



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Relation entre colonisation digestive
et pneumonie acquise sous ventilation mécanique
à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu**

Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2016 à 18h
au Pôle Formation de la Faculté de Médecine

Par Marion HOUARD

JURY

Présidente :

Mademoiselle le Professeur Fabienne SAULNIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Monsieur le Professeur Saad NSEIR

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Benoît VOISIN

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

BLSE	Bêta-lactamase à spectre étendu
BMR	Bactérie multi-résistante
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
C3G	Céphalosporine de 3 ^{ème} génération
CFU	Colony forming unit
CHRU	Centre hospitalier régional universitaire
ECBT	Examen cytbactériologique trachéal
IC	Intervalle de confiance
IGS II	Indice de Gravité simplifié II
IRA	Insuffisance respiratoire aiguë
IRC	Insuffisance rénale chronique
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
LOD	Logistic organ dysfunction
OAP	Œdème aigu du poumon
OR	Odds-ratio
PAVM	Pneumonie acquise sous ventilation mécanique
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
VM	Ventilation mécanique
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

Table des matières

Résumé	1
Abstract.....	2
Introduction	3
I. PAVM : Epidémiologie et pathogénèse	3
II. Bactéries multi-résistantes et BLSE.....	5
III. Antibiothérapie et carbapénèmes	6
IV. Objectifs de l'étude	7
Matériels et méthodes.....	8
I. Population étudiée et centre d'étude	8
II. Définitions.....	8
III. Variables étudiées	10
IV. Analyses statistiques	11
Résultats	13
I. Description de la population	13
II. Données microbiologiques	17
III. Facteurs de risque de PAVM à BLSE	20
IV. Devenir des patients.....	21
Discussion	22
I. Principaux résultats	22
II. Limites	24
III. Perspectives	25
Conclusion.....	27
Références bibliographiques	28
Annexes	32
Annexe 1 : Score IGS II	32
Annexe 2 : Score LOD	33

RESUME

Contexte. Les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont les infections nosocomiales les plus fréquentes en réanimation. Depuis quelques années, l'incidence des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) a considérablement augmenté en réanimation. Identifier les patients à risque de PAVM impliquant les BLSE permettrait de réduire les traitements antibiotiques inappropriés et les expositions superflues aux carbapénèmes. L'objectif principal était de déterminer les facteurs indépendamment associés à la survenue de PAVM à BLSE.

Matériel et Méthodes. Etude rétrospective observationnelle monocentrique menée dans un service de réanimation polyvalente sur une période de 4 ans. Tous les patients présentant un épisode de PAVM étaient inclus de façon prospective. La PAVM était définie par l'apparition d'un nouvel infiltrat radiologique associé à des signes cliniques d'infection respiratoire et à une documentation microbiologique pulmonaire. Pour tous les patients, un dépistage hebdomadaire de BLSE était réalisé en routine par écouvillonnage rectal.

Résultats. Parmi les 410 PAVM colligées, 43 (10,5%) étaient dues à des entérobactéries productrices de BLSE, 76 (18,5%) étaient polymicrobiennes et 189 (46%) impliquaient des bactéries multi-résistantes. En analyse multivariée, seule la colonisation digestive préalable à BLSE était indépendamment associée au risque de développer une PAVM à BLSE (OR [IC 95%] = 23 [10 – 55], $p < 0,001$). La valeur prédictive positive de la colonisation digestive à BLSE était faible (43,6%), mais sa valeur prédictive négative était excellente (97,3%). Il n'y avait pas de différence significative concernant la durée de ventilation mécanique (médiane [IQR], 28 [18,42] contre 23 [15,42] jours, $p = 0,4$), la durée de séjour en réanimation (31 [19,53] vs 29 [18,46] jours, $p = 0,6$) et la mortalité en réanimation (55,8% contre 50%, $p = 0,48$) entre les groupes PAVM à BLSE et PAVM impliquant d'autres bactéries.

Conclusion. La colonisation digestive préalable à BLSE est indépendamment associée à la survenue de PAVM à BLSE. Compte tenu de son excellente valeur prédictive négative, les patients non colonisés ne devraient probablement pas recevoir de carbapénèmes en première intention lors d'un premier épisode de PAVM.

ABSTRACT

Background. Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the most common ICU-acquired infection. Recently, the incidence of extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae (ESBLE) has substantially increased in critically ill patients. Identifying patients at risk for VAP related to ESBLE could be helpful to improve the rate of appropriate initial antibiotic treatment, and reduce unnecessary exposure to carbapenems. The primary objective was to identify risk factors for VAP related to ESBLE.

Methods. This retrospective study was conducted in a single mixed intensive care unit (ICU), during a 4-year period. All patients with confirmed VAP were included. VAP was defined using clinical, radiologic and quantitative microbiological data. In all patients, routine screening for ESBL (rectal swab) was performed at ICU admission and once a week.

Results. Among the 410 patients with VAP, 43 (10,5%) had ESBLE VAP, 76 (18,5%) patients had polymicrobial VAP and 189 (46%) had VAP related to multidrug resistant bacteria. Multivariate analysis identified prior ESBLE colonization of the digestive tract as the only independent risk factor for ESBLE VAP (OR [95% CI] = 23 [10 – 55], $p < 0,001$). Whilst the positive predictive value of ESBL digestive colonization was low (43,6%), its negative predictive value was excellent (97,3%) in predicting ESBLE VAP. Duration of mechanical ventilation (median [IQR], 28 [18,42] vs 23 [15,42] d, $p = 0,4$), length of ICU stay (31 [19,53] vs 29 [18,46] d, $p = 0,6$), and mortality rates (55,8% vs 50%, $p = 0,48$) were similar in ESBLE VAP, compared with VAP related to other bacteria.

Conclusion. Digestive tract colonization related to ESBLE is independently associated with ESBLE VAP. Its excellent negative predictive value suggests that patients without ESBLE colonization should not receive carbapenems as part of their initial empirical treatment to cover ESBLE.

INTRODUCTION

I. PAVM : Epidémiologie et pathogénèse

Les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont les infections nosocomiales les plus fréquentes en réanimation et constituent un enjeu majeur de Santé Publique [1, 2]. Leur survenue est responsable d'une morbi-mortalité importante. La mortalité attribuable aux PAVM rapportée dans la littérature est variable et se situe entre 10 et 30% [3 – 6]. Elles sont également associées à une augmentation de la durée de ventilation mécanique ainsi que de la durée et du coût des séjours en réanimation et à l'hôpital [6 – 8].

L'incidence des PAVM est très variable selon les critères diagnostiques utilisés. Ceux présents dans la définition la plus largement utilisée par les auteurs internationaux sont en partie subjectifs, ce qui rend la certitude diagnostique difficile [9]. Les PAVM surviennent après une durée d'au moins 48 heures de ventilation invasive suivant une intubation endotrachéale. Elles sont identifiées devant l'association de signes indiquant une infection pulmonaire systémique, à savoir l'apparition d'un nouvel infiltrat sur la radiographie pulmonaire et la présence d'au moins deux critères clinico-biologiques parmi les trois suivants [2] :

- température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$
- leucocytes $\geq 10\,000/\text{mm}^3$ ou $< 1500/\text{mm}^3$
- aspirations trachéales purulentes

L'obtention d'une confirmation microbiologique est indispensable, par la culture de l'examen cytobactériologique trachéal (ECBT) ou du lavage broncho-alvéolaire (LBA) [1].

Les PAVM constituent la première cause d'infection nosocomiale en réanimation [10]. En 2014, le taux d'incidence des PAVM est de 14,26 pour 1000 jours de ventilation selon le réseau de surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte en

France (REA-RAISIN). Elles surviennent en moyenne chez 11,46% des patients ventilés en réanimation [11]. Le délai moyen d'apparition est de 10 jours après intubation endotrachéale. Depuis 2009, grâce à l'application de mesures de prévention, la survenue de PAVM est en constante diminution (diminution de 13,6% entre 2009 et 2014) mais demeure une préoccupation majeure [11, 12].

