

BACTERIES MULTIRESISTANTES : IMPACT SUR LE PRONOSTIC EN REANIMATION

Marc Garnier

marc.garnier@aphp.fr

Service d'Anesthésie-Réanimation et Médecine Périopératoire

Hôpital Tenon – GHU Paris Est APHP.6

4 rue de la Chine – 75020 Paris, France

Conflits d'intérêts : Aucun conflit d'intérêt en rapport avec ce travail.

Points Essentiels

- Les « BMR » sont des bactéries résistantes à au moins une molécule antibiotique appartenant à plus de 3 classes différentes parmi les classes habituellement actives sur cette bactérie. Parmi les BMR, les bactéries les plus incidentes dans la pratique clinique quotidienne sont les entérobactéries productrices de BLSE (E-BLSE).
- Environ 10 % des sujets sont colonisés à E-BLSE dans le tube digestif en France, et les E-BLSE sont responsables de 8 % des infections en soins critiques.
- La colonisation digestive à E-BLSE augmente le risque d'infection à E-BLSE d'environ 25 à 50 fois. Toutefois, l'incidence d'infection acquise en soins critiques à E-BLSE chez les patients colonisés reste relativement faible, de l'ordre de 10 à 15%, dépendant de l'espèce bactérienne productrice de BLSE, de son inoculum, du site de l'infection et du terrain du patient.
- La colonisation digestive à E-BLSE est un facteur de risque d'allongement de la durée de séjour, tandis que dans les études les plus récentes, l'infection à E-BLSE est associée à une surmortalité d'environ 1,5 fois. La caractérisation de l'impact réel d'une infection à E-BLSE nécessite d'être affinée par de nouvelles études prenant en compte les facteurs pronostiques confondants, et notamment l'efficacité de l'antibiothérapie probabiliste administrée.
- Du fait de l'incidence relativement faible d'infection à E-BLSE chez les patients colonisés, et pour préserver l'efficacité de ces molécules, la prescription de carbapénèmes doit être réservée aux patients de soins critiques colonisés à E-BLSE présentant une infection sévère (en situation probabiliste) et aux patients infectés à E-BLSE sans alternative validée (céfoxitine, témocilline, pipéracilline/tazobactam, etc.) (en situation documentée).
- De nouvelles méthodes diagnostiques de dépistage rapide de la résistance bactérienne permettront sans doute dans un avenir proche de réduire la durée de la période d'incertitude diagnostique, et de traiter les patients de façon personnalisée en employant les carbapénèmes à meilleur escient.

BACTERIES MULTIREsISTANTES : QUELLE(S) DEFINITION(S) ?

Au début des années 2000, la définition d'une bactérie multirésistante (BMR) était peu consensuelle et non harmonisée entre les études. Une définition courante était l'accumulation de plusieurs mécanismes de résistance acquis à plusieurs classes d'antibiotiques, en général ≥ 3 classes. Un consensus d'experts réunis par le Center for Disease Control (CDC) américain et l'European Centre for Disease Control (ECDC) européen a édicté en 2011 des définitions précises des bactéries à considérer comme « BMR », ainsi que « XDR » (« extensive drug resistance bacteria » ou « bactérie hautement résistante – BHR ») et « PDR » (« pan-drug resistant bacteria » ou « bactérie pan-résistante ») [1]. Sont ainsi à considérer comme « BMR » des bactéries résistantes à au moins une molécule antibiotique appartenant à plus de 3 classes différentes parmi les classes habituellement actives sur cette bactérie. La publication de Magiorakos et al. propose des tableaux rassemblant les molécules et classes habituellement actives par grandes familles de bactéries [1]. Sont ainsi notamment considérées comme « BMR », les *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), et les bacilles à Gram négatif non-fermentants (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) multi-résistants aux antibiotiques. Les bactéries « BHR » sont des bactéries résistantes à au moins une molécule antibiotique dans toutes les classes sauf 2 ou moins, tandis que les bactéries « PDR » sont des bactéries résistantes à toutes les molécules de toutes les classes habituellement actives sur l'espèce considéré. Le haut conseil de santé publique, dans un rapport de 2013 [2], a ajouté une sous-catégorie aux bactéries BHR, les « BHRe » pour « BHR émergentes ». Cette distinction est basée sur le fait que ces espèces de bactéries commensales du tube digestif (donc susceptibles d'être portées longtemps et de diffuser largement tant à l'hôpital qu'en ville) émergent en France sous la forme de cas sporadique ou de cas groupés limités. Selon ce même rapport, sont pour le moment définis comme BHRe les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) et les entérocoques (principalement *E. faecium*) résistants aux glycopeptides (ERG). D'autres pathogènes opportunistes BHR, notamment des *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii*, bien que pouvant également être importés au décours de séjours hospitaliers, ne sont pas à considérer comme des BHRe, du fait de leur situation de saprophytes et d'un risque de diffusion limité aux établissements de santé [2]. On constate donc que cette définition de « BHRe » prend en compte les caractéristiques

écologiques des espèces, leur caractère émergent et les mesures de gestion requises pour maîtriser leur diffusion.

