

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 24 octobre 2023
Par M. Alexandre Benaïche**

**ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE CARBAPENEMASES :
EPIDEMIOLOGIE DE LA RESISTANCE ET RECHERCHE DE FACTEURS DE
RISQUE POTENTIELS D'ACQUISITION EN HOSPITALISATION**

Membres du jury :

Président : Professeur Benoît Foligné

Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Docteur Rémi Parsy

Praticien hygiéniste, Chef de service de l'Unité de Prévention du Risque Infectieux Associé aux Soins du Centre Hospitalier d'Armentières

Assesseur(s) : Docteur Stephan Gabet

Maître de Conférences des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Docteur Nouredine Loukili

Praticien hygiéniste, Chef de service de l'Unité de Lutte contre les Infections Nosocomiales du Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHÉRAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82

Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87

Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85

Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

APACHE II Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II

ATB Antibiotique

BHRe Bactérie Hautement Résistante émergente

BMR Bactérie Multi-Résistante

C3G Céphalosporine de 3^{ème} génération

C4G Céphalosporine de 4^{ème} génération

CDC Center for Disease Control and Prevention

ENP Enquête Nationale de Prévalence

EPC Entérobactérie Productrice de Carbapénémase

ERV Entérocoque Résistant à la Vancomycine

ESPEN European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

FDA Food and Drug Administration

HCSP Haut Conseil de la Santé Publique

HELIUS Healthy Life in an Urban Setting

IGS II Indice de Gravité Simplifiée II

KPC Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase

NDM-1 New Delhi Metallo- β -Lactamase

OR Odds Ratio

PCR Réaction de Polymérisation en Chaîne

PRISMA Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

RR Risque Relatif

SAPS II Simplified Acute Physiology Score II

SARM *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SFM Société Française de Microbiologie

SOFA Sepsis-related Organ Failure Assessment

USLD Unité de Soins de Longue Durée

VIH Virus de l'Immunodéficience Humaine

VIM Verona Integron-Encoded Metallo- β -Lactamase

Liste des tableaux

Tableau 1 Classification de Ambler. Extrait de Toussaint K, Gallagher J. -Lactam/ -Lactamase Inhibitor Combinations: From Then to Now. Ann Pharmacother. 31 oct 2014;49.....	25
Tableau 2 Articles inclus dans la revue systématique.....	34
Tableau 3 Design des études et modalités de sélection des témoins.....	35
Tableau 4 Nombre d'articles dans lesquels figure chaque facteur.....	38
Tableau 5 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique pour l'âge et le sexe.....	41
Tableau 6 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique pour les scores caractéristiques du patient.....	43
Tableau 7 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant l'état du patient.....	44
Tableau 8 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les hospitalisations précédentes.	45
Tableau 9 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les caractéristiques ethniques.....	46
Tableau 10 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les pathologies chroniques cardiaques et pulmonaires.....	49
Tableau 11 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les autres pathologies chroniques.....	53
Tableau 12 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les pathologies infectieuses et le portage d'autres bactéries avec un mécanisme de résistance particulier.....	55
Tableau 13 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les troubles de la continence.	55
Tableau 14 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant la durée de séjour et d'exposition.	57
Tableau 15 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant la pression de colonisation.....	59
Tableau 16 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant le contact avec les patients colonisés.	63
Tableau 17 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les services fréquentés et les causes d'hospitalisation.	66

Tableau 18 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les procédures invasives.....	68
Tableau 19 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les procédures invasives de la sphère respiratoire.	69
Tableau 20 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les procédures invasives de la sphère digestive.	71
Tableau 21 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les procédures chirurgicales.	72
Tableau 22 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les accès vasculaires.	73
Tableau 23 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les transfusions et les transplantations.	73
Tableau 24 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant la dialyse.	74
Tableau 25 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant le sondage urinaire et le drainage.....	75
Tableau 26 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant l'usage d'une antibiothérapie.	77
Tableau 27 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant l'usage des Carbapénèmes.	79
Tableau 28 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant l'usage des β -lactamines.....	83
Tableau 29 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant l'usage des Fluoroquinolones.	84
Tableau 30 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant l'usage des Glycopeptides et des autres antibiotiques avec activité anti-staphylococcique.	85
Tableau 31 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant l'usage des autres antibiotiques et anti-infectieux.....	87
Tableau 32 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant l'usage des traitements non anti-infectieux.	88

Liste des figures

Figure 1 Nombre de cas annuels d'Entérobactéries Productrices de Carbapénémases pour 100000 journées d'hospitalisation au Centre Hospitalier d'Armentières.	24
Figure 2 Extrait du tableau synoptique des cas d'Entérobactéries Productrices de Carbapénémases au Centre Hospitalier d'Armentières en 2021.	24
Figure 3 Diagramme de flux PRISMA de la revue systématique et méta-analyse....	33
Figure 4 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction du sexe masculin.	40
Figure 5 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de la présence d'une insuffisance cardiaque.	47
Figure 6 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de la présence d'une maladie pulmonaire chronique..	48
Figure 7 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de la présence d'une insuffisance rénale chronique...	49
Figure 8 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de la présence d'un diabète.....	50
Figure 9 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de la présence d'une pathologie hépatique ou digestive chronique.....	50
Figure 10 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de la présence d'une plaie.....	51
Figure 11 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de la présence d'un cancer.....	52
Figure 12 Odds Ratio pour l'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de la pression de colonisation subie. Figure issue de Okamoto K., Lin M.Y., Haverkate M. et al. Modifiable Risk Factors for the Spread of <i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Among Long-Term Acute-Care Hospital Patients. <i>Infect Control Hosp Epidemiol.</i> Juin 2017 ;38(6) :670-7.	58
Figure 13 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction du transfert en provenance d'une institution.	64
Figure 14 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de l'utilisation d'une ventilation mécanique en cours d'hospitalisation.	68
Figure 15 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de l'utilisation d'une sonde nasogastrique.	70

Figure 16 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction du recours en cours d'hospitalisation ou récent à une chirurgie.....	71
Figure 17 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de la pose d'une voie centrale.	72
Figure 18 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction du recours à un sondage urinaire.	75
Figure 19 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction du recours à une antibiothérapie au cours de la période d'exposition ou le mois précédant l'hospitalisation.	76
Figure 20 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de l'usage de carbapénèmes au cours de la période d'exposition.....	78
Figure 21 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de l'usage de β -lactamines avec inhibiteurs de β -lactamases au cours de la période d'exposition.	80
Figure 22 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de l'usage de céphalosporines au cours de la période d'exposition.....	81
Figure 23 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de l'usage des fluoroquinolones au cours de la période d'exposition.....	84

Liste des annexes

Annexe 1 Situation épidémiologique des pays européens vis-à-vis des Entérobactéries Productrices de Carbapénémases.

Annexe 2 Répartition des souches d'Entérobactéries reçues au Centre National de Référence de la Résistance aux Antibiotiques sur la période 2012-2020.

Annexe 3 Evolution du nombre de signalements d'épisodes d'infection ou colonisation à Entérobactéries Productrices de Carbapénémases déclarés via le système de signalement externe des infections nosocomiales (SIN) sur la période 2012-2019.

Annexe 4 Répartition annuelle des signalements d'Entérobactéries Productrices de Carbapénémases en 2018.

Annexe 5 Définition des Bactéries Hautement Résistantes émergentes issue des *Recommandations pour la prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe) du Haut Conseil de la Santé Publique (2013)*.

Annexe 6 Mesures de contrôle de la transmission croisée selon les modalités de prise en charge du patient porteur depuis son admission et selon la situation épidémiologique.

Annexe 7 Mode de calcul du score de Charlson.

Annexe 8 Mode de calcul du score SAPS II.

Annexe 9 Mode de calcul du score APACHE II.

Annexe 10 Mode de calcul du score SOFA.

Table des matières

Remerciements	20
I. Introduction	21
II. Contexte.....	22
A. Situation actuelle	22
B. Exemple du Centre Hospitalier d'Armentières	24
C. Définitions.....	25
1. Entérobactérie Productrice de Carbapénémase.....	25
2. Bactérie Hautement Résistante émergente.....	26
3. Gestion d'une épidémie, définition des patients porteurs et contacts	26
D. Problématique de recherche et objectifs.....	28
III. Méthodologie de la revue systématique.....	29
A. Critères d'éligibilité.....	29
1. Population	29
2. Caractéristiques des bactéries étudiées.....	29
3. Caractère nosocomial de la colonisation	29
4. Contamination lors du séjour étudié	30
5. Comparaison entre patients contaminés et patients indemnes	30
6. Exclusion des articles concernant des pathologies ou des populations spécifiques	30
7. Type d'étude.....	31
B. Conduite de la recherche.....	32
IV. Résultats	33
A. Sélection des articles.....	33
B. Vue d'ensemble	36
1. Micro-organismes et lieux étudiés	36
2. Choix des témoins.....	36
3. Taille des effectifs	37

4.	Analyse statistique.....	37
5.	Modalités de dépistage et caractère nosocomial de l'acquisition	37
6.	Caractéristiques des patients et facteurs explicatifs	38
C.	Caractéristiques générales des patients.....	40
1.	Âge et sexe	40
2.	Scores caractéristiques	41
3.	Etat du patient	44
4.	Hospitalisation précédente	45
5.	Caractéristiques ethniques	45
D.	Pathologies.....	47
1.	Pathologies chroniques cardiaques et pulmonaires	47
2.	Autres pathologies chroniques	49
3.	Pathologies infectieuses, portage d'autres bactéries avec mécanisme de résistance spécifique, pathogènes particuliers.....	54
4.	Troubles de la continence.....	55
E.	Caractéristiques du séjour	56
1.	Durée de séjour et d'exposition	56
2.	Pression de colonisation.....	57
3.	Contact avec les patients colonisés.....	59
4.	Services fréquentés et causes d'hospitalisation	63
F.	Procédures invasives et dispositifs invasifs	67
1.	Définitions et généralités	67
2.	Sphère respiratoire	68
3.	Sphère digestive.....	69
4.	Chirurgie.....	71
5.	Accès vasculaires.....	72
6.	Greffes.....	73
7.	Dialyse.....	74

8. Sondage urinaire et drainage	74
G. Antibiothérapie et autres traitements reçus.....	76
1. Vue d'ensemble	76
2. Carbapénèmes.....	77
3. Autres β -lactamines.....	79
4. Fluoroquinolones.....	84
5. Glycopeptides et autres antibiotiques avec activité anti-staphylococcique hors β -lactamines.....	85
6. Autres antibiotiques et anti-infectieux.....	86
7. Traitements non anti-infectieux.....	87
V. Discussion.....	89
A. Principaux résultats	89
1. Caractéristiques générales des patients.....	89
2. Pathologies.....	90
3. Caractéristiques du séjour	91
4. Procédures invasives	93
5. Antibiothérapie et autres traitements	96
B. Validité	99
1. Validité interne	99
2. Validité externe	100
C. Impact pour la pratique courante	104
D. Place dans la littérature	106
VI. Conclusion	107
Bibliographie.....	108
Annexes.....	112

Remerciements

Au Professeur Benoît Foligné, merci encore d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Votre expertise en microbiologie que vous transmettez au mieux aux étudiants en pharmacie dans leurs jeunes années a contribué à l'époque à renforcer mon idée de m'orienter en pharmacie hospitalière et de chercher à en découvrir plus sur l'antibiorésistance et c'est pourquoi ce choix s'imposait à moi ici.

Au Docteur Rémi Parsy et à l'ensemble de l'équipe de l'UPRIAS d'Armentières, pour m'avoir accueilli chaleureusement pendant mes six mois de stage et m'avoir fait découvrir l'hygiène hospitalière en restant toujours disponible pour moi malgré le contexte d'épidémie d'EPC. C'est tout naturellement que j'ai souhaité poursuivre avec la rédaction de cette thèse. Merci pour la diversité des activités que j'ai pu faire au cours du semestre et merci Rémi pour avoir encadré cette thèse.

Au Docteur Stephan Gabet, je vous remercie d'avoir accepté de remplacer le Docteur Lydia Nikasinovic au pied levé dans mon jury de thèse.

Au Docteur Noureddine Loukili, merci encore de participer à ce jury de thèse. J'espère avoir la chance de collaborer avec vous plus étroitement et que l'occasion manquée au printemps dernier n'est que partie remise. Votre expertise conciliant un regard pratique avec une expérience de publication constitue un apport non négligeable à ce jury.

A mes parents, pour m'avoir toujours soutenu pendant mes années d'études, rassuré dans les moments de doute et toujours mis dans les meilleures conditions pour suivre mon cursus.

A mes grands-parents, pour avoir été toujours présents pour moi malgré parfois le manque de temps pour vous voir lors de ces années.

A mon frère, pour les discussions passionnées et les échanges de points de vue sur le monde et la vie en général.

A mes amis, pour le soutien mutuel lors de notre parcours, les moments de rigolade, les soirées passées à refaire le monde autour d'un verre.

A Lilou, pour tous les moments passés à mes côtés depuis le début du lycée, à m'écouter réviser, qui font sans doute de toi l'un des beaucerons les plus érudits de la planète.

I. Introduction

Les Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC) représentent actuellement un problème de Santé publique ayant un impact non négligeable sur le système hospitalier français, à la fois sur le plan humain et économique. La présence d'un patient porteur de ce type d'antibiorésistance dans un établissement entraîne un risque de création d'une situation épidémique, dont les conséquences incluent entre autres un surcoût dans la prise en charge de celui-ci et des autres occupants du même service. Des centaines d'heures de travail de la part des équipes soignantes et de prévention du risque infectieux associé aux soins sont également dévolues, dans ce genre d'événements, à la gestion de l'épidémie et au suivi des cas et des contacts, et ce temps est alors perdu pour d'autres tâches comme l'amélioration continue de la qualité des soins ou la formation des personnels en hygiène hospitalière.

Au-delà de cet impact sur notre système de santé, ce problème de Santé publique s'inscrit dans un contexte plus global d'accroissement inquiétant de l'antibiorésistance dans notre pays et dans le monde entier, suscitant la création par les pouvoirs publics de plans visant à freiner cette progression.

Notre étude a pour but de déterminer ce qui explique que, dans un même service et au cours d'une même situation épidémique, certains patients contacts vont acquérir le portage d'une EPC au contraire d'autres, que ce soit concernant le profil du patient en lui-même, le déroulement de son séjour, ou les modalités de sa prise en charge. A terme, elle vise à identifier des marqueurs en lien avec un risque accru d'acquisition, permettant via leur détection de moduler le parcours du patient en milieu hospitalier afin de diminuer ce risque.

Après un rappel succinct du contexte actuel relatif à ce type d'antibiorésistance, nous nous appuierons sur une revue systématique selon la méthodologie PRISMA pour rechercher les caractéristiques des patients les plus à risque. Par la suite, nous discuterons des résultats obtenus et des hypothèses offertes par la littérature pouvant expliquer le lien entre certains marqueurs et cette problématique, ainsi que des limites de notre étude.

II. Contexte

A. Situation actuelle

La Stratégie nationale 2022-2025 de Prévention des Infections et de l'Antibiorésistance publiée par le Ministère de la Santé définit la prévention des infections à bactéries résistantes et multi-résistantes aux antibiotiques et la limitation de la transmission de bactéries résistantes aux antibiotiques et de gènes de résistance comme une de ses priorités majeures¹. Elle rappelle que ce sujet est un enjeu de Santé publique majeur en France depuis les années 1990. Des plans analogues existent à des échelons supranationaux, portés par l'Union Européenne (A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR))² et l'Organisation Mondiale de la Santé (Plan d'Action Mondial pour Combattre la Résistance aux Antimicrobiens)³, ce qui montre l'importance de cette problématique à l'heure actuelle. Le nombre d'infections liées à une bactérie présentant des résistances particulières s'élève à 125000 chaque année en France et le nombre de décès à 5500⁴. La Commission britannique « Review on Antimicrobial Resistance » estime qu'à l'horizon 2050, la résistance aux anti-infectieux pourrait être responsable de 10 millions de décès par an, entraînant un coût de 100 milliards de dollars annuels⁵. L'Organisation Mondiale de la Santé a publié en 2017 la liste des bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques et place les Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC) en priorité numéro une, dite critique⁶.

Selon l'European Antimicrobial Resistance Genes Surveillance Network (EURGen-Net) capacity survey group, plusieurs pays d'Europe du sud (Grèce, Italie, Malte et Turquie) sont en situation d'endémie vis-à-vis des EPC, tandis que la France est passée entre 2010 et 2018 d'une situation de dissémination régionale à inter-régionale (dernier stade avant la situation d'endémie), et un seul pays dans toute l'Europe (Slovénie) a vu une amélioration entre 2015 et 2018⁷. Dans certains pays européens, la proportion de souches de *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes dépasse les 25%⁸ (**annexe 1**).

Entre 2012 et 2019, le nombre de souches envoyées au Centre National de Référence de la Résistance aux Antibiotiques correspondant effectivement à des EPC a été multiplié par 10 (**annexe 2**)⁹. D'après les données de Santé Publique France, le nombre d'épisodes d'infections ou de colonisations par EPC rapportés sur la base de signalement externe des infections nosocomiales e-SIN a largement augmenté au cours des années 2010, passant de 9 épisodes annuels en 2009 à 2180 dix ans plus tard¹⁰ et représentant en 2019 68% de l'ensemble des épisodes d'infections nosocomiales signalés (**annexe 3**). Les Hauts-de-France font partie des régions les plus touchées, avec plus de 200 épisodes en 2018 dont au moins 20% ont entraîné la survenue de cas secondaires¹¹ (**annexe 4**).

Par conséquent, l'augmentation progressive de la prévalence de ces Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe) représente un problème de Santé publique majeur.

De plus, les coûts entraînés par la survenue d'infections à EPC associées aux soins représentent une charge importante pour l'Etat. Ainsi, une étude médico-économique

menée au Centre Hospitalier Universitaire de Lille sur une épidémie ayant duré 2 mois et ayant entraîné 3 cas secondaires parmi 142 patients contacts estime qu'elle a entraîné un surcoût compris entre 191000 et 251000 euros, dont 11000 liés au dépistage, 6000 au renforcement des équipes soignantes et 174000 à 234000 liés à la fermeture de lits et l'allongement de la durée moyenne de séjour¹². En plus de ces coûts, dans le cas des infections nosocomiales dues à des EPC, il faut aussi prendre en compte les compensations versées par l'Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux (ONIAM), dont 15% des avis d'indemnisation concernent des infections associées aux soins, avec un montant médian par dossier de 42150 euros¹³.

B. Exemple du Centre Hospitalier d'Armentières

A l'image de notre pays, le Centre Hospitalier d'Armentières connaît également une augmentation de l'incidence des EPC au cours des dernières années, progressive entre 2018 et 2020, puis plus importante en 2021 (**figure 1**).

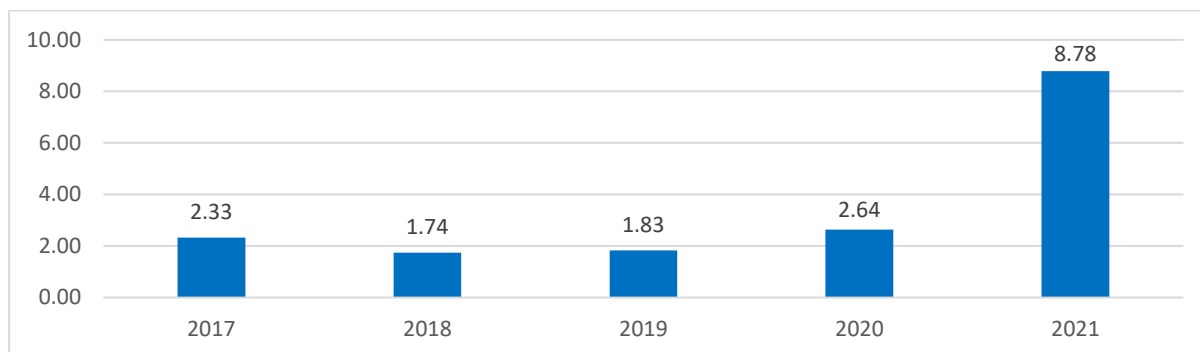


Figure 1 Nombre de cas annuels d'Entérobactéries Productrices de Carbapénémases pour 100000 journées d'hospitalisation au Centre Hospitalier d'Armentières.

Lors de l'année 2021, une épidémie a eu lieu dans le service de Court Séjour Gériatrique de l'établissement, donnant, à partir d'un premier cas de découverte fortuite, 4 cas secondaires, tous apparus en une semaine dans un service de 30 lits (**figure 2**). En 2022, plusieurs épidémies y ont eu lieu également ainsi qu'en Médecine interne, entraînant la survenue de plus de 50 cas d'acquisitions d'EPC associées aux soins au cours de l'année.

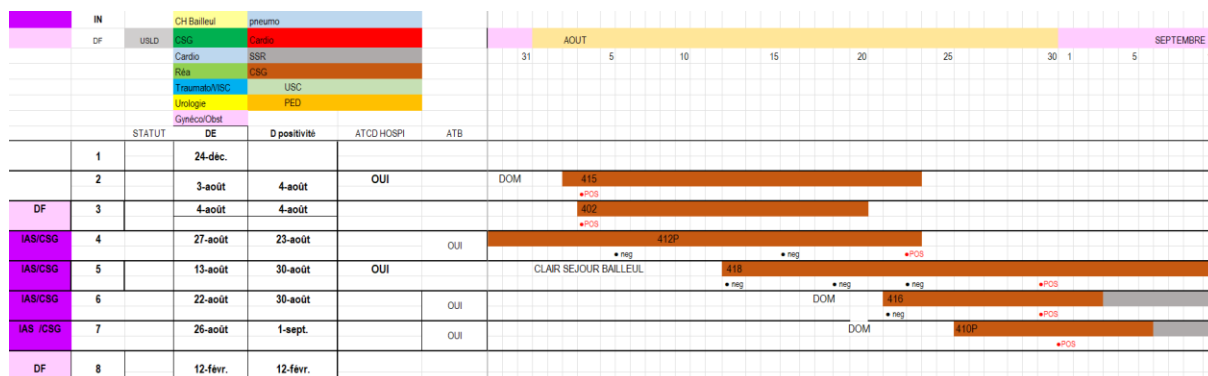


Figure 2 Extrait du tableau synoptique des cas d'Entérobactéries Productrices de Carbapénémases au Centre Hospitalier d'Armentières en 2021.

Une seule épidémie peut générer plus d'une centaine de cas contacts, comme l'épidémie du Court Séjour Gériatrique de mars 2022, qui, à partir d'un premier cas, a généré 6 cas secondaires et 121 patients contacts. Leur suivi représente une activité coûteuse en temps de travail pour les équipes de prévention du risque infectieux associé aux soins.

C. Définitions

1. Entérobactérie Productrice de Carbapénémase

Les Entérobactéries sont une famille de bacilles Gram négatifs, non sporulés, aéro-anaérobies facultatifs, fermentants, dont certains sont commensaux du tube digestif de l'Homme¹⁴. Elles sont classées en différents groupes selon leur résistance naturelle aux β -lactamines conférée par la présence dans leur génome de gènes codant pour différents types de β -lactamases¹⁵ :

_ groupe 0 : aucun gène codant pour une β -lactamase (ex : *Salmonella spp.*, *Proteus mirabilis*).

_ groupe 1 : céphalosporinase constitutive de très bas niveau (ex : *Escherichia coli*, *Shigella spp.*).

_ groupe 2 : pénicillinase de bas niveau (ex : *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter koseri*).

_ groupe 3 : céphalosporinase inductible (ex : *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*).

_ groupe 4 : céphalosporinase inductible et enzyme sensible aux inhibiteurs (ex : *Yersinia enterocolitica*).

_ groupe 5 : céfuroximase inductible (ex : *Proteus vulgaris*).

_ groupe 6 : β -lactamase à spectre étendu de bas niveau ou inductible (ex : *Kluyvera spp.*)

Les β -lactamases ont été classées en 1980 par Ambler¹⁶ sur la base de leurs structures en acides aminés, et cette classification a depuis été revue pour constituer 4 classes¹⁷ (**tableau 1**) :

Table 1. β -Lactamases (Ambler Classification).

Type	Ambler Molecular Class	Characteristics	Examples of Enzymes
Narrow-spectrum β -lactamases ^{12,18,19}	A	Hydrolyze penicillin; produced primarily by <i>Enterobacteriaceae</i>	Staphylococcal penicillinase, TEM-1, TEM-2, SHV-1
Extended-spectrum β -lactamases ²⁰	A	Hydrolyze narrow and extended-spectrum β -lactam antibiotics	SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
Serine carbapenemases ²⁰	A	Hydrolyze carbapenems	KPC-1, IMI-1, SME-1
Metallo- β -lactamases ^{21,22}	B	Hydrolyze carbapenems	VIM-1, IMP-1, NDM-1
Cephalosporinases ^{10,23,24}	C	Hydrolyze cephamycins and some oxyimino β -lactams; inducible; chromosomally mediated	AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
OXA-type enzymes ²⁵⁻²⁷	D	Hydrolyze oxacillin, oxyimino β -lactams, and carbapenems; produced by <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA enzymes

Tableau 1 Classification de Ambler. Extrait de Toussaint K, Gallagher J. -Lactam/ -Lactamase Inhibitor Combinations: From Then to Now. *Ann Pharmacother.* 31 oct 2014;49.

Les classes A, C et D regroupent les sérine- β -lactamases, caractérisées par la présence d'un acide aminé Sérine jouant un rôle catalytique dans l'hydrolyse des β -lactamines, mais différent entre elles par leur site d'attaque des molécules. Les metallo- β -lactamases contiennent elles des ions Zn^{2+} liés à leur site actif¹⁸.

Les carbapénémases sont retrouvées dans les classes A, B et D¹⁹. Ce sont, comme leur nom l'indique, des β -lactamases ayant une capacité d'hydrolyser les carbapénèmes. C'est en 1991 que la première d'entre elles a été découverte²⁰. Leur particularité par rapport à d'autres mécanismes d'antibiorésistance est le fait que les gènes codants pour celles-ci sont généralement retrouvés sur des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons et intégrons), rendant possible la transmission de la résistance entre espèces bactériennes différentes²¹.

OXA-48 fait partie de la classe D. Elle représente 63,3% des carbapénémases identifiées par le Centre National de Référence de la Résistance aux Antibiotiques sur la période 2012-2020⁹. Elle est incluse dans le groupe des oxacillinases qui ne sont pas pour la plupart des carbapénémases mais ont comme substrat préférentiel l'oxacilline²². Des variants à OXA-48, dont la séquence en acides aminés diffère légèrement, ont été découverts plus récemment et constituent avec elle le groupe des « OXA-48-like ».

New Delhi Metallo- β -Lactamase (NDM-1), qui fait partie de la classe B, représente 20,1% des carbapénémases identifiées en France sur la période 2012-2020⁹. Elle confère une résistance à toutes les β -lactamines, exception faite de l'aztréonam pour lequel la sensibilité est variable²³. C'est le cas également pour l'autre représentant de cette classe, *Verona Integron-Encoded Metallo- β -Lactamase* (VIM)²⁴, 9,2% des carbapénémases sur cette même période en faisant partie⁹.

KPC (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase*), nommée ainsi du nom de la bactérie chez laquelle cette carbapénémase a été découverte, entraîne une résistance à toutes les β -lactamines sauf les céphamycines (comme la céfoxitine ou le céfotétan) mais est inhibée par l'acide clavulanique²⁵. Seules 2,9% des carbapénémases identifiées sur la période 2012-2020 en font partie⁹.

2. Bactérie Hautement Résistante émergente

Les Entérobactéries Productrices de Carbapénémases font partie des Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe), dont une définition a été donnée par le Haut Conseil de la Santé Publique²⁶ en 2013 et non modifiée dans l'actualisation de ses recommandations en 2019¹¹. Cela correspond à des « bactéries commensales du tube digestif, résistantes à de nombreux antibiotiques, avec des mécanismes de résistance aux antibiotiques transférables entre bactéries, et n'ayant diffusé en France que sous un mode sporadique ou un mode épidémique limité » (**annexe 5**).

3. Gestion d'une épidémie, définition des patients porteurs et contacts

Dans ces mêmes recommandations¹¹, le Haut Conseil de la Santé Publique fournit différentes définitions clés sur lesquelles il base ses recommandations et auxquelles nous nous conformons ici lorsque nous employons les termes qui y sont associés.

Un patient porteur est un « patient dépisté positif en culture lors de l'hospitalisation princeps ou d'une nouvelle hospitalisation ». Il doit selon les recommandations être mis en précautions complémentaires contact²⁷ dès la connaissance de sa colonisation.

Un patient contact est ainsi « tout patient pris en charge par la même équipe paramédicale, de jour et de nuit » qu'un patient porteur BHRe.

Une épidémie est définie comme l'apparition « d'au moins un cas secondaire parmi les patients contacts, c'est-à-dire au moins 2 patients colonisés ou infectés avec une bactérie produisant la même enzyme ». Il est ici à noter que cette définition tient compte de la particularité des carbapénémases et de leur possibilité de transmission plasmidique entre bactéries, en se basant sur la nature de l'enzyme et non l'espèce bactérienne pour définir un cas secondaire.

Tant que la situation épidémique persiste et qu'un porteur est présent, le Haut Conseil de la Santé Publique préconise un dépistage hebdomadaire par écouvillonnage rectal des patients contacts au cours de l'exposition, puis 3 dépistages hebdomadaires négatifs pour lever le statut contact. En dehors d'une situation épidémique, un dépistage hebdomadaire au cours de l'exposition est également recommandé mais un seul dépistage négatif hors exposition suffit à ne plus être considéré comme contact (**annexe 6**).

D. Problématique de recherche et objectifs

L'impact des contaminations nosocomiales par EPC, à la fois sur le plan humain et économique, est conséquent. Afin de réduire celui-ci, nous souhaitons parcourir la littérature à la recherche de profils patients les plus à risque de « contracter » une colonisation par EPC lors de leur séjour en milieu hospitalier dans un service en situation épidémique (c'est-à-dire comportant un patient déjà porteur d'EPC). L'objectif est d'orienter les politiques de dépistages et de suivi des patients dans notre établissement et de les moduler selon les caractéristiques propres à chaque individu.

Cela passe par une revue systématique de la littérature de manière analogue à une méthodologie PRISMA pour retrouver les travaux d'autres équipes confrontées comme nous aux épidémies d'EPC et ayant étudié les caractéristiques des patients ayant été contaminés, et les différences avec le profil des patients non contaminés au sein d'un même service ou établissement et à la même période.

III. Méthodologie de la revue systématique

A. Critères d'éligibilité

La sélection des articles dans la littérature a été menée selon des critères stricts afin de se rapprocher au mieux de la problématique de terrain à laquelle nous avons été confrontés.

1. Population

Les épidémies ayant eu lieu dans notre établissement ayant concerné des services comportant principalement des patients adultes (Court Séjour Gériatrique, Médecine Interne), nous avons inclus dans notre revue les articles concernant des patients majeurs, c'est-à-dire ayant au minimum 18 ans. Les articles incluant en partie ou en totalité des patients pédiatriques n'ont pas été retenus, en émettant l'hypothèse que les caractéristiques favorisant l'acquisition d'EPC puissent différer entre patients enfants et adultes.

2. Caractéristiques des bactéries étudiées

Notre revue inclut les articles étudiant exclusivement des Entérobactéries Productrices de Carbapénémases. En effet, là où la pratique en hygiène hospitalière en France distingue très clairement Entérobactéries Productrices de Carbapénémases et Entérobactéries Résistantes aux Carbapénèmes, certains articles de la littérature internationale ne séparent parfois pas ces deux notions et synthétisent l'ensemble des modes de résistance des Entérobactéries aux carbapénèmes, qu'ils relèvent de la production d'une carbapénémase ou d'un autre mécanisme.

D'un autre côté, nous nous en sommes tenus également à n'inclure que des articles concernant exclusivement des Entérobactéries. Ainsi, bien que d'autres bacilles Gram négatifs tels qu'*Acinetobacter baumannii* ou *Pseudomonas aeruginosa* puissent être producteurs de carbapénémases, nous avons ici exclu les études les concernant, ou ne faisant pas de distinction entre ces micro-organismes et les EPC *stricto sensu*.

L'exclusion des articles concernant les Entérobactéries Résistantes aux Carbapénèmes ou les bactéries productrices de carbapénémases ne faisant pas partie du groupe des Entérobactéries nous permet ainsi de nous conformer à la définition de l'Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en tant que Bactérie Hautement Résistante Emergente (BHRe) selon les *Recommandations pour la prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe)* du Haut Conseil de la Santé Publique²⁶.

3. Caractère nosocomial de la colonisation

Seules les études concernant des acquisitions nosocomiales d'une EPC ont été incluses. On se basera ici sur la définition du Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins (CTINILS)²⁸, c'est-à-dire une acquisition qui survient « au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge » et « contractée dans un établissement de santé », cette dernière notion faisant la distinction entre le caractère nosocomial de la colonisation ou sa simple association aux soins.

4. Contamination lors du séjour étudié

Dans notre étude, nous n'avons inclus que les articles dans lesquelles l'acquisition d'une EPC peut être considérée comme étant due au séjour étudié et non à un précédent séjour du patient. Ainsi, la détection du micro-organisme chez un patient doit survenir en cours de séjour et doit être précédée d'un premier dépistage par écouvillonnage rectal négatif. Cela permet ainsi de comparer des cas et des témoins sur la base uniquement de leur hospitalisation dans un même service ou établissement et dans une période proche.

5. Comparaison entre patients contaminés et patients indemnes

Pour être inclus dans notre étude, les articles retrouvés devaient reposer sur une comparaison des caractéristiques entre des patients contaminés par une EPC au cours de leur séjour dans un service et des patients « témoins » indemnes de toute contamination par un micro-organisme avec la même enzyme au sein du même service et y ayant séjourné lors de la même période, ou en tout cas au cours de la même épidémie que les patients contaminés. Ainsi, certains articles ne décrivant que les patients ayant acquis une EPC, notamment certains « case reports », ont été exclus. Cette comparaison cas-témoins permet ainsi d'étudier les caractéristiques des patients en s'affranchissant d'un biais lié aux pratiques des services étudiés, qui peuvent différer selon le lieu d'étude en fonction des recommandations en vigueur dans le pays ou la zone géographique concernés. Ce choix élude aussi des éléments propres aux services comme le niveau de respect de ces mêmes recommandations au sein des équipes (par exemple l'hygiène des mains, l'utilisation appropriée des gants), qui peuvent influencer sur le risque d'acquisition d'une BHRé chez les patients hospitalisés. De plus, comparer des patients ayant acquis une EPC avec d'autres indemnes de toute contamination par ce type de micro-organisme et ayant séjourné dans le même service simultanément permet de s'affranchir d'un biais lié à une pression de colonisation différente : cas comme témoins ont séjourné dans un même service simultanément, avec le même nombre de patients porteurs, et une durée d'exposition semblable.

Par ailleurs, certains articles étudiés lors de notre revue incluent comme témoins exclusivement des patients ayant acquis une Entérobactérie sensible aux carbapénèmes. Ici, ces articles ont été exclus, en conformité avec le but de notre étude qui est de comparer les patients ayant acquis un EPC avec ceux non contaminés.

6. Exclusion des articles concernant des pathologies ou des populations spécifiques

Les articles centrés sur des pathologies spécifiques dues à une contamination par EPC ont été exclus de notre revue. Par exemple, certaines études retrouvées ont été centrées sur l'étude des facteurs de risque d'infection urinaire²⁹, de bactériémies³⁰, ou encore d'infections intra-abdominales³¹. Ici, nous nous sommes intéressés à la colonisation par EPC, c'est-à-dire la présence de ce micro-organisme chez un patient, qu'une manifestation clinique y soit associée ou non.

Également, les articles concernant des populations de patients spécifiques (par exemple des patients transplantés rénaux³², hépatiques³³, ou porteurs de cancers³⁴)

ont été exclus, dans le but de rester dans une situation analogue à la nôtre qui est celle d'un centre hospitalier général sans unités spécifiques à ce type de patients.

7. Type d'étude

Au vu de notre problématique de recherche, étudiant la colonisation par EPC d'un patient lors d'un séjour en fonction de plusieurs facteurs de risque, les études satisfaisant les critères d'éligibilité définis correspondent à une conception cas-témoins. Les analyses de cohorte, ne permettant de suivre en général qu'un seul facteur de risque, ne sont pas adaptées au sujet. Ainsi, la mesure statistique exprimant le degré d'association entre les différents facteurs de risque et l'acquisition d'une EPC est l'Odds Ratio (OR), le Risque Relatif (RR) ne pouvant être calculé dans ce type d'études du fait de l'impossibilité de mesurer la prévalence ou l'incidence de la colonisation.

