

Décontamination digestive sélective en réanimation

Carole Bechis, Malik Haddam, Claude Martin, Marc Leone

Service d'anesthésie et de réanimation, Hôpital Nord, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Aix Marseille Université, Marseille, France

Auteur correspondant : Marc.Leone@ap-hm.fr

Points essentiels

- La décontamination digestive sélective est une méthode de prévention des pneumonies associées à la ventilation mécanique.
- La décontamination digestive sélective associe un antibiotique par voie systémique et des antibiotiques topiques.
- L'antibiothérapie systémique de courte durée a pour objectif de réduire l'incidence des infections précoces dues à des bactéries communautaires.
- L'antibiothérapie topique a pour objectif de réduire l'incidence des infections tardives dues à des bactéries à Gram négatif.
- L'utilisation de la décontamination digestive sélective a été associée à une amélioration du pronostic des patients.
- L'utilisation de la décontamination digestive sélective est recommandée par les référentiels.
- La décontamination digestive sélective induit de profondes modifications du microbiome.
- L'effet de la décontamination digestive sélective sur la résistance des bactéries est démontré à l'échelon individuel.
- L'effet de la décontamination digestive sélective sur le niveau de résistance globale d'un service de réanimation dépend probablement de plusieurs facteurs incluant la pression de sélection de l'unité.

L'intubation trachéale et la ventilation mécanique augmentent considérablement le risque d'un patient de développer une pneumonie. Bien qu'il y ait eu beaucoup de progrès récents en réanimation, la pneumonie associée à la ventilation mécanique (PAVM) reste une entité pour laquelle une amélioration des stratégies de prise en charge est nécessaire [1,2]. Nous rappellerons brièvement les facteurs de risque de PAVM, puis nous développerons une stratégie de prévention spécifique basée sur l'administration prophylactique d'antibiotiques.

FACTEURS DE RISQUE DE PNEUMONIE ASSOCIÉE À LA VENTILATION MÉCANIQUE

L'incidence de la pneumonie augmente dès lors que la trachée des patients est intubée. Les défenses contre l'infection des voies respiratoires inférieures sont compromises par la présence de la sonde d'intubation, la suppression des mécanismes d'élimination des pathogènes des voies respiratoires normales et l'inhalation des sécrétions des voies aéro-digestives supérieures [2]. Dans certaines populations comme les traumatisés, l'association du coma avec des lésions thoraciques augmente considérablement le risque d'inhalation du contenu gastrique [2].

Le processus physiopathologique impliqué dans le développement de la PAVM est résumé dans la [Figure 1](#). L'inhalation du contenu oro-pharyngé et gastrique avant l'intubation trachéale est une cause connue sous la désignation de syndrome de Mendelson. Cependant, même sans inhalation macroscopique, un certain nombre d'éléments - incluant le décubitus dorsal, la sonde nasogastrique, et la sédation - contribue à la prérennisation de micro-inhalation de sécrétions colonisées par des bactéries [2]. Du fait de l'altération des mécanismes de clairance des sécrétions, les agents pathogènes généralement limités à la cavité buccale accèdent aux voies aériennes supérieures et prolifèrent dans les voies respiratoires inférieures généralement stériles. La transmission des agents pathogènes via les mains du personnel et des facteurs environnementaux contribue de façon moindre au développement des PAVM.

