. Cette dernière est en effet connue pour être un facteur de risque de morbimortalité (18-24), bien que dans notre étude l'infection à EBLSE ne modifiait pas la survie en réanimation, possiblement par défaut de puissance. Elle allongeait néanmoins la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour en plus d'augmenter la probabilité de recevoir un support vasopresseur. Cette surmortalité peut également s'expliquer par un recrutement important de patients immunodéprimés, représentant 35% de la cohorte totale. L'unité de Saint-André est de plus spécialisée dans l'onco-réanimation, avec un nombre important de patients atteints d'hémopathies malignes. Néanmoins, l'immunodépression toutes causes confondues ne modifie pas la survie en réanimation dans notre étude ($p=0,133$), probablement par

défaut de puissance. Quant à la mortalité en réanimation des patients ayant une hémopathie, elle est de 53%, assez proche de ce qu'on retrouve dans la littérature (87).

Une équipe slovène a réalisé un travail similaire (64) en s'intéressant uniquement aux patients admis en réanimation pour des infections communautaires et colonisés à EBLSE dès l'entrée. La mortalité était moindre dans le groupe traité de façon empirique par carbapénèmes. Cependant, cette différence disparaissait dans l'analyse multivariée et on constatait que le groupe non-traité par carbapénèmes était significativement plus âgé, avait davantage d'infections respiratoires (contre urinaires pour ceux traités par carbapénèmes) et plus d'infections non documentées. De plus, 75% des patients du groupe non-traité par carbapénèmes avaient reçu comme antibiothérapie l'association amoxicilline-acide clavulanique, ce qui est assez différent de notre étude où l'antibiothérapie majoritaire était l'association Pipéracilline-Tazobactam, qui couvre un plus large spectre.

Il est également intéressant de constater que moins de 10% de nos patients avaient un écouvillon de dépistage à EBLSE négatif à l'entrée, autrement dit moins de 10% des patients ont acquis cette résistance en réanimation. Ce chiffre est de plus probablement surestimé, la sensibilité de l'écouvillon n'étant pas infaillible (35). Les résultats sont assez divergents dans la littérature. Une étude française retrouve notamment 31% des colonisations à EBLSE qui sont acquises en réanimation (85) là où d'autres études retrouvent environ 12% (88-89). Ceci peut amener à questionner sur l'intérêt de répéter le dépistage d'une colonisation à EBLSE durant le séjour en réanimation, l'acquisition extrahospitalière semblant prépondérante.

On observe chez ces patients une pression antibiotique importante, que ce soit dans les 6 mois précédant l'admission en réanimation (57% des patients), à l'admission (76%) ou durant le séjour en réanimation. L'antibiothérapie est qui plus est un facteur de risque reconnu dans la littérature d'infection à EBLSE chez les patients colonisés (57), même si dans notre travail il ne semble pas y avoir de différence d'administration préalable de C3G et pénicillines associées aux inhibiteurs de bêta-lactamase entre les infectés et non-infectés à EBLSE. Il est néanmoins difficile de limiter le recours aux antibiotiques chez cette population, les infections y étant relativement fréquentes et potentiellement fatales. Dans notre étude 201 patients se sont vus administrer une

antibiothérapie en réanimation, et on retrouvait pour 149 patients un prélèvement microbiologique (hors écouvillon rectal) positif durant le séjour en réanimation ou le mois suivant. La limite entre colonisation et infection est parfois très ténue, sans compter les sepsis non documentés, tout cela complique le travail du praticien au lit du malade pour administrer une antibiothérapie uniquement à ceux qui le nécessitent. Un potentiel axe de développement pour diminuer la consommation d'antibiotiques serait de réduire les durées d'antibiothérapie au minimum efficace. Pour cela plusieurs études citent l'intérêt du dosage de la procalcitonine, notamment dans les infections respiratoires basses (90-92).

L'association Pipéracilline-Tazobactam est régulièrement utilisée en alternative aux carbapénèmes pour les suspicions ou infections avérées à EBLSE. Dans notre travail 43% des patients ayant reçu une antibiothérapie durant le séjour en réanimation se sont vus administrer cette association lors du premier épisode septique. Néanmoins, on constate que seulement 55% des germes EBLSE pour lesquels on disposait de l'antibiogramme y étaient sensibles (si l'on considère une CMI inférieure ou égale à 8 mg/L comme seuil). Une autre étude réalisée dans 3 réanimations françaises retrouve des résultats similaires avec 53% de sensibilité à la Pipéracilline-Tazobactam pour les EBLSE (85). La sensibilité à l'amikacine est bien plus élevée (93%) dans notre étude (en considérant une CMI inférieure à 8 mg/L). Son utilisation pourrait donc se justifier, en association avec un autre antibiotique, à la phase initiale d'un sepsis s'il existe des facteurs de risque d'infection à EBLSE. Dans la littérature la sensibilité des germes à EBLSE à l'amikacine est relativement proche de celle retrouvée, entre 88 et 100% (85 ; 93). Néanmoins, cela nécessiterait en pratique des concentrations efficaces au pic parfois difficiles à atteindre à la première dose et la néphrotoxicité de l'amikacine limite les possibilités de réinjection sans risque. Cette attitude reste donc encore à évaluer, les travaux étudiant l'efficacité de l'amikacine dans les infections urinaires à EBLSE plaidant plutôt en faveur de son utilisation (93).