B. Conduite de la recherche

Les articles ont été recherchés sur les bases *Pubmed*, *Science Direct* et *Cochrane* à partir de deux équations de recherche : '(carbapenemase OR carbapenemase-producing) enterobacteriaceae AND risk factor*' et '(acqui* OR hospital OR hospital-acqui* OR healthcare-associated OR nosocomia*) (carbapenemase OR carbapenemase-producing) enterobacteriaceae AND risk factor*'. Aucun filtre particulier, que ce soit en termes de localisation des termes de recherche dans les articles (dans le titre, le résumé ou le corps du texte), ou concernant l'année de publication n'a été appliqué afin d'obtenir une « sensibilité » élevée de la revue systématique et de privilégier l'analyse « humaine » des articles. La recherche a été menée entre février et avril 2023.

Le processus de sélection des articles a inclus une première phase de lecture des titres et résumés des articles pour procéder à un premier tri des études. Les articles ayant été conservés ont ensuite été lus de manière intégrale afin de déterminer les articles conservés dans la synthèse qualitative.

Les données recherchées concernent les facteurs de risque d'acquisition d'une EPC. Leur degré d'association à la survenue de cette acquisition est mesuré par un odds ratio en conformité avec le caractère cas-témoins attendu pour les études concernant le sujet étudié. Dans chaque étude, pour chaque paramètre étudié, ces odds ratios ont été recalculés selon la formule $\frac{p(M+/E+) \times p(M-/E-)}{p(M+/E-) \times p(M-/E+)}$, où M+ et M- sont respectivement le fait d'avoir acquis ou non une EPC en cours d'hospitalisation, et E+ et E- respectivement le fait d'être porteur ou non du paramètre considéré.

Pour compléter la revue systématique, une méta-analyse sur données brutes des paramètres qualitatifs ou binaires retrouvés dans au moins 4 études a été réalisée à l'aide du logiciel R, selon la méthode décrite par Balduzzi S., Rücker G. et Schwarzer G.³⁵. Le choix du modèle a été réalisé à l'aide du test d'hétérogénéité : à effets fixes par défaut, ou à effets aléatoires si l'hétérogénéité était significative. Le test d'hétérogénéité mesure le paramètre I² correspondant au pourcentage de variance attribuable à l'hétérogénéité entre les articles.

IV. Résultats

A. Sélection des articles

Après étude des 3 bases de données utilisées et application des critères d'éligibilité définis précédemment, 12 articles correspondant à notre sujet ont pu être inclus à la revue systématique de la littérature. La sélection des articles peut être schématisée selon un diagramme de flux PRISMA³⁶ (figure 3) :

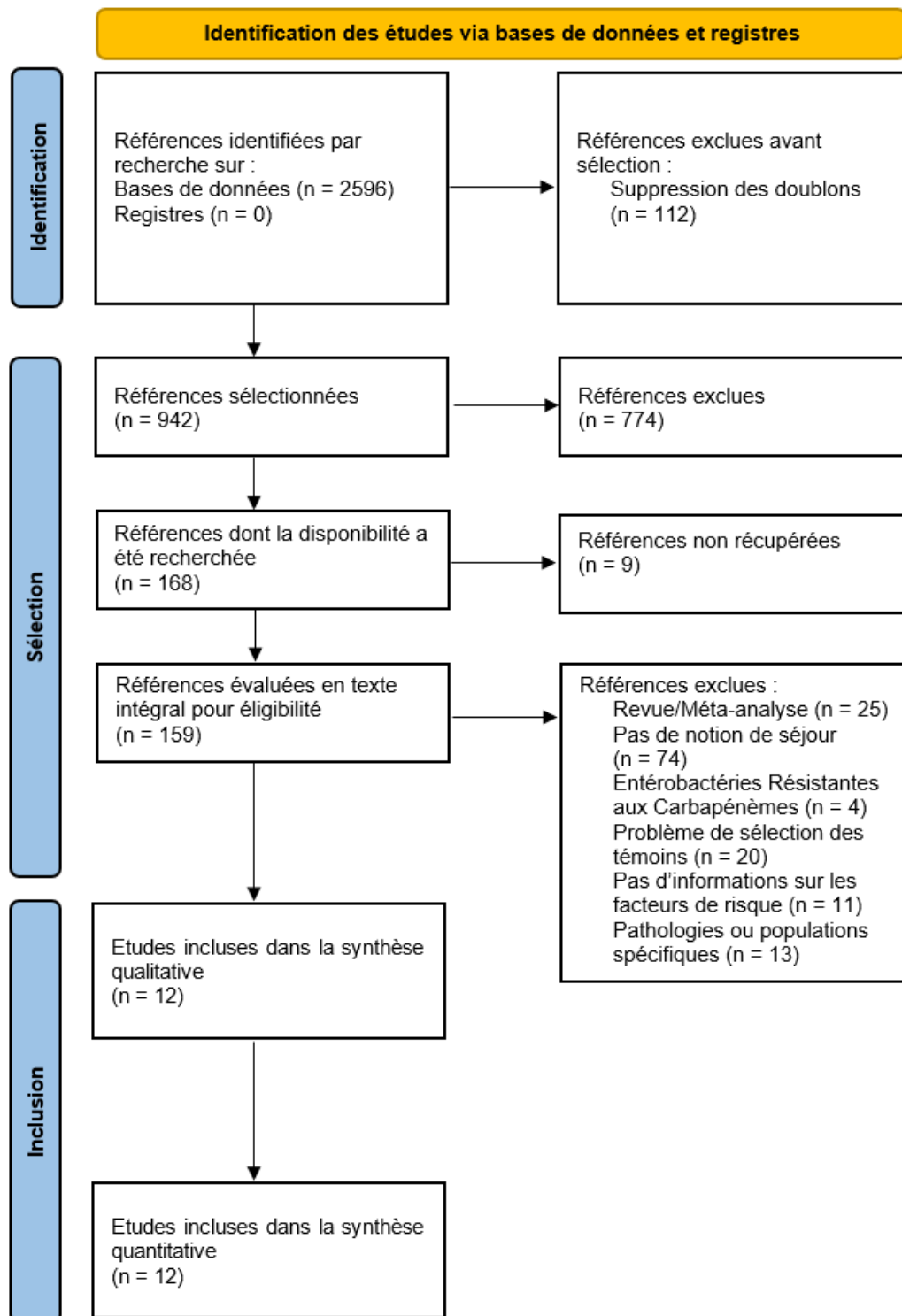


Figure 3 Diagramme de flux PRISMA de la revue systématique et méta-analyse.

Les équations de recherche décrites précédemment ont permis de retrouver sur les bases *Pubmed*, *Science Direct* et *Cochrane* 2596 publications dont 112 doublons. Parmi les 2484 publications uniques, 942 ont été sélectionnées. La lecture des résumés a permis d'en éliminer 774. Sur les 159 articles restants et accessibles (9 n'ayant pu être retrouvés en intégralité), seuls 12 réunissent les critères d'éligibilité définis, à savoir des études concernant l'acquisition au cours du séjour considéré d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase sans notion de pathologie ou de population spécifique, avec une comparaison des facteurs de risque entre les patients nouvellement colonisés et les témoins correspondant aux patients hospitalisés au même moment mais non colonisés.

Ces 12 articles sont présentés ici (**tableaux 2 et 3**) :

Etude	Auteurs	Titre	Journal	Année	Pays	Service
1	Gregory CJ, Llata E, Stine N, Gould C, Santiago LM, Vazquez GJ, et al.	Outbreak of carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Puerto Rico associated with a novel carbapenemase variant.	<i>Infection Control and Hospital Epidemiology</i> . mai 2010;31(5):476-84.	2010	Porto Rico	Hôpital général
2	Hilliquin D, Le Guern R, Thepot Seegers V, Neulier C, Lomont A, Marie V, et al.	Risk factors for acquisition of OXA-48-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> among contact patients: a multicentre study.	<i>The Journal of Hospital Infection</i> . mars 2018;98(3):253-9.	2018	France	5 hôpitaux
3	Ho HJ, Toh CY, Ang B, Krishnan P, Lin RTP, La MV, et al.	Outbreak of New Delhi metallo- β -lactamase-1-producing <i>Enterobacter cloacae</i> in an acute care hospital general ward in Singapore.	<i>American Journal of Infection Control</i> . 1 févr 2016;44(2):177-82.	2016	Singapour	Hôpital général
4	Jeong IS, Song JY.	Epidemiological Characteristics of Carbapenemase Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Colonization.	<i>Asian Nursing Research</i> . 1 août 2022;16(3):134-9.	2022	Corée du Sud	Réanimation
5	Jung J, Choi HS, Lee JY, Ryu SH, Kim SK, Hong MJ, et al.	Outbreak of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae associated with a contaminated water dispenser and sink drains in the cardiology units of a Korean hospital.	<i>Journal of Hospital Infection</i> . avr 2020;104(4):476-83.	2019	Corée du Sud	Services de cardiologie
6	Madueño A, González García J, Ramos MJ, Pedrosa Y, Díaz Z, Oteo J, et al.	Risk factors associated with carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> fecal carriage: A case-control study in a Spanish tertiary care hospital.	<i>American Journal of Infection Control</i> . 1 janv 2017;45(1):77-9.	2017	Espagne	Hôpital général
7	Mathers AJ, Vegesana K, German-Mesner I, Ainsworth J, Pannone A, Crook DW, et al.	Risk factors for <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase (KPC) gene acquisition and clinical outcomes across multiple bacterial species.	<i>The Journal of Hospital Infection</i> . avr 2020;104(4):456-68.	2020	Etats-Unis	Hôpital général
8	Okamoto K, Lin MY, Haverkate M, Lolans K, Moore NM, Weiner S, et al.	Modifiable Risk Factors for the Spread of <i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Among Long-Term Acute-Care Hospital Patients.	<i>Infection Control and Hospital Epidemiology</i> . juin 2017;38(6):670-7.	2017	Etats-Unis	4 Unités de Soins de Longue Durée
9	Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Sklavou C, Vamvakopoulou S, et al.	KPC-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality.	<i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i> . oct 2013;77(2):169-73.	2013	Grèce	Réanimation
10	Schwartz-Neiderman A, Braun T, Fallach N, Schwartz D, Carmeli Y, Schechner V.	Risk Factors for Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CP-CRE) Acquisition Among Contacts of Newly Diagnosed CP-CRE Patients.	<i>Infection Control and Hospital Epidemiology</i> . oct 2016;37(10):1219-25.	2016	Israël	Hôpital général
11	Venkatachalam I, How MKB, Ko KKK, Abdul Rahman NB, Conceicao EP, Aung MK, et al.	Healthcare-associated multispecies outbreaks of OXA-48-positive carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a Singapore tertiary-care hospital.	<i>Infection Control and Hospital Epidemiology</i> . janv 2023;44(1):8-16.	2023	Singapour	Hôpital général
12	Vergara-López S, Domínguez MC, Conejo MC, Pascual Á, Rodríguez-Baño J.	Lessons from an outbreak of metallo- β -lactamase-producing <i>Klebsiella oxytoca</i> in an intensive care unit: the importance of time at risk and combination therapy.	<i>The Journal of Hospital Infection</i> . févr 2015;89(2):123-31.	2015	Espagne	Réanimation

Tableau 2 Articles inclus dans la revue systématique.

Etude	Design	Micro-organisme	Nombre patients	Nombre témoins	Choix témoins	Analyse multivariée
1	Cas-témoins	<i>Klebsiella pneumoniae</i> KPC-1/KPC-2	26	26	Tirage au sort parmi patients contacts admis plus de 7 jours, avec association par date d'admission (\pm 7 jours avant)	Inclusion des facteurs de risque avec p-value < 0,10 en analyse univariée
2	Cas-témoins	<i>Klebsiella pneumoniae</i> OXA-48	51	137	Tirage au sort parmi patients contacts, avec association par service, période et durée d'exposition similaire	Inclusion des facteurs de risque avec p-value < 0,20 en analyse univariée
3	Cas-témoins	<i>Enterobacter cloacae</i> NDM-1	4	52	Tous patients contacts	Inclusion de tous les facteurs de risque
4	Cas-témoins	Entérobactéries Productrices de Carbapénémases	24	113	Sélection au hasard patients contacts	Inclusion des facteurs de risque avec p-value < 0,05 en analyse univariée
5	Cas-témoins	Entérobactéries Productrices de Carbapénémases	15	12	Tous patients contacts	Non
6	Cas-témoins	<i>Klebsiella pneumoniae</i> productrice de Carbapénémases	87	200	Sélection au hasard patients contacts avec association par service et par période d'admission	Inclusion des facteurs de risque avec p-value < 0,05 en analyse univariée
7	Cas-témoins	<i>Klebsiella pneumoniae</i> KPC	303	5929	Tous patients contacts	Inclusion de l'ensemble des facteurs de risque
8	Cas-témoins	Entérobactéries KPC	100/217 au hasard	100	Association par service, date d'admission la plus proche et durée de séjour	Inclusion des facteurs de risque avec p-value < 0,10 en analyse univariée
9	Cas-témoins	<i>Klebsiella pneumoniae</i> KPC	164	62	Tous patients contacts	Inclusion des facteurs de risque avec p-value < 0,08 en analyse univariée
10	Cas-témoins	Entérobactéries Productrices de Carbapénémases	53	106	Tirage au sort avec association par cas index et date de premier dépistage	Inclusion des facteurs de risque avec p-value < 0,10 en analyse univariée
11	Cas-témoins	Entérobactéries Productrices de Carbapénémases OXA-48	49	147	Tirage au sort avec association par période d'hospitalisation	Inclusion des facteurs de risque avec p-value < 0,20 en analyse univariée
12	Cas-témoins	<i>Klebsiella oxytoca</i> EPC	27	45	Tirage au sort avec association par date d'admission (\pm 3 jours avant)	Inclusion des facteurs de risque avec p-value < 0,05 en analyse univariée

Tableau 3 Design des études et modalités de sélection des témoins.

B. Vue d'ensemble

1. Micro-organismes et lieux étudiés

Les 12 articles éligibles pour notre étude ont été publiés entre 2010 et 2023. On retrouve une étude ayant eu lieu en France, 3 autres études ayant eu lieu dans l'Union Européenne (2 en Espagne et une en Grèce). Pour les 8 études restantes, 2 ont eu lieu à Singapour, 2 en Corée du Sud, 2 aux Etats-Unis, une en Israël et une à Porto Rico.

Si l'ensemble des études suit une conception cas-témoins, celles-ci diffèrent entre elles par le micro-organisme étudié : 9 études se centrent soit sur une entérobactérie et/ou un type de carbapénémase spécifique, les 3 autres incluent l'ensemble des patients ayant acquis une EPC sur une période donnée. Cela tient à leur contexte et à leurs objectifs respectifs : les premières sont en général des retours sur des épidémies ayant eu lieu dans les établissements des auteurs, là où les secondes relèvent d'une volonté épidémiologique, liée à un impact important de la BHRé dans les pays d'origine des chercheurs. Ainsi, Jeong et Song³⁷ nous rappellent que l'incidence des EPC a plus que triplé en Corée du Sud entre 2017 et 2020 et Schwartz-Neiderman et al.³⁸ évoquent eux une préoccupation importante causée par cette résistance dans le milieu hospitalier israélien depuis une épidémie importante en 2006. Sud-coréens également, Jung et al.³⁹ restent aussi à l'échelle de l'EPC car leur objectif est d'étudier l'implication de l'environnement et surtout des installations sanitaires. En ce qui concerne les études relatives à une espèce ou un mécanisme de résistance particulier, on trouve tout de même 3 exceptions chez Hilliquin et al.⁴⁰ qui étudient les facteurs de risque d'acquisition d'EPC OXA-48, et chez Okamoto et al.⁴¹ avec les entérobactéries productrices de KPC du fait d'une étude précédente qui a montré une prévalence importante de ce type de carbapénémases dans le lieu d'étude. C'est le cas également chez Mathers et al.⁴², cette étude, américaine également, relevant une endémicité de ce même mécanisme de résistance dans l'hôpital étudié.

Le lieu d'étude diffère également selon les études : Hilliquin et al.⁴⁰ et Okamoto et al.⁴¹ ont également la particularité de mener leur étude respectivement dans les 5 hôpitaux de provenance des auteurs et dans 4 Unités de Soins de Longue Durée (USLD). Pour les autres études, 6 ont eu lieu à l'échelle d'un établissement, 3 en service de réanimation et une dans l'ensemble des services de cardiologie (hébergement classique et soins intensifs) d'un établissement hospitalier.

2. Choix des témoins

Comme défini précédemment, les études sélectionnées présentent toutes comme témoins des patients contacts d'un porteur EPC n'ayant pas acquis le micro-organisme en hospitalisation. Elles diffèrent cependant sur le choix des témoins parmi les patients contacts. Trois d'entre elles incluent l'ensemble des patients contacts parmi les témoins. Pour le reste, une partie des patients contacts est sélectionnée, avec un ratio cas-témoins fixé, allant de 1 témoin pour 1 cas à 5 pour 1.

Pour le choix des témoins dans les 9 publications concernées, une association individuelle à chaque cas est réalisée en termes de date d'admission ou de période d'hospitalisation, sauf pour un article (Jeong et Song³⁷). Dans cet article, environ un patient contact sur 7 est sélectionné au hasard comme témoin. Dans les études à

l'échelle d'un hôpital ou d'un service entier, l'association cas-témoin se fait aussi parfois sur le service, ou par cas index (Schwartz-Neiderman et al.³⁸) sauf pour Gregory et al.⁴³ et Venkatachalam et al.⁴⁴. Les 2 études se déroulant à l'échelle de plusieurs établissements (Hilliquin et al.⁴⁰ et Okamoto et al.⁴¹) ont également la spécificité d'ajouter à la sélection des témoins une notion de durée d'exposition ou de séjour.

3. Taille des effectifs

Les effectifs varient de 27 (Jung et al.³⁹) à 6232 patients (Mathers et al.⁴²). Cette dernière étude se distingue des autres par son ampleur en termes de durée (7 ans). Les autres ne dépassent pas les 300 patients. Les 4 études à moins de 100 patients traitent d'épidémies, ce qui peut expliquer le nombre limité de patients.

4. Analyse statistique

Les 12 études ont pour point commun d'étudier les facteurs explicatifs individuellement puis de manière commune. Une analyse individuelle est réalisée, puis les facteurs explicatifs les plus significatifs (avec un seuil défini par une p-value allant de 0,05 à 0,20) sont inclus dans l'analyse multivariée, sauf pour 2 études qui y incluent l'ensemble des facteurs d'emblée.

5. Modalités de dépistage et caractère nosocomial de l'acquisition

Dans l'ensemble des articles retrouvés et en conformité avec nos critères d'éligibilité, la notion d'acquisition en séjour hospitalier peut être retrouvée par le mode et la temporalité du dépistage. Ainsi, la plupart des articles mentionne un premier écouvillonnage rectal à l'entrée qui doit être négatif pour que le patient, devenu positif ensuite, soit considéré comme ayant acquis un portage EPC au cours du séjour étudié. La durée minimale retenue entre l'admission et le premier dépistage positif pour que le portage²⁸ soit considéré comme nosocomial est en général de 48h, comme c'est le cas dans notre définition nationale de l'infection nosocomiale²⁸, là où Venkatachalam et al.⁴⁴ et Okamoto et al.⁴¹ placent cette durée seuil à 72h. Papadimitriou-Olivgeris et al.⁴⁵ se distinguent par le fait qu'après un premier écouvillonnage rectal négatif à l'entrée, le deuxième dépistage n'est réalisé qu'à J4, suivi ensuite d'un autre prélèvement à J7 puis toutes les semaines. Bien que cette durée soit supérieure à celle retrouvée dans la plupart des autres articles, cela ne présente pas d'impact pour la mise en commun des données liées aux patients de chaque article de la revue, puisque dans cette étude, aucun patient n'est devenu positif avant le prélèvement à J7.

Deux études sont néanmoins moins explicites sur le caractère nosocomial des infections : Ho et al.⁴⁶ ne nous donnent pas de détails sur les modalités de dépistage mais nous fournissent un tableau synoptique représentant les dates d'admission et de dépistage des différents patients contaminés, ce qui nous garantit une acquisition nosocomiale et liée au séjour étudié du portage EPC. Vergara-López et al.⁴⁷ ne définissent pas non plus la durée seuil permettant de définir l'acquisition nosocomiale du portage EPC mais nous précisent bien que l'ensemble des cas est issu d'une épidémie ayant eu lieu dans le service de réanimation de leur établissement.

6. Caractéristiques des patients et facteurs explicatifs

Les études se distinguent entre elles par les caractéristiques des patients étudiées. Au total, 229 facteurs différents relatifs aux cas et aux témoins sont présents dans l'ensemble des études. Cependant, 161 d'entre eux sont spécifiques à une étude et ne permettront pas une analyse comparative des résultats entre plusieurs articles. Un seul facteur, le sexe, est retrouvé dans l'ensemble des articles. L'âge en tant que variable quantitative est retrouvé dans 11 articles, tandis qu'Ho et al.⁴⁶ binarisent cette variable en séparant les patients selon un âge inférieur ou supérieur à 65 ans.

La répartition des facteurs en fonction du nombre d'articles où ils sont retrouvés s'établit comme suit (**tableau 4**) :

Nombre d'articles où chaque facteur est retrouvé	Nombre de facteurs
1	161
2	35
3	12
4	3 (Présence d'une plaie ou d'une escarre ; Transfert entre unités ; β -lactamines avec inhibiteur de β -lactamases pendant la durée d'hospitalisation).
5	3 (Durée d'hospitalisation totale ; Ventilation mécanique ; Sonde gastrique ou nasogastrique).
6	6 (Score de Charlson ; Pathologie hépatique ou digestive chronique ; Chirurgie pendant le séjour ; Carbapénèmes pendant la durée d'exposition ; Céphalosporines pendant la durée d'exposition ; Fluoroquinolones pendant la durée d'exposition).
7	3 (Insuffisance cardiaque ; Maladie pulmonaire chronique ; Insuffisance rénale chronique).
8	1 (Cancer).
9	3 (Diabète ; Sondage urinaire ; Présence d'une voie centrale).
10	0
11	1 (Âge).
12	1 (Sexe).

Tableau 4 Nombre d'articles dans lesquels figure chaque facteur.

Chaque article décrit entre 27 et 56 paramètres, à l'exception de Ho et al.⁴⁶ qui n'en décrit que 5 (âge inférieur ou supérieur à 65 ans, sexe, score de Charlson inférieur ou supérieur à 4, exposition à plus de 3 antibiotiques dans les 6 derniers mois, prise en charge par la même équipe soignante que le cas index).

Les facteurs de risque étudiés dans l'ensemble des études peuvent être répartis en 5 catégories :

- _ Caractéristiques générales des patients.
- _ Pathologies.
- _ Caractéristiques du séjour.
- _ Procédures invasives.
- _ Antibiothérapie.

Dans les pages suivantes, l'étude des facteurs de risque est détaillée. L'estimation de chaque facteur de risque est donnée sous forme d'odds ratio pour les variables binaires, accompagnée de sa p-value. Pour les variables quantitatives, le mode de rendu des résultats diffère selon l'article : 5 d'entre eux mentionnent la moyenne avec

l'écart-type, 4 donnent la médiane accompagnée soit de l'intervalle minimum-maximum soit de l'intervalle interquartile, et 3 font figurer l'odds ratio ajusté (issu d'une régression logistique à un facteur). Pour s'affranchir de ces différences, nous comparons les articles évoquant le même facteur de risque sur la base de la p-value mais les données manquent pour permettre une méta-analyse des paramètres quantitatifs.

C. Caractéristiques générales des patients

1. Âge et sexe

Comme le montre le **tableau 5**, l'âge est un paramètre pris en compte dans l'ensemble des études. Si l'on observe globalement que l'effectif des cas est en général plus âgé que celui des patients témoins au niveau de l'âge moyen ou médian (sauf pour Vergara-López et al.⁴⁷ où l'âge médian des patients contrôles est de 5 ans plus élevé que les porteurs EPC mais dans un effectif total réduit de 72 patients), seules 2 études retrouvent une p-value inférieure à 0,10 pour cette caractéristique chez les patients. Dans une étude où les 200 patients contrôles ont été sélectionnés au hasard parmi 3255 contacts, Madueño et al.⁴⁸ retrouvent un âge moyen supérieur de 3 ans chez les patients ayant acquis une *Klebsiella pneumoniae* EPC par rapport aux témoins. Dans la plus grande étude du corpus, Mathers et al.⁴² nous donnent un âge médian de 62 ans pour les 303 cas et 59 ans pour les 5929 patients contrôles, ainsi qu'une p-value à 0,06, dans une étude focalisée sur les *Klebsiella pneumoniae* KPC.

Ainsi, les âges moyens ou médians ne semblent pas différer significativement dans la plupart des études entre cas et témoins, en tenant compte du fait que dans chacune des études les 2 groupes de patients sont issus des mêmes services, avec des profils épidémiologiques présentant potentiellement des similarités.

Le sex ratio, retrouvé dans l'ensemble des études n'est lui également significatif que chez Papadimitriou-Olivgeris et al.⁴⁵ avec un odds ratio à 2,12 (1,16-3,88) en faveur des hommes. Dans cet article qui porte sur l'acquisition de *Klebsiella pneumoniae* porteur de KPC, tous les patients contacts potentiels sont inclus. Dans la méta-analyse univariée portant sur le risque d'acquisition d'une EPC en fonction du sexe (**figure 4**), on obtient un odds ratio global non significatif à 1,05 (0,89-1,23).

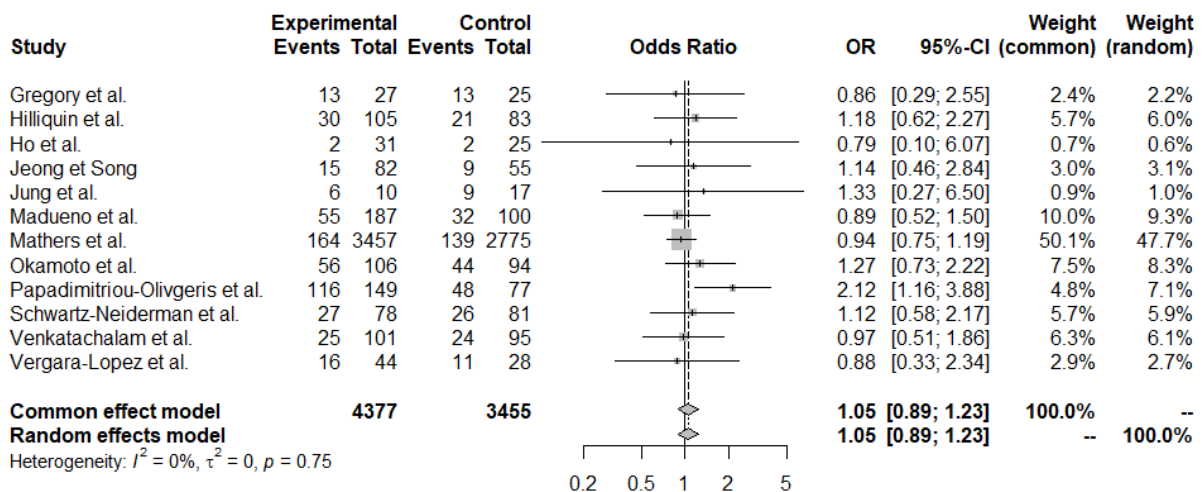


Figure 4 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction du sexe masculin.

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
Mode d'expression des variables quantitatives	Médiane (Min-Max)	Moyenne ± Ecart-type	OR ajusté	Médiane (Intervalle inter-quartile) OR ajusté	Médiane (Intervalle inter-quartile)	Moyenne ± Ecart-type	Médiane (Intervalle inter-quartile) OR ajusté	Moyenne ± Ecart-type	Moyenne ± Ecart-type	Moyenne ± Ecart-type	Médiane (Min/Max)	Médiane (Intervalle inter-quartile)	
Âge	70(52-86)- 70(21-96)	69,7±18,4- 68,1±15,8		56,5 (24-69) - 60,0 (28-74) 1,00 (0,98- 1,01)	63(55-73) - 61(43-73)	69±14,7- 66±16,4	62 (50-72) -59(49-69) 0,99 (0,99- 1,00)	63,0±15,4- 60,5±14,1	55,2±18,1- 53,6±20,4	74,0± 7,1- 71,6±18,5	68(29-91) - 71(19-100)	66,7(52,3- 79,1) - 71,6(59,5- 79)	11
Âge ≥ 65 ans	p = 0,53	p = 0,56	1,11 (0,11- 11,53) p = 0,93	p = 0,646	p = 0,87	p = 0,08	p = 0,06	p = 0,22	p = 0,693	p = 0,449	p = 0,438	p = 0,71	1
Sexe masculin	0,73 (0,25- 2,19)	1,18 (0,62-2,27)	0,79 (0,10- 6,07)	1,14 (0,46- 2,84)	1,33 (0,27-6,50)	0,88 (0,52- 1,50)	0,94 (0,75-1,19)	1,27 (0,73-2,22)	2,12 (1,16- 3,88)	1,1 (0,58- 2,17)	0,97 (0,51- 1,86)	0,88 (0,33- 2,34)	12
	p = 0,57	p = 0,62	p = 0,82	p = 0,771	p > 0,99	p = 0,37	p = 0,63	p = 0,39	p = 0,018	p = 0,731	p = 1	p = 0,95	

Tableau 5 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique pour l'âge et le sexe.

2. Scores caractéristiques

Différents scores de comorbidités et de prédiction de la mortalité sont étudiés comme facteurs de risque dans les articles inclus (**tableau 6**). Ainsi, on retrouve dans 7 articles le score de Charlson⁴⁹ qui a pour but de prédire la mortalité à 1 an en fonction de 19 comorbidités et de l'âge du patient (**annexe 7**). On estime qu'au-delà de 2, le risque de mortalité à 1 an est de 59% et au-delà de 4 de 85%. Ici, plusieurs études retrouvent une différence significative entre les cas et les témoins. L'étude de Jeong et Song³⁷ montre ainsi un odds ratio ajusté pour le score de Charlson de 1,35 (1,01-1,82) en univarié mais qui n'est pas significatif en multivarié. Chez Okamoto et al.⁴¹, le score de Charlson est significatif en univarié comme en multivarié avec un odds ratio ajusté à 1,14 (1,01-1,29), mais les auteurs testent tout de même la plupart des comorbidités incluses dans ce score et montrent qu'elles ne sont pas individuellement significatives. Venkatachalam et al.⁴⁴ ne fournissent pas eux d'odds ratio mais montrent tout de même un score médian de 5 chez les cas contre 2 chez les témoins avec une p-value significative. Quatre autres études incluent le score de Charlson (dont une qui binarise cette variable en établissant deux groupes de patients : ceux ayant un score inférieur à 4 et ceux ayant un score supérieur ou égal à cette valeur) qui ne semble pas pour eux significativement associé à l'acquisition d'une EPC. Par conséquent, il n'y a pas de consensus sur le lien entre score de Charlson et l'acquisition de la BHRé.

Vergara-López et al.⁴⁷ utilisent eux le score de McCabe qui varie selon le pronostic vital en fonction des maladies sous-jacentes. Dans cet article qui porte sur un service de réanimation, plus de 50% des patients de chacun des deux groupes (cas ou témoins) ont un score de McCabe supposant une espérance de vie d'1 an maximum, sans différence entre les 2 groupes.

Le score SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) ou IGS II (Indice de Gravité Simplifiée) est destiné à prédire la mortalité d'un patient entrant en réanimation. Il est à calculer dans les 24h suivant son admission et est à recalculer à chaque transfert ou

réadmission. Il se distingue en cela des scores de Charlson et de McCabe car il a pour but de déterminer le risque de mortalité à court terme (**annexe 8**).

Le score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) est assez proche du score SAPS II par son mode de fonctionnement (mesure dans les 24h suivant l'admission en réanimation) et par les paramètres pris en compte qui sont pour beaucoup également retrouvés dans le score précédemment évoqué. Il a lui aussi pour but de déterminer la gravité du patient admis en réanimation (**annexe 9**).

Un autre score utilisé en service de réanimation est le score SOFA⁵⁰ (Sequential Organ Failure Assessment), qui permet de suivre l'état d'un patient en défaillance d'organe. Il prend en compte l'état de la fonction respiratoire, cardio-vasculaire, hépatique, rénale, nerveuse et de la coagulation (**annexe 10**).

Trois études ayant lieu en service de réanimation étudient le lien entre ces différents scores et l'acquisition d'une EPC. Papadimitriou-Olivgeris et al.⁴⁵ montrent des scores SAPS II et SOFA significativement plus élevés chez les cas que chez les patients témoins. C'est le cas également dans cet article pour le score APACHE II, retrouvé aussi chez Jeong et Song³⁷ mais avec une p-value à 0,069. Dans l'étude de Vergara-López et al.⁴⁷, on a, au contraire, un score médian supérieur chez les patients témoins, avec une p-value à 0,86. En dehors de cette étude, on retrouve ainsi globalement une valeur supérieure pour ces différents scores chez les patients ayant acquis une EPC. Le risque d'acquisition d'une EPC augmenterait donc avec le nombre de comorbidités.

Le score de Katz⁵¹ évalue le degré d'autonomie du patient dans les activités de la vie courante, notamment le lavage, l'habillement, la capacité à aller aux toilettes, la continence, la capacité à se nourrir et à réaliser des transferts du lit au fauteuil seul. Plus le score est élevé, plus il implique en hospitalisation le besoin d'aide de la part des équipes soignantes et donc des manipulations et un contact avec celles-ci pour le patient. Ici, seuls Hilliquin et al.⁴⁰ utilisent ce score pour lequel ils ne concluent pas à un lien avec l'acquisition même si la p-value de la différence de score moyen entre cas et témoins est de 0,12.

Schwartz-Neiderman et al.³⁸ prennent en compte le score de Norton qui représente le risque d'escarre et dépend de l'état général, du degré d'activité, de mobilité, d'incontinence et de la santé mentale. Ils ne trouvent pas de différence significative entre cas et témoins en fonction d'un score de Norton supérieur ou inférieur à 10 (p-value = 0,905).

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
Mode d'expression des variables quantitatives		Moyenne ± Ecart-type	OR ajusté	Médiane (Intervalle inter-quartile) OR ajusté		Moyenne ± Ecart-type	Médiane (Intervalle inter-quartile) OR ajusté	Médiane (Intervalle inter-quartile)	Moyenne ± Ecart-type	Moyenne ± Ecart-type	Médiane (Min/Max)	Médiane (Intervalle inter-quartile)	
Score de Charlson		4,2±2,3-4,1±2,8 p = 0,82		1,50 (0-3)- 1,00 (0-2) 1,35 (1,01-1,82) p = 0,044		4±2,0-4±2,9 p = 0,45	1(0-4)-1(0-4) 1,01(0,97-1,05) p = 0,73	4(2-6)-3(2-5) p = 0,05			5(0-15)-2(0-10) p < 0,001		6
Score de Charlson > 4			1,00 (0,10-10,47) p = 1										1
Score de McCabe												2(0-4)-2(1-3,5) p = 0,41	1
Score SAPS II									37,4±12,1-33,2±11,2 p = 0,018				1
Score APACHE II				19 (12-27)-16 (12-22) 1,06 (1,00-1,14) p = 0,069					16,8±7,3-13,9±6,6 p = 0,014			24,5(18,5-35) - 27(22-31) p = 0,86	3
Score SOFA									8,1±3,4-7,2±3,1 p = 0,043				1
Score de Katz		5,5±4,4-4,4±4,2 p = 0,12											1
Score de Norton > 10										1,0 (0,5-2,1) p = 0,905			1

Tableau 6 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique pour les scores caractéristiques du patient.

3. Etat du patient

Comme le montre le **tableau 7**, Okamoto et al.⁴¹ testent comme facteurs de risque différentes caractéristiques sur l'état du patient à l'admission. On retrouve ainsi une différence significative entre cas et témoins sur le fait d'être confus à l'admission (OR = 2,12(1,18-3,84)) et d'être alité (OR = 2,72(1,08-6,89)), ce qui n'est pas le cas dans la même étude avec le fait d'être non répondant ou en fauteuil roulant à l'admission. Les auteurs attribuent la différence entre cas et témoins au fait que la confusion ou l'alitement entraînent des besoins plus importants pour les patients concernés en soins et mobilisations que pour les autres patients et expliquent que ces résultats reflètent une implication dans l'acquisition d'une EPC de la transmission croisée par manuportage via les personnels soignants.

Venkatachalam et al.⁴⁴ relèvent au contraire que le besoin d'assistance pour les activités de la vie courante n'augmente pas le risque d'acquérir une EPC. Cela est cohérent avec ce que retrouvaient Hilliquin et al.⁴⁰ qui notaient que le score de Katz qui mesure l'autonomie dans les activités de la vie courante n'était pas significativement différent entre les cas et les témoins. Dans la même étude, on retrouve également la notion d'état fonctionnel affaibli qui ne diffère pas entre cas et témoins.