Du fait de l'écologie actuelle des BMR dans les services de réanimation en France, avec une nette régression de l'incidence de SARM (2 % de patients colonisés, 2 % des bactéries identifiées dans les infections liées aux soins en soins critiques, en diminution), mais une véritable pandémie de colonisations et d'infections à E-BLSE (9 % de patients colonisés, 8 % des infections liées aux soins en soins critiques, en augmentation) [3], la suite de cette conférence d'essentiel sera centrée sur les E-BLSE.

LIEN COLONISATION-INFECTION

Il convient de distinguer deux situations concernant les BMR : le portage (ou la colonisation d'un ou plusieurs sites avec une BMR) et l'infection. Dans les situations de portage, le patient acquiert une ou plusieurs BMR dans sa flore commensale. L'exemple le plus caractéristique est probablement la colonisation digestive à E-BLSE. En effet, les souches d'E-BLSE, et principalement d'*E. coli* productrice de BLSE de type CTX-M, ont largement diffusé dans la communauté, atteignant une prévalence de portage chez 2 à 12 % des sujets sains en Europe, 5 à 47 % des sujets en Afrique, 7 à 44 % des sujets en Asie du sud-est et 29 à 63 % des sujets dans les régions ouest du Pacifique [4]. Ainsi, le portage digestif d'E-BLSE à l'entrée en réanimation est devenu fréquent, de l'ordre de 4 à 15 % des patients en France en fonction des régions [3,5–8]. Une étude multicentrique française récente suggère même que cette prévalence pourrait atteindre 22 % [9]. Quoiqu'il en soit, cette prévalence a dépassé celle de l'acquisition d'un portage digestif d'E-BLSE chez les patients indemnes de colonisation à E-BLSE à l'entrée, qui est de l'ordre de 2 à 6 % dans les pays européens appliquant des mesures d'hygiène et de contrôle des infections en réanimation [7,8,10]. Cette incidence de transmission croisée est toutefois à nuancer en fonction de la bactérie concernée. En effet, *E. coli* BLSE semble diffuser moins facilement entre les patients dans les structures de soins, que *K. pneumoniae* ou *E. cloacae* BLSE [5,7]. Plusieurs études suggèrent que *K. pneumoniae* est transmise 2 à 4 fois plus incidemment que *E. coli* entre patients d'un même service [11–13]. Ceci s'explique au moins en partie par une plus grande contamination de l'environnement autour du patient colonisé par *K. pneumoniae* BLSE, plutôt que *E. coli* BLSE [14–16].

Plusieurs études démontrent que le portage digestif d'une E-BLSE est un facteur de risque important d'infection par cette E-BLSE. L'incidence varie toutefois en fonction du site infecté, du terrain (notamment d'une immunodépression sous-jacente) et de la pression de sélection antibiotique (et de la molécule utilisée) reçue par le patient. Dans l'étude française de Razazi et al., l'incidence de colonisation digestive à E-BLSE était en 2011 de 15 % à l'entrée en réanimation. Parmi les patients colonisés, 10 % des premiers épisodes d'infection nosocomiale était lié à une E-BLSE, ce pourcentage augmentant à 27 % pour le second épisode d'infection liée aux soins [5]. Dans l'étude Suisse d'Emmanuel-Martinez et al. conduite en 2018, la colonisation à E-BLSE (8 % des patients à l'entrée en réanimation) est associée à un sur-risque d'infection à E-BLSE avec un Hazard Ratio (HR) de 25,5 - IC95 % [2,4 – 271,4] [17]. Enfin, dans la méta-analyse de Detsis et al. ayant inclus 13 études totalisant plus de 15 000 patients en réanimation, la colonisation à E-BLSE était associée à un sur-risque d'infection à E-BLSE avec un Risque Relatif de 49,6 [20,4 – 120,6] [18].