Les carbapénèmes sont les antibiotiques de référence en cas d'infection à EBLSE (78-81). Cependant, une utilisation massive peut contribuer à l'émergence de résistances, notamment via les carbapénémases, comme on peut le constater dans certains pays. En Inde, une étude retrouve 7% des patients de réanimation colonisés à entérobactéries productrices de carbapénémases (94). Un des intérêts supposés du dépistage des colonisations à EBLSE est de pouvoir diminuer le

recours aux carbapénèmes, en le réservant uniquement aux sepsis de patients colonisés à EBLSE. Néanmoins, cette stratégie peut avoir l'effet inverse, une étude réalisée dans un CHG en France (32) ayant en effet révélé que l'arrêt du dépistage des colonisations à EBLSE aboutissait à une diminution des de la consommation globale de carbapénèmes sans conséquence sur la mortalité. L'écouvillonnage rectal peut donc aboutir in fine à une surprescription de carbapénèmes, ce que l'on peut indirectement constater dans notre étude, avec 63% des patients traités par carbapénèmes qui n'avaient pas d'infection à EBLSE. Cependant, il est intéressant de constater que sur les 59 patients traités par carbapénèmes, si l'on exclue les 2 patients colonisés à l'entrée, aucune acquisition de carbapénémase n'est documentée en réanimation ou dans le mois suivant. L'usage des carbapénèmes tel que réalisé dans les unités étudiées ne semble donc pas aboutir à l'acquisition de résistances bactériennes à court terme. Il faut toutefois rester prudent, la taille de l'échantillon considéré étant relativement faible, la durée de suivi peu importante et surtout il n'y a pas eu de dépistage systématique régulier de ces carbapénémases.

Un plus large usage des carbapénèmes est parfois réalisé chez les patients immunodéprimés, ces derniers étant par définition plus vulnérables aux infections, une antibiothérapie inadaptée pourrait être fatale au patient. Une étude retrouve en effet une diminution de la mortalité pour les patients neutropéniques fébriles infectés à EBLSE et traités par carbapénèmes versus Pipéracilline-Tazobactam (95). Cette surprescription n'est cependant pas significative dans notre étude et on ne constate pas non plus de différence significative sur le risque d'antibiothérapie inadaptée lors du premier épisode septique. On n'observe pas non plus davantage d'infections à EBLSE chez les immunodéprimés comparativement aux immunocompétents. Enfin, l'antibiothérapie par carbapénèmes n'est pas associée à la survie dans le sous-groupe des patients immunodéprimés. Le dépistage spécifique de cette population ne paraît donc pas avoir un intérêt spécifique, comparativement aux patients standards de réanimation. Il faut toutefois probablement distinguer les patients d'onco-hématologie des autres patients. En effet l'étude de Khoo and al (95) comporte plus de 80% de patients atteints d'hémopathies quand notre cohorte d'immunodéprimés n'en compte que 35%. De plus notre travail retrouve un taux d'infection semblant plus élevé chez les patients relevant d'hématologie (23% contre 16% pour les immunodéprimés toutes causes confondues). Une étude spécifique de l'intérêt du dépistage d'une colonisation à EBLSE dans cette population particulière serait probablement utile pour pouvoir évaluer sa pertinence.

De façon surprenante l'antibiothérapie inadaptée n'est pas associée à une surmortalité dans ce travail, contrairement à cette étude (96) où l'on retrouve une augmentation de la mortalité en cas d'antibiothérapie inadaptée dans les 72h pour les bactériémies à EBLSE. Une des explications potentielles pourrait résider dans le fait que dans notre travail les patients les plus graves se voient administrer des antibiotiques de plus large spectre. Ces derniers ont donc moins de risques d'avoir une antibiothérapie inadaptée alors qu'ils ont a priori un pronostic plus sombre que les autres. Néanmoins, dans la littérature on retrouve d'autres études qui ne retrouvent pas de surmortalité en cas d'antibiothérapie empirique inadaptée (97-98). En revanche la mortalité augmentait en l'absence d'antibiothérapie adaptée à 72h (98). Ces travaux suggèrent donc que plus que l'antibiothérapie empirique, c'est l'adaptation après identification du germe qui est importante. Toutefois, ces études comportent des limites et ne s'intéressent pas uniquement à des patients admis en réanimation, il est difficile d'en extrapoler leurs résultats.

Il existe plusieurs limites dans notre étude qui méritent d'être mentionnées. La principale tient de son caractère rétrospectif, les patients traités par carbapénèmes sont potentiellement plus comorbides, présentent davantage de défaillances d'organes à l'admission, ou les reçoivent après plusieurs sepsis rendant difficile l'évaluation de l'impact des carbapénèmes sur la survie en réanimation, et ce malgré l'ajustement sur le score SOFA et le statut immunitaire. Une autre limite est le faible effectif, en particulier concernant les patients infectés à EBLSE, seulement au nombre de 35, ce qui pourrait aboutir à un manque de puissance de nos analyses statistiques. Un autre facteur limitant est le mode de recueil des données, basé sur le courrier médical (en dehors des documentations bactériologiques) avec un biais de déclaration possible notamment pour les diagnostics d'infection à EBLSE et les antibiothérapies préalables au séjour en réanimation. On peut également citer l'évaluation du statut immunitaire, avec une classe de patients dits immunodéprimés très différents les uns des autres. L'immunodéficience est en effet très différente entre un patient drépanocytaire, un patient sous corticothérapie au long cours et une allogreffe de moelle osseuse. Enfin cette étude regroupe quatre unités différentes, avec trois équipes de praticiens distinctes, et donc un management des anti-infectieux propre à chacune, rendant la cohorte totale inhomogène.