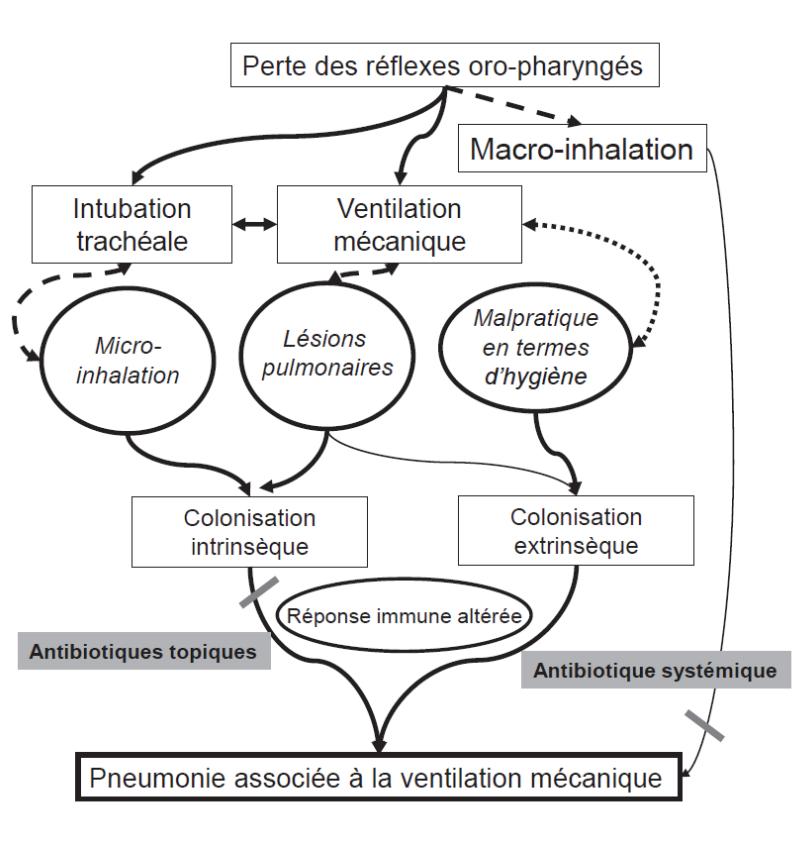


Figure 1. Principes de la décontamination digestive sélective

RÈGLES DE PRÉVENTION

Les facteurs de risque de PAVM se distribuent en quatre catégories. Deux d'entre elles - réponse de l'hôte et utilisation prolongée de la ventilation mécanique - identifient les groupes à haut risque. Les deux autres catégories - conditions favorisant la colonisation bactérienne de l'oro-pharynx et de l'estomac et conditions favorisant le reflux ou la micro-inhalation - sont considérées comme des facteurs de risque modifiables. L'aspiration sus-glottique des sécrétions des voies respiratoires supérieures et le positionnement du patient en position semi-assise répondent directement à la diminution de ces risques [3,4]. Aucune étude n'a démontré un effet de ces interventions sur la mortalité, mais les résultats sont convaincants en termes de morbidité et de rapport coût-bénéfice. L'adhésion à ces recommandations reste imparfaite [5].

L'utilisation systématique d'antibiotiques en prophylaxie pour prévenir le développement de PAVM est l'objet de controverse. Les données accumulées dans la littérature suggèrent que l'utilisation régulière d'antibiotiques de façon prophylactique chez les patients recevant une ventilation mécanique - par un certain nombre de techniques qui ont été désignées décontamination digestive comme sélective (DDS) - réduit la morbidité et la mortalité associées aux infections chez ces patients [6-13].

PRINCIPES DE DÉCONTAMINATION DIGESTIVE SÉLECTIVE

Dans la première étude formelle de DDS en réanimation, publiée en 1984, Stoutenbeck et al. [14] importent en réanimation une méthode de prévention de l'infection issue de l'hématologie. Ils ont administré une antibiothérapie systémique (céfotaxime) pendant quatre jours, associée à l'administration continue d'antibiotiques non absorbables dans le tube gastrique et la cavité buccale pendant la durée de la ventilation mécanique. L'antibiothérapie systémique a pour but de diminuer les PAVM précoces. L'antibiotique doit donc être actif contre les bactéries cibles « communautaires ». Les antibiotiques topiques sont dirigés contre les bactéries à Gram négatif d'apparition tardive, « hospitalières ». Du fait des modifications de la flore digestive, un antifongique est associé. Les patients étaient des traumatisés graves ventilés mécaniquement pour une durée d'au moins cinq jours. L'incidence des PAVM était diminuée dans le groupe DDS par comparaison à une cohorte historique. Cette étude a illustré les avantages potentiels de cette méthode. Elle a servi à définir l'approche de base de la DDS pour les futures investigations. Il faut souligner que l'hygiène des mains et une politique raisonnée d'utilisation des antibiotiques - *i.e.* basée sur des protocoles et des infections définies – sont des conditions indispensables au succès de la