La mise en place de ces stratégies de prévention repose sur la compréhension des mécanismes en jeu dans la genèse des PAVM [13]. La pneumonie est la conséquence de l'envahissement microbien du parenchyme pulmonaire. Les modes de transmission et les portes d'entrée des germes pathogènes vers l'arbre respiratoire sont multiples. Les micro-organismes peuvent atteindre les voies aériennes distales après colonisation de la trachée, de l'oropharynx, de l'estomac ou de l'intestin grêle/colon. Dans tous les cas, le mécanisme peut être soit endogène (le plus fréquent), soit exogène. Le développement d'une PAVM peut se faire soit par contiguïté à partir d'un foyer infecté, soit par voie hématogène directe, soit par translocation bactérienne à partir du tube digestif [14]. Le mécanisme à l'origine de la majorité des PAVM est une contamination bactérienne secondaire à une macro-inhalation ou à des micro-inhalations répétées, autour de la sonde d'intubation endotrachéale. Cette colonisation des voies aériennes inférieures dépend du volume de sécrétions inhalées, de l'inoculum bactérien (taille, germes) et de l'état des défenses pulmonaires de l'hôte [2].

Ceci explique pourquoi les micro-organismes colonisant la trachée et les poumons proviennent principalement de la flore oropharyngée ou du tractus digestif. On identifie fréquemment lors des PAVM les bacilles Gram négatif comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* et *Acinetobacter species*, ou des cocci Gram positif tel que *Staphylococcus aureus*, et dont un nombre important de SARM [2, 11]. Les germes anaérobies sont plus rarement en cause. Les PAVM sont souvent polymicrobiennes [2, 5].

II. Bactéries multi-résistantes et BLSE

Les infections impliquant des bactéries multi-résistantes (BMR) sont fréquentes en réanimation et leur présence est un facteur de risque connu de mortalité chez les patients atteints d'infections sévères [15, 16].

Les principaux facteurs de risque identifiés de résistance sont une exposition préalable aux antibiotiques, les durées de séjour en soins intensifs et en milieu hospitalier, les dispositifs invasifs, les comorbidités et les données de l'épidémiologie locale [16 – 18].

Parmi les BMR, celles porteuses de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) constituent désormais une menace sérieuse. Depuis quelques années, l'incidence des entérobactéries à BLSE a considérablement augmenté chez les patients en soins intensifs. Elles ont été décrites au début des années 1980, après l'utilisation des Céphalosporines de troisième génération (C3G) en pratique clinique [19]. Les BLSE sont des enzymes bactériennes qui inactivent la plupart des bêta-lactamines, à l'exception des céphamycines et des carbapénèmes [20]. Différents groupes ont été identifiés, et classés selon leurs séquences d'acides aminés (« TEM », « SHV » et plus récemment « CTX-M » hydrolysant le Céfotaxime). Dans tous les cas, le déterminant génétique est plasmidique et transférable par conjugaison [21]. Les BLSE constituent le principal mécanisme de résistance aux bêta-lactamines chez les entérobactéries. Souvent associées à des résistances à d'autres familles d'antibiotiques codées par des gènes présents sur les mêmes plasmides ou des mutations chromosomiques, elles restreignent considérablement les possibilités thérapeutiques.

Les données disponibles montrent que l'épidémiologie des entérobactéries à BLSE a beaucoup évolué : jusqu'à la fin des années 1990, la plupart des BLSE détectées étaient de type SHV et TEM associées à des espèces nosocomiales classiques (*Enterobacter*, *Klebsiella*), principalement dans des services de réanimation adulte, tandis que le portage communautaire était très inhabituel [11, 19]. La situation s'est profondément modifiée ces dernières années et la plupart des espèces BLSE isolées aujourd'hui dans le monde sont des *Escherichia coli* exprimant des bêta-lactamases de type CTX-M. Une grande partie de ces BLSE est d'origine communautaire (essentiellement lors d'infections urinaires) et la proportion de BLSE

retrouvées chez les patients hospitalisés dans les secteurs conventionnels augmente [22 – 26].

Compte tenu de la pathogénicité marquée des entérobactéries, et notamment de l'espèce *Escherichia coli*, la large diffusion de ce type d'enzyme constitue un péril majeur en termes de santé publique.

Pendant leur séjour en réanimation, les patients présentent un risque significatif d'être colonisés à BLSE [27]. Plusieurs études ont identifié des facteurs de risque d'infections à BLSE à savoir un âge élevé, être institutionnalisé (ou en maison de retraite), un contexte d'hospitalisation ou de chirurgie récente, une hospitalisation en soins intensifs, une exposition préalable aux antibiotiques, l'existence de comorbidités, un diabète, les infections urinaires récurrentes et la présence de dispositifs invasifs (cathéters, sonde vésicale) [28]. Concernant la colonisation digestive à BLSE, les facteurs de risque indépendants retrouvés dans plusieurs études sont l'exposition antibiotique et le contact préalable avec le système hospitalier [27 – 30].

III. Antibiothérapie et carbapénèmes

Le délai d'administration d'une antibiothérapie efficace est l'élément-clé du pronostic des patients présentant une PAVM tandis qu'une antibiothérapie initiale inappropriée est associée à une mortalité importante [31, 32]. Les infections dues aux BMR représentent un facteur de risque majeur d'antibiothérapie empirique inadéquate [15, 33, 34]. C'est pourquoi lorsqu'une infection à BMR est suspectée, il est recommandé d'introduire rapidement une antibiothérapie à large spectre, ciblant ces pathogènes. S'agissant d'entérobactéries productrices de BLSE, une monothérapie par C3G doit être évitée, et les agents recommandés sont alors les carbapénèmes [2, 35]. Cette stratégie conduit à intensifier l'utilisation de ces antibiotiques souvent considérés comme traitement de dernier recours.

L'exposition aux carbapénèmes n'est pas sans conséquence sur l'écologie bactérienne et constitue un facteur de risque de colonisation digestive à BLSE. Leur utilisation inappropriée expose donc au risque d'augmenter l'incidence des BLSE. On assiste par ailleurs depuis quelques années à l'émergence de bacilles Gram négatif

producteurs de carbapénèmases (bêta-lactamases qui inactivent presque toutes les bêta-lactamines, principalement associées à *Klebsiella pneumoniae*) [36]. Ces souches sont en fait résistantes à la quasi-totalité des antibiotiques (à l'exception de la colistine) et les infections qu'elles provoquent sont grevées d'une mortalité extrêmement élevée. La nécessité de couvrir les BLSE entraîne une consommation élevée de carbapénèmes qui exercent une pression de sélection sur les souches résistantes. L'augmentation de l'incidence des BLSE accroît donc le risque de voir se développer la résistance aux carbapénèmes, ultime recours thérapeutique en cas de multirésistance.

L'impact écologique indéniable des BLSE impose une rationalisation rigoureuse des prescriptions antibiotiques pour le clinicien qui se retrouve alors face à un dilemme : d'une part, la nécessité de recourir aux carbapénèmes quand une entérobactérie à BLSE est suspectée mais d'autre part, la nécessité d'éviter une prescription abusive. Identifier les facteurs de risque permettant de prédire le risque de survenue de PAVM impliquant des espèces bactériennes multi-résistantes telles que les BLSE constitue alors un véritable enjeu de santé publique.

IV. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude était d'identifier les facteurs de risque indépendamment associés à la survenue des pneumonies acquises sous ventilation mécanique impliquant les entérobactéries à BLSE.

L'objectif secondaire était d'évaluer l'incidence des entérobactéries à BLSE sur le devenir des patients ayant présenté un épisode de PAVM, en termes de durée de séjour, de ventilation mécanique et de mortalité en réanimation.

MATERIELS ET METHODES

I. Population étudiée et centre d'étude

Cette étude observationnelle rétrospective et monocentrique a été menée au sein d'un service de réanimation polyvalente du CHRU de Lille. Le recueil des données concernait une période de 4 années consécutives. La population étudiée était constituée de patients hospitalisés dans les trois unités du service, réunissant au total 30 lits de réanimation.

Tous les patients ayant présenté au moins un épisode de PAVM avéré et documenté au cours de leur séjour en réanimation étaient inclus.

Les caractéristiques démographiques des patients, les facteurs de risque de colonisation préalable à BMR ainsi que le diagnostic du premier épisode de PAVM ont été identifiés de manière prospective. Les informations relatives à l'antibiothérapie (type de molécule, durée du traitement et délai entre l'exposition antibiotique et la survenue de la PAVM) ainsi que les données microbiologiques concernant la colonisation digestive à BLSE ont été collectées rétrospectivement.

Au terme du recueil, les patients étaient divisés en deux groupes selon le germe responsable de la PAVM, à savoir « PAVM à BLSE » et « PAVM non BLSE ».