Il est difficile de conclure sur la pertinence du dépistage d'une colonisation à EBLSE chez les patients de réanimation. Une équipe de réanimation a tenté de répondre à la question en réalisant une étude avant/après arrêt du dépistage, néanmoins, la grande majorité des patients de cette étude n'étaient pas colonisés à EBLSE, ce qui peut masquer une éventuelle surmortalité chez les patients colonisés (32). Selon nous une façon d'évaluer si la connaissance d'une colonisation à EBLSE améliore la prise en charge des patients en réanimation serait de réaliser une étude randomisée avec uniquement des patients colonisés à EBLSE et de masquer pour un bras le résultat de l'écouvillon à l'équipe médicale en charge du patient. On pourrait dès lors évaluer la mortalité dans chaque groupe. Il serait également intéressant d'évaluer la consommation d'antibiotiques dans chaque groupe, et de confirmer s'il existe une surprescription de carbapénèmes lorsque le praticien a notion d'une colonisation à EBLSE, comme le suggère également cette étude (99), et si elle est inadaptée. Il faudrait également regarder s'il existe davantage de transmissions de germes BLSE entre les patients en cas de non-connaissance de la colonisation. En effet plusieurs études ne montrent pas de diminution des transmissions croisées de germes BLSE après dépistage (37), et encore moins d'éradication (46-48), et ces études sont souvent précédées de mesures pour renforcer l'adhésion aux précautions standards d'hygiène. Il serait intéressant d'évaluer cela en « vie réelle ».

Dépister les colonisés à EBLSE de manière systématique deviendrait très pertinent s'il était possible de prédire avec efficacité les patients qui s'y infecteraient. Razazi et al ont mis au point un score de prédiction d'infection à EBLSE chez les patients colonisés en réanimation à l'entrée, autour de 5 items (17). Si la VPN est très bonne en cas de score faible, la capacité à prédire une infection à EBLSE est nettement moins bonne, seulement 49% des patients avec un score élevé sont infectés. Deux autres équipes, espagnole (100) et chinoise (101) ont également mis au point des scores afin de prédire la documentation à EBLSE en cas d'infection urinaire chez un patient hospitalisé ou étant passé par les urgences. Leurs scores permettaient de faire mieux que le hasard et pourraient permettre de guider l'attitude des cliniciens. Néanmoins, le problème de ces scores est qu'ils ne sont valables que dans les centres où ils sont réalisés. En effet chaque réanimation possède une écologie bactérienne différente, un recrutement de patients à part. Il paraît illusoire de produire un score de prédiction ayant une bonne validité externe, pouvant être utilisé dans différents pays pour tous types de réanimation.

Une approche innovante a été récemment proposée en s'appuyant sur l'aide de l'informatique, en particulier du machine learning (102). L'algorithme faisait mieux que la régression logistique multivariée classique pour prédire la documentation d'une bactériémie communautaire à EBLSE, dans une cohorte à haute prévalence d'EBLSE (près de 25% des patients). A l'heure de l'avènement du « big data » et de l'intelligence artificielle, ces outils pourraient être extrêmement utiles pour guider le praticien dans une démarche de prescription raisonnée d'antibiotiques. En effet ils sont capables de prendre en compte énormément de données, et semblent plus précis que le sens clinique du praticien. Il faudrait néanmoins veiller à ce que la population étudiée soit comparable à la population sur laquelle l'algorithme a été développé. Cette approche reste cependant à valider, les études sur le sujet sont trop peu nombreuses à l'heure actuelle.

Même en cas de score prédictif efficace il persiste à l'heure actuelle un obstacle pour les patients nécessitant une antibiothérapie à l'admission. En effet le délai de rendu d'une colonisation à EBLSE est de l'ordre de 24 à 48h, la culture étant privilégiée à l'heure actuelle, ce qui entraînerait un retard thérapeutique conséquent si l'on attend le résultat du dépistage. Des tests rapides chromogéniques ont été développés. Le principe consiste à détecter la présence d'une EBLSE par l'hydrolyse d'une céphalosporine qui produit un changement de couleur du réactif. Le β Lacta® test est un des premiers à avoir été essayé, avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 99% pour détecter la résistance à une C3G. Ce test ne permet pas de faire la différence entre une BLSE et un autre mécanisme de résistance. Par ailleurs si l'on s'intéresse uniquement aux EBLSE on remarque que la sensibilité est de 100% (103). Par la suite le Rapid ESBL NP test a été développé, et permet de détecter spécifiquement les EBLSE, avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 98% (104). Ces différentes études ont été réalisées sur des bactéries isolées à partir de prélèvements cliniques et non à partir d'un écouvillon rectal de dépistage. Les seules études de tests rapides chromogéniques réalisées sur des écouvillons rectaux ont analysé la colonisation à des EPC (105).

La recherche rapide d'une colonisation rectale à EBLSE peut également se faire via des PCR. Souverein et al (106) retrouvent une VPP à 71% et une VPN à 99,7% en comparaison à la culture. Ces PCR multiplex rapides peuvent se faire directement sur les prélèvements bactériologiques réalisés, tels que les lavages broncho-alvéolaires. Une étude prospective française

(107) retrouve une sensibilité à 90% de cette PCR pour détecter une entérobactérie avec un résultat rendu en 4 à 5 heures. Néanmoins, ne sont détectées pour les EBLSE que les CTX-M (qui sont prépondérantes en France), avec une sensibilité de seulement 63%. Cependant, s'il est possible de parfaire la technique, on pourrait imaginer que le dépistage de la colonisation rectale à EBLSE deviendrait désuet. En effet si l'on parvient à documenter de façon précoce une EBLSE dans un prélèvement bactériologique réalisé directement au niveau du site infecté on pourrait rapidement adapter la stratégie antibiotique, sans perte de chance pour le patient ni surprescription d'antibiotiques à large spectre. De plus ces PCR multiplex permettent de détecter les autres germes multi-résistants.

