



HAL
open science

Impact de la colonisation préalable à bactéries multi-résistantes et en particulier à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline sur la survenue d'un choc septique lors d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

Julien Michel

► To cite this version:

Julien Michel. Impact de la colonisation préalable à bactéries multi-résistantes et en particulier à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline sur la survenue d'un choc septique lors d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01931919

HAL Id: hal-01931919

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931919>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2017

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Julien MICHEL

le 24 mai 2017

Impact de la colonisation préalable à bactéries multi-résistantes et en particulier à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline sur la survenue d'un choc septique lors d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

Membres du jury :

M. Le Professeur Bruno LEVY	Président
Mme La Professeure Marie-Reine LOSSER	Juge
M. le Docteur Antoine KIMMOUN	Juge
M. Le Docteur Philippe GUERCI	Juge
Mme La Docteure Sandrine HENARD	Juge



Président de l'Université de Lorraine :

Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :

Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens :

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Pr Marc DEBOUVERIE

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER -
Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain
BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques
BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude
BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE -
François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre
DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Jean
FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert
GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro
GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle
KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-
Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN -
Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Pierre
MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT -
Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-

Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT – Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2ème sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel

CLAUDON - Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2ème sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)
Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : (*Immunologie*)
Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO
4ème sous-section : (*Génétique*)
Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence*)
Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN
2ème sous-section : (*Réanimation ; médecine d'urgence*)
Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY
3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)
Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER
4ème sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)
Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (*Neurologie*)
Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT
2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)
Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN
3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)
Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN
4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)
Professeur Bernard KABUTH
5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)
Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE
2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)
Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX
3ème sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ
4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)
Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET
2ème sous-section : (*Cardiologie*)
Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE Professeur Nicolas SADOUL
3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)
Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA
4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)
Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
3ème sous-section : (*Néphrologie*)
Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN
4ème sous-section : (*Urologie*)
Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1ère sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY
2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)
Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD
3ème sous-section : (*Médecine générale*)
Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER
2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL
4ème sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE
3ème sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)
Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (*Anatomie*)
Docteur Bruno GRIGNON
2ème sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)
Docteure Chantal KOHLER

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)
Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)
Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)
Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH
2ème sous-section : (*Physiologie*)
Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL
3ème sous-section : (*Biologie Cellulaire*)
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2ème sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3ème sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (stagiaire)

2ème sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (stagiaire)

4ème sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2ème sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4ème sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3ème sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3ème sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54ème Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5ème sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

7ème Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES
Madame Christine DA SILVA-GENEST

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

60ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL
Monsieur Alain DURAND

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66ème Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A Monsieur le Professeur Bruno LEVY, Président,

Professeur des universités - praticien hospitalier en réanimation médicale.

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Au cours de notre parcours, nous avons pu apprécier la valeur de vos enseignements, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles.

Que ce travail soit l'occasion de vous témoigner notre plus vive reconnaissance.

A Madame la Professeure Marie-Reine LOSSER,

Professeure des universités - praticien hospitalier en anesthésie-réanimation.

Nous sommes honorés de vous compter parmi nos juges.

Nous vous sommes reconnaissants pour l'encadrement et la qualité de l'enseignement dont nous avons pu profiter tout au long de notre internat.

Veillez recevoir ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur Antoine KIMMOUN,

Maître de conférence des universités - praticien hospitalier.

Nous vous remercions d'avoir accepté de diriger cette thèse, et de la confiance que vous nous avez accordé tout au long de ce travail.

Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre aide et votre soutien à chaque étape de sa réalisation.

Votre souci du détail nous a incité à approfondir notre réflexion.

Que ce travail soit le reflet de notre collaboration ainsi qu'une marque de profonde gratitude pour votre pédagogie.

A Monsieur le Docteur Philippe GUERCI,

Praticien hospitalier

Nous sommes honorés de vous compter parmi nos juges.

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez immédiatement porté à notre sujet, votre disponibilité et dynamisme dans l'élaboration de notre article.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude.

A Madame la Docteure Sandrine HENARD,

Praticien hospitalier

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail.

Nous vous remercions pour votre aide précieuse et votre disponibilité lors de l'élaboration de notre étude.

Veillez recevoir l'expression de notre respectueuse gratitude.

A mes collègues et co-internes.

Merci pour votre complicité, votre disponibilité, votre sympathie et vos encouragements au cours de mon internat.

Merci à Ichraq pour son aide précieuse à l'élaboration de cette thèse.

A ma famille.

A mes parents et à mon frère, Kévin, pour leur soutien sans faille et pour leur confiance indéfectible dans mes choix. Vous avez toujours veillé à ce que je sois dans les meilleures conditions pour progresser dans la vie.

A ma future épouse, Clémentine. Merci pour toutes ces années de soutien inconditionnel. Merci pour ta présence, ton écoute et bien sûr ta patience. Merci pour tout.

A ma fille, Capucine, merci pour ces neuf mois (et ceux à venir) d'amour, de joie et de sourire qui m'ont permis d'avancer dans cette dernière ligne droite. Merci d'être là.

A mes beaux-parents et à mon beau-frère, Grégoire, pour leur présence, leur soutien et leurs encouragements tout au long de ce parcours.

A mes grands-parents, aux présents et à ceux partis trop tôt. Une pensée toute particulière pour ma Nonna.

A mes oncles et tantes.

A mes cousins et cousines.

A mes amis,

De Nancy et d'ailleurs, Romain, Stéphane, Mathieu, Michael, Cyril, Halim, Pierre-Henry, Gautier, Thibaud, Jonathan, Johan, Samuel et tous les autres. Merci pour vos attentions et encouragements qui m'ont accompagné tout au long de ces années. Merci pour votre amitié.