méthode. Du fait des connaissances physiopathologiques nouvelles, des alternatives ont été développées comme la simple décontamination de l'oro-pharynx.

RATIONNEL POUR DES ANTIBIOTIQUES TOPIQUES

En réanimation, la colonisation de l'estomac a longtemps été considérée comme la source de bactéries colonisant les voies respiratoires pendant la ventilation mécanique [15]. À cet effet, une combinaison de polymyxine et de la gentamicine (en combinaison avec l'amphotéricine B pour contrôler la prolifération des levures) est utilisée localement pour éradiquer les bactéries à Gram négatif dans le tractus digestif et diminuer ainsi la charge bactérienne. Ces antibiotiques ne sont pas absorbés.

L'analyse de l'ADN génomique a permis une évaluation plus précise des échantillons bactériens provenant de différents sites chez des patients qui ont développé une PAVM [16]. L'estomac est probablement une source marginale pour la colonisation du tractus respiratoire supérieur des organismes provoquant la PAVM. Les sécrétions oro-pharyngées contiennent la proportion la plus importante de bactéries qui colonisent les voies aériennes supérieures [16]. La décontamination locale de l'oro-pharynx apparaît donc capitale pour diminuer la progression vers les PAVM tardives [17]. Une conséquence attendue de cette décolonisation des bactéries à Gram négatif est l'augmentation modérée des bactéries à Gram positif, en particulier les staphylocoques à coagulase négative [18].

RATIONNEL POUR UNE ANTIBIOTHÉRAPIE SYSTÉMIQUE

Le développement des PAVM précoces résulte de l'inhalation des sécrétions gastriques et oro-pharyngées lors de la lésion initiale ou de l'intubation trachéale. Ce phénomène est observé chez tous les patients ayant des troubles de la conscience à la phase initiale. L'utilisation prophylactique de deux injections d'antibiotiques par voie parentérale diminue le taux de PAVM [19]. Le terme « prophylactique » est d'ailleurs discutable dans ce cas. Ce traitement pourrait être considéré comme « précoce ». L'antibiotique de choix doit être actif contre les bactéries impliquées dans l'apparition des PAVM précoces chez des patients sans facteurs de risque, c'est-à-dire principalement le pneumocoque, le staphylocoque doré sensible à l'oracilline et *Hemophilus influenzae*. Certains antibiotiques, comme les fluoroquinolones, sont à proscrire dans ce contexte du fait de leur potentiel à faire émerger des bactéries multirésistantes. Les céphalosporines sont largement utilisées dans cette indication. La plupart des méta-analyses soulignent le rôle primordial de l'antibiothérapie systémique par rapport aux antibiotiques utilisés en topique pour réduire les infections (en dehors des PAVM), voire la mortalité [20-22].

IMPACT DE LA DÉCONTAMINATION DIGESTIVE SÉLECTIVE

Le niveau de preuve de l'efficacité de la DDS est élevé. Les premières études ont eu pour objectif primaire d'analyser l'incidence des PAVM. Une diminution est retrouvée de façon régulière. Toutefois, l'administration d'antibiotiques topiques peut rendre négatifs des prélèvements pulmonaires par un effet microbicide local. L'identification de la PAVM reste donc incertaine dans de nombreux cas [13]. Les études ultérieures ont considéré des objectifs comme la mortalité ou la durée de séjour. Plusieurs études randomisées ont montré que cette stratégie était associée à une diminution de la mortalité [7,9,10]. Les méta-analyses ont confirmé les données des études randomisées en soulignant le rôle primordial de l'antibiothérapie systémique [20,22]. L'administration isolée d'antibiotiques topiques a probablement un rôle mineur. Différentes stratégies de décontamination ont été testées, en particulier la seule décontamination de l'oro-pharynx [7]. La DDS reste la méthode la plus efficace en termes de mortalité, probablement supérieure à la seule décontamination de l'oro-pharynx ou l'utilisation isolée de chlorhexidine [20].