Papadimitriou-Olivgeris et al.⁴⁵ montrent que la part de patients obèses est supérieure chez les cas par rapport aux témoins mais de manière non significative (OR = 1,75(0,84-3,66), p-value = 0,167).

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
Etat confus à l'admission								2,12 (1,18-3,84) p = 0,01					1
Non répondant à l'admission								1 (0,50-2,00) p = 0,99					1
Etat fonctionnel affaibli										1,3 (0,6-2,6) p = 0,533			1
Assistance nécessaire pour les activités de la vie courante											1,32 (0,68-2,54) p = 0,508		1
Alitement à l'admission								2,72 (1,08-6,89) p = 0,03					1
Fauteuil roulant à l'admission								0,59 (0,14-2,53) p = 0,72					1
Obésité									1,75 (0,84-3,66) p = 0,167				1

Tableau 7 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant l'état du patient.

4. Hospitalisation précédente

Bien que conformément à nos critères d'éligibilité dans les articles retenus, la méthodologie fait que les cas soient les patients ayant acquis une EPC au cours du séjour considéré et non au cours d'un séjour précédent, 2 articles prennent en compte le fait d'avoir été hospitalisé au cours des derniers mois (**tableau 8**). L'étude de Madueño et al.⁴⁸ retrouve ainsi un odds ratio en analyse univariée de 0,44 (0,19-1,04) pour l'acquisition d'une EPC en cas d'une hospitalisation précédente dans les 6 derniers mois : 8% des cas et 16,5% des témoins ont ainsi séjourné récemment en milieu hospitalier. Cependant, dans une analyse multivariée qui prend en compte la durée d'hospitalisation, le nombre de transferts entre unités, la présence d'une insuffisance rénale chez le patient, d'une sonde urinaire, d'un cathéter veineux central, d'une ventilation mécanique invasive, l'acquisition d'une autre bactérie multi-résistante ou hautement résistante émergente dans les 6 derniers mois et l'usage d'une antibiothérapie ou de corticoïdes dans les 3 derniers mois, l'odds ratio ajusté est de 5,89 (1,73-20,68) pour une hospitalisation précédente dans les 6 derniers mois. Cela signifie que tous autres paramètres égaux, un patient ayant été hospitalisé dans les 6 derniers mois a presque 6 fois plus de risques d'acquies une EPC en hospitalisation. Ce changement important dans la valeur de l'odds ratio pour ce paramètre entre l'analyse univariée et l'analyse multivariée peut s'expliquer par une corrélation entre ce paramètre et d'autres pris en compte dans l'analyse multivariée. Cela semblerait logique car l'analyse inclut des procédures et traitements réalisés habituellement plus fréquemment en hôpital qu'en ville comme l'usage de corticoïdes ou d'une antibiothérapie dans les 3 derniers mois. L'acquisition d'une bactérie multi-résistante ou hautement résistante émergente dans les 6 derniers mois est prise en compte également, événement qui survient dans la majorité des cas en milieu hospitalier. Les auteurs ne nous fournissent pas, néanmoins, une étude des facteurs de confusion entre ces différents paramètres, par exemple par la méthode d'ajustement de Mantel-Haenszel pour expliquer cette différence importante entre l'univarié et le multivarié.

Schwartz-Neiderman et al.³⁸ s'intéressent eux à l'hospitalisation dans les 3 mois précédents et ne trouvent pas de différence significative entre les cas et les témoins (OR = 1,60(0,80-3,20), p-value = 0,171).

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
Hospitalisation dans les 6 mois précédant l'hospitalisation actuelle						0,44 (0,19-1,04) p = 0,04							1
Hospitalisation dans les 3 mois précédant l'hospitalisation actuelle										1,60 (0,8-3,2) p = 0,171			1

Tableau 8 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les hospitalisations précédentes.

5. Caractéristiques ethniques

Deux études s'intéressent aux caractéristiques ethniques des patients (**tableau 9**). L'étude d'Okamoto et al.⁴¹, américaine, relève une proportion moins importante d'hispaniques dans les cas que dans les témoins, tandis que les odds ratios ne sont pas significatifs pour les autres groupes ethniques. L'étude de Venkatachalam et al.⁴⁴

étudie aussi la proportion de patients issus de l'ethnie chinoise qui ne diffère pas entre cas et témoins (75,5% pour les cas, 76,9% dans les témoins), ni avec les données de recensement du pays (74,3%⁵² en 2020).

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
Blanc (Etats-Unis)								1,05 (0,56-1,99) p = 0,87					1
Noir (Etats-Unis)								1,44 (0,82-2,53) p = 0,2					1
Hispanique (Etats-Unis)								0,36 (0,13-0,97) p = 0,04					1
Autre ethnie (Etats-Unis)								0,87 (0,30-2,48) p = 0,79					1
Ethnie chinoise (Singapour)											0,93 (0,44-1,98) p = 0,847		1

Tableau 9 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les caractéristiques ethniques.

D. Pathologies

1. Pathologies chroniques cardiaques et pulmonaires

Comme le montre le **tableau 10**, l'étude de Jeong et Song³⁷ s'intéresse à la présence d'une pathologie chronique comme facteur de risque d'acquisition d'une EPC. Ils ne retrouvent pas de différence significative entre les cas et les témoins. D'autres études se focalisent sur des pathologies précises.

Schwartz-Neiderman et al.³⁸ obtiennent un odds ratio non significatif de 1,91 (0,90-4,36) pour le risque d'acquisition d'une EPC en cas de maladie cardiovasculaire sans précision. Gregory et al.⁴³ étudient le risque lié à la maladie des artères coronaires mais ne retrouvent pas de différence significative entre cas et témoins (OR = 1,18(0,38-3,65)).

En ce qui concerne l'insuffisance cardiaque, ce facteur de risque est retrouvé dans 7 articles. Aucun ne retrouve un odds ratio significativement différent de 1. Au total, on retrouve en méta-analyse un odds ratio de 1,06 (0,83-1,35) (**figure 5**). Ainsi, l'insuffisance cardiaque ne semble pas entraîner un surrisque d'acquiescence à une EPC.

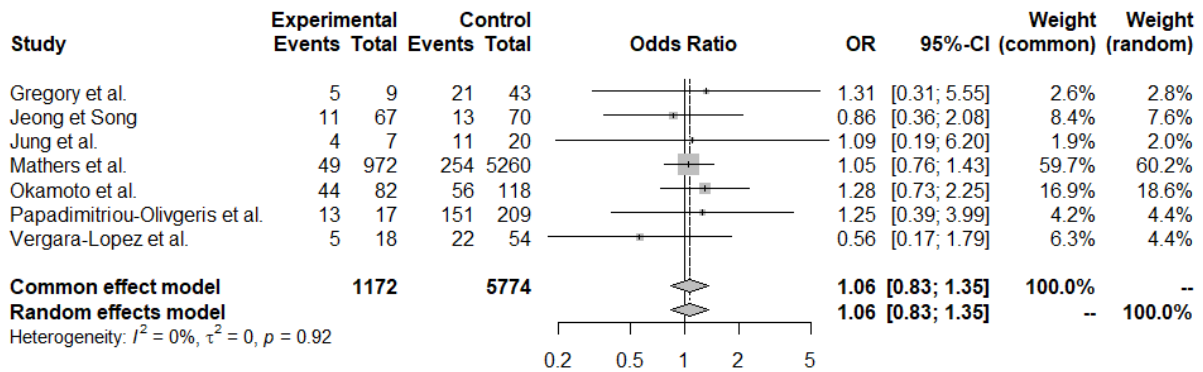


Figure 5 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de la présence d'une insuffisance cardiaque.

L'étude de Jung et al.³⁹ s'intéresse aussi à d'autres pathologies cardiaques. On ne retrouve pas de différence significative entre cas et témoins concernant le fait d'avoir une cardiopathie valvulaire (OR = 1,82(0,27-12,17)) ou un syndrome aortique (OR = 0,36(0,03-4,50)), ni le fait d'avoir souffert d'un infarctus du myocarde (OR = 0,14(0,01-3,12)), mais dans des effectifs réduits (15 cas contre 12 témoins).

Il y a également 7 articles où la maladie pulmonaire chronique est étudiée. Une seule étude retrouve pour ce facteur un odds ratio significatif (2,36(1,03-5,41)), celle de Schwartz-Neiderman et al.³⁸ qui se déroule dans un hôpital général. Deux autres études montrent un odds ratio supérieur à 2, celle de Gregory et al.⁴³ ayant lieu également dans un hôpital général et focalisée sur une épidémie de *Klebsiella pneumoniae* KPC-1/KPC-2 (OR = 2,86(0,50-16,30)), et celle de Jeong et Song³⁷ dans un service de réanimation (OR = 3,03(0,81-11,32)). Dans ces 2 dernières études, la différence entre les cas et les témoins n'est néanmoins pas significative. Les 4 autres études obtiennent elles une différence minimale.

Au total, en méta-analyse, on retrouve un odds ratio non significatif à 1,01 (0,80-1,28) dans le modèle à effets fixes, et à 1,19 (0,83-1,72) dans le modèle à effets aléatoires,

avec une p-value à 0,14 dans le test d'hétérogénéité, ce qui montre une différence assez importante dans les résultats entre les différents articles (**figure 6**).

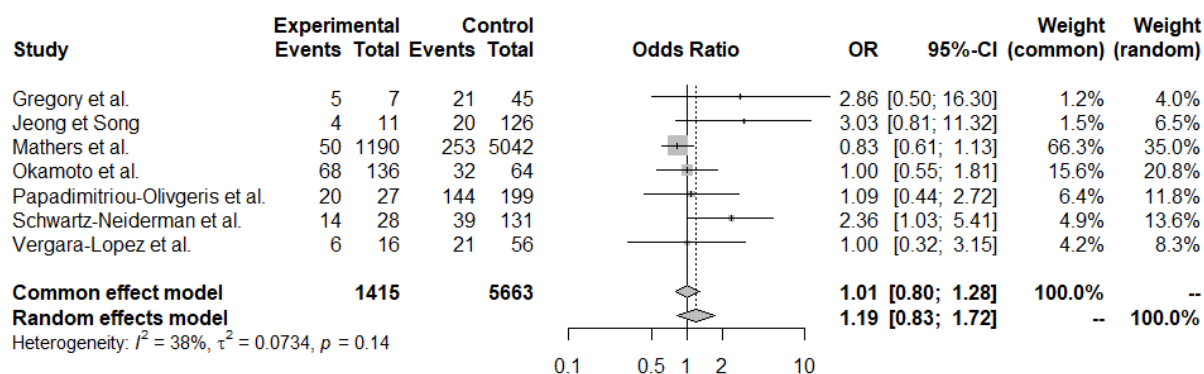


Figure 6 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de la présence d'une maladie pulmonaire chronique.

L'étude de Mathers et al.⁴², la plus conséquente en nombre de patients, s'intéresse aussi aux pathologies thoraciques complexes, qui regroupent selon la définition des auteurs la survenue d'un empyème pleural, la nécessité de réaliser un drainage ou une décortication pleurale pour traiter cet empyème, ou les procédures nécessaires pour traiter une hémorragie ou une infection due à une chirurgie. Cela correspond à plus de cas (16,8%) que de témoins (7,7%) avec un odds ratio significatif à 2,43 (1,78-3,34) en univarié, et 1,48 (1,01-2,15) en multivarié.

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
Pathologie chronique (sans précision)				1,57 (0,54-4,55) p = 0,408									1
Maladie cardiovasculaire										1,91 (0,90-4,36) p = 0,09			1
Maladie des artères coronaires	1,18 (0,38-3,65) p = 0,77												1
Insuffisance cardiaque	1,31 (0,31-5,55) p = 0,71			0,86 (0,36-2,08) p = 0,740	1,09 (0,19-6,20) p > 0,99		1,05 (0,76-1,43) p = 0,78	1,28 (0,73-2,25) p = 0,39	1,25 (0,39-3,99) p = 1,000			0,56 (0,17-1,79) p = 0,37	7
Insuffisance cardiaque nécessitant dialyse									11,21 (0,61-204,36) p = 0,10				1
Cardiopathie valvulaire					1,82 (0,27-12,17) p = 0,66								1

Infarctus du myocarde				0,14 (0,01-3,12)							1
Syndrome aortique				0,36 (0,03-4,50)							1
Maladie pulmonaire chronique	2,86 (0,50-16,30)		3,03 (0,81-11,32)		0,83 (0,61-1,13)	1,00 (0,55-1,81)	1,09 (0,44-2,72)	2,36 (1,03-5,41)	1,00 (0,32-3,15)		7
Pathologie thoracique complexe					2,43 (1,78-3,34)						1
	p = 0,24		p = 0,099		p = 0,24	p = 0,99	p = 0,85	p = 0,04	p = 1,00		

Tableau 10 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les pathologies chroniques cardiaques et pulmonaires.

2. Autres pathologies chroniques

Parmi les autres pathologies chroniques (**tableau 11**), on retrouve l'insuffisance rénale chronique dans 7 articles, avec des conclusions variables. Dans l'étude de Madueño et al.⁴⁸, la pathologie est considérée comme un facteur de risque avec un odds ratio de 2,42 (1,24-4,71), comme dans celle de Mathers et al.⁴² avec un odds ratio de 1,34 (1,02-1,76). Dans les autres études, on ne retrouve pas de différence significative entre les cas et les témoins, avec des odds ratio allant de 0,66 (0,08-5,61) à 2,03 (0,51-8,00). Au final, la méta-analyse retrouve un odds ratio global significatif de 1,44 (1,16-1,79) (**figure 7**).

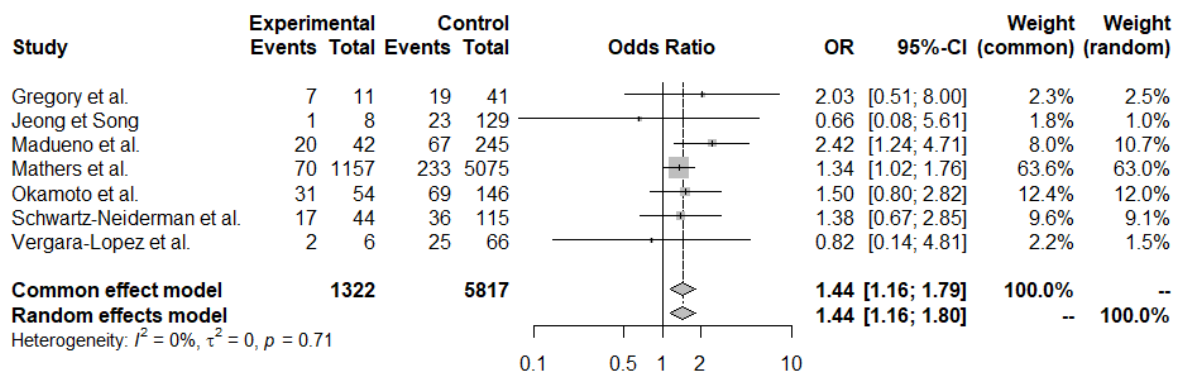


Figure 7 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de la présence d'une insuffisance rénale chronique.

Deux articles donnent l'odds ratio de l'acquisition d'une EPC en fonction de la présence d'une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse. Que ce soit dans l'étude de Jung et al.³⁹ ou celle de Papadimitriou-Olivgeris et al.⁴⁵, on a à chaque fois des odds ratio très élevés mais non significatifs respectivement à 7,00 (0,33-150) et 11,21 (0,61-204,36), qui semblent s'expliquer notamment par le nombre total très réduit de patients concernés.

Concernant le diabète, 9 articles prennent en compte ce facteur de risque. Seul un article obtient un odds ratio significatif, celui de Gregory et al.⁴³, qui retrouve ainsi un odds ratio à 7,67 (1,84-31,97), soit 13 patients sur 26 parmi les cas, et 3 patients sur 26 parmi les témoins. Les auteurs notent que le diabète est retrouvé comme facteur de risque de nombreuses infections nosocomiales dans la littérature, mais que leur étude semble être la première à mentionner cette pathologie pour l'acquisition d'une

EPC. Les autres études ne retrouvent pas d'odds ratio significatif, 6 d'entre eux étant supérieurs à 1 et 2 inférieurs à 1. On retrouve au final dans la méta-analyse un odds ratio global significatif à 1,34 (1,09-1,66) (**figure 8**).

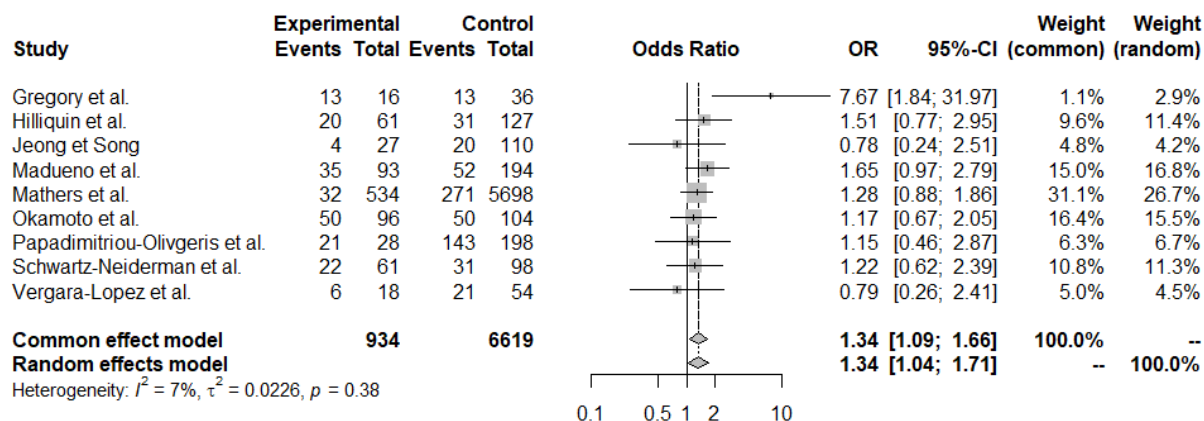


Figure 8 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de la présence d'un diabète.

Pour le fait d'être atteint d'une maladie hépatique, on ne retrouve de différence significative entre cas et témoins dans aucun des 6 articles qui évoquent cette notion. A part une étude où la proportion est supérieure chez les témoins par rapport aux cas, les autres trouvent des odds ratios compris entre 1,14 et 1,52. L'odds ratio global de 1,33 n'est pas significatif (intervalle de confiance à 95% : 0,97-1,83) (**figure 9**).

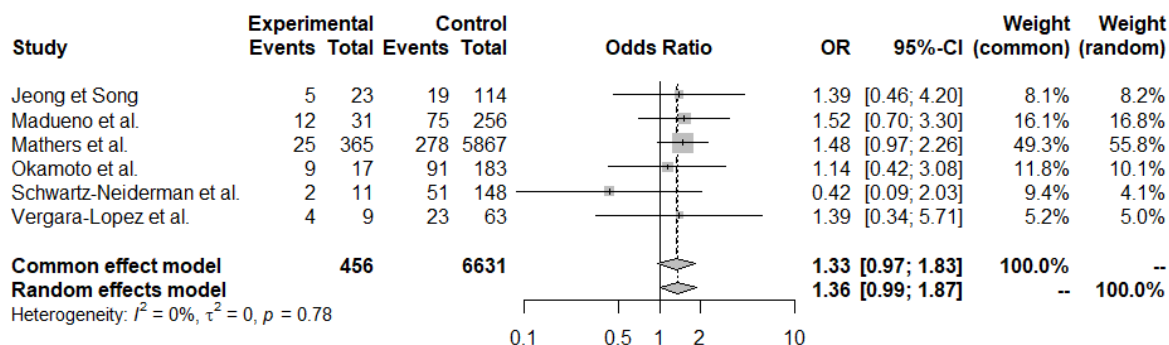


Figure 9 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de la présence d'une pathologie hépatique ou digestive chronique.

Mathers et al.⁴² s'intéressent aux pathologies abdominales complexes, sans préciser ce que cela inclut comme maladies. Ils ne développent cependant pas car bien que l'odds ratio soit de 2,23 (1,59-3,13) en analyse univariée, il n'est pas significatif en multivarié.

La connectivité est évoquée dans l'étude d'Okamoto et al.⁴¹ mais la proportion est la même chez les cas et les témoins (OR = 1,00(0,06-16,21)).

Pour les plaies, 4 études s'intéressent à leur présence en tant que facteur de risque possible. Trois d'entre elles obtiennent un odds ratio significatif et supérieur à 1, comme l'étude de Gregory et al.⁴³ qui rappelle que la littérature mentionne déjà ce type de pathologies comme facteur de risque d'autres infections associées aux soins. Ces 3 études se déroulent à l'échelle d'hôpitaux généraux, là où la quatrième, celle d'Okamoto et al.⁴¹, qui se focalise sur plusieurs Unités de Soins de Longue Durée, obtient une proportion plus importante mais non significative de cas que de témoins

porteurs de plaies. L'étude de Mathers et al.⁴² complète en étudiant également comme variable la durée pendant laquelle le patient est porteur de plaie et retrouve aussi un lien entre cette durée et l'acquisition ou non d'une EPC. Au total, l'odds ratio global pour la relation entre présence d'une plaie et acquisition de la BHR est de 3,69 (0,76-17,88) dans le modèle à effets aléatoires (l'hétérogénéité étant significative) (**figure 10**).

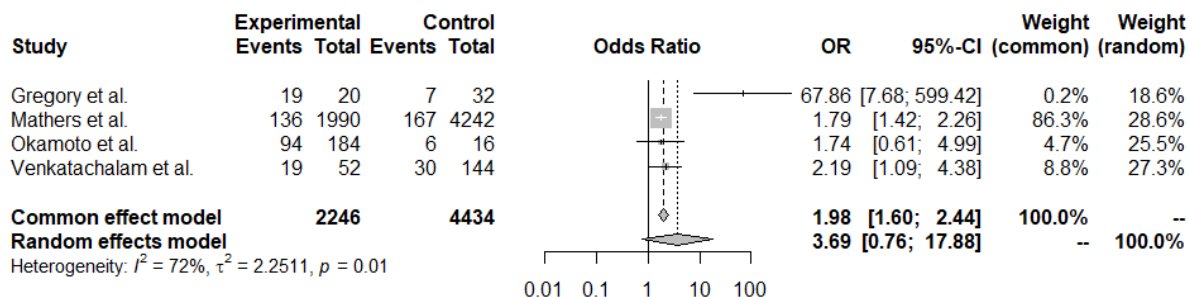


Figure 10 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de la présence d'une plaie.

Les troubles neurologiques sont retrouvés dans 2 articles, et c'est le cas également des maladies cérébrovasculaires et de la démence. Les différences entre cas et témoins dans les articles sont non significatives. L'hémiplégie est aussi retrouvée dans un article mais l'odds ratio est de 1,00 (0,48-2,09).

Pour ce qui est du cancer, la pathologie est retrouvée dans 8 articles. Un seul article trouve un odds ratio significatif mais inférieur à 1, celui de Vergara-López et al.⁴⁷ (OR = 0,13(0,03-0,63)). Dans la même étude sont aussi étudiés différents facteurs en analyse multivariée selon un modèle de régression de Cox où la variable dépendante est le nombre de jours entre l'admission et l'acquisition d'une EPC. Le hazard ratio ajusté pour le cancer est ici non significatif (0,96(0,21-4,30), p-value = 0,96). Les autres études ne retrouvent par contre pas de différence significative entre cas et témoins pour le cancer, que ce soit en tant que facteur de risque ou facteur protecteur. Trois autres études retrouvent un odds ratio inférieur à 1, dont celle de Mathers et al.⁴², qui étudie aussi les facteurs de risque de développement d'une infection due à une EPC par rapport à une colonisation, et trouve que les personnes ayant un cancer ont 4 fois plus de risques de développer une infection lorsqu'ils sont colonisés par ce type de micro-organisme. Deux autres études obtiennent un odds ratio très proche de 1, et 2 autres des valeurs plus élevées (1,71(0,74-3,99) et 2,31(0,65-8,24)). Au total, l'odds ratio global obtenu est de 0,82 (0,62-1,10) donc non significatif bien qu'inférieur à 1 (**figure 11**). Le taux d'hétérogénéité $I^2 = 47\%$ (p-value = 0,07), reflète les différences importantes entre les résultats des études.

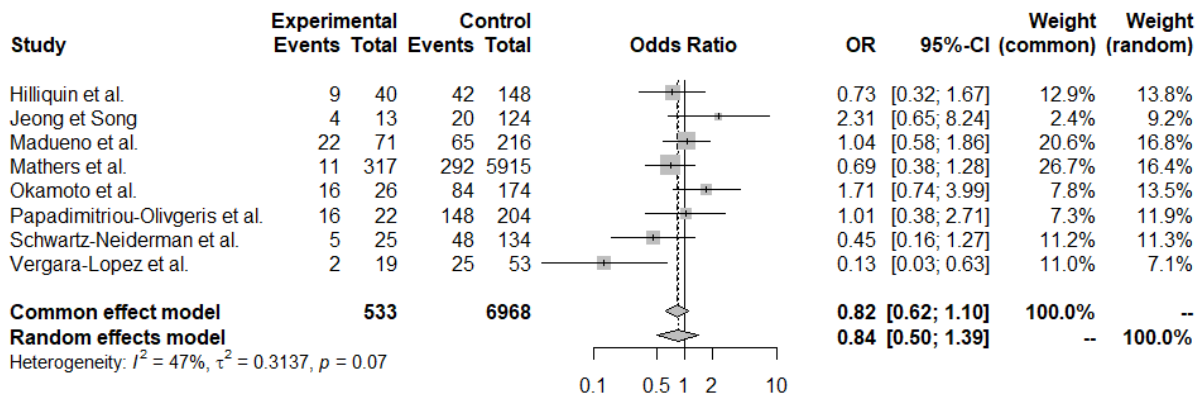


Figure 11 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de la présence d'un cancer.

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) est évoqué dans 2 articles mais ne semble pas influencer sur l'acquisition d'une EPC. L'immunodépression, elle, est retrouvée dans 2 articles. L'étude d'Hilliquin et al.⁴⁰ obtient un odds ratio à 1,06 (0,52-2,19) et celle de Madueño et al.⁴⁸ à 2,19 (0,86-5,60) avec une p-value à 0,10.

Les anomalies de l'arbre urinaire ne sont étudiées que chez Hilliquin et al.⁴⁰ où la proportion de témoins souffrant de cette affection est supérieure à celle des cas (OR = 0,66(0,28-1,56)).

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
Insuffisance rénale chronique	2,03 (0,51-8,00) p = 0,31			0,66 (0,08-5,61) p = 0,702		2,42 (1,24-4,71) p = 0,01	1,34 (1,02-1,76) p = 0,04	1,50 (0,80-2,82) p = 0,20		1,38 (0,67-2,85) p = 0,38		0,82 (0,14-4,81) p = 0,9	7
Maladie rénale terminale dialysée					7,00 (0,33-150) p = 0,23					11,21 (0,61-204,36) p = 0,10			2
Diabète	7,67 (1,84-31,97) p = 0,005	1,51 (0,77-2,95) p = 0,23		0,78 (0,24-2,51) p = 0,681		1,65 (0,97-2,79) p = 0,04	1,28 (0,88-1,86) p = 0,21	1,17 (0,67-2,05) p = 0,57	1,15 (0,46-2,87) p = 0,76	1,22 (0,62-2,39) p = 0,56		0,79 (0,26-2,41) p = 0,74	9
Maladie hépatique ou digestive chronique				1,39 (0,46-4,20) p = 0,561		1,52 (0,70-3,30) p = 0,28	1,48 (0,97-2,26) p = 0,07	1,14 (0,42-3,08) p = 0,80		0,42 (0,09-2,03) p = 0,28		1,39 (0,34-5,71) p = 0,72	6
Pathologie abdominale complexe							2,23 (1,59-3,13) p < 0,001						1

Connectivite							1,00 (0,06– 16,21)					1
							p = 0,99					
Troubles neurologiques		1,26 (0,62– 2,58)							1,10 (0,53– 2,26)			2
		p = 0,52							p = 0,80			
Plaie/Escarre	67,86 (7,68– 599,44)					1,79 (1,42– 2,26)	1,74 (0,61– 4,99)			2,19 (1,09– 4,39)		4
	p < 0,001					p < 0,001	p = 0,30			p = 0,039		
Durée plaie (OR ajusté)						1,27 (1,17– 1,38)						1
						p < 0,001						
Maladie cérébrale ou démence							1,55 (0,87– 2,77)			0,17 (0,01– 2,93)		2
							p = 0,14			p = 0,205		
Hémiplégie							1,00 (0,48– 2,09)					1
							p = 0,99					
Cancer		0,73 (0,32– 1,67)	2,31 (0,65– 8,24)		1,04 (0,58– 1,86)	0,69 (0,38– 1,28)	1,71 (0,74– 3,99)	1,01 (0,38– 2,71)	0,45 (0,16– 1,27)		0,13 (0,03– 0,63)	8
		p = 0,46	p = 0,197		p = 0,89	p = 0,24	p = 0,20	p = 0,99	p = 0,13		p = 0,006	
VIH						1,09 (0,14– 8,17)	1,00 (0,14– 7,24)					2
						p = 0,94	p = 0,99					
Immunodépression		1,06 (0,52– 2,19)			2,19 (0,86– 5,60)							2
		p = 0,87			p = 0,10							
Anomalies de l'arbre urinaire		0,66 (0,28– 1,56)										1
		p = 0,35										

Tableau 11 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les autres pathologies chroniques.

3. Pathologies infectieuses, portage d'autres bactéries avec mécanisme de résistance spécifique, pathogènes particuliers

Deux études s'intéressent aux infections en cours d'hospitalisation (**tableau 12**). Celle d'Hilliquin et al.⁴⁰ s'intéresse aux infections en cours d'hospitalisation sans précision et retrouve un odds ratio à 2,49 (1,22-5,08) significatif. L'article de Jung et al.³⁹ inclut parmi les facteurs de risque étudiés l'endocardite infectieuse avec un odds ratio à 7,33 (0,74-72,64) mais non significatif du fait d'un effectif réduit (15 cas et 12 témoins).

Concernant le portage d'un micro-organisme multi-résistant ou hautement résistant émergent, ou d'un autre pathogène particulier, les 3 articles qui étudient ce critère obtiennent un odds ratio élevé et significatif. L'étude d'Okamoto et al.⁴¹, qui a lieu dans plusieurs Unités de Soins de Longue Durée, ne retrouve aucune différence entre les cas et les témoins, que ce soit pour les Entérocoques Résistants à la Vancomycine (ERV), le *Staphylococcus aureus* résistant à la métiline (SARM), les β -Lactamases à Spectre Étendu, l'*Acinetobacter baumannii* multi-résistant, le *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant et le *Clostridioides difficile*. Au contraire, l'étude de Jeong et Song³⁷, si elle ne retrouve pas de différence non plus pour le *Staphylococcus aureus* résistant à la métiline, obtient un odds ratio significatif de 5,48 (2,16-13,91) pour les entérocoques résistants à la vancomycine, de 3,43 (1,11-10,62) pour l'*Acinetobacter baumannii* multi-résistant, et de 3,17 (1,11-9,08) pour les β -lactamases à spectre étendu. Pour les auteurs de cet article comme pour celui de Schwartz-Neiderman et al.³⁸, si les patients déjà porteurs de micro-organismes multi-résistants sont plus à risque d'acquisition d'EPC, c'est peut-être parce qu'ils souffrent d'une vulnérabilité particulière favorisant la colonisation par ce type de micro-organisme, ou cela tient possiblement à une mauvaise application des précautions standard et complémentaires. Ces derniers émettent l'hypothèse qu'il pourrait être nécessaire d'intervenir sur le microbiote intestinal de ces patients, Jeong et Song remarquant aussi que les Entérocoques Résistants à la Vancomycine sont habituellement localisés au niveau du tractus gastro-intestinal comme les EPC. Ces auteurs citent de plus l'étude de Caballero et al.⁵³ qui montre que ces deux types de micro-organismes n'entrent pas en compétition pour la colonisation et peuvent être tous deux éliminés par la même procédure de transplantation de microbiote fécal.

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
Infection concomitante		2,49 (1,22-5,08) p = 0,01											1
Endocardite infectieuse					7,33 (0,74-72,64) p = 0,09								1
Portage d'un micro-organisme multi-résistant ou hautement résistant émergent				7,21 (2,50-20,79) p < 0,001		7,86 (2,98-20,71) p < 0,001				3,69 (1,72-7,94) p < 0,001			3

Entérocoques résistants à la vancomycine			5,48 (2,16-13,91) p < 0,001							1,37 (0,63-3,00) p = 0,43					2
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline			1,62 (0,31-8,57) p = 0,569							0,91 (0,51-1,65) p = 0,76					2
β-Lactamases à Spectre Étendu			3,17 (1,11-9,08) p = 0,032							0,73 (0,25-2,20) p = 0,58					2
<i>Acinetobacter baumannii</i> multi-résistant			3,43 (1,11-10,62) p = 0,032							1,36 (0,46-4,08) p = 0,58					2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multi-résistant										0,33 (0,03-3,19) p = 0,62					1
<i>Clostridioides difficile</i>										1,43 (0,44-4,67) p = 0,77					1

Tableau 12 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les pathologies infectieuses et le portage d'autres bactéries avec un mécanisme de résistance particulier.

4. Troubles de la continence

Hilliquin et al.⁴⁰ étudient aussi le lien entre incontinenances urinaires et fécales en tant que marqueurs de la dépendance du patient (**tableau 13**). Il n'y a pas de différence significative entre cas et témoins dans cette étude dans les deux cas bien que les odds ratios soient légèrement supérieurs à 1. L'étude d'Okamoto et al.⁴¹ retrouve elle aussi une proportion plus importante chez les cas avec une significativité limite (OR = 1,95(1,00-3,80)) en univarié, mais pas de significativité en multivarié.

En ce qui concerne la diarrhée en cours d'hospitalisation, Hilliquin et al.⁴⁰ n'obtiennent pas de différence entre cas et témoins. Venkatachalam et al.⁴⁴, eux, ont par contre beaucoup plus de cas que de témoins concernés (OR = 8,00(3,91-16,40)). Ils émettent l'hypothèse que cette différence provient d'un contact plus important avec les personnels soignants en cas de diarrhée, mais aussi d'une exposition plus fréquente à certains équipements hospitaliers comme les toilettes partagées.

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
Incontinence urinaire		1,78 (0,86-3,67) p = 0,12											1
Incontinence fécale		1,36 (0,61-3,04) p = 0,45						1,95 (1,00-3,80) p = 0,05					2
Diarrhée pendant la durée d'exposition		0,88 (0,33-2,36) p = 0,80									8,00 (3,91-16,40) p < 0,001		2

Tableau 13 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les troubles de la continence.

E. Caractéristiques du séjour

1. Durée de séjour et d'exposition

Plusieurs études comparent soit la durée d'hospitalisation totale des cas et des témoins, soit la durée d'exposition, c'est-à-dire la durée pendant laquelle le patient a été exposé à un risque de contamination par EPC du fait de la présence d'un patient porteur dans le même service (**tableau 14**).

Pour la durée d'hospitalisation, 3 articles sur 5 retrouvent une différence significative entre cas et témoins, toujours dans le sens d'une durée médiane ou moyenne supérieure pour les cas. Il est à noter que la durée de séjour peut être un critère de choix des témoins. Les 3 articles retrouvant une différence significative dans la durée d'hospitalisation ne prennent pas en compte ce paramètre dans le choix des témoins mais seulement le service (dans le cas où l'étude se déroule dans plusieurs d'entre eux), la date ou période d'admission. Il faut quand même remarquer le fait que l'étude de Gregory et al.⁴³ qui retrouve une différence significative exclut d'emblée pour le choix des témoins les patients dont l'hospitalisation a duré moins de 7 jours, là où, au contraire, les cas incluent tous les patients ayant acquis une EPC au cours de l'épidémie étudiée. Le choix qui a été fait pourrait donc réduire la différence entre cas et témoins.

Parmi les 2 études qui ne retrouvent pas de différence significative pour la durée d'hospitalisation, Okamoto et al.⁴¹ réalisent une association entre cas et témoin par service, date d'admission la plus proche et durée de séjour. Le cas de l'autre article concerné, celui d'Hilliquin et al.⁴⁰ est particulier : les témoins sont sélectionnés en associant à chaque cas un patient indemne d'une colonisation par EPC en termes de durée et de période d'exposition, et de service identique. Malgré cette association par durée d'exposition et non par durée d'hospitalisation, c'est bien la durée d'exposition qui est significativement différente entre cas et témoins : les auteurs estiment que pour un jour d'exposition supplémentaire, le risque de contamination augmente de 3%. Au contraire, la durée d'hospitalisation ne diffère pas entre les deux groupes de patients.