Les infections à EBLSE ne sont effectivement pas les seules à justifier d'une antibiothérapie par carbapénèmes. Elle peut effectivement être nécessaire pour d'autres BMR telles que les céphalosporinases AmpC, les BGN non fermentants multi-résistants etc... Exclure une infection à EBLSE ne permet pas pour autant d'exclure l'intérêt d'une antibiothérapie de large spectre. Néanmoins, si l'association Pipéracilline-Tazobactam fait moins bien que les carbapénèmes dans les infections à BGN exprimant une céphalosporinase AmpC (108), la place du Céfépime reste incertaine. En effet dans la grande majorité des cas, à l'heure actuelle, les céphalosporines de 4^{ème} génération conservent une activité bactéricide sur les BGN exprimant l'AmpC. Il peut cependant exister des variants conférant une résistance à ces antibiotiques (109). Des études cliniques considèrent le Céfépime comme une alternative raisonnable aux carbapénèmes (110), en particulier en cas de CMI ≤ 2 mg/L et en l'absence de BLSE (111). S'il se confirme que les céphalosporines de 4^{ème} génération sont une option crédible et sans danger dans les infections à céphalosporinases hyperproduites, il devient intéressant d'éliminer une colonisation à EBLSE afin de pouvoir diminuer la consommation de carbapénèmes sans risque. D'autant plus qu'en France les *Pseudomonas aeruginosa* sont plus souvent résistants aux carbapénèmes qu'à la Ceftazidime (112). La consommation de carbapénèmes semble de plus être liée aux taux de résistances des *Pseudomonas aeruginosa* à ces antibiotiques, souvent utilisés en dernier recours (113-114). L'émergence des céphalosporines AmpC à spectre étendu (ESAC) pourrait cependant devenir rapidement un frein à l'utilisation des C4G (115).

Conclusion

Dans notre étude les patients colonisés ont un taux d'infection à EBLSE de 15%. L'association Pipéracilline-Tazobactam est l'antibiothérapie utilisée la plus fréquemment, les carbapénèmes ont été utilisés dans environ un quart des cas. Les patients ayant reçu une antibiothérapie par carbapénèmes durant le séjour en réanimation n'ont pas une survie en réanimation différente de ceux n'en ayant pas bénéficié, il en est de même si l'on ne prend en compte que les patients infectés à EBLSE et les immunodéprimés. L'antibiothérapie inadaptée n'est pas non plus associée à la mortalité dans ce travail.

La gestion de l'antibiothérapie en réanimation est une problématique complexe. L'intérêt thérapeutique de dépister systématiquement une colonisation à EBLSE en réanimation n'est actuellement pas démontré. Cependant, en cas d'amélioration des scores de prédiction d'infection à EBLSE parmi les colonisés, le dépistage pourrait apporter une aide précieuse, dans le cadre d'une stratégie thérapeutique réfléchie en amont et adaptée à la flore locale. Le but final est de réserver au mieux les carbapénèmes aux patients en nécessitant, afin de prévenir les résistances, tout en traitant de façon adaptée et sans perte de chance les infections. La place et le coût de l'exploration par des tests de détection rapide des EBLSE (chromogéniques et PCR multiplex) sont par ailleurs à évaluer urgemment en réanimation, ils pourraient permettre une amélioration de la prise en charge de ces patients.

Bibliographie

1. Merrer J, Carbonne A. Recommandations nationales pour la prévention de la transmission croisée : quoi de neuf pour la pratique quotidienne en réanimation ? *Réanimation*. juin 2010;19(4):361-5
2. Vora S, Auckenthaler R. Que signifie « bêtalactamases à spectre élargi » en pratique ? *Rev Med Suisse* 2009 ; 5 : 1991-4
3. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases : A clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657-86.
4. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae : An emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159-66.
5. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century – A clinical super-challenge. *N Engl J Med* 2009;360:439-43.
6. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. 2013. Trends in Human Fecal Carriage of Extended-Spectrum -Lactamases in the Community: Toward the Globalization of CTX-M. *Clinical Microbiology Reviews* 26(4):744–58.
7. Poirel L, Naas T and Nordmann P. 2008. Genetic support of extended-spectrum b- lactamases *Clin Microbiol Infect*; 14 (Suppl. 1): 75–81
8. Canton R, Coque TM. 2006. The CTX-M β -lactamase pandemic. *Current Opinion in Microbiology* 9(5):466–75.
9. Santé Publique France. SURVEILLANCE DE LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES Réseau ATB-Raisin, France. Résultats 2017. 2019.
10. Kassis-Chikhani N, Saliba F, Carbonne A, Neuville S, Decre D, Sengelin C, et al. Extended measures for controlling an outbreak of VIM-1 producing imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a liver transplant centre in France, 2003–2004.
11. Mission Spares. Bactéries multirésistantes en établissements de santé en 2018 Mission nationale Spares, novembre 2019. Données 2018 du réseau BMR-Raisin.
12. Pilmis B, Cattoir V, Lecointe D, Limelette A, Grall I, Mizrahi A, et al. Carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in French hospitals: the PORTABLESE study. *Journal of Hospital Infection*. Mars 2018;98(3):247-52.
13. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase–Producing *Enterobacteriaceae* and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 1 août 2016;63(3):310-8.
14. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014 Aug;14(8):742–50.
15. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005;352:380-91.