Concernant plus spécifiquement le risque de pneumonie, une étude multicentrique française ayant inclus des patients ventilés plus de 48h colonisés à E-BLSE rapporte la survenue d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) à E-BLSE chez 3 % des patients [19]. Néanmoins, les PAVM à E-BLSE chez les patients colonisés représentaient 20 % de toutes les PAVM survenues chez ces patients. Une autre étude prospective française monocentrique ayant inclus 6300 patients de réanimation rapporte une proportion encore supérieure de 43 % des pneumonies acquises en réanimation dues à une E-BLSE chez les patients colonisés [7]. Cette étude suggère que, comme pour le risque de transmission entre patients, l'infectiosité du portage à *K. pneumoniae* ou *E. cloacae* est supérieur à celle du portage à *E. coli* BLSE (incidence de pneumonie acquise en réanimation à E-BLSE de 10 ‰ vs. 1 ‰ jours d'hospitalisation). Le portage digestif de *K. pneumoniae* BLSE ou d'*E. cloacae* BLSE était le facteur de risque le plus important de survenue de pneumonies à E-BLSE dans cette étude avec un OR de 11 [2,9 - 41] [7]. Des résultats similaires ont été rapportés par Houard et al., la colonisation à E-BLSE augmentant le risque de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique à E-BLSE avec un OR de 23 [10 - 55] ($p < 0,001$) [20].

Enfin, concernant le risque de bactériémie, une étude monocentrique rétrospective française rapporte que 53 % des bactériémies survenant chez les patients colonisés à BMR (dont une majorité d'E-BLSE) étaient dues à une BMR, identique à celle du portage dans 55 % des cas [21]. Des résultats similaires ont été rapportés dans des cohortes de malades d'hématologie, la

colonisation à E-BLSE augmentant le risque de bactériémie au même germe d'un facteur 3,4 [1,5 – 7,8] [22] à 4,5 [2,9 – 7] [23].

IMPACT D'UNE COLONISATION OU D'UNE INFECTION À E-BLSE SUR LE PRONOSTIC DU PATIENT

Si la colonisation à BMR, et particulièrement à E-BLSE, est donc un facteur de risque d'infection à E-BLSE, la question suivante est celle de l'impact pronostique d'un tel portage ou d'une telle infection.

Concernant la colonisation à E-BLSE, l'étude monocentrique suisse d'Emmanuel-Martinez et al. ne retrouve pas d'association entre colonisation et mortalité (HR 1,0 [0,4 – 2,3] - p=0,99) [17]. L'étude multicentrique française de Barbier et al. confirme l'absence d'association entre colonisation à E-BLSE et sur-risque de mortalité (HR 0,91 [0,72 – 1,14] – p=0,39), mais rapporte en revanche une association significative avec un allongement de la durée de séjour (diminution de la probabilité de sortie de l'hôpital vivant à J28 : HR 0,62 [0,55 – 0,70] – p<0,001) [6]. Des résultats similaires avaient déjà été rapportés dans l'étude monocentrique française de Razazi et al. [5], avec une mortalité comparable de 19 % vs. 18 %, mais une durée de séjour augmentée de 9 [4 -19] vs. 5 [3-10] entre les patients colonisés à BLSE et ceux indemnes d'une telle colonisation. Il semblerait donc que la colonisation à E-BLSE sans infection ne soit pas un critère pronostique impactant la mortalité des patients de réanimation, bien qu'elle puisse être associée à de la morbidité.

Concernant l'impact d'une infection à E-BLSE chez les patients de réanimation, Razazi et al. rapportent que par rapport aux patients avec une pneumonie à bactérie non BLSE, les patients ayant une pneumonie à E-BLSE avaient une mortalité en réanimation et à l'hôpital (38 % vs. 58 % - p=0,034 et 43% vs. 67% - p=0,013, respectivement) et une durée de séjour en réanimation (25 [22–41] vs. 40 [27–80] jours – p=0,017) significativement augmentées [7]. Toutefois, la proportion de patients avec un choc septique était significativement plus élevée chez les patients du groupe « pneumonie à E-BLSE », rendant la différence de mortalité difficile à interpréter. De fait, l'analyse multivariée ne retrouvait pas d'association entre infection à E-BLSE et mortalité à 60 jours (HR 1,15 [0,65 – 2,05]). Toutefois, l'étude multicentrique de plus grand effectif de Barbier et al., ayant analysé 16 734 patients issus de la base de données prospective OUTCOMEREA, rapporte en analyse multivariée que

l'infection à E-BLSE est significativement associée à un sur-risque de mortalité à J28 (HR 1,83 [1,24 – 2,7] – p=0,003) et d'allongement de la durée de séjour (diminution de la probabilité de sortie de l'hôpital vivant à J28 : HR 0,56 [0,43 – 0,73] – p<0,001) [6]. Une étude multicentrique italienne, ayant screené 13 292 patients et s'étant focalisée sur les 801 présentant une infection à *K. pneumoniae* à l'admission en réanimation, rapporte également un sur-risque de mortalité lorsque l'infection à *K. pneumoniae* BLSE n'est pas traitée de façon probabiliste par carbapénème (ratio de mortalité standardisé 1,61 [1,20 – 2] – p=0,007), se rapprochant alors du sur-risque de mortalité observé pour les infections à *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes (1,20 [1,08 – 1,31]) [24]. En revanche, il n'existait pas de surmortalité lorsque l'infection à *K. pneumoniae* BLSE était traitée de façon empirique par carbapénème (0,93 [0,68 – 1,20] – p=0,85).