L'étude de Papadimitriou-Olivgeris et al.⁴⁵ ne retrouve pas de différence entre cas et témoins sur la durée d'exposition bien que ce paramètre ne soit pas pris en compte dans le choix des témoins qui ici inclut l'ensemble des patients n'ayant pas été colonisés par une EPC hospitalisés au cours de la période épidémique. L'étude de Schwartz-Neiderman et al.³⁸ binarise cette variable et obtient un odds ratio significatif de 3,34 (1,48-7,54) pour le lien entre acquisition d'une EPC et durée d'exposition de plus de 3 jours.

Dans les 3 études où ce paramètre est évoqué, la durée d'hospitalisation en réanimation est significativement différente entre cas et témoins. Cela est cohérent avec ce qui est habituellement établi en ce qui concerne les infections associées aux soins, ainsi l'Enquête Nationale de Prévalence (ENP) de 2022⁵⁴ montre une prévalence de patients infectés de 23,17% dans les services de réanimation français largement supérieure à celle des autres types de service. Ainsi, dans l'étude de Vergara-López et al.⁴⁷, les auteurs estiment que la probabilité cumulée d'acquisition d'une EPC est de 18% au bout de 10 jours de réanimation, 56% à 20 jours, 71% à 30 jours et 87% à 50 jours.

L'étude de Mathers et al.⁴² s'intéresse également à la durée d'hospitalisation en service de soins aigus et montre aussi un lien entre acquisition d'une EPC et ce paramètre en analyse univariée, qui est toutefois non significatif (p-value = 0,20) après ajustement sur les autres variables significatives en analyse univariée.

Globalement, les études incluses ici montrent que le risque d'acquisition d'une EPC augmente avec la durée d'hospitalisation, la durée d'exposition et la durée de séjour en réanimation.

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
Mode d'expression des variables quantitatives	Médiane (Min-Max)	Moyenne ± Ecart-type				Moyenne ± Ecart-type	OR ajusté	Médiane (Intervalle inter-quartile)	Moyenne ± Ecart-type	Moyenne ± Ecart-type	Médiane (Min/Max)	Médiane (Intervalle inter-quartile)	
Durée d'hospitalisation totale	30 (7-131) - 10 (8-26) p = 0,01	27,2±19,4-24±23,9 p = 0,39				49±38,8-20±21,1 p < 0,001		16,5(7,5-30,5) - 16,5(7,0-28,0) p = 0,72			28 (4-140) - 22 (5-110) p = 0,009		5
Durée d'exposition		17,8±13 - 13,7±9,3 p = 0,02							9,1±5,4-8,9±4,8 p = 0,770				2
Durée d'exposition supérieure à 3 jours										3,34 (1,48-7,54) p = 0,004			1
Durée d'hospitalisation en réanimation	9 (0-95) - 0 (0-14) p = 0,04								25,8±19,2 -12,8±6,9 p < 0,001			34 (15,5-51,7) - 5 (2-8,5) p < 0,001	3
Durée d'hospitalisation en service de soins aigus							1,03 (1,03-1,04) p < 0,001						1

Tableau 14 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant la durée de séjour et d'exposition.

2. Pression de colonisation

La pression de colonisation est prise en compte dans différentes études (**tableau 15**), cependant son mode de calcul diffère. Ainsi, l'étude d'Okamoto et al.⁴¹ la définit comme le ratio entre le nombre de patients positifs à une EPC et le nombre de patients total dans l'unité, à la date du dernier prélèvement négatif pour un cas, et à la même date pour le patient témoin associé. La première étude conclut à une augmentation du risque d'acquisition de 2% à chaque augmentation d'1% de la pression de colonisation. Les auteurs classent les cas et les témoins en fonction de leur pression de colonisation, en 5 groupes par tranche de 20%, de 0 à 100%. Ils constatent que l'odds ratio pour l'acquisition d'une EPC en fonction de la pression de colonisation augmente

avec celle-ci. Bien que la relation soit globalement linéaire, on constate que l'odds ratio le plus élevé est celui des patients ayant subi une pression de colonisation entre 40 et 60% (**figure 12**). Les auteurs n'expliquent cependant pas cette particularité.

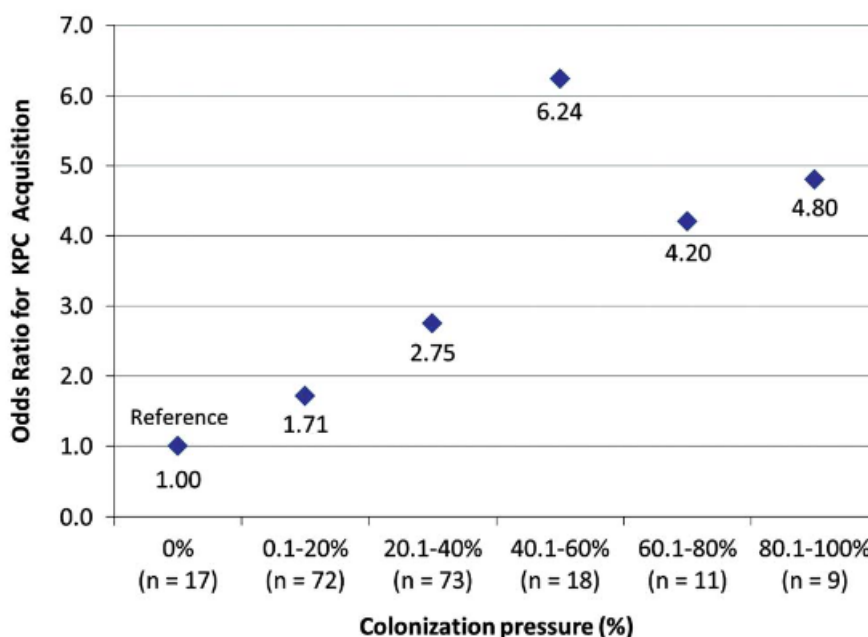


Figure 12 Odds Ratio pour l'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de la pression de colonisation subie. Figure issue de Okamoto K., Lin M.Y., Haverkate M. et al. Modifiable Risk Factors for the Spread of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Among Long-Term Acute-Care Hospital Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* Juin 2017 ;38(6) :670-7.

Dans le cas de l'étude de Vergara-López et al.⁴⁷, la pression de colonisation est calculée de manière identique de façon journalière, mais pour un patient donné, c'est la valeur médiane qui est prise en compte, soit sur la période allant de l'admission à l'acquisition pour les cas, soit sur l'ensemble du séjour pour les témoins. Les auteurs ne concluent pas à une différence entre cas et témoins et nous ne disposons pas des données individuelles pour recalculer la pression de colonisation à la manière d'Okamoto et al.⁴¹. Pour eux, comme nous avons pu le voir précédemment, plus que la pression de colonisation, c'est la durée d'exposition qui est à prendre en compte.

L'étude de Mathers et al.⁴², qui se déroule à l'échelle d'un établissement entier, fournit les pressions de colonisation dans différents types de services sans fournir leur mode de calcul. Ils retrouvent une différence significative entre cas et témoins uniquement pour les deux types de services de réanimation de leur établissement (réanimation chirurgicale, traumatologique et des grands brûlés et réanimation médicale), mais pas pour les Unités de Soins de Longue Durée ou les autres unités. Si l'on met en relation ces résultats avec l'odds ratio ajusté pour l'acquisition d'une EPC en fonction des différents services, on remarque que le risque d'acquisition est le plus élevé en service de réanimation chirurgicale, traumatologique et des grands brûlés (OR = 2,44(1,79-3,32)) en comparaison aux services classiques, mais est moins élevé et non significatif en réanimation médicale (OR = 1,31(0,83-2,07)), là où il est significatif en Unité de Soins de Longue Durée (OR = 1,42(1,04-1,93)). En analyse multivariée, le risque d'acquisition dans ce type de service est même celui le plus élevé (OR = 1,70(0,69-4,21)), même si non significatif, alors qu'en réanimation médicale, il y a moins de

risques d'acquérir une EPC que dans les services classiques (OR = 0,61(0,32-1,18) non significatif). Pour les auteurs, à part dans le cas du service de réanimation chirurgicale, traumatologique et des grands brûlés, la pression de colonisation serait un facteur protecteur lié aux modifications des stratégies de surveillance en fonction du contexte épidémique.

L'étude de Papadimitriou-Olivgeris et al.⁴⁵, qui se déroule dans un service de réanimation, prend elle en compte comme paramètres le nombre de patients colonisés dans l'unité, à proximité ou non. Que la proximité des patients colonisés soit prise en compte ou non, le nombre de patients colonisés est significativement supérieur lors du séjour des cas par rapport à celui des témoins.

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
Mode d'expression des variables quantitatives							OR ajusté	Médiane (Min-Max)	Moyenne ± Ecart-type			Médiane (Intervalle interquartile)	
Pression de colonisation								26,8(0,0-96,2)-19,7(0,0-86,6) p = 0,005				25(17-43)-24 (12-31) p = 0,18	2
Pression de colonisation Réanimation chirurgicale traumatologique et des grands brûlés							1,04 (1,03-1,05) p < 0,001						1
Pression de colonisation Réanimation médicale							1,02 (1,00-1,04) p = 0,03						1
Pression de colonisation USLD							1,00 (0,99-1,00) p = 0,22						1
Pression de colonisation autres unités							0,99 (0,98-1,00) p = 0,06						1
Nombre de patients positifs par jour dans les lits à proximité									0,9±0,5-0,3±0,5 p < 0,001				1
Nombre de patients positifs par jour dans l'unité									4,7±1,9-3,5±3,9 p < 0,001				1

Tableau 15 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant la pression de colonisation.

3. Contact avec les patients colonisés

Pour continuer sur le lien entre acquisition et contact avec les patients colonisés (**tableau 16**), Hilliquin et al.⁴⁰ s'intéressent à la proximité géographique avec le cas index, définie comme le fait d'occuper une chambre adjacente ou en face de celui-ci. La différence entre cas et témoins est ici significative et les auteurs émettent l'hypothèse que cela puisse être lié soit à la possibilité d'une prise en charge par les mêmes personnels soignants soit à une transmission liée à un réservoir environnemental.

L'étude de Ho et al.⁴⁶ prend justement en compte le fait d'être pris en charge par la même équipe médicale. La particularité ici est le lieu d'étude qui correspond à une unité où différentes équipes médicales exercent, ainsi qu'au nombre réduit de cas (quatre), comparé à 52 patients contacts. Ici, 3 cas et 13 témoins sont pris en charge par la même équipe, ce qui permet d'obtenir un odds ratio de 9,00 (0,86-94,24) pour ce paramètre, mais non significatif du fait de l'effectif réduit. Comme dans l'étude précédente, les auteurs restent mesurés et rappellent que la transmission par les équipes infirmières ou la contamination environnementale est possible.

L'étude de Schwartz-Neiderman et al.³⁸ prend en compte le fait de partager la même chambre que le patient index mais ne retrouve pas de différence significative entre cas (43,4% des patients étant concernés) et témoins (32,1%). Au contraire, l'étude de Venkatachalam et al.⁴⁴ montre un odds ratio de 11,97 (5,17-25,26) pour le fait de partager une chambre avec un cas, en précisant que les chambres peuvent accueillir jusqu'à 5 patients à la fois. Dans leur cas, à l'aide d'une analyse de Kaplan-Meier, les auteurs concluent à un impact plus important dans le risque d'acquisition d'une EPC que la durée d'exposition à un patient contact : au bout de 40 jours d'exposition, 80% des patients étant dans la même chambre qu'un patient porteur acquièrent une EPC contre 50% pour les autres. Par contre, ils ne retrouvent pas de lien entre l'acquisition et le fait d'occuper une chambre commune indépendamment du statut des autres occupants.

Dans l'étude de Papadimitriou-Olivgeris et al.⁴⁵, le changement de lit en cours d'hospitalisation n'est pas associé à un risque augmenté d'acquisition d'une EPC. Cette étude et celle de Venkatachalam et al.⁴⁴ observent aussi une différence significative pour le fait d'occuper un lit ayant été précédemment dévolu à un patient colonisé. L'article grec obtient ainsi un odds ratio de 14,91 (6,58-33,75) pour ce paramètre, qui prend ici en compte uniquement le statut du tout dernier occupant du lit. Dans le cas de l'étude singapourienne, c'est l'occupation du même lit par un patient porteur dans les 90 derniers jours qui est considérée. Ici, une part significativement plus importante de patients ayant acquis une EPC en cours d'hospitalisation que de témoins sont concernés par cette situation (OR = 2,37(1,01-5,54)). La même publication s'intéresse aussi au fait d'occuper une chambre ayant accueilli un patient porteur dans les 90 derniers jours et retrouve également une différence significative (OR = 5,51(2,74-11,10)). Au-delà de l'étude cas-témoins qui nous intéresse et qui se consacre à une épidémie ayant eu lieu fin 2020, les auteurs décrivent aussi d'autres épidémies ayant eu lieu dans leur établissement hospitalier dans les années précédentes. Pour eux, ces épidémies se sont produites du fait d'un réservoir environnemental et pour étayer cette hypothèse, ils rappellent que des prélèvements environnementaux (meubles dans les chambres, siphons de lavabos, drains de douche, toilettes) sont revenus positifs aux mêmes micro-organismes que ceux responsables des différentes épidémies d'après les résultats des analyses en électrophorèse sur gel en champ pulsé ou en séquençage de génome complet. De plus, les modifications des protocoles de désinfection environnementale avec nettoyage des chambres des patients contaminés avec de l'hypochlorite de sodium à 1000 ppm puis stérilisation par ultraviolets ou vaporisation de peroxyde d'hydrogène ont permis l'arrêt de l'épidémie. Également, la propagation de l'épidémie d'EPC au

cours de l'année 2020 n'a pas semblé être modifiée par l'apparition du COVID-19 et notamment les modifications des protocoles de prévention du risque infectieux. Une partie des auteurs a d'ailleurs mené une autre étude⁵⁵ dans le même établissement montrant que le taux d'acquisition d'EPC dans l'établissement n'a pas changé au cours de la pandémie (10,2 cas pour 1000 journées d'hospitalisation entre janvier et août 2020 contre 11,2 entre janvier 2018 et janvier 2020).

Concernant l'impact de l'usage des installations sanitaires en hospitalisation, l'étude d'Hilliquin et al.⁴⁰ ne retrouve pas de différences entre cas et témoins pour l'utilisation de toilettes partagées. L'étude de Jung et al.³⁹ se centre sur l'importance de l'eau en milieu hospitalier dans les épidémies d'EPC. Au cours de l'épidémie étudiée dans les unités de cardiologie (hospitalisation classique et unité de soins intensifs), chaque patient se voit distribuer en fin d'hospitalisation un questionnaire concernant les installations sanitaires qu'il a utilisées pendant son séjour. Parmi toutes les questions posées, deux différences significatives sont retrouvées entre cas et témoins : l'usage du lavabo de la chambre individuelle du patient pour le lavage des dents et pour le lavage du visage. Il est à noter néanmoins que les effectifs sont faibles selon les questions du sondage : ici, 10 cas sur 12 et 3 témoins sur 10 ont utilisé le lavabo de leur chambre pour l'hygiène bucco-dentaire et 8 cas sur 10 contre 3 témoins sur 10 l'ont utilisé pour laver leur visage. Par contre, il n'y a pas de différence entre cas et témoins pour l'usage du lavabo de leur chambre sans précision, ou spécifiquement pour le lavage des mains. Pour le reste, il n'y a pas non plus de différence entre cas et témoins sur le fait d'utiliser les toilettes ou la douche de la salle de bains de sa chambre, sur le fait d'utiliser la salle de douche ou la salle de bains commune du service, ni le lavabo de cette même salle de bains. L'usage des toilettes de cette salle de bains commune obtient cependant un odds ratio non significatif de 11,31 (0,50-256,21) (10 cas sur 10 et 6 témoins sur 9). De nombreux prélèvements environnementaux ont été réalisés par l'équipe de prévention du risque infectieux associé aux soins au cours de l'épidémie (presque 600) et seuls 7 sont revenus positifs : 3 provenant des toilettes de la salle de bains commune, 3 de différents lavabos des salles de bains de chambres individuelles, et 1 de la fontaine à eau commune du service. Il est intéressant de noter qu'on ne retrouve pas de différence significative entre cas et témoins pour l'usage de cette dernière (8 cas sur 15 contre 8 témoins sur 12) alors que l'électrophorèse sur gel en champ pulsé a montré qu'à part pour un patient, le micro-organisme retrouvé dans le prélèvement réalisé sur cette fontaine à eau est le même que celui retrouvé sur les prélèvements positifs chez les patients ayant acquis une EPC au cours de l'épidémie dans le service. L'hypothèse émise par les auteurs pour la contamination de cette fontaine à eau est sa proximité avec le lavabo du service destiné au lavage des mains dans lequel des fluides biologiques sont éliminés, notamment les dialysats. Une contamination de cette installation via émission de gouttelettes d'un liquide contaminé serait possible selon eux. Même si l'on ne retrouve pas de différence significative entre cas et témoins concernant l'usage du lavabo du service destiné au lavage des mains, cette idée est renforcée par le fait que le retrait de la fontaine à eau, remplacée par la distribution de bouteilles d'eau, ainsi que la désinfection à la javel du siphon du lavabo destiné au lavage des mains, puis le remplacement de l'ensemble des siphons de lavabos du service, ont été suivis par l'arrêt de l'épidémie.

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
Proximité géographique cas index		2,86 (1,17-6,99) p = 0,02											1
Même équipe soignante			9,00 (0,86-94,24) p = 0,07										1
Chambre partagée avec le patient index										1,62 (0,82-3,20) p = 0,16	11,97 (5,17-25,26) p < 0,001		2
Chambre commune											0,78 (0,26-2,34) p = 0,770		1
Changement de lit									2,03 (0,95-4,32) p = 0,084				1
Précédent patient dans le même lit colonisé									14,91 (6,58-33,75) p < 0,001		2,37 (1,01-5,54) p = 0,055		2
Chambre précédemment occupée par patient porteur											5,51 (2,74-11,10) p < 0,001		1
Toilettes ou douche partagées		0,68 (0,27-1,68) p = 0,40											1
Usage lavabo destiné au lavage des mains					0,43 (0,08-2,37) p = 0,42								1
Usage salle de bain chambre					0,17 (0,01-3,68) p = 0,25								1
Usage lavabo salle de bains chambre					3,95 (0,14-108,10) p = 0,46								1
Usage lavabo salle de bains chambre pour lavage des mains					7,35 (0,31-173,14) p = 0,19								1
Usage lavabo salle de bains chambre pour lavage des dents					11,67 (1,53-89,12) p = 0,03								1
Usage lavabo salle de bains chambre pour lavage du visage					9,33 (1,19-72,99) p = 0,03								1
Vomissement dans le lavabo de la salle de bains de la chambre					3,00 (0,11-82,40) p > 0,99								1

Usage toilettes salle de bains chambre				1,19 (0,02- 65,32) $p > 0,99$							1
Douche dans salle de bains chambre				2,74 (0,10- 74,88) $p > 0,99$							1
Usage salle de bains commune service				0,75 (0,14- 4,14) $p > 0,99$							1
Usage toilettes salle de bains commune service				11,31 (0,50- 256,21) $p = 0,09$							1
Usage lavabo salle de bains commune service				0,22 (0,02- 3,22) $p = 0,52$							1
Usage salle de douche commune service				0,61 (0,09- 4,14) $p > 0,99$							1
Usage fontaine à eau commune service				0,57 (0,12- 2,75) $p = 0,70$							1

Tableau 16 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant le contact avec les patients colonisés.

4. Services fréquentés et causes d'hospitalisation

Différents articles de notre revue abordent le sujet du déroulement du séjour du patient et le type de service fréquenté (**tableau 17**). L'étude de Venkatachalam et al.⁴⁴ s'intéresse au fait d'être hospitalisé en service général mais il n'y a pas de différence entre cas et témoins, ce qui est le cas également dans l'article pour le fait d'être hospitalisé en réanimation, comme le retrouve également la publication de Mathers et al.⁴² et celle de Madueño et al.⁴⁸. Par contre, le fait d'être admis en service d'hématologie, oncologie et médecine rénale semble être associé au fait d'acquérir une EPC (OR = 2,75(1,30-5,83)). L'admission en réanimation ne semble elle pas y être liée, ce qui est le cas aussi pour l'étude d'Hilliquin et al.⁴⁰. Cette publication évoque aussi l'admission en médecine et en chirurgie pour lesquelles il n'y a pas non plus de différences. Vergara-López et al.⁴⁷ ne retrouvent pas non plus d'écart entre cas et témoins pour le type de service d'admission. Comme on l'a vu précédemment, Mathers et al.⁴² constatent une relation entre acquisition d'EPC et séjour en service de réanimation chirurgicale, traumatologique et des grands brûlés, mais aussi avec le séjour en Unité de Soins de Longue Durée par rapport à un service général. Madueño et al.⁴⁸ ne trouvent pas de lien avec un séjour en service de médecine ou de chirurgie.

Hilliquin et al.⁴⁰ s'intéressent au motif d'hospitalisation classé en 4 catégories de causes : infectieuses, métaboliques, neurologiques ou autres. Si l'on remarque que les cas sont hospitalisés en proportion plus importante que les témoins pour une cause infectieuse et moins pour une cause métabolique, il n'y a cependant aucune différence significative pour les quatre motifs d'hospitalisation.

Concernant les transferts, l'étude de Gregory et al.⁴³ retrouve plus de cas que de témoins ayant été transférés en cours d'hospitalisation. Tout en rappelant qu'une

corrélation entre transferts entre unités et infections associées aux soins a déjà été décrite dans la littérature comme dans l'étude d'Eveillard et al.⁵⁶ qui explore l'association entre transferts inter ou intra-hospitaliers et acquisition d'une infection nosocomiale, cet article conclut que le transfert est à la fois un marqueur du risque d'infection nosocomiale dans le sens où les patients concernés possèdent plus de paramètres considérés habituellement comme facteurs de risque d'infections nosocomiales, mais aussi un facteur de risque en lui-même puisque dans une analyse multivariée incluant le transfert intra-hospitalier uniquement et ces facteurs de risque, l'odds ratio pour le transfert intra-hospitalier reste significativement supérieur à 1. Cette étude comme celle de Gregory et al.⁴³ émettent toutes deux plusieurs hypothèses analogues sur l'implication de cet événement comme l'impact de la prise en charge par plusieurs équipes soignantes et l'exposition à plusieurs écologies, ou l'éventualité que les conditions du transfert soient accompagnées d'une diminution de la qualité des pratiques en hygiène hospitalière des personnels soignants notamment manuelle qui pourrait entraîner un risque accru d'infections nosocomiales. L'article de Madueño et al.⁴⁸ montre aussi une relation entre le nombre de transferts intra-hospitaliers au cours du séjour et l'acquisition d'une EPC. Cependant, plusieurs études s'intéressent au fait de provenir d'une autre institution ou d'une Unité de Soins de Longue Durée extérieure à l'hôpital et aucune ne retrouve de différence significative entre cas et témoins. L'odds ratio global est de 1,44 (0,95-2,19) mais est non significatif (**figure 13**).

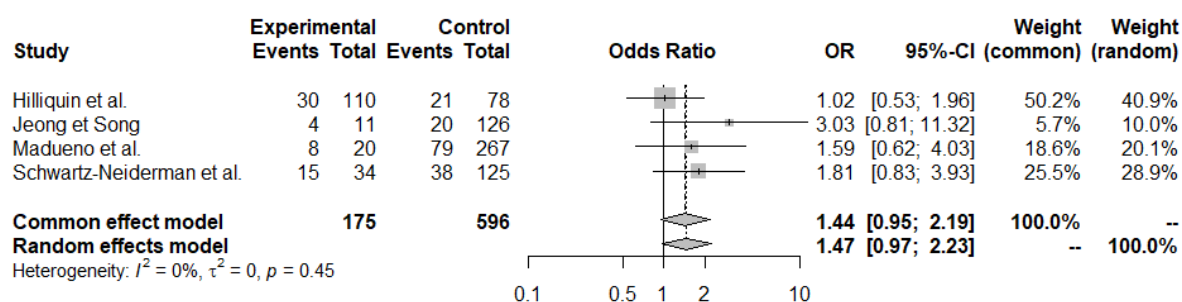


Figure 13 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction du transfert en provenance d'une institution.

Chez Hilliquin et al.⁴⁰, il n'y a pas non plus de relation entre acquisition d'une EPC et provenance du domicile ou d'une maison de retraite.

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
Service général											0,78 (0,33-1,84) p = 0,57		1
Séjour en Médecine						0,96 (0,58-1,59) p = 0,59							1

Admission en Médecine		0,85 (0,39-1,88) p = 0,69								1,16 (0,40-3,33) p = 0,79	2
Admission en service d'hématologie / oncologie / médecine rénale										2,75 (1,30-5,83) p = 0,011	1
Séjour en réanimation					0,62 (0,22-1,72) p = 0,35	1,07 (0,68-1,67) p = 0,77				1,00 (0,20-5,12) p = 1,00	3
Admission en réanimation		1,24 (0,41-3,78) p = 0,70								0,72 (0,32-1,63) p = 0,554	2
Admission en Chirurgie		1,08 (0,40-2,97) p = 0,87								0,79 (0,26-2,41) p = 0,67	2
Admission aux Urgences										1,31 (0,50-3,47) p = 0,58	1
Séjour en USLD						1,42 (1,04-1,93) p = 0,03					1
Séjour en Chirurgie					1,19 (0,72-1,97) p = 0,50						1
Séjour en service de réanimation chirurgicale, traumatologique et des grands brûlés						2,44 (1,79-3,32) p < 0,001					1
Hospitalisation cause infectieuse		1,95 (0,95-3,87) p = 0,054									1
Hospitalisation cause métabolique		0,18 (0,02-1,37) p = 0,10									1
Hospitalisation cause trouble neurologique		1,29 (0,49-3,38) p = 0,60									1
Hospitalisation autre cause qu'infectieuse / métabolique / neurologique		0,70 (0,37-1,63) p = 0,28									1

Transfert entre unités	4,55 (1,37-15,08) p = 0,01										1
Nombre de transferts entre unités (Moyenne ± Ecart-type)					2±1,8-1±1,6 p < 0,001						1
Transfert d'une unité de soins de longue durée ou d'un hôpital		1,02 (0,53-1,96) p = 0,96	3,03 (0,81-11,32) p = 0,09	1,59 (0,62-4,03) p = 0,23			1,81 (0,83-3,93) p = 0,14				4
Provenance du domicile		0,93 (0,47-1,83) p = 0,83									1
Provenance d'une maison de retraite		1,21 (0,36-4,12) p = 0,76									1
Sortie d'hospitalisation				1,23 (0,58-2,60) p = 0,59							1

Tableau 17 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les services fréquentés et les causes d'hospitalisation.

F. Procédures invasives et dispositifs invasifs

1. Définitions et généralités

Dans cette partie, nous allons nous intéresser aux procédures et dispositifs invasifs. Si les dispositifs invasifs bénéficient d'une définition claire, à savoir « tout dispositif qui pénètre en totalité ou en partie à l'intérieur du corps, soit par un orifice du corps, soit à travers la surface du corps », offerte par le Règlement Européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux du 5 avril 2017⁵⁷, les procédures invasives n'ont pas de définition réglementaire permettant de les délimiter. Pour pallier à cela, nous utiliserons la définition fournie par Cousins S., Blencowe N.S., Blazeby J.M., publiée dans le British Medical Journal et basée sur une analyse de presque 4000 publications de la littérature comportant des procédures invasives. Celle-ci est la suivante : « An invasive procedure is one where purposeful/deliberate access to the body is gained via an incision, percutaneous puncture, where instrumentation is used in addition to the puncture needle, or instrumentation via a natural orifice. It begins when entry to the body is gained and ends when the instrument is removed, and/or the skin is closed. Invasive procedures are performed by trained healthcare professionals using instruments, which include, but are not limited to, endoscopes, catheters, scalpels, scissors, devices and tubes. » (« Une procédure invasive est une procédure au cours de laquelle un accès volontaire ou délibéré à l'organisme est obtenu par une incision, une ponction percutanée, où une instrumentation est utilisée en plus d'une aiguille de ponction, ou une instrumentation est utilisée à travers un orifice naturel. Elle commence lorsque l'accès à l'organisme est obtenu et se termine lorsque l'instrument est retiré, et/ou la peau refermée. Les procédures invasives sont réalisées par des professionnels de santé entraînés à l'aide d'instruments qui incluent, mais n'y sont pas limités, des endoscopes, des cathéters, des scalpels, des ciseaux, des dispositifs ou des sondes »)⁵⁸.

Deux études évoquent les procédures invasives de manière générale (**tableau 18**). Si l'étude de Gregory et al.⁴³ ne retrouve pas de différence dans la proportion de cas et de témoins, celle d'Hilliquin et al.⁴⁰ obtient un odds ratio de 2,53 (1,22-5,25) significatif pour le fait de subir une procédure invasive au cours de l'hospitalisation, mais aussi un odds ratio significatif de 1,52 (1,05-2,19) sur le nombre de procédures invasives subies. Ainsi selon cet article, non seulement la procédure invasive représente un risque d'acquisition d'EPC, mais ce risque augmente à chaque nouvelle occurrence au cours de l'hospitalisation. Papadimitriou-Olivgeris et al.⁴⁵, eux, étudient le nombre de cathéters invasifs à l'admission ainsi qu'au bout de 3 jours d'hospitalisation, en ne comptant pas la ventilation mécanique, les voies centrales et artérielles et le sondage urinaire qui sont mis en place chez chaque patient. Ils obtiennent un nombre en moyenne significativement supérieur chez les cas par rapport aux témoins que ce soit à l'admission ou 3 jours après, mais cela ne reste significatif en analyse multivariée que dans ce dernier cas.

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
Procédure invasive	1,00 (0,33–3,06) p = 1,00	2,53 (1,22–5,25) p = 0,01											2
Nombre de procédures invasives		1,52 (1,05–2,19) p = 0,025											1
Nombre de cathéters invasifs à l'admission (Moyenne ± Ecart-type)									1,2±1,3 - 0,7±1 p = 0,005				1
Nombre de cathéters invasifs insérés après le 3 ^{ème} jour de séjour en soins intensifs (Moyenne ± Ecart-type)									0,5±0,8 - 0,1±0,3 p < 0,001				1

Tableau 18 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les procédures invasives.

2. Sphère respiratoire

Parmi les procédures et dispositifs invasifs au niveau respiratoire (**tableau 19**), la ventilation mécanique est retrouvée dans 5 articles, 4 d'entre eux retrouvant une différence significative entre cas et témoins, là où le dernier (Venkatachalam et al.⁴⁴) obtient une proportion égale de patients concernés dans les deux groupes. Schwartz-Neiderman et al.³⁸ émettent l'hypothèse que la ventilation mécanique puisse être un facteur de risque de colonisation par EPC du fait qu'elle implique plus de contacts avec le personnel soignant qui peut jouer le rôle de vecteur de transmission, mais aussi l'idée que, plus qu'un facteur de risque, ce serait un marqueur de la sévérité de l'état du patient. Au total, on retrouve un odds ratio global de 3,52 (2,33-5,31) avec une hétérogénéité de 57% (p-value = 0,06) (**figure 14**). L'étude de Mathers et al.⁴² renforce l'idée de l'influence de la ventilation mécanique puisqu'elle retrouve un odds ratio ajusté de 1,04 (1,03-1,05) significatif pour le lien entre acquisition d'une EPC et la durée (en jours) de cette procédure invasive.

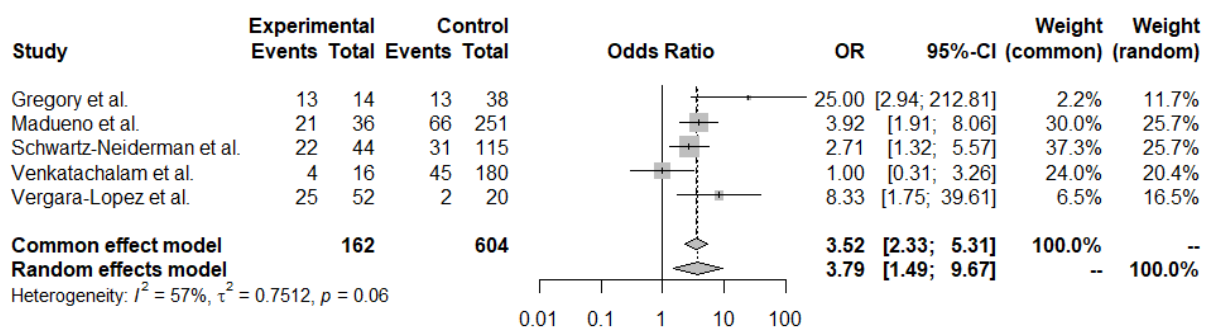


Figure 14 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de l'utilisation d'une ventilation mécanique en cours d'hospitalisation.

La trachéotomie est aussi retrouvée dans 3 articles dont 2 trouvent une différence significative entre cas et témoins. L'étude de Jeong et Song³⁷ étudie aussi la bronchoscopie dont l'odds ratio de 2,77 (1,12-6,82) est significatif. Les deux auteurs rappellent que d'autres publications ont montré que des procédures de désinfection

inappropriées des dispositifs utilisés pour l'exploration des bronches étaient associées avec des cas d'acquisition d'EPC.

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
Ventilation mécanique	25,00 (2,94-212,82) p = 0,003					3,92 (1,91-8,06) p < 0,001				2,71 (1,32-5,57) p = 0,007	1,00 (0,31-3,26) p = 1,000	8,33 (1,75-39,61) p = 0,001	5
Durée ventilation mécanique (OR ajusté)							1,04 (1,03-1,05) p < 0,001						1
Trachéotomie								1,33 (0,76-2,32) p = 0,32	2,35 (1,29-4,28) p = 0,007			31,27 (6,24-156,81) p < 0,001	3
Bronchoscopie			2,77 (1,12-6,82) p = 0,027										1

Tableau 19 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les procédures invasives de la sphère respiratoire.

3. Sphère digestive

Si l'on poursuit avec les procédures invasives au niveau digestif (**tableau 20**), on constate que l'endoscopie est étudiée dans 2 articles. Celui de Mathers et al.⁴² retrouve une différence significative en univarié qui ne l'est plus ensuite dans le modèle multivarié, tandis que celui de Jeong et Song³⁷ obtient un odds ratio de 2,69 (0,96-7,57) non significatif mais avec une p-value faible (0,061).

Pour la nutrition entérale, Mathers et al.⁴² obtiennent une proportion plus importante de cas que de témoins concernés et un odds ratio ajusté significatif pour le lien entre acquisition d'une EPC et durée de la nutrition entérale, mais cependant ces deux paramètres sont non significatifs en analyse multivariée. Les 2 autres publications évoquant cette procédure retrouvent une proportion de cas concernés supérieure aux témoins pour l'une (Papadimitriou-Olivgeris et al.⁴⁵) et inférieure pour l'autre (Vergara-López et al.⁴⁷).

La nutrition parentérale est, elle, retrouvée dans 3 articles dont celui de Papadimitriou-Olivgeris et al.⁴⁵ qui retrouve une différence significative entre cas et témoins (OR = 2,65(1,40-5,00)), alors que celui de Vergara-López et al.⁴⁷ obtient un odds ratio de 0,18 (0,02-1,51) non significatif. Gregory et al.⁴³, eux, se focalisent sur la nutrition parentérale totale mais ne constatent pas non plus de différence significative entre cas et témoins.

Concernant l'utilisation d'une sonde gastrique ou nasogastrique, les résultats des 5 articles mentionnant ce paramètre sont très hétérogènes, comme l'indique le I² de notre méta-analyse égal à 70%. Là où Gregory et al.⁴³ retrouvent 12 cas sur 26 et 3 témoins sur 26 ayant nécessité l'utilisation de ce type de dispositif invasif (OR =

8,94(2,14-37,34)), Hilliquin et al.⁴⁰ ainsi qu'Okamoto et al.⁴¹ obtiennent des odds ratios inférieurs à 1 et non significatifs, tandis qu'ils sont également non significatifs et supérieurs à 1 chez Venkatachalam et al.⁴⁴ et Vergara-López et al.⁴⁷. On ne peut cependant distinguer dans la première étude de différences dans son déroulement par rapport aux autres, que ce soit en termes de lieu ou de sélection des témoins. Au total, l'odds ratio issu de la méta-analyse à effets aléatoires est de 1,35 (0,49-3,73) (**figure 15**).