16. Razazi K, Derde LPG, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, Brun-Buisson C. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* nov 2012;38(11):1769-78.
17. Razazi K, Rosman J, Phan A-D, Carreaux G, Decousser J-W, Woerther PL, et al. Quantifying risk of disease due to extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae in patients who are colonized at ICU admission. *Journal of Infection.* 2020 May;80(5):504–10.
18. Colomb-Cotin M, Lacoste J, Brun-Buisson C, Jarlier V, Coignard B, Vaux S. Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, 2012. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2016;5:56.
19. De Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Grundmann H. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Feb;66(2):398-407.
20. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *J Infect.* 2007 Sep;55(3):254-9.
21. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Nov;60(5):913-20.
22. Marchaim D, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, Maor Y, Rahav G, et al. National Multicenter Study of Predictors and Outcomes of Bacteremia upon Hospital Admission Caused by Enterobacteriaceae Producing Extended-Spectrum β -Lactamases. *AAC.* déc 2010;54(12):5099-104.
23. Barbier F, Pommier C, Essaïed W, Garrouste-Orgeas M, Schwebel C, Ruckly S, et al. Colonization and infection with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure? *J Antimicrob Chemother.* avr 2016;71(4):1088-97.
24. Barbier F, Lisboa T, Nseir S. « Understanding Why Resistant Bacteria Are Associated with Higher Mortality in ICU Patients ». *Intensive Care Medicine* 42, n° 12 (décembre 2016): 2066-69.
25. Martins IS, Pessoa-Silva CL, Nouer SA, De Araujo EGP, Ferreira ALP, Riley LW, et al. Endemic Extended-Spectrum β -Lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* at an Intensive Care Unit: Risk Factors for Colonization and Infection. *Microbial Drug Resistance.* mars 2006;12(1):50-8.
26. 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. *Critical Care Medicine.* 2017 Apr;45(4):705–14.
27. Harris AD, Nemoy L, Johnson JA, Martin-Carnahan A, Smith DL, Standiford H, et al. Co-Carriage Rates of Vancomycin-Resistant *Enterococcus* and Extended-Spectrum Beta-

- Lactamase-Producing Bacteria Among a Cohort of Intensive Care Unit Patients: Implications for an Active Surveillance Program. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004 Feb;25(2):105–8.
28. 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.* 2008 Dec;34(12):2169.
 29. 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. *Journal of Critical Care.* 2008 Mar;23(1):91–100.
 30. 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.* 2002 Jul;122(1):262–8.
 31. Haute Autorité de Santé HAS. Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2019.
 32. Jalalzai W, Boutrot M, Guinard J, Guigon A, Bret L, Poisson D-M, et al. Cessation of screening for intestinal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in a low-endemicity intensive care unit with universal contact precautions. *Clinical Microbiology and Infection.* 2018 Apr;24(4):429.e7-429.e12.
 33. Ho C, Lau A, Cimon K, Farrah K, Gardam M. Screening, Isolation, and Decolonization Strategies for Vancomycin-Resistant Enterococci or Extended Spectrum Beta-Lactamase Producing Organisms: A Systematic Review of the Clinical Evidence and Health Services Impact [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012
 34. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clinical Microbiology and Infection.* 2014 Jan;20:1–55.
 35. Snyder GM, D'Agata EMC. Diagnostic accuracy of surveillance cultures to detect gastrointestinal colonization with multidrug-resistant gram-negative bacteria. *American Journal of Infection Control.* 2012 Jun;40(5):474–6.
 36. Lowe CF, Katz K, McGeer AJ, Muller MP, for the Toronto ESBL Working Group. Efficacy of Admission Screening for Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing Enterobacteriaceae. Kluytmans J, editor. *PLoS ONE.* 2013 Apr 26;8(4):e62678.
 37. Derde LPG, Cooper BS, Goossens H, Malhotra-Kumar S, Willems RJL, Gniadkowski M, et al. Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. *The Lancet Infectious Diseases.* 2014 Jan;14(1):31–9.
 38. Prevel R, Boyer A, M'Zali F, Lasheras A, Zahar J-R, Rogues A-M, et al. Is systematic fecal carriage screening of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae still useful in intensive care unit: a systematic review. *Crit Care.* 2019 Dec;23(1):170.

39. Harris AD, Kotetishvili M, Shurland S, Johnson JA, Morris JG, Nemoy LL, et al. How important is patient-to-patient transmission in extended-spectrum β -lactamase *Escherichia coli* acquisition. *American Journal of Infection Control*. 2007 Mar;35(2):97–101.
40. Souverein D, Euser SM, Herpers BL, Hattink C, Houtman P, Popma A, et al. No nosocomial transmission under standard hygiene precautions in short term contact patients in case of an unexpected ESBL or Q&A *E. coli* positive patient: a one-year prospective cohort study within three regional hospitals. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017 Dec;6(1):69.
41. Tschudin-Sutter S, Lucet J-C, Mutters NT, Tacconelli E, Zahar JR, Harbarth S. Contact Precautions for Preventing Nosocomial Transmission of Extended-Spectrum β Lactamase–Producing *Escherichia coli*: A Point/Counterpoint Review. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Jul 15;65(2):342–7.
42. Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, Stranden A, Widmer AF. Rate of Transmission of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Without Contact Isolation. *Clinical Infectious Diseases*. 2012 Dec 1;55(11):1505–11.
43. Gurieva T, Dautzenberg MJD, Gniadkowski M, Derde LPG, Bonten MJM, Bootsma MCJ. The Transmissibility of Antibiotic-Resistant Enterobacteriaceae in Intensive Care Units. *Clinical Infectious Diseases*. 2018 Feb 1;66(4):489–93.
44. Harris AD, Perencevich EN, Johnson JK, Paterson DL, Morris JG, Strauss SM, et al. Patient-to-Patient Transmission Is Important in Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Acquisition. *Clinical Infectious Diseases*. 2007 Nov 15;45(10):1347–50.
45. Prevel R, Boyer A, M’Zali F, Cockenpot T, Lasheras A, Dubois V, et al. Extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriales faecal carriage in a medical intensive care unit: low rates of cross-transmission and infection. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019 Dec;8(1):112.
46. Gorrie CL, Mirčeta M, Wick RR, Edwards DJ, Thomson NR, Strugnell RA, et al. Gastrointestinal Carriage Is a Major Reservoir of *Klebsiella pneumoniae* Infection in Intensive Care Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Jul 15;65(2):208–15.
47. Thouverez M, Talon D, Bertrand X. Control of Enterobacteriaceae Producing Extended-Spectrum Beta-Lactamase in Intensive Care Units: Rectal Screening May Not Be Needed in Non-Epidemic Situations. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004 Oct;25(10):838–41.
48. Goddard S, Muller MP. The efficacy of infection control interventions in reducing the incidence of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the nonoutbreak setting: A systematic review. *American Journal of Infection Control*. 2011 Sep;39(7):599–601.
49. Gardam MA, Burrows LL, Kus JV, Brunton J, Low DE, Conly JM, et al. Is Surveillance for Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae an Effective Infection Control Strategy in the Absence of an Outbreak? *J INFECT DIS*. 2002 Dec 15;186(12):1754–60.
50. Saint S, Higgins LA, Nallamotheu BK, Chenoweth C. Do physicians examine patients in contact isolation less frequently? A brief report. *American Journal of Infection Control*. 2003 Oct;31(6):354–6.