II. Définitions

La pneumonie acquise sous ventilation mécanique était définie par :

- l'apparition d'un nouvel infiltrat sur la radiographie de thorax
- en association avec au moins deux des trois critères suivants :
 - température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$
 - leucocytes $\geq 10\ 000/\text{mm}^3$ ou $< 1500/\text{mm}^3$
 - aspirations trachéales purulentes

- la confirmation microbiologique était indispensable :
 - culture positive de l'ECBT ($\geq 10^6$ CFU/mL)
 - culture positive du LBA ($\geq 10^4$ CFU/mL)

- apparition après plus de 48 heures de ventilation mécanique [2].

La PAVM était définie comme précoce lorsqu'elle apparaissait moins de 6 jours après le début de la ventilation mécanique et comme tardive au-delà.

Seul le premier épisode de PAVM développé par le patient au cours de la ventilation invasive était analysé. Les patients pour lesquels les cultures microbiologiques de l'ECBT ou du LBA revenaient négatives étaient exclus.

Le dépistage de la colonisation digestive à BLSE était réalisé par prélèvement rectal à l'écouvillon (type E-swab avec milieu de transport) chez tous les patients à leur admission en réanimation. Au laboratoire de bactériologie, les échantillons étaient placés sur un milieu sélectif standardisé, de type gélose agar MH (Mueller-Hinton), milieu de référence pour l'étude de la sensibilité des germes aux antibiotiques. Des disques antibiotiques contenant une céphalosporine étaient ensuite déposés par les techniciens. Après 24h d'incubation, en cas de suspicion de BLSE, la confirmation était obtenue par un test phénotypique de type MAST (kit d'identification pour BLSE) : un aspect de synergie typique dit « en bouchon de champagne » était caractéristique d'une BLSE et de la restauration de la sensibilité aux C3G en présence d'un inhibiteur de céphalosporinases.

Ce dépistage était renouvelé en routine une fois par semaine. Les patients étaient considérés comme porteurs de BLSE dès lors qu'un prélèvement rectal revenait positif.

Les microorganismes considérés comme BMR étaient les suivants :

- Entérobactéries productrices de BLSE
- *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime ou à l'imipénème
- *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)
- *Acinetobacter baumannii* uniquement sensible à l'imipénème.

III. Variables étudiées

Pour tous les patients de l'étude, les caractéristiques démographiques ainsi que les facteurs de risque de colonisation à BMR à l'admission ont fait l'objet d'un recueil prospectif. Les variables étaient les suivantes :

- Age, sexe, provenance du patient (domicile, transfert d'un autre service hospitalier conventionnel ou transfert d'un autre service de soins intensifs), catégorie à l'admission (médicale ou chirurgicale) ;
- Scores de gravité à l'admission (détaillés dans les annexes) : Indice de Gravité Simplifié II (IGS II), Logistic Organ Dysfunction score (LOD), score de Mac Cabe d'évaluation des maladies chroniques ;
- Comorbidités : diabète, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), insuffisance cardiaque, cirrhose Child B ou C, insuffisance rénale chronique (IRC) dialysée, immunodépression (cancer solide, greffe d'organe, hémopathie, corticothérapie au long cours, leucopénie $< 1000/\text{mm}^3$) ;
- Motif d'admission principal en réanimation : insuffisance respiratoire aiguë (IRA) du BPCO, état de choc (septique ou autre), syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), pneumonie communautaire, œdème aigu pulmonaire, pathologie neurologique, intoxication médicamenteuse, cellulite, arrêt cardiaque récupéré, pendaison ;
- Antibiothérapie préalable dans les 30 jours précédents l'admission en réanimation, hospitalisation de plus de 48 heures au cours des trois mois précédents, patient institutionnalisé ou résidant en maison de retraite ;
- Infection suspectée à l'admission.

Les épisodes de PAVM analysés étaient identifiés au cours d'une surveillance prospective des infections nosocomiales et les données suivantes ont été collectées durant le séjour :

- Date de survenue de la PAVM,
- Durée de ventilation mécanique avant survenue de la PAVM.

Les informations relatives à l'antibiothérapie ont été obtenues de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux archivés du CHRU de Lille (feuilles de suivi journalier) :

- Type de molécule,
- Date d'initiation et durée de traitement,
- Durée d'antibiothérapie à large spectre avant survenue de la PAVM,
- Durée de traitement par carbapénèmes avant survenue de la PAVM.

Les données microbiologiques concernant la colonisation digestive à BLSE ont également été recueillies de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux et du laboratoire de Bactériologie du CHRU de Lille :

- Colonisation à BMR/ BLSE à l'admission,
- Colonisation à BMR/BLSE au cours du séjour,
- Microorganismes mis en évidence dans les prélèvements,
- Date de la colonisation digestive à BLSE (colonisation digestive à BLSE avant survenue de la PAVM).

Enfin, les données sur le devenir des patients étaient colligées :

- Durée totale de ventilation mécanique,
- Durée de séjour en réanimation,
- Décès en réanimation.

IV. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS.

Les variables précédentes ont fait l'objet d'une analyse univariée pour mettre en évidence les facteurs de risque associés à la survenue de PAVM impliquant les entérobactéries productrices de BLSE. Le test du khi-deux de Pearson a été utilisé pour comparer les variables qualitatives et les résultats sont exprimés en nombre (pourcentage). Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide du test U de Mann Whitney ; elles sont toutes anormalement distribuées et sont exprimées en médiane (25^{ème} - 75^{ème} percentiles). Les valeurs de $p < 0,05$ étaient considérées comme statistiquement significatives.

Une analyse multivariée a été réalisée pour déterminer les variables indépendamment associées avec la survenue de PAVM à BLSE. Tous les facteurs retrouvés significatifs en analyse univariée ont été inclus dans un modèle de régression logistique multivarié. Les interactions possibles entre les différentes variables ont été testées en réalisant le test de Hosmer et Lemeshow.

L'Odds Ratio (OR) et l'intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été calculés pour toutes les variables qualitatives retrouvées significatives en analyse univariée puis multivariée.

L'exposition à un facteur de risque a été prise en compte jusqu'à l'apparition de la PAVM à BLSE pour les patients concernés et jusqu'à la sortie de réanimation pour les patients ayant développé une PAVM impliquant d'autres bactéries.

Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives ont été obtenues à l'aide de méthodes statistiques classiques pour les facteurs indépendants identifiés.

RESULTATS

I. Description de la population

Sur la période de l'étude, 2961 patients ont été admis dans notre service de réanimation et 1570 ont eu recours à la ventilation mécanique. Parmi ceux-ci, 410 patients ont développé une PAVM et ont été inclus. Quarante-deux sujets ont été exclus de l'analyse car la PAVM n'était pas confirmée du point de vue microbiologique. Finalement, 43 (10,5%) PAVM impliquaient des entérobactéries productrices de BLSE et 367 (89,5%) PAVM étaient documentées avec d'autres germes, comme présenté sur la figure 1.

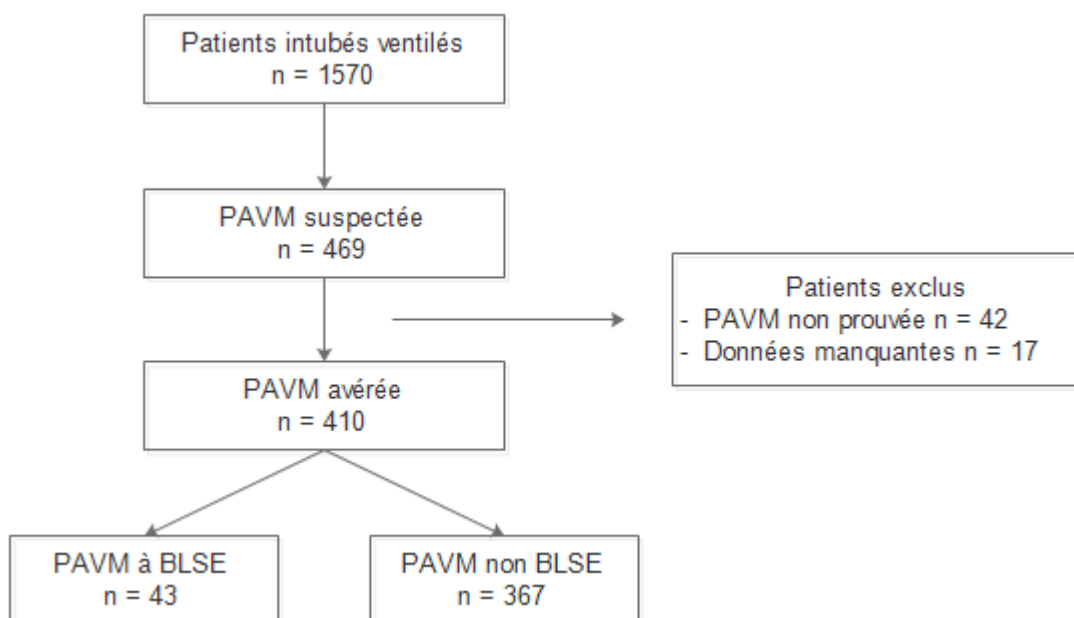


Figure 1 : Patients inclus dans l'étude

PAVM = Pneumonie acquise sous ventilation mécanique ;
BLSE = Bêta-lactamase à spectre étendu.