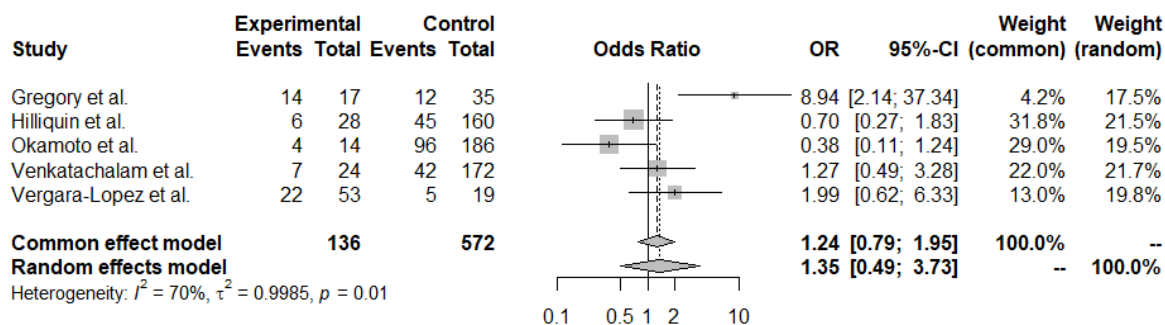


Figure 15 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de l'utilisation d'une sonde nasogastrique.

L'étude de Papadimitriou-Olivgeris et al.⁴⁵ constate aussi une différence entre cas et témoins sur l'usage d'un cathéter abdominal et/ou d'une colostomie, tandis que l'étude d'Okamoto et al.⁴¹ obtient aussi un odds ratio significatif concernant l'utilisation de la gastrostomie percutanée endoscopique mais pas pour l'usage d'une sonde rectale.

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure	
Endoscopie				2,69 (0,96-7,57) $p = 0,061$			1,91 (1,47-2,49) $p < 0,001$							2
Nutrition entérale							1,84 (1,45-2,33) $p < 0,001$		1,48 (0,78-2,78) $p = 0,321$			0,70 (0,20-2,52) $p = 0,76$		3
Durée Nutrition entérale (OR ajusté)							1,03 (1,02-1,04) $p < 0,001$							1
Nutrition parentérale									2,65 (1,40-5,00) $p = 0,003$			0,18 (0,02-1,51) $p = 0,14$		2
Nutrition parentérale totale	1,76 (0,52-5,97) $p = 0,36$													1
Sonde gastrique ou nasogastrique	8,94 (2,14-37,34) $p = 0,003$	0,70 (0,27-1,83) $p = 0,46$						0,38 (0,11-1,24) $p = 0,10$			1,27 (0,49-3,38) $p = 0,619$	1,99 (0,62-6,33) $p = 0,10$		5
Gastrostomie percutanée endoscopique								1,78 (1,01-3,13) $p = 0,05$						1

Cathéter abdominal et/ou colostomie								3,80 (1,43-10,13)					1
Sonde rectale							2,58 (0,49-13,62)						1
							p = 0,45						

Tableau 20 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les procédures invasives de la sphère digestive.

4. Chirurgie

Pour les procédures chirurgicales (**tableau 21**), 5 articles prennent en compte comme facteur de risque le fait d’avoir subi une chirurgie en hospitalisation ou dans les derniers mois (jusqu’à 90 jours avant l’acquisition d’une EPC ou le début du séjour chez Venkatachalam et al.⁴⁴) et trouvent tous une proportion supérieure de cas que de témoins concernés, mais seuls 2 obtiennent un odds ratio significatif : Gregory et al.⁴³ et Venkatachalam et al.⁴⁴ (respectivement 4,55(1,37-15,08) et 2,71(1,36-5,39)). Au total, on obtient un odds ratio en méta-analyse de 1,82 (1,35-2,45) significatif (**figure 16**).

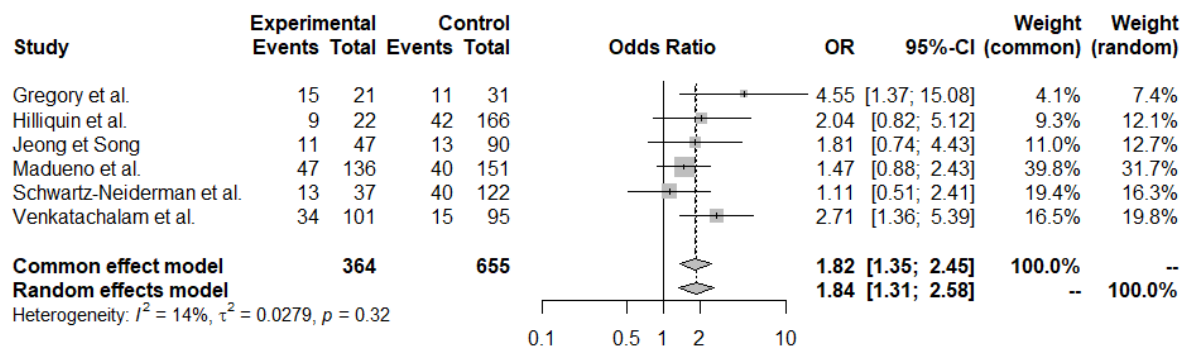


Figure 16 Méta-analyse du risque d’acquisition d’une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction du recours en cours d’hospitalisation ou récent à une chirurgie.

Deux articles s’intéressent plus spécifiquement à la chirurgie gastrointestinale. Si Okamoto et al.⁴¹ ne retrouvent pas de différence entre cas et témoins sur le fait d’avoir subi une chirurgie abdominale avant l’admission, Papadimitriou-Olivgeris et al.⁴⁵ obtiennent eux un odds ratio significatif concernant ce même type d’opération. C’est le cas aussi pour la chirurgie en urgence.

Jung et al.³⁹, dont l’étude se déroule dans les services de cardiologie (classique et réanimation) se focalise aussi sur la chirurgie cardiaque et trouve une proportion similaire entre cas et témoins.

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure	
Chirurgie (sans précision)	4,55 (1,37-15,08) p = 0,01	2,04 (0,82-5,12) p = 0,13		1,81 (0,74-4,43) p = 0,194		1,47 (0,88-2,43) p = 0,09					1,11 (0,51-2,41) p = 0,79	2,71 (1,36-5,39) p = 0,005		6
Chirurgie gastrointestinale								0,70 (0,27-1,83) p = 0,47	2,55 (1,13-5,79) p = 0,022					2
Chirurgie en urgence									1,99 (1,04-3,80) p = 0,044					1
Chirurgie cardiaque					0,93 (0,20-4,37) p > 0,99									1

Tableau 21 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les procédures chirurgicales.

5. Accès vasculaires

Comme le montre le **tableau 22**, la publication de Gregory et al.⁴³ évoque la voie artérielle comme facteur de risque possible mais ne retrouve pas de différence entre cas et témoins. Elle fait partie aussi des 9 articles s'intéressant également à la voie centrale. Si toutes retrouvent une proportion supérieure chez les patients ayant acquis une EPC au cours de leur séjour, seules celles de Madueño et al.⁴⁸ et de Mathers et al.⁴² obtiennent un odds ratio significatif (respectivement 3,11(1,84-5,26) et 2,12(1,67-2,69)). Ces derniers mesurent également le lien entre l'acquisition et le nombre d'accès centraux posés au cours du séjour et retrouvent un impact significatif en univarié mais pas en multivarié. Au total, l'odds ratio retrouvé en méta-analyse pour la pose d'une voie centrale est de 1,98 (1,66-2,36) (**figure 17**).

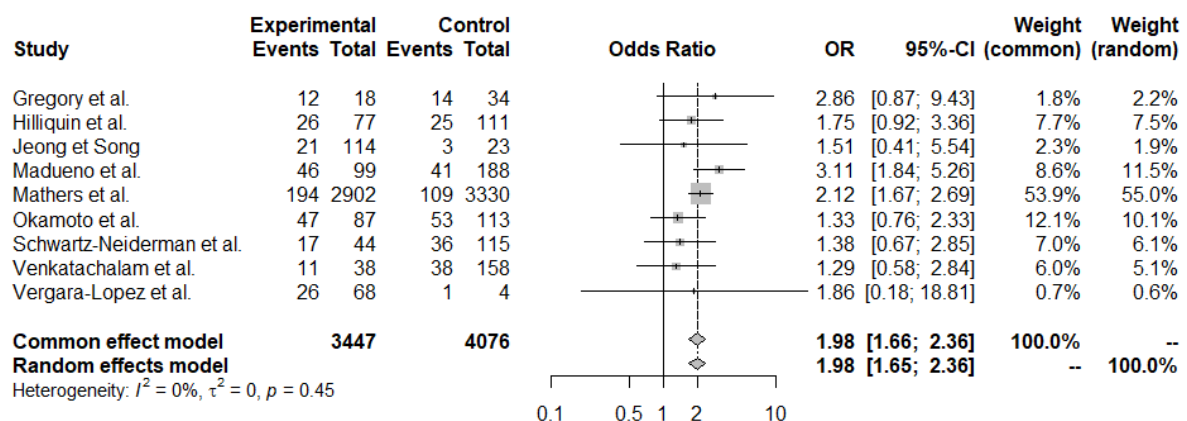


Figure 17 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de la pose d'une voie centrale.

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
Voie artérielle	2,08 (0,18-24,51) p = 0,56												1
Voie centrale	2,86 (0,87-9,43) p = 0,09	1,75 (0,92-3,36) p = 0,09		1,51 (0,41-5,54) p = 0,538		3,11 (1,84-5,26) p < 0,001	2,12 (1,67-2,69) p < 0,001	1,33 (0,76-2,33) p = 0,32		1,38 (0,67-2,85) p = 0,38	1,29 (0,58-2,84) p = 0,536	1,86 (0,18-18,81) p = 0,30	9
Nombre voies centrales (OR ajusté)							1,57 (1,45-1,70) p < 0,001						1

Tableau 22 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les accès vasculaires.

6. Greffes

Concernant les greffes (**tableau 23**), la nécessité d'une transfusion sanguine est évoquée dans 2 articles. Si chez Gregory et al.⁴³ il n'y a pas de différence sur cette procédure entre cas et témoins, Mathers et al.⁴² obtiennent un odds ratio significatif de 2,32 (1,81-2,97) en analyse univariée, ce qui n'est plus le cas en multivarié (1,12(0,81-1,57)), au contraire de l'odds ratio ajusté pour le lien entre acquisition d'EPC et nombre de transfusions. Les auteurs rappellent toutefois que la transfusion sanguine peut être un marqueur de complications chez un patient ayant subi une intervention chirurgicale.

Pour ce qui est de la transplantation, cette procédure, de manière générale, sans précision sur l'organe concerné, est retrouvée dans 3 articles parmi lesquels seul l'article de Mathers et al.⁴² obtient un odds ratio significatif en univarié (2,34(1,15-4,74)). Les auteurs étudient aussi plus particulièrement la transplantation hépatique dont la proportion est également significativement plus importante chez les cas que chez les témoins (2,63(1,57-4,42)), ainsi que la transplantation rénale, qui elle, au contraire, est plus pratiquée chez les témoins de cette étude, mais de manière non significative (0,87(0,21-3,60)).

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
Transfusion sanguine	1,87 (0,62-5,63) p = 0,27						2,32 (1,81-2,97) p < 0,001						2
Nombre transfusions (OR ajusté)							1,25 (1,20-1,30) p < 0,001						1
Transplantation				1,54 (0,46-5,21) p = 0,489			2,34 (1,15-4,74) p = 0,02	3,03 (0,12-75,28) p = 0,50					3
Transplantation hépatique							2,63 (1,57-4,42) p < 0,001						1
Transplantation rénale							0,87 (0,21-3,60) p = 0,85						1

Tableau 23 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant les transfusions et les transplantations.

7. Dialyse

L'hémodialyse durant le séjour est un paramètre retrouvé dans 3 articles (**tableau 24**). Si celui de Gregory et al.⁴³ ne montre pas de différence entre cas et témoins sur la nécessité de recourir à cette procédure, la publication de Venkatachalam et al.⁴⁴ obtient un odds ratio de 5,00 (2,19-11,40). C'est le cas également pour Mathers et al.⁴² pour qui l'hémodialyse est un facteur de risque d'acquisition d'EPC. Les auteurs de cette publication évaluent aussi l'impact du nombre d'hémodialyses au cours du séjour et se rendent compte que, si en univarié, l'odds ratio est significatif et supérieur à 1, ce qui signifierait que le risque d'acquisition augmenterait avec le nombre d'hémodialyses réalisées pendant le séjour, au contraire en multivarié, c'est-à-dire lorsqu'on prend en compte tous les autres paramètres égaux par ailleurs, cet odds ratio devient significativement négatif. Pour les chercheurs, cela tient à un profil patient particulier chez celui qui nécessite une seule hémodialyse au cours de son séjour, qui dans ce cas est en général un patient en état critique nécessitant la mise en place de cette procédure en urgence. Dans les pratiques de leur établissement, la dialyse dans cette situation est réalisée directement dans la chambre du patient. Cette idée peut être renforcée par le fait que les 2 articles qui étudient l'hémodialyse chronique n'observent pas de différences entre cas et témoins. Chez Jeong et Song³⁷, l'épuration extrarénale continue n'est pas non plus un paramètre qui varie entre les deux groupes de patients.

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
Hémodialyse durant séjour	1,65 (0,41-6,71) p = 0,48						2,54 (1,59-4,05) p < 0,001				5,00 (2,19-11,40) p < 0,001		3
Nombre d'hémodialyses (OR ajusté)							1,11 (1,08-1,14) p < 0,001						1
Épuration extra-rénale continue				1,17 (0,42-3,27) p = 0,760									1
Dialyse chronique		2,26 (0,80-6,44) p = 0,13			7,00 (0,32-150,07) p = 0,23								2

Tableau 24 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant la dialyse.

8. Sondage urinaire et drainage

Le sondage urinaire est retrouvé dans 9 articles (**tableau 25**). Seuls 2 articles montrent une différence significative entre cas et témoins en analyse univariée, dont l'étude de Mathers et al.⁴² qui étudie aussi l'impact du nombre de jours de sondage et obtient également un odds ratio significatif et supérieur à 1. Si aucun article ne développe le sujet de l'impact de ce paramètre sur le risque d'acquisition d'une EPC, l'odds ratio global retrouvé en méta-analyse est significativement supérieur à 1 (1,49(1,23-1,81)) (**figure 18**).

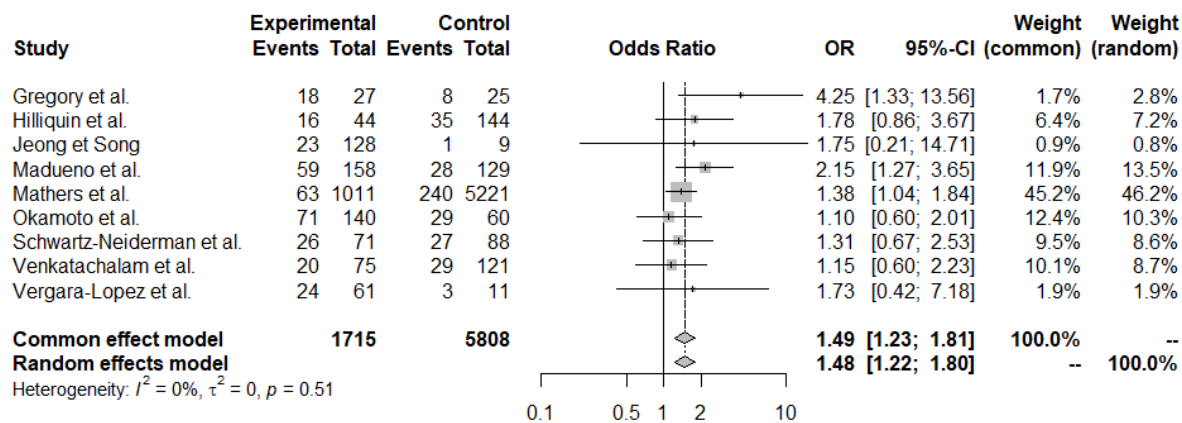


Figure 18 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction du recours à un sondage urinaire.

Chez Jeong et Song³⁷, le drainage est évoqué mais il n'y a pas de différence retrouvée entre cas et témoins.

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
Sondage urinaire	4,25 (1,33-13,56) p = 0,01	1,78 (0,86-3,67) p = 0,11		1,75 (0,21-14,71) p = 0,605		2,15 (1,27-3,65) p = 0,003	1,38 (1,04-1,84) p = 0,03	1,10 (0,60-2,01) p = 0,76		1,31 (0,67-2,53) p = 0,43	1,15 (0,60-2,23) p = 0,735	1,73 (0,42-7,18) p = 0,31	9
Nombre de jours de sondage urinaire (OR ajusté)							1,22 (1,00-1,49) p = 0,04						1
Drainage				1,90 (0,78-4,63) p = 0,160									1

Tableau 25 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant le sondage urinaire et le drainage.

G. Antibiothérapie et autres traitements reçus

1. Vue d'ensemble

Le recours à une antibiothérapie est évoqué dans 9 articles mais avec des périodes d'observation variables avant l'acquisition d'une EPC pour le groupe des cas ou avant l'exposition ou le début du séjour pour les témoins (**tableau 26**). Parmi ceux qui s'en tiennent à la période d'exposition, 3 articles sur 4 retrouvent une différence significative entre cas et témoins. Une étude sur les deux qui s'intéressent à l'antibiothérapie dans le mois précédant le prélèvement positif obtient également un odds ratio significatif, l'article de Gregory et al.⁴³ en obtenant un à 16,80 (0,89-315,86) mais dont l'intervalle de confiance est large du fait d'un effectif réduit. Dans l'étude de Madueño et al.⁴⁸, les cas sont également significativement plus nombreux à avoir reçu des antibiotiques que les témoins sur les 3 mois précédant l'hospitalisation. Hilliquin et al.⁴⁰ s'intéressent eux au fait d'avoir reçu une antibiothérapie à différentes périodes avant l'acquisition ou l'hospitalisation. Si la différence entre cas et témoins est significative si les traitements sont reçus pendant la période d'exposition, dans le mois, les 2 à 3 mois ou les 3 à 6 mois précédant l'hospitalisation, ce n'est pas le cas pour la période correspondant à la semaine précédant le prélèvement positif ou le dernier prélèvement pour les témoins. Au total, l'odds ratio global pour l'antibiothérapie pendant la durée d'exposition ou le mois précédant l'hospitalisation est de 3,43 (1,43-8,27) (**figure 19**).

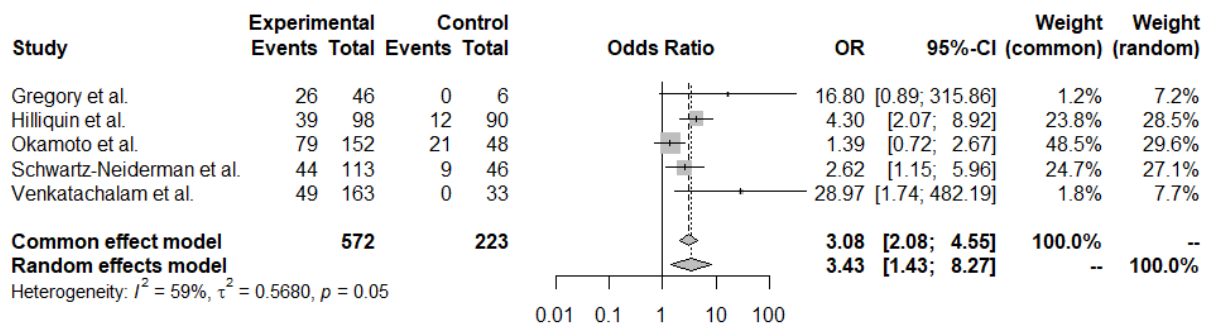


Figure 19 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction du recours à une antibiothérapie au cours de la période d'exposition ou le mois précédant l'hospitalisation.

Pour les autres paramètres en rapport avec le sujet, la publication de Ho et al.⁴⁶ évoque l'exposition à plus de 3 classes d'antibiotiques dans les 6 derniers mois et retrouve un odds ratio à 5,21 (0,51-53,69) mais non significatif du fait des effectifs réduits (4 cas et 52 témoins). Papadimitriou-Olivgeris et al.⁴⁵ observent que le nombre d'antibiotiques différents administrés aux cas est supérieur à celui des témoins, comme c'est le cas pour Gregory et al.⁴³, ainsi que le nombre d'administrations d'antibiotiques par jour, sans précision sur l'antibiotique en question et son schéma posologique habituel.

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
Antibiothérapie pendant la période d'exposition		4,30 (2,07-8,92) p < 0,001						1,39 (0,72–2,67) p = 0,32		2,62 (1,15-5,96) p = 0,021			3
Antibiothérapie dans la semaine précédant le prélèvement positif		1,47 (0,75-2,88) p = 0,26											1
Antibiothérapie dans le mois précédant le prélèvement positif	16,80 (0,89-315,86) p = 0,18										28,97 (1,74-482,19) p < 0,001		2
Antibiothérapie dans le mois précédant l'hospitalisation		2,42 (1,24-4,72) p = 0,009											1
Antibiothérapie dans les 2 à 3 mois avant l'hospitalisation		2,49 (1,27-4,88) p = 0,008											1
Antibiothérapie dans les 3 mois avant le prélèvement positif						23,60 (10,73-51,90) p < 0,001						6,40 (1,68-24,36) p < 0,001	2
Antibiothérapie dans les 3 à 6 mois avant l'hospitalisation		2,28 (1,17-4,47) p = 0,02											1
Exposition à plus de 3 classes d'ATB dans les 6 derniers mois			5,21 (0,51-53,69) p = 0,17										1
Nombre d'administrations d'antibiotiques par jour									2,7±1- 2,2±0,7 p < 0,001				1
Nombre d'antibiotiques administrés									3,5±1,3- 2,5±1,2 p < 0,001				1

Tableau 26 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant l'usage d'une antibiothérapie.

2. Carbapénèmes

Si l'on s'intéresse au fait de recevoir une antibiothérapie par carbapénèmes avant l'acquisition d'une EPC (**tableau 27**), on se rend compte que peu d'articles retrouvent une différence significative entre cas et témoins si l'on se focalise sur la période relative à l'exposition ou à l'hospitalisation. Seule l'étude de Papadimitriou-Olivgeris et al.⁴⁵ obtient un odds ratio significatif de 5,13 (2,35-11,22), tandis qu'Okamoto et al.⁴¹ retrouvent une significativité limite en univarié (2,05(0,99-4,22), p-value = 0,05) qui augmente en analyse multivariée (2,25(1,06-4,77)) (qui prend en compte l'ensemble des variables dont l'odds ratio dans l'étude a une p-value inférieure à 0,10, soit la

pression de colonisation, le score de Charlson, la confusion ou l'alitement à l'admission, l'incontinence fécale, l'usage d'une gastrostomie percutanée endoscopique ou d'une sonde nasogastrique, l'exposition à des β -lactamines au sens large, à des céphalosporines de 3^{ème} ou 4^{ème} génération ou à un antibiotique anti-anaérobie). Au total, l'odds ratio obtenu par méta-analyse pour le lien entre l'acquisition d'une EPC et l'usage de carbapénèmes au cours de la période d'exposition ou d'hospitalisation est de 2,70 (1,79-4,07) (**figure 20**).

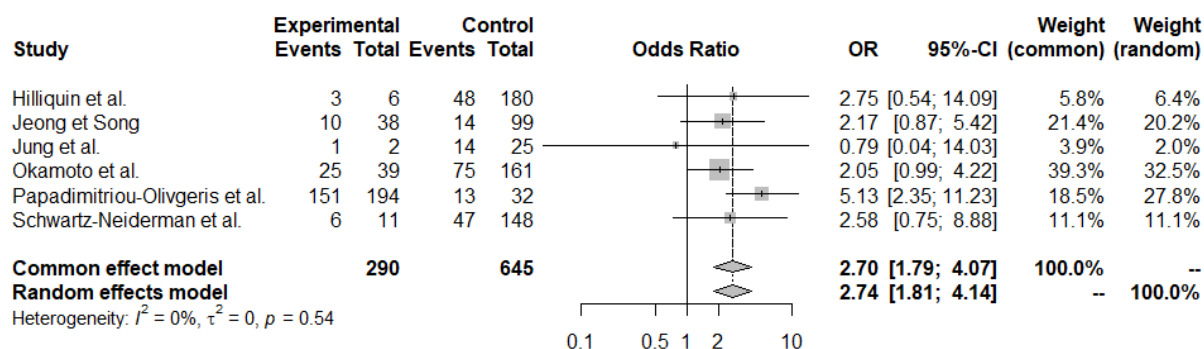


Figure 20 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de l'usage de carbapénèmes au cours de la période d'exposition.

On note que chez Hilliquin et al.⁴⁰ les cas reçoivent plus de carbapénèmes que les témoins pendant la période d'exposition mais moins dans les 30 jours avant le séjour, même si dans les 2 cas la p-value reste supérieure à 0,05. Venkatachalam et al.⁴⁴ obtiennent par contre un odds ratio significatif de 21,18 (5,80-77,29) pour la période correspondant aux 28 jours avant le prélèvement positif ou le dernier prélèvement négatif, tandis que Gregory et al.⁴³ observent une consommation plus fréquente de cette classe d'antibiotiques chez les cas qui n'est pas néanmoins significative. Si l'on élargit aux 3 mois avant le prélèvement positif, Mathers et al.⁴² observent une proportion de cas ayant reçu des carbapénèmes significativement supérieure aux témoins, et un risque d'acquisition qui augmente avec la durée du traitement. Sur cette période, on constate également plus d'antibiothérapie par carbapénèmes pour les cas chez Madueño et al.⁴⁸. Dans cette étude, une comparaison plus fine est faite sur la même période pour chaque molécule de la classe médicamenteuse. Toutes ont été plus prescrites chez les patients ayant acquis une EPC au cours de leur séjour, mais ces différences ne sont significatives que pour l'imipénème et le méropénème, les auteurs concluant que l'ertapénème n'est pas assez prescrit pour obtenir une p-value faible (ici 3 cas sur 87 contre 2 témoins sur 200).

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
Carbapénèmes pendant la période d'exposition		2,75 (0,54-14,09) p = 0,225		2,17 (0,87-5,43) p = 0,098	0,79 (0,04-14,03) p > 0,99			2,05 (0,99-4,22) p = 0,05	5,13 (2,35-11,22) p < 0,001	2,58 (0,75-8,88) p = 0,13			6
Carbapénèmes dans le mois avant le prélèvement positif	2,44 (0,63-9,45) p = 0,20											21,18 (5,80-77,29) p < 0,001	2
Carbapénèmes dans le mois précédant l'hospitalisation		0,57 (0,12-2,74) p = 0,48											1
Carbapénèmes dans les 3 mois avant le prélèvement positif						11,24 (5,80-21,78) p < 0,001	2,78 (2,07-3,72) p < 0,001					1,14 (0,36-3,66) p = 0,76	3
Imipénème dans les 3 mois avant le prélèvement positif						8,13 (2,85-23,16) p < 0,001							1
Ertapénème dans les 3 mois avant le prélèvement positif						3,54 (0,58-21,55) p = 0,16							1
Méropénème dans les 3 mois avant le prélèvement positif						8,10 (3,69-17,74) p < 0,001							1
Durée carbapénèmes (OR ajusté)							1,22 (1,15-1,29) p < 0,001						1

Tableau 27 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant l'usage des Carbapénèmes.

3. Autres β -lactamines

Pour les autres β -lactamines (**tableau 28**), on retrouve chez Okamoto et al.⁴¹ une utilisation supérieure des β -lactamines au cours de l'exposition chez les cas par rapport aux témoins. Si on se focalise sur les pénicillines sur la même période, Jeong et Song³⁷ comme Schwartz-Neiderman et al.³⁸ n'obtiennent pas de différence significative. Pour ce qui est de l'étude de l'impact de la même classe d'antibiotique sur les périodes précédant l'hospitalisation, Madueño et al.⁴⁸ pour les 3 mois précédant l'hospitalisation comme Venkatachalam et al.⁴⁴ pour le mois précédant le prélèvement positif retrouvent un odds ratio significativement élevé. Ceux-ci rapportent qu'une étude précédente⁵⁹ menée par la même équipe et dans le même établissement à Singapour sur les facteurs de risque d'acquisition d'EPC au cours de l'hospitalisation, mais sans mise en place d'un dépistage systématique des patients exposés (c'est-à-dire ne prenant en compte que des prélèvements dit « cliniques », réalisés sur des

patients ciblés dans un but diagnostique précis), retrouvait aussi un impact de l'usage des pénicillines sur la même période.

Pour le paramètre plus spécifique des β -lactamines avec inhibiteurs de β -lactamases (comme l'amoxicilline-acide clavulanique ou la pipéracilline-tazobactam), Hilliquin et al.⁴⁰ obtiennent une proportion significativement plus importante de cas que de témoins en ayant reçu au cours de leur exposition, et en ce qui concerne le mois précédant l'hospitalisation, une proportion également plus importante chez les cas, mais un odds ratio de 1,92 (0,92-3,98) non significatif avec néanmoins une p-value faible (0,08). Ils estiment que cela peut s'expliquer par l'activité de ce type d'association de molécules contre les bactéries anaérobies commensales du tractus digestif, favorisant la colonisation par les EPC du fait que la flore au niveau de ce milieu soit perturbée. Pourtant, les 3 autres publications étudiant ce même paramètre sur la même période retrouvent des odds ratios non significatifs, parfois même inférieurs à 1, sans développement particulier d'aucune d'entre elles sur ce sujet. Au total, la méta-analyse sur le lien entre l'utilisation des β -lactamines avec inhibiteurs de β -lactamases et l'acquisition d'une EPC obtient un odds ratio global de 1,36 (0,69-2,68) non significatif, tandis que le test d'hétérogénéité, de p-value égale à 0,03, montre cette opposition entre les résultats de la première étude évoquée et les autres traitant du même sujet (**figure 21**).

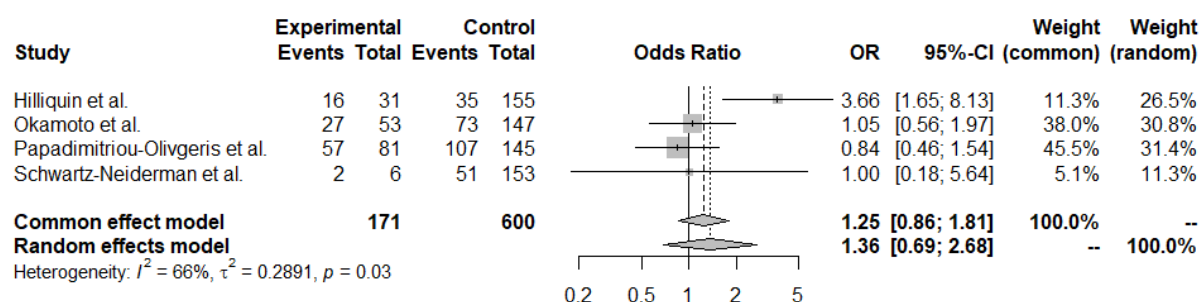


Figure 21 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de l'usage de β -lactamines avec inhibiteurs de β -lactamases au cours de la période d'exposition.

Mathers et al.⁴² retrouvent sur les 3 mois précédant l'hospitalisation une proportion significativement plus importante de cas que de témoins ayant reçu ce type d'antibiotiques et une corrélation entre la durée du traitement et le risque d'acquisition d'une EPC.

Si l'on se focalise sur la tazocilline, si Jung et al.³⁹ sur la période d'exposition ne retrouvent pas de différence significative entre les deux groupes de patients, même si l'odds ratio est de 0,35 (0,06-1,93), Gregory et al.⁴³ obtiennent un odds ratio de 3,41 (0,79-14,72) pour son utilisation sur le mois précédant l'hospitalisation, certes non significatif, mais de p-value faible (0,10). Vergara-López et al.⁴⁷, eux, observent pour les 3 mois précédant l'hospitalisation une consommation plus importante chez les cas que chez les témoins (OR = 2,80(0,99-7,88)) et quasiment significative (p-value = 0,051).

Hilliquin et al.⁴⁰ constatent une consommation plus fréquente de β -lactamines avec activité anti-staphylococcique chez les cas que ce soit pour la période d'exposition ou pour le mois précédant l'hospitalisation, mais non significative. Les différences sont

plus ténues concernant l'utilisation d'amoxicilline sur ces deux périodes, comme c'est le cas chez Vergara-López et al.⁴⁷ pour les aminopénicillines de manière plus large.

Pour les céphalosporines au cours de la période d'exposition, aucune des 6 publications étudiant ce paramètre ne retrouve un odds ratio significatif. Trois études obtiennent une proportion de cas ayant utilisé ce type d'antibiotiques inférieure à la proportion de témoins, notamment l'étude d'Hilliquin et al.⁴⁰ avec un odds ratio de 0,28 (0,06-1,27) et une p-value de 0,10, ou celle de Schwartz-Neiderman et al.³⁸ (OR = 0,59(0,28-1,27) et p-value = 0,18). Les premiers trouvent même un odds ratio significativement inférieur à 1 (OR = 0,19 (0,04-0,83)) pour l'utilisation lors du mois précédant l'hospitalisation et estiment que cela peut être lié à leur faible activité sur les bactéries anaérobies commensales du système digestif. Les seconds, eux, vont plus loin dans leur analyse, étudiant séparément céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération d'un côté et de 3^{ème} et 4^{ème} génération de l'autre et retrouvant à chaque fois un rôle protecteur de celles-ci. Par ailleurs, ils confrontent patients ayant reçu des céphalosporines et ceux n'ayant pas reçu d'antibiotiques au cours de la période d'exposition et concluent à une augmentation du risque d'acquisition d'une EPC pour les premiers (OR = 1,23(0,38-4,01)). A l'inverse, en comparant les patients ayant reçu une céphalosporine et un autre antibiotique en cours d'hospitalisation (même de manière non simultanée) et ceux ayant reçu uniquement d'autres antibiotiques que les céphalosporines, ils concluent à un rôle protecteur des céphalosporines (OR = 0,49(0,17-1,44)). Au total, l'odds ratio global obtenu en méta-analyse pour le lien entre utilisation de céphalosporines au cours de la période d'exposition et acquisition d'une EPC est inférieur à 1 mais non significatif (0,96(0,65-1,42)) (**figure 22**).

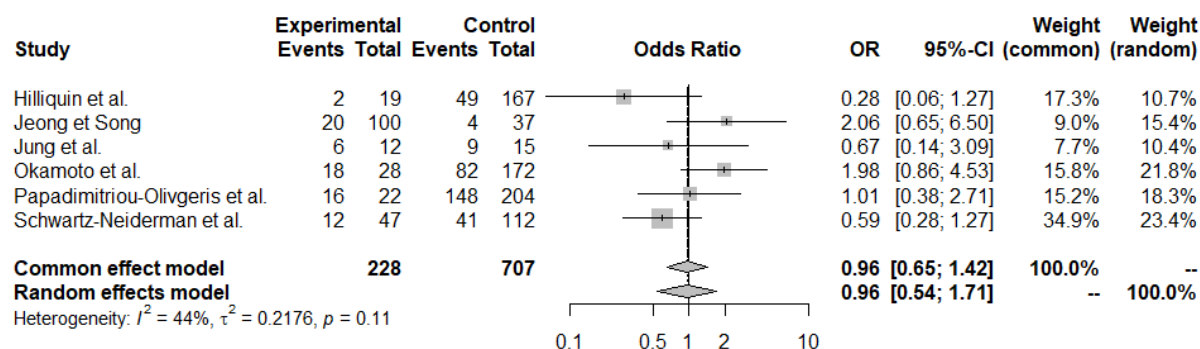


Figure 22 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de l'usage de céphalosporines au cours de la période d'exposition.

Pour leur utilisation sur d'autres périodes d'étude, si pour le mois précédant le prélèvement positif Gregory et al.⁴³ comme Venkatachalam et al.⁴⁴ ne trouvent pas de différence entre cas et témoins, les 2 études s'intéressant à la période correspondant aux 3 mois avant le prélèvement positif obtiennent une proportion significativement supérieure d'utilisateurs chez les cas, notamment Mathers et al.⁴² qui constatent également une augmentation du risque d'acquisition avec la durée du traitement.

Vergara-López et al.⁴⁷, eux, étudient séparément céphalosporines de 3^{ème} et de 4^{ème} génération sur les 3 mois avant le prélèvement positif et retrouvent, dans le premier cas, un usage significativement plus important chez les cas, et dans le deuxième, une utilisation également plus importante mais de manière non significative.