51. Stelfox HT, Bates DW, Redelmeier DA. Safety of Patients Isolated for Infection Control. *JAMA*. 2003 Oct 8;290(14):1899.
52. Zahar JR, Garrouste-Orgeas M, Vesin A, Schwebel C, Bonadona A, Philippart F, et al. Impact of contact isolation for multidrug-resistant organisms on the occurrence of medical errors and adverse events. *Intensive Care Med*. 2013 Dec;39(12):2153–60.
53. Day HR, Perencevich EN, Harris AD, Himelhoch SS, Brown CH, Gruber-Baldini AL, et al. Do contact precautions cause depression? A two-year study at a tertiary care medical centre. *Journal of Hospital Infection*. 2011 Oct;79(2):103–7.
54. Catalano G, Houston SH, Catalano MC, Butera AS, Jennings SM, Hakala SM, et al. Anxiety and Depression in Hospitalized Patients in Resistant Organism Isolation: *Southern Medical Journal*. 2003 Feb;96(2):141–5.
55. Saulnier FF, Hubert H, Onimus TM, Beague S, Nseir S, Grandbastien B, et al. Assessing Excess Nurse Work Load Generated by Multiresistant Nosocomial Bacteria in Intensive Care. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001 May;22(5):273–8.
56. Vollaard EJ, Clasener HA. Colonization resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1994 Mar 1;38(3):409–14.
57. Goulenok T, Ferroni A, Bille E, Lécuyer H, Join-Lambert O, Descamps P, et al. Risk factors for developing ESBL *E. coli*: can clinicians predict infection in patients with prior colonization? *Journal of Hospital Infection*. 2013 Aug;84(4):294–9.
58. 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*. 2014 Aug;42(4):743–8.
59. Carbonne H, Le Dorze M, Amarsy R, Mateo J, Payen D. Intérêt en réanimation de la surveillance de la colonisation digestive pour prédire la présence d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu dans les prélèvements respiratoires. *Anesthésie & Réanimation*. 2015 Sep;1:A220–1.
60. Bruyère R, Vigneron C, Bador J, Aho S, Toitot A, Quenot J-P, et al. Significance of Prior Digestive Colonization With Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia*: *Critical Care Medicine*. 2016 Apr;44(4):699–706.
61. Andremont O, Armand-Lefevre L, Dupuis C, de Montmollin E, Ruckly S, et al. Semi-quantitative cultures of throat and rectal swabs are efficient tests to predict ESBL-Enterobacteriales ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated ESBL carriers. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1232–42.
62. Reddy P, Malczynski M, Obias A, Reiner S, Jin N, Huang J, et al. Screening for Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae among High-Risk Patients and Rates of Subsequent Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*. 2007 Oct 1;45(7):846–52.
63. Carbonne H, Le Dorze M, Bourrel A-S, Poupet H, Poyart C, Cambau E, et al. Relation between presence of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in systematic rectal swabs and respiratory tract specimens in ICU patients. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):13.

64. Stupica D, Lusa L, Klevišar MN, Terzić S, Pirš M, Premru MM, et al. Should we consider faecal colonisation with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in empirical therapy of community-onset sepsis? *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2017 Oct;50(4):564–71.
65. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauter S, Gibot S, et al. Pneumonies associées aux soins de réanimation. *Anesthésie & Réanimation*. 2018 Sep;4(5):421–41.
66. Société de réanimation de langue française (SRLF), Société française d'anesthésie-réanimation (Sfar), Bretonnière C. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). *Anesthésie & Réanimation*. 2015 Jul;1(4):373–96.
67. Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, Defrance G, Ruppé E, et al. Emergence of Imipenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in Intestinal Flora of Intensive Care Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Mar;57(3):1488–95.
68. Fournier D, Chirouze C, Leroy J, Cholley P, Talon D, Plésiat P, et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2013 Feb;43(2):62–6.
69. Boucher A, Meybeck A, Patoz P, Valette M, Thellier D, Delannoy PY, et al. Alternatives to carbapenems in ventilator-associated pneumonia due to ESBL-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Infection*. 2016 Sep;73(3):293–6.
70. D'Angelo RG, Johnson JK, Bork JT, Heil EL. Treatment options for extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and AmpC-producing bacteria. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016 May 2;17(7):953–67.
71. Tamma PD, Rodriguez-Baño J. The Use of Noncarbapenem β -Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum β -Lactamase Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Apr 1;64(7):972–80.
72. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 26th ed CLSI supplement M100S. Wayne, PA: CLSI, 2016
73. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 10.0, 2020
74. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Retamar P, Picon E, Pascual A, the Extended-Spectrum Beta-Lactamases-Red Espanola de Investigacion en Patologia Infecciosa/Grupo de Estudio de Infeccion Hospitalaria Group. -Lactam/ -Lactam Inhibitor Combinations for the Treatment of Bacteremia Due to Extended-Spectrum -Lactamase-Producing *Escherichia coli*: A Post Hoc Analysis of Prospective Cohorts. *Clinical Infectious Diseases*. 2012 Jan 15;54(2):167–74.
75. Gutiérrez-Gutiérrez B, Pérez-Galera S, Salamanca E, de Cueto M, Calbo E, Almirante B, et al. A Multinational, Preregistered Cohort Study of β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Jul;60(7):4159–69.
76. Ng TM, Khong WX, Harris PNA, De PP, Chow A, Tambyah PA, et al. Empiric Piperacillin-Tazobactam versus Carbapenems in the Treatment of Bacteraemia Due to Extended-Spectrum

Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. Conly J, editor. PLoS ONE. 2016 Apr 22;11(4):e0153696.