LIMITES DES DONNEES EVALUANT L'IMPACT DES E-BLSE

Il reste difficile à ce jour de savoir si la surmortalité attribuée à une infection à E-BLSE est liée à la bactérie et à son phénotype de résistance en eux-mêmes ou à des facteurs confondants. Les analyses multivariées réalisées dans les études tendent à diminuer ces interactions entre l'imputabilité d'une E-BLSE comme source de l'infection et les facteurs confondants, mais restent totalement dépendantes des paramètres recueillis dans les études. Ainsi, l'exemple de l'étude de Razazi et al. déjà citée précédemment [7], illustre bien l'impact potentiel de facteurs confondants. Dans cette étude, la surmortalité brute observée dans le groupe des infections à E-BLSE n'était plus retrouvée après prise en compte en analyse multivariée de l'incidence plus élevée de choc septique dans ce groupe. Néanmoins, ce genre d'analyse ne peut intégrer, par définition, que les paramètres recueillis dans l'étude. Ainsi, il est possible qu'un effet attribuable à une infection due à une E-BLSE en analyse multivariée puisse être en réalité due à un facteur confondant non recueilli dans l'étude et/ou non testé dans l'analyse multivariée. L'étude italienne du GiViTI Steering Committee sur les infections à *K. pneumoniae* BLSE apporte en ce sens un exemple particulièrement intéressant. Le recueil de la molécule utilisée en traitement probabiliste a permis de distinguer deux situations opposées d'infection à *K. pneumoniae* BLSE : une surmortalité en cas d'utilisation de Pipéracilline-Tazobactam probabiliste (ratio de mortalité standardisé 1,61 [1,20 – 2] – p=0,007) et une mortalité non différente par rapport aux infections à *K. pneumoniae* multi-sensibles en cas d'utilisation de carbapénèmes probabilistes (0,93 [0,68 – 1,20] – p=0,85) [24]. Cet effet de la

prise en compte de l'efficacité de l'antibiothérapie probabiliste a également été souligné dans une méta-analyse, dans laquelle le sur-risque de mortalité attribuable aux E-BLSE dans les bactériémies diminuait de 2,77 [2,13 – 3,60] à 1,37 [1,04 – 1,82] dans les études sans et avec ajustement sur l'efficacité de l'antibiothérapie probabiliste respectivement [25]. Si le fait qu'une bactériémie à E-BLSE reste associé à une surmortalité significative même en présence d'une antibiothérapie probabiliste efficace dans cette étude, on peut dès lors se demander si la prise en compte d'autres facteurs confondants dans l'analyse ajustée confirmerait ou infirmerait l'impact pronostique propre de l'infection due à E-BLSE. L'exemple pris ici de l'interaction potentielle entre la molécule antibiotique utilisée comme traitement et l'infection à E-BLSE sur le pronostic du patient peut se concevoir sur de nombreuses autres variables non nécessairement recueillies ou de distribution non-balancées entre les groupes dans les études observationnelles prospectives, comme la population considérée et sa sévérité (patients de ville, d'hospitalisation conventionnelle ou de soins critiques ; patients de soins critiques sans ou avec état de choc, etc.), le site de l'infection (pneumonie, bactériémie ou infection urinaire), le type d'entérobactérie (exemple de l'impact potentiellement différent de *E. coli* BLSE vs. autres E-BLSE [6]), le type de BLSE (CTX-M vs. non CTX-M, CTX-M 15 vs. CTX-M d'autres groupes, etc.), ou encore l'inoculum d'E-BLSE dans le portage (influençant possiblement son infectiosité) ou au site infecté. Ceci souligne la nécessité de mener de nouvelles études évaluant l'impact de la colonisation et/ou de l'infection à BMR et de recouper les résultats de plusieurs études, en essayant de colliger le maximum de données pertinentes à même d'influencer le pronostic, afin de pouvoir conclure définitivement sur l'impact pronostique.