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
β-lactamines pendant la période d'exposition								1,77 (1,01–3,12) p = 0,05					1
Pénicillines pendant la période d'exposition				2,06 (0,76–5,58) p = 0,156						1,00 (0,35–2,83) p = 1,00			2
Pénicillines dans le mois avant le prélèvement positif											19,95 (7,42–53,64) p < 0,001		1
Pénicillines dans les 3 mois avant le prélèvement positif						4,54 (2,33–8,84) p < 0,001							1
β-lactamines avec inhibiteur de β-lactamases pendant la période d'exposition		3,66 (1,65–8,13) p = 0,002						1,05 (0,56–1,97) p = 0,87	0,84 (0,46–1,54) p = 0,642	1,00 (0,18–5,64) p = 1,00			4
β-lactamines avec inhibiteur de β-lactamases dans le mois précédant l'hospitalisation		1,92 (0,92–3,98) p = 0,08											1
β-lactamines avec inhibiteur de β-lactamases dans les 3 mois précédant le prélèvement positif								2,00 (1,58–2,52) p < 0,001					1
Durée β-lactamines avec inhibiteur de β-lactamases								1,07 (1,04–1,09) p < 0,001					1
Tazocilline pendant la période d'exposition					0,35 (0,06–1,93) p = 0,40								1
Tazocilline dans le mois avant le prélèvement positif	3,41 (0,79–14,72) p = 0,10												1
Tazocilline dans les 3 mois précédant l'hospitalisation												2,80 (0,99–7,88) p = 0,051	1
β-lactamines avec activité anti-staphylococcique pendant la période d'exposition		2,34 (0,68–8,02) p = 0,18											1

β-lactamines avec activité anti-staphylococcique dans le mois précédant l'hospitalisation		2,44 (0,78-7,64) p = 0,13										1
Amoxicilline pendant la période d'exposition		1,06 (0,20-5,65) p = 0,94										1
Amoxicilline dans le mois précédant l'hospitalisation		1,25 (0,44-3,49) p = 0,67										1
Aminopénicillines dans les 3 mois avant le prélèvement positif											1,62 (0,51-5,12) p = 0,36	1
Céphalosporines pendant la période d'exposition		0,28 (0,06-1,27) p = 0,10	2,06 (0,65-6,50) p = 0,216	0,67 (0,14-3,09) p = 0,60			1,98 (0,86-4,53) p = 0,10	1,01 (0,38-2,71) p = 1,00	0,59 (0,28-1,27) p = 0,18			6
C3G/C4G dans le mois avant le prélèvement positif	1,00 (0,29-3,41) p = 1,00									1,31 (0,54-3,23) p = 0,632		2
Céphalosporines dans le mois précédant l'hospitalisation		0,19 (0,04-0,83) p = 0,03										1
Céphalosporines dans les 3 mois avant le prélèvement positif					10,43 (5,75-18,93) p < 0,001	1,67 (1,32-2,10) p < 0,001						2
C3G (sans C4G) dans les 3 mois avant le prélèvement positif											4,68 (1,68-13,00) p = 0,006	1
C4G (sans C3G) dans les 3 mois avant le prélèvement positif											3,74 (0,64-21,98) p = 0,18	1
Durée C3G (OR ajusté)						1,04 (1,02-1,06) p < 0,001						1

Tableau 28 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant l'usage des β-lactamines.

4. Fluoroquinolones

Pour les fluoroquinolones pendant la durée d'exposition (**tableau 29**), aucun article ne retrouve de différence significative entre cas et témoins. Au total, l'odds ratio global pour ce paramètre est de 1,19 (0,82-1,74) (**figure 23**).

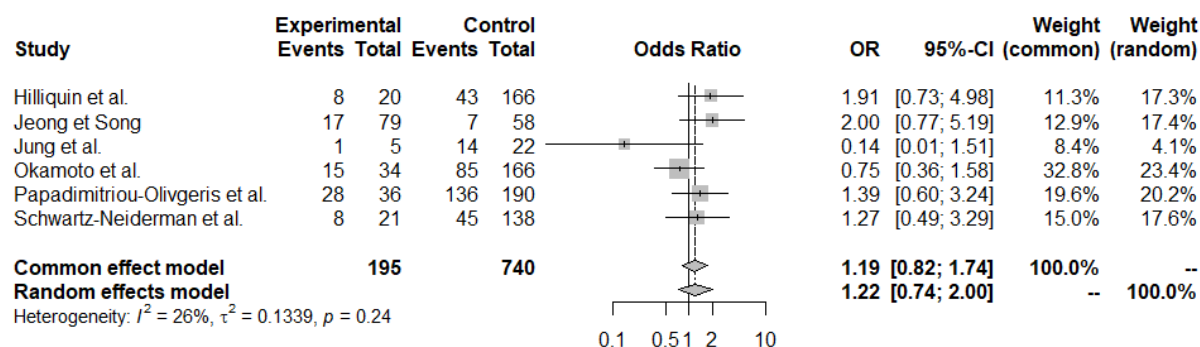


Figure 23 Méta-analyse du risque d'acquisition d'une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en fonction de l'usage des fluoroquinolones au cours de la période d'exposition.

Il n'y a également pas de différence retrouvée pour les articles s'intéressant à la période correspondant au mois avant le prélèvement positif ou au mois précédant l'hospitalisation. Trois études s'intéressent aussi aux 3 mois précédant l'hospitalisation et alors que Vergara-López et al.⁴⁷ ne retrouvent pas d'impact de cette classe d'antibiotiques, une proportion supérieure de cas par rapport aux témoins en a reçu chez Madueño et al.⁴⁸ ainsi que chez Mathers et al.⁴², qui testent également le nombre de jours de traitement reçus mais ne voient pas d'augmentation du risque d'acquisition d'EPC avec l'allongement de la durée de traitement.

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure	
Fluoroquinolones pendant la période d'exposition		1,91 (0,73-4,98) p = 0,19		2,00 (0,77-5,19) p = 0,156	0,14 (0,01-1,51) p = 0,14			0,75 (0,36-1,58) p = 0,45	1,39 (0,60-3,24) p = 0,543	1,27 (0,49-3,29) p = 0,62				6
Fluoroquinolones dans le mois avant le prélèvement positif	1,00 (0,33-3,06) p = 1,00											1,36 (0,53-3,54) p = 0,608		2
Fluoroquinolones dans le mois précédant l'hospitalisation		1,18 (0,46-3,07) p = 0,73												1
Fluoroquinolones dans les 3 mois avant le prélèvement positif						6,44 (3,63-11,78) p < 0,001	1,37 (1,05-1,79) p = 0,02					2,38 (0,89-6,38) p = 0,68		3
Durée Fluoroquinolones (OR ajusté)							1,05 (1,00-1,10) p = 0,08							1

Tableau 29 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant l'usage des Fluoroquinolones.

5. Glycopeptides et autres antibiotiques avec activité anti-staphylococcique hors β -lactamines

Pour les publications qui s'intéressent aux glycopeptides et autres antibiotiques avec activité anti-staphylococcique hors β -lactamines comme la daptomycine (**tableau 30**), la plupart ne retrouve pas de différence significative entre les cas et les témoins, sauf celle de Venkatachalam et al.⁴⁴ qui se focalise sur la période correspondant au mois avant le prélèvement positif. Les auteurs nous apprennent également qu'une étude précédente⁵⁹ menée par la même équipe et dans le même établissement à Singapour sur les facteurs de risque d'acquisition d'EPC au cours de l'hospitalisation, mais sans mise en place d'un dépistage systématique des patients exposés (c'est-à-dire ne prenant en compte que des prélèvements dit « cliniques », réalisés sur des patients ciblés dans un but diagnostique précis), retrouvait aussi un impact de l'usage des glycopeptides sur la même période.

Deux études se centrent sur la vancomycine mais la proportion pour son utilisation ne diffère pas entre cas et témoins, que ce soit chez Jeong et Song³⁷ ou chez Okamoto et al.⁴¹ qui distinguent l'utilisation de l'antibiotique en fonction de la voie d'administration (per os ou parentérale).

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure	
ATB avec activité anti-staphylococcique (Glycopeptides, Daptomycine) pendant la période d'exposition		1,38 (0,52-3,63) p = 0,52												1
ATB avec activité anti-staphylococcique (Glycopeptides, Daptomycine) dans le mois précédant l'hospitalisation		0,91 (0,36-2,31) p = 0,85												1
Glycopeptides pendant la période d'exposition									1,63 (0,77-5,46) p = 0,224	2,96 (0,97-9,04) p = 0,06				2
Glycopeptides dans le mois avant le prélèvement positif											5,99 (2,54-14,12) p < 0,001			1
Glycopeptides dans les 3 mois avant le prélèvement positif												2,28 (0,67-7,68) p = 0,21		1
Vancomycine pendant la période d'exposition				1,23 (0,49-3,08) p = 0,654										1
Vancomycine entérale pendant la période d'exposition								2,03 (0,82-5,03) p = 0,12						1
Vancomycine parentérale pendant la période d'exposition								1,14 (0,64-2,05) p = 0,66						1

Tableau 30 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant l'usage des Glycopeptides et des autres antibiotiques avec activité anti-staphylococcique.

6. Autres antibiotiques et anti-infectieux

Les aminosides sont évoqués dans plusieurs articles (**tableau 31**), sans distinction entre molécules. Pour l'utilisation de cette classe d'antibiotiques, une seule étude, celle de Papadimitriou-Olivgeris et al.⁴⁵, obtient un odds ratio significatif en univarié (4,53(1,94-10,59)), ce qui n'est plus le cas ensuite en analyse multivariée (3,50(1,10-10,60)). Pour les macrolides, aucune des 2 publications qui inclut cette classe comme paramètre ne retrouve de différence significative entre cas et témoins.

Les antibiotiques avec activité anti-anaérobie hors β -lactamines, comme la clindamycine ou le métronidazole, sont évoqués dans 3 articles. Seule l'étude d'Okamoto et al.⁴¹ obtient un odds ratio significatif pour ce type d'antibiotiques (1,91(1,09-3,35)). Ce n'est pas le cas pour l'étude d'Hilliquin et al.⁴⁰ (1,06(0,20-5,65)), ni pour celle de Papadimitriou-Olivgeris et al.⁴⁵ pour le métronidazole seul (1,68(0,65-4,31)).

Hilliquin et al.⁴⁰ ne retrouvent pas d'impact du cotrimoxazole, que ce soit durant la période d'exposition ou même dans le mois précédant l'hospitalisation. Pour la colistine, s'ils s'intéressent bien à cette molécule, ils ne peuvent cependant nous donner d'informations sur la période d'exposition, car aucun cas ni témoin étudiés n'en ont reçu sur cette durée, et seul un patient de chaque groupe a reçu ce traitement dans le mois précédent l'hospitalisation, donnant une différence non significative. Chez Papadimitriou-Olivgeris et al.⁴⁵, un odds ratio significatif de 5,24 (2,13-12,90) est obtenu, 36% des cas et 10% des témoins s'étant vus administrer cet antibiotique. La tigécycline, elle, évoquée dans 3 articles, ne donne jamais de différence significative entre cas et témoins, même s'il faut noter que les proportions de patients ayant reçu la molécule sont très faibles dans toutes les études (moins de 4% des patients).

Si l'on s'écarte des antibiotiques à proprement parler, Mathers et al.⁴² s'intéressent aux antifongiques et constatent que les cas ont significativement plus reçu ce traitement que les témoins, mais aussi que le risque d'acquisition d'EPC augmente avec la durée.

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
Aminosides pendant la période d'exposition		1,06 (0,20-5,65) p = 0,94							4,53 (1,94-10,59) p < 0,001	1,36 (0,37-5,05) p = 0,65			3
Aminosides dans le mois précédant l'hospitalisation		0,35 (0,08-1,60) p = 0,18											1
Aminosides dans les 3 mois précédant le prélèvement positif							1,57 (0,97-2,55) p = 0,07						1
Macrolides pendant la période d'exposition		1,33 (0,12-14,99) p = 0,82								2,02 (0,12-32,93) p = 0,62			2
Macrolides dans le mois précédant l'hospitalisation		0,52 (0,02-10,98) p = 0,67											1

ATB avec activité anti-anaérobie (Clindamycine, Métronidazole) pendant la durée d'exposition	1,06 (0,20-5,65) p = 0,94							1,91 (1,09–3,35) p = 0,02							2
ATB avec activité anti-anaérobie (Clindamycine, Métronidazole) dans le mois précédant l'hospitalisation	0,13 (0,01-2,26) p = 0,16														1
Métronidazole pendant la période d'exposition									1,68 (0,65-4,31) p = 0,386						1
Sulfaméthoxazole-Triméthoprim pendant la période d'exposition	1,79 (0,65-4,91) p = 0,26														1
Sulfaméthoxazole-Triméthoprim dans le mois précédant l'hospitalisation	0,80 (0,25-2,57) p = 0,71														1
Colistine pendant la période d'exposition										5,24 (2,13-12,90) p < 0,001					1
Colistine dans le mois précédant l'hospitalisation	2,68 (0,16-43,67) p = 0,49														1
Tigécycline pendant la période d'exposition								3,06 (0,31–29,95) p = 0,62	2,32 (0,27-19,64) p = 0,677						2
Tigécycline dans les 3 mois avant le prélèvement positif												0,83 (0,07-9,58) p = 0,9			1
Antifongiques pendant la période d'exposition								1,37 (0,63–3,00) p = 0,43							1
Antifongiques dans les 3 mois précédant le prélèvement positif								2,49 (1,96-3,17) p < 0,001							1
Durée antifongiques								1,09 (1,07-1,11) p < 0,001							1

Tableau 31 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant l'usage des autres antibiotiques et anti-infectieux.

7. Traitements non anti-infectieux

Certains articles s'intéressent à l'impact possible de traitements autres que les antibiotiques, notamment les corticoïdes (**tableau 32**). Là où Papadimitriou-Olivgeris et al.⁴⁵ ne retrouvent pas de différence entre cas et témoins que ce soit pour leur usage dans le mois précédant l'hospitalisation ou au cours du séjour, Madueño et al.⁴⁸ obtiennent un odds ratio significatif de 2,52 (1,48-4,31) pour les 3 mois précédant l'hospitalisation. Chez Okamoto et al.⁴¹, la consommation d'immunosuppresseurs (sans précisions sur leur nature et leurs critères de définition) est supérieure chez les témoins par rapport aux cas de manière non significative, tandis que les inhibiteurs des récepteurs histaminergiques de type 2 et les inhibiteurs de pompes à protons sont autant utilisés dans les deux groupes de patients.

Etude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Nombre d'articles où le facteur figure
Corticoïdes pendant la période d'exposition									1,52 (0,85-2,74) p = 0,176				1
Corticoïdes dans le mois précédant l'hospitalisation									0,74 (0,22-2,56) p = 0,740				1
Corticoïdes dans les 3 mois précédant l'hospitalisation						2,52 (1,48-4,31) p < 0,001							1
Immunosuppresseurs pendant la période d'exposition								0,56 (0,26-1,20) p = 0,13					1
Anti-H2 ou Inhibiteur de Pompes à Protons pendant la période d'exposition								1,00 (0,49-2,03) p = 0,99					1

Tableau 32 Résultats obtenus par les différentes études de la revue systématique concernant l'usage des traitements non anti-infectieux.

V. Discussion

A. Principaux résultats

Dans cette revue, nous avons pu étudier près de 200 paramètres relatifs aux patients ayant acquis une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase, que l'on peut répartir en 5 catégories (caractéristiques générales du patient, pathologies, caractéristiques du séjour, procédures invasives, antibiothérapie et autres traitements reçus) dans le but de comprendre ce qui explique que lors d'une hospitalisation au sein d'un même service et au cours d'une même situation épidémique, certains patients acquièrent le portage de cette Bactérie Hautement Résistante émergente mais pas d'autres, quand bien même tous aient été pris en charge par une même équipe soignante et lors de la même période. A l'issue d'une revue de la littérature selon la méthodologie PRISMA, nous avons pu retrouver 12 articles correspondant à nos critères d'éligibilité et dont les résultats ont été détaillés plus haut.

1. Caractéristiques générales des patients

Nous avons pu voir que ni l'âge ni le sexe ne semblent permettre de discriminer cas et témoins. Cela va à l'encontre de ce à quoi nous nous attendions, les épidémies ayant eu lieu principalement au sein du Court Séjour Gériatrique dans notre établissement. Même si les âges moyens ou médians pour les cas et les témoins se situent selon les publications entre 55 et 74 ans, ils ne diffèrent pas dans un même service ou un même établissement selon les articles. Plus que l'âge, il semblerait que le risque de mortalité immédiate ou à moyen terme soit un meilleur marqueur prédictif de l'acquisition d'une EPC au cours de l'hospitalisation. Le score de Charlson pour le premier cas, comme les scores SAPS II, APACHE II et SOFA dans le second, pourraient y être corrélés. Ces scores, marqueurs de fragilité du patient, peuvent aussi être le signe d'un besoin de soins supérieur du patient, et donc de manipulations accrues par le personnel soignant. A ce sujet, le score de Katz, évaluant directement le degré d'autonomie du patient, n'est étudié que dans un article, et même s'il est supérieur chez les cas par rapport aux témoins, la différence retrouvée n'y est pas significative. Si l'état fonctionnel affaibli, ainsi que l'assistance nécessaire pour les activités de la vie courante, évoqués dans une publication, ne diffèrent pas selon le groupe de patients, c'est toutefois le cas pour l'alitement et la confusion à l'admission. Cet impact de l'autonomie du patient dans le risque d'acquisition d'une EPC gagnerait à être exploré dans de prochaines études. Le fait d'avoir été hospitalisé dans les mois précédents le séjour étudié, sans avoir acquis un portage EPC, est aussi retrouvé de manière plus importante chez les cas par rapport aux témoins. Là encore, cela pourrait être interprété comme un signe de fragilité du patient.

Les caractéristiques ethniques des patients, étudiées dans une publication américaine et une autre singapourienne, qui diffèrent donc fortement de la population française, ne semblent pas être liées à l'acquisition d'une EPC. Pourtant, plusieurs études récentes montrent une variation importante du microbiote intestinal en fonction du groupe ethnique, y compris dans le même lieu de vie. C'est le cas par exemple de l'étude HELIUS (Healthy Life in an Urban Setting)⁶⁰, qui montre dans la population amstellodamoise que le microbiote des individus d'une même ethnie partage des caractéristiques communes. L'étude irlandaise de Shanahan, Ghosh et O'Toole⁶¹

évoque un constat analogue concernant les différences entre la majorité de la population et la minorité ethnique principale du pays, les « Travellers ». Aucune étude sur le sujet ne semble avoir été menée en France, même si le projet *Le French Gut, le microbiote français*, porté par l'Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement, et qui entend « contribuer à la cartographie du microbiote intestinal national »⁶² par la collecte d'échantillons chez 100 000 Français d'ici 2027, pourrait permettre d'apporter des données à ce propos.

2. Pathologies

Les pathologies cardiaques ou pulmonaires ne semblent pas être des paramètres en lien avec l'acquisition d'une EPC. Au contraire, l'insuffisance rénale chronique en méta-analyse obtient un odds ratio significativement supérieur à 1, et ce alors même que nous avons bien distingué ce marqueur de la maladie rénale terminale dialysée. Si a priori l'insuffisant rénal chronique n'ayant pas recours à une dialyse ne nécessite pas une prise en charge sensiblement différente par les personnels soignants du reste des patients, ce lien pourrait être expliqué par l'influence du microbiote intestinal qui serait perturbé dans cette pathologie, comme le montrent Wang et al.⁶³, retrouvant une différence importante entre sujets sains et ceux souffrant de cette pathologie dans la composition des bactéries commensales du tractus digestif, modifiant certains paramètres de leur milieu, comme le pH fécal, ou la barrière muqueuse intestinale. Une revue de la littérature (Ghajarzadeh-Wurzner et al.⁶⁴) publiée en 2018 rappelle que les recherches sur le lien entre dysbiose intestinale et insuffisance rénale chronique n'en sont à l'époque qu'au stade préliminaire. A ce jour, il ne semblerait pas qu'il y ait plus spécifiquement dans la littérature scientifique de publications explorant l'étiologie d'un éventuel lien entre la perturbation du microbiote dans cette maladie et la maladie rénale chronique.

Dans le cas du diabète, un mécanisme analogue de dysbiose intestinale liée à la pathologie pourrait expliquer le fait qu'elle soit significativement plus présente chez les patients ayant acquis la Bactérie Hautement Résistante émergente que ceux en étant restés indemnes en cours d'hospitalisation. Plusieurs revues sur le sujet retrouvent des publications montrant une perturbation du microbiote intestinal au cours de la maladie, dès le stade pré-diabétique⁶⁵, mais aussi influencée ultérieurement par les traitements reçus, comme la metformine⁶⁶.

Paradoxalement, on ne retrouve pas en méta-analyse d'impact des pathologies digestives et hépatiques contrairement au diabète. On retrouve aussi dans ces maladies une perturbation du microbiote intestinal, mais les modifications entraînées seraient différentes, ainsi en cas de pathologie hépatique le niveau de *Lachnospiraceae* aurait tendance à diminuer⁶⁷, là où il serait plutôt augmenté en cas de diabète^{65,66}, de même que les genres *Ruminococcus* et *Alistipes*, dont les taux seraient accrus chez l'insuffisant rénal⁶³.

Les plaies ou escarres sont également plus présentes chez les cas. Elles peuvent être un marqueur de la fragilité du patient, mais elles entraînent aussi un besoin accru en soins par le personnel soignant.

Le cancer serait négativement corrélé à l'acquisition, ce qui est contraire à ce à quoi nous pourrions spontanément nous attendre du fait de la fragilité du patient concerné.

On pourrait émettre l'hypothèse que la gravité de ce type de pathologie entraîne chez les soignants ayant à leur charge des patients concernés un respect accru des normes et pratiques en hygiène hospitalière. L'immunodépression et le VIH eux ne semblent pas être liés au risque d'acquisition d'une EPC.

Le fait de souffrir d'une infection en cours d'hospitalisation favoriserait l'acquisition d'une EPC, ce qui pourrait s'expliquer par une fragilité accrue chez le patient. On peut aussi imaginer des pratiques de services favorisant le regroupement de patients ayant des infections de différentes natures dont des infections à EPC, ou dans le cas des études à l'échelle de plusieurs services ou d'un établissement entier, un lien avec le type de service où séjournent les patients, notamment une hospitalisation en service d'infectiologie. A l'inverse, il n'y a pas de risque accru chez les individus souffrant de pathologies neurologiques.

Le portage d'une autre bactérie multi-résistante ou hautement résistante émergente serait également en lien avec le risque d'acquisition de la résistance qui nous intéresse ici. Deux publications étudient plus spécifiquement les micro-organismes concernés. Celle d'Okamoto et al.⁴¹ ne retrouve pour aucun micro-organisme une proportion significativement supérieure de cas que de témoins concernés mais il est à noter que l'étude se déroule dans 4 Unités de Soins de Longue Durée, c'est-à-dire avec un profil de patients ayant connu des hospitalisations longues et plusieurs séjours en milieu hospitalier, ce qui pourrait avoir tendance à diminuer, au fil du temps, les différences entre cas et témoins sur le risque d'infections associées aux soins. L'étude de Jeong et Song³⁷ prend place, elle, dans un service de réanimation et obtient des odds ratios significativement supérieurs à 1 uniquement pour les micro-organismes colonisant habituellement le tractus intestinal (entérocoques résistants à la vancomycine, β -lactamases à spectre étendu et *Acinetobacter baumannii* multi-résistant) mais pas pour le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) où le portage est habituellement nasal⁶⁸. Comme l'ont mentionné Jeong et Song³⁷, l'étude de Caballero et al.⁵³ montre que les ERV et les EPC ne rentrent pas en compétition pour la colonisation du tractus digestif. De plus, certaines études montrent une proportion importante de la co-acquisition d'un portage ERV et EPC comme l'étude de Vasilakopoulou et al.⁶⁹ qui dans une étude en point-prévalence incluant 491 patients retrouve 10 patients co-colonisés pour 64 ayant acquis uniquement une ERV et 40 uniquement un bacille Gram négatif résistant aux carbapénèmes. La coacquisition de plusieurs bactéries multi-résistantes ou hautement résistentes émergentes à tropisme digestif pourrait être le signe d'une perturbation du microbiote intestinal favorisant une telle acquisition.

3. Caractéristiques du séjour

Même si selon les articles l'un des paramètres prédomine en général toujours sur l'autre en termes d'impact, la durée d'exposition comme la durée d'hospitalisation semblent liées positivement au risque d'acquisition d'une EPC comme on pouvait s'y attendre. De la même manière, la pression de colonisation y est aussi associée mais chez Okamoto et al.⁴¹, la probabilité de devenir porteur augmente d'abord avec la pression de colonisation entre 0 et 60% puis diminue entre 60 et 80% avant de réaugmenter de 80 à 100%. Il semblerait ainsi qu'à partir d'une certaine pression de colonisation, la situation épidémique a un impact tel qu'elle entraînerait

paradoxalement une diminution progressive du risque d'acquisition, soit par modification des pratiques des soignants, qui sont alors plus adhérents aux protocoles de prévention du risque infectieux associé aux soins, soit grâce à la mise en place de précautions complémentaires contact pour l'immense majorité du service et de procédures de suivi des cas plus développées dans ces situations. Également, lorsqu'on l'étudie séparément selon les services comme dans l'étude de Mathers et al.⁴², on se rend compte que la pression de colonisation n'est pas forcément proportionnelle au risque d'acquisition. Ainsi, elle est plus importante dans les services de réanimation générale mais c'est en Unité de Soins de Longue Durée que le risque d'acquisition est le plus élevé. On pourrait expliquer cela par l'hypothèse que les personnels soignants en réanimation soient plus familiers avec les problématiques d'antibiorésistance et les procédures relatives aux précautions standard et complémentaires, au dépistage parfois systématique dans certains services de réanimation⁷⁰ comme c'est le cas dans notre établissement, ainsi qu'à une mobilité et un contact entre patients accrus dans les soins de longue durée. Cette idée peut être renforcée par le fait que dans les différentes publications où ces paramètres sont évoqués, le séjour ou l'admission en réanimation n'ont pas d'impact sur l'acquisition d'une EPC par rapport aux autres patients, bien que la prévalence du portage EPC y soit en général importante (l'étude d'Oteo et al.⁷¹ se déroulant dans les services de réanimation de 11 établissements hospitaliers espagnols obtenant une prévalence moyenne de 0,61% et une incidence sur 3 mois de 1,65%). De plus, en ce qui concerne les Unités de Soins de Longue Durée, le transfert en provenance d'une institution semblerait avoir un impact sur le risque d'acquisition d'EPC, ce qui pourrait confirmer l'implication du profil patient. Également, le ratio du nombre de soignants par patient, plus faible en Unité de Soins de Longue Durée, peut aussi jouer un rôle.

Le type de service d'admission ou de séjour ne semble pas être prédictif du risque d'acquisition d'une EPC, les odds ratios pour ces paramètres ne différant pas, sauf dans des services très spécifiques comme celui de réanimation chirurgicale, traumatologique et des grands brûlés chez Mathers et al.⁴² et celui d'hématologie-oncologie et médecine rénale chez Venkatachalam et al.⁴⁴. Cela pourrait être lié, dans ces services très spécifiques, à un profil de patient assez fragile.

L'hospitalisation pour cause infectieuse semble impacter le risque d'acquisition au contraire d'une cause neurologique. Cela est cohérent avec ce que l'on a vu précédemment, à savoir que le fait de souffrir d'une pathologie infectieuse pourrait favoriser le risque infectieux mais pas les troubles neurologiques. La cause métabolique ne semble pas non plus entraîner un risque accru.

Le transfert entre unités semble aussi avoir un impact, qui augmente avec le nombre de transferts. On peut émettre l'hypothèse, comme Eveillard et al.⁵⁶ ou Mathers et al.⁴², que le transfert soit à la fois un marqueur de fragilité du patient, mais aussi un facteur de risque par l'exposition à plusieurs écologies et différents réservoirs environnementaux. Les conditions de transfert et de brancardage pourraient aussi être explorées, notamment sur l'aspect de l'hygiène des mains. Dans une étude réalisée par notre service sur les connaissances et les pratiques en précautions standard et complémentaires, on obtient pour les 2 brancardiers dont nous avons pu recueillir les

réponses des scores de 54% et 31% aux connaissances, et pour les quatre ayant répondu aux scores de pratiques 75%, 25%, 25% et 0%.

Comme attendu, l'ensemble des situations favorisant le contact avec les patients porteurs augmente le risque d'acquisition : proximité géographique, partage de la même chambre, prise en charge par la même équipe soignante. Ce qui est moins convenu est le fait qu'occuper la chambre ou le lit précédemment dévolu à un porteur ait un impact, y compris jusqu'à 90 jours avant l'arrivée du nouveau patient, comme retrouvé chez Venkatachalam et al.⁴⁴, chez qui des prélèvements de surface sur le mobilier des chambres reviennent positifs à des EPC, et où une modification dans les protocoles de désinfection des chambres a permis d'arrêter une épidémie. Différentes publications sur le sujet montrent que la désinfection du mobilier hospitalier ne doit pas être négligée pour éviter la transmission. Ainsi, une revue de la littérature⁷² nous apprend qu'*Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* sont capables de résister à la dessiccation pendant un an (selon la revue de Kramer et al.⁷³). Une autre étude⁷⁴ retrouve une contamination de la chambre chez 88% des patients avec un taux d'éléments contaminés inversement proportionnel à la distance du lit, avec notamment un taux de 33% au niveau de la tête de lit et de 14% sur la table de chevet. La désinfection du mobilier hospitalier semble ainsi être un point majeur et critique dans la prévention de l'acquisition nosocomiale d'une EPC qu'il est nécessaire de rappeler aux équipes gérant le nettoyage de ce matériel.

Les installations sanitaires sont aussi à prendre en compte, comme le montre l'article de Jung et al.³⁹. Ici, l'usage du lavabo personnel du patient pour le lavage des dents ou du visage augmente le risque d'acquisition d'une EPC, mais pas le lavage des mains. De plus, des prélèvements réalisés sur ces lavabos ainsi que sur la fontaine à eau du service reviennent positifs à ce type de Bactérie Hautement Résistante émergente. L'épidémie dont traite cette publication a pu se clore suite au changement des siphons de toutes les chambres du service et à la suppression de la fontaine à eau. L'eau semble être un réservoir environnemental important pour les EPC, l'étude de Jamal et al.⁷⁵ retrouvant par exemple une contamination de 4% des siphons de 1209 douches réparties dans 10 hôpitaux. Également, l'étude de Lensing et al.⁷⁶ définit différents facteurs de risque pour une contamination des lavabos : ainsi le risque de positivité d'un prélèvement sur cette installation est multiplié par 13 si un autre prélèvement est revenu positif dans les 30 derniers jours, et par 2 si un patient positif a séjourné dans la chambre dans les 14 derniers jours, indiquant une rémanence de la contamination sur plusieurs semaines.

4. Procédures invasives

L'usage de procédures ou de dispositifs invasifs semble favoriser le risque d'acquisition d'une EPC, et ce risque pourrait augmenter avec le nombre d'occurrences. Les dispositifs invasifs peuvent être contaminés et favoriser la transmission croisée entre individus. Dans le même temps, leur utilisation peut aussi être un marqueur de la fragilité du patient.

Les procédures et dispositifs invasifs de la sphère respiratoire pourraient avoir un impact important. On estime ainsi dans notre méta-analyse que les patients ayant nécessité une ventilation mécanique ont 3,5 fois plus de risques d'être contaminés.

Les EPC font partie des micro-organismes responsables de pneumonies associées à la ventilation mécanique⁷⁷. En cas d'intubation, les mécanismes immunitaires qui protègent les voies respiratoires basses de la flore située au niveau du tractus aéro-digestif sont perturbés, le dispositif permettant la fuite de sécrétions vers la trachée et les poumons et diminuant l'excrétion des bactéries. On peut ainsi émettre l'hypothèse qu'en plus de la transmission croisée, il y a possibilité de contamination des voies respiratoires par la flore digestive du patient. Malgré le respect optimal des protocoles de désinfection, une contamination des dispositifs entraînant une transmission reste possible. Par exemple, l'étude de Mehta et Muscarella⁷⁸ consiste en une revue de la littérature sur les infections par des BMR ou BHRé liées à l'utilisation de bronchoscopes. Parmi les 12 cas retrouvés, 3 concernent une transmission d'EPC ayant eu lieu malgré une désinfection de haut niveau et dans le respect des préconisations du fabricant (sauf pour un cas où le dispositif avait été précédemment réparé par une entreprise tierce). Dans tous les cas, à l'examen ont été observés des défauts de surface ou des taches pouvant expliquer une rétention de bactéries, et dans l'un des cas, la possibilité de la formation d'un biofilm comme cause de la persistance d'un micro-organisme après désinfection de haut niveau a été envisagée. Par ailleurs, la Food and Drug Administration (FDA)⁷⁹ a émis des recommandations sur le retraitement des bronchoscopes en 2015 actualisées en 2021 dans lesquelles elle rappelle que sur 500000 bronchoscopies réalisées chaque année aux Etats-Unis, 100 à 200 cas de contaminations par BMR ou BHRé liées à une telle procédure lui sont rapportées. Elle recommande de préférer à la désinfection de haut niveau la stérilisation et d'utiliser un bronchoscope à usage unique chez les patients porteurs d'une BMR ou d'une BHRé.

Au niveau de la sphère digestive, l'endoscopie pourrait aussi favoriser l'acquisition d'EPC. Ce phénomène est décrit de manière importante dans la littérature, ainsi Muscarella⁸⁰ décrit une épidémie dans un hôpital américain ayant entraîné la contamination de 38 patients et attribuée par le CDC (Center for Disease Control and Prevention) à une méthode de désinfection des endoscopes qui diverge des recommandations du constructeur. Une autre publication décrit une épidémie similaire en France⁸¹, pour laquelle l'implication d'un endoscope a été confirmée, et qui a nécessité la mise en quarantaine du dispositif et entraîné une modification des recommandations du fabricant sur la désinfection.

L'usage d'une sonde rectale ne semble pas augmenter le risque d'acquisition d'une EPC. Le rôle des différents modes de nutrition artificielle est variable selon les études (nutrition entérale, nutrition parentérale, gastrostomie percutanée endoscopique, sonde nasogastrique). Il semblerait que cela puisse modifier le microbiote intestinal comme l'indique une revue sur le sujet (Moron et al.⁸²), selon laquelle la nutrition parentérale totale entraînerait une diminution de sa diversité qui favoriserait le développement de pathogènes du fait d'une altération de l'interaction entre le microbiote intestinal et le système immunitaire, là où la nutrition entérale provoquerait simplement une modification de la répartition des différents genres bactériens avec une augmentation des *Firmicutes*. L'ESPEN (Société Européenne de Nutrition Clinique et Métabolisme), dans ses recommandations sur la nutrition clinique en réanimation⁸³, rappelle ainsi que la nutrition entérale entraîne moins de complications infectieuses

que la nutrition parentérale. Bien que l'on ne retrouve qu'une augmentation faible et non significative du risque d'acquisition d'EPC en cas d'utilisation d'une sonde nasogastrique chez un patient (1,35 (0,49-3,73)), une modification du microbiote au niveau de l'estomac serait également possible, comme le montre l'étude de Segal et al.⁸⁴ menée chez 52 sujets et obtenant une flore pathogène dans les trois quarts des prélèvements stomacaux ou oropharyngés, et un pH gastrique élevé en moyenne hautement corrélé à la présence de bactéries pathogènes. Une autre étude menée par la même équipe⁸⁵ retrouve plus de bactéries pathogènes dans les prélèvements des patients chez qui ce dispositif médical avait été utilisé que chez ceux s'étant vus proposer une gastrostomie percutanée endoscopique. Si on ne retrouve pas dans la littérature de publications sur le lien entre la colostomie et l'acquisition d'une EPC ou une modification du microbiote, une étude dans notre revue systématique retrouve un odds ratio significatif pour ce type de dispositif. On peut émettre l'hypothèse que l'abouchement du tube digestif à la paroi cutanée, en créant une porte d'entrée supplémentaire vers le tube digestif, puisse favoriser sa colonisation.

La réalisation d'une chirurgie (sans précision sur le type d'opération) augmente selon notre méta-analyse le risque d'acquisition de 82%. Plus spécifiquement, des articles de notre revue retrouvent un impact pour la chirurgie gastro-intestinale ou en urgence, mais pas pour la chirurgie cardiaque. Dans la littérature, une étude éthiopienne⁸⁶ obtient une prévalence de 13,2% sur 384 prélèvements de pus et échantillons de plaies. On pourrait envisager que la chirurgie, de par l'incision et la mise à l'air libre d'un milieu spécifique, modifie le microbiote de ce milieu même dans une situation de respect strict des conditions d'asepsie et favorise la colonisation par EPC. Dans un contexte d'urgence, des déviations de ces règles d'asepsie peuvent aussi potentiellement apparaître.

On obtient aussi en méta-analyse un risque d'acquisition doublé dans le cas où le patient se voit poser une voie centrale et d'après un article ce risque augmente même avec le nombre de voies centrales. Comme pour la transfusion sanguine pour laquelle certaines publications trouvent un lien avec l'acquisition d'une EPC, même si ces procédures constituent une effraction des voies sanguines du patient, elles peuvent aussi être un marqueur de fragilité de l'individu.