77. Kang C-I, Park SY, Chung DR, Peck KR, Song J-H. Piperacillin–tazobactam as an initial empirical therapy of bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Infection*. 2012 May;64(5):533–4.
78. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Sep 11;320(10):984.
79. Ofer-Friedman H, Shefler C, Sharma S, Tirosh A, Tal-Jasper R, Kandipalli D, et al. Carbapenems Versus Piperacillin-Tazobactam for Bloodstream Infections of Nonurinary Source Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase–Producing Enterobacteriaceae. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015 Aug;36(8):981–5.
80. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012 Dec 1;67(12):2793–803.
81. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, et al. Carbapenem Therapy Is Associated With Improved Survival Compared With Piperacillin-Tazobactam for Patients With Extended-Spectrum β -Lactamase Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*. 2015 Jan 13;civ003.
82. Pilimis B, Zahar J-R. Ventilator-associated pneumonia related to ESBL-producing gram negative bacilli. *Ann Transl Med*. 2018 Nov;6(20):424–424.
83. Timsit J-F, Pilimis B, Zahar J-R. How Should We Treat Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Pneumonia Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing Enterobacteriaceae? *Semin Respir Crit Care Med*. 2017 Jun;38(03):287–300.
84. Tacconelli E, Mazzaferri F, de Smet AM, Bragantini D, Eggimann P, Huttner BD, et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019 Jul;25(7):807–17.
85. Massart N, Camus C, Benezit F, Moriconi M, Fillatre P, Le Tulzo Y. Incidence and risk factors for acquired colonization and infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacilli: a retrospective analysis in three ICUs with low multidrug resistance rate. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 May;39(5):889–95.
86. Lindecker-Cournil V, Atramont A, Rudant J, Tajahmady A, Drewniak N, Fouard A, et al. Mortalité après un séjour en réanimation en France en 2013–Étude à partir des bases de données médico-administratives. *Revue d’Épidémiologie et de Santé Publique*. 2019 Mar;67:S98–9.
87. Azoulay É, Thiéry G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A, et al. The Prognosis of Acute Respiratory Failure in Critically Ill Cancer Patients. *Medicine*. 2004 Nov;83(6):360–70

88. Repessé X, Artiguenave M, Paktorik-Papine S, Espinasse F, Dinh A, Charron C, et al. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in an intensive care unit with no single rooms. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):73.
89. Kim J, Lee JY, Kim SI, Song W, Kim J-S, Jung S, et al. Rates of Fecal Transmission of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing and Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Among Patients in Intensive Care Units in Korea. *Ann Lab Med*. 2014 Jan 1;34(1):20–5.
90. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of Procalcitonin-Based Guidelines vs Standard Guidelines on Antibiotic Use in Lower Respiratory Tract Infections: The ProHOSP Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009 Sep 9;302(10):1059.
91. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010 Feb;375(9713):463–74.
92. De Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016 Jul;16(7):819–27.
93. Madhi F, Jung C, Timsit S, Levy C, Biscardi S, Lorrot M, et al. Febrile urinary-tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: A French prospective multicenter study. Huang Y-C, editor. *PLoS ONE*. 2018 Jan 25;13(1):e0190910.
94. Mittal G, Gaiind R, Kumar D, Kaushik G, Gupta KB, Verma PK, et al. Risk factors for fecal carriage of carbapenemase producing Enterobacteriaceae among intensive care unit patients from a tertiary care center in India. *BMC Microbiol*. 2016 Dec;16(1):138.
95. Khoo AL, Zhao YJ, Teng M, Ying D, Jin J, Chee YL, et al. Evaluation of a risk-guided strategy for empirical carbapenem use in febrile neutropenia. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2018 Sep;52(3):350–7.
96. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of Mortality in Patients with Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*: Importance of Inadequate Initial Antimicrobial Treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Jun;51(6):1987–94.
97. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum β - Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Mortality and Treatment Outcome, with Special Emphasis on Antimicrobial Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Dec;48(12):4574–81.
98. Frakking FNJ, Rottier WC, Dorigo-Zetsma JW, van Hattem JM, van Hees BC, Kluytmans JAJW, et al. Appropriateness of Empirical Treatment and Outcome in Bacteremia Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jul;57(7):3092–9.