Les caractéristiques de la population à l'admission en réanimation sont détaillées dans le Tableau I.

Les patients étaient majoritairement des hommes (71%), dont l'âge moyen était de 61 ans. Le score de gravité établi à l'entrée en réanimation (score IGS II) était en moyenne de 51. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en termes d'âge, de score de gravité, de provenance ou de comorbidités.

Près du tiers des patients présentait un antécédent de BPCO et 20% étaient considérés comme immunodéprimés (cancer solide, greffe d'organe, hémopathie, corticothérapie au long cours, leucopénie $< 1000/\text{mm}^3$).

La moitié des patients étaient adressés en réanimation en provenance d'autres services hospitaliers (hors soins intensifs). Le motif d'admission était majoritairement médical (70%) : près de la moitié des étiologies étaient d'origine respiratoire (exacerbation de BPCO, SDRA ou pneumonie) et un tiers des patients à l'entrée était en choc septique. Un état de choc ou un SDRA étaient diagnostiqués plus fréquemment dans le groupe « PAVM à BLSE ».

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en terme d'antibiothérapie reçue dans les 30 jours précédents l'hospitalisation, d'hospitalisation de plus de 48 heures dans les trois derniers mois ni d'institutionnalisation.

Les patients du groupe « PAVM à BLSE » étaient plus souvent infectés à l'admission (93% versus 73% dans le groupe « PAVM non BLSE », $p = 0,004$).

Tableau I : Caractéristiques des patients à l'admission

Variables	PAVM à BLSE n = 43	PAVM non BLSE n = 367	p
Âge, années [IQ]	61 [53-74]	63 [52-72]	0,92
Sexe masculin, n (%)	25 (58)	268 (73)	0,04
Score IGS II, [IQ]	54 [37-70]	49 [38-63]	0,28
Score LOD, [IQ]	6 [4-8]	6 [3-8]	0,86
Score de Mac Cabe, n (%)			0,2
Mac Cabe 1	16 (37)	148 (40)	
Mac Cabe 2	10 (23)	88 (24)	
Mac Cabe 3	0 (0)	26 (7)	
Comorbidités, n (%)			
Diabète	8 (18)	65 (18)	0,88
BPCO	14 (33)	106 (29)	0,61
Insuffisance respiratoire restrictive	4 (9)	55 (15)	0,32
Insuffisance cardiaque	6 (14)	68 (19)	0,46
Cirrhose	4 (9)	13 (4)	0,07
IRC dialysée	3 (7)	16 (4)	0,44
Immunodépression	14 (33)	74 (20)	0,06
Facteurs de risque de BMR, n (%)			
Antibiothérapie préalable	14 (33)	148 (40)	0,32
Hospitalisation récente > 48h	25 (58)	194 (53)	0,51
Institutionnalisation	1 (2)	10 (3)	0,88
Infecté dès l'admission	40 (93)	267 (73)	0,004
Provenance, n (%)			
Domicile	15 (35)	136 (37)	
Autres services	25 (58)	185 (50)	
Autres soins intensifs	3 (7)	46 (13)	
Motif d'admission, n (%)			
Post-opératoire	7 (16)	95 (26)	0,17
IRA / BPCO	1 (2)	69 (19)	0,007
SDRA	9 (21)	33 (9)	0,01
Choc	24 (56)	139 (38)	0,02
Pneumonie communautaire	10 (23)	65 (18)	0,37
OAP	0 (0)	8 (2)	0,33
Pathologie neurologique	1 (2)	27 (7)	0,22
Intoxication médicamenteuse	3 (7)	35 (10)	0,58
Cellulite	4 (9)	26 (7)	0,6
Arrêt cardiaque récupéré	3 (7)	45 (12)	0,3
Pendaison	0 (0)	14 (4)	0,19
Admission médicale, n (%)			
	36 (84)	249 (68)	0,03

Résultats de l'analyse univariée exprimés en nombre (%) pour les variables qualitatives et en médiane IQ [25^{ème} et 75^{ème} percentiles] pour les variables quantitatives.

Certains patients ont plus d'un diagnostic à l'admission en réanimation.

PAVM = Pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; BLSE = Bêta-lactamase à spectre étendu ;

IGS II = Indice de gravité simplifié II ; LOD = Logistic Organ Dysfunction ;

BPCO = Bronchopneumopathie chronique obstructive ; IRC = Insuffisance rénale chronique ;

BMR = Bactérie multi-résistante ; IRA = Insuffisance respiratoire aiguë ; SDRA = Syndrome de détresse respiratoire aiguë ;

OAP = Œdème aigu pulmonaire.

Parmi ces 410 PAVM, 81 (19,8%) sont apparues précocement soit avant J6 de ventilation mécanique. Il n'y avait pas de différence significative en termes de durée médiane de ventilation mécanique avant la survenue du premier épisode de PAVM entre les deux groupes (13 [6,8] versus 14 [22,18] jours, $p = 0,6$).

Les données recueillies concernant l'exposition aux antibiotiques durant le séjour en réanimation avant survenue de la PAVM sont présentées dans le Tableau II.

L'exposition préalable à une antibiothérapie à large spectre avant le développement du premier épisode de PAVM était retrouvée pour 284 patients : 36 (83,7%) dans le groupe « PAVM à BLSE » et 248 (67,6%) dans le groupe « PAVM non BLSE ». Cette différence entre les deux groupes n'était pas significative.

Environ 20% des patients ont reçu au moins une injection de carbapénèmes (imipénème, méropénème ou ertapénème) au cours de leur séjour avant de développer leur PAVM. Mais cette fois encore, la différence entre les deux groupes n'était pas significative.

Tableau II : Durée de ventilation et exposition antibiotique avant PAVM

Variables	PAVM à BLSE n = 43	PAVM non BLSE n = 367	<i>p</i>
Durée médiane de ventilation, jours [IQ]	13 [6,8]	14 [22,18]	0,6
ATB large spectre, n (%)	36 (84)	248 (68)	0,3
Carbapénèmes, n (%)	11 (26)	71 (19)	0,33

Résultats de l'analyse univariée exprimés en nombre (%) pour les variables qualitatives et en médiane IQ [25^{ème} et 75^{ème} percentiles] pour les variables quantitatives.

PAVM = Pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; BLSE = Bêta-lactamase à spectre étendu ;
ATB = Antibiothérapie.

II. Données microbiologiques

Au cours de leur séjour en réanimation, 297 patients (72,4%) non colonisés à BMR au moment de leur admission le sont devenus parmi lesquels 125 (30,5%) patients ont acquis un portage digestif d'entérobactéries à BLSE. Avant de développer leur premier épisode de PAVM, 78 (19%) patients étaient colonisés à BLSE et parmi eux, 34 (8,3%) patients développaient une PAVM impliquant une entérobactérie à BLSE. Près de 80% des PAVM à BLSE sont survenues chez des patients identifiés comme colonisés au préalable à BLSE au niveau digestif. Les résultats relatifs à l'évolution de la colonisation à BMR et à BLSE pendant le séjour en réanimation apparaissent dans le tableau III.

Tableau III : Evolution de la colonisation à BMR au cours du séjour

Variables	PAVM à BLSE n = 43	PAVM non BLSE n = 367	<i>p</i>
Colonisation à BMR, n (%)			
Présente à l'admission	13 (30)	50 (14)	0,003
Acquise au cours du séjour	41 (95)	256 (70)	0,001
Colonisation digestive à BLSE, n (%)			
Présente avant la PAVM	34 (79)	44 (12)	< 0,001
Acquise au cours du séjour	37 (86)	88 (24)	< 0,001

Résultats de l'analyse univariée exprimés en nombre (%) pour les variables qualitatives.