Trois articles étudient la transplantation dont un qui se focalise aussi sur la transplantation hépatique et rénale. Une seule étude obtient un odds ratio significatif pour la transplantation en général, mais aussi pour la transplantation hépatique, mais pas au niveau rénal. Marqueur de fragilité également, à la transplantation s'ajoute aussi la prise d'immunosuppresseurs qui pourrait favoriser le risque de contamination.

La dialyse aiguë semble entraîner une augmentation du risque au contraire de la dialyse chronique. Cela peut être lié à la fragilité du patient nécessitant une dialyse en urgence. Le sondage urinaire en méta-analyse obtient un odds ratio significatif de 1,49 (1,23-1,81). Si on ne retrouve pas dans les articles de notre revue ni dans le reste de la littérature une étiologie à cet impact, on peut remarquer la proximité entre la filière digestive et la filière urinaire qui pourrait expliquer ce lien.

5. Antibiothérapie et autres traitements

Comme attendu spontanément, l'antibiothérapie à quelque moment que ce soit lors des 3 mois précédant l'hospitalisation semble favoriser le risque d'acquisition d'EPC. Si l'on s'intéresse en premier lieu aux carbapénèmes, ceux-ci semblent eux aussi avoir un lien avec la colonisation par les Entérobactéries porteuses du mécanisme de résistance entraînant leur hydrolyse. Comme cela était prévisible, l'usage de cette famille d'antibiotiques pourrait favoriser la sélection de mutants qui leur sont résistants au sein du microbiote intestinal. Leur spectre large peut en effet éliminer la majeure partie des espèces du microbiote intestinal⁸⁷, notamment les anaérobies comme les *Bacteroidetes* et les *Firmicutes*⁸⁸ qui possèdent un « effet barrière »⁸⁹ empêchant la colonisation du microbiote par des bactéries qui n'y sont normalement pas présentes. Pour les autres antibiotiques susceptibles d'avoir une action contre les bactéries anaérobies, notamment les β -lactamines avec inhibiteurs de β -lactamases, la vancomycine, la clindamycine ou la tigécycline⁸⁷, on ne retrouve globalement pas de différence entre cas et témoins pour l'utilisation lors de la période d'exposition mais plus fréquemment dans les articles de notre revue sur la période de 3 mois précédant l'hospitalisation ou le prélèvement positif, sauf pour la tigécycline, la clindamycine et le métronidazole. On peut envisager qu'un délai soit nécessaire pour la destruction de la flore commensale et la majoration du taux de mutants résistants dans le microbiote. Pour la période d'exposition, on retrouve même des odds ratios très faibles et inférieurs à 1 dans une publication pour la tazocilline, ainsi que pour la clindamycine et le métronidazole, mais non significatifs.

Pour les antibiotiques habituellement actifs sur les EPC⁹⁰, si aucun article ne retrouve de différence significative entre cas et témoins, et ce, quelle que soit la période étudiée pour la tigécycline, on obtient bien un odds ratio significativement supérieur à 1 pour la colistine pendant l'exposition, mais pas dans le mois la précédant. Comme attendu pour ces deux molécules largement utilisées pour le traitement des EPC^{91;92}, on ne trouve pas d'usage plus fréquent chez les cas dans les périodes précédant l'hospitalisation, du fait du choix qui a été fait dans notre méthodologie de ne sélectionner que les articles où l'acquisition d'EPC n'est incidente qu'au cours de l'hospitalisation étudiée et non au cours des précédentes. La même chose est observée pour les aminoglycosides, dont l'usage est pourtant plus large⁹³.

Pour les autres antibiotiques à large spectre, comme les céphalosporines et les quinolones, on trouve pour la première famille en méta-analyse un odds ratio légèrement inférieur à 1 pour la période d'exposition, et même une proportion significativement inférieure d'utilisation chez les cas par rapport aux témoins au cours du mois précédant l'hospitalisation dans un article. Le couple C3G-Entérobactérie du Groupe 3 fait pourtant partie de ceux listés par la Société Française de Microbiologie⁸⁷ comme étant « à risque » de sélection de mutants résistants, qui déconseille l'utilisation de ces molécules en monothérapie contre ces bactéries par risque de dérépression d'une céphalosporinase déréprimée. Par contre les céphalosporines n'ont pas d'action sur les anaérobies⁸⁷ majoritaires dans le microbiote intestinal et qui constituent une barrière à la colonisation par les bactéries pathogènes⁸⁹, ce qui pourrait expliquer le fait qu'elles ne semblent pas favoriser l'acquisition pendant l'exposition. L'étude de Schwartz-Neiderman et al.³⁸ conclut même à un rôle protecteur

pour les céphalosporines associées à un autre antibiotique vis-à-vis des autres antibiotiques. On retrouve par contre une proportion significativement plus importante de cas que de témoins ayant reçu des céphalosporines dans les 3 mois précédant l'hospitalisation ou le prélèvement positif. Un profil analogue est retrouvé pour les fluoroquinolones : notre méta-analyse ne retrouve pas d'impact pour leur utilisation au cours de la période d'exposition mais 2 articles sur 3 en retrouvent un pour les 3 mois précédant l'hospitalisation. De la même manière que les céphalosporines, la Société Française de Microbiologie liste le couple fluoroquinolones-Entérobactéries résistantes à l'acide nalidixique ou aux quinolones de 1^{ère} génération comme à risque de sélection de mutants résistants⁸⁷, mais dans le même temps cette famille d'antibiotiques n'a pas d'action sur les anaérobies commensales du tube digestif sauf la moxifloxacine. Une revue de la littérature sur l'effet de l'antibiothérapie sur le microbiote intestinal estime d'ailleurs que l'apparition de résistances aux quinolones chez *Escherichia coli* par exemple est due à l'apport de souches exogènes et non à la sélection de mutants déjà présents⁸⁹.

Aucun impact n'est retrouvé par contre pour l'amoxicilline ou les aminopénicillines en général, les β -lactamines à activité anti-staphylococcique, les macrolides ou le sulfaméthoxazole-triméthoprime. De la même manière, si certaines de ces molécules ont une action sur les Entérobactéries, aucune n'a a priori d'effet sur les anaérobies⁸⁷.

Par conséquent, au vu de ce que nous avons pu constater sur l'effet des différentes classes d'antibiotiques sur le risque d'acquisition d'une EPC, il semblerait que leur impact tiende moins de la sélection de mutants résistants déjà présents dans le microbiote intestinal que de l'altération de la barrière intestinale formée par les bactéries anaérobies strictes commensales du tube digestif. L'effet des antibiotiques à large spectre comme les céphalosporines ou les quinolones serait ainsi moindre que les anti-anaérobies.

Cette idée peut être renforcée par le fait qu'une étude constate une consommation d'antifongiques significativement supérieure chez les cas par rapport aux témoins sur les 3 mois précédant l'hospitalisation. Ces anti-infectieux peuvent modifier la composition du mycobiote intestinal et cette modification peut entraîner ensuite une modification du microbiote intestinal⁹⁴.

Au-delà de l'influence des antibiotiques ou antifongiques sur le microbiote intestinal, on peut aussi envisager l'utilisation de ces molécules comme un marqueur de fragilité ou d'hospitalisation. Ainsi, l'usage de certains antibiotiques très spécifiques et plutôt situés en dernière ligne dans leurs indications comme la colisitine⁹² ou la tigécycline⁹¹ dans les mois précédant l'hospitalisation étudiée montre aussi que le patient concerné a subi des infections d'une certaine gravité par des bactéries possédant de nombreuses résistances. Cela peut aussi être interprété comme le signe d'une fragilité. Pour les molécules réservées à l'usage en milieu hospitalier, c'est également un marqueur d'hospitalisations récentes. L'usage de molécules de dernière ligne définit ainsi un profil patient spécifique, subissant des hospitalisations fréquentes et/ou des infections complexes.

Pour l'utilisation des antibiotiques en cours d'hospitalisation, certaines molécules plutôt indiquées en première ligne dans plusieurs indications, comme les céphalosporines

de 3^{ème} génération injectables^{95;96}, peuvent aussi être interprétées comme des marqueurs d'infections non complexes, ce qui peut expliquer leur proportion similaire voire plus importante chez les témoins par rapport aux cas.

Par conséquent, il est complexe d'élucider le rôle des anti-infectieux dans l'acquisition d'une EPC : soit facteur de risque à proprement parler par une influence sur le microbiote intestinal, soit facteur prédictif sans lien étiologique en tant que marqueur de fragilité du patient.

Trois études s'intéressent à des traitements autres que les anti-infectieux, notamment les corticoïdes. Une seule obtient un odds ratio significatif pour leur utilisation dans les 3 mois précédant l'hospitalisation. Comme pour les anti-infectieux, on peut envisager un lien avec le risque d'acquisition d'EPC par perturbation du microbiote intestinal, ou voir leur utilisation comme un signe de fragilité du patient recevant ce type de traitement, indiqué par exemple dans des pathologies auto-immunes⁹⁷. Une seule étude s'intéresse aux immunosuppresseurs de manière plus générale et retrouve un odds ratio inférieur à 1 mais non significatif. On peut émettre l'hypothèse pour expliquer cela que, comme pour le fait de souffrir d'un cancer, le fait de suivre un traitement par des immunosuppresseurs moins courants que les corticoïdes entraîne chez les équipes soignantes une modification des pratiques du fait d'une fragilité perçue du patient considéré.

B. Validité

1. Validité interne

a) *Biais de sélection*

Parmi les critères d'inclusion des articles, nous avons défini que les études devaient comporter une comparaison entre un groupe de cas ayant acquis une EPC en cours d'hospitalisation et des témoins correspondant à des patients contacts ayant séjourné à des périodes similaires dans les mêmes services ou établissements mais indemnes d'une contamination par EPC. Cela nous a ainsi permis de déceler les différences entre des patients ayant subi une même pression de colonisation au cours d'une même épidémie, tout en nous affranchissant d'un biais possible lié à un profil patient différent entre cas et témoins, en émettant l'hypothèse que dans l'ensemble, les deux groupes de patients, en étant issus du même service, ne différeraient pas profondément dans leurs caractéristiques. Un biais peut néanmoins être créé par le mode de sélection différent des témoins selon les études. Parmi les 12 publications de notre revue, 4 incluent l'ensemble des patients contacts dans le groupe des témoins. Au contraire, les 8 autres ne s'intéressent qu'à une partie des patients contacts, qui sont la plupart du temps tirés au sort, tout en prenant en compte leur service d'admission (le cas échéant), leur date d'admission et/ou leur durée de séjour par rapport à un cas auquel ils sont appariés. Dans certains articles, même si l'étude se déroule à l'échelle d'un établissement entier, le service d'admission n'est pas pris en compte dans cet appariement, et dans le cas d'une publication, la date d'admission n'est pas considérée également. Par conséquent, cette variabilité entre les études de la revue dans la constitution du groupe de patients témoins peut entraîner un biais de sélection à même de moduler les résultats des mesures d'association entre les différents paramètres étudiés et le risque d'acquisition d'EPC au cours d'une hospitalisation.

b) *Biais de classement*

Dans la conception des études incluses, on retrouve la comparaison entre un groupe de cas ayant acquis une EPC au cours de leur hospitalisation et un groupe de témoins correspondant à des patients contacts indemnes d'une contamination par le même micro-organisme. Un biais de classement correspondrait dans ce contexte à la présence de faux positifs, c'est-à-dire de patients classés comme cas n'ayant en réalité pas acquis une EPC, ce qui tiendrait à un manque de spécificité dans les techniques de dépistage, et de la même manière, à la présence de faux négatifs, soit des patients porteurs d'EPC pour lesquels la présence de carbapénémases n'a pas été retrouvée dans les prélèvements réalisés chez eux, ce qui pourrait être dû à un manque de sensibilité de l'analyse.

Pour ce qui est de la spécificité, la plupart des articles incluent lors du dépistage une réaction de polymérisation en chaîne (PCR) pour la détection des gènes codant pour les carbapénémases. Si cette technique analytique est en général assez spécifique⁹⁸, une possibilité faible existe que les gènes détectés soient en fait portés par des bactéries qui ne sont pas des Entérobactéries⁹⁹. Cependant, dans 11 des 12 publications étudiées, la PCR est toujours couplée à une autre technique en amont pour l'identification de l'espèce bactérienne, ce qui réduit fortement la probabilité d'un tel écueil. Une seule évoque uniquement un test de Hodge modifié, qui semble également avoir une bonne spécificité d'après la littérature¹⁰⁰.

En ce qui concerne la sensibilité, même si un prélèvement incorrect est possible, les durées de séjour moyennes ou médianes étant en général de plusieurs semaines, on peut émettre l'hypothèse que la plupart des témoins ont subi plusieurs écouvillonnages rectaux au cours de leur hospitalisation. Cela limite le risque que certains d'entre eux soient des porteurs non détectés.

Par conséquent, le biais de classement semble minime dans les publications étudiées.

c) Biais de confusion

Les études incluses dans notre revue s'intéressent à un ensemble de paramètres pour lesquels l'association avec le risque d'acquisition d'EPC est analysé d'abord individuellement. Ensuite, ceux pour lesquels un lien significatif est retrouvé sont inclus dans une analyse multivariée pour vérifier que l'association n'est pas faussée par une interaction entre facteurs de risque. Cependant, la liste des paramètres étudiés varie selon les publications, ce qui fait que certains facteurs de confusion n'ont potentiellement pas été pris en compte, ce qui peut fausser les résultats. Un biais de confusion est donc possible, qu'il faudra lever par la réalisation d'une étude pratique sur le sujet qui inclura l'étude de différents paramètres en fonction des résultats retrouvés dans la littérature.

2. Validité externe

a) Généralisation possible des résultats

Du fait de nos critères d'inclusion, les études colligées dans la revue systématique comparent un ensemble de cas correspondant à des patients ayant acquis la résistance d'intérêt en cours d'hospitalisation par rapport à des patients contacts ayant séjourné dans les mêmes services ou établissements lors de la même période, en général au cours d'une situation épidémique. En cela, elles se rapprochent de la situation à laquelle nous sommes confrontés dans notre propre pratique et nous permettent de répondre à la question que nous nous posons, à savoir les facteurs qui expliquent les raisons pour lesquelles au cours d'une même situation épidémique dans un service donné, certains patients vont acquérir l'Entérobactérie Productrice de Carbapénémase en circulation mais pas d'autres. Cependant, certaines publications diffèrent de notre contexte du fait du type de service étudié. Ainsi, 3 études se déroulent dans des services de réanimation et une dans des Unités de Soins de Longue Durée. Par conséquent, un certain biais de sélection peut être créé par cela car notre problématique concerne plutôt des services de médecine. Néanmoins, la définition stricte dans nos critères d'inclusion du mode de constitution du groupe des témoins peut permettre de diminuer en partie ce biais. De plus, le caractère restrictif de ces critères d'inclusion, notamment la vérification de l'absence de portage EPC au début de l'hospitalisation, limite la possibilité de restreindre également le choix des publications sur le type de service.

Également, un autre frein possible à la généralisation des résultats de notre revue est la diversité des lieux d'étude d'un point de vue géographique, avec ce que cela implique comme différences possibles au niveau des pratiques en prévention du risque infectieux au quotidien. Une seule publication est française et 3 autres seulement sont européennes, ce qui signifie potentiellement une variabilité importante dans les protocoles suivis par les différentes équipes soignantes concernées. Cependant, pour

une même étude, cas et témoins sont soumis aux mêmes pratiques, ce qui limite l'impact de cette problématique dans les résultats obtenus. Limiter l'inclusion aux articles français, européens ou de pays développés uniquement aurait été complexe à cause d'un nombre faible d'occurrences, mais aussi à cause de la possibilité de créer un biais concernant les résultats obtenus.

Une autre différence entre les articles que nous n'avons pas pu contrôler est l'espèce bactérienne et le type de carbapénémase étudiés. Cela est intrinsèque à notre sujet : les études incluses sont généralement réalisées à l'occasion de la survenue d'une épidémie, ce qui empêche de contrôler ces paramètres. A ce jour, on ne retrouve pas de publications qui montreraient une différence dans l'épidémiologie des porteurs d'EPC en fonction de la bactérie ou du type de carbapénémase. Ainsi, cet aspect ne semble pas limiter de manière importante les possibilités de généraliser les résultats. De plus, on notera que les études se focalisant sur une enzyme spécifique concernent en général celles les plus retrouvées en France (comme OXA-48)¹¹.

Les 12 articles étudiés représentent 903 cas et 6929 témoins. Ce nombre relativement réduit du fait de nos critères d'inclusion restrictifs et de notre sujet incite à rester mesuré quant à nos conclusions. Il faut ajouter à cela qu'une étude, celle de Mathers et al.⁴², qui ne se focalise pas sur une épidémie mais exploite les données de plusieurs épidémies sur 7 ans, a une ampleur surpassant largement les autres publications par la taille de son échantillon. Cela peut aussi entraîner un biais en méta-analyse avec une surreprésentation des résultats issus de cette étude par rapport aux autres publications mais les tests d'hétérogénéité qui y sont associés permettent de tenir compte de ce possible biais.

Par ailleurs, les paramètres pris en compte dans les analyses multivariées réalisées au sein de chaque étude diffèrent, entraînant un possible biais de confusion à même de perturber les mesures d'association réalisées. Sur près de 200 facteurs étudiés dans les 12 publications, seuls 21 sont retrouvés dans au moins 4 d'entre elles. Par conséquent, les odds ratios obtenus pour un paramètre donné peuvent être faussés par une autre caractéristique non étudiée à laquelle le paramètre est corrélé. On peut également noter que dans les analyses multivariées réalisées, les paramètres sont pris en compte en général sur la base de leur degré de signification, un seuil de p-value étant défini pour leur inclusion. Cependant, en fonction des articles, ce seuil peut aller de 0,05 à 0,20, et l'un d'entre eux inclut même l'ensemble des facteurs étudiés.

De notre côté, le fait de disposer uniquement des données agrégées et la présence de paramètres retrouvés dans un nombre réduit de publications, mais pouvant constituer des facteurs de confusion, ne nous permet pas de réaliser une analyse multivariée pour écarter ces biais potentiels. Il ne nous est possible que de réaliser des méta-analyses univariées pour les facteurs de risque retrouvés le plus fréquemment, avec un biais possible sur leurs résultats du fait de l'absence de prise en compte d'une interaction possible avec les autres paramètres. Pour résoudre ce problème, nous n'avons d'autre choix que de compléter notre revue systématique par une étude pratique qui prendrait en compte un ensemble de paramètres sélectionnés sur la base de notre bibliographie et d'y inclure une analyse multivariée.

Pour finir, une des limites de notre revue systématique est l'impossibilité pour nous en termes de temps de faire réaliser la revue par deux opérateurs indépendants, comme le préconisent les recommandations PRISMA.

b) Evaluation du lien causal

Notre revue inclut différents paramètres et la mesure de leur association avec la survenue de l'acquisition d'une EPC en cours d'hospitalisation. Il n'est cependant pas aisé d'élucider ce qui les lie à cet événement. Si l'on se base sur les critères de Bradford Hill¹⁰¹, le lien causal entre une exposition et la survenue d'une pathologie doit comporter au moins une partie des caractéristiques suivantes :

- _ force de l'association.
- _ constance de l'association.
- _ spécificité de l'association.
- _ temporalité.
- _ gradient biologique (relation dose-effet).
- _ plausibilité.
- _ cohérence.
- _ expérimentation.
- _ analogie.

Il est complexe de les retrouver en totalité ici. Le critère de temporalité est assuré par la conception des études de type cas-témoins. La force de l'association est étudiée ici également, mais elle est parfois, selon les paramètres, inconstante en fonction des publications. Un lien causal entre ces facteurs et le risque d'acquisition d'une EPC est néanmoins plausible et cohérent au vu des données de la littérature vues plus haut. La notion de spécificité reste la plus compliquée à évaluer, les interactions entre facteurs étant probables et complexes à mesurer. De plus, certains facteurs, comme l'antibiothérapie ou certaines pathologies, peuvent aussi être des marqueurs de fragilité du patient plus que des facteurs de risque. Le caractère de relation dose-effet ne s'applique cependant pas à la plupart de nos paramètres qui sont binaires, l'expérimentation n'est pas compatible avec les études observationnelles et l'analogie n'est pas non plus applicable à notre sujet.

En définitive, la majorité des facteurs étudiés pour lesquels on retrouve une mesure d'association significative possèdent aussi les critères de temporalité, de plausibilité et de cohérence. Il n'est pas déraisonnable d'évoquer un lien causal entre ces facteurs et le risque d'acquisition d'une EPC mais entériner cette affirmation nécessite néanmoins des études ultérieures pour confirmer d'autres critères, notamment leur spécificité.

Au-delà de la notion de lien causal, même si le caractère de facteur de risque des paramètres étudiés n'est que probable, ils peuvent néanmoins constituer des facteurs pronostiques dans l'acquisition d'une EPC au cours de l'hospitalisation lorsqu'ils sont significativement associés à la survenue de cet événement. Il y a ainsi un intérêt à les

décélérer chez les patients dès l'admission dans un service connaissant une situation épidémique afin de modifier en conséquence les modalités de leur prise en charge si on les estime plus à risque.

C. Impact pour la pratique courante

Les résultats obtenus dans notre revue de la littérature sur le risque d'acquisition d'une EPC en cours d'hospitalisation permettent à la fois de lever certaines ambiguïtés sur le mode de circulation de la résistance mais aussi d'attirer notre attention sur certains éléments qui peuvent jouer un rôle de réservoir environnemental en milieu hospitalier. Ainsi, le mobilier et la literie, malgré le suivi optimal des protocoles de désinfection en vigueur dans l'établissement, pourraient participer à véhiculer l'épidémie, comme les installations sanitaires. Tout ceci doit nous amener à compléter notre étude par des prélèvements de surface ou aquatiques dans les chambres ayant accueilli des patients porteurs récemment afin de vérifier l'efficacité des opérations de nettoyage et de désinfection et si nécessaire améliorer les protocoles les concernant pour supprimer ce réservoir. De la même manière, renforcer les contrôles déjà existants sur les dispositifs médicaux en situation épidémique peut permettre aussi d'éviter la création de réservoirs potentiels.

Un autre enseignement important de notre étude est le rôle crucial joué par le microbiote intestinal dans l'acquisition. La plupart des pathologies et procédures médicales ou chirurgicales pouvant vraisemblablement entraîner une dysbiose intestinale, comme l'insuffisance rénale chronique ou le diabète, la colonisation par d'autres micro-organismes multi-résistants à tropisme digestif, les interventions chirurgicales sur le tube digestif, la nutrition artificielle, et l'utilisation d'antibiotiques actifs contre les bactéries anaérobies commensales du tractus gastro-intestinal semblent liées à l'acquisition d'une EPC. Même si les mécanismes de dysbiose intestinale sont encore peu explorés, toutes ces situations susceptibles d'entraîner ou d'être un signe de perturbation du microbiote doivent être recherchées chez les patients, qui, s'ils sont concernés, sont sans doute plus à risque d'acquisition. D'ailleurs, l'effet des antibiotiques ne semble pas celui spontanément attendu dans le sens où ceux à large spectre ne favorisent pas forcément l'acquisition s'ils n'ont pas d'effet sur les bactéries anaérobies. Dans un contexte épidémique, l'utilisation des molécules à activité anti-anaérobie devrait donc être encadré grâce à un travail pluridisciplinaire impliquant les équipes médicales, pharmaceutiques, et de prévention du risque infectieux associé aux soins.

La plupart des procédures invasives semble aussi favoriser l'acquisition. C'est le cas également de beaucoup de situations nécessitant un besoin en soins accrus. Il semblerait ainsi que les équipes soignantes puissent favoriser la transmission de la résistance entre patients. L'impact de ce mécanisme peut être réduit par le travail de formation des personnels médicaux et paramédicaux en hygiène hospitalière.

Également, tous les marqueurs de fragilité du patient, qu'ils soient directs comme les scores habituellement utilisés pour mesurer cette fragilité, ou indirects comme certaines pathologies ou interventions médicales, semblent être à rechercher pour prédire le risque d'acquisition d'EPC.

De manière générale, notre étude a permis de mettre en évidence des paramètres qui, lorsqu'ils sont retrouvés chez un patient, semblent prédire un risque augmenté d'acquérir une EPC au cours d'une hospitalisation dans un service connaissant une situation épidémique. Même si pour la plupart nous n'avons pu élucider le mécanisme

sous-jacent expliquant leur lien avec l'acquisition d'une EPC et déterminer s'ils peuvent être considérés comme des facteurs de risque à proprement parler ou comme de simples facteurs prédictifs, ils peuvent dans l'ensemble être recherchés facilement chez un patient pour déterminer si celui-ci est particulièrement susceptible d'acquies une EPC. Notre revue systématique devra toutefois être complétée par une étude pratique pour déterminer plus précisément l'impact des différents paramètres et déceler d'éventuels facteurs de confusion, notamment par une analyse multivariée.

D. Place dans la littérature

De par leur prévalence et leur incidence en augmentation croissante depuis les deux dernières décennies, les Entérobactéries Productrices de Carbapénémases sont un sujet d'étude de plus en plus courant dans la littérature, en témoigne par exemple le nombre d'occurrences annuelles en constante augmentation sur *Pubmed* à la recherche « carbapenemase producing enterobacteriaceae » lors des 15 dernières années, de 8 en 2007 à 706 en 2019, progression que seule la pandémie de Covid-19 semble avoir réussi à freiner, comme cela semble être le cas sur *Science Direct* où le nombre de résultats par an pour la même requête suit une tendance similaire. De ce fait, la littérature contient différentes revues sur le sujet, dont la plupart est réalisée sur un mode narratif. Parmi les autres revues systématiques, on retrouve celle de Van Loon et al.¹⁰² qui obtient 74 articles dans sa revue sur les facteurs de risque d'acquisition non pas d'Entérobactéries Productrices de Carbapénémases mais d'Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, ce qui inclut aussi des Entérobactéries porteuses de β -lactamases à spectre étendu et/ou porteuses de mutations de porines, et ne précise pas si les études incluses vérifient que l'acquisition se fait au cours du séjour considéré. L'étude de Hu et al.¹⁰³ s'intéresse au portage fécal d'*Escherichia coli* résistant mais n'inclut pas non plus dans ses critères d'éligibilité une notion de séjour en milieu hospitalier. L'article de Zhu et al.¹⁰⁴ se focalise sur la relation entre exposition aux antibiotiques et infection par *Klebsiella pneumoniae* résistants aux carbapénèmes uniquement et non la colonisation, tout comme une autre revue systématique de Zhu et al.¹⁰⁵ (un homonyme). Par conséquent, notre revue possède, à notre connaissance, un design qui lui est spécifique, son originalité reposant sur la focalisation sur un séjour particulier. Pour s'insérer pleinement dans la littérature, cette étude doit cependant passer d'une analyse univariée des facteurs de risque à une analyse multivariée. Ceci en est la principale limite : le fait que nous ne possédions que les données brutes pour chaque publication incluse dans notre revue systématique et non les données individuelles ne nous permet pas de prendre en compte les facteurs de confusion dans notre analyse. Ainsi, nous n'avons pu déterminer des odds ratios ajustés sur l'ensemble des paramètres. De plus, les facteurs étudiés sont très variables d'une étude à l'autre, à peine 21 d'entre eux étant retrouvés dans 4 études ou plus sur environ 200 au total. Par conséquent, notre revue systématique devra être complétée par une étude pratique dont la conception sera basée sur ses conclusions.

VI. Conclusion

Cette revue systématique sur les facteurs de risque d'acquisition d'Entérobactéries Productrices de Carbapénémases en hospitalisation peut constituer un apport à la littérature par la combinaison des critères d'éligibilité des articles qui lui semblent spécifiques. Parmi les facteurs étudiés, le sexe ne semble pas influencer sur l'acquisition, de même que l'âge qui ne diffère pas entre cas et témoins dans un même service. Les scores évaluant le risque de mortalité à court terme semblent également prédictifs du risque d'acquisition, tout comme certaines pathologies comme l'insuffisance rénale chronique ou le diabète. Le risque d'acquisition semble aussi différer selon le motif d'hospitalisation et être augmenté avec la survenue de transferts entre unités au cours du séjour. Le mobilier et les installations sanitaires constituent également des réservoirs environnementaux à ne pas négliger. Les procédures invasives relatives aux sphères respiratoire et digestive et la nutrition artificielle peuvent aussi y être liées. Les antibiotiques dont le spectre couvre les bactéries anaérobies ont aussi un impact.

S'il est nécessaire de compléter cette étude pour élucider l'étiologie de ces différents facteurs de risque, différentes hypothèses peuvent être émises, comme l'implication de la fragilité générale du patient, des pratiques soignantes et de leurs modifications en fonction du profil patient, ainsi que des altérations du microbiote intestinal. La diversité des éléments liés à l'acquisition des Entérobactéries Productrices de Carbapénémases justifie une approche pluridisciplinaire de type *One Health* dans la lutte contre la diffusion de ce type d'antibiorésistance.

Bibliographie

1. Ministère des Solidarités et de la Santé. *Stratégie nationale 2022-2025 de Prévention des Infections et de l'Antibiorésistance*. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_nationale_2022-2025_prevention_des_infections_et_de_l_antibioresistance.pdf (2022).
2. European Commission. EU Action on Antimicrobial Resistance. https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance_en (2023).
3. Organisation Mondiale de la Santé. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789241509763> (2016).
4. Cassini, A. *et al.* Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect. Dis.* **19**, 56–66 (2019).
5. The Review on Antimicrobial Resistance chaired by Jim O'Neill. Tackling drug-resistant infections globally : final report and recommendations. <https://wellcomecollection.org/works/thvwsuba> (2016).
6. Organisation Mondiale de la Santé. L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques. <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (2017).
7. Brolund, A. *et al.* Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018. *Eurosurveillance* **24**, 1900123 (2019).
8. European Center for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017> (2018).
9. Santé publique France. Caractéristiques et évolution des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) isolées en France, 2012-2020. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/caracteristiques-et-evolution-des-souches-d-enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-epc-isolees-en-france-2012-2020> (2021).
10. Santé publique France, Direction des maladies infectieuses & Unité NOA. Bilan des signalements BHRé 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/donnees/bilan-bhre-2019> (2020).
11. Haut Conseil de la Santé Publique. *Actualisation des recommandations relatives aux BHRé. Rapport de l'HCSP* <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=758> (2019).
12. Moraud, A. Epidémie à Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC) dans un service de médecine gériatrique : description et évaluation médico économique. (Université de Lille, 2015).
13. Cour des Comptes. *Rapport public annuel 2019 : la politique de prévention des infections associées aux soins*. <https://www.ccomptes.fr/system/files/2019-02/04-politique-prevention-infections-associees-soins-Tome-1.pdf> (2019).
14. Jenkins, C., Rentenaar, R. J., Landraud, L. & Brisse, S. 180 - Enterobacteriaceae. in *Infectious Diseases (Fourth Edition)* (eds. Cohen, J., Powderly, W. G. & Opal, S. M.) 1565-1578.e2 (Elsevier, 2017). doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6285-8.00180-5>.
15. Robin, F., Gibold, L. & Bonnet, R. Résistances naturelles et acquises aux β -lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne ? *Rev. Francoph. Lab.* **2012**, 47–58 (2012).
16. Ambler, R. P. The structure of beta-lactamases. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* **289**, 321–331 (1980).
17. Hall, B. G. & Barlow, M. Revised Ambler classification of β -lactamases. *J. Antimicrob. Chemother.* **55**, 1050–1051 (2005).
18. Salahuddin, P., Kumar, A. & Khan, A. U. Structure, Function of Serine and Metallo- β -lactamases and their Inhibitors. *Curr. Protein Pept. Sci.* **19**, 130–144 (2018).
19. Toussaint, K. & Gallagher, J. -Lactam/ -Lactamase Inhibitor Combinations: From Then to Now. *Ann. Pharmacother.* **49**, (2014).
20. Martínez-Martínez, L. Carbapenemases: The never-ending story. *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica* **37**, 73–75 (2019).
21. Institut National de Santé publique du Québec. Mesures de prévention et de contrôle des entérobactéries productrices de carbapénémases dans les milieux de soin. https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2204_enterobacteries_carbapenemases_bacilles_gram_multi_resistants_prevention.pdf (2018).
22. Boyd, S. E., Holmes, A., Peck, R., Livermore, D. M. & Hope, W. OXA-48-Like β -Lactamases: Global Epidemiology, Treatment Options, and Development Pipeline. *Antimicrob. Agents Chemother.* **66**, e0021622 (2022).
23. Shakil, S. *et al.* New Delhi Metallo- β -Lactamase (NDM-1): An Updates. *J. Chemother.* **23**, 263–265 (2011).
24. Nordmann, P., Naas, T. & Poirel, L. Global Spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg. Infect. Dis.* **17**, 1791–8 (2011).
25. Cuzon, G., Naas, T. & Nordmann, P. Carbapénémases de type KPC : quel enjeu en microbiologie clinique ? *Pathol. Biol.* **58**, 39–45 (2010).
26. Haut Conseil de la Santé Publique. *Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRé)*. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=372> (2013).

27. Institut National de Recherche et de Sécurité. Précautions complémentaires « Contact » - Fiche - INRS. <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206363> (2019).
28. Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins. *Définition des infections associées aux soins*. https://www.cpias.fr/nosobase/recommandations/Ministere_Sante/2007_defIN_vcourte.pdf (2007).
29. Eshetie, S. *et al.* Multidrug resistant and carbapenemase producing Enterobacteriaceae among patients with urinary tract infection at referral Hospital, Northwest Ethiopia. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **4**, 12 (2015).
30. Amit, S., Mishali, H., Kotlovsky, T., Schwaber, M. J. & Carmeli, Y. Bloodstream infections among carriers of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae: etiology, incidence and predictors. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **21**, 30–34 (2015).
31. Mora-Guzmán, I., Rubio-Perez, I., Domingo-Garcia, D. & Martin-Perez, E. Risk Factors for Intra-Abdominal Infections Caused by Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in a Surgical Setting. *Surg. Infect.* **22**, 864–870 (2021).
32. Freire, M. P. *et al.* Outbreak of IMP-producing carbapenem-resistant Enterobacter gergoviae among kidney transplant recipients. *J. Antimicrob. Chemother.* **71**, 2577–2585 (2016).
33. Giannella, M. *et al.* The impact of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae colonization on infection risk after liver transplantation: a prospective observational cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* **25**, 1525–1531 (2019).
34. Zhu, R. *et al.* Intestinal Colonization with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Acute Leukemia Patients: Risk Factors and Molecular Characteristics. *Infect. Drug Resist.* **15**, 4275–4283 (2022).
35. Balduzzi, S., Rücker, G. & Schwarzer, G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid. Based Ment. Health* **22**, 153–160 (2019).
36. Page, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ* **372**, n71 (2021).
37. Jeong, I. S. & Song, J. Y. Epidemiological Characteristics of Carbapenemase Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Colonization. *Asian Nurs. Res.* **16**, 134–139 (2022).
38. Schwartz-Neiderman, A. *et al.* Risk Factors for Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CP-CRE) Acquisition Among Contacts of Newly Diagnosed CP-CRE Patients. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **37**, 1219–1225 (2016).
39. Jung, J. *et al.* Outbreak of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae associated with a contaminated water dispenser and sink drains in the cardiology units of a Korean hospital. *J. Hosp. Infect.* **104**, 476–483 (2020).
40. Hilliquin, D. *et al.* Risk factors for acquisition of OXA-48-producing Klebsiella pneumonia among contact patients: a multicentre study. *J. Hosp. Infect.* **98**, 253–259 (2018).
41. Okamoto, K. *et al.* Modifiable Risk Factors for the Spread of Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Among Long-Term Acute-Care Hospital Patients. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **38**, 670–677 (2017).
42. Mathers, A. J. *et al.* Risk factors for Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) gene acquisition and clinical outcomes across multiple bacterial species. *J. Hosp. Infect.* **104**, 456–468 (2020).
43. Gregory, C. J. *et al.* Outbreak of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in Puerto Rico associated with a novel carbapenemase variant. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **31**, 476–484 (2010).
44. Venkatachalam, I. *et al.* Healthcare-associated multispecies outbreaks of OXA-48-positive carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a Singapore tertiary-care hospital. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **44**, 8–16 (2023).
45. Papadimitriou-Oliveris, M. *et al.* KPC-producing Klebsiella pneumoniae enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **77**, 169–173 (2013).
46. Ho, H. J. *et al.* Outbreak of New Delhi metallo- β -lactamase-1-producing Enterobacter cloacae in an acute care hospital general ward in Singapore. *Am. J. Infect. Control* **44**, 177–182 (2016).
47. Vergara-López, S., Domínguez, M. C., Conejo, M. C., Pascual, Á. & Rodríguez-Baño, J. Lessons from an outbreak of metallo- β -lactamase-producing Klebsiella oxytoca in an intensive care unit: the importance of time at risk and combination therapy. *J. Hosp. Infect.* **89**, 123–131 (2015).
48. Madueño, A. *et al.* Risk factors associated with carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae fecal carriage: A case-control study in a Spanish tertiary care hospital. *Am. J. Infect. Control* **45**, 77–79 (2017).
49. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. & MacKenzie, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J. Chronic Dis.* **40**, 373–383 (1987).
50. Vincent, J. L. *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* **22**, 707–710 (1996).
51. Katz, S., Downs, T. D., Cash, H. R. & Grotz, R. C. Progress in development of the index of ADL. *The Gerontologist* **10**, 20–30 (1970).
52. Singapore Department of Statistics. Census of Population 2020. *Base* <http://www.singstat.gov.sg/search-result?q=ethnicity> (2020).
53. Caballero, S. *et al.* Distinct but Spatially Overlapping Intestinal Niches for Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium and Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae. *PLOS Pathog.* **11**, e1005132 (2015).