PISTES POUR REDUIRE L'IMPACT D'UNE INFECTION A E-BLSE

Une des pistes principales pour réduire l'impact d'une infection E-BLSE est d'utiliser une antibiothérapie la plus adéquate possible, c'est-à-dire administrée au bon moment, avec la bonne molécule et à la bonne dose. Ce principe doit toutefois s'inscrire dans la difficile balance entre bénéfice individuel et bénéfice collectif de toute prescription antibiotique, et en particulier de carbapénèmes. En effet, en l'absence d'alternative validée chez les patients les plus sévères, notamment ceux présentant un état de choc, les carbapénèmes restent la classe antibiotique à utiliser en première intention pour traiter de façon probabiliste une infection grave suspecte d'être à E-BLSE, voire de façon définitive en l'absence d'alternative possible,

notamment pour les entérobactéries de groupe 3 sécrétrices de BLSE. Cette préconisation est validée par les récentes recommandations de la HAS sur la place des carbapénèmes dans l'antibiothérapie des infections à entérobactéries et *Pseudomonas* en soins critiques [26]. Le prescripteur doit donc parfaitement connaître la place des carbapénèmes dans l'arsenal thérapeutique pour tenter de diminuer l'impact d'une infection à E-BLSE. En ce sens, le dépistage par écouvillon rectal de la colonisation à E-BLSE revêt tout son intérêt. Si le dépistage par écouvillon rectal des patients pour l'application de mesures d'isolement renforcées est de plus en plus débattu, notamment du fait de l'incidence de portage d'E-BLSE dans la communauté et du faible risque de transmission croisée en cas d'application de mesures d'hygiène standard (26), utiliser le dépistage par écouvillon rectal pour guider une antibiothérapie probabiliste en soins critiques chez un patient présentant un choc septique reste une stratégie valide. Cette méthode n'est néanmoins pas parfaite et possède un coût non négligeable. En effet, la valeur diagnostique de la culture microbiologique d'un écouvillon rectal est hautement dépendante de la qualité de sa réalisation, un écouvillon non teinté de selles diminuant sa sensibilité. Une fois ces limites prises en compte, la culture microbiologique de l'écouvillon rectal apporte une plus-value diagnostique, et notamment par son excellente valeur prédictive négative. Dans une étude rétrospective française portant sur 1500 patients, la positivité de l'écouvillon rectal à E-BLSE avait une valeur prédictive positive modeste pour la présence d'E-BLSE dans les sécrétions trachéo-bronchiques (26,4 %), mais une très bonne valeur prédictive négative de 97,4 % (27). De même, une autre étude française rapporte des valeurs prédictives positives et négatives du dépistage rectal par écouvillon de 41,5 % et 99,4 % pour le diagnostic de pneumonie acquise sous ventilation mécanique à E-BLSE (28). Ces résultats permettent de quasiment exclure la probabilité d'une infection respiratoire à E-BLSE chez les sujets non-colonisés et en conséquence de ne pas utiliser de carbapénèmes chez ces patients.

Toutefois, utiliser un carbapénème pour traiter toute infection survenant chez un patient porteur d'E-BLSE n'est pas souhaitable. En effet, le bénéfice collectif impose une restriction des carbapénèmes idéalement : 1) aux infections due à une E-BLSE, et 2) les plus sévères, pour éviter leur pression de sélection et l'émergence rapide de BHR ou PDR, et notamment des BHRe de type EPC. En situation probabiliste, la bactérie à l'origine de l'infection n'est pas encore connue, et le clinicien doit faire un pari basé sur l'existence de facteurs de risque d'infection à E-BLSE, parmi lesquels la colonisation à E-BLSE représente sans doute le facteur de risque le plus important. Néanmoins, comme nous l'avons détaillé plus haut, la

probabilité qu'une infection chez un patient porteur soit réellement due à l'E-BLSE est variable (fonction du site de l'infection, de l'espèce d'E-BLSE présente dans le tube digestif et du terrain du patient), mais probablement inférieure à 25 %. De plus, à ce jour, aucun facteur de risque supplémentaire ne permet d'améliorer la probabilité diagnostique d'infection à BLSE chez les patients porteurs, à l'exception d'une diminution du risque chez les patients ayant reçu un carbapénème dans les 3 jours précédents l'infection (OR 0,2 [0,05 – 0,6]) [19]. De fait, la prescription d'un carbapénème dans ce contexte doit donc être restreinte aux patients en choc septiques ou immunodéprimés [26], pour diminuer la surexposition des patients colonisés aux carbapénèmes. En effet, à ce jour, la colonisation à E-BLSE augmente l'exposition inutile des patients colonisés à E-BLSE sans infection d'environ 3,5 fois (241 jours de carbapénèmes pour 1000 patients vs. 69 chez les patients non colonisés à E-BLSE) [6].