PAVM = Pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; BLSE = Bêta-lactamase à spectre étendu ;

BMR = Bactérie multi-résistante.

Concernant les neuf patients qui développaient une PAVM à BLSE sans colonisation digestive à BLSE préalable, on notait, pour trois d'entre eux, que la recherche de BLSE par écouvillonnage revenait positive dans la semaine suivant le diagnostic de PAVM. Enfin, cinq des patients restants sont décédés précocement après la PAVM, ne permettant pas de rechercher un éventuel portage de BLSE tardif.

La documentation microbiologique des PAVM était connue pour tous les patients inclus dans l'analyse puisque les patients pour lesquels une PAVM était suspectée sans obtention de confirmation bactériologique étaient exclus. Ces résultats sont présentés dans le Tableau IV.

Tableau IV : Documentation microbiologique des PAVM

Germes	n (%) du nombre de PAVM	n (%) par catégorie
PAVM à BLSE	43 (10)	
<i>Enterobacter cloacae</i>		19 (44)
<i>Enterobacter aerogenes</i>		8 (19)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		11 (26)
<i>Klebsiella oxytoca</i>		3 (7)
<i>Escherichia coli</i>		2 (5)
<i>Citrobacter freundii</i>		2 (5)
PAVM à autres BMR	146 (36)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		76 (52)
<i>Staphylococcus aureus résistant à la méticilline</i>		29 (20)
<i>Acinetobacter baumannii</i>		41 (28)
PAVM non BMR	221 (54)	
PAVM polymicrobiennes	76 (19)	

PAVM = Pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; BLSE = Bêta-lactamase à spectre étendu ;
BMR = Bactérie multi-résistante.

Sur les 410 PAVM analysées, 76 (18,5%) étaient polymicrobiennes et 189 (46%) étaient dues à des bactéries multi-résistantes. *Pseudomonas aeruginosa* était la BMR la plus fréquemment retrouvée dans les prélèvements (52% des PAVM à BMR) comme le montre la figure 2.

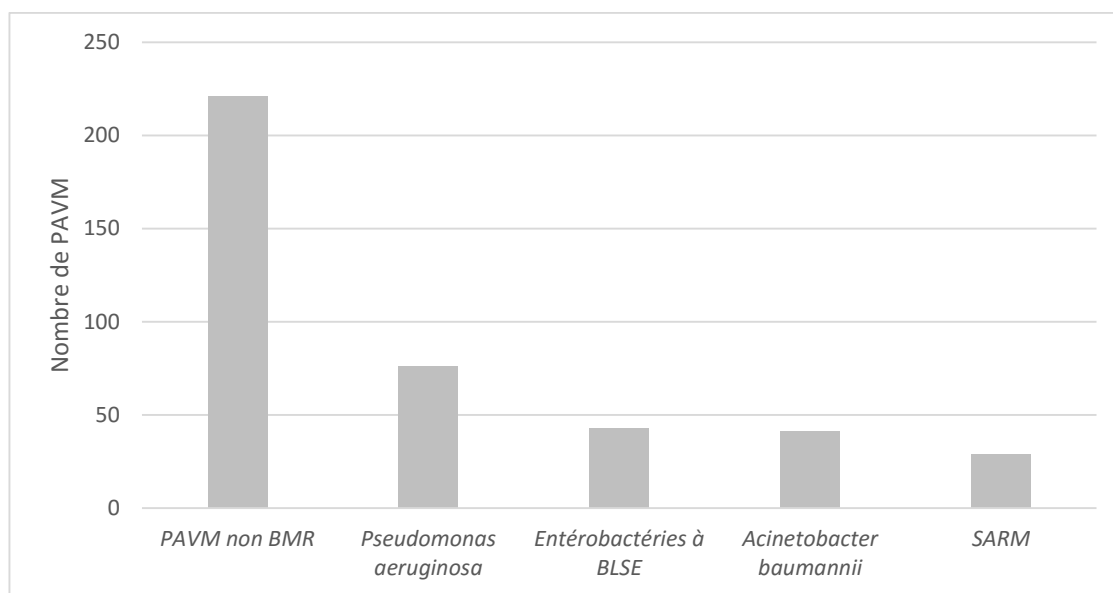


Figure 2 : Répartition des pathogènes responsables des PAVM

PAVM = Pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; BLSE = Bêta-lactamase à spectre étendu ; BMR = Bactérie multi-résistante ; SARM = *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

En complément, on note sur la figure 3 que parmi les 43 (10,5%) PAVM impliquant des entérobactéries productrices de BLSE, les principaux pathogènes isolés étaient *Enterobacter cloacae* et *Klebsiella pneumoniae* (44,2% et 25,6%, respectivement).

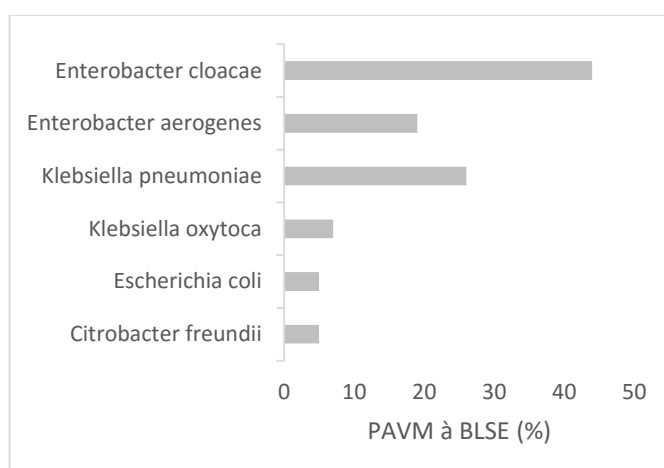


Figure 3 : Répartition des entérobactéries à BLSE responsables des PAVM

PAVM = Pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; BLSE = Bêta-lactamase à spectre étendu.

III. Facteurs de risque de PAVM à BLSE

L'analyse univariée a identifié le sexe féminin, l'admission pour motif médical, la présence d'un SDRA, d'un choc ou d'une infection à l'admission, un traitement antibiotique reçu dans les 30 jours précédant l'admission, la prescription d'antibiotiques à large spectre pendant l'hospitalisation et la colonisation digestive préalable à BLSE comme associés de manière significative à un risque plus élevé de PAVM impliquant une BLSE.

L'admission pour exacerbation aiguë de BPCO était associée à un risque significativement plus faible de développer une PAVM à BLSE en analyse univariée.

En analyse multivariée, seule la colonisation digestive à BLSE préalable à la survenue de la PAVM étaient indépendamment associée au risque de développer une PAVM à BLSE (OR [IC 95%] = 23 [10 – 55], $p < 0,001$). L'analyse multivariée est détaillée dans le Tableau V.

Tableau V : Analyse multivariée

Variables	<i>p</i>	Odds Ratio [IC 95%]
Sexe féminin	0,80	[0,39 – 2,07]
Admission motif médical	0,33	[0,23 – 1,66]
Exacerbation aiguë de BPCO	0,06	[0,02 – 1,12]
SDRA	0,31	[0,59 – 5,29]
Choc	0,40	[0,62 – 3,33]
Infecté à l'admission	0,15	[0,70 – 11,32]
ATB préalable à la réanimation	0,84	[0,44 – 2,71]
Exposition ATB large spectre	0,93	[0,35 – 3,13]
Colonisation digestive préalable à BLSE	< 0,001	[9,89 – 54,97]

BPCO = Bronchopneumopathie chronique obstructive ; SDRA = Syndrome de détresse respiratoire aiguë ;
ATB = Antibiothérapie ; BLSE = Bêta-lactamase à spectre étendu.

Les performances diagnostiques de la colonisation digestive préalable pour prédire la survenue de PAVM impliquant des entérobactéries à BLSE ont été étudiées. La sensibilité était calculée à 79,0% [IC 95%, 64,0 – 84,0] et la spécificité à 88,0% [IC 95%, 84,2 – 91,2]. La valeur prédictive positive (VPP) était de 43,6% [IC95%, 32,4 – 55,3] et la valeur prédictive négative (VPN) de 97,3% [IC 95%, 94,9 – 98,8].