La diminution de la mortalité a été retrouvée sur une population générale de réanimation [7,10] et chez des patients admis pour brûlure grave [9]. Une diminution du taux d'infection est mis en évidence chez les traumatisés graves [8,13], les patients victimes d'accident vasculaire cérébral [23] et ceux bénéficiant d'une chirurgie digestive [21,24]. La décontamination de l'oro-pharynx semble avoir un effet favorable seulement chez le patient non-chirurgical, alors que la DDS est active dans toutes les populations [6]. L'application topique d'antibiotiques a été associée à une réduction du portage de *Klebsiella pneumoniae* produisant des carbapénèmes [25]. Des résultats négatifs sont rapportés dans la greffe hépatique [26-28], la chirurgie pancréatique [29] et la chirurgie cardiaque [30]. D'autres études ont obtenu des résultats négatifs du fait d'une haute densité de bactéries multirésistantes [31] ou de l'absence d'administration systémique d'antibiotiques [32].

CONSÉQUENCE ÉCOLOGIQUE DE LA DDS

En dépit d'un fort niveau de preuve, la DDS apparaît peu dans les recommandations. Les experts de la « *Surviving Sepsis Campaign* » ont choisi un grade 2B pour la DDS [33]. Les réticences des cliniciens tiennent au risque écologique associé à l'utilisation des antibiotiques [34]. La DDS modifie la flore des patients, avec des analyses du microbiome montrant le développement significatif de l'expression des gènes de résistance chez des patients traités par DDS [35]. Des données suggèrent l'émergence possible de bactéries multirésistantes associée à la DDS [36,37]. Cependant, quelques analyses systématiques ne confirment pas ces données en pratique clinique [10,18, 38-40]. L'impact de l'administration parentérale de céfazoline pendant les 3 premiers jours suivant un traumatisme grave a été évalué dans une étude cas-témoins [18]. Une augmentation relative de la proportion des cocci à Gram positif, essentiellement des staphylocoques à coagulase négative, a été observée chez ces patients. Il n'y avait pas d'augmentation de *S. aureus* et la résistance des bactéries à Gram négatif aux β-lactamines et aux aminosides était la même dans les deux

groupes de patients. Le suivi des patients inclus dans un large essai randomisé en Hollande n'a pas détecté de modification des résistances après utilisation de la DDS, voire une diminution du seuil de résistance pour certains antibiotiques [38]. En fait, au niveau individuel, la DDS modifie avec certitude la flore bactérienne avec une augmentation probable des résistances [35]. Au niveau collectif, l'administration de la DDS étant associée à une diminution de l'utilisation globale des antibiotiques [7,9,10], la résultante pour une unité considérée est souvent une diminution du seuil de résistances.

En routine, il apparaît incertain d'implémenter la DDS dans un environnement avec une forte densité de bactéries multirésistantes. Dans ces situations, l'effet de la DDS semble délétère sur l'écologie. De même, la DDS n'a d'intérêt que si l'utilisation des antibiotiques est rationnelle. Il est intéressant de noter que cette méthode connaît des succès dans les pays ayant un contrôle optimal de l'infection, alors que les échecs viennent des pays qui consomment de grandes quantités d'antibiotiques. La DDS ne peut donc qu'être l'étape ultime d'une politique de contrôle des infections incluant l'hygiène des mains, une stratégie d'économie d'utilisation des antibiotiques et une surveillance prospective des résistances bactériennes.