De nouvelles pistes sont à l'étude pour mieux caractériser le risque d'infection à BLSE chez les patients porteurs, comme l'étude de la virulence et de la capacité de diffusion dans l'environnement de la souche par séquençage du génome bactérien [27,28], ou l'étude de la composition qualitative et quantitative du microbiote digestif du patient et de la richesse relative de la souche d'E-BLSE parmi ce microbiote [29]. Ces pistes restent à ce jour à l'étape de la recherche et pourraient constituer de futures perspectives diagnostiques et/ou thérapeutiques. En revanche, une solution atteignable à court terme pour diminuer l'impact d'une antibiothérapie inadaptée en cas d'infection à E-BLSE tout en restreignant leur usage que chez les seuls patients infectés à E-BLSE pourrait être l'utilisation de nouveaux tests de diagnostic rapide de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques. En effet, ces tests pourraient permettre d'affirmer ou d'infirmer la présence d'une E-BLSE directement dans le prélèvement du site infecté pour personnaliser le traitement du patient, dans le sens d'une prescription ciblée de carbapénèmes ou d'une désescalade précoce d'un carbapénème probabiliste. Parmi ces tests rapides, l'antibiogramme direct, réalisé directement à partir du prélèvement clinique sans attendre les résultats de la culture, permet de gagner les 24 à 48h nécessaire à la positivité de la culture standard. Les résultats peuvent être obtenus en 18 à 24h et permettent une adéquation antibiotique plus rapide qu'avec la stratégie standard actuelle [30]. D'autres techniques sont encore plus rapides : les progrès réalisés en biologie moléculaire avec des systèmes multi-amorces permettant de détecter plusieurs dizaines de types de BLSE en une seule PCR pourraient permettre de diagnostiquer en quelques heures le type de bactérie incriminée et l'éventuelle présence d'une BLSE [31]. Si la sensibilité semble

bonne, les limites de cette technique restent son coût, la nécessité d'un appareillage spécifique, une spécificité perfectible et le fait qu'elle ne peut diagnostiquer que les gènes dont les amorces sont utilisées, la technique reposant donc sur la détection d'un panel plus ou moins large des enzymes les plus fréquentes. Plusieurs tests sont disponibles (β LACTA® test, Biorad ; Rapid ESBL NP Test, non commercialisé) et ont montré des performances diagnostiques excellentes, y compris lorsqu'ils sont réalisés directement sur le prélèvement clinique issu du patient (sensibilité et spécificité >99 %) [32–35]. Ces tests ont l'avantage d'être peu coûteux et de ne nécessiter aucun matériel spécifique, mais ont l'inconvénient de n'être à ce jour pas automatisé. Ils peuvent être couplés à une technique d'identification rapide de l'espèce bactérienne, comme le MALDI-TOF [36]. Si l'impact clinique positif de l'utilisation de ces tests réalisés sur colonies bactérienne issues de la culture microbiologique à 24h a été démontré [37], de futures études permettront de confirmer l'intérêt potentiel de leur utilisation directement à partir du prélèvement clinique pour permettre une adaptation antibiotique ultra-précoce et un traitement antibiotique personnalisé dans les 6 premières heures de prise en charge [38].

CONCLUSIONS

La dissémination des E-BLSE est endémique à l'échelle mondiale. En France, environ 10 % des sujets sont colonisés à E-BLSE dans le tube digestif, et les E-BLSE sont responsables de 8 % des infections en soins critiques. Les praticiens doivent donc mettre tout en œuvre pour en diminuer l'impact et pour préserver les solutions thérapeutiques actuelles, et notamment les molécules antibiotiques à large spectre comme les carbapénèmes. Si la colonisation digestive à E-BLSE augmente le risque d'infection à E-BLSE d'environ 25 à 50 fois, l'incidence d'infection acquise en soins critiques à E-BLSE chez les patients colonisés reste relativement faible, de l'ordre de 10 à 15 %. Ceci justifie de n'utiliser les carbapénèmes que chez les patients de soins critiques colonisés à E-BLSE présentant une infection sévère en situation probabiliste, et chez les patients infectés à E-BLSE sans alternative validée en cas d'infection documentée. De nouvelles études sont nécessaires d'une part afin d'affiner l'impact pronostique d'une infection à E-BLSE en tenant compte des nombreux facteurs confondant potentiels, et d'autre part pour valider en situation clinique l'apport des nouvelles méthodes diagnostiques de dépistage rapide de la résistance bactérienne afin de réduire la

durée de la période d'incertitude diagnostique et de traiter les patients de façon personnalisée en employant les carbapénèmes à meilleur escient.