Et à tous ceux que j'ai oubliés, j'espère qu'ils ne m'en tiendront pas rigueur...

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque »

Table des matières

PREMIERE PARTIE - PRESENTATION DU SUJET.....	20
Introduction.....	20
Définition.....	20
Evolution de l'épidémiologie bactérienne	20
Morbimortalité	22
Généralités	22
Staphylococcus Aureus Sensible à la Méricilline versus Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline.....	25
Physiopathologie	27
Pathogénèse.....	27
PAVM précoce versus PAVM tardive.....	28
Comorbidités et facteurs de risque.....	31
Diagnostic.....	33
Histologique – Gold standard	33
Définition du Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins	33
Le Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)	34
Concept d' « évènements associés à la ventilation mécanique »	35
Traitement.....	37
DEUXIEME PARTIE – ARTICLE	43
TROISIEME PARTIE - CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	70
Références	74

Abréviations

ABCs : Active Bacterial Core Surveillance.

AROC : Area under the Receiver Operating Characteristics.

ATS : American Thoracic Society.

BGN : Bacille Gram-Négatif.

BLSE : Béta-Lactamase de Spectre Elargi.

BMR : Bactérie Multi-Résistante.

C3G : Céphalosporine de troisième Génération.

CCLIN : Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales.

CDC : Center of Disease Control and prevention.

CPIS : Clinical Pulmonary Infection Score.

CTINILS : Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins.

EARS-Net : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network.

E-BLSE : Entérobactérie productrice de BLSE.

Ehpad : Etablissement d'hébergement pour personne âgée dépendante.

FiO₂ : Fraction inspirée en Oxygène.

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%.

IDSA : Infectious Diseases Society of America.

IVAC : Infection-related Ventilator Associated Conditions.

JH : Journée d'Hospitalisation.

OR : Odd Ratio.

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie.

PaO₂ : Pression artérielle en Oxygène.

PAVM : Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique.

PEP : Pression Expiratoire Positive.

PVAP : Possible Ventilator-Associated Pneumonia.

RAISIN : Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales.

SARM : Staphylococcus Aureus Résistant à la méticilline.

SASM : Staphylococcus Aureus Sensible à la méticilline.

UFC : Unités Formant Colonies.

VAC : Ventilator Associated Condition.

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

VPN : Valeur Prédicative négative.

PREMIERE PARTIE - PRESENTATION DU SUJET

Introduction

Définition

Les pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique (PAVM) se définissent sur des critères clinico-radio-biologiques et microbiologiques consensuels chez un patient présentant une pneumopathie infectieuse après un délai de 48 heures suivant l'intubation oro-trachéale et l'initiation d'une ventilation mécanique. Cette définition permet de différencier les PAVM des pneumopathies infectieuses communautaires et des pneumonies d'inhalation ayant justifié l'intubation oro-trachéale telles les pathologies intracrâniennes sévères ou les arrêts cardiorespiratoires [1].

Evolution de l'épidémiologie bactérienne

L'épidémiologie bactérienne, en particulier celle du *Staphylococcus Aureus* Résistant à la Méricilline a fortement évolué cette dernière décennie. L'ensemble des rapports publiés par les réseaux de surveillance, tant sur le plan international par le système européen de surveillance EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) que sur le plan national avec les réseaux BMR-Raisin et le Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Réa-Raisin) rapportent la même conclusion : La prévalence de la résistance à la méricilline pour le *Staphylocoque aureus* poursuit sa diminution alors que la résistance des entérobactéries aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) en lien avec la production de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) est en nette progression.

Le rapport EARS-Net France publié en 2015 met en évidence une nette régression des souches de SARM isolées en France passant de 33% en 2002 à 16% en 2015 à l'inverse de la progression des entérobactéries productrices de BLSE (E-BLSE) passant de moins de 1% à plus de 5 voir 10% sur la même période (En 2015, 11,0% des souches d'*Escherichia coli* et 30,5% des souches de *Klebsiella pneumoniae* étaient résistantes aux C3G) [2].

Le rapport 2015 du réseau Réa-Raisin précise que le pourcentage de résistance des souches de SARM est passé de 47,5% en 2005 à 20,4% en 2013 et celui des E-BLSE de 9,9% en 2005 à 19,8% en 2013 [3].

Le réseau BMR-Raisin apporte en 2013 des précisions sur l'évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques au cours de la dernière décennie [4]. La densité d'incidence (nombre de cas incidents rapporté au nombre de journées d'hospitalisation - DI) des infections documentées à SARM liées aux soins en réanimation est passée de 2.52 à 1.06 pour 1000 journées d'hospitalisation (JH) soit une diminution de 58% entre 2002 et 2013. Dans la région Grand-Est, le pourcentage de SARM, en prenant en compte l'ensemble des établissements de santé, varie entre 5 et 10%. Ce chiffre est de 9% si l'on ne tient compte que des services de réanimation. Ces résultats permettent d'apprécier l'impact positif du programme national de prévention des infections sur le taux d'infections liées au SARM, politique nationale pilotée par les Centres de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN) et soutenue par la majorité des établissements de santé et les indicateurs nationaux (SARM, Indicateurs de Consommation des Solutions HydroAlcooliques [ICSHA]) [5]. En revanche, l'incidence des E-BLSE augmente de façon spectaculaire et représente une menace sérieuse non seulement pour les hôpitaux comme le montre une augmentation de la DI passant de 0,79 à

2,46/1000JH entre 2002 et 2013 (+78%), mais également pour la collectivité (pression de sélection antibiotique humaine et vétérinaire, réservoir digestif et péril fécal, capacité d'adaptation des bactéries) [4,6].