99. Martinez AE, Widmer A, Frei R, Pargger H, Tuchscherer D, Marsch S, et al. ESBL-colonization at ICU admission: impact on subsequent infection, carbapenem-consumption, and outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019 Apr;40(4):408–13.
100. García-Tello A, Gimbernat H, Redondo C, Meilán E, Arana DM, Cacho J, et al. Prediction of infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: development of a clinical decision-making nomogram. *Scandinavian Journal of Urology*. 2018 Jan 2;52(1):70–5.
101. Liu, H., Qiu, S., Chen, M. *et al.* A clinical prediction tool for extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae urinary tract infection. *BMC Infect Dis* **22**, 50. 2022 Jan.
102. Lee ALH, To CCK, Lee ALS, Chan RCK, Wong JSH, Wong CW, et al. Deep learning model for prediction of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production in community-onset Enterobacteriaceae bacteraemia from a high ESBL prevalence multi-centre cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 May;40(5):1049–61.
103. Renvoisé A, Decré D, Amarsy-Guerle R, et al. Evaluation of the β Lacta test, a rapid test detecting resistance to third-generation cephalosporins in clinical strains of Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol*. 2013 Dec; 51(12): 4012–4017
104. Demord A, Poirel L, D'Emidio F, Pomponio S, Nordmann P. Rapid ESBL NP Test for Rapid Detection of Expanded-Spectrum β -Lactamase Producers in Enterobacterales. *Microb Drug Resist*. 2021 Aug;27(8):1131-1135.
105. Gallah S, Villageois-Tran K, Godmer A, Arlet G, Rottman M, Benzerara Y, et al. Four-Hour Immunochromatographic Detection of Intestinal Carriage of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*: a Validation Study. Ledebøer NA, editor. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2021 May 19 [cited 2022 Feb 11];59(6).
106. Souverein D, Euser SM, van der Reijden WA, Herpers BL, Kluytmans J, Rossen JWA, et al. Clinical sensitivity and specificity of the Check-Points Check-Direct ESBL Screen for BD MAX, a real-time PCR for direct ESBL detection from rectal swabs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017 Sep 1;72(9):2512–8.
107. Peiffer-Smadja N, Bouadma L, Mathy V, Allouche K, Patrier J, Reboul M, et al. Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or ventilated hospital-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2020 Dec;24(1):366.
108. Stewart AG, Paterson DL, Young B, Lye DC, Davis JS, Schneider K, et al. Meropenem Versus Piperacillin-Tazobactam for Definitive Treatment of Bloodstream Infections Caused by AmpC β -Lactamase-Producing *Enterobacter* spp, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp, or *Serratia marcescens*: A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial (MERINO-2). *Open Forum Infectious Diseases*. 2021 Aug 1;8(8):ofab387.
109. Meini S, Tascini C, Cei M, Sozio E, Rossolini GM. AmpC β -lactamase-producing Enterobacterales: what a clinician should know. *Infection*. 2019 Jun;47(3):363–75.
110. Hilty M, Sendi P, Seiffert SN, Droz S, Perreten V, Hujer AM, et al. Characterisation and clinical features of *Enterobacter cloacae* bloodstream infections occurring at a tertiary care

university hospital in Switzerland: is cefepime adequate therapy? *Int J Anti- microb Agents*. 2013;41:236–49

111. Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, McNulty CAM, Enoch DA, Otter JA, Wilson APR. Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:2–78
112. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe: annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS Net) 2015. [Internet]. LU: Publications Office; 2017.
113. Terahara F, Nishiura H. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and carbapenem use in Japan: an ecological study. *J Int Med Res*. 2019 Oct;47(10):4711–22.
114. Abdallah M, Badawi M, Amirah MF, Rasheed A, Mady AF, Alodat M, et al. Impact of carbapenem restriction on the antimicrobial susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* isolates in the ICU. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017 Nov 1;72(11):3187–90.
115. Berrazeg M, Jeannot K, Ntsogo Enguéné VY, Broutin I, Loeffert S, Fournier D, et al. Mutations in β -Lactamase AmpC Increase Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates to Antipseudomonal Cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Oct;59(10):6248–55.

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admis(e) 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 leurs 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Titre : Colonisation à EBLSE et consommation de carbapénèmes : étude rétrospective dans un service de réanimation

Résumé :

Objectifs : L'objectif de cette étude était d'évaluer la survie en réanimation en fonction de l'administration d'une carbapénème durant le séjour, chez les patients colonisés à EBLSE. Les objectifs secondaires étaient l'analyse du même critère chez les patients infectés à EBLSE, chez les immunodéprimés, l'évaluation du taux d'infection à EBLSE et le recensement des antibiotiques administrés.

Matériel et méthodes : Tous les patients admis en réanimation médicale au CHU de Bordeaux entre janvier 2018 et août 2020 ayant une colonisation documentée à EBLSE durant leur séjour ont été inclus dans l'étude, de façon rétrospective.

Résultats : Deux cent quarante-deux patients ont été inclus. La mortalité n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes dans la population totale ($p=0,07$), chez les patients infectés à EBLSE ($p=0,23$) et chez les immunodéprimés ($p=0,819$). Une infection était documentée à EBLSE durant le séjour en réanimation pour 15% des patients. 24% des patients ont reçu des carbapénèmes.

Conclusion : La survie en réanimation chez les patients traités par carbapénèmes n'était pas différente de celle observée chez les patients n'en ayant pas reçu. Il faudrait associer au dépistage une stratégie en cas de colonisation. La place des tests de détection rapide d'EBLSE est à évaluer.

Mots clés : bêta-lactamase à spectre étendu, carbapénème, réanimation

Title : ESBL-E-colonization and carbapenem consumption : a retrospective study in an intensive care unit.

Abstract :

Objectives : The objective of this study was to evaluate ICU survival according to carbapenem administration during the stay in patients colonized with ESBL. The secondary objectives were to analyze the same criterion in patients infected with ESBL, in immunocompromised patients, to evaluate the rate of ESBL infection and to identify the antibiotics administered.

Methods : All patients admitted to the medical intensive care unit at Bordeaux University Hospital between January 2018 and August 2020 with documented ESBL colonization during their stay were included in the study, retrospectively.

Results : Two hundred and forty-two patients were included. Mortality was not statistically different between the two groups in the total population ($p=0.07$), in ESBL-infected patients ($p=0.23$) and in immunocompromised patients ($p=0.819$). ESBL infection was documented during the ICU stay in 15% of patients. 24% of patients received carbapenems.

Conclusion : The survival in the ICU of patients treated with carbapenems was not different from that of patients who did not receive them. Screening should be combined with a strategy in case of colonization, the role of rapid detection tests of ESBL-E should also be evaluated.

Keywords : extended spectrum beta-lactamase, carbapenem, intensive care