CONCLUSION

La DDS consiste en l'administration d'antibiotiques topiques actifs contre les bactéries à Gram négatif pour la prévention des PAVM tardives associée à une antibiothérapie systémique de courte durée pour prévenir les PAVM précoces. Elle est une des rares méthodes ayant démontré son efficacité pour diminuer la morbi-mortalité des patients admis en réanimation. Son coût modéré et sa facilité d'application devraient en faire une des recommandations fortes dans la prise en charge de nos patients. L'émergence possible de résistance associée à son utilisation limite pourtant sa diffusion du fait de la forte prévalence des bactéries multirésistantes dans les réanimations.

RÉFÉRENCES

1. Bouadma L, Wolff M, Lucet JC. Ventilator-associated pneumonia and its prevention. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:395-404.
2. Poch DS, Ost DE. What are the important risk factors for healthcare-associated pneumonia? *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:26-35.
3. Hess DR. Patient positioning and ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005;50:892-8.
4. Muscedere J, Rewa O, McKechnie K, Jiang X, Laporta D, Heyland DK. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011;39:1985-91.

5. Leone M, Ragonnet B, Alonso S, Allaouchiche B, Constantin JM, Jaber S, et al. Variable compliance with clinical practice guidelines identified in a 1-day audit at 66 French adult intensive care units. *Crit Care Med* 2012;40:3189-95.
6. Melsen WG, de Smet AM, Kluytmans JA, Bonten MJ; Dutch SOD-SDD Trialists' Group. Selective decontamination of the oral and digestive tract in surgical versus non-surgical patients in intensive care in a cluster-randomized trial. *Br J Surg* 2012;99:232-7.
7. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009;360:20-31.
8. Stoutenbeek CP, van Saene HK, Little RA, Whitehead A; Working Group on Selective Decontamination of the Digestive Tract. The effect of selective decontamination of the digestive tract on mortality in multiple trauma patients: a multicenter randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2007;33:261-70.
9. de La Cal MA, Cerdá E, García-Hierro P, van Saene HK, Gómez-Santos D, Negro E, et al. Survival benefit in critically ill burned patients receiving selective decontamination of the digestive tract: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Surg* 2005;241:424-30.
10. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1011-6.
11. Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, et al. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1029-37.
12. Sánchez García M, Cambronero Galache JA, López Diaz J, Cerdá Cerdá E, Rubio Blasco J, Gómez Aguinaga MA, et al. Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:908-16.
13. Quinio B, Albanèse J, Bues-Charbit M, Viviand X, Martin C. Selective decontamination of the digestive tract in multiple trauma patients. A prospective double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Chest* 1996;109:765-72.
14. Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, Zandstra DF. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonization and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 1984;10:185-192.
15. Torres A, El-Ebiary M, Soler N, Montón C, Fàbregas N, Hernández C. Stomach as a source of colonization of the respiratory tract during mechanical ventilation: association with ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 1996;9:1729-35.

16. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, Marie O, Rouveau M, Popoff N, et al. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1647-55.
17. Martinez-Pellús AE, Ruiz J, Garcia J, San Miguel MT, Seller G, Bru M, et al. Role of selective digestive decontamination (SDD) in the prevention of nosocomial pneumonia (NP): is gastric decontamination necessary? *Intensive Care Med* 1992;18:218-21.
18. Leone M, Albanese J, Antonini F, Nguyen-Michel A, Martin C. Long-term (6-year) effect of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance in intensive care, multiple-trauma patients. *Crit Care Med* 2003;3:2090-5.
19. Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, de Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1729-34.
20. Price R, MacLennan G, Glen J; SuDDICU collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2014;313:348:g2197.
21. Roos D, Dijksman LM, Tijssen JG, Gouma DJ, Gerhards MF, Oudemans-van Straaten HM. Systematic review of perioperative selective decontamination of the digestive tract in elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2013;100:1579-88.
22. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmelli E. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD000022.
23. Gosney M, Martin MV, Wright AE. The role of selective decontamination of the digestive tract in acute stroke. *Age Ageing* 2006;35:42-7.
24. Roos D, Dijksman LM, Oudemans-van Straaten HM, de Wit LT, Gouma DJ, Gerhards MF. Randomized clinical trial of perioperative selective decontamination of the digestive tract versus placebo in elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2011;98:1365-72.
25. Saidel-Odes L, Polacheck H, Peled N, Riesenbergs K, Schlaeffer F, Trabelsi Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:14-9.
26. Hellinger WC, Yao JD, Alvarez S, Blair JE, Cawley JJ, Paya CV, et al. A randomized, prospective, double-blinded evaluation of selective bowel decontamination in liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:1904-9.
27. Zwaveling JH, Maring JK, Klompmaker IJ, Haagsma EB, Bottema JT, Laseur M, et al. Selective decontamination of the digestive tract to prevent postoperative infection: a