IV. Devenir des patients

On note dans le Tableau VI qu'il n'y avait pas de différence significative concernant la durée de ventilation mécanique (médiane [IQR], 28 [18,42] contre 23 [15,42] jours, $p = 0,4$), la durée de séjour en réanimation (31 [19,53] vs 29 [18,46] jours, $p = 0,6$) et la mortalité en réanimation (55,8% contre 50%, $p = 0,48$) entre les groupes PAVM à BLSE et PAVM impliquant d'autres bactéries.

Tableau VI : Devenir des patients

Variables	PAVM à BLSE	PAVM non BLSE	p
	n = 43	n = 367	
Durée totale médiane de VM, [IQ]	28 [18,42]	23 [15,42]	0,4
Durée médiane d'hospitalisation en réanimation, [IQ]	31 [19,53]	29 [18,46]	0,6
Décès en réanimation, n (%)	24 (56)	184 (50)	0,48

Résultats de l'analyse univariée exprimés en nombre (%) pour les variables qualitatives et en médiane IQ [25^{ème} et 75^{ème} percentiles] pour les variables quantitatives.

PAVM = Pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; BLSE = Bêta-lactamase à spectre étendu ;

VM = Ventilation mécanique

DISCUSSION

I. Principaux résultats

Jusqu'à présent, de nombreuses études ont permis d'identifier les facteurs de risque de colonisation à BMR en général, et plus récemment, ceux associés à la colonisation à entérobactéries productrices de BLSE [16 – 18, 22, 23, 26, 27]. Pour autant, on retrouve peu d'éléments dans la littérature concernant spécifiquement les PAVM à bactéries à BLSE. Notre étude s'est centrée sur cette problématique afin de déterminer les facteurs de risques indépendants de PAVM à BLSE. Elle a permis l'analyse de 410 PAVM documentées dont 43 à entérobactéries à BLSE colligées sur une période de 4 ans et nous avons pu mettre en évidence un lien significatif entre la colonisation digestive à BLSE préalable à la survenue d'une PAVM et le développement d'une PAVM impliquant une BLSE. L'analyse statistique de notre cohorte montre qu'une colonisation préalable à BLSE est le seul facteur de risque indépendant de mise en évidence d'une entérobactérie à BLSE lors de la survenue d'un premier épisode de PAVM (OR [IC 95%] = 23 [10-55], $p < 0,001$). Ce résultat permet d'affirmer que pour un patient ventilé artificiellement chez lequel on suspecte un premier épisode de PAVM, le dépistage de la colonisation digestive est l'élément majeur à considérer lors de l'initiation du traitement antibiotique initial pour prédire le risque d'implication d'entérobactéries à BLSE. En effet, son excellente valeur prédictive négative (97,3%) suggère que le risque de BLSE peut vraisemblablement être écarté lorsque ce dépistage est négatif. Nos résultats sont concordants avec l'étude très récemment publiée de Bruyère et al. relative aux performances diagnostiques de la colonisation digestive à BLSE pour prédire la survenue de PAVM due à ces pathogènes [37]. Ce travail rétrospectif a retrouvé 20 PAVM (3,4%) documentées à BLSE parmi 587 PAVM suspectées (mais sans documentation microbiologique systématique) incluses. Dans cette étude, sensibilité et spécificité étaient respectivement de 85,0% et 95,7%. La valeur prédictive négative était là aussi très élevée à 99,4%. Au vu de ces récentes données, et compte tenu de la nécessité de réduire la pression de sélection exercée

par les antibiothérapies, les patients non colonisés ne devraient probablement pas recevoir en première intention de traitement antibiotique par carbapénèmes.

Lorsqu'on étudie les neuf patients qui ont développé une PAVM à BLSE sans être connus comme colonisés au préalable, il s'avère que trois d'entre eux ont eu un dépistage positif par écouvillon moins d'une semaine après le diagnostic de la PAVM. On pourrait dès lors s'interroger sur l'intérêt d'augmenter la fréquence du dépistage à deux prélèvements par semaine pour en améliorer la sensibilité : peu d'études ont cherché à évaluer l'impact clinique d'un dépistage bihebdomadaire [27]. Par ailleurs, la réalisation du dépistage systématique chez tous les patients de réanimation à l'admission puis de manière hebdomadaire constitue déjà un coût important et nécessite de mobiliser les techniciens pour l'ensemencement des géloses. Depuis peu, dans notre centre, le dépistage des entérobactéries à BLSE au laboratoire de Bactériologie est automatisé. L'ensemencement est désormais réalisé sur des milieux chromogènes (chromID BLSE®, bioMérieux) présentant une meilleure spécificité que les milieux classiques et des sensibilités élevées de l'ordre de 95% (et 100% pour *Klebsiella pneumoniae*) [38]. Cette technique permet une identification immédiate et directe des entérobactéries les plus fréquentes après 18 à 24 heures d'incubation. Une confirmation du caractère BLSE par la technique de synergie en « bouchon de champagne » est toujours requise. Néanmoins, les faibles valeurs prédictives positives (43,6%) retrouvées dans notre étude et dans la littérature (41,4%) [37] n'incitent pas à augmenter la fréquence du dépistage : en effet, cela pourrait finalement surestimer le risque d'entérobactéries productrices de BLSE responsables de PAVM et tendre à majorer le recours aux carbapénèmes.

Les résultats microbiologiques de notre étude sont cohérents avec la littérature : selon le réseau REA-RAISIN [11], 74,2% des premiers épisodes de pneumopathie sont monomicrobiens ; le germe le plus fréquemment rencontré est *Pseudomonas aeruginosa*. L'étude de l'écologie microbienne et des résistances bactériennes aux antibiotiques dénote une tendance à la baisse des SARM mais une augmentation des entérobactéries productrices de BLSE. Au sein de ces entérobactéries à BLSE, ce sont les espèces nosocomiales *Klebsiella* et *Enterobacter* qui sont prépondérantes : cela est largement retrouvé dans les données épidémiologiques connues sur la

diffusion des BLSE en milieu hospitalier, même si aujourd'hui la tendance est à l'augmentation de la proportion d'*Escherichia Coli* BLSE.

Un autre élément étudié plus particulièrement dans notre travail était l'exposition antibiotique avant la survenue du premier épisode de PAVM, que ce soit une antibiothérapie dite « large spectre » ou spécifiquement un traitement par carbapénèmes. En effet, l'une comme l'autre sont responsables d'une pression de sélection sur les bactéries commensales du tube digestif et sont des facteurs de risque connus d'être colonisés à BLSE à ce niveau [27]. Notre étude n'a pas permis d'identifier l'exposition préalable aux antibiotiques comme facteur de risque indépendant de PAVM à BLSE. Ce résultat peut s'expliquer par un manque de puissance, étant donné le faible effectif de patients dans le groupe « PAVM à BLSE ». De plus, malgré un relevé rigoureux, il est probable que nous n'ayons pas pu recueillir de manière exhaustive l'intégralité des données, notamment concernant les traitements antibiotiques reçus avant l'admission en réanimation. Toutefois, ceci est le reflet de la pratique réelle puisque les informations collectées étaient celles à la disposition du médecin réanimateur confronté au choix de l'antibiothérapie initiale de la PAVM.

Enfin, comparées aux données des autres PAVM, les PAVM impliquant des entérobactéries à BLSE ne semblent pas augmenter la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour ni la mortalité en réanimation de manière significative.

II. Limites

Notre étude présente plusieurs limites. Premièrement, il s'agit d'un travail à caractère rétrospectif, bien que certaines données, incluant le diagnostic de PAVM, aient été collectées de manière prospective. Ceci implique un certain nombre de biais inhérents à ce type de design, et notamment l'existence de données manquantes n'ayant pu être analysées : en effet, 17 dossiers de patients ayant eu un diagnostic prospectif de PAVM sur la période de l'étude n'ont pu être retrouvés.

Ensuite, cette étude n'a concerné qu'un seul centre et l'interprétation des résultats ne peut être extrapolée aux autres services de réanimation, dont l'écologie microbienne locale, les pratiques cliniques et les habitudes de prescriptions en matière d'antibiotiques sont différentes. Toutefois, nos résultats concernant la colonisation digestive à BLSE semblent concordants en termes de valeur prédictive avec ceux de la littérature récente [37].