Sur le plan national, l'épidémiologie bactérienne des PAVM a suivi une évolution comparable. En effet, l'incidence des PAVM à SARM ne représente actuellement que moins de 10% de l'ensemble des PAVM alors que ce germe était impliqué dans près de 25% des PAVM au début des années 2000 [7]. Des résultats similaires sont mis en évidence dans la littérature anglo-saxonne avec une incidence élevée (19%) dans une étude ancienne publiée en 1998 puis une nette diminution dans des études plus récentes avec une incidence de PAVM à SARM inférieure à 7% [8,9].

Plus largement, aux Etats-Unis, le rapport 2015 de l'Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) « MRSA surveillance » sous l'égide du CDC a mis en évidence une diminution de l'incidence des PAVM à SARM passant de 16,2% en 2005 à 12,9% en 2014 [10,11].

Cette diminution de l'incidence ne doit pas faire oublier l'impact sur la mortalité d'une PAVM à SARM. Ainsi la méta-analyse de Falagas *et al.* en 2008 objective une mortalité globale élevée des PAVM à SARM de l'ordre de 32,2%, résultats corrélés par une étude prospective publiée en 2013 soulignant une mortalité globale à 28% [12,13].

Morbimortalité

Généralités

Sur l'ensemble des services de réanimation ayant participé à l'enquête nationale française sur la surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte réalisée par le Réseau REA-RAISIN (Réseau d'Alerte, d'Investigation et de

Surveillance des Infections Nosocomiales) en 2013, 67,2% des patients admis en réanimation ont bénéficié d'une intubation oro-trachéale avec une durée médiane d'intubation de six jours [3].

Dans ce contexte, les PAVM constituent un véritable enjeu de santé publique. En effet, elles représentent la première cause d'infections nosocomiales dans les services de réanimation avec une densité d'incidence d'environ 18,3 pour 1000 jours de ventilation mécanique [14,15]. Selon les populations étudiées et les méthodes diagnostiques employées, les PAVM touchent de 15% à 20% des patients sous ventilation mécanique et jusqu'à 27% dans certaines séries avec un taux d'attaque (nombre de cas incidents rapporté au nombre de patients admis) de 12,5 PAVM pour 100 patients intubés [3,15,16]

L'incidence des PAVM varie au cours du temps et n'est pas linéaire sur la durée de la période de ventilation mécanique ; maximal durant les cinq premiers jours (3,3%), elle décroît progressivement jusqu'au 15^{ème} jour (1,3%), pour augmenter à nouveau au-delà du 35^{ème} jour [17]. En outre, le risque de récurrence d'une PAVM au cours du même séjour en unité de réanimation est supérieur à 25% [18].

La morbi-mortalité des PAVM est importante comme le souligne une revue systématique de 2005 dans laquelle un épisode de PAVM est un facteur de risque indépendant de mortalité avec un OR à 2,03 (IC 95% 1,16-3,56) [19]. Une étude observationnelle européenne réalisée en 2009 met en évidence une surmortalité de 12% des patients développant une PAVM comparativement aux patients indemnes [15]. La mortalité brute des PAVM est la plus importante des infections liées aux soins variant de 24 à 50% et même 76% dans certains sous groupes de patients (patients immunodéprimés, état de choc septique, inadéquation de l'antibiothérapie probabiliste, PAVM à SARM ou à germes non-fermentant comme *Pseudomonas*

aeruginosa ou *Acinetobacter baumannii*) [20]. La mortalité directement attribuable se situe dans une fourchette entre 8% et 32% selon les séries et est plus élevée en cas de PAVM tardive (51.7 versus 26.7%; $p < 0.01$) [21,22]. Cependant, il est important de souligner que la mortalité directement imputable à la survenue d'une PAVM est soumise à controverse car sujette à plusieurs biais. D'une part, La difficulté à établir le diagnostic positif de PAVM du fait des faibles sensibilité et spécificité des signes cliniques et, d'autre part, la gravité du terrain et des comorbidités des patients admis en réanimation majorant non seulement le risque de développer une PAVM mais également le taux de mortalité. Ainsi, la mortalité directement attribuable aux PAVM pourrait refléter non seulement les différences dans les populations étudiées mais aussi les différences dans les critères utilisés pour le diagnostic.

Concernant la morbidité, le développement d'une PAVM augmente significativement les durées de ventilation mécanique (21,8 versus 10,3 jours), de séjour en réanimation (20,5 versus 11,6 jours) et d'hospitalisation (32,6 versus 19,5 jours) comme l'ont démontré plusieurs études dont celle de Kollef et al. en 2012 [23].

Les infections liées aux soins et notamment les PAVM sont associées à une surconsommation d'antibiotiques et à une augmentation de la charge de travail pour les équipes médicales et paramédicales ainsi qu'un surcoût de l'ordre de 40.000\$ [24]. Plus précisément, les infections liées aux soins documentées à bactérie(s) multi-résistante(s), notamment à SARM, prolongent la durée de séjour en réanimation (33 versus 22 jours, $p = 0,047$) et sont plus coûteuses (42,137 versus 113,852\$) que les infections imputables aux bactéries homologues sensibles (e.g. SASM) [25,26].