- randomized placebo-controlled trial in liver transplant patients. Crit Care Med 2002;30:1204-9.
28. Maring JK, Zwaveling JH, Klompmaker IJ, van der Meer J, Slooff MJ. Selective bowel decontamination in elective liver transplantation: no improvement in endotoxaemia, initial graft function and post-operative morbidity. Transpl Int 2002;15:329-34.
 29. Diepenhorst GM, van Ruler O, Besselink MG, van Santvoort HC, Wijnandts PR, Renooij W, et al. Influence of prophylactic probiotics and selective decontamination on bacterial translocation in patients undergoing pancreatic surgery: a randomized controlled trial. Shock 2011;35:9-16.
 30. Bouter H, Schippers EF, Luelmo SA, Versteegh MI, Ros P, Guiot HF, et al. No effect of preoperative selective gut decontamination on endotoxemia and cytokine activation during cardiopulmonary bypass: a randomized, placebo-controlled study. Crit Care Med 2002;30:38-43.
 31. Verwaest C, Verhaegen J, Ferdinand P, Schetz M, Van den Berghe G, Verbist L, et al. Randomized, controlled trial of selective digestive decontamination in 600 mechanically ventilated patients in a multidisciplinary intensive care unit. Crit Care Med 1997;25:63-71.
 32. Lingnau W, Berger J, Javorsky F, Lejeune P, Mutz N, Benzer H. Selective intestinal decontamination in multiple trauma patients: prospective, controlled trial. J Trauma 1997;42:687-94.
 33. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med 2013;39:165-228.
 34. Cuthbertson BH, Campbell MK, MacLennan G, Duncan EM, Marshall AP, Wells EC, et al. Clinical stakeholders' opinions on the use of selective decontamination of the digestive tract in critically ill patients in intensive care units: an international Delphi study. Crit Care 2013;17:R266.
 35. Buelow E, Gonzalez TB, Versluis D, Oostdijk EA, Ogilvie LA, van Mourik MS, et al. Effects of selective digestive decontamination (SDD) on the gut resistome. J Antimicrob Chemother 2014 Apr 7.
 36. Halaby T, Al Naiemi N, Kluytmans J, van der Palen J, Vandenbroucke-Grauls CM. Emergence of colistin resistance in Enterobacteriaceae after the introduction of selective digestive tract decontamination in an intensive care unit. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:3224-9.
 37. Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, Thieme Groen ES, van Asselt GJ, Benus RF, et al. Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:452-7.
 38. Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, Cuthbertson BH; SUDDICU Canadian Study Group. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2013;13:328-41.

39. de Smet AM, Kluytmans JA, Blok HE, Mascini EM, Benus RF, Bernards AT, et al. Selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in patients in intensive-care units: an open-label, clustered group-randomised, crossover study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:372-80.
40. Oostdijk EA, Smits L, de Smet AM, Leverstein-van Hall MA, Kesecioglu J, Bonten MJ. Colistin resistance in gram-negative bacteria during prophylactic topical colistin use in intensive care units. *Intensive Care Med* 2013;39:653-60.