Par ailleurs, notre étude n'a pris en compte dans l'analyse que la première PAVM. Néanmoins, un certain nombre de patients ont été exposés à des périodes prolongées de ventilation mécanique et ont développé successivement plusieurs épisodes de PAVM. Chez ces patients, la première PAVM précoce n'impliquait pas nécessairement de bactéries multi-résistantes : pour autant, au cours de leur séjour en réanimation et après plusieurs lignes d'antibiothérapie, ces patients étaient alors très à risque d'être colonisés à BMR et de développer secondairement une PAVM impliquant ces BMR. Parmi nos patients, 297 (72,4%) ont acquis le statut BMR au cours de leur séjour. Ces autres épisodes de PAVM n'ayant pas été étudiés, l'incidence des PAVM impliquant les entérobactéries à BLSE a pu être sous-estimée.

Enfin, l'effectif relativement faible de patients ayant présenté une PAVM impliquant une souche BLSE est responsable d'un manque de puissance et constitue une autre limite de cette étude. Cela a pu impacter la possibilité d'identifier les facteurs de risque spécifiques liés à ce type d'infection dans notre population.

III. Perspectives

La colonisation digestive préalable à entérobactéries productrices de BLSE est le seul facteur que nous ayons identifié comme fortement associé au risque de survenue de PAVM impliquant ces BLSE. Ce résultat tend à confirmer la nécessité de poursuivre une stratégie de dépistage systématique de la colonisation digestive durant le séjour en réanimation, et ce d'autant que les patients présentent des facteurs de risque de PAVM, afin de pouvoir les identifier précocement et leur administrer un traitement antibiotique approprié le cas échéant [39]. La confirmation de nos résultats au sein d'une nouvelle cohorte prospective est nécessaire afin de pouvoir évaluer

précisément les performances de cette stratégie de dépistage comme outil prédictif de la survenue de PAVM à BLSE en réanimation. De plus, l'exposition préalable aux antibiotiques mérite d'être étudiée prospectivement dans une cohorte aux effectifs plus importants pour s'affranchir d'un potentiel manque de puissance.

Par ailleurs, *Escherichia coli* est devenue depuis le début des années 2000 l'espèce bactérienne la plus concernée par l'émergence de nouvelles bêta-lactamases à spectre étendu (les CTX-M). Avant cela, les « BLSE classiques » dérivées de TEM et SHV étaient portées par des espèces commensales en faible concentration dans le tube digestif et surtout responsables d'infections nosocomiales (*Klebsiella* et *Enterobacter*) [19]. Compte tenu du caractère ubiquitaire de *Escherichia coli*, on peut s'attendre à observer dans les années à venir une augmentation de la proportion de ces pathogènes dans la microbiologie des infections, et également des PAVM. A l'heure actuelle, les stratégies de contrôle de la dissémination à partir des porteurs identifiés sont limitées aux barrières d'hygiène (précautions standards) et d'isolement pour lutter contre la transmission croisée : il n'existe en pratique aucun moyen reconnu de décontaminer le tube digestif des patients. Les stratégies d'éradication ayant pu être mises en œuvre avec succès chez les porteurs nasaux de Staphylocoques dorés multirésistants dans les pays d'Europe du Nord ne sont donc pas applicables au cas du portage digestif. Ainsi, d'autres études s'intéressant aux mesures préventives permettant de maîtriser l'émergence et la diffusion de souches d'entérobactéries à BLSE ainsi qu'à leur impact sur la réduction du nombre d'infections secondairement acquises seront très vite nécessaires et constituent déjà un enjeu majeur de santé publique.

CONCLUSION

Les résultats de ce travail rétrospectif et observationnel suggèrent que la colonisation digestive préalable à BLSE est fortement et indépendamment associée au risque de survenue de PAVM à BLSE en réanimation.

Compte tenu de son excellente valeur prédictive négative, les patients qui développeraient une pneumonie acquise sous ventilation mécanique sans être porteurs de colonisation digestive à BLSE ne devraient probablement pas recevoir de carbapénèmes en première intention dans l'objectif de couvrir un risque potentiel de bactéries à BLSE lors d'un premier épisode de PAVM.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Nair GB, Niederman MS. Ventilator-associated pneumonia : present understanding and ongoing debates. *Intensive Care Med.* 2015 Jan ; 41(1) : 34 – 48.
2. Niederman MS, Craven DE. Guidelines for the Management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Feb 15 ; 171 (4) : 388 – 416.
3. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis.* 2013 Aug ; 13(8) : 665 – 671.
4. Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJ. Ventilator-associated pneumonia and mortality : A systematic review of observational studies. *Crit Care Med.* 2009 Oct ; 37(10) : 2709 – 2718.
5. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Apr 1 ; 165 (7) : 867 – 903.
6. Fagon FY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients : A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med.* 1993 Mar ; 94 : 281 – 288.
7. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al. Impact of ventilator-associated pneumonia on outcome in patients with COPD. *Chest.* 2005 Sep ; 128 (3) : 1650 – 1656.
8. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia : A systematic review. *Crit Care Med.* 2005 Oct ; 33(10) : 2184 – 2193.
9. Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia ? *JAMA.* 2007 Apr 11 ; 297 (14) : 1583 – 1593.
10. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009 Dec 2 ; 302 (21) : 2323 – 2329.
11. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. Réseau REA-RAISIN, France, Résultats 2014. Réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales, Institut de veille sanitaire.
12. Bouadma L, Mourvillier B, Deiler V, et al. A multifaceted program to prevent ventilator-associated pneumonia : Impact on compliance with preventive measures. *Crit Care Med.* 2010 Mar ; 38 (3) : 789 – 796.

13. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia : Its Relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care*. 2005 Jun ; 50(6) : 725 – 739.
14. Estes RJ, Meduri GU. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia : I. Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. *Intensive Care Med*. 1995 Apr ; 21 (4) : 365 – 383.
15. Barbier F, Lisboa T, Nseir S. Understanding why resistant bacteria are associated with higher mortality in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2015 Nov 12 ; [published online].
16. Depuydt PO, Vandijck DM, Bekaert MA, et al. Determinants and impact of multidrug antibiotic resistance in pathogens causing ventilator-associated-pneumonia. *Crit Care*. 2008 ; 12 (6) : R142.
17. Martin-Loeches I, Deja M, Koulenti D, et al. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia : the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med*. 2013 Apr ; 39 (4) : 672 – 681.
18. Bassetti M, De Waele JJ, Eggimann P, et al. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive Care Med*. 2015 May ; 41 (5) : 776 – 795.
19. Canton R, Novais A, Valverde A, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Jan ; 14 (Suppl.1) : 144 – 153.
20. Livermore DM. Defining an extended-spectrum beta-lactamase. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Jan ; 14 (Suppl.1) : 3 – 10.
21. Poirel L, Naas T, Nordmann P. Genetic support of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Jan ; 14 (Suppl.) : 75 – 81.
22. Ben-Ami R, Rodriguez-Baño J, Arslan H, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2009 Sep 1 ; 49 (5) : 682 – 690.
23. Rodriguez-Baño J, Picon E, Gijon P, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* : Risks factors and prognosis. *Clin Infect Dis*. 2010 Jan 1 ; 50 (1) : 40 – 48.
24. Rodriguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008 Sep 22 ; 168 (17) : 1897 – 1902.
25. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Jul ; 56 (1) : 52 – 59.

26. Harris AD, McGregor JC, Johnson JA, et al. Risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and intensive care unit admission. *Emerg Infect Dis.* 2007 Aug ; 13 (8) : 1144 – 1149.
27. Razazi K, Derde LP, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, Brun-Buisson C. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2012 Nov ; 38 (11) : 1769 – 1778.
28. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005 Oct ;18(4) : 657 – 686.
29. Thiebaut AC, Arlet G, Andremont A, et al. Variability of intestinal colonization with third-generation cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* and antibiotic use in intensive care units. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Jun ; 67 (6) : 1525 – 1536.
30. Lee SO, Lee ES, Park SY, et al. Reduced use of third-generation cephalosporins decreases the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004 Oct ; 25(10) : 832 – 837.
31. 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 – 268.
32. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment : an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2000 Sep ; 31 (Suppl.4) : S131 – S 138.
33. Nseir S, Di Pompeo C, Cavestri B, et al. Multiple-drug-resistant bacteria in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease : prevalence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med.* 2006 Dec ; 34 (12) : 2959 – 2966.
34. Niederman MS. Use of broad-spectrum antimicrobials for the treatment of pneumonia in seriously ill patients : maximizing clinical outcomes and minimizing selection of resistant organisms. *Clin Infect Dis.* 2006 Jan 15 ; 42 (Suppl.2) S72 – S81.
35. Tamma PD, Han JH, Rock C, et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum beta-lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2015 May 1 ; 60 (9) : 1319 – 1325.
36. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2009 Apr ; 9 (4) :228-236.
37. Bruyère R, Vigneron C, Bador J, et al. Significance of prior digestive colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2016 Apr ; 44 (4) : 699 – 706.