Références :

- [1] Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2012;18:268–81. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
- [2] Haut Conseil de Santé Publique. Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe) 2013.
- [3] InVS/REA-Raisin: Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. Résultats 2016 2018.
- [4] Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2016;63:310–8. doi:10.1093/cid/ciw283.
- [5] Razazi K, Derde LPG, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, Brun-Buisson C. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2012;38:1769–78. doi:10.1007/s00134-012-2675-0.
- [6] Barbier F, Pommier C, Essaïed W, Garrouste-Orgeas M, Schwebel C, Ruckly S, et al. Colonization and infection with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure? *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1088–97. doi:10.1093/jac/dkv423.
- [7] Razazi K, Mekontso Dessap A, Carteaux G, Jansen C, Decousser J-W, de Prost N, et al. Frequency, associated factors and outcome of multi-drug-resistant intensive care unit-acquired pneumonia among patients colonized with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Ann Intensive Care* 2017;7:61. doi:10.1186/s13613-017-0283-4.
- [8] Alves M, Lemire A, Decré D, Margetis D, Bigé N, Pichereau C, et al. Extended-spectrum beta-lactamase--producing enterobacteriaceae in the intensive care unit: acquisition does not mean cross-transmission. *BMC Infect Dis* 2016;16:147. doi:10.1186/s12879-016-1489-z.
- [9] Pilmis B, Cattoir V, Lecoïnte D, Limelette A, Grall I, Mizrahi A, et al. Carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in French hospitals: the PORTABLESE study. *J Hosp Infect* 2018;98:247–52. doi:10.1016/j.jhin.2017.11.022.
- [10] Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, Stranden A, Widmer AF. Rate of transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae without contact isolation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2012;55:1505–11. doi:10.1093/cid/cis770.
- [11] Hilty M, Betsch BY, Bögli-Stuber K, Heiniger N, Stadler M, Küffer M, et al. Transmission dynamics of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2012;55:967–75. doi:10.1093/cid/cis581.
- [12] Gurieva T, Dautzenberg MJD, Gniadkowski M, Derde LPG, Bonten MJM, Bootsma MCJ. The Transmissibility of Antibiotic-Resistant Enterobacteriaceae in Intensive Care Units. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2018;66:489–93. doi:10.1093/cid/cix825.
- [13] Duval A, Obadia T, Boëlle P-Y, Fleury E, Herrmann J-L, Guillemot D, et al. Close proximity interactions support transmission of ESBL-K. pneumoniae but not ESBL-E.

- coli in healthcare settings. *PLoS Comput Biol* 2019;15:e1006496. doi:10.1371/journal.pcbi.1006496.
- [14] Guet-Revillet H, Le Monnier A, Breton N, Descamps P, Lecuyer H, Alaabouche I, et al. Environmental contamination with extended-spectrum β -lactamases: is there any difference between *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp? *Am J Infect Control* 2012;40:845–8. doi:10.1016/j.ajic.2011.10.007.
- [15] Gbaguidi-Haore H, Talon D, Hocquet D, Bertrand X. Hospital environmental contamination with Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamase. *Am J Infect Control* 2013;41:664–5. doi:10.1016/j.ajic.2012.07.021.
- [16] Freeman JT, Nimmo J, Gregory E, Tiong A, De Almeida M, McAuliffe GN, et al. Predictors of hospital surface contamination with Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: patient and organism factors. *Antimicrob Resist Infect Control* 2014;3:5. doi:10.1186/2047-2994-3-5.
- [17] Emmanuel Martinez A, Widmer A, Frei R, Pargger H, Tuchscherer D, Marsch S, et al. ESBL-colonization at ICU admission: impact on subsequent infection, carbapenem-consumption, and outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2019;40:408–13. doi:10.1017/ice.2019.5.
- [18] Detsis M, Karanika S, Mylonakis E. ICU Acquisition Rate, Risk Factors, and Clinical Significance of Digestive Tract Colonization With Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2017;45:705–14. doi:10.1097/CCM.0000000000002253.
- [19] Barbier F, Bailly S, Schwebel C, Papazian L, Azoulay É, Kallel H, et al. Infection-related ventilator-associated complications in ICU patients colonised with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Intensive Care Med* 2018;44:616–26. doi:10.1007/s00134-018-5154-4.
- [20] Houard M, Rouzé A, Ledoux G, Six S, Jaillette E, Poissy J, et al. Relationship between digestive tract colonization and subsequent ventilator-associated pneumonia related to ESBL-producing Enterobacteriaceae. *PLoS One* 2018;13:e0201688. doi:10.1371/journal.pone.0201688.
- [21] Mascitti H, Duran C, Nemo E-M, Bouchand F, Călin R, Descatha A, et al. Factors associated with bacteraemia due to multidrug-resistant organisms among bacteraemic patients with multidrug-resistant organism carriage: a case control study. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:116. doi:10.1186/s13756-018-0412-3.
- [22] Cornejo-Juárez P, Suárez-Cuenca JA, Volkow-Fernández P, Silva-Sánchez J, Barrios-Camacho H, Nájera-León E, et al. Fecal ESBL *Escherichia coli* carriage as a risk factor for bacteremia in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2016;24:253–9. doi:10.1007/s00520-015-2772-z.
- [23] Liss BJ, Vehreschild JJ, Cornely OA, Hallek M, Fätkenheuer G, Wisplinghoff H, et al. Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. *Infection* 2012;40:613–9. doi:10.1007/s15010-012-0269-y.
- [24] GiViTI Steering Committee, Bertolini G, Nattino G, Tascini C, Poole D, Viaggi B, et al. Mortality attributable to different *Klebsiella* susceptibility patterns and to the coverage of empirical antibiotic therapy: a cohort study on patients admitted to the ICU with infection. *Intensive Care Med* 2018;44:1709–19. doi:10.1007/s00134-018-5360-0.
- [25] Rottier WC, Ammerlaan HSM, Bonten MJM. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing

- Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1311–20. doi:10.1093/jac/dks065.
- [26] Haute Autorité en Santé. Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives - Recommandations de la HAS 2019.
- [27] Becker L, Fuchs S, Pfeifer Y, Semmler T, Eckmanns T, Korr G, et al. Whole Genome Sequence Analysis of CTX-M-15 Producing *Klebsiella* Isolates Allowed Dissecting a Polyclonal Outbreak Scenario. *Front Microbiol* 2018;9:322. doi:10.3389/fmicb.2018.00322.
- [28] Spencer MD, Winglee K, Passaretti C, Earl AM, Manson AL, Mulder HP, et al. Whole Genome Sequencing detects Inter-Facility Transmission of Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect* 2019;78:187–99. doi:10.1016/j.jinf.2018.11.003.
- [29] Ruppé E, Andremont A. Causes, consequences, and perspectives in the variations of intestinal density of colonization of multidrug-resistant enterobacteria. *Front Microbiol* 2013;4:129. doi:10.3389/fmicb.2013.00129.
- [30] Le Dorze M, Gault N, Foucrier A, Ruppé E, Mourvillier B, Woerther PL, et al. Performance and impact of a rapid method combining mass spectrometry and direct antimicrobial susceptibility testing on treatment adequacy of patients with ventilator-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2015;21:468.e1-6. doi:10.1016/j.cmi.2014.12.007.
- [31] 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* 2017;17:327–50. doi:10.1080/14737159.2017.1289087.
- [32] Gallah S, Décré D, Genel N, Arlet G. The β -Lacta test for direct detection of extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in urine. *J Clin Microbiol* 2014;52:3792–4. doi:10.1128/JCM.01629-14.
- [33] Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Rapid detection of extended-spectrum- β -lactamase-producing enterobacteriaceae from urine samples by use of the ESBL NDP test. *J Clin Microbiol* 2014;52:3701–6. doi:10.1128/JCM.01578-14.
- [34] Prod'homme G, Durussel C, Blanc D, Croxatto A, Greub G. Early detection of extended-spectrum β -lactamase from blood culture positive for an Enterobacteriaceae using β LACTA test. *New Microbes New Infect* 2015;8:1–3. doi:10.1016/j.nmni.2015.05.007.
- [35] Gallah S, Benzerara Y, Tankovic J, Woerther P-L, Bensekri H, Mainardi J-L, et al. β LACTA test performance for detection of extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacilli directly on bronchial aspirates samples: a validation study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2018;24:402–8. doi:10.1016/j.cmi.2017.07.030.
- [36] Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Rapid detection of ESBL-producing Enterobacteriaceae in blood cultures. *Emerg Infect Dis* 2015;21:504–7. doi:10.3201/eid2103.141277.
- [37] Garnier M, Rozencwajg S, Pham T, Vimont S, Blayau C, Hafiani M, et al. Evaluation of early antimicrobial therapy adaptation guided by the BetaLACTA® test: a case-control study. *Crit Care Lond Engl* 2017;21:161. doi:10.1186/s13054-017-1746-6.
- [38] Garnier M, Gallah S, Vimont S, Benzerara Y, Labbe V, Constant A-L, et al. Multicentre randomised controlled trial to investigate usefulness of the rapid diagnostic β LACTA test performed directly on bacterial cell pellets from respiratory, urinary or blood samples for the early de-escalation of carbapenems in septic intensive care unit patients: the BLUE-CarbA protocol. *BMJ Open* 2019;9:e024561. doi:10.1136/bmjopen-2018-024561.