*Staphylococcus Aureus Sensible à la Méricilline versus Staphylococcus
Aureus Résistant à la Méricilline*

Peu d'études ont évalué la morbi-mortalité liée aux épisodes de PAVM documentées à SARM. Les premières études dont celle prospective menée par Rello et al. en 1994 ont mis en évidence une surmortalité imputable aux épisodes de PAVM à SAMR [27]. Cependant, ces études ont omis de prendre en considération certains facteurs confondants tels que la gravité des patients et la durée entre l'admission et la survenue de la PAVM. L'étude rétrospective de Combes et al. en 2004 mettait en évidence une surmortalité brute des PAVM à SARM (OR 2.62 ; IC95% [1.26–5.47] ; $p = 0.01$) [28]. Toutefois, en analyse multivariée avec ajustement sur les différents facteurs confondants (gravité, durée de ventilation mécanique, adéquation du traitement), cette surmortalité ne semblait plus être rattachée à la résistance à la méricilline mais à l'âge et au degré de défaillance(s) d'organe(s) (OR 1,72 ; IC95% [0,73-4,05] ; $p = 0,22$). Une étude rétrospective basée sur une base de données prospective (OUTCOMEREA) incluant des patients atteints de PAVM sur une période de sept ans et publiée en 2005 retrouvait des résultats similaires (OR 1.23; IC95% [0.49-3.12]; $p = 0.7$) [29]. Plus récemment, une revue systématique de la littérature colligeant les données de huit études incluant 2814 patients présentant une PAVM dont 757 (27%) documentés à SARM mettait en évidence une mortalité brute en réanimation et intra-hospitalière qui était plus importante dans le groupe SARM (OR 2.49 ; IC95% [1.54–4.06]) et (OR ; 1.79 IC95% [1.210–2.65] respectivement, $p = 0,004$) [12]. Trois de ces huit études, après ajustements sur les potentiels facteurs confondants, n'ont pas retrouvé de différence de mortalité entre les deux groupes. A la vue de ces différents travaux, l'impact de la méricillinorésistance sur la mortalité demeure sujet à controverse [12,27,28,29].

Plusieurs facteurs de risque de développer une PAVM à SARM ont été mis en évidence parmi lesquels l'âge avancé, un score de gravité élevé ainsi que la durée de ventilation mécanique avant l'épisode de PAVM [28]. Il est à noter que ces caractéristiques, en analyse multivariée, représentent des facteurs de risque indépendants de mortalité à 28 jours dans le groupe SARM. D'autre part, la littérature met en évidence qu'une pression de sélection d'un traitement antibiotique par fluoroquinolones dans les 48 premières heures après l'admission en réanimation ou l'utilisation d'un accès veineux central (les souches de SARM étant plus virulentes que leurs homologues sensibles notamment par l'expression majorée de molécules d'adhésion) sont des facteurs qui majorent le risque de développer une PAVM à SARM [29].

Malgré une antibiothérapie initiale adaptée, le développement d'une PAVM à SARM augmente significativement la durée de séjour en unité de réanimation (5.3 jours, $p = 0.02$) et intra-hospitalière (3.8 jours, $p = 0.08$) ainsi que le coût de séjour par-rapport à une PAVM imputable à bactérie homologue sensible (7731\$) [30].

Une antibiothérapie probabiliste inadéquate en cas de PAVM secondairement documentée à SARM prolonge la durée médiane de séjour en réanimation de deux jours (9.3 versus 7.1 jours, $p = 0.050$) et provoque un surcoût financier brut médian de l'ordre de 6.000\$ (19,427 versus 13.688\$, $p = 0,019$) comme le soulignait une étude rétrospective menée aux Etats-Unis sur une période de trois ans et incluant des patients atteints de PAVM à SARM [31].

Enfin, les PAVM à SARM présente une guérison retardée en comparaison avec les épisodes de PAVM à SAMS comme le démontrait une étude prospective de 2008 dans laquelle la résolution de l'hypoxémie (normalisation du rapport PaO_2/FiO_2), la durée de ventilation mécanique et le délai de retour à l'apyrexie étaient

significativement prolongées dans le groupe SARM par-rapport au groupe SASM [32].

En résumé, les PAVM à SARM sont significativement associées à une majoration de la durée de ventilation mécanique, de durée de séjour intra-hospitalier et en unité de réanimation ainsi qu'un surcoût financier par-rapport à une PAVM imputable à bactérie homologue sensible. D'autre part, la littérature note une guérison retardée en cas de PAVM à SARM comparativement à un épisode de PAVM à SASM. Néanmoins, au vu des différentes études menées sur le sujet, l'impact de la méticillino-résistance sur la mortalité demeure sujet à controverse.

Physiopathologie

Pathogénèse

La physiopathologie des PAVM met en jeu des interactions entre des facteurs de risque inhérents au patient (pathologie causale, comorbidités), la ventilation mécanique (sonde d'intubation oro-trachéale, circuit du ventilateur) ainsi que la virulence du pathogène causal et la réponse immunitaire du patient à l'agression. Deux mécanismes principaux sont à l'origine des PAVM, d'une part une origine endogène et d'autre part une origine exogène [33].

Le mécanisme principal, endogène, repose sur une contamination par passage de sécrétions oropharyngées et/ou du liquide gastrique (réservoir de BGN et entérobactéries) au-delà du ballonnet de la sonde d'intubation oro-trachéale. La sonde d'intubation, corps étranger, est responsable d'une altération de la muqueuse trachéale avec inhibition des mécanismes de clairance mucociliaire. Le réflexe de toux est aboli, conséquence de la sédation largement utilisée dans ce contexte. De plus, la formation précoce d'un biofilm tapissant l'intérieur de la sonde d'intubation ainsi que l'accumulation des sécrétions dans l'espace sus-glottique formé au-dessus

du ballonnet favorise la colonisation bactérienne et l'infection des voies aériennes basses au gré des micro-inhalations répétées [34]. En effet, la trachée est un organe dynamique et distensible dont la taille la forme sont variables et dont la tonicité est modifiée par les sédations, la posture, la position de la tête et la ventilation mécanique [35].

Dans le cas des PAVM exogènes, la contamination se fait essentiellement par transmission croisée lors des soins et notamment lors des aspirations trachéales par défaut de respect des règles d'hygiène. De manière plus rare, la contamination peut se faire *via* le circuit du ventilateur, de l'humidificateur ou des dispositifs de nébulisation. L'origine exogène peut également être environnementale (circuit d'eau, éviers, air...) notamment dans certains cas d'infections liées aux soins documentées à *Pseudomonas aeruginosa* [36,37].

Plus rarement, le développement d'une PAVM peut se faire par voie hématogène, soit directe à partir d'un foyer contigu (plèvre, médiastin) soit à distance par translocation bactérienne digestive [38].

PAVM précoce versus PAVM tardive

Il existe une dichotomie épidémiologique et thérapeutique entre PAVM précoce et PAVM tardive. Conventionnellement, on qualifie de précoce une PAVM apparaissant entre le deuxième et le cinquième jour post-intubation oro-trachéale et de tardive une PAVM compliquant un malade à partir du cinquième jour de ventilation mécanique. L'épidémiologie bactérienne diffère entre PAVM précoces et PAVM tardives. Concernant le premier groupe, les espèces bactériennes principalement identifiées sont typiques du réservoir ORL et des voies aériennes supérieures (SASM, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ainsi que des entérobactéries sensibles) et ne présentent pas de profil de résistance aux antibiotiques. La bactériologie documentée des PAVM tardives, par contre, est dominée par des

espèces bactériennes provenant principalement du réservoir digestif (entérobactéries telles *Escherichia coli* ou *Klebsiella spp.*; bacilles gram négatifs non-fermentant représentés par *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*) ainsi que des espèces bactériennes présentant des profils de résistances aux antibiotiques telles le SARM et les bacilles gram négatifs multi-résistants (entérobactéries productrices de bêtalactamases de spectre étendu, bactéries productrices de carbapénèmases, résistance à la ticarcilline ou à la ceftazidime...) [39,40]. Cette dichotomie permet de souligner l'évolution de la flore bactérienne commensale avec le remplacement progressif de la flore physiologique ORL et des voies aériennes supérieures par une flore essentiellement composée de bacilles gram négatif. Une illustration de ce phénomène est apportée par l'étude de Trouillet *et al.* (tableau 1) mettant en évidence l'influence de la durée de ventilation mécanique et d'une éventuelle antibiothérapie préalable sur le type de germe impliqué dans l'épisode de PAVM [41]. En outre, il faut souligner la nature souvent polymicrobienne des PAVM documentées, caractéristique principalement objectivée lorsque l'épisode de PAVM est tardif [41]. L'incidence du caractère polymicrobien, bactériologiquement documenté, varie selon les séries, de 24.2% d'après les résultats de l'enquête épidémiologique nationale réalisée par le Réseau REA-Raisin en France en 2013 jusqu'à 55,4% dans certaines études prospectives récentes [39]. Ainsi, la différenciation entre PAVM précoce et PAVM tardive est communément admise principalement dans le but d'optimiser l'antibiothérapie initiale qui est empirique dans l'attente des résultats microbiologiques.

Tableau 1. Répartitions (en %) des différents microorganismes responsables de PAVM dans une étude portant sur 135 épisodes consécutifs de PAVM. Classification selon la durée de ventilation mécanique et l'existence d'une antibiothérapie préalable. D'après [41].

	Groupe 1 (n = 22)	Groupe 2 (n = 12)	Groupe 3 (n = 17)	Groupe 4 (n = 84)
Durée de ventilation mécanique (j)	< 7	➤ 7	< 7	➤ 7
Antibiothérapie préalable	Non	Oui	Non	Oui
Documentation bactériologique				
Bactéries multi-résistantes	0	30	12.5	58.6
<i>P. aeruginosa</i>	0	20	6.3	21.7
<i>A. baumannii</i>	0	5	3.1	13.2
<i>S. maltophilia</i>	0	0	0	3.9
SARM	0	5	3.1	19.7
Bactéries commensales de l'oro- et du nasopharynx	70.7	45	59.4	18.4
SASM	14.6	0	21.9	4.6
<i>S. pneumoniae</i>	7.3	0	0	0
Autres streptocoques	17.1	25	21.9	9.2
<i>Neisseria spp.</i>	12.2	10	12.5	2
<i>Haemophilus</i>	19.5	10	3.1	2.6
Autres bactéries	29.3	25	28.2	23
Entérobactéries	24.4	20	21.9	15.1
Autres	4.9	5	6.3	7.9

Comorbidités et facteurs de risque

D'après les résultats du rapport 2013 du Réseau REA-RAISIN sur la surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte, les principales bactéries documentées dans les épisodes de PAVM étaient par ordre de fréquence, les entérobactéries (33,1% dont *Escherichia coli* 9,1% et *E-BLSE* 6,5%), le *Pseudomonas aeruginosa* (15,5%) puis le SASM (12,2%).

Cependant, certains agents pathogènes sont documentés plus fréquemment à l'occasion d'épisodes de PAVM compliquant des terrains et/ou comorbidités spécifiques (tableau 2).

Tableau 2. Documentation bactériologique des PAVM selon le terrain et les comorbidités.

Terrains/Comorbidités	Agents pathogènes prépondérants
BPCO	VEMS > 50% [42] <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Branhamella catarrhalis</i>
	VEMS < 50% [43,44] <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Chirurgie cardiaque [45]	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Neurochirurgie [46]	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Traumatisme crânien [47]	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline
SDRA [48]	Polymicrobien
Brûlés [49]	BGN (<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)

Les facteurs de risque de développer une PAVM peuvent être scindés en deux groupes ; ceux liés au terrain du patient et à la pathologie causale et ceux liés aux techniques mises en œuvre en réanimation.

Concernant le premier groupe, les patients polytraumatisés ainsi que les patients brûlés ou encore atteints de coagulopathie pris en charge en réanimation sont plus susceptibles de développer une PAVM [50-52]. Une chirurgie récente notamment thoracique majore le risque de PAVM [53]. Une étude cas-témoin publiée en 2014 met en évidence plusieurs facteurs de risque tels qu'une hospitalisation dans les 30 jours précédant, une défaillance d'organe notamment l'insuffisance rénale chronique, les troubles de la conscience (e.g. coma chez le cérébrolésé), l'anémie ou encore la malnutrition [54]. Un état d'immunodépression ou une hypo-albuminémie, situations fréquemment rencontrées en réanimation, y concourent également. En outre, le tabagisme est significativement associé au risque de PAVM.

Concernant les techniques réanimatoires, la durée de la ventilation mécanique ainsi que la nécessité de ré-intuber le patient apparaissent comme étant des facteurs de risque majeurs [55]. La sédation et la curarisation ainsi que la position en décubitus dorsal stricte, surtout si cette position est associée à une nutrition entérale par sonde gastrique, majorent le risque de développer une PAVM. D'autre part, la nécessité de transférer le patient pour la réalisation d'investigations ou d'actes diagnostiques ou thérapeutiques est associé à un risque accru de PAVM tout comme le non respect des règles d'hygiène lors de la réalisation d'aspirations trachéales, de changement de circuit du ventilateur ou d'administration d'aérosols. En outre, la prescription de prophylaxie anti-ulcéreuse ainsi qu'une pression du ballonnet inférieure à 20 cmH₂O sont également des facteurs de risque de PAVM [56]. La prophylaxie anti-ulcéreuse augmente le pH gastrique entraînant une prolifération bactérienne qui, à son tour,

prédispose les patients à la colonisation trachéale et à l'infection des voies respiratoires basses. Le maintien d'une pression du ballonnet entre 20 et 30mmHg permet une ventilation mécanique optimale en prévenant les micro-inhalations prédisposant à la survenue d'une pneumonie tout en maintenant une perfusion trachéale adéquate.

Diagnostic

Histologique – Gold standard

La méthode de référence pour établir le diagnostic de certitude d'une PAVM est histologique par une analyse anatomopathologique d'une biopsie pulmonaire effectuée sous thoracotomie à la recherche de foyers constitués de polynucléaires neutrophiles dans les bronchioles et alvéoles adjacentes. Cette méthode diagnostique est irréalisable en pratique quotidienne devant le caractère invasif de la procédure, les difficultés logistiques et l'impact financier. De plus une étude rétrospective historique a mis en évidence le fait que la réalisation de biopsie du parenchyme pulmonaire ne modifie que rarement la prise en charge thérapeutique et n'améliore pas l'évolution clinique en termes de morbi-mortalité [57].

Définition du Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections

Liées aux Soins

Il n'existe aucune définition consensuelle pour poser le diagnostic de PAVM (différents scores cliniques et types de prélèvement respiratoire, hétérogénéité des populations étudiées et des méthodes statistiques, variabilité inter-observateur). En fonction des définitions, les critères et les seuils peuvent être différents. Le Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins (CTINILS) a donc, en mai 2007, établi une définition plus consensuelle basée sur des critères clinico-radio-biologiques et microbiologiques inspirés du Clinical Pulmonary Infection

Score établi en 1991 [1,60]. Une PAVM se définit chez un patient ventilé depuis au moins 48h par des critères :

- Radiologiques : Un scanner thoracique évocateur de pneumopathie ou deux clichés thoraciques avec un foyer évoquant une pneumopathie.
- Biologiques : Leucopénie (leucocytes $<4000/\text{mm}^3$) ou hyperleucocytose (leucocytes $>12000/\text{mm}^3$).
- Cliniques : Au moins un critère parmi les suivants : Présence de sécrétions purulentes à l'aspiration trachéale, toux, dyspnée, tachypnée, auscultation évocatrice, dégradation de l'hématose avec hypoxémie ou augmentation des besoins en oxygène ou augmentation des besoins en assistance respiratoire.
- Microbiologiques : Significativité des prélèvements bactériologiques :
Prélèvement distal protégé $> 10^3$ UFC/mL, lavage broncho-alvéolaire $>10^4$ UFC/mL ou une aspiration endotrachéale $> 10^5$ UFC/mL.

Le Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)

Les critères diagnostiques définissant une PAVM selon la CTINILS sont largement inspirés du CPIS développé en 1991 par l'équipe de Pugin et al. En effet, si l'on considère les signes cliniques, biologiques et iconographiques de pneumopathie, ces derniers sont nombreux et évidents (hyperthermie, purulence des sécrétions trachéales, foyer auscultatoire, dégradation de l'hématose, hyperleucocytose et syndrome inflammatoire biologique, apparition ou aggravation d'un infiltrat pulmonaire radiologique). Pourtant, pris isolément, ils manquent de sensibilité et de spécificité [58,59]. C'est donc dans le but d'optimiser le diagnostic de PAVM que Pugin *et al.* ont développé le Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) en associant les critères cliniques et en leur attribuant une pondération (tableau 3) [60]. Un score supérieur à 6 est prédictif d'un diagnostic positif de PAVM. Malgré un coefficient de corrélation satisfaisant entre le CPIS et la culture quantitative par lavage broncho-

alvéolaire, plusieurs études ont remis en cause sa valeur diagnostique, soit en soulignant une faible spécificité (47%), soit en mettant en évidence une aire sous la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) proche de 0,5 (0.47; 95% CI, 0.42-0.53) [61-62].

Tableau 3. Clinical Pulmonary Infection Score. D'après [60].

Nombre de points	0	1	2
Température (°C)	> 36,5 et < 38,4	> 38,5 et < 38,9	> 39 ou < 36
Leucocytes (/mm ³)	< 4 000 ou > 11 000	< 4 000 ou > 11 000	< 4 000 ou > 11 000 et présence de formes immatures
Sécrétions trachéales	Rares	Abondantes	Purulentes
Radiographie thoracique	Absence d'infiltrat	Infiltrat diffus	Infiltrat localisé
Rapport PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	> 240 ou SDRA	-	< 240 sans SDRA
Culture quantitative	Négative	-	Positive

Concept d' « évènements associés à la ventilation mécanique »

Face aux difficultés diagnostiques présentées si dessus, le concept d'évènement associé à la ventilation mécanique rajoute une notion temporelle qui permettrait d'améliorer la spécificité du diagnostic de PAVM. En effet, les PAVM représentent un marqueur reconnu de la qualité des soins d'un service de réanimation et leur

survenue pourrait être opposable à l'unité de soins et aboutir à une demande d'indemnisation [63]. L'enjeu de la sensibilité et de la spécificité du diagnostic est donc crucial. Pourtant, il n'existe pas de consensus concernant les critères diagnostiques de PAVM, ce qui laisse une place majeure à l'interprétation et à la subjectivité du clinicien (données cliniques, clichés radiologiques) et donc un manque de reproductibilité d'un observateur à l'autre. Devant l'absence de définition consensuelle tant en pratique quotidienne que dans les études cliniques et l'enjeu majeur en terme de santé publique, le Center for Disease Control and Prevention (CDC) américain a proposé en 2013 un nouvel algorithme de définition basé sur le concept d' « événements associés à la ventilation mécanique » [64]. L'objectif de ce travail initié était d'élaborer une définition objective et fiable, reposant sur des critères précis permettant de s'affranchir de toute interprétation.

Les événements associés à la ventilation sont au nombre de trois :

- « Ventilator Associated Condition » (VAC) qui correspond à la détérioration de l'état respiratoire du patient après une période de stabilité ou d'amélioration de deux jours, objectivée par la nécessité d'augmenter la pression expiratoire positive (PEP) ou la FiO₂ de façon prolongée (plus de 48h).
- « Infection-related Ventilator Associated Conditions » (IVAC). En cas de signes d'inflammation ou d'infection (Température > 38°C ou < 36°C, tachycardie, leucopénie < 4.000GB/mm³ ou hyperleucocytose > 12.000GB/mm³) et de la prescription d'un nouvel anti-infectieux poursuivie pendant au moins quatre jours, la VAC devient une IVAC.
- « Possible Ventilator-Associated Pneumonia » (PVAP) chez les patients présentant une IVAC, par la constatation de sécrétions respiratoires purulentes et une documentation bactériologique sur des prélèvements pulmonaires ou

pleuraux (culture d'une aspiration trachéale positive $\geq 10^5$ UFC/mL, lavage broncho-alvéolaire $\geq 10^4$ UFC/mL, prélèvement distal protégé $\geq 10^3$ UFC/m ou culture de tissu pulmonaire $\geq 10^4$ UFC/g).

Néanmoins, cet algorithme de surveillance des événements associés à la ventilation mécanique présente également certaines limites notamment l'incidence des IVAC variable selon les protocoles de service concernant l'usage des antibiotiques et leur arrêt en cas de négativité des prélèvements bactériologiques [65].

Traitement

Le traitement antibiotique probabiliste d'une PAVM doit être précoce et adapté, avant toute documentation bactériologique mais après réalisation des prélèvements, afin d'éviter une surmortalité des patients atteints [66]. Son introduction en urgence doit être réservée aux patients présentant un état de choc ou une dégradation majeure de l'hématose, les données des prélèvements bactériologiques, notamment celles de l'examen direct, orientant la décision thérapeutique [67,71]. Néanmoins, plusieurs facteurs doivent être pris en considération avant la prescription : caractère précoce ou tardif de la PAVM, éventuelle antibiothérapie préalable, présence de facteurs de risque de BMR, colonisation éventuelle à BMR ainsi que l'écologie microbiologique du service [68,69].

L'antibiothérapie probabiliste suit les recommandations des sociétés savantes notamment celles de l'American Thoracic Society (ATS) en association avec l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) énoncées en 2005 et reprises en 2016 en se basant sur deux catégories de patients [70,71]:

- Patients atteints de PAVM précoce survenant en-dehors de tout facteur de risque de BMR (tableau 4).

- Patients atteints de PAVM tardive ou précoce survenant dans un contexte de facteur de risque à BMR ou d'état de choc septique (tableau 5).

Néanmoins, les patients du premier groupe hospitalisés dans les services de réanimation dont la prévalence de BMR est supérieure à 25% justifieront d'une antibiothérapie recommandée dans le groupe de patients atteint de PAVM tardive.

Les facteurs de risque de BMR, énoncés dans les recommandations de L'American Thoracic Society (ATS) sont rappelés dans le tableau 6.

Tableau 4. Antibiothérapie probabiliste recommandée dans le traitement des PAVM précoces sans facteur de risque de BMR. D'après [70].

Pathogènes potentiels	Antibiothérapie recommandée
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ceftriaxone
<i>Haemophilus influenzae</i>	ou
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline	Lévofoxacine, moxifloxacine, ou ciprofloxacine
<i>Bacilles Gram Négatif sensibles</i>	ou
<i>Escherichia coli</i>	Ampicilline/sulbactam
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ou
<i>Entérobactéries</i>	
<i>Proteus spp.</i>	Ertapénème
<i>Serratia Marcescens</i>	

Tableau 5. Antibiothérapie probabiliste recommandée dans le traitement des PAVM tardives ou précoces avec facteur de risque de BMR ou état de choc. D'après [70].

Pathogènes potentiels	Antibiothérapie recommandée
Pathogènes listés dans le tableau 4	Céphalosporine à activité anti-pyocyanique
et	(céfépime, ceftazidime)
Bactéries multi-résistantes	ou
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapénème à activité anti-pyocyanique
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(imipénème or méropénème)
<i>Acinetobacter spp.</i>	ou
	Pipéracilline–tazobactam
	<u>ET</u>
	Aminoglycoside
	(amikacine, gentamicine, or tobramycine)
	ou
	Fluoroquinolone à activité anti-pyocyanique
	(ciprofloxacine or lévofloxacine)
	<u>ET</u>
et	Linézolide
<i>Staphylocoques aureus résistant à la</i>	ou
<i>méticilline</i>	Vancomycine

Tableau 6. Facteurs de risque de BMR. D'après [70].

Hospitalisation de plus de 48h dans les 90 jours.
Résidence en long séjour ou en Ehpad.
Dialyse et/ou soins réguliers à domicile.
Dialyse et/ou soins réguliers à domicile. Immunodépression (VIH, chimiothérapie récente ou en cours, traitement immunosuppresseur dont corticothérapie correspondant à au moins 10mg/j d'équivalent prednisone depuis plus de 30 jours).
Antibiothérapie dans les 30 jours.

Une antibiothérapie probabiliste suivant les recommandations internationales permet de diminuer la mortalité et les coûts attribuables aux épisodes de PAVM (environ 126.000.000€ en Allemagne par an) [72]. En effet, le retard à l'initiation de l'antibiothérapie majore de manière significative la mortalité globale ainsi que la mortalité attribuable aux épisodes de PAVM et ceci est d'autant plus important s'il existe un état de sepsis sévère ou de choc septique concomitant au diagnostic de PAVM [73,74]. D'autre part, une antibiothérapie inadaptée est également de mauvais pronostic, notamment sur la mortalité à 30 jours [66].

Secondairement, l'antibiothérapie probabiliste à large spectre doit être adaptée aux données de l'antibiogramme (molécules actives avec les spectres les plus étroits, les moins onéreuses, au mieux à l'aide d'une monothérapie adaptée). Cette stratégie de désescalade réduit le risque d'émergence de mutants résistants et les coûts sans avoir d'impact sur la mortalité ou le risque de récurrence, y-compris en cas de choc septique [75,76].

Concernant la durée du traitement antibiotique, plusieurs études, dont une randomisée, prospective et multicentrique publiée en 2012, ont mis en évidence le

bénéfice d'une antibiothérapie de courte durée (sept à huit jours) en comparaison avec un traitement prolongé à 15 jours [77]. En effet, dans le cas d'un traitement adapté et d'une évolution clinique favorable, cette réduction de la durée d'antibiothérapie permet de réduire le risque d'émergence de mutants résistants sans impacter le devenir clinique du patient. Exception faite des PAVM documentées à BGN non-fermentant (notamment *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*) qui pourraient justifier d'un traitement prolongé de 15 jours afin de diminuer le taux de rechute et des PAVM nécrotiques ou abcédée ou survenant chez un patient immunodéprimé ou neutropénique [78]. Une étude est actuellement en cours à ce sujet comparant pour les cas de PAVM à *Pseudomonas aeruginosa* un traitement court de huit jours versus 15 jours. (Etude DIAPASON PHRC 2014)

Au vu de ces données, les constatations sont les suivantes :

- Les PAVM à SARM sont des évènements rares.
- Les PAVM à SARM sont d'une particulière gravité.

Il est donc licite, devant la survenue d'un épisode de PAVM, de discuter de l'intérêt d'un traitement probabiliste systématique couvrant le SARM en l'absence de colonisation préalable documentée à ce germe au vue du risque de sélection de mutants résistants et devant le surcoût d'un traitement inadapté. On trouve ici tout l'intérêt de la recherche de la colonisation à BMR et notamment à SARM à l'admission et durant le séjour en réanimation et ce d'autant plus qu'une étude récente objective que la réalisation systématique des écouvillonnages nasaux à la recherche de SARM possède une VPN de 94% quant à la survenue ultérieure d'une PAVM à SARM [79,80]. La sensibilité de l'écouvillon nasal est de 77,7% et que lorsque plusieurs sites sont dépistés, la sensibilité pour la détection des SARM augmente à 95% [81].

Devant une PAVM, notamment en état de choc septique, les recommandations des sociétés savantes préconisent une antibiothérapie précoce et à large spectre visant le SARM ainsi que les BGN, notamment multi-résistantes dont les BLSE. Or, les PAVM à SARM représentent un évènement rare dont l'incidence est actuellement inférieure à 10%. C'est dans ce contexte que prend place notre étude dont l'objectif principal était de déterminer l'impact de la colonisation préalable à BMR et en particulier à SARM sur l'apparition et le devenir des patients atteints de PAVM en choc septique et ainsi de juger à posteriori de la pertinence du traitement antibiotique probabiliste prescrit.



If there is Online Only content that cannot be converted to a Word processing format, you may have to click the Supplemental Files icon on the menu bar in your Reviewer Center to access.

Impact of prior colonization with Multidrug-Resistant Bacteria and particularly Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus on the onset of septic shock in documented Ventilator-Acquired Pneumonia patients

Journal:	CHEST
Manuscript ID	Draft
Article Type:	Original Research
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	MICHEL, Julien; CHRU de Nancy, Service de Réanimation Médicale Brabois Henard, Sandrine; CHRU de Nancy, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales Guerci, Philippe; CHRU de Nancy, Service de Réanimation Chirurgicale Brabois; INSERM, U1116; Université de Lorraine Aissa, Nejla; CHRU