38. Glupczynski Y, Berhin C, Bauraing C, Bogaerts P. Evaluation of a new selective chromogenic agar medium for detection of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. J Clin Microbiol. 2007 Feb ; 45 (2) : 501 – 505.
39. Papadomichelakis E, Kontopidou F, Antoniadou A, et al. Screening for resistant gram-negative microorganisms to guide empiric therapy of subsequent infection. Intensive Care Med. 2008 Dec ; 34 (12) : 2169 – 2175.
40. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA. 1993 Dec 22 – 29 ; 270 (24) : 2957 – 2963.
41. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, et al. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. JAMA. 1996 Sep 11 ; 276 (10) : 802 – 810.
42. Rapsang AG, Shyam DC. Scoring systems in the intensive care unit : A compendium. IJCCM. 2014 Apr ; 18(4) : 220 – 228.

ANNEXES

Annexe 1 : Score IGS II

IGS (Indice de Gravité Simplifié) ou SAPS II est dérivé de l'APACHE [40].

Il s'agit d'un score de gravité généraliste. Il comprend pour chaque item les valeurs les plus anormales colligées dans les 24 heures suivant l'admission dans le service de réanimation. Le score IGS II varie de 0 à 163 points et est prédictif de la mortalité hospitalière.

Âge		Fréquence cardiaque		Pression artérielle systolique	
< à 40 ans	+0	< à 40 bpm	+11	< à 70 mmHg	+13
40 – 59 ans	+7	40 – 69 bpm	+2	70 – 99 mmHg	+5
60 – 69 ans	+12	70 – 119 bpm	+0	100 – 199 mmHg	+0
70 – 74 ans	+15	120 – 159 bpm	+4	≥ à 200 mmHg	+2
75 – 79 ans	+16	≥ à 160 bpm	+7		
> à 80 ans	+18				
Température centrale		PaO2/FiO2		Diurèse	
< à 39°C	+0	< à 100 mmHg	+11	< à 0,5 L/24h	+11
≥ à 39°C	+3	100 – 199 mmHg	+9	0,5 à 0,999 L/24h	+4
		≥ à 200 mmHg	+6	≥ à 1 L/24h	+0
Urée sanguine		Leucocytes		Kaliémie	
< 0,6 g/L	+0	< 1 000/mm ³	+12	< 3 mmol/L	+3
0,6 à 1,79 g/L	+6	1 000 à 19 000/mm ³	+0	3 à 4,9 mmol/L	+0
≥ à 1,8 g/L	+10	≥ à 20 000/mm ³	+3	≥ à 5 mmol/L	+3
Natrémie		HCO3-		Bilirubine (si ictère)	
< 125 mmol/L	+5	< à 15 mmol/L	+6	< à 40 mg/L	+0
125 à 144 mmol/L	+0	15 à 19 mmol/L	+3	40 à 59,9 mg/L	+4
≥ à 145 mmol/L	+1	≥ à 20 mmol/L	+0	≥ à 60 mg/L	+9
Glasgow (points)		Maladies chroniques		Mode d'admission	
< à 6	+26	Aucune	+0	Chirurgie urgente	+8
6 – 8	+13	Cancer métastasé	+9	Médecine	+6
9 – 10	+7	Maladie hématologique	+10	Chirurgie programmée	+0
11 – 13	+5	SIDA	+17		
14 – 15	+0				

Annexe 2 : Score LOD

Le Logistic Organ Dysfunction (LOD) system est un score de dysfonction d'organes. Il s'agit d'un outil objectif pour l'évaluation des niveaux de gravité de la défaillance d'organes en soins intensifs. Il prend en compte à la fois la gravité relative des systèmes d'organes (neurologique, cardiovasculaire, rénal, pulmonaire, hématologique et hépatique) et le degré de gravité dans un système d'organes [41].

Measurements of organic systems	5	3	1	0	1	3	5
Neurological (GCS)	3-5	6-8	9-13	14-15			
Cardiovascular							
HR (beats/min)	<30	40-69	70-89	30-139	≥140		
SBP (mmHg)	<40			0-239	240-269	≥270	
Renal							
Ureic nitrogen (mmol/L)	-	-	-	<6	6-9.98	9.99-19.98	≥19.99
Serum creatinine (μmol/L)	-	-	-	<106.08	106.08-140.55	≥141.44	-
Urine output (L/24 h)	<0.5	0.5-0.74	-	0.75-0.99	-	≥10	-
Respiratory							
PaO ₂ (Torr)/FiO ₂ (%) in MV or CPAP	-	<150	≥150	With no ventilation, CPAP or IPAP	-	-	-
Hematologic							
TLC (mm ³) × 10 ³	-	<1.0	1.0-2.4	2.5-49.9	≥50	-	-
Platelets (mm ³) × 10 ³	-	-	<50	≥50	-	-	-
Hepatic							
Serum bilirubin (μmol/L)				<34.2	≥34.2		
PT (seconds and %)			<25	<3 s, >25	≥3 s		

D'après Rapsang AG, Shyam DC. Scoring systems in the intensive care unit : A compendium. [42]

AUTEUR : HOUARD Marion

Date de Soutenance : 22 juin 2016

Titre de la Thèse : *Relation entre colonisation digestive et pneumonie acquise sous ventilation mécanique à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu*

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Réanimation

DES + spécialité : Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : *Pneumonie acquise sous ventilation mécanique, Bêta-lactamase à spectre étendu, Colonisation digestive, Réanimation*

Contexte. Les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont les infections nosocomiales les plus fréquentes en réanimation. Depuis quelques années, l'incidence des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) a considérablement augmenté en réanimation. Identifier les patients à risque de PAVM impliquant les BLSE permettrait de réduire les traitements antibiotiques inappropriés et les expositions superflues aux carbapénèmes. L'objectif principal était de déterminer les facteurs indépendamment associés à la survenue de PAVM à BLSE.

Matériel et Méthodes. Etude rétrospective observationnelle monocentrique menée dans un service de réanimation polyvalente sur une période de 4 ans. Tous les patients présentant un épisode de PAVM étaient inclus de façon prospective. La PAVM était définie par l'apparition d'un nouvel infiltrat radiologique associé à des signes cliniques d'infection respiratoire et à une documentation microbiologique pulmonaire. Pour tous les patients, un dépistage hebdomadaire de BLSE était réalisé en routine par écouvillonnage rectal.

Résultats. Parmi les 410 PAVM colligées, 43 (10,5%) étaient dues à des entérobactéries productrices de BLSE, 76 (18,5%) étaient polymicrobiennes et 189 (46%) impliquaient des bactéries multi-résistantes. En analyse multivariée, seule la colonisation digestive préalable à BLSE était indépendamment associée au risque de développer une PAVM à BLSE (OR [IC 95%] = 23 [10 – 55], $p < 0,001$). La valeur prédictive positive de la colonisation digestive à BLSE était faible (43,6%), mais sa valeur prédictive négative était excellente (97,3%). Il n'y avait pas de différence significative concernant la durée de ventilation mécanique (médiane [IQR], 28 [18,42] contre 23 [15,42] jours, $p = 0,4$), la durée de séjour en réanimation (31 [19,53] vs 29 [18,46] jours, $p = 0,6$) et la mortalité en réanimation (55,8% contre 50%, $p = 0,48$) entre les groupes PAVM à BLSE et PAVM impliquant d'autres bactéries.

Conclusion. La colonisation digestive préalable à BLSE est indépendamment associée à la survenue de PAVM à BLSE. Compte tenu de son excellente valeur prédictive négative, les patients non colonisés ne devraient probablement pas recevoir de carbapénèmes en première intention lors d'un premier épisode de PAVM.

Composition du Jury :

Présidente :

Mademoiselle le Professeur Fabienne SAULNIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Monsieur le Professeur Saad NSEIR

Monsieur le Docteur Benoît VOISIN