54. Santé publique France. Principaux résultats de l'enquête nationale de prévalence 2022 des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissement de santé. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/principaux-resultats-de-l-enquete-nationale-de-prevalence-2022-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissement-de-s> (2023).
55. Wee, L. E. I. *et al.* Unintended consequences of infection prevention and control measures during COVID-19 pandemic. *Am. J. Infect. Control* **49**, 469–477 (2021).
56. Eveillard, M., Quenon, J. L., Rufat, P., Mangeol, A. & Fauvelle, F. Association between hospital-acquired infections and patients' transfers. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **22**, 693–696 (2001).
57. RÈGLEMENT (UE) 2017/ 745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/ 83/ CE, le règlement (CE) no 178/ 2002 et le règlement (CE) no 1223/ 2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/ 385/ CEE et 93/ 42/ CEE. (2017).
58. Cousins, S., Blencowe, N. S. & Blazeby, J. M. What is an invasive procedure? A definition to inform study design, evidence synthesis and research tracking. *BMJ Open* **9**, e028576 (2019).
59. Ling, M. L. *et al.* Risk factors for acquisition of carbapenem resistant Enterobacteriaceae in an acute tertiary care hospital in Singapore. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **4**, 26 (2015).
60. Deschasaux, M. *et al.* Depicting the composition of gut microbiota in a population with varied ethnic origins but shared geography. *Nat. Med.* **24**, 1526–1531 (2018).
61. Shanahan, F., Ghosh, T. S. & O'Toole, P. W. The Healthy Microbiome-What Is the Definition of a Healthy Gut Microbiome? *Gastroenterology* **160**, 483–494 (2021).
62. Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement. Lancement du projet Le French Gut : mieux connaître le microbiote français. *INRAE Institutionnel* <https://www.inrae.fr/actualites/lancement-du-projet-french-gut-mieux-connaître-microbiote-francais> (2022).
63. Wang, X. *et al.* Aberrant gut microbiota alters host metabolome and impacts renal failure in humans and rodents. *Gut* **69**, 2131–2142 (2020).
64. Ghajarzadeh-Wurzner, A., Berney, M., Teta, D., Genton, L. & Pruijm, M. Microbiote et maladies rénales : liaison dangereuse ? *Rev Med Suisse* **595**, 422–425 (2018).
65. Zhang, L. *et al.* Gut Microbiota and Type 2 Diabetes Mellitus: Association, Mechanism, and Translational Applications. *Mediators Inflamm.* **2021**, 5110276 (2021).
66. Zhou, Z., Sun, B., Yu, D. & Zhu, C. Gut Microbiota: An Important Player in Type 2 Diabetes Mellitus. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **12**, 834485 (2022).
67. Giuffrè, M., Campigotto, M., Campisciano, G., Comar, M. & Crocè, L. S. A story of liver and gut microbes: how does the intestinal flora affect liver disease? A review of the literature. *Am. J. Physiol.-Gastrointest. Liver Physiol.* **318**, G889–G906 (2020).
68. Baquer, F., Giraudon, E. & Jehl, F. Bactéries multirésistantes et hautement résistantes émergentes : définition et mécanismes de résistance d'intérêt épidémiologique. *Rev. Francoph. Lab.* **2021**, 28–36 (2021).
69. Vasilakopoulou, A. *et al.* Gastrointestinal Carriage of Vancomycin-Resistant Enterococci and Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria in an Endemic Setting: Prevalence, Risk Factors, and Outcomes. *Front. Public Health* **8**, (2020).
70. Oteo, J. Should screening programs for carbapenemase-producing strains be implemented in ICU patients? *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clin. Engl. Ed* **35**, 331–332 (2017).
71. Oteo, J. *et al.* Rates of faecal colonization by carbapenemase-producing enterobacteriaceae among patients admitted to ICUs in Spain. **70**, 2916–2918 (2015).
72. Facciola, A. *et al.* The role of the hospital environment in the healthcare-associated infections: a general review of the literature. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **23**, 1266–1278 (2019).
73. Kramer, A., Schwebke, I. & Kampf, G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect. Dis.* **6**, 130 (2006).
74. Lerner, A. *et al.* Environmental contamination by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J. Clin. Microbiol.* **51**, 177–181 (2013).
75. Jamal, A. J. *et al.* Carbapenemase-producing Enterobacteriales in hospital drains in Southern Ontario, Canada. *J. Hosp. Infect.* **106**, 820–827 (2020).
76. Lensing, J. *et al.* Environmental Reservoirs of Nosocomial Infection: Imputation Methods for Linking Clinical and Environmental Microbiological Data to Understand Infection Transmission. *AMIA Annu. Symp. Proc. AMIA Symp.* **2017**, 1120–1129 (2017).
77. Grgurich, P. E., Hudcova, J., Lei, Y., Sarwar, A. & Craven, D. E. Management and prevention of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens. *Expert Rev. Respir. Med.* **6**, 533–555 (2012).
78. Mehta, A. C. & Muscarella, L. F. Bronchoscope-Related "Superbug" Infections. *Chest* **157**, 454–469 (2020).
79. Center for Devices and Radiological Health. Flexible Bronchoscopes and Updated Recommendations for Reprocessing: FDA Safety Communication. *FDA* (2021).
80. Muscarella, L. F. Risk of transmission of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and related 'superbugs' during gastrointestinal endoscopy. *World J. Gastrointest. Endosc.* **6**, 457–474 (2014).

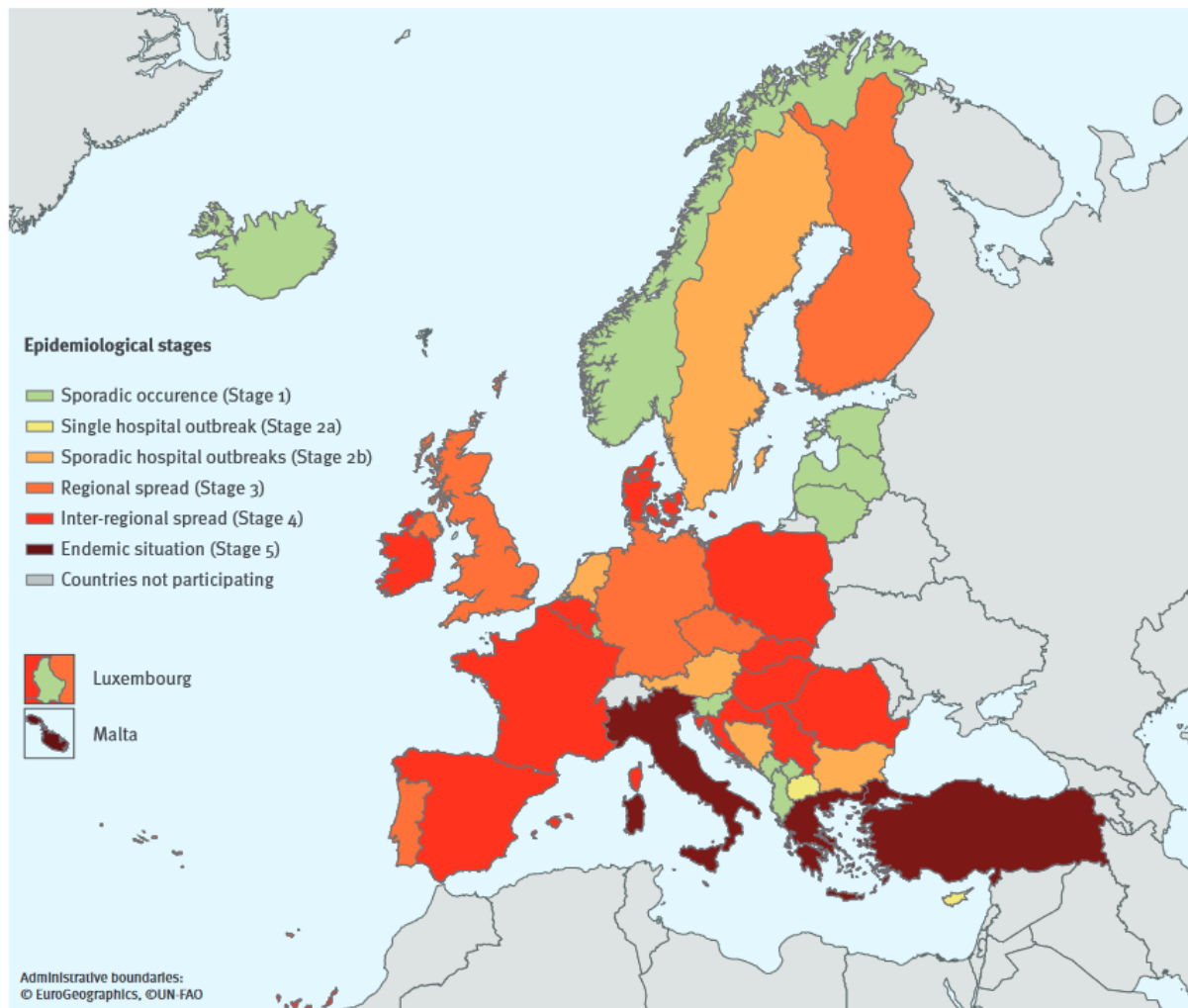
81. Potron, A. *et al.* Analysis of OXA-204 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae reveals possible endoscopy-associated transmission, France, 2012 to 2014. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.* **22**, 17–00048 (2017).
82. Moron, R. *et al.* The Importance of the Microbiome in Critically Ill Patients: Role of Nutrition. *Nutrients* **11**, 3002 (2019).
83. Singer, P. *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* **38**, 48–79 (2019).
84. Segal, R., Pogoreliuk, I., Dan, M., Baumoehl, Y. & Leibovitz, A. Gastric microbiota in elderly patients fed via nasogastric tubes for prolonged periods. *J. Hosp. Infect.* **63**, 79–83 (2006).
85. Segal, R., Dan, M., Pogoreliuk, I. & Leibovitz, A. Pathogenic colonization of the stomach in enterally fed elderly patients: Comparing percutaneous endoscopic gastrostomy with nasogastric tube. *J. Am. Geriatr. Soc.* **54**, 1905–1908 (2006).
86. Tilahun, M. Multi-Drug Resistance Profile, Prevalence of Extended-Spectrum Beta-Lactamase and Carbapenemase-Producing Gram Negative Bacilli Among Admitted Patients After Surgery with Suspected of Surgical Site Nosocomial Infection North East Ethiopia. *Infect. Drug Resist.* **15**, 3949–3965 (2022).
87. Société Française de Microbiologie. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Recommandations 2023. *Société Française de Microbiologie* <https://www.sfm-microbiologie.org/boutique/comite-de-lantibiogramme-de-la-sfm-casfm/> (2023).
88. Qin, J. *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* **464**, 59–65 (2010).
89. Ruppé, E. & de Lastours, V. Entérobactéries résistantes aux antibiotiques et microbiote intestinal : la face cachée de l'iceberg. *Réanimation* **21**, 252–259 (2012).
90. Ferry, T. Antibiothérapie des infections à BLSE et EPC. <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/desc2015-tt-blse-epc-ferry.pdf> (2015).
91. VIDAL. Tigécycline : substance active à effet thérapeutique. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tigecycline-22811.html> (2013).
92. VIDAL. Colistine : substance active à effet thérapeutique. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/colistine-3872.html> (2014).
93. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable. <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2011-afssaps-spilf-map-aminosides.pdf> (2011).
94. Wheeler, M. L. *et al.* Immunological Consequences of Intestinal Fungal Dysbiosis. *Cell Host Microbe* **19**, 865–873 (2016).
95. VIDAL. CEFTRIAXONE PANPHARMA 500 mg pdre p sol inj. <https://www.vidal.fr/medicaments/ceftriaxone-panpharma-500-mg-pdre-p-sol-inj-189614.html> (2023).
96. VIDAL. Céfotaxime : substance active à effet thérapeutique. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cefotaxime-861.html> (2013).
97. VIDAL. Prednisone : substance active à effet thérapeutique. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/prednisone-2913.html> (2013).
98. Decousser, J.-W., Poirel, L. & Nordmann, P. Recent advances in biochemical and molecular diagnostics for the rapid detection of antibiotic-resistant Enterobacteriaceae: a focus on β -lactam resistance. *Expert Rev. Mol. Diagn.* **17**, 327–350 (2017).
99. Decousser, J.-W. Les tests d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) multiplexes et les panels syndromiques | HYGIENES. <https://www.hygienes.net/publication-scientifique/les-tests-damplification-en-chaine-par-polymerase-pcr-multiplexes-et-les-panels-syndromiques> (2022).
100. Anderson, K. F. *et al.* Evaluation of Methods To Identify the Klebsiella pneumoniae Carbapenemase in Enterobacteriaceae. *J. Clin. Microbiol.* **45**, 2723–2725 (2007).
101. Hill, A. B. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc. R. Soc. Med.* **58**, 295–300 (1965).
102. van Loon, K., Voor In 't Holt, A. F. & Vos, M. C. A Systematic Review and Meta-analyses of the Clinical Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob. Agents Chemother.* **62**, e01730-17 (2018).
103. Hu, Y., Matsui, Y. & W Riley, L. Risk factors for fecal carriage of drug-resistant Escherichia coli: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **9**, 31 (2020).
104. Zhu, L. *et al.* Relationship between antibiotic exposure and carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection within four types of control patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* **33**, 137–151 (2023).
105. Zhu, W.-M., Yuan, Z. & Zhou, H.-Y. Risk factors for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection relative to two types of control patients: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **9**, 23 (2020).

Annexe 1

Situation épidémiologique des pays européens vis-à-vis des Entérobactéries Productrices de Carbapénémases. Extrait de *Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018. Eurosurveillance.*

FIGURE 2

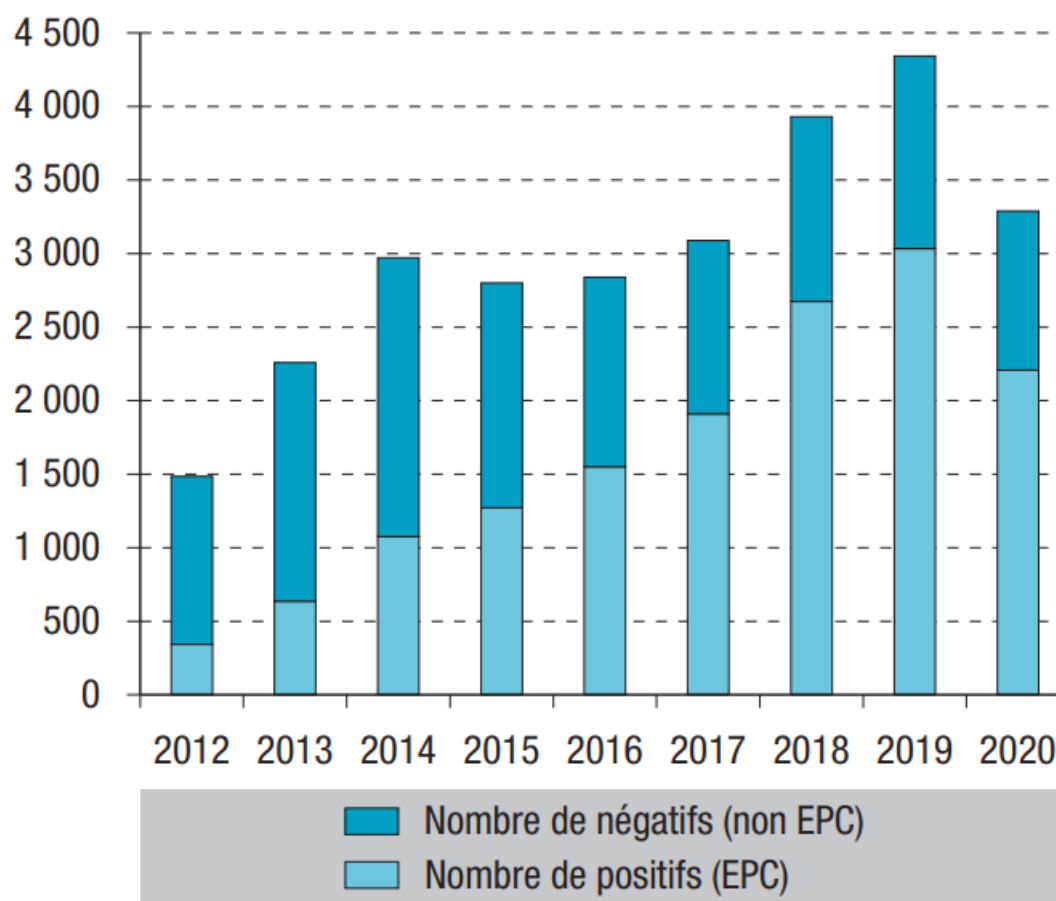
Epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, assessment by national experts in European countries, July 2018 (n = 37)



Annexe 2

Répartition des souches d'entérobactéries reçues au Centre National de Référence de la Résistance aux Antibiotiques. Extrait de Caractéristiques et évolution des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) isolées en France, 2012-2020. Santé Publique France.

Répartition des souches d'entérobactéries reçues au CNR entre 2012 et 2020, France

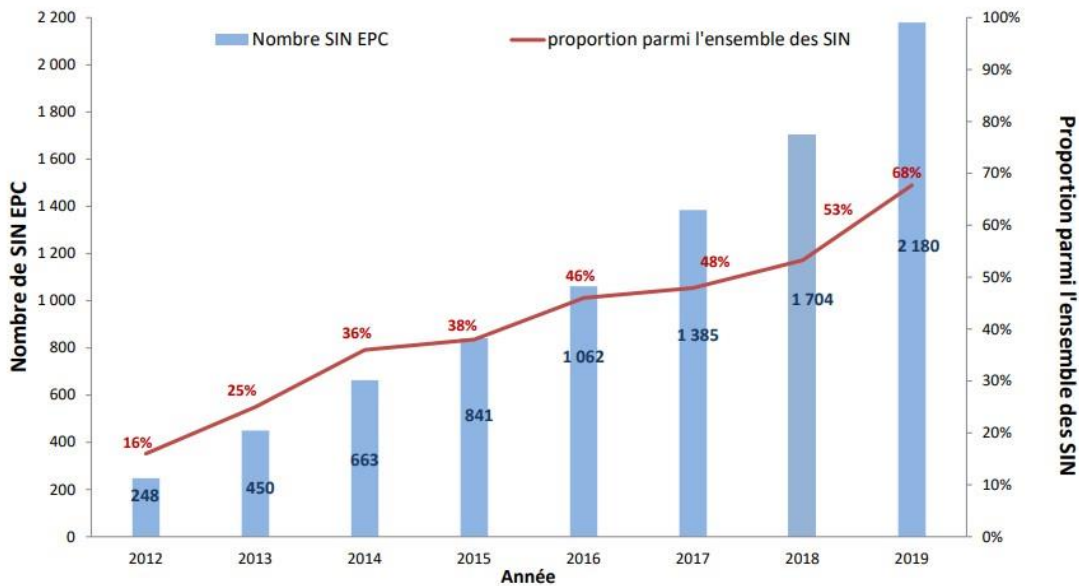


CNR : Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques associé de Bicêtre ; EPC : entérobactéries productrices de carbapénémase

Annexe 3

Evolution du nombre de signalements d'épisodes d'infection ou colonisation à Entérobactéries Productrices de Carbapénémases déclarés via le système de signalement externe des infections nosocomiales (SIN) sur la période 2012-2019. Extrait du *Bilan des signalements BHRé 2019*. Santé publique France, Direction des maladies infectieuses, Unité NOA.

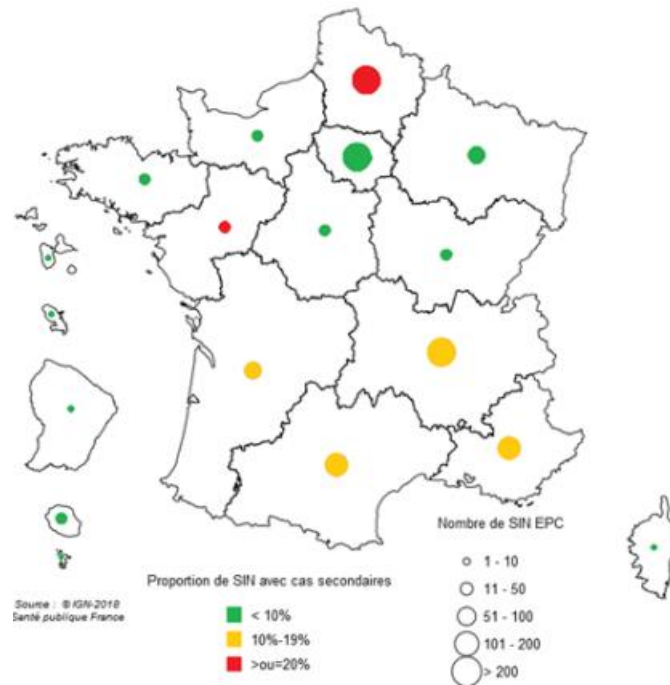
EPC, France 2019



Nombre d'épisodes d'infection ou colonisation à EPC déclarés via le système de signalement externe des infections nosocomiales (SIN) et proportion parmi l'ensemble des SIN, France, 2012-2019

Annexe 4

Répartition annuelle des signalements d'Entérobactéries Productrices de Carbapénémases en 2018. Extrait de l'Actualisation des recommandations relatives aux BHRé [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2019.



Annexe 5

Définition des Bactéries Hautement Résistantes émergentes issue des *Recommandations pour la prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe) du Haut Conseil de la Santé Publique (2013).*

Est définie en 2013, dans le cadre de ce guide, comme BHRe

1. bactérie commensale du tube digestif
2. résistante à de nombreux antibiotiques
3. avec des mécanismes de résistance aux antibiotiques transférables entre bactéries
4. émergente selon l'épidémiologie connue, c'est-à-dire n'ayant diffusé en France que sous un mode sporadique ou un mode épidémique limité

Ainsi, on considèrera comme BHRe :

- parmi les bacilles à Gram négatif : **Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)**,
- parmi les cocci à Gram positif : ***E. faecium* résistant aux glycopeptides (ERG)**

Ne sont pas définies, en 2013, comme des BHRe

1. les bactéries saprophytes comme *A. baumannii*¹ ou *P. aeruginosa*, quelle que soit leur multirésistance aux antibiotiques
2. les autres bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes sans production de carbapénémases
3. les bactéries multirésistantes (BMR) aux antibiotiques comme SARM et les entérobactéries produisant des BLSE
4. *Enterococcus faecalis* résistant aux glycopeptides ; *E. faecalis* est rarement impliqué dans les épidémies. Il doit être géré comme une BMR.²

Annexe 6

Mesures de contrôle de la transmission croisée selon les modalités de prise en charge du patient porteur depuis son admission et selon la situation épidémiologique. Extrait de l'Actualisation des recommandations relatives aux BHRé [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2019.

Tableau de synthèse 1 : Mesures de contrôle de la transmission croisée selon les modalités de prise en charge du patient porteur depuis son admission et selon la situation épidémiologique

Situation épidémiologique	PCC dès l'admission	Retard à la mise en place des PCC	Épidémie
	Admission d'un patient connu porteur ou patient hospitalisé à l'étranger	Porteur pris en charge en précautions standard à son admission (découverte fortuite)	Au moins un cas secondaire
Porteur	Précautions d'hygiène	Chambre individuelle avec WC + PCC*	Chambre individuelle avec WC + PCC
	Organisation des soins	Selon l'analyse de risque : - Personnel dédié - Renfort en personnel - Marche en avant	Selon l'analyse de risque : - Personnel dédié - Renfort en personnel - Marche en avant
	Admissions	Poursuivies	Poursuivies
Patient contact	Précautions d'hygiène	PS**	PS dans le secteur dédié
	Dépistages	Hebdomadaires tant que le porteur est présent.	Hebdomadaires tant que le porteur est présent. Puis un dépistage hors exposition (idéalement après 4 à 7 jours ou à la sortie du contact), puis arrêt.
		Puis un dépistage hors exposition (idéalement après 4 à 7 jours ou à la sortie du contact), puis arrêt.	Si transfert, au moins 2 dépistages hebdomadaires hors exposition. Si le 1 ^{er} dépistage est réalisé moins de 48 heures après l'arrêt de l'exposition, réaliser 3 dépistages.
	Technique dépistage	Culture	PCR souhaitable pour le 1 ^{er} dépistage (ou à défaut culture), puis culture.
	Transfert des contacts	Possible sans restriction.	Possible après au moins un dépistage négatif des contacts présents dans l'unité.
	Précautions d'hygiène si transfert	PS	Chambre individuelle + PCC jusqu'à au moins 2 dépistages négatifs hors exposition
	Réhospitalisation	Précautions standard et pas de dépistage	Précautions standard et pas de dépistage
Identification informatique en cas de réadmission	Uniquement le porteur	Uniquement le porteur	
Antibiotiques	Limités au strict nécessaire Après avis référent	Limités au strict nécessaire Après avis référent	

*PCC : Précautions complémentaires contact, **PS : précautions standard

Annexe 7

Mode de calcul du score de Charlson. Extrait de *Park Y.B., Chae W.S., Park S.H., Yu J.S., Lee S. G. and Yim S.J. Comparison of Short-Term Complications of General and Spinal Anesthesia for Primary Unilateral Total Knee Arthroplasty. Knee Surg Relat Res 2017;29(2):96-103.*

Assigned weights for diseases ^{a)}	Condition
1	Myocardial infarction
1	Congestive heart failure
1	Peripheral vascular disease
1	Cerebrovascular accident
1	Dementia
1	Chronic obstructive pulmonary disease
1	Diabetes
2	Hemiplegia
2	End-stage renal disease
3	Ascites or varices
6	Cancer

^{a)}Assigned weights for each condition that a patient has. The total equals to scores. For each decade >40 years of age, a score of 1 is added to the above score.

Annexe 8

Mode de calcul du score SAPS II. Extrait de *Hollinger A., Gantner L. et al. Impact of amount of fluid for circulatory resuscitation on renal function in patients in shock: evaluating the influence of intraabdominal pressure, renal resistive index, sublingual microcirculation and total body water measured by bio-impedance analysis on haemodynamic parameters for guidance of volume resuscitation in shock therapy: a protocol for the VoluKid pilot study—an observational clinical trial. Renal Replacement Therapy (2018) 4:14.*

Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) and expanded version: add worst value for last 24 h						
SAPS II	0 points	Abnormal value points				
Age (years)	< 40	50–59	60–69	70–74	75–79	≥ 80
		7 points	12 points	15 points	16 points	18 points
Heart rate (bpm)	70–119	40–69	120–159	≥ 160	< 40	
		2 points	4 points	7 points	11 points	
Systolic blood pressure (mmHg)	100–199	≥ 200	70–99	< 70		
		2 points	5 points	13 points		
Body temperature (°C)	< 39	≥ 39				
		3 points				
Only if on mechanical ventilation: PaO ₂ (mmHg/FiO ₂)		≥ 200	100–199	< 100		
		6 points	9 points	11 points		
Urinary output (L/day)	≥ 1	0.5–0.9	< 0.5			
		4 points	11 points			
Blood urea nitrogen (mmol/l)	< 10	10–29.9	≥ 30			
		6 points	10 points			
White blood cells (/mm ³)	1–19.9	≥ 20	< 1.0			
		3 points	12 points			
Potassium (mmol/L)	3–4.9	< 3 or ≥ 5				
		3 points				
Sodium (mmol/L)	125–144	≥ 145	< 125			
		1 points	5 points			
Bicarbonate (mmol/L)	≥ 20	15–19	< 15			
		3 points	6 points			
Bilirubin (μmol/L)	< 68.4	68.4–102.5	≥ 102.6			
		4 points	9 points			
Glasgow Coma Scale	14–15	11–13	9–10	6–8	< 6	
		5 points	7 points	13 points	26 points	
SAPS II	0 points	Abnormal value points				
Chronic disease		Metastatic cancer	Haematological malignancy	AIDS		
		9 points	10 points	17 points		
Type of admission	Scheduled surgical	Medical	Unscheduled surgical			
		6 points	8 points			

Annexe 9

Mode de calcul du score APACHE II. Extrait de *Kishore Gnana S., Krishnakanth K., Dipanwita P., Asha K., G. Pradeep K., Padma G.M. R. Poisoning severity score, APACHE II and GCS: Effective clinical indices for estimating severity and predicting outcome of acute organophosphorus and carbamate poisoning. Journal of Forensic and Legal Medicine 16 (2009) 239–247.*

APACHE II scoring system.^a

Physiologic variable ^b	Point score								
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
1 Temperature	≥41°	39–40.9°	–	38.5–38.9°	36–38.4°	34–35.9°	32–33.9°	30–31.9°	≤29.9°
2 Mean arterial pressure (mm Hg)	≥160	130–159	110–129	–	70–109	–	50–69	–	≤49
3 Heart rate	≥180	140–179	110–139	–	70–109	–	55–69	40–54	≤39
4 Respiratory rate(non-ventilated or ventilated)	≥50	35–49	–	25–34	12–24	10–11	6–9	–	≤5
5 Oxygenation:									
a) FiO ₂ ≥ 0.5: use A-aDO ₂	≥500	350–499	200–349	–	<200	–	–	–	–
b) FiO ₂ < 0.5: use PaO ₂ (mm Hg)	–	–	–	–	>70	61–70	–	55–60	<55
6 Arterial pH	≥7.7	7.6–7.69	–	7.5–7.59	7.33–7.49	–	7.25–7.32	7.15–7.24	<7.15
7 Serum Na (mMol/L)	≥180	160–179	155–159	150–154	130–149	–	120–129	111–119	≤110
8 Serum K (mMol/L)	≥7	6–6.9	–	5.5–5.9	3.5–5.4	3–3.4	2.5–2.9	–	<2.5
9 Serum creatinine (mg/dL): double point score for acute renal failure	≥++++3.5	2–3.4	1.5–1.9	–	0.6–1.4	–	<0.6	–	--
10 Hct (%)	≥60	–	50–59.9	46–49.9	30–45.9	–	20–29.9	–	<20
11 WBC (in 1000s)	≥40	–	20–39.9	15–19.9	3–14.9	–	1–2.9	–	<1
12 Glasgow coma score (GCS)	Score = 15 minus actual GCS								

Acute physiology score is the sum of the 12 individual variable points
 Add 0 points for the age <44.2 points, 45–54 years: three points, 55–64 years: five points, 65–74 years: six points ≥75 years
 APACHE II score = acute physiology score + age points + chronic health points. Minimum score = 0; maximum score = 71. Increasing score is associated with increasing risk of hospital death
 Add chronic health status points: two points if elective postoperative patient with immunocompromise or history of severe organ insufficiency; five points for nonoperative patient or emergency postoperative patient with immunocompromise or severe organ insufficiency^c

13 ^d Serum HCO ₃ ⁻ (venous-mMol/L) use only if no ABGs	≥52	41–51.9	–	32–40.9	22–31.9	–	18–21.9	15–17.9	<15
---	-----	---------	---	---------	---------	---	---------	---------	-----

Annexe 10

Mode de calcul du score SOFA. Extrait de *Vincent J.-R., Moreno R. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med (1996) 22:707-710.*

SOFA score	1	2	3	4
<i>Respiration</i>				
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	< 400	< 300	< 200 —— with respiratory support ——	< 100
<i>Coagulation</i>				
Platelets × 10 ³ /mm ³	< 150	< 100	< 50	< 20
<i>Liver</i>				
Bilirubin, mg/dl (μmol/l)	1.2 – 1.9 (20 – 32)	2.0 – 5.9 (33 – 101)	6.0 – 11.9 (102 – 204)	> 12.0 (> 204)
<i>Cardiovascular</i>				
Hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose) ^a	Dopamine > 5 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1
<i>Central nervous system</i>				
Glasgow Coma Score	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
<i>Renal</i>				
Creatinine, mg/dl (μmol/l) or urine output	1.2 – 1.9 (110 – 170)	2.0 – 3.4 (171 – 299)	3.5 – 4.9 (300 – 440) or < 500 ml/day	> 5.0 (> 440) or < 200 ml/day

^a Adrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in μg/kg·min)



**DES DE PHARMACIE HOSPITALIERE
DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE - THESE D'EXERCICE**

Nom et Prénom de l'étudiant : Benaïche Alexandre..... INE : 0906024232Y

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 24/10/2023..... à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Amphi Pauling.....

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : Parsy.....

Prénom : Rémi.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Je certifie que la thèse provisoire de M. Benaïche Alexandre ne nécessite plus de modifications majeures avant la soutenance de thèse

Date : 22/09/23

Signature :

Avis du président du jury

Nom : Foligné.....

Prénom : Benoît.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : le 20/09/2023

Signature :

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le Premier Assesseur, Le 10/10/23

Anne GARAT

Le Doyen

D. ALLORGE



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Nom : BENAÏCHE
Prénom : Alexandre

**Titre de la thèse : ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE CARBAPENEMASES :
EPIDEMIOLOGIE DE LA RESISTANCE ET RECHERCHE DE FACTEURS DE RISQUE
POTENTIELS D'ACQUISITION EN HOSPITALISATION**

**Mots-clés : carbapénémase, entérobactéries, facteur de risque, antibiorésistance,
bactérie hautement résistante émergente, revue systématique**

Résumé : Les Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC) représentent un problème de Santé publique majeur en France avec un coût financier non négligeable. L'objectif de notre étude est d'identifier les profils de patients les plus à risque d'acquisition en hospitalisation en situation épidémique afin de moduler les conditions de leur prise en charge et réduire l'impact de la résistance.

Une revue systématique de la littérature selon la méthodologie PRISMA a été menée sur les bases *Pubmed*, *Science Direct* et *Cochrane*. Ont été inclus les articles étudiant exclusivement des patients adultes ayant acquis le portage d'une EPC au cours de l'hospitalisation ou de la situation épidémique étudiée et comparés à des témoins correspondant à des patients contacts indemnes hospitalisés lors de la même période. Les différents facteurs de risque évoqués dans les publications ont été étudiés et ceux retrouvés dans 4 articles ou plus ont fait l'objet d'une méta-analyse.

On obtient 12 articles mentionnant 229 facteurs de risque. L'âge et le sexe ne semblent pas être associés au risque d'acquisition au contraire des scores prédictifs de la mortalité à court terme. L'insuffisance rénale chronique et le diabète obtiennent aussi un odds ratio significativement élevé en méta-analyse. Le fait d'occuper un lit ou une chambre occupée précédemment par un porteur constituent aussi des facteurs de risque, ainsi que les procédures invasives respiratoires et digestives et la transplantation hépatique. Au cours de l'hospitalisation, l'usage des antibiotiques à activité anti-anaérobie est associé à l'acquisition d'une EPC. Aucun facteur ne peut être considéré comme protecteur bien que le cancer ait un odds ratio de 0,82 non significatif en méta-analyse.

Les facteurs de risque peuvent être reliés à différents aspects de la prise en charge comme la modulation du microbiote et du mycobiote intestinal par l'antibiothérapie, la modification des pratiques soignantes lors de la confrontation à certains profils patients et l'impact du milieu hospitalier en tant que réservoir environnemental. Bien qu'une étude pratique soit nécessaire pour compléter cette revue et élucider l'étiologie de ces facteurs de risque, leur diversité justifie l'usage d'une approche pluridisciplinaire type *One Health* dans la lutte contre cette antibiorésistance.

Membres du jury :

Président : Pr Benoît Foligné, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie.

Assesseur(s) : Dr Rémi Parsy, Praticien hospitalier, UPRIAS CH d'Armentières.

Dr Stephan Gabet, Maître de Conférence des Universités, Faculté de Pharmacie.

Dr Nouredine Loukili, Praticien hospitalier, ULIN CHU de Lille.