



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Facteurs de risque d'infection à entérobactérie productrice de  
carbapénèmase : une étude rétrospective au sein de la réanimation  
chirurgicale Claude Huriez entre 2017 et 2023.**

Présentée et soutenue publiquement le 24 octobre 2024 à 16 heures  
Au Pôle Recherche  
**par Antoine FIDELLE**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur *Eric KIPNIS***

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur *Hugues GEORGES***

**Monsieur le Docteur *Remi LE GUERN***

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur *Alexandre ELBAZ***

---

# Avertissement

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

## **LIENS D'INTERETS**

Aucun lien d'intérêt à déclarer

## Table des matières

Abréviations .....	6
1 Préambule .....	7
2 Introduction.....	9
2.1 Définitions et contexte scientifique .....	9
2.1.1 Entérobactéries.....	9
2.1.2 BMR.....	10
2.1.3 Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes. ....	13
2.1.4 Pseudomonas aeruginosa .....	18
2.1.5 Prise en charge actuelle des infections à EPC. ....	19
2.1.6 Antibiothérapie .....	19
2.2 Problématique .....	21
2.3 Objectifs de l'étude .....	22
3 Matériel et méthode.....	23
3.1 Design .....	23
3.2 Population.....	23
3.3 Données microbiologiques .....	23
3.4 Base de données utilisées.....	24
3.5 Autorisation et éthique.....	24
3.6 Recueil de données.....	24
3.7 Analyses statistiques .....	28
4 Résultats .....	29
4.1 Population incluse .....	29
4.2 Evolution durant l'hospitalisation .....	33
4.2.1 Evènements.....	33
4.2.2 Données microbiologiques.....	35
4.3 Objectif principal .....	36
4.4 Objectifs secondaires .....	40
4.4.1 Devenir des patients infectés à EPC.....	40
4.4.2 Données cliniques et microbiologiques liées à l'infection.....	40
4.5 Données sur les prises en charge .....	45
5 Discussion .....	47
5.1 Population étudiée.....	47
5.1.1 Caractéristiques cliniques .....	47
5.1.2 Colonisations à EPC .....	48

5.1.3	Infection à EPC .....	48
5.2	Facteurs de risque d'infection à EPC .....	49
5.3	Etude microbiologique .....	53
5.4	Quelle stratégie adopter face à un patient colonisé à EPC suspect d'infection ? 54	
5.5	Limites et intérêts .....	55
6	Conclusion.....	57
7	Références .....	58
8	Annexes .....	66

# Abréviations

**AMR** Antimicrobial resistance

**BHRe** Bactérie hautement résistante émergente

**BLSE** bactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi.

**BMR** Bactérie multi-résistante

**BPC** bactérie productrice de carbapénèmase

**CNR** Centre Nationaux de Référence

**DALYs** Disability Adjusted Life Years : Espérance de vie corrigée de l'incapacité.

**EARS-net** European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

**ECDC** European Center Disease and Control

**EPC** entérobactérie productrice de carbapénèmase

**ERC** entérobactérie résistante aux carbapénèmes

**ERG** entérocoque résistant à la vancomycine

**ESCMID** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

**ESG** entérobactérie sensible aux carbapénèmes

**GLASS** Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System

**IDSA** Infectious Diseases Society of America

**MBL** Métallo bêta-lactamase

**OMS** Organisation Mondiale de la Santé

**PAPC** Pseudomonas aeruginosa producteur de carbapénèmase

**SPILF** Société de pathologie infectieuse de langue française

**WHO** World Health Organization

# 1 Préambule

On retient généralement la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming, qui, en 1927, rentre de voyage et constate qu'une colonie de champignons (*Penicillium notatum*) s'est développée dans une culture de *staphylococcus aureus* dont elle a bloqué la croissance.

Convaincu que seuls les sulfamides ont un avenir, Alexander Fleming n'a pas poursuivi ses recherches. C'est en 1940 qu'Howard Florey et Ernst Borin Chain, ayant saisi l'intérêt de la découverte de Fleming, réussissent à en isoler la substance responsable : la pénicilline. En 1941, la production est industrielle aux Etats-Unis. La pénicilline permet maintenant de soigner les blessés de guerre, elle fait son entrée Europe à la faveur du débarquement en Normandie.

On entre alors dans « l'âge d'or » de l'antibiotique. L'OMS estime que les antibiotiques ont accru la durée de vie dans les pays occidentaux de 23 ans [1]. La légende veut que, fin des années 60, le chirurgien général William H. Stewart ait dit : « Il est temps de tourner la page sur les maladies infectieuses, de déclarer que la guerre contre la peste est gagnée et de réorienter les ressources nationales vers des problèmes chroniques tels que le cancer et les maladies cardiaques ». Cette déclaration, bien qu'apocryphe, dénote le sentiment général de la communauté médicale.

Néanmoins, les souches résistantes furent rapidement découvertes avec la première mise en évidence d'un *E.Coli* résistant à la pénicilline en 1940.

C'est ainsi que Alexander Flemming a déclaré lors de la remise de son Nobel en 1945 : "Cependant, le sous-dosage peut présenter un danger. [...] Le temps viendra peut-être où la pénicilline pourra être achetée par n'importe qui dans les magasins. Il y a alors le risque que l'ignorant puisse facilement se sous-doser et, en exposant ses microbes à des quantités non mortelles du médicament, les rendre résistants".[2]

Depuis la découverte de la pénicilline, l'usage des antibiotiques a explosé, et à chaque nouvelle molécule introduite, nous avons observé une résistance bactérienne à celle-ci. Parmi le groupe des bêta-lactamines, les carbapénèmes, introduites en 1985 via l'imipénem, possèdent le spectre d'action le plus large. 6 ans après sont décrites les premières résistances chez : Une via la surproduction d'AmpC couplée à la réduction

de perméabilité membranaire [3], une autre via la production d'une métallo-bêta-lactamase, IMP-1 [4]. D'autres carbapénèmases, de mécanisme différent, sont ensuite rapidement identifiées et leur propagation devient mondiale. Devant l'amenuisement des nouveaux antibiotiques mis sur le marché, et la dissémination des résistances aux antibiotiques à plus large spectre, il devient primordial de faire bon usage de notre arsenal thérapeutique.

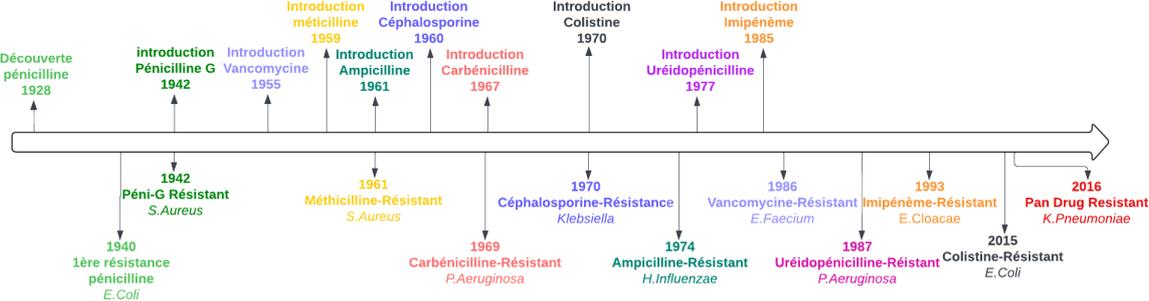


Figure 1: Introduction et résistance aux principaux antibiotiques

## 2 Introduction

### 2.1 Définitions et contexte scientifique

#### 2.1.1 Entérobactéries

Les **entérobactéries** sont de la famille des bacilles gram négatif. Commensales du tube digestif, ce sont des bactéries opportunistes. Elles sont classiquement classées en 4 groupes, selon leur résistance naturelle aux bêta-lactamines ([Tableau 1](#)) :

**Le groupe 1** regroupe les entérobactéries qui ne possèdent pas de bêta-lactamase. La principale représentante est *Escherichia coli*. *Shigella* n'est pas commensale du tube digestif, sa contamination se fait via le péril oro-fécal.

**Le groupe 2** regroupe les entérobactéries possédant une pénicillinase de bas niveau. Les principales représentantes sont les bactéries du genre *Citrobacter* (hormis *freundii*) et *Klebsiella*.

**Le groupe 3** regroupe les entérobactéries possédant une céphalosporinase de bas niveau. Les principales représentantes sont *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp*, *Serratia marcescens*.

**Le groupe 4** est principalement représentée par *Yersinia*. Non commensale, sa contamination se fait également par péril oro-fécal.

**Tableau 1: Classification des entérobactéries selon leur résistance naturelle aux bêta-lactamines.**

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
<b>Principaux genres</b>	<i>Escherichia Coli</i> <i>Proteus Mirabilis</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i>	<i>Klebsiella spp</i> <i>Citrobacter spp</i> (hors <i>freundii</i> )	<i>Enterobacter spp</i> <i>Serratia</i> <i>Morganella</i> <i>Citrobacter freundii</i>	<i>Yersinia</i>
<b>Mécanismes de résistance</b>	Absence de bêta-lactamase	Pénicillinase de bas niveau	Céphalosporinase de bas niveau	Pénicillinase+ Céphalosporinase
<b>Aminopénicillines</b>	S	R	R	R
<b>Carboxypénicillines</b>	S	R	S	R
<b>Uréidopénicillines</b>	S	I/R	S	I/R
<b>C1G</b>	S	S	R	R
<b>C3G</b>	S	S	S	S
<b>Carbapénèmes</b>	S	S	S	S

### 2.1.2 BMR

**Les bactéries multi-résistantes** conjuguent plusieurs mécanismes de résistance à diverses familles d'antibiotiques. **Les bactéries hautement résistantes émergentes** (BHRe) concernent les bactéries résistantes à de nombreux antibiotiques avec des mécanismes de résistance transférables. Elles font ainsi l'objet d'une surveillance accrue avec la mise en place par le Haut Conseil de la Santé Publique en 2013 de mesures spécifiques afin de limiter la diffusion [5]: il s'agit d'*Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides (ERG) et des *entérobactéries productrices de carbapénèmase* (EPC).

**L'impact** de ces infections est majeur pour nos systèmes de santé avec 1,3 millions de décès directement imputables à une infection par BMR **dans le monde** en 2019 [6]. Il est estimé qu'en 2050, les décès dus à une bactérie multi-résistante pourraient atteindre près de 10 millions de morts par an devenant ainsi la première cause de mortalité. Cette tendance est également retrouvée au niveau européen avec une augmentation significative des infections à BMR entre 2016 et 2020, avec 133.000 décès imputables à une infection par BMR en 2019 [7]. L'estimation exacte est compliquée, car les données épidémiologiques s'appuient majoritairement sur des déclarations. Bien que 111 pays participent au programme GLASS-AMR qui recense les données microbiologiques sur les résistances bactériennes dans le monde, les données sont pauvres dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires. Or, c'est dans ces pays que la morbi-mortalité relative à ces pathogènes est la plus importante [8].

**En Europe**, les problématiques sont similaires avec 133.000 décès imputables à une BMR en 2019, et une augmentation des infections et décès (Annexe 1)

**En France**, les données épidémiologiques du rapport REA-REZO concernant les colonisations et infections à BMR soulignent la fréquence de cette problématique ([Figure 3](#)), avec toutefois une tendance récente à la stabilisation voire à la diminution des taux de portage et d'infection à certaines BMR (BLSE en particulier ; [Tableau 2](#) et [Tableau 3](#)). Il a été évalué qu'une infection à BMR allongeait la durée moyenne de séjour de 1,6 jours, avec un surcoût de 1103€ par hospitalisation ; soit un total à l'échelle nationale de 109,3 millions d'euros par an [9].

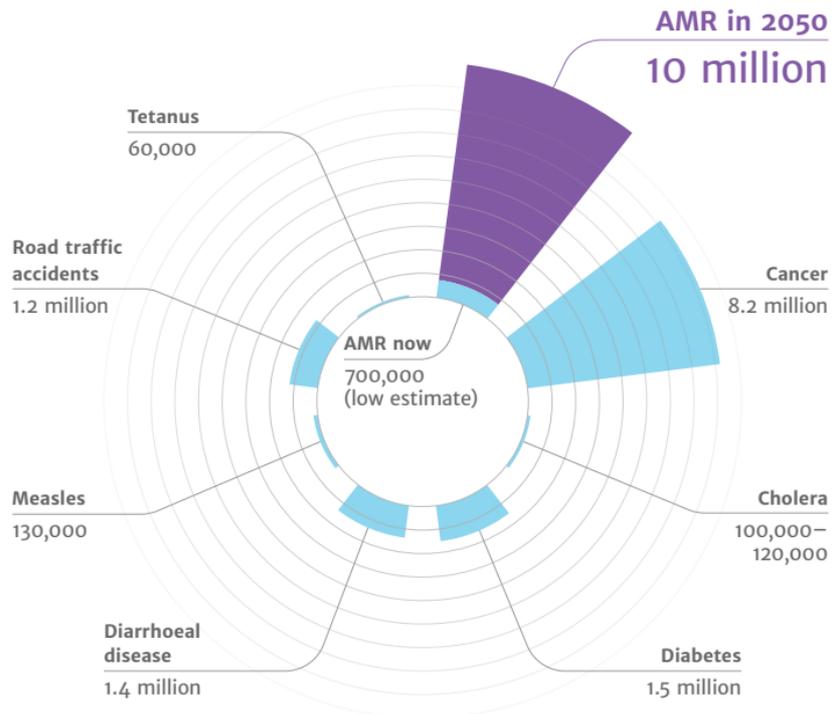


Figure 2: Décès attribuables aux BMR comparés aux autres causes majeures de décès [10].

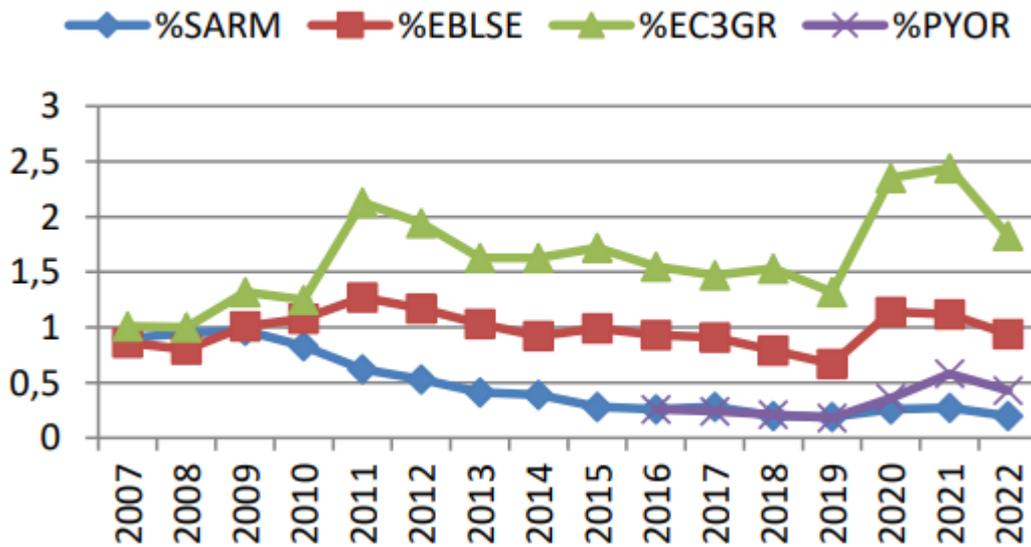


Figure 3: Taux d'incidence cumulée des infections à BMR en réanimation en France /100 patients [11].

Tableau 2: Patients porteurs de BMR en réanimation en France [11].

Année	2019	2020	2021	2022	2023		Evolution 2019-2023
BMR	%	%	%	%	n	%	Δ (%)
SARM	1,5	1,2	1,0	0,8	208	0,7	-53,3
dont acquises	0,3	0,3	0,3	0,2	49	0,2	-33,3
GISA	0,0	0,0	0,0	0,1	16	0,1	-
dont acquises	0,0	0,0	0,0	0,0	6	0,0	-
ERG	0,3	0,2	0,1	0,1	20	0,1	-66,7
dont acquises	0,1	0,0	0,0	0,0	7	0,0	-100,0
EBLSE	7,6	7,0	6,0	6,5	1 642	5,8	-23,7
dont acquises	2,2	2,7	2,7	2,5	551	2,0	-9,1
EPC	0,4	0,4	0,5	0,6	151	0,5	25,0
dont acquises	0,1	0,2	0,2	0,2	47	0,2	100,0
ABRI	0,2	0,1	0,1	0,1	20	0,1	-50,0
dont acquises	0,1	0,0	0,1	0,0	10	0,0	-100,0
PARC	1,0	1,3	1,8	1,6	270	1,0	0,0
dont acquises	0,6	0,9	1,3	1,0	180	0,6	0,0
<b>Patients avec au moins 1 BMR ciblée</b>	<b>9,9</b>	<b>9,2</b>	<b>8,5</b>	<b>8,8</b>	<b>2 149</b>	<b>7,6</b>	<b>-23,2</b>
<b>Patients avec au moins 1 BMR acquise</b>	<b>3,1</b>	<b>3,8</b>	<b>4,2</b>	<b>3,6</b>	<b>790</b>	<b>2,8</b>	<b>-9,7</b>

Tableau 3: Evolution de la résistance bactérienne en réanimation pour les infections, de 2014 à 2023 [11].

Micro-organisme	Marqueur antibiotique	Pourcentage de résistance dans l'espèce									
		2014	2015	2016	2017	2018	2019*	2020	2021	2022	2023
<i>S. aureus</i>	méticilline (SARM)	19,2	16,0	15,2	15,8	12,2	11,9	11,1	8,0	7,6	6,0
	vancomycine	0,1	0,4	0,5	0,2	0,3	0,3	0,1	0,3	0,4	0,2
<i>E. faecalis</i>	ampicilline	6,7	9,5	11,8	7,6	8,4	5,4	2,6	2,6	3,2	3,3
	vancomycine (ERG)	0,0	0,6	1,6	0,8	1,2	1,0	0,3	0,3	1,2	0,0
<i>E. faecium</i>	ampicilline	57,0	62,8	67,3	76,7	71,1	86,8	82,7	82,0	77,7	77,7
	vancomycine (ERG)	3,2	0,6	3,1	1,9	2,8	3,3	4,1	0,8	3,5	1,0
Entérobactéries	C3G	32,9	31,0	28,4	28,3	30,8	26,4	28,5	23,2	25,4	23,9
	BLSE	18,3	17,8	16,8	17,9	16,4	13,7	14,3	11,8	13,2	12,2
	imipénème	1,6	1,0	1,8	1,5	1,2	1,4	1,5	2,1	1,7	1,3
<i>P. aeruginosa</i>	pipé/tazobactam			28,3	28,0	30,5	29,3	28,8	35,5	39,5	32,9
	ceftazidime	17,1	18,7	19,4	21,6	23,2	23,0	21,5	27,8	31,3	22,4
	imipénème	19,7	18,4	23,3	19,6	23,3	19,3	21,8	22,2	24,5	21,7
	cefta&imipénème			9,4	9,2	9,9	9,4	10,5	12,6	14,8	11,2
	colistine			2,6	2,9	4,6	6,0	4,3	4,5	3,5	1,4
<i>A. baumannii</i>	ceftazidime	47,1	53,5	44,3	40,7	39,0	45,6	23,9	22,6	10,8	25,5
	imipénème	37,5	25,5	29,3	24,0	22,1	33,0	9,6	12,6	3,0	19,0
	colistine			2,1	7,0	3,2	9,0	2,9	5,0	6,3	0,0
Candida	fluconazole				9,5	8,6	14,9	8,9	10,2	11,6	15,8

### 2.1.3 Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes.

La définition des **entérobactéries résistantes aux carbapénèmes** proposée par l'European Center Disease and Control (ECDC) est la suivante : bactérie appartenant au groupe des Entérobactéries, résistante à au moins un carbapénème (ertapénem, meropénem, imipénem, doripénem) ou productrice de carbapénémase. Chez les bactéries présentant naturellement une sensibilité diminuée à l'imipénem, il est nécessaire d'avoir une résistance à une autre carbapénème (*Proteus spp*, *Morganella spp*, *Providencia spp*).

Les termes ERC et EPC sont souvent retrouvés dans la littérature. ERC « entérobactérie résistante aux carbapénémases » réfère à la simple résistance, tandis que EPC, « entérobactérie productrice de carbapénémase », réfère au mécanisme d'action cité.

L'acquisition d'une résistance par une bactérie peut se faire à plusieurs niveaux : par réduction ou altération des porines, par surexpression des pompes à efflux, par modification du biofilm par modification de la protéine liant les pénicillines, ou par production d'une bêta-lactamase. Les mécanismes de résistance des ERC non productrices de carbapénémases sont majoritairement par production de BLSE ou AmpC, associée à une imperméabilité membranaire par altération ou diminution des porines ou la surexpression de pompe à efflux [12–15].

Quant à la production de carbapénémase, c'est le mécanisme le plus fréquent (notamment en France [15]) et le plus préoccupant compte tenu du risque épidémique: en effet, la production de carbapénémase est transmissible à d'autres espèces via son support génétique mobile.

Parmi les nombreuses classifications de bêta-lactamases proposées, la plus utilisée est la classification d'Ambler en 1980, regroupant ces enzymes en 4 classes selon leur site actif et leur substrat préférentiel [16] ([Figure 4](#)).

Par ordre d'étendue de spectre d'activité, nous avons les « bêta-lactamase à spectre élargi aux céphalosporines », communément appelées BLSE. 3 types de BLSE sont prépondérantes : TEM, SHV, CTX-M. Elles confèrent des résistances à degrés divers : Céphalosporines de 1<sup>ère</sup> à 4<sup>ème</sup> génération, et/ou à l'aztréonam.

Quant aux carbapénèmases, elles sont également ordonnées par classe selon la classification d'Ambler :

**La classe A** comprend par définition les pénicillinases inhibées par l'acide clavulanique. La représentante principale est *Klebsiella Pneumoniae* carbapénèmase (KPC). Les autres sont plus anecdotiques en France (SME, GES, NMc-A IMI SFC BIC)

**La classe B** inclut les métallo-enzyme avec un ion zinc dans le site actif, ce qui leur permet de maintenir leur activité en présence d'inhibiteur tel que l'acide clavulanique ou le tazobactam. Elles sont inhibées par des chélateurs d'ions, l'EDTA, et hydrolysent toutes les bêta-lactamines, hormis l'aztréonam. La principale représentante en France est NDM (New Delhi métallo- $\beta$ -lactamase NDM). La plus représentée dans le monde est VIM (Verona integron-encoded metallo-bêta-lactamase)

**La classe C** regroupe les céphalosporinases non inhibées par l'acide clavulanique. Ce sont majoritairement les AmpC-bêta-lactamases, qui confèrent leur résistance aux céphalosporines selon leur niveau d'expression. La plupart de ces enzymes ne présentent qu'une faible activité carbapénèmase, si ce n'est aucune [17]. Néanmoins, elles peuvent présenter une résistance aux carbapénèmes en association avec d'autres mécanismes [18].

Les enzymes de la **classe D** regroupent les oxacillinases faiblement inhibées par l'acide clavulanique. Elles hydrolysent les pénicillines, les céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération, et faiblement les carbapénèmes. Elles ont peu d'effet sur les céphalosporines de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération. Enfin, elles ne sont pas inhibées par les inhibiteurs de bêta-lactamase, hormis le tazobactam ou l'avibactam [19] : la molécule de choix est donc l'association ceftazidime-avibactam. La représentante principale en France est OXA-48. Elle hydrolyse fortement les carbapénèmes, et ne présente qu'une activité limitée sur les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. Néanmoins, elle est souvent associée à d'autres BLSE, permettant de compléter leur profil de résistance [20].

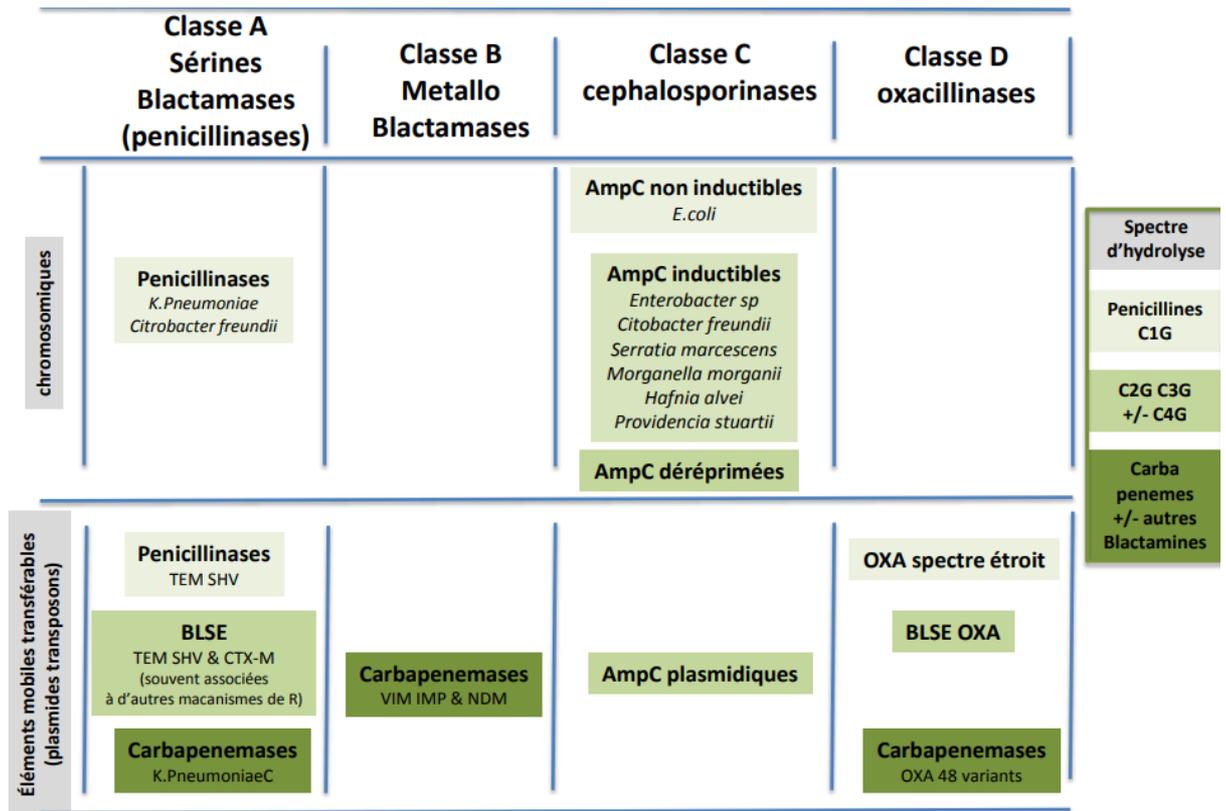


Figure 4: Bêta-lactamase des entérobactéries selon Ambler. [21]

En 2024, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a placé dans sa « liste des bactéries résistantes les plus menaçantes pour la santé humaine » les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes au niveau de priorité critique, la plus haute [22].

D'après l'étude de 8787 souches d'entérobactéries récoltées dans 64 hôpitaux de par **le monde**, la proportion d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes serait de 4,5% en 2021 [23], avec selon l'OMS un doublement des résistances aux carbapénèmes des souches de *K.pneumoniae* et d'*E.coli* entre 2016 et 2020 [8], (Figure 5)

**En Europe** entre 2018 et 2022, le taux de résistance de résistance aux carbapénèmes est stable chez *E.coli* (0,1%), et il est en hausse chez *K.pneumoniae*. (10,9%). (Tableau 4)

**En France**, dans les établissements de santé entre 2018 et 2022, le taux de résistance des entérobactéries aux carbapénèmes est en augmentation (Tableau 5). Néanmoins, en réanimation, il est en diminution chez les entérobactéries : 1,3% des infections en réanimation en France en 2023 étaient dues à une ERC (Tableau 6).

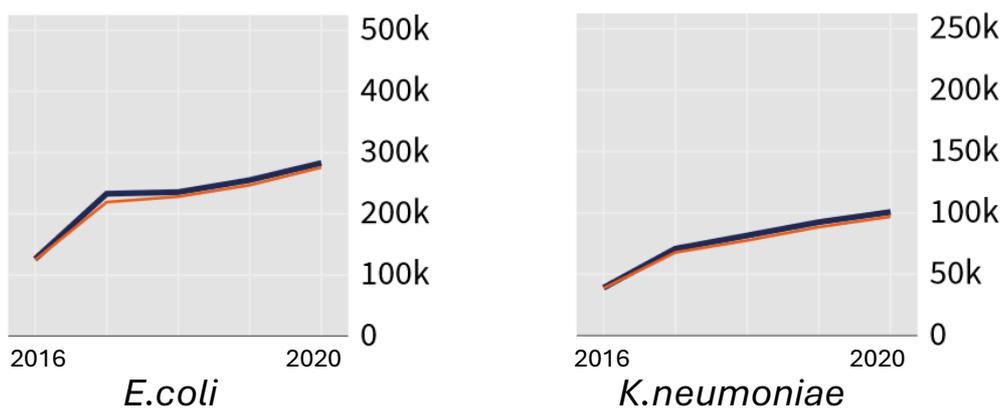


Figure 5: Nombre de cas d'infection à *E.coli* et *K.P* résistantes aux carbapénèmes dans le monde [8].

Tableau 4: Nombre et pourcentage de germes testés avec une résistance à au moins une carbapénèmase, selon l'espèce, en Europe de 2018 à 2022 [24].

Espèce	2018		2019		2020		2021		2022		Tendance
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>E.coli</b>	120.215	<b>0,1</b>	127.262	<b>0,3</b>	135.627	<b>0,2</b>	137.632	<b>0,2</b>	147.793	<b>0,2</b>	=
<b>K.pneumoniae</b>	32548	<b>8,5</b>	35.439	<b>9</b>	39.279	<b>10</b>	42.062	<b>11,6</b>	46.847	<b>10,9</b>	↑

Tableau 5 : Nombre et pourcentage de germes testés avec une résistance à au moins une carbapénèmase, selon l'espèce, tous prélèvements confondus, en France de 2018 à 2022 [25].

Espèce	2018		2019		2020		2021		2022	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>E.coli</b>	12.399	<b>0,0</b>	12.636	<b>0,0</b>	17.838	<b>0,0</b>	17546	<b>0,1</b>	16.989	<b>0,1</b>
<b>K.pneumoniae</b>	2.998	<b>0,5</b>	3.003	<b>1,0</b>	4.796	<b>0,5</b>	4.727	<b>0,8</b>	4.965	<b>1,0</b>

Tableau 6: Pourcentage de résistance à au moins une carbapénème, selon l'espèce, en réanimation, tous prélèvements confondus, en France de 2011 à 2022.[11]

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>entérobactérie</b>	2,4	2,4	1,6	1,6	1,0	1,8	1,5	1,2	1,4	1,5	2,1	1,7	1,3

L'étude de 2934 souches d'ERC parmi les 4 espèces les plus fréquentes en France (*K.P.*, *E.coli*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*) retrouvait une résistance aux carbapénèmes via au moins une carbapénémase dans 72,9% des cas. Les principaux mécanismes de résistance identifiés en France étaient : OXA-48 pour 78,1% des isolats, NDM pour 14,9%, et KPC pour 4,6% [15] (Figure 6). La répartition géographique des EPC est stable depuis 2012 avec 4 régions à forte densité : Ile-de-France, PACA, Nord Pas de Calais, Rhône-Alpes [15].

En 2023, le taux d'infection à ERC dans les réanimations en France était de 1,7% des patients [11].

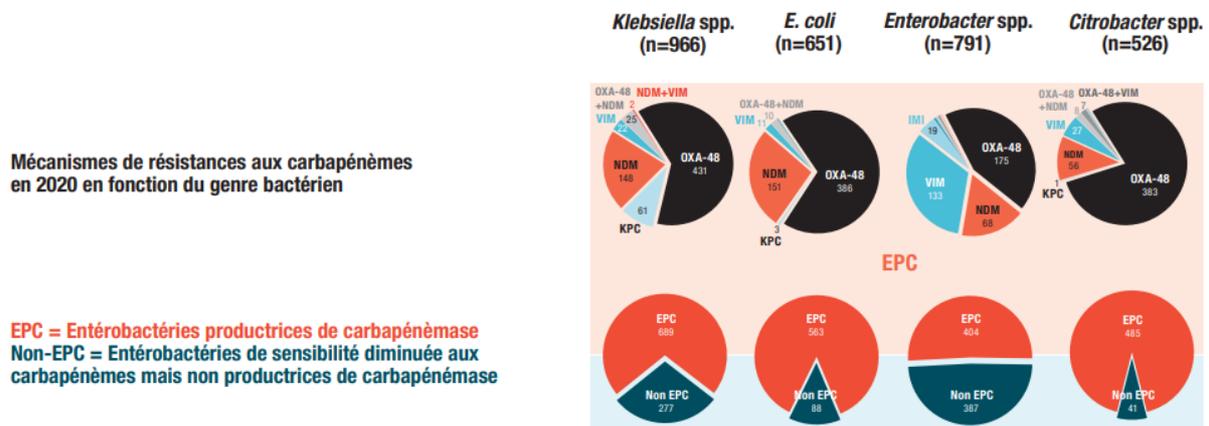


Figure 6: mécanismes de résistance en fonction de l'espèce bactérienne, en France en 2020 [15]

Les études sur la **morbi-mortalité** relative aux ERC sont nombreuses. Une méta-analyse récente sur le sujet, conduite en 2021, a démontré un surrisque de mortalité de 2,23 lors d'une infection à ERC, avec un excès de risque relatif de mortalité de 22% lors d'une infection à ERC par rapport à ESC. Elle mettait également en évidence une majoration de la mortalité au fur et à mesure des années, pouvant être expliquée par la disponibilité de plus en plus limitée d'antibiotiques efficaces et le développement de pathogènes contre certains antibiotiques [26]. Une autre méta-analyse retrouvait un taux de décès de 30 à 75% chez les gens infectés à ERC [27]. Plus spécifiquement chez les patients de soins critiques, la mortalité de ceux infectés à EPC est de 22 à 49%, avec un surrisque de mortalité multiplié par 10 [28].

On comprend donc l'intérêt pour les **facteurs de risque d'infection à EPC**, parmi lesquels la colonisation à EPC est un élément prépondérant. Selon une méta-analyse récente sur ce sujet, réalisée en 2016, le taux d'infection chez les gens colonisés était de 16,5% (entre 7,6 et 44,4%) [27].

Les patients hospitalisés en réanimation sont particulièrement exposés au risque de colonisation par une entérobactérie productrice de carbapénèmase. Une méta-analyse de 2017, consacrée au risque de colonisation, a mis en évidence par ordre décroissant de risque: la présence de dispositifs médicaux invasifs, l'utilisation de carbapénèmes, les procédures invasives, l'admission à une unité de soins critiques, l'utilisation de céphalosporines, l'utilisation de glycopeptides, la présence de CRE dans le parcours de soin du patient, la présence de pathologies chroniques (sans précision), l'utilisation de fluoroquinolones, l'utilisation de bêta-lactamines, la ventilation mécanique, l'origine géographique du patient, l'hospitalisation en conventionnel [29].

Un lien est évident entre l'utilisation de carbapénèmes et l'émergence de bactéries résistantes aux carbapénèmes.[30–32]. Or, l'augmentation de l'utilisation des carbapénèmes est mondiale : c'est le 1<sup>er</sup> antibiotique utilisé dans le monde pour une infection nosocomiale [33], Il a été observé un doublement de la dose quotidienne thérapeutique dans les pays à hauts revenus entre 2000 et 2018 [34,35]. En Europe, on a observé une augmentation de l'utilisation de carbapénèmes de 3,3% par an entre 2012 et 2021, et en France une augmentation de 6,6% par an durant la même période [36].

#### **2.1.4 Pseudomonas aeruginosa**

Bacille Gram négatif non fermentant, non commensal, opportuniste. Les problématiques sont similaires à EPC, avec 300.000 décès dans le monde attribuables à une infection par *P.aeruginosa* résistant [6]. Il a été observé un surrisque de mortalité lors d'une infection à *P.aeruginosa* MDR [37], incrémenté lorsque la résistance est acquise via une carbapénèmase [38]. Les détails sont fournis dans l'annexe 2.

## 2.1.5 Prise en charge actuelle des infections à EPC.

### 2.1.6 Antibiothérapie

Comme rappelé précédemment, chaque introduction de molécule s'est soldée par l'apparition d'une résistance. Avec l'apparition puis la diffusion des premières carbapénèmases à partir de 1991 est apparue la nécessité de nouveaux inhibiteurs. Sont appelés les « nouveaux » inhibiteurs des bêta-lactamases ceux mis sur le marché après 2010, avec pour objectif d'accroître le spectre au-delà des résistances aux carbapénèmases.

Les principales molécules disponibles actuellement sont (Annexe 3) :

- Avibactam : il confère une inhibition contre les bêta-lactamases de classe A et C. Combiné avec la ceftazidime, il est efficace contre de nombreuses EPC de classe A,C ou D [39]. Néanmoins elle n'est pas efficace contre les MBL.
- Vaborbactam : conçu spécialement contre KPC, il est aussi efficace contre les autres bêta-lactamases de groupe A et C. Associé au méropénem, il ne restaure toutefois pas son activité contre les OXA-48.
- Relebactam : En association avec l'imipénem, ainsi que l'inhibiteur de sa dégradation, la cilastatine. L'association présente une bonne activité contre les classes A et C. Elle n'est pas efficace contre les OXA-48.

L'utilisation de ces molécules contre les **infections documentées** bénéficient de recommandations claires pour la prise en charge des infections avérées à ERC et à *P.aeruginosa* résistant aux carbapénèmes. Les plus récentes nous proviennent de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA), émises en 2024, et de l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), en 2022. Nous ne détaillerons pas les recommandations de la Société de pathologie infectieuse de langue Française (SPILF) émises en 2022, qui sont similaires à celles européennes ([Tableau 7](#)). Les recommandations sur la prise en charge d'une infection à *P.aeruginosa* sont détaillées dans l'Annexe 2: *Pseudomonas aeruginosa*2.

Les molécules sont énoncées par ordre d'intention. Une molécule est non utilisable par résistance ou effet indésirable grave à celle-ci.

La dénomination « vieil » antibiotique réfère à l'amikacine, les tétracyclines, la fosfomycine et la colistine.

**Tableau 7: Recommandations de l'IDSA et de l'ESCMID concernant la prise en charge des infectons à ERC [40,41].**

		<b>IDSA (Etats-Unis) 2024</b>	<b>ESCMID (Europe) 2022</b>
<b>Infection ERC</b>	<b>Sévère</b>	Méropénem Impipénèm-Cilastatine <b>Sinon</b> Ceftazidime-Avibactam Méropénem-Vaborbactam Impipénèm-Cilastatine-Relebactam <b>Sinon</b>	Ceftazidime-Avibactam Méropénem-Vaborbactam <b>Sinon</b> Ceftazidime-Avibactam + Aztréonam Céfidérol <b>Sinon</b> Bithérapie « vieil » antibiotique
	<b>Non sévère</b>	Tétracycline (si pas de bactériémie) <b>Sinon</b> Bithérapie « vieil » antibiotique	Monothérapie « vieil » antibiotique
<b>Infection à EPC KPC</b>	<b>Sévère</b>	Ceftazidime-Avibactam Méropénem-Vaborbactam Impipénèm-Cilastatine-Relebactam <b>Sinon</b> Céfidérol <b>Sinon</b> Tétracycline (si pas de bactériémie)	Ceftazidime-Avibactam Meropénem-Vaborbactam <b>Sinon</b> Ceftazidime-Avibactam + Aztréonam Céfidérol <b>Sinon</b> Bithérapie « vieil » antibiotique
	<b>Non sévère</b>	<b>Sinon</b> Bithérapie « vieil » antibiotique	Monothérapie « vieil » antibiotique
<b>Infection à EPC OXA-48</b>	<b>Sévère</b>	Ceftazidime-Avibactam <b>Sinon</b> Céfidérol <b>Sinon</b> Tétracycline (si pas de bactériémie) <b>Sinon</b> Bithérapie « vieil » antibiotique	Ceftazidime-Avibactam Meropénem-Vaborbactam <b>Sinon</b> Ceftazidime-Avibactam + Aztréonam Céfidérol <b>Sinon</b> Bithérapie « vieil » antibiotique
	<b>Non sévère</b>		Monothérapie « vieil » antibiotique
<b>Infection à EPC MBL</b>	<b>Sévère</b>	Ceftazidime-Avibactam + Aztréonam Céfidérol <b>Sinon</b> Tétracycline (si pas de bactériémie)	Ceftazidime-Avibactam + Aztréonam Céfidérol <b>Sinon</b> Bithérapie « vieil » antibiotique
	<b>Non sévère</b>	<b>Sinon</b> Bithérapie « vieil » antibiotique	Monothérapie « vieil » antibiotique

## 2.2 Problématique

Ainsi, nous avons vu que les entérobactéries productrices de carbapénémase étaient une menace en France et au niveau mondial, avec une surmortalité et des coûts de soins préoccupants. De plus, les données récentes sur l'utilisation croissante des carbapénèmes font redouter une pérennisation de cette problématique dans l'avenir. Enfin, parmi les facteurs de risque d'infection à EPC, la colonisation à une de ces bactéries a un poids particulièrement important.

Si l'on dispose de moyens de lutte efficace contre ces infections, l'utilisation des nouvelles molécules est précieuse avec un risque de résistance associé. En 2019, le HCSP actualisait ses recommandations relatives à la maîtrise de la diffusion des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques [42]. Il stipulait que toute antibiothérapie doit être discutée en prenant en compte les 3 critères suivants : La nécessité ou non d'une antibiothérapie probabiliste, la sévérité du tableau clinique, la probabilité que le germe responsable de l'infection soit une BHRé.

**On peut donc s'interroger, au sein d'une population de patients en état grave, particulièrement à risque d'infection à EPC, sur le bien-fondé de l'utilisation probabiliste d'une nouvelle bêta lactamine (par opposition à une antibiothérapie associant classiquement carbapénème et aminoside ou colistine). Avec comme enjeu, la balance entre le risque d'une antibiothérapie inappropriée et le risque d'antibiorésistance.**

Pour répondre à cette question nous avons étudié la survenue d'une infection à EPC au sein d'une population de patients hospitalisés en réanimation chirurgicale et colonisés à EPC. Peu de données publiées existent sur le risque d'infection chez ces patients.

## 2.3 Objectifs de l'étude

L'**objectif principal** de notre étude est de déterminer les facteurs de risque et les facteurs associés à la survenue d'une infection à EPC afin de mieux cibler la population qui pourrait bénéficier d'une utilisation probabiliste « raisonnée » d'une nouvelle bêta-lactamine.

**Les objectifs secondaires** de notre travail sont :

- D'étudier les données microbiologiques des infections à EPC et leur évolution afin de mieux évaluer les risques liés à une antibiothérapie probabiliste reposant sur une association d'antibiotiques « conventionnels ».
- D'étudier les conséquences d'une infection à EPC sur la durée de séjour et la mortalité.

## 3 Matériel et méthode

### 3.1 Design

Il s'agit d'une étude rétrospective menée en réanimation chirurgicale de l'hôpital Claude Huriez entre janvier 2017 et Aout 2023.

### 3.2 Population

Nous avons inclus l'ensemble des patients ayant présenté un dépistage par écouvillon rectal ou nasal positif à bactérie productrice de carbapénèmase (BPC) : EPC ou *Pseudomonas aeruginosa* producteur de carbapénèmase. Les patients décédés en moins de 24h et ceux dont l'infection à BPC survenait avant le dépistage positif étaient exclus de l'analyse.

Le critère de jugement principal était une infection à BPC, définie par :

- Réaction organique
  - $T^{\circ} > 38^{\circ}\text{C}$ , augmentation des polynucléaires neutrophiles, rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300\text{mmHg}$ , thrombopénie  $< 150000/\mu\text{L}$ ,  $\text{PAm} < 70\text{mmHg}$ ,  $\text{GCS} < 15$ , Créatininémie  $> 13,5\text{mg/L}$
  - Un sepsis défini par un score SOFA  $\geq 2$  [43].
  - Un choc septique défini par une hypotension persistante  $\leq 65\text{mmHg}$ , nécessitant un support vasopresseur, avec des lactates  $\geq \text{mmol/L}$  [43].
- Dont l'origine est un EPC, prouvée par un prélèvement au foyer infectieux.
- Motivant l'introduction d'une antibiothérapie.

### 3.3 Données microbiologiques

Dans le service de réanimation chirurgicale, les dépistages sont effectués par écouvillon anal avec milieu de transport (Transwab) à l'admission puis de façon hebdomadaire ensemencé sur milieu sélectif (gélose chromID® CARBA SMART Agar). Après 18-24h d'incubation, si colonies suspectes en culture, une confirmation

de la production de carbapénèmase par méthode immunochromatographique (Coris O) est effectuée.

Concernant les prélèvements diagnostiques, la suspicion de production de carbapénèmase est évoquée si l'ertapénem est résistant sur l'antibiogramme. La confirmation de la production de carbapénèmase est faite par méthode immunochromatographique (Coris OKNVI RESIST-5). Puis est réalisée la détermination des concentrations minimales inhibitrices complémentaires en fonction du type de carbapénèmase :

- Tout type de carbapénèmases : imipénem/méropénem.
- OXA-48 : ceftazidime-avibactam.
- NDM ou VIM : aztréonam, aztréonam-avibactam, céfidérocol, colistine.
- KPC: méropénem-vaborbactam, ceftazidime-avibactam.

### 3.4 Base de données utilisées

Les patients colonisés étaient identifiés à partir des données du laboratoire de microbiologie ; les patients infectés ainsi que leurs données étaient recueillis à partir du dossier médical informatisé issu des logiciels SILLAGE (SIB, Rennes, France) et ICCA (Phillips, Amesterdam, Pays-bas).

### 3.5 Autorisation et éthique

Notre étude a fait l'objet d'une déclaration auprès du délégué à la protection des données du groupement des hôpitaux publics Grand Lille (déclaration numéro 374, aout 2023) puis auprès de la CNIL.

### 3.6 Recueil de données

Les **comorbidités** suivantes du patient étaient renseignées :

- Le sexe
- L'âge
- L'IMC
- La présence d'une pathologie respiratoire chronique (définie par une BPCO de stade  $\geq 2$ , une PID, une dilatation des bronches)

- La présence d'une insuffisance rénale chronique de stade  $\geq 3$  (définie par un DFG de base  $\leq 60\text{ml/min/1,73m}^2$ )
- La présence d'une cirrhose Child-Pugh B ou C
- La présence d'une cardiopathie ischémique chronique (séquelles ischémiques à l'ECG, dépistage positif à une épreuve de stress, antécédent d'angor ischémique ou d'infarctus du myocarde)
- Un diabète chronique (type 1 ou 2)
- Un cancer (en cours de traitement, ou non considéré en rémission)
- Une transplantation avec un traitement immunosuppresseur au long cours.
- Une hospitalisation en soins critiques les 3 mois précédents.

Les **caractéristiques à l'admission** étaient renseignées :

- L'IGS II
- Le motif d'admission : Sepsis / choc septique, hémorragie, insuffisance respiratoire aiguë (dont les pneumopathies sans critère pour un sepsis ou un choc septique), insuffisance hépato-cellulaire aiguë (TP<50%), surveillance, autre (défaillance hémodynamique isolée, insuffisance rénale ou métabolique aiguë isolée)
- La chirurgie initiale : aucune, œsophage et/ou estomac et/ou duodénum, jéjunum et/ou intestin grêle, colon et/ou rectum, voies biliaires, pancréas,  $\geq 3$  sites, urologique, autre (musculosquelettique, pariétal, ORL, cardio-vasculaire)
- Le site infecté à l'admission : aucun, œsophage et/ou estomac et/ou duodénum, jéjunum et/ou intestin grêle, colon et/ou rectum, voies biliaires, pancréas,  $\geq 3$  sites, urologique, pulmonaire, autre (musculosquelettique, pariétal, ORL, cardio-vasculaire)
- L'antibiothérapie introduite à l'admission (Aucune, amoxicilline+/- acide clavulanique, céphalosporine de 1<sup>ère</sup> 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération, pipéracilline + tazobactam, céphalosporine de 4<sup>ème</sup> génération, carbapénème, nouvelle bêta-lactamine.

**Durant l'hospitalisation**, les données suivantes étaient renseignées :

- Epuration extra-rénale durant le séjour.
- Durée de ventilation mécanique (pas de prise en compte des patients arrivés ventilés en post-opératoire et extubés dans les 24 heures)

- Trachéotomie durant le séjour et durée.
- Bêta-lactamine plus large reçue durant le séjour.
- Durée de séjour.
- Décès.
- Décès directement imputable à EPC (défaillance multi-viscérale sur choc septique prouvé à EPC)

Pour chaque **colonisation à EPC**, il était recueilli :

- L'espèce.
- Le type de carbapénèmase.
- La sensibilité au méropénem, amikacine, colistine.
- Le délai de colonisation (non applicable si patient admis colonisé ou non datable)

Pour chaque **infection à EPC**, était recueilli :

- Le site infecté.
- L'espèce.
- Le type de carbapénèmase.
- La sensibilité au méropénem, amikacine, colistine, et ceftazidime - avibactam
- Epuration extra-rénale au moment de l'infection.
- Ventilation mécanique au moment de l'infection.
- Durée de ventilation mécanique avant l'infection.
- Trachéotomie au moment de l'infection.
- Durée de trachéotomie avant l'infection.
- Alimentation entérale bien conduite dans les 7 jours précédant l'infection.
- La bêta-lactamine la plus large reçue avant l'infection.
- L'antibiothérapie probabiliste introduite et son efficacité vis-à-vis de l'infection.

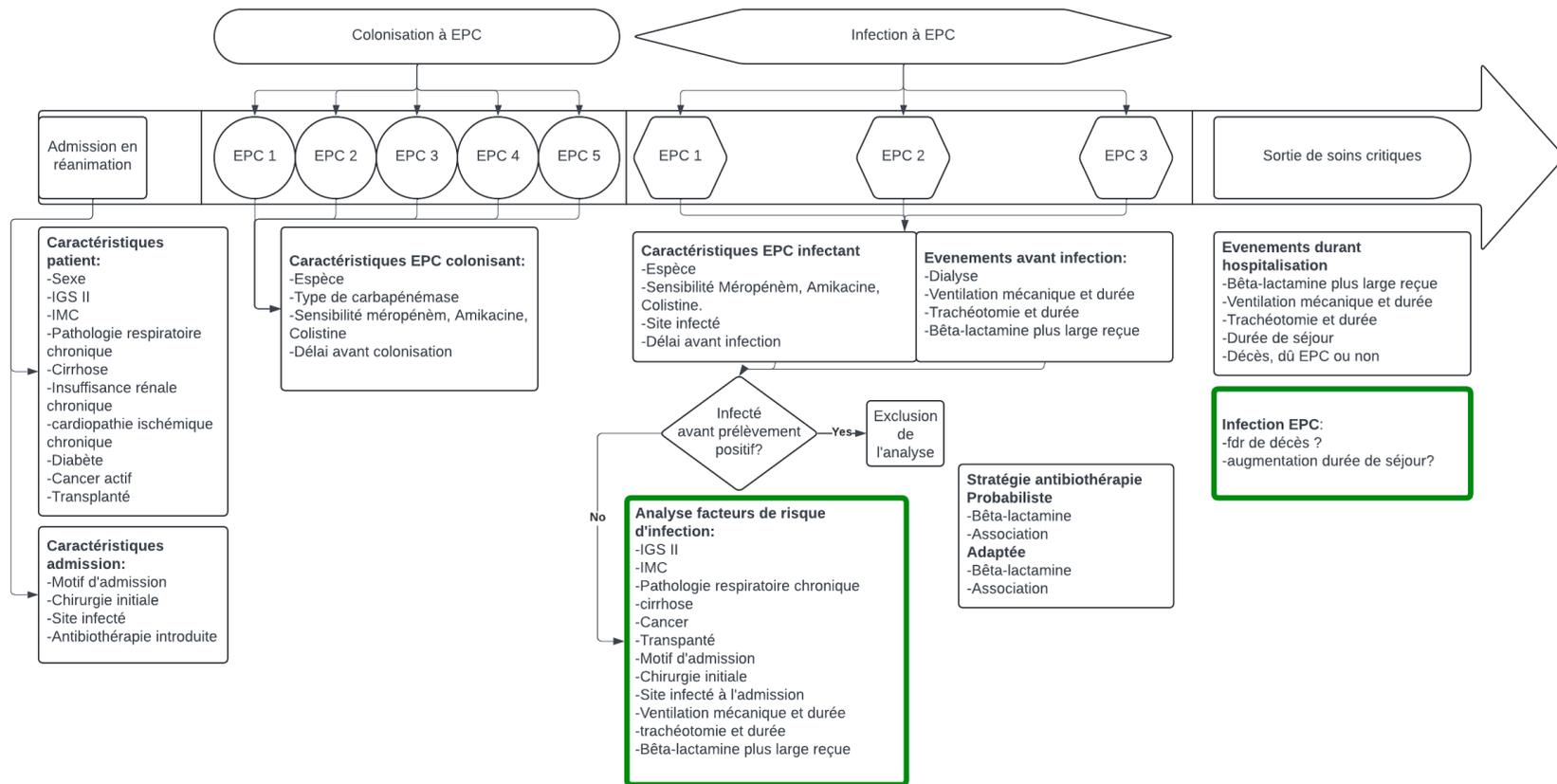


Figure 7: Données incluses

### 3.7 Analyses statistiques

Les variables qualitatives sont présentées en effectif et en pourcentage. Les variables continues sont exprimées par la moyenne et l'écart-type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'intervalle interquartile (25<sup>ième</sup> et 75<sup>ième</sup> percentiles) dans le cas contraire. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et par le test du Shapiro-Wilk.

L'incidence cumulée de la survenue de l'infection à EPC1 a été estimée à l'aide de l'approche de Kalbfleisch et Prentice [44] en prenant en compte le décès comme événement concurrent. Les facteurs associés à la survenue d'une infection ont été étudiés à l'aide du modèle de Cox cause-spécifique. Les Hazard ratio cause-spécifique (cHR) avec leurs intervalles de confiance (IC) à 95 % sont présentés comme mesure de taille d'effet. Les hypothèses de log-linéarité et les hypothèses de risque proportionnel ont été étudiées à l'aide des résidus de Martingales et de Schoenfeld. Le suivi a été censuré à 60 jours (<10% de sujets restant à risque après ce délai).

L'association entre la présence de dialyse, d'antibiotique au moment de l'infection, la durée de ventilation mécanique, la durée de trachéotomie et la survenue d'une infection à EPC a été étudié à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux n'étaient pas vérifiées) pour les variables qualitatives et par le test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

L'impact d'une infection à EPC sur la survenue du décès, puis sur la durée de séjour a été évaluée en utilisant le modèle de Cox en considérant la survenue d'une infection à EPC comme une variable dépendante du temps. Les hazards ratio ont été calculés avec leurs intervalles de confiance à 95% comme mesure de taille d'effet. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée à partir des résidus de Schoenfeld.

Le seuil de significativité retenu est fixé à 5%. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) par l'Unité de Biostatistiques du CHU de Lille.

## 4 Résultats

### 4.1 Population incluse

Entre janvier 2017 et Aout 2023, 2610 patients ont été hospitalisés en réanimation chirurgicale et ont bénéficié d'un dépistage BMR. Parmi ces patients, 184 ont eu au moins un dépistage positif à une bactérie productrice de carbapénèmase : 180 à EPC, 4 à *P.aeruginosa* producteur de carbapénèmase (PAPC) seul. 9 patients ont été exclus car sortis de réanimation ou décédés dans les 24 heures. Au total, 175 patients furent inclus (Figure 8: Diagramme de flux [Figure 8](#)).

Les caractéristiques des patients colonisés sont résumées dans le [tableau 8](#).

Les caractéristiques d'admission des patients sont résumées dans le [Tableau 9](#) :

-Le **motif d'admission** le plus fréquent était le sepsis et le choc septique (55% des patients inclus), suivi par l'insuffisance respiratoire aiguë (17%) et l'hémorragie (13%).

-La **chirurgie initiale** principale était majoritairement digestive (68,5%), par ordre décroissant de fréquence la chirurgie des voies biliaires (22%), de l'œsophage, estomac ou duodénum (16%), du colon ou rectum (14%), du pancréas (11%), du jéjunum et de l'intestin grêle (6%). Il n'y avait pas de chirurgie dans 12% des cas.

-Le **site infecté à l'admission** était principalement digestif (57% des patients inclus) : Œsophage ou estomac ou duodénum (14%), voies biliaires (14%), colon ou rectum (11%), pancréas (10%), jéjunum ou l'intestin grêle (6%), puis le poumon (20,7%) Il n'y avait pas de site infecté dans 15,5% des cas.

-La **bêta-lactamine introduite à l'admission** était majoritairement la pipéracilline-tazobactam (43%), suivie des carbapénèmes (24%). Aucune antibiothérapie n'était introduite dans 11% des cas.

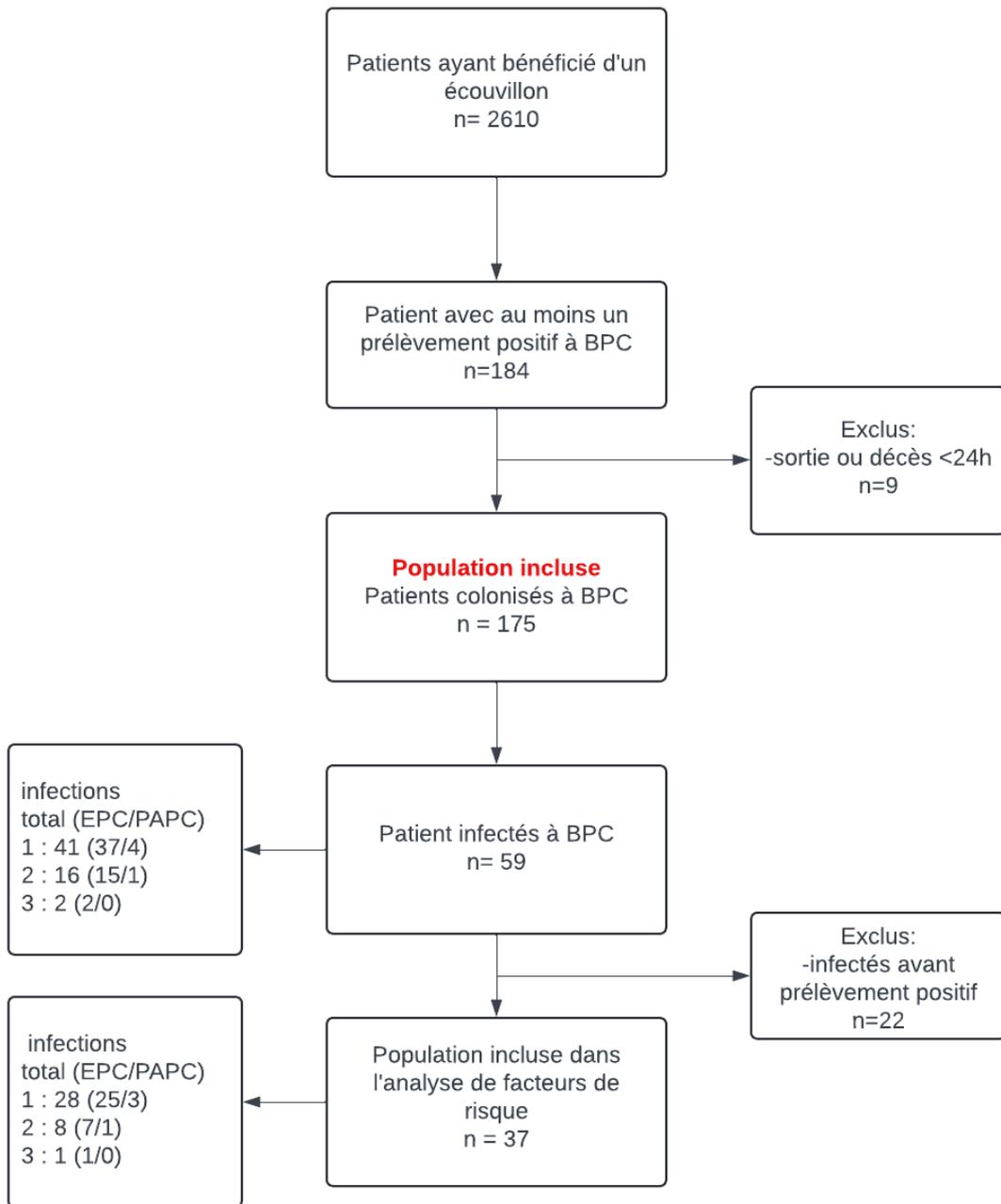


Figure 8: Diagramme de flux

**Tableau 8: Caractéristiques des patients colonisés.**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Colonisés</b>
<b>Sexe n (%)</b>	
- Homme	119 (68)
- Femme	56 (32)
<b>Age à l'admission, âge</b>	
- Moyenne ± Ecart-type	60.7 ± 13.8
- Médiane (Q1; Q3)	63.0 (53.0 ; 70.0)
- Minimum   Maximum	20.0   89.0
<b>IMC Kg</b>	
- Moyenne ± Ecart-type	29.7 ± 9.4
- Médiane (Q1; Q3)	27.4 (23.3 ; 34.1)
- Minimum   Maximum	15.6   76.0
<b>IGS II</b>	
- Moyenne ± Ecart-type	53.1 ± 23.3
- Médiane (Q1; Q3)	49.0 (37.0 ; 71.0)
- Minimum   Maximum	3.0   112.0
<b>Comorbidités n (%)</b>	
- Pathologie respiratoire chronique	14 (8)
- Cirrhose	27 (15,5)
- Insuffisance rénale chronique	33 (19,1)
- Cardiopathie ischémique chronique	30 (17,1)
- Diabète chronique	39 (22,4)
- Cancer évolutif	60 (34,3)
- Transplanté	31 (17,7)
<b>Soins intensifs &lt; 3 mois</b>	87 (49,7%)

**Tableau 9: Caractéristiques d'admission des patients.**

<b>Motif d'admission</b>	<b>n (%)</b>
Sepsis / choc septique	97 (55)
Hémorragie	23 (13)
Insuffisance respiratoire aigue	30 (17)
Insuffisance hépato-cellulaire	10 (6)
Surveillance	7 (4)
Autre	8 (5)
<b>Chirurgie initiale</b>	<b>n (%)</b>
Pas de chirurgie	21 (12)
Œsophage / estomac / duodénum	27 (15)
Jéjunum / Intestin grêle	10 (6)
Colon / Rectum	24 (14)
Voies biliaires	38 (22)
Pancréas	19 (11)
≥ 3 sites	2 (1)
Urologique	8 (5)
Autre	26 (15)
<b>Site infecté à l'admission</b>	<b>n (%)</b>
Aucun	27 (15)
Œsophage / estomac / duodénum	25 (14)
Jéjunum / intestin grêle	11 (6)
Colon / rectum	19 (11)
Voies biliaires	24 (14)
Pancréas	18 (10)
≥ 3 sites	2 (1)
Urologique	5 (3)
Pulmonaire	36 (21)
Autre	7 (4,0)
<b>Bêta-lactamine introduite à l'admission</b>	<b>n (%)</b>
Aucune	20 (11)
Amoxicilline +/- acide clavulanique	11 (6)
Céphalosporine 1 – 3 <sup>ème</sup> génération	11 (6)
Pipéracilline + tazobactam ou aztréonam	75 (43)
Céphalosporine 4 <sup>ème</sup> génération	11 (6)
Carbapénème	42 (24)
Nouvelle bêta-lactamine	5 (3)

## 4.2 Evolution durant l'hospitalisation

### 4.2.1 Evènements

Les **évènements** survenus pendant l'hospitalisation sont décrits dans le [tableau 10](#).

57% des patients ont bénéficiés d'une épuration extra-rénale. 78% des patients ont été placés sous ventilation mécanique, d'une durée médiane de 8 jours. 16% des patients ont bénéficié d'une trachéotomie, pour une durée médiane de 54 jours.

La **bêta-lactamine la plus large reçue** durant le séjour était un carbapénème (36%), suivi par une nouvelle bêta-lactamine (25%) et de la piperacilline-tazobactam (24%). Dans 3% des cas le patient ne recevait aucune antibiothérapie.

La **durée de séjour moyenne** était de 36 jours.

Le **taux de décès** était de 25%, et 9% des patients avaient une cause de décès directement due à une infection par EPC.

Parmi les 184 patients colonisés à un ou plusieurs EPC, 306 EPC ont été retrouvées. 25% des patients étaient déjà colonisés à EPC à l'admission. Sinon, **la colonisation par le 1er EPC se faisait en moyenne en 21 jours**. Le détail des délais de colonisations sont exposés dans l'annexe 3.

Tableau 10: Evènements durant l'hospitalisation chez tous les patients colonisés

Evènements	n (%)
<b>Dialyse durant séjour</b>	100 (57,1)
<b>Ventilation mécanique durant séjour n (%)</b>	138 (78,28)
<b>Durée de ventilation mécanique (jours)</b>	
- Moyenne ± Ecart-type	19.7 ± 33.0
- Médiane (Q1; Q3)	8.0 (2.0 ; 27.0)
- Minimum   Maximum	2.0   272.0
<b>Trachéotomie durant séjour n (%)</b>	28 (16)
<b>Durée de trachéotomie (jours)</b>	
- Moyenne ± Ecart-type	54,4 ± 43,92
- Médiane (Q1 ; Q3)	38,5 (23 ; 74)
- Minimum   Maximum	10   156.0
<b>Durée de séjour (jours)</b>	
- Moyenne ± Ecart-type	36 ± 37.4
- Médiane (Q1;Q3)	21.0 (12.0 ; 47.0)
- Minimum   Maximum	1.0   241.0
<b>Bêta-lactamine plus large reçue n (%)</b>	
- Aucune	5 (2,9)
- Amoxicilline +/- acide clavulanique	5 (2,9)
- C1-2-3G	3 (1,7)
- Pipéracilline + Tazobactam / Aztréonam	42 (24)
- C4G	13 (7,4)
- Carbapénème	63 (36)
- Nouvelle bêta-lactamine	44 (25,1)
<b>Décès n (%)</b>	43 (24,6)
<b>Décès dû à EPC n (%)</b>	16 (9,1)

## 4.2.2 Données microbiologiques

165 (54%) des EPC étaient associés à une BLSE.

Les EPC les plus fréquemment retrouvées étaient *Enterobacter cloacae* (27,3%), suivi de *Klebsiella Pneumoniae* (26,3%), *E.Coli* (15,4%) et *Citrobacter freundii* (12,3%). Le groupe le plus fréquemment retrouvé était le groupe 3 (47,1%) ([Tableau 11](#)).

**5% étaient des EPC exprimaient une carbapénèmase du groupe B** selon la classification d'Ambler (uniquement des NDM), **et 95% exprimaient une enzyme de la classe D** (uniquement des OXA-48). La seule carbapénèmase retrouvée chez *P.aeruginosa* était la MBL VIM. ([Tableau 12](#))

Parmi les souches retrouvées, 53% étaient résistantes aux méropénem, 44% à l'amikacine et 36% à la colistine, sous réserve que la proportion des souches non testées était respectivement de 15%, 14% et 58% ([Figure 9](#)) Le détail des résistances au fur et à mesure des colonisations est détaillé dans l'annexe 5.

*Tableau 11: espèces des EPC colonisants*

Espèce	NDM n (%)	OXA-48 n (%)	Groupe
<b>E.coli</b>	3 (1)	42 (13,8)	Groupe 1 : 45 (15,4)
<b>Klebsiella pneumoniae</b>	8 (2,6)	69 (22,3)	Groupe 2 : 110 (37,5)
<b>Klebsiella oxytoca</b>	2 (0,7)	20 (6,6)	
<b>Klebsiella variicola</b>		5 (1,6)	
<b>Citrobacter koseri</b>		6 (2,0)	
<b>Enterobacter cloacae</b>	1 (0,3)	79 (25,9)	
<b>Enterobacter aerogenes</b>		15 (4,9)	Groupe 3 : 138 (47,1)
<b>Enterobacter hormaechei</b>		1 (0,3)	
<b>Serratia marcescens</b>		4 (1,3)	
<b>Morganella morganii</b>		1 (0,3)	
<b>Citrobacter freundii</b>	1 (0,3)	35 (11,5)	
<b>Hafnia alvei</b>		1 (0,3)	
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>		13 (4,3)	

Tableau 12: Type de carbapénèmase de l'ensemble des EPC colonisants

Groupe	Type d'enzyme	n (%)
A		
B	NDM	15 (5,1)
C		
D	OXA-48	278 (94,9)
<i>P.aeruginosa</i>	VIM	13

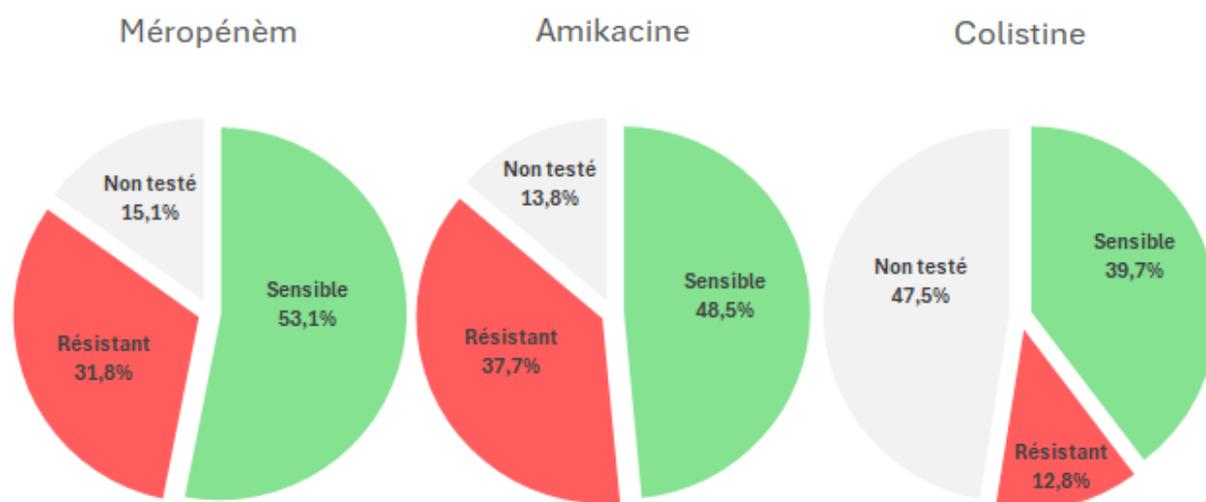


Figure 9: Profil de sensibilité aux antibiotiques testés des EPC colonisants

### 4.3 Objectif principal

Parmi les facteurs étudiés, on retient :

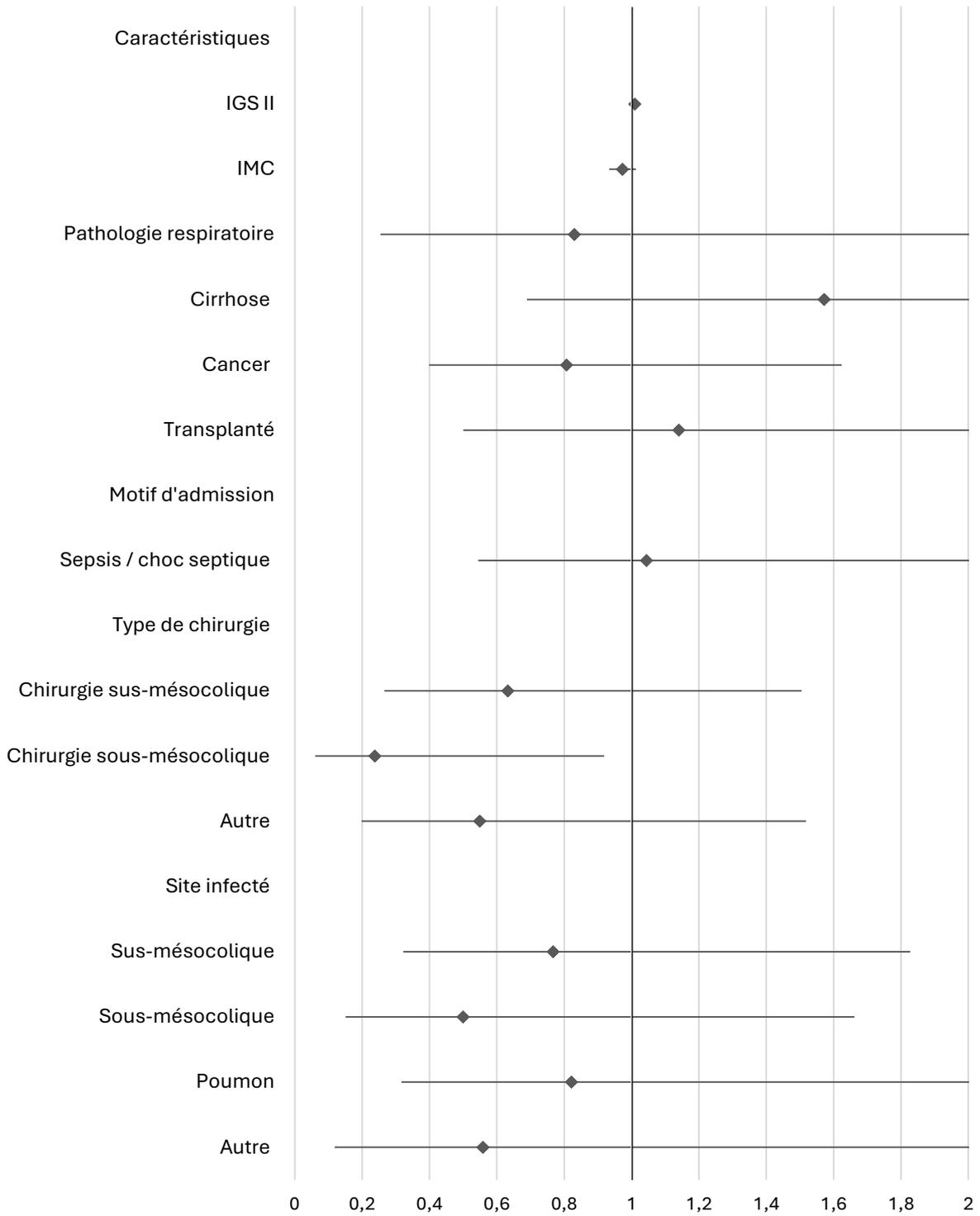
-Aucun des facteurs présents à l'admission des patients colonisés à EPC n'était corrélé à un surrisque de développer une infection à EPC. Une chirurgie sous mésocolique à l'admission semble avoir été un facteur protecteur, de manière non significative ([Figure 10](#), [Tableau 13](#)).

-Durant leur séjour, les patients infectés étaient **significativement plus trachéotomisés** et avaient une **durée de ventilation mécanique significativement plus longue avant l'infection** ([Tableau 16](#), [Tableau 17](#)). Cependant, on **ne notait pas plus d'épuration extra-rénale avant infection** ([Tableau 14](#)), **ni plus de prescription de carbapénème ou d'une nouvelle bêta-lactamine** ([Tableau 15](#)).

**Tableau 13: Hazard Ratio et intervalle de confiance selon facteur de risque testé**

Caractéristiques	Hazard Ratio (95% IC)	p
<b>Patient</b>		
IGS II	1,01 (0,996-1,025)	0.15
IMC	0.973 (0.934-1.013)	0.185
Pathologie respiratoire chronique	0.83 (0.255-2.703)	0.7569
Cirrhose	1.572 (0.69-3.581)	0.2815
Cancer	0.807 (0.399-1.624)	0.5519
Transplanté	1.141 (0.501-2.599)	0.7530
<b>Motif d'admission</b>		
Sepsis	1.045 (0.545-2.002)	0.894
<b>Type de chirurgie</b>		
Sus-mésocolique	0.633 (0.266-1.505)	0.2144
Sous-mésocolique	0.238 (0.061-0.919)	
Autre	0.55 (0.199-1.518)	
<b>Site infecté admission</b>		
Sus-mésocolique	0.767 (0.622-1.828)	0.8212
Sous-mésocolique	0.5 (0.151-1.662)	
Poumon	0.822 (0.317-2.131)	
Autre	0.559 (0.119-2.624)	

## Hazard Ratios selon facteur de risque analysé



**Figure 10: Hazard ratio et intervalle de confiance selon le facteur de risque analysé.**

*Tableau 14: Nombre et pourcentage de gens dialysés parmi les infectés à EPC.*

Infection	Dialysé		
	Non	Oui	Total
<b>n (%)</b>			
<b>Non</b>	51 (33)	65 (42)	116 (76)
<b>Oui</b>	21 (14)	16 (10)	37 (24)
Total	72 (47)	81 (53)	153 (100)
			<b>p = 0,17</b>

*Tableau 15: Nombre de pourcentage de gens ayant reçu une antibiothérapie par carbapénème ou une nouvelle bêta-lactamine parmi les gens infectés à EPC.*

Infection	Carbapénème ou nouvelle beta lactamine avant la première infection		
	Non	Oui	Total
<b>n (%)</b>			
<b>Non</b>	65 (42)	51 (33)	116 (76)
<b>Oui</b>	15 (10)	22 (14)	37 (24)
Total	80 (52)	73 (48)	153 (100)
			<b>p = 0,1</b>

*Tableau 16: durée moyenne de ventilation mécanique chez les patients colonisés et infectés à EPC.*

**Durée de ventilation mécanique avant la 1<sup>ère</sup> infection (jours)**

<b>Population colonisée à EPC</b>	- Moyenne ± Ecart-type	- <b>13 ± 18</b>
	- Médiane (Q1; Q3)	- <b>4 (1 ; 15)</b>
	- Minimum   Maximum	- <b>1   86</b>
<b>Population infectée à EPC</b>	- Moyenne ± Ecart-type	- <b>20 ± 19</b>
	- Médiane (Q1; Q3)	- <b>15 (7 ; 30)</b>
	- Minimum   Maximum	- <b>1   75</b>
		<b>p =0,02</b>

Tableau 17: nombre et pourcentage de trachéotomie chez les patients colonisés et infectés à EPC.

Infection	Trachéotomisé		Total
	Non	Oui	
n (%)			
Non	105 (81)	11 (48)	116 (76)
Oui	25 (19)	12 (52)	37 (24)
Total	130 (85)	23 (15)	153 (100)
			<b>p = &lt;0,001</b>

## 4.4 Objectifs secondaires

### 4.4.1 Devenir des patients infectés à EPC

Les patients infectés à EPC étaient plus à risque d'avoir **une durée de séjour plus longue** : HR 2,42 (1,44 - 4,06,  $p < 0,001$ ), avec une durée moyenne de 54 jours contre 27.

L'infection à EPC n'entraînait **pas de surrisque de mortalité** : HR 1,66 (0,79-3,45). Le taux de mortalité était de 39%.

### 4.4.2 Données cliniques et microbiologiques liées à l'infection

7 patients étaient admis déjà infectés, et dans 34% des cas, l'infection survenait avant la positivité du dépistage. En moyenne, **La 1<sup>ère</sup> infection survenait en 14 jours** après le premier dépistage positif, et la 2<sup>ème</sup> infection 26 jours après le dépistage positif. (Détails dans l'annexe 6). L'incidence cumulée des infections sont représentés dans la [Figure 11](#). Dans la majorité des cas, l'infection à EPC était la première depuis la colonisation.

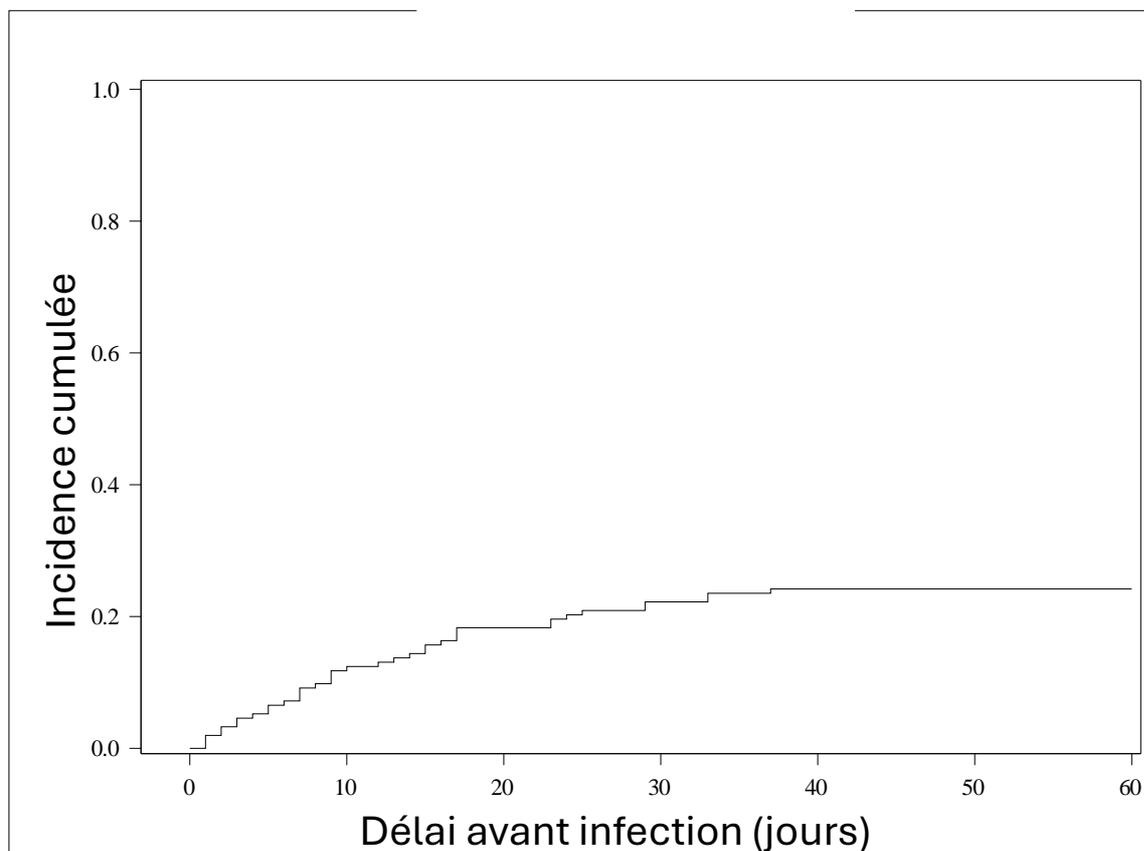
Les caractéristiques du patient lors de l'infection sont décrites dans le

Tableau 18.

**Le site d'infection principal était digestif** (sus-mésocolique dans 30% des cas avec en tête le pancréas (14,5%), étage sous-mésocolique (10,5%) avec en tête le colon / rectum (6,6%)) puis le poumon (35,5%) ([Tableau 19](#)).

L'intégralité des infections à *P.aeruginosa* étaient pulmonaires.

Les bêta-lactamines les plus larges reçues avant l'infection étaient majoritairement des carbapénèmes (50%), suivies de la pipéracilline-tazobactam ou aztréonam (26,3%) et des nouvelles bêta-lactamines (14,5%)



*Figure 11: Délais d'infection à EPC*

**Tableau 18: Caractéristiques lors de l'infection**

<b>Décès</b>	23/59 (38,9%)			
<b>Durée de séjour</b>				
-Moyenne ± Ecart-type	54±46,6			
-Médiane (Q1 ; Q3)	40 (20 ;47)			
<b>EPC (n)</b>	EPC1 (59)	EPC2 (15)	EPC3 (2)	Total (76)
<b>Infecté avant prélèvement</b>	22 (37,2)	3 (20)	0	<b>25 (32,9)</b>
<b>Dialyse</b>	26 (44,1)	9 (60)	1 (50)	<b>36 (47,4)</b>
<b>Ventilation mécanique</b>	29 (49,2)	12 (80)	2 (100)	<b>33 (56,6)</b>
<b>Durée</b>				
-Moyenne ± Ecart-type	24±19,95	36±29,83	57,5±19,09	
-Médiane (Q1 ; Q3)	16,5 (8 ;36)	30,5 (12,75 ;53,5)	57,5 (50,75 ; 64,25)	
<b>Trachéotomie</b>	12 (20,3)	6 (40)	1 (50)	<b>19 (25)</b>
<b>Durée</b>				
-Moyenne ± Ecart-type	28±14,15	42±40,35	158	
-Médiane (Q1; Q3)	26 (16 ;39,5)	20,5 (18,5 ;69,75)	158(158 ;158)	
<b>Alimentation entérale</b>	40 (67,8)	6 (40)	1 (50)	<b>47 (61,8)</b>
<b>Bêta-lactamine préalable</b>				
aucune	1 (1,7)	0	0	<b>1 (1,3)</b>
Amoxicilline +/- clavulanate	3 (5,1)	0	0	<b>3 (3,9)</b>
C1-2-3G	1 (1,7)	0	0	<b>1 (1,3)</b>
Pip+Taz ou Aztréonam	20 (33,9)	0	0	<b>20 (26,3)</b>
C4G	1 (1,7)	1 (6,7)	0	<b>2 (2,6)</b>
Carbapénème	28 (47,5)	9 (60)	1 (50)	<b>38 (50)</b>
Nouvelle bêta-lactamine	5 (8,5)	5 (33,3)	1 (50)	<b>11 (14,5)</b>

**Tableau 19: Sites d'infection des EPC**

Site infecté					Total	
Etage sus-mésocolique	Oesophage / estomac / duodénum	5 (8,5)	1 (6,7)	0	<b>6 (7,9)</b>	<b>23 (30,3)</b>
	Pancréas	7 (11,9)	3 (20)	1 (50)	<b>11 (14,5)</b>	
	Voies biliaires	3 (5,1)	2 (13,3)	1 (50)	<b>5 (6,58)</b>	
Etage sous-mésocolique	Jéjunum / intestin grêle	1 (1,7)	2 (13,3)	0	3 (3,9)	<b>8 (10,5)</b>
	Colon / rectum	5 (8,5)	2 (13,3)	1 (50)	<b>5 (6,58)</b>	
Urologique		6 (10,2)	0	0	<b>6 (7,9)</b>	
Pulmonaire		24 (40,7)	3 (20)	0	<b>27 (35,5)</b>	
Autre		8 (13,6)	2 (13,3)	0	<b>10 (13,16)</b>	

Les EPC les plus fréquemment retrouvées lors des infections étaient *K.Pneumoniae* (42,7%) suivi d'*Enterobacter cloacae* (17,3%) et *Citrobacter freundii* (12%) ([Tableau 20](#)).

La répartition des carbapénèmes selon la classification d'Amblar est présentée en [Tableau 21](#).

Parmi les souches retrouvées, 38% étaient résistantes aux méropénem, 38% étaient résistantes à l'amikacine, 4% étaient résistantes à la colistine et 8% étaient résistantes aux nouvelles carbapénèmes, sous réserve que la proportion des souches non testées était respectivement de 4%, 4%, 44% et 3% ([Figure 12](#), détails en annexe 7).

*Tableau 20: Espèces des EPC infectants*

<b>Espèce</b>	<b>n (%)</b>	<b>Groupe</b>
<b>E.coli</b>	4 (5,3)	Groupe 1 : 4 (5,3)
<b>Klebsiella pneumoniae</b>	33 (43,4)	Groupe 2 : 42 (55,3)
<b>Klebsiella oxytoca</b>	3 (3,9)	
<b>Klebsiella variicola</b>	3 (3,9)	
<b>Citrobacter koseri</b>	3 (3,9)	
<b>Enterobacter cloacae</b>	13 (17,1)	Groupe 3 : 25 (33,3)
<b>Enterobacter aerogenes</b>	2 (2,6)	
<b>Enterobacter hormaechei</b>	0	
<b>Serratia marcescens</b>	1 (1,8)	
<b>Morganella morganii</b>	0	
<b>Citrobacter freundii</b>	9 (11,8)	
<b>Hafnia alvei</b>	0	
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	5 (6,6)	

*Tableau 21: Type de carbapénèmase des EPC infectants*

<b>Groupe</b>	<b>Type d'enzyme</b>	<b>n (%)</b>
<b>A</b>		0
<b>B</b>	NDM	6 (8,5)
<b>C</b>		0
<b>D</b>	OXA-48	65 (91,5)
<b>P.Aeruginosa</b>	VIM	5

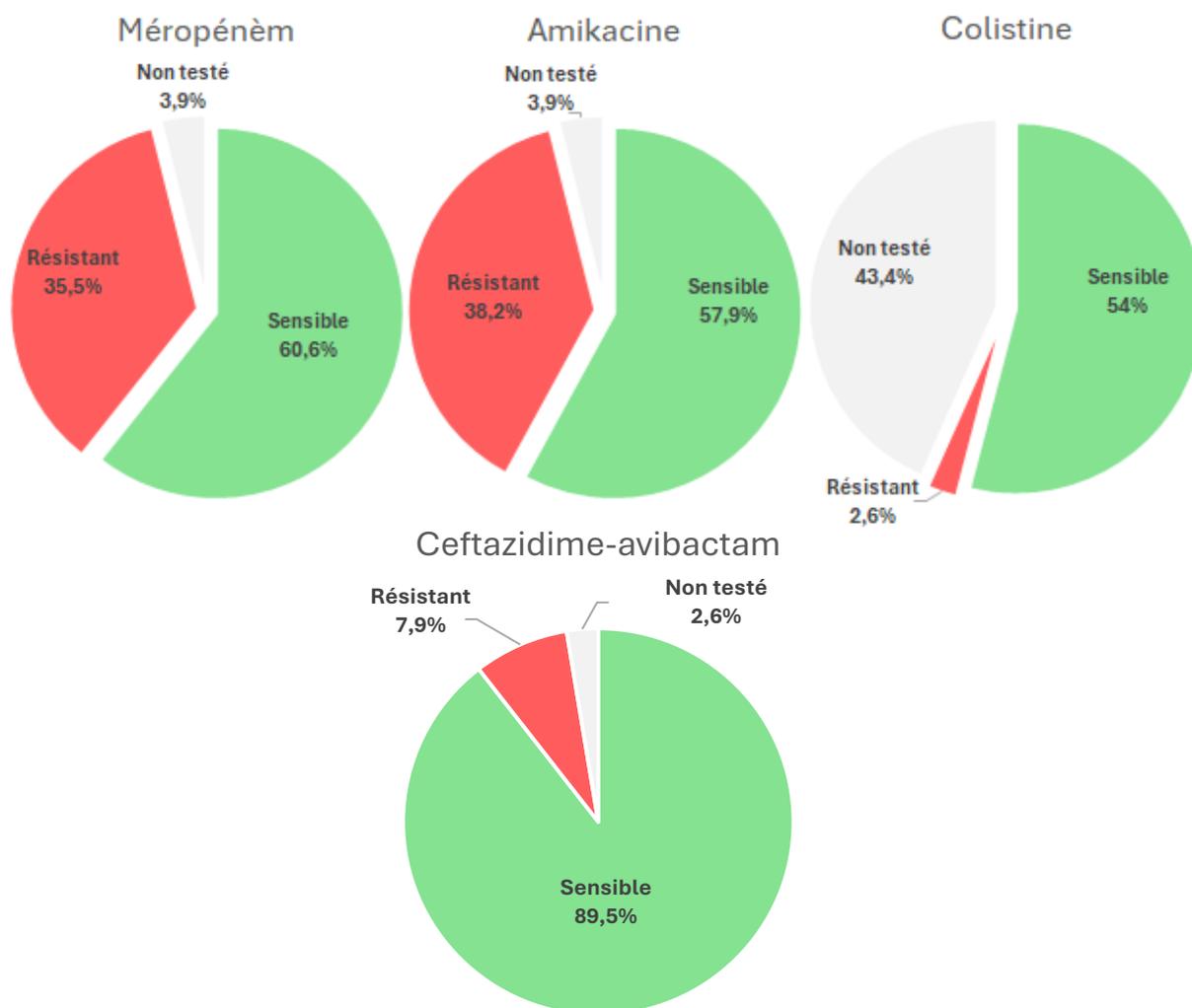


Figure 12: Profil de résistance aux antibiotiques des EPC infectants

#### 4.5 Données sur les prises en charge

Parmi les patients connus colonisés à EPC qui ont bénéficié, lors d'une infection, d'une antibiothérapie probabiliste par bêta-lactamine seule ou en association, 48% des EPC étaient couverts lors de la 1<sup>ère</sup> infection, et 92% étaient couverts lors des infections ultérieures, pour un total de 62% d'antibiothérapie probabiliste comprenant une molécule auquel l'EPC était sensible ([Tableau 22](#)).

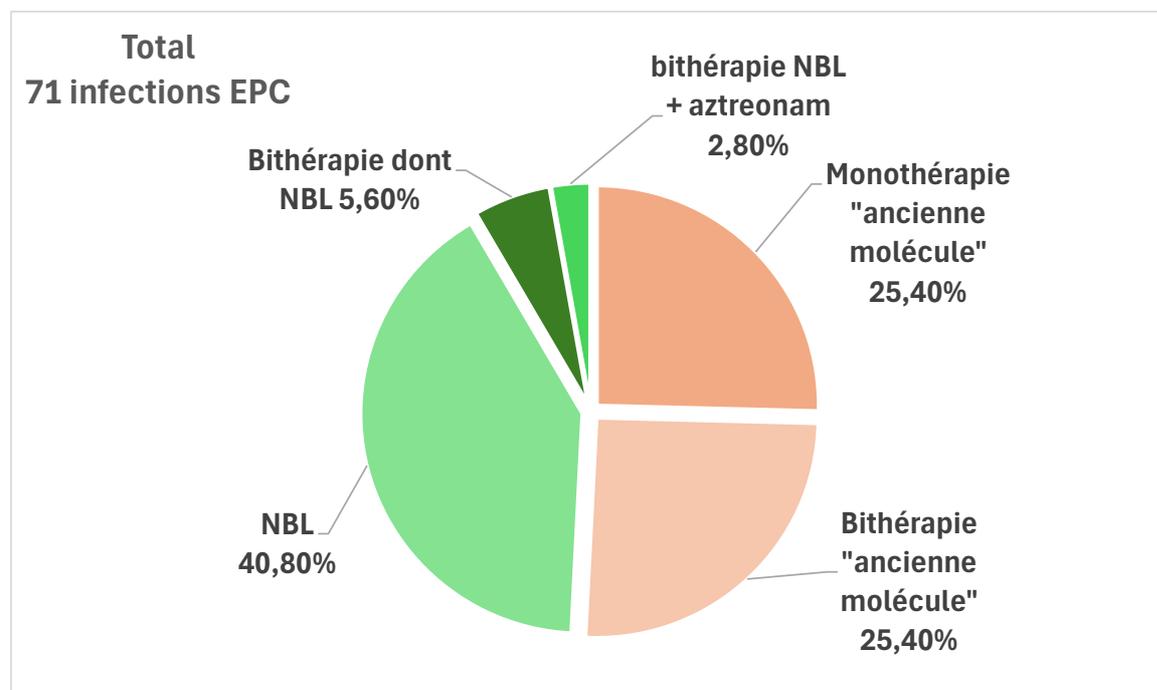
La stratégie antibiotique pour les infections à EPC documentées est exposée dans la [Figure 13](#) (détails en annexe 8 et annexe 9)

Parmi les 5 infections à *P.aeruginosa* producteur de carbapénèmase : Dans 3 cas, pas d'antibiothérapie probabiliste n'était introduite en attendant l'identification. Dans 1 cas, l'antibiothérapie probabiliste était l'aztréonam, et dans 1 cas c'était une carbapénème.

L'antibiothérapie ensuite adaptée était dans 4 cas une association de vieilles molécules, et dans 1 cas le ceftolozane-tazobactam.

**Tableau 22: Antibiothérapie probabiliste et couverture lors d'une infection chez les patients colonisés à EPC**

Antibiothérapie probabiliste		Non couverte		Couverte	
		EPC 1	EPC 2+3	EPC 1	EPC 2+3
Aucune		4	1		
Céphalosporine	Seule				
	Association				
Céfépime	Seule	3		2	1
	Association				
Tazocilline	Seul	5	1		
	Association				
Carbapénème	Seule	7		8	8
	Association			2	2
NBL	Seule			2	1
	Association				
Total, décision de traiter		15/29=51,7%	1/13= 7,7%	14/29=48,3%	12/13=92,3%
		16/42=38%		26/42=62%	



**Figure 13: Stratégie d'antibiothérapie lors d'une infection documentée à EPC**

## 5 Discussion

### 5.1 Population étudiée

#### 5.1.1 Caractéristiques cliniques

Notre étude portait sur les patients adultes colonisés à EPC, hospitalisés en réanimation chirurgicale, avec un recrutement majoritairement lié à une chirurgie abdominale (73% des cas).

D'après les données nationales de 2023, par rapport aux réanimations polyvalentes françaises [11], nos patients colonisés à EPC étaient plus comorbides, cela transparaissait au travers :

- D'un plus haut score de gravité IGS II à l'admission (53 vs 47).
- D'intubations plus fréquentes (78% contre 53%) et une durée de ventilation mécanique plus longue (20 jours contre 10 jours).
- D'infections plus fréquentes, avec une antibiothérapie à l'admission plus élevée (89% vs 61%).
- Une durée de séjour plus longue (36 jours contre 10 jours)
- D'un plus gros taux de mortalité (24,6% vs 16,6%).

Si la fonction de centre de recours d'un CHU peut expliquer une partie de ces constatations, la colonisation à EPC apparaît donc comme un facteur associé à plus de comorbidités et une plus grande gravité. En comparant notre étude avec une étude française sur les colonisations à EPC en 2014-2015 réalisée dans une réanimation polyvalente (avec néanmoins une majorité de patients chirurgicaux), nous remarquons que le taux de comorbidités, la durée de ventilation mécanique, de trachéotomie et de décès sont similaires [45].

Enfin, l'ensemble de ces résultats dénote la spécificité de notre réanimation chirurgicale, avec des patients bénéficiant de chirurgie lourde, notamment oncologique, avec des suites post-opératoires parfois sources de complications.

### 5.1.2 Colonisations à EPC

Sur les 2610 patients admis en réanimation chirurgicale entre janvier 2017 et aout 2023, 7% ont été colonisés à au moins une bactérie productrice de carbapénèmase, contre 0,5% dans les réanimations polyvalentes en France [11].

La très nette majorité des bêta-lactamases appartenait à la classe D d'Ambler (des OXA-48 pour 95% d'entre elles) suivi d'une minorité de classe B (NDM). Bien que cet ordre suive celui observé en France, la proportion d'OXA 48 était nettement supérieure dans notre étude (75% en moyenne dans les réanimations françaises en 2020 [15]). Cette proportion élevée d'OXA-48 peut s'expliquer par la situation endémique d'Oxa-48 en Afrique du Nord, et la relation que nous entretenons avec cette région [46].

Concernant *P.aeruginosa*, la seule production d'enzyme identifiée était la métallo bêta-lactamase VIM. Rappelons que la production de carbapénèmase chez *P.aeruginosa* ne représente, en France, que 25% des mécanismes de résistance aux carbapénèmes, les principaux mécanismes étant la suppression de la pompe OprD et la surexpression de pompe à efflux [47].

Les espèces les plus fréquemment isolées furent *E.cloacae* (27,3%), *K.pneumoniae* (26,3%), *E.coli* (15,4%) et *C.freundii* (12,3%). Cette proportion est similaire à une étude de souches d'EPC dans 6 hôpitaux du nord-est de la France en 2017 [48].

### 5.1.3 Infection à EPC

Parmi les patients colonisés à EPC, 32% ont développé une infection à celle-ci, pour un total de 1,07% d'infections à EPC. Ce taux est cohérent avec les infections en réanimation en France durant la même période (1,5 à 1,7% d'infection a ERC dont 75% via une production de carbapénèmase [11,15]). 37% étaient infectés avant la découverte de la colonisation. Pour les autres, l'infection survenait en moyenne en 14 jours après la colonisation pour la 1<sup>ère</sup> infection à EPC, et 26 jours pour la 2<sup>ème</sup> infection. Ces résultats sont également proches de ceux trouvés dans les quelques études réalisées sur ce sujet [49]. Le taux de décès chez les colonisés était de 17,2%, soit plus faible par rapport à une étude chez les colonisés réalisée dans 6 centres en France en 2012 (45% de décès à 1 mois [48]), et par rapport à une méta-analyse internationale réalisée en 2021 sur la période 2013-2019 (38,9% contre 50%[26]). Cela pourrait s'expliquer par :

- Une moindre disponibilité des nouvelles bêta-lactamines durant ces périodes.
- Les colonisations et infections à EPC, événements plus rares par le passé, traduisait possiblement une exposition plus importante aux soins intensifs, aux antibiotiques avec une fragilité et des comorbidités de patients encore plus importantes.

Le site d'infection principal à EPC était abdominal (37% des infections) suivi du poumon (35,5%). La prépondérance des infections digestives était attendu compte tenu du recrutement des patients majoritairement opérés de l'abdomen soit un site à proximité du réservoir des EPC.

Comme retrouvé dans la littérature, notre travail démontre qu'une infection à EPC est à l'origine d'un allongement de la durée moyenne de séjour (54 jours chez les infectés colonisés contre 25 jours chez les colonisés), toutefois sans surrisque de mortalité. Ceci pouvant être lié à l'amélioration de l'arsenal thérapeutique.

## **5.2 Facteurs de risque d'infection à EPC**

Afin de limiter le risque d'antibiothérapie probabiliste inappropriée, notre première idée était de mieux cibler les patients à risque d'infection parmi les patients colonisés à EPC. La colonisation à EPC demeurant comme un des, si ce n'est le principal facteur de risque d'infection retrouvé dans la littérature [50,51]. Ainsi, l'objectif principal de notre étude était de chercher des facteurs de risque d'infection parmi la population colonisée de réanimation chirurgicale de l'hôpital Claude Huriez.

Notre analyse a démontré que les infections à EPC survenaient significativement plus souvent chez les patients trachéotomisés et sous ventilation mécanique, notamment lorsque la durée de celle-ci était prolongée. Compte tenu d'une part importante d'infections respiratoires au sein de notre cohorte, il apparaît cohérent que ces facteurs de risque reconnus responsables d'infections pulmonaires (porte d'entrée et formation de biofilm) soient statistiquement associés à la survenue d'une infection à EPC. De plus, l'iléus digestif (dont la gastroparésie), particulièrement fréquent au sein de notre population de patient majoritairement opérés de l'abdomen, pourrait favoriser les micro-inhalations, à l'origine d'infections respiratoires à EPC. Ce mécanisme est bien

documenté par des études de pH-métrie chez les patients intubés [52], ou sous coelioscopie [53].

En supposant un continuum entre colonisation à EPC et infection à EPC nous avons cherché à identifier les facteurs favorisant l'envahissement des tissus conduisant à une réponse immunitaire. Cependant, nous n'avons pas réussi à confirmer le surrisque lié à certaines pathologies, pourtant supporté par un rationnel physiopathologique et retrouvé dans plusieurs études ainsi que dans une méta analyse [51,54–56].

Une première explication peut provenir d'un manque de puissance : la majorité des études portant sur les facteurs de risque d'infection à EPC dans la littérature possèdent généralement un minimum de 50 cas [50]. La proportion non négligeable (37% des infections) des patients non connus comme colonisés avant la première infection a participé à ce possible défaut de puissance.

Une deuxième explication pourrait résider dans les spécificités liées aux patients étudiés (colonisés), différents de ceux habituellement analysés dans la littérature (patients tout venant de réanimation) : dans ce cas, certains facteurs peuvent apparaître comme à risque d'infection, avec la colonisation en premier lieu comme facteur confondant.

- La fréquence et la durée d'intubation élevées des patients inclus pourraient limiter le surrisque lié aux pathologies respiratoires telle que la BPCO. Bien qu'associée à un épithélium bronchique altéré et un microbiote dérégulé, l'intubation prolongée conduit à des remaniements similaires. De plus, la majorité des études analysant l'évolution du microbiote chez les patients souffrant de BPCO modérée à sévère retrouvent un surdéveloppement de cocci, de bacilles gram négatif non fermentant, mais pas nécessairement d'entérobactéries [57–59].

-La colonisation à EPC traduit et s'associe à une dérégulation du microbiote digestif avec une perte du rôle de barrière de la flore commensale. D'autant plus que nos patients de chirurgie bénéficient régulièrement d'inhibiteurs de la pompe à protons et d'antibiothérapie, affectant aussi la diversité du microbiote intestinal [60]. Ces

atteintes pourraient mimer l'effet de plusieurs facteurs de risque étudiés, limitant leur poids dans le risque d'infection. C'est le cas de la cirrhose [61], ou du diabète évolué (dont une des complications est une altération de la motilité intestinale, résultant en une prolifération bactérienne accrue, notamment des entérobactéries [62]). De plus, notre inclusion comprenait l'ensemble des patients diabétiques, sans information sur le degré d'atteinte.

- Les études démontrant qu'un score de gravité élevé est un facteur de risque d'infection concernent souvent la population générale hospitalière au contraire de nos patients de réanimation, qui plus est avec une gravité à l'admission particulièrement élevée (IGS II moyen 53).

- Les études portant sur les effets de l'antibiothérapie à large spectre, comme facteur de risque d'infection à EPC sont réalisées chez les patients non colonisés [56,63–69]. Or, nos patients étaient déjà exposés à plus de soins (50% d'hospitalisation en soins critiques dans les trois mois précédents) et une antibiothérapie préalable plus large (près d'un quart recevant une carbapénème à l'admission).

-De façon plus étonnante, nous n'avons pas pu mettre en évidence que l'immunosuppression était un facteur de risque. Il est possible que le type d'immunosuppression de nos patients soit à l'origine de ce résultat. En effet les patients immunodéprimés hospitalisés en réanimation chirurgicale sont en majorité des transplantés d'organes solides et pour la grande majorité du foie. L'immunotolérance de cet organe permet une immunosuppression plus légère (et souvent allégée au cours d'un épisode infectieux). Concernant l'immunosuppression liée à la chimiothérapie des patients atteints d'un cancer : le délai imposé entre dernière chimiothérapie et chirurgie programmée (souvent de 3 semaines à 1 mois pour limiter les troubles de cicatrisation) rendent nos patients moins à risque d'être neutropéniques lors de leur admission pour une complication chirurgicale.

- Enfin, la répartition des infections à EPC avec essentiellement une atteinte digestive ou respiratoire et relativement peu d'infection de cathéter limiterait l'effet d'un facteur de risque comme l'épuration extra-rénale.

Jamais étudié auparavant à notre connaissance, nous souhaitons mettre en évidence un surrisque selon l'étage chirurgical opéré et infecté. La chirurgie sous-mésocolique semble avoir été un facteur protecteur d'infection à EPC. Ce résultat va l'encontre de ce que nous estimions, l'étage sous-mésocolique étant le réservoir principal des entérobactéries, et l'inflammation locale au niveau de l'intestin serait un facteur de transmission de résistance entre pathogènes, ce qui a été observé dans des intestins de souris [70]. Il est possible que le contrôle de la source infectieuse, plus radical à cet étage digestif (en comparaison par exemple avec les complications des pancréatites graves ou des chirurgies œsophagiennes), soit à l'origine de moins d'infection et constitue donc un facteur « protecteur ».

D'autres facteurs de risque d'infection à EPC peuvent être retrouvés dans la littérature, les plus fréquents étant :

- Une corticothérapie [67]: ces études incluaient les patients d'hospitalisation conventionnelle, avec une partie de la population de médecine interne. Ces thérapies sont peu fréquentes dans notre population (hormis l'hémisuccinate d'hydrocortisone, qui a pour but de pallier une insuffisance surrénalienne induite par le sepsis).

- La présence d'une voie veineuse centrale, d'une sonde urinaire [67,71–73] : de mécanisme similaire à chaque matériel implantable. L'écrasante majorité de nos patients en bénéficiant, il ne semblait pas pertinent de l'inclure dans notre analyse.

- L'utilisation d'un antibiotique ne ciblant pas les BGN : Nous nous sommes limités à l'analyse de l'antibiothérapie active contre BGN en tentant de classer celle-ci en fonction de la largeur de son spectre. Pourtant, d'autres molécules, telles que les fluoroquinolones ou les glycopeptides peuvent être un facteur de risque retrouvé dans la littérature [56,63–69,72]. Par leur effet sur les bactéries GRAM+, le microbiote intestinal est perturbé et favorise le développement des BGN. Une étude expérimentale a en effet prouvé que les antibiotiques ciblant les Gram + favorisaient le développement des entérobactéries dans des intestins de souris [74].

### 5.3 Etude microbiologique

Un des objectifs secondaires de notre étude était l'étude du profil de résistances des infections à EPC chez les patients colonisés. Afin de mieux choisir l'antibiothérapie probabiliste chez ces patients, il nous paraissait nécessaire de mieux connaître les sensibilités et résistances aux principaux antibiotiques utilisés en probabiliste chez les patients en sepsis ou choc septique. Cela étant d'autant plus vrai que les écologies locales varient d'un centre à l'autre.

Il n'y avait pas de tendance cohérente d'évolution des résistances aux antibiotiques testés (méropénem, colistine, amikacine) au fur et à mesure des colonisations et infections.

Si nous mettons en parallèle le taux de résistance des EPC isolés par écouvillon dans notre population par rapport aux taux de résistance aux différents antibiotiques observé par le CNR en 2022, nous pouvons observer un plus haut taux de résistance :

- Au méropénem (31,8% contre 20%)
- À la colistine (12,8% contre 5,5%)
- À l'amikacine (37,7% contre 18,2%)

Il est important de noter que les souches analysées par le CNR résultent d'envois de souches sans préjuger du lieu d'hospitalisation du patient.

Cependant, nous observons un taux de résistance au ceftazidime-avibactam plus faible (7,9% contre 31,1%) : ces valeurs du CNR concernent les souches envoyées en 2022 ; notre étude concernant la population incluse entre 2017 et 2023, où le ceftazidime-avibactam n'était pas encore autant utilisé.

Lorsqu'une antibiothérapie probabiliste était introduite et qu'il s'avérait que l'EPC en était la cause, celui-ci était couvert dans 48% des cas lors de la 1<sup>ère</sup> infection à EPC, dans 92% des cas lors des infections ultérieures, pour un total de 62%.

## 5.4 Quelle stratégie adopter face à un patient colonisé à EPC suspect d'infection ?

La problématique universelle lors de l'introduction d'une antibiothérapie probabiliste et de peser la balance bénéfice-risque afin d'allier le bénéfice personnel, c'est-à-dire la molécule la plus adaptée en pariant sur le pathogène impliqué, et le bénéfice collectif avec la molécule au spectre le plus étroit afin de réduire la création et la dissémination de résistances. Le but de cette étude était d'ajouter des arguments supplémentaires afin de guider notre prise en charge dans le cas d'un sepsis débutant chez un patient connu colonisé à EPC, étant donné le maigre arsenal thérapeutique restant en cas d'acquisition de nouvelles résistances.

La connaissance des facteurs de risque est importante pour identifier les patients à haut risque d'infection chez les patients colonisés, à la fois pour la décision du traitement empirique et pour mettre en place des mesures pour prévenir cette infection. En effet, la revue de la littérature la plus récente (2020) appuyait les principes que nous connaissions déjà : une antibiothérapie appropriée d'emblée (dans les 3 heures) lors d'un choc septique réduit la mortalité de 2,2, réduit la durée de séjour de 3 jours, triple le taux de succès, et réduit le coût de l'hospitalisation de plus de 7000€ [75]. Néanmoins, il est difficile d'établir un seuil clair pour le délai optimal de l'antibiothérapie [76].

Concernant les infections non sévères, une étude réalisée entre 2011 et 2014 sur 6.000 patients infectés à BGN résistants sans sepsis ou choc sévère, montrait une augmentation de la morbi-mortalité si l'antibiothérapie était retardée de 48h [77], et une autre méta-analyse réalisée en 2019 ne mettait pas en évidence de surmortalité significative si l'antibiothérapie était retardée de 8h [78].

Concernant l'utilisation du ceftazidime-avibactam : bien que cet antibiotique soit recommandé en première intention pour la prise en charge des infections à EPC, c'est également la nouvelle bêta-lactamine qui induit un taux de résistance le plus élevé après exposition, avec une émergence de résistance multipliée par 2 à 4 par rapport aux autres nouvelles bêta-lactamines [41].

## **Au total, quelle attitude peut-on proposer face à une infection débutante sans documentation microbiologique chez un patient colonisé à EPC ?**

D'abord, devant l'absence de consensus franc, chaque décision doit faire l'objet de discussion collégiale selon la gravité du patient et l'évolution de l'écologie locale.

-Lors d'une infection débutante sans critère de sepsis ou choc septique, il peut être licite de proposer une bi antibiothérapie probabiliste, selon les données de l'antibiogramme connu de l'EPC colonisant. Au vu des sensibilités aux antibiotiques administrables en probabiliste, notamment à la colistine, les probabilités d'une antibiothérapie adaptée sont élevées. Les études, montrant une surmortalité et une toxicité rénale lors d'un traitement par colistine face à ceftazidime-avibactam, sur lesquels s'appuient les sociétés savantes, comparent des stratégies d'antibiothérapies administrées pour une durée médiane de 10 jours [79]. Etant donné la capacité de notre laboratoire de microbiologie à pouvoir détecter rapidement une résistance, une réadaptation si nécessaire serait possible dans des délais raisonnables et ainsi éviter les effets indésirables de ces molécules.

-En cas de péritonite secondaire, situation fréquente dans notre population, le contrôle de la source est primordial: l'antibiothérapie probabiliste adaptée en premier lieu n'obtenant pas de gain sur la mortalité [80,81], il semble légitime de proposer une antibiothérapie à base de molécules conventionnelles.

-Face à un patient en sepsis ou choc septique, notamment hospitalisé, intubé ou trachéotomisé depuis longtemps, une antibiothérapie par nouvelle bêta-lactamine semble indiquée face à la surmortalité résultante d'une antibiothérapie inadaptée, et la plus forte probabilité que le pathogène infectieux soit l'EPC colonisant.

## **5.5 Limites et intérêts**

Le caractère rétrospectif de notre étude constitue sa première limite.

La vaste majorité des études sont désignées en « cas contrôlé », ou un patient infecté par EPC est comparé à un patient aux caractéristiques similaires avec une infection à Entérobactérie sensible à une carbapénèmase. Cette méthode permet de trouver des facteurs de risque d'infection à EPC par rapport aux patients infectés à entérobactérie sensible. Or, nous cherchions à trouver des facteurs de risque d'infection à EPC parmi les patients colonisés à EPC et éviter de retrouver certains facteurs confondant de

colonisation. Néanmoins, ce design constitue également une limite : nous y avons perdu en spécificité.

Nous avons également décidé de ne pas analyser certains facteurs de risque, pourtant fréquemment retrouvés, que nous avons détaillé ci-dessus.

Peut-être, afin d'affiner les résultats, serait-il pertinent de réaliser une étude prospective englobant tous ces facteurs de risque, sous forme d'étude cas-cas-contrôle, qui semble être la plus adaptée pour ce type d'analyse [82] (un cas infecté à EPC, apparié à un cas infecté à bactérie sensible et à un contrôle non infecté).

Un des intérêts de notre étude réside dans la largeur de l'effectif inclus, supérieur à 2 études françaises portant sur les colonisations à EPC [45,48].

Les études portant sur les facteurs de risque d'infection à EPC chez les gens colonisés à EPC se basent généralement sur des populations de réanimation polyvalente, cette étude est à notre connaissance la seule réalisée en réanimation chirurgicale, et la 2<sup>ème</sup> réalisée en France [83]. Notre étude permet une actualisation des données microbiologiques des infections à EPC dans notre population, ce qui est pertinent car l'extrapolation des études étrangères peuvent être prise à défaut par l'épidémiologie différente, les différences de prise en charge, ainsi que les différentes molécules sur le marché, renforçant notre validité interne au prix d'une perte de validité externe.

## 6 Conclusion

Avec l'apparition et le développement de nouvelles antibiothérapies, s'est développé systématiquement en réponse de nouvelles BMR, causant morbi-mortalité et prolongement de durée de séjour. Les stratégies pour la prévention des infections nosocomiales ont davantage de chance de succès si elles sont guidées par une compréhension parfaite des facteurs de risque pour les patients. Il faut pouvoir identifier rapidement les patients à risque afin de mieux guider notre choix d'antibiothérapie.

Ce bon usage de l'antibiotique, que ce soit en probabiliste ou adapté, est un facteur clé dans la lutte contre les BMR. Néanmoins, il faut rappeler que cette étape est la dernière d'un processus global qui prend effet dès l'admission du patient et implique tous les personnels soignants, avec le strict respect des précautions contact, le dépistage ciblé et adapté, et l'isolement des patients colonisés afin de limiter les contaminations croisées.

## 7 Références

- [1] Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4943–60. <https://doi.org/10.1128/aac.00296-11>.
- [2] The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945. NobelPrizeOrg n.d. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/fleming/lecture/> (accessed August 30, 2024).
- [3] Scopus preview - Scopus - Document details - Association of two resistance mechanisms in a clinical isolate of *Enterobacter cloacae* with high-level resistance to imipenem n.d. <https://doi.org/10.1128/AAC.35.6.1093>.
- [4] Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* | *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* n.d. <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/aac.35.1.147> (accessed September 28, 2024).
- [5] HCSP. Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe). Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013.
- [6] Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* 2022;399:629–55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
- [7] Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/health-burden-infections-antibiotic-resistant-bacteria-2016-2020> (accessed August 30, 2024).
- [8] Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022 n.d. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702> (accessed September 4, 2024).
- [9] Touat M, Opatowski M, Brun-Buisson C, Cosker K, Guillemot D, Salomon J, et al. A Payer Perspective of the Hospital Inpatient Additional Care Costs of Antimicrobial Resistance in France: A Matched Case–Control Study. *Appl Health Econ Health Policy* 2019;17:381–9. <https://doi.org/10.1007/s40258-018-0451-1>.
- [10] Publications | AMR Review n.d. <https://amr-review.org/Publications.html> (accessed August 18, 2024).
- [11] Rea Rezo : résultats n.d. <https://rearezo.chu-lyon.fr/resultats.html> (accessed September 11, 2024).
- [12] Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:969–76. <https://doi.org/10.1128/aac.01009-09>.

- [13] Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases: a Clinical Update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657–86. <https://doi.org/10.1128/cmr.18.4.657-686.2005>.
- [14] Jacoby GA. AmpC  $\beta$ -Lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:161–82. <https://doi.org/10.1128/cmr.00036-08>.
- [15] Jousset AB. Caractéristiques et évolution des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) isolées en France, 2012-2020 / Characteristics and evolution of carbapenemase-producing Enterobacterales in France, 2012-2020 2021.
- [16] The structure of  $\beta$ -lactamases | Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences n.d. <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.1980.0049> (accessed August 5, 2024).
- [17] Mammeri H, Guillon H, Eb F, Nordmann P. Phenotypic and Biochemical Comparison of the Carbapenem-Hydrolyzing Activities of Five Plasmid-Borne AmpC  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4556–60. <https://doi.org/10.1128/aac.01762-09>.
- [18] Mammeri H, Nordmann P, Berkani A, Eb F. Contribution of extended-spectrum AmpC (ESAC)  $\beta$ -lactamases to carbapenem resistance in *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett* 2008;282:238–40. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2008.01126.x>.
- [19] Kinetics of Avibactam Inhibition against Class A, C, and D  $\beta$ -Lactamases - *Journal of Biological Chemistry* n.d. [https://www-jbc-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/S0021-9258\(20\)48920-3/fulltext](https://www-jbc-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/S0021-9258(20)48920-3/fulltext) (accessed August 31, 2024).
- [20] OXA  $\beta$ -Lactamases | *Clinical Microbiology Reviews* n.d. <https://journals.asm.org/doi/10.1128/cmr.00117-13> (accessed August 31, 2024).
- [21] Eijelthi H. Colonisation à entérobactéries productrices d'une bêtalactamase à spectre étendu et consommation de carbapénèmes: étude rétrospective dans un service de réanimation n.d.
- [22] WHO updates list of drug-resistant bacteria most threatening to human health n.d. <https://www.who.int/news/item/17-05-2024-who-updates-list-of-drug-resistant-bacteria-most-threatening-to-human-health> (accessed August 5, 2024).
- [23] Sader HS, Carvalhaes CG, Arends SJR, Castanheira M, Mendes RE. Aztreonam/avibactam activity against clinical isolates of Enterobacterales collected in Europe, Asia and Latin America in 2019. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:659–66. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa504>.
- [24] Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual epidemiological report for 2022 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2022> (accessed August 28, 2024).
- [25] SPF. Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Mission Spares. Résultats

synthétiques, année 2022 n.d.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-et-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante.-mission-s-pares.-resultats-synthetiques> (accessed September 2, 2024).

- [26] Zhou R, Fang X, Zhang J, Zheng X, Shangguan S, Chen S, et al. Impact of carbapenem resistance on mortality in patients infected with Enterobacteriaceae: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11:e054971. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054971>.
- [27] Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control* 2016;44:539–43. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.12.005>.
- [28] Yi J, Kim K-H. Identification and infection control of carbapenem-resistant Enterobacteriales in intensive care units. *Acute Crit Care* 2021;36:175–84. <https://doi.org/10.4266/acc.2021.00409>.
- [29] van Loon K, Voor in 't holt AF, Vos MC. A Systematic Review and Meta-analyses of the Clinical Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;62:10.1128/aac.01730-17. <https://doi.org/10.1128/aac.01730-17>.
- [30] Antibiotics associated with acquisition of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in ICUs: a multicentre nested case–case–control study | *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* | Oxford Academic n.d. <https://academic.oup.com/jac/article/74/2/503/5146515> (accessed August 5, 2024).
- [31] Woerther P-L, Lepeule R, Burdet C, Decousser J-W, Ruppé É, Barbier F. Carbapenems and alternative  $\beta$ -lactams for the treatment of infections due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: What impact on intestinal colonisation resistance? *Int J Antimicrob Agents* 2018;52:762–70. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.08.026>.
- [32] Raman G, Avendano EE, Chan J, Merchant S, Puzniak L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:79. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0370-9>.
- [33] Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros M-F, Drapier N, Miller M, et al. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Health* 2018;6:e619–29. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30186-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30186-4).
- [34] Browne AJ, Chipeta MG, Haines-Woodhouse G, Kumaran EPA, Hamadani BHK, Zarea S, et al. Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000–18: a spatial modelling study. *Lancet Planet Health* 2021;5:e893–904. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(21\)00280-1](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(21)00280-1).
- [35] Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci* 2018;115:E3463–70. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>.

- [36] Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report for 2021-2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2021> (accessed August 5, 2024).
- [37] Matos ECO de, Andriolo RB, Rodrigues YC, Lima PDL de, Carneiro IC do RS, Lima KVB. Mortality in patients with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2018;51:415–20. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0506-2017>.
- [38] Reyes J, Komarow L, Chen L, Ge L, Hanson BM, Cober E, et al. Global epidemiology and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and associated carbapenemases (POP): a prospective cohort study. *Lancet Microbe* 2023;4:e159–70. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00329-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00329-9).
- [39] Kazmierczak KM, Bradford PA, Stone GG, de Jonge BLM, Sahm DF. In Vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam-Avibactam against OXA-48-Carrying Enterobacteriaceae Isolated as Part of the International Network for Optimal Resistance Monitoring (INFORM) Global Surveillance Program from 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:10.1128/aac.00592-18. <https://doi.org/10.1128/aac.00592-18>.
- [40] Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect* 2022;28:521–47. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>.
- [41] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis* 2023:ciad428. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad428>.
- [42] HCSP. Actualisation des recommandations relatives aux BHRé. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2019.
- [43] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
- [44] Prentice RL, Kalbfleisch JD, Peterson AV, Flournoy N, Farewell VT, Breslow NE. The Analysis of Failure Times in the Presence of Competing Risks. *Biometrics* 1978;34:541–54. <https://doi.org/10.2307/2530374>.
- [45] Labaste F, Grossac J, Bounes FV, Conil J-M, Ruiz S, Seguin T, et al. Risk factors for acquisition of carbapenem-resistance during treatment with carbapenem in the intensive care unit: a prospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38:2077–85. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03644-6>.
- [46] Gauthier L, Dortet L, Cotellon G, Creton E, Cuzon G, Ponties V, et al. Diversity of Carbapenemase-Producing *Escherichia coli* Isolates in France in 2012-2013. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:10.1128/aac.00266-18. <https://doi.org/10.1128/aac.00266-18>.

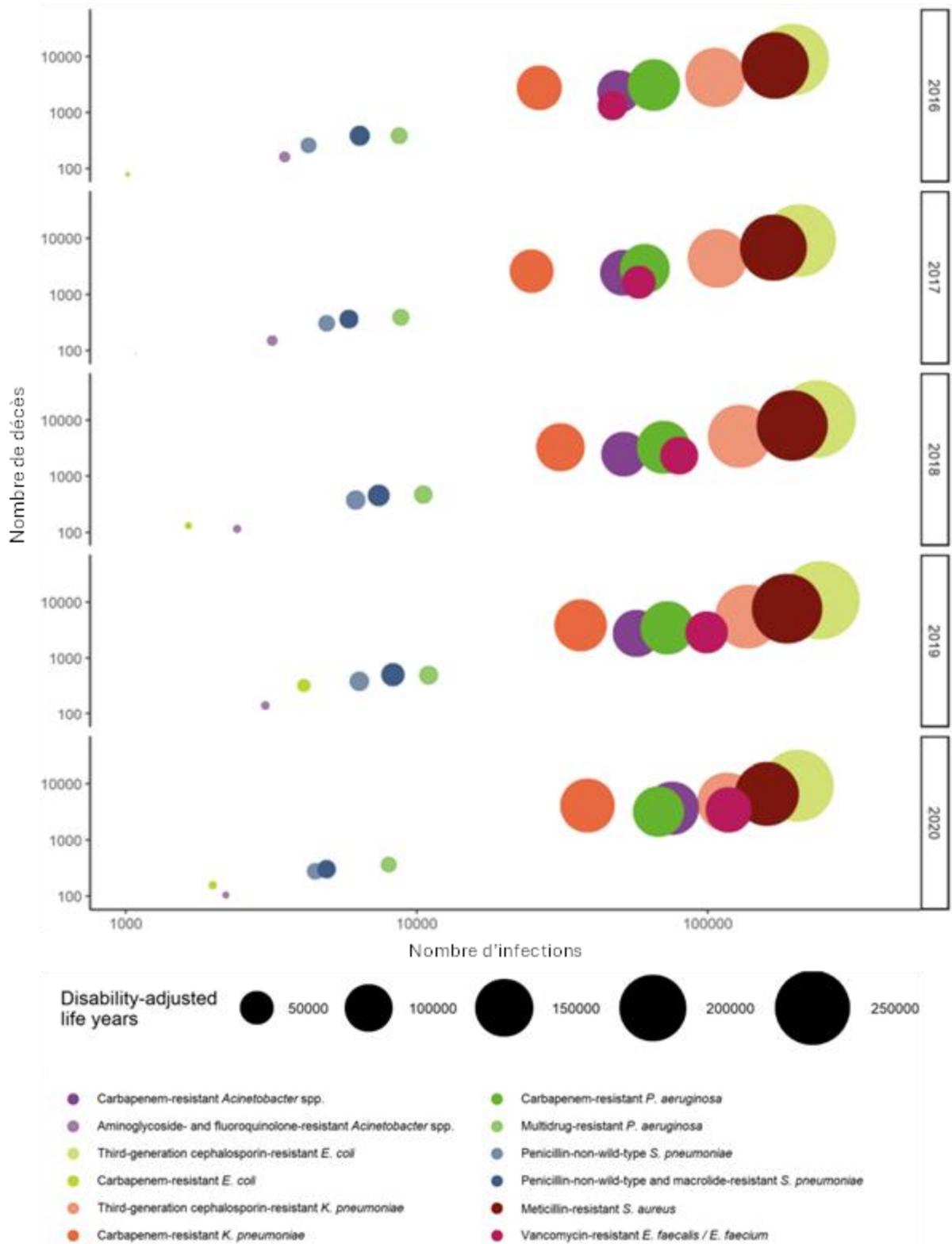
- [47] CNR Résistance aux antibiotiques - Bilans d'activité n.d. <https://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/bilans-dactivite.html> (accessed October 4, 2024).
- [48] Muggeo A, Guillard T, Barbe C, Thierry A, Bajolet O, Vernet-Garnier V, et al. Factors associated with carriage of carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in North-Eastern France and outcomes of infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1496–501. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw590>.
- [49] Marchenay P, Blasco G, Navellou J-C, Leroy J, Cholley P, Talon D, et al. Acquisition of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in intensive care unit: Predictors and molecular epidemiology. *Médecine Mal Infect* 2015;45:34–40. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2014.12.003>.
- [50] Palacios-Baena ZR, Giannella M, Manissero D, Rodríguez-Baño J, Viale P, Lopes S, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:228–35. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.016>.
- [51] Pérez-Galera S, Bravo-Ferrer JM, Paniagua M, Kostyanov T, Kraker MEA de, Feifel J, et al. Risk factors for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales: an international matched case-control study (EURECA). *eClinicalMedicine* 2023;57. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101871>.
- [52] Nind G, Chen W-H, Protheroe R, Iwakiri K, Fraser R, Young R, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in critically ill mechanically ventilated patients. *Gastroenterology* 2005;128:600–6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.12.034>.
- [53] Lai C-J, Chang W-C, Huang C-H, Liu C-M, Lo Y-C, Cheng Y-J. Detecting intraoperative gastric regurgitation by using preattached esophageal multichannel intraluminal impedance and pH monitoring on a solid-state manometry: a case series study. *J Clin Monit Comput* 2020;34:853–9. <https://doi.org/10.1007/s10877-019-00380-2>.
- [54] Zhang AR, Wang Q, Zhou CE, Zhang JG, Wang XJ, Zhao JK, et al. [Risk factors and clinical prognosis analysis of carbapenem-resistant *Enterobacterales* bacteria nosocomial infection]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2021;101:1572–82. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20201224-03455>.
- [55] Gao Y, Chen M, Cai M, Liu K, Wang Y, Zhou C, et al. An analysis of risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection. *J Glob Antimicrob Resist* 2022;30:191–8. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.04.005>.
- [56] Barber KE, Wagner JL, Larry RC, Stover KR. Frequency of and risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Med Microbiol* 2021;70:001286. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001286>.
- [57] Pragman AA, Lyu T, Baller JA, Gould TJ, Kelly RF, Reilly CS, et al. The lung tissue microbiota of mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Microbiome* 2018;6:7. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0381-4>.
- [58] Garcia-Nuñez M, Millares L, Pomares X, Ferrari R, Pérez-Brocal V, Gallego M, et al. Severity-Related Changes of Bronchial Microbiome in Chronic Obstructive

- Pulmonary Disease. *J Clin Microbiol* 2020;52:4217–23. <https://doi.org/10.1128/jcm.01967-14>.
- [59] Chiu Y-C, Lee S-W, Liu C-W, Lan T-Y, Wu LS-H. Relationship between gut microbiota and lung function decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 1-year follow-up study. *Respir Res* 2022;23:10. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01928-8>.
- [60] Zhang J, Zhang C, Zhang Q, Yu L, Chen W, Xue Y, et al. Meta-analysis of the effects of proton pump inhibitors on the human gut microbiota. *BMC Microbiol* 2023;23:171. <https://doi.org/10.1186/s12866-023-02895-w>.
- [61] Moreau R, Arroyo V. Immunosuppression and Increased Risk of Bacterial Infections in Cirrhosis. *Infect Microbes Dis* 2021;3:115. <https://doi.org/10.1097/IM9.000000000000073>.
- [62] Calvet HM, Yoshikawa TT. INFECTIONS IN DIABETES. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:407–21. [https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(05\)70153-7](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(05)70153-7).
- [63] Aleidan FAS, Alkhelaifi H, Alsenaid A, Alromaizan H, Alsalham F, Almutairi A, et al. Incidence and risk factors of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection in intensive care units: a matched case–control study. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021;19:393–8. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1822736>.
- [64] Hussein K, Sprecher H, Mashiach T, Oren I, Kassis I, Finkelstein R. Carbapenem Resistance Among *Klebsiella pneumoniae* Isolates Risk Factors, Molecular Characteristics, and Susceptibility Patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:666–71. <https://doi.org/10.1086/598244>.
- [65] Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Acquisition among Hospitalized Adults and Effect of Acquisition on Mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1028–33. <https://doi.org/10.1128/aac.01020-07>.
- [66] Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk Factors and Clinical Impact of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:1180–5. <https://doi.org/10.1086/648451>.
- [67] Liu P, Li X, Luo M, Xu X, Su K, Chen S, et al. Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Meta-Analysis. *Microb Drug Resist* 2018;24:190–8. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0061>.
- [68] Risk Factors for the Acquisition of Nosocomial Infection with Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* n.d. <https://sma.org/article/> (accessed September 17, 2024).
- [69] Falagas ME, Rafailidis PI, Koffteridis D, Vartzili S, Chelvatzoglou FC, Papaioannou V, et al. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case control study. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1124–30. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm356>.
- [70] Stecher B, Denzler R, Maier L, Bernet F, Sanders MJ, Pickard DJ, et al. Gut inflammation can boost horizontal gene transfer between pathogenic and commensal Enterobacteriaceae. *Proc Natl Acad Sci* 2012;109:1269–74. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113246109>.

- [71] Mariappan S, Sekar U, Kamalanathan A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Int J Appl Basic Med Res* 2017;7:32. <https://doi.org/10.4103/2229-516X.198520>.
- [72] Kritsotakis EI, Tsioutis C, Roumbelaki M, Christidou A, Gikas A. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case-control study. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1383–91. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr116>.
- [73] Wang Q, Zhang Y, Yao X, Xian H, Liu Y, Li H, et al. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae nosocomial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:1679–89. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2710-0>.
- [74] Pultz NJ, Stiefel U, Donskey CJ. Effects of Daptomycin, Linezolid, and Vancomycin on Establishment of Intestinal Colonization with Vancomycin-Resistant Enterococci and Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3513–6. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.8.3513-3516.2005>.
- [75] Bassetti M, Rello J, Blasi F, Goossens H, Sotgiu G, Tavoschi L, et al. Systematic review of the impact of appropriate versus inappropriate initial antibiotic therapy on outcomes of patients with severe bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:106184. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106184>.
- [76] Asner SA, Desgranges F, Schrijver IT, Calandra T. Impact of the timeliness of antibiotic therapy on the outcome of patients with sepsis and septic shock. *J Infect* 2021;82:125–34. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.03.003>.
- [77] Bonine NG, Berger A, Altincatal A, Wang R, Bhagnani T, Gillard P, et al. Impact of Delayed Appropriate Antibiotic Therapy on Patient Outcomes by Antibiotic Resistance Status From Serious Gram-negative Bacterial Infections. *Am J Med Sci* 2019;357:103–10. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.11.009>.
- [78] Nauc ler P, Huttner A, van Werkhoven CH, Singer M, Tattevin P, Einav S, et al. Impact of time to antibiotic therapy on clinical outcome in patients with bacterial infections in the emergency department: implications for antimicrobial stewardship. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:175–81. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.02.032>.
- [79] van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez F, et al. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2018;66:163–71. <https://doi.org/10.1093/cid/cix783>.
- [80] De Pascale G, Antonelli M, Deschepper M, Arvaniti K, Blot K, Brown BC, et al. Poor timing and failure of source control are risk factors for mortality in critically ill patients with secondary peritonitis. *Intensive Care Med* 2022;48:1593–606. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06883-y>.
- [81] Vogelaers D, Blot S, Van den Berge A, Montravers P, Francois G, Labeau S, et al. Antimicrobial Lessons From a Large Observational Cohort on Intra-abdominal Infections in Intensive Care Units. *Drugs* 2021;81:1065–78. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01534-w>.

- [82] Kaye KS, Harris AD, Samore M, Carmeli Y. The Case-Case-Control Study Design: Addressing the Limitations of Risk Factor Studies for Antimicrobial Resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:346–51. <https://doi.org/10.1086/502550>.
- [83] Nicolas-Chanoine M-H, Vigan M, Laouénan C, Robert J, Laurans C, Vachée A, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a French case-control-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38:383–93. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3438-9>.
- [84] Castanheira M, Deshpande LM, Costello A, Davies TA, Jones RN. Epidemiology and carbapenem resistance mechanisms of carbapenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* collected during 2009–11 in 14 European and Mediterranean countries. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1804–14. <https://doi.org/10.1093/jac/dku048>.

## 8 Annexes



Annexe 1: Nombre estimé d'infections, de décès, de DALYs, par BMR, en Europe, entre 2016 et 2020 [7]

## Annexe 2: *Pseudomonas aeruginosa*

Bactérie ubiquitaire de l'environnement, *P.aeruginosa* est un bacille gram négatif non fermentant, non commensal opportuniste : la contamination se fait par voie endogène, via la colonisation de la muqueuse intestinale ou pharyngée, puis l'infection se fait via la rupture de cette barrière physiologique. Les problématiques sont similaires à celles rencontrées avec les EPC :

Il peut acquérir via la combinaison de multiples mécanismes de résistances, plusieurs profils définis par l'ECDC : « multidrug-resistant » (MDR), extensively drug-resistant (XDR), pandrug-resistant (PDR). Le mécanisme de résistance principal à l'imipénem est la perte de la porine OprD, tandis que sa résistance au méropénem lui est conférée par la surexpression des pompes à efflux. La production de carbapénèmase est retrouvée dans environ 25% des cas en Europe et en France [84]. Parmi ces carbapénèmases, VIM est représentée dans 55% des cas en 2022 [47].

Une méta-analyse publiée en 2018 retrouvait un surrisque de mortalité multiplié par 2,4 (25% de décès) liée à une infection par *P.aeruginosa* MDR comparée à une infection à *P.aeruginosa* sensible [37]. Une cohorte prospective multicentrique internationale réalisée durant la période 2018-2019 retrouvait également un surrisque de mortalité de 10% lors d'une infection à *P.aeruginosa* producteur de carbapénèmase, par rapport à une infection à *P.aeruginosa* résistant aux carbapénèmes via un autre mécanisme.

Placée dans la liste de priorité « haute » des bactéries les plus menaçantes pour l'espèce humaine [22], elle est responsable en 2019 de 300.000 décès dans le monde [6].

En Europe, entre 2018 et 2022, le taux de résistance aux carbapénèmes était stable aux alentours de 18,8%

En France, le taux de résistance est en baisse, tandis qu'en réanimation, le taux de résistance est stable. En réanimation en 2023, 21,7% des *P.aeruginosa* responsables d'infection étaient résistant à une carbapénèmase.

*Incidence du Pseudomonas aeruginosa, pourcentage [11,24]*

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Europe</b>			18,8	18,1	17,9	18,1	18,6	
<b>France</b>			16	12,7	12,6	12,1	11,3	
<b>Réanimation française</b>	23,3	19,6	23,3	19,3	21,8	22,2	24,5	21,7

*Recommandations de l'IDSA et de l'ESCMID concernant la prise en charge des infectons à P.aeruginosa résistant aux carbapénèmes [40,41]*

		IDSA (Etats-Unis) 2024	ESCMID (Europe) 2022
P.aeruginosa carbapénème résistant	Sévère	Ceftolozane-Tazobactam Ceftazidime-avibactam Imipénem-Cilastatine-Rélébactam Céfidérocol	Ceftolozane-Tazobactam <b>Sinon</b> Ceftazidime-avibactam Imipénem-Cilastatine-Rélébactam Céfidérocol <b>Sinon</b> Bithérapie « vieil antibiotique » hormis colistine
	Non sévère/ urinaire biliaire si source contrôlée		Monothérapie « vieil » ATB
	Présence MBL	Céfidérocol	Non spécifié

*Annexe 3: principaux carbapénèmes et leur IBL associé.*

Nouvelles bêta-lactamines									
Groupe structurel	Inhibiteur de bêta lactamase	Bêta lactamine associée	Nom commercial	Spectre d'inhibition					
				BLSE	AmpC	EP Carbapénémase			ERC
						KPC	Métallo-bêta-lactamases	OXA-48 et dérivés	
Clavame	Acide clavulanique	Amoxicilline	AUGMENTIN ®	+	-	-	-	-	
		Ticarcilline	CLAVENTIN ®	+	-	-	-	-	
Acide sulfone pénicillanique	Sulbactam	Ampicilline	UNACIM ®	+	-	-	-	-	
	Tazobactam	Piperacilline	TAZOCILLINE ®	+	-	-	-	-	
		Ceftolozane	ZERBAXA ®	+	+	-	-	-	-
Diaza-Bicyclo-Octane	Avibactam	Ceftazidime	ZAVICEFTA ®	+	+	+	-	+	+/-
		Aztreonam	EMBLAVEO ®	+	+	+	+	+	
	Relebactam	Impénème/cilastatine	RECARBRIO ®	+	+	+	-	-	+/-
Acide borique	Vaborbactam	Méropénème	VABOREM ®	+	+	+	-	-	+/-
		Céfidéocol	FETCROJA ®	+	+	+	+	+	+

*Annexe 4: Délai de colonisation des EPC*

<b>EPC 1</b>	<b>Indatable / Déjà colonisé n (%)</b>  <b>Délai colonisation (jours)</b>  - Moyenne ± Ecart-type - Médiane (Q1;Q3) - Minimum   Maximum	43 (24,6)   - 21.3 ± 20.3 - 15.0 (8.5 ; 27.0) - 1.0   105.0
<b>EPC 2</b>	<b>Indatable / Déjà colonisé n (%)</b>  <b>Délai colonisation EPC 2 (jours)</b>  - Moyenne ± Ecart-type - Médiane (Q1;Q3) - Minimum   Maximum	18 (21,4)   - 33.0 ± 34.0 - 20.0 (11.0 ; 45.0) - 1.0   189.0
<b>EPC 3</b>	<b>Indatable / Déjà colonisé n (%)</b>  <b>Délai colonisation (jours)</b>  - Moyenne ± Ecart-type - Médiane (Q1;Q3) - Minimum   Maximum	7 (20,6)   - 40.8 ± 35.3 - 30.0 (13.0 ; 49.0) - 6.0   141.0
<b>EPC 4</b>	<b>Indatable / Déjà colonisé n (%)</b>  <b>Délai colonisation (jours)</b>  - Moyenne ± Ecart-type - Médiane (Q1;Q3) - Minimum   Maximum	1 (10)   - 43.9 ± 28.3 - 39.0 (30.0 ; 46.0) - 9.0   105.0
<b>EPC 5</b>	<b>Indatable / Déjà colonisé</b>  <b>Délai colonisation (jours)</b>  - Moyenne ± Ecart-type - Médiane (Q1;Q3)	0   - 66.0 ± 46.4 - 46.0 (33.0 ; 119.0)

- Minimum | Maximum

- 33.0 | 119.0

**Annexe 5:: Profil de résistance aux antibiotiques testés des EPC colonisant**

<b>EPC</b>	<b>Profil de résistance</b>	<b>n (%)</b>	
<b>EPC 1</b> N = 175	- <b>Sensibilité Méropénem</b>		
	• Résistant	- 58 (33,1)	
	• Non testé	- 24 (13,7)	
	- <b>Sensibilité Amikacine</b>		
	• Résistant	- 69 (39,4)	
	• Non testé	- 20 (11,4)	
<b>EPC 2</b> N =84	- <b>Sensibilité Colistine</b>		
	• Résistant	- 37 (21,1)	
	• Non testé	- 64 (36,6)	
	- <b>Sensibilité Méropénem</b>		
	• Résistant	- 23 (27,4)	
	• Non testé	- 15 (17,9)	
<b>EPC 3</b> N = 33	- <b>Sensibilité Amikacine</b>		
	• Résistant	- 31 (36,6)	
	• Non testé	- 15 (17,9)	
	- <b>Sensibilité Colistine</b>		
	• Résistant	- 1 (1,2)	
	• Non testé	- 53 (63,1)	
<b>EPC 4</b> N = 10	- <b>Sensibilité Méropénem</b>		
	• Résistant	- 12 (36,4)	
	• Non testé	- 5 (15,2)	
	- <b>Sensibilité Amikacine</b>		
	• Résistant	- 11 (33,3)	
	• Non testé	- 5 (15,2)	
<b>EPC 5</b> N = 3	- <b>Sensibilité Colistine</b>		
	• Résistant	- 0	
	• Non testé	- 20 (60,6)	
	- <b>Sensibilité Méropénem</b>		
	• Résistant	- 2 (20)	
	• Non testé	- 2 (20)	
<b>EPC 4</b> N = 10	- <b>Sensibilité Amikacine</b>		
	• Résistant	- 3 (30)	
	• Non testé	- 2 (20)	
	- <b>Sensibilité Colistine</b>		
	• Résistant	- 1 (10)	
	• Non testé	- 8 (80)	
<b>EPC 5</b> N = 3	- <b>Sensibilité Méropénem</b>		
	• Résistant	- 2 (66,6)	
	• Non testé	- 0	
	- <b>Sensibilité Amikacine</b>		
	• Résistant	- 1 (33,3)	
	• Non testé	- 0	
<b>EPC 5</b> N = 3	- <b>Sensibilité Colistine</b>		
	• Résistant	- 0	
	• Non testé	- 1 (33,3)	
	<b>Total n=305</b>	<b>Résistant n (%)</b>	<b>Non testé n (%)</b>
	Méropénem	<b>97 (31,8)</b>	46 (15,1)
	Amikacine	<b>115 (37,7)</b>	42 (13,8)
Colistine	<b>39 (12,8)</b>	145 (47,5)	

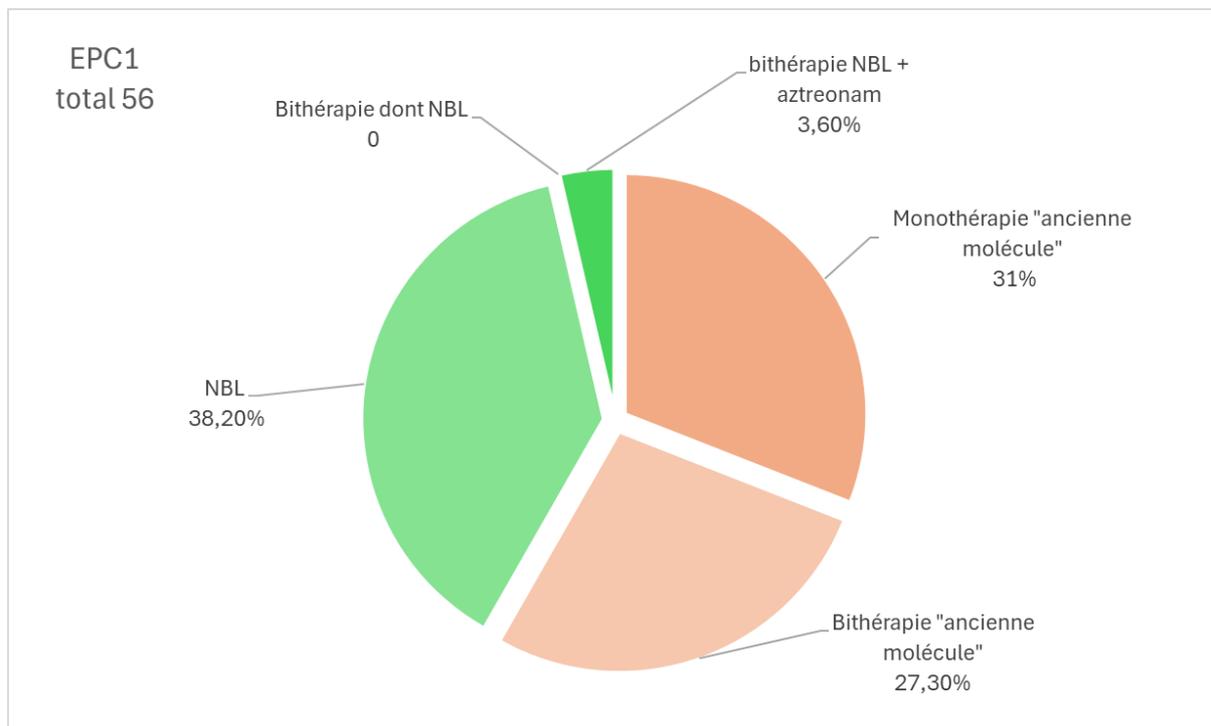
**Annexe 6: Délai entre le dépistage positif et l'infection à EPC**

		<b>Admis déjà infecté</b>	<b>7/59 (11,9)</b>
<b>EPC 1</b>	<b>Délai dépistage positif et infection (jours) :</b>		
<b>N=59</b>	- Infecté avant prélèvement positif	-	22/59 (37,3)
	- Moyenne ± Ecart-type	-	13,8 ± 10,49
	- Médiane (Q1;Q3)	-	12 (5 ; 23)
	- Minimum   Maximum	-	1   37.0
<b>EPC 2</b>	<b>Délai dépistage positif et infection (jours) :</b>		
<b>n=15</b>	- Infecté avant prélèvement positif	-	3/15 (20)
	- Moyenne ± Ecart-type	-	25,8 ± 29,7
	- Médiane (Q1;Q3)	-	18 (6 ; 27.0)
	- Minimum   Maximum	-	1   111.0
<b>EPC 3</b>	<b>Délai dépistage positif et infection (jours) :</b>		
<b>N=2</b>	- Infecté avant prélèvement positif	-	0
	- Moyenne ± Ecart-type	-	107.0 ± 89.1
	- Médiane (Q1;Q3)	-	107.0 (44.0 ; 170.0)
	- Minimum   Maximum	-	44.0   170.0

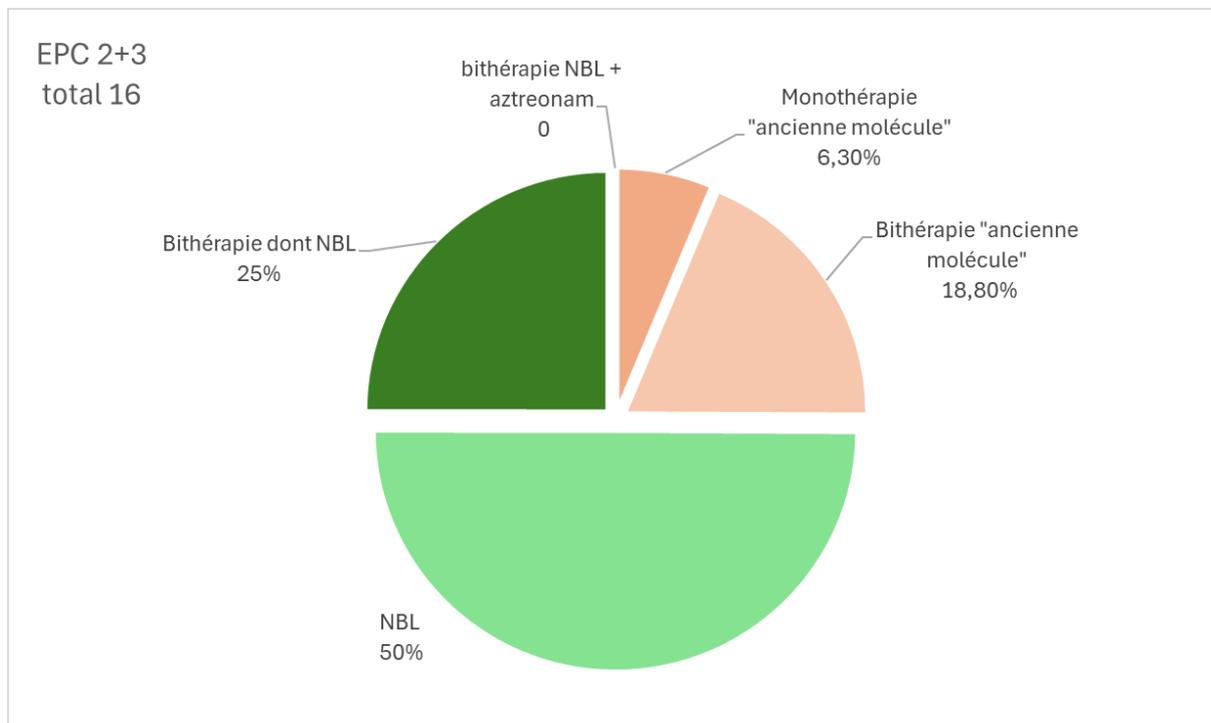
*Annexe 7: profil de résistance des EPC infectants aux antibiotiques testés*

<b>EPC 1</b>	<b>Profil de résistance</b>	<b>n (%)</b>
<b>n = 59</b>	- <b>Sensibilité Méropénem</b>	
	• Résistant	- 22 (37,3)
	• Non testé	- 3 (5,1)
	- <b>Sensibilité Amikacine</b>	
	• Résistant	- 22 (37,3)
	• Non testé	- 3 (5,1)
	- <b>Sensibilité Colistine</b>	
	• Résistant	- 1 (1,7)
	• Non testé	- 27 (45,8)
<b>EPC 2</b>	<b>Profil de résistance</b>	
<b>n = 15</b>	- <b>Sensibilité Méropénem</b>	
	• Résistant	- 5 (33,3)
	• Non testé	- 0
	- <b>Sensibilité Amikacine</b>	
	• Résistant	- 6 (40)
	• Non testé	- 0
	- <b>Sensibilité Colistine</b>	
	• Résistant	- 1 (6,7)
	• Non testé	- 6 (40)
<b>EPC 3</b>	<b>Profil de résistance</b>	
<b>n = 2</b>	- <b>Sensibilité Méropénem</b>	
	• Résistant	- 0
	• Non testé	- 0
	- <b>Sensibilité Amikacine</b>	
	• Résistant	- 1 (50)
	• Non testé	- 0
	- <b>Sensibilité Colistine</b>	
	• Résistant	- 0
	• Non testé	- 0
<b>Total 76</b>	<b>Résistant n (%)</b>	<b>Non testé n (%)</b>
Méropénem	<b>22 (35,5)</b>	3 (3,9)
Amikacine	<b>29 (38,2)</b>	3 (3,9)
Colistine	<b>2 (2,6)</b>	33 (43,4)

**Annexe 8: stratégie antibiotique lors de la 1ère infection documentée à EPC**



**Annexe 9: stratégie antibiotique lors des infections ultérieures à EPC**



**AUTEUR : FIDELLE Antoine**

**Date de soutenance : 24/10/2024**

**Titre de la thèse :** Facteurs de risque d'infection à entérobactérie productrice de carbapénèmases : une étude rétrospective au sein de la réanimation chirurgicale Claude Huriez entre 2017 et 2023.

**Thèse - Médecine - Lille 2024**

**Cadre de classement :** *Réanimation*

**DES + FST/option :** *Anesthésie réanimation et médecine péri-opératoire*

**Mots-clés :** entérobactérie productrice de carbapénémase, facteurs de risque, réanimation.

**Résumé :**

**Contexte :** Avec l'utilisation croissante des carbapénèmes dans le monde et en France, nous observons une augmentation des colonisations et infections à entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC). Source majeure de morbi-mortalité, leur prise en charge nécessite des antibiotiques de dernière ligne. Les patients de réanimation bénéficient de dépistages réguliers afin d'identifier une colonisation à BMR. A l'heure actuelle, nous ne disposons pas de recommandations claires concernant la stratégie à adopter lors d'une infection non documentée chez un patient colonisé à EPC. L'objectif principal de notre étude est d'identifier des facteurs de risque d'infection à EPC chez les patients colonisés. Les objectifs secondaires sont d'étudier les données microbiologiques des infections à EPC et les conséquences sur la durée de séjour et la mortalité. Cela permettrait de mieux guider le choix de notre antibiothérapie probabiliste.

**Matériel et Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective menée au sein de la réanimation chirurgicale de Claude Huriez entre janvier 2017 et août 2023, incluant les patients colonisés à EPC.

**Résultats :** 175 patients ont été inclus. 59 patients ont présenté au moins une infection à EPC, pour un total de 76 infections à EPC. Aucun facteur présent à l'admission (IGS II, IMC, pathologie respiratoire chronique, cirrhose, cancer, transplantation, motif d'admission, type de chirurgie, site infecté à l'admission) n'était corrélé à un surrisque de développer une infection à EPC. Durant le séjour, les patients infectés étaient significativement plus trachéotomisés (52% vs 19%,  $p < 0,001$ ) et étaient en moyenne plus longtemps sous ventilation mécanique (20 jours vs 13 jours,  $p = 0,02$ ) avant l'infection à EPC. L'épuration extra-rénale, une antibiothérapie préalable par carbapénème ou nouvelle bêta-lactamine n'étaient pas associées à un surrisque d'infection. L'infection à EPC était associée à une durée de séjour plus longue (54 contre 27 jours, HR : 2,42 [1,44 – 4,06]  $p < 0,001$ ) mais n'était pas associée à une surmortalité.

**Conclusion :** Il est nécessaire de pouvoir identifier rapidement les patients colonisés à EPC à risque d'infection afin de mieux guider notre choix d'antibiothérapie. Dans notre population de réanimation chirurgicale, la ventilation mécanique ainsi que la trachéotomie ont été des facteurs de risque : chez ces patients, il est licite de prendre en compte la colonisation à EPC lors de l'introduction d'une antibiothérapie probabiliste.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Eric Kipnis

**Assesseurs :** Monsieur le Docteur Remi Le Guern  
Monsieur le Docteur Hugues Georges

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Alexandre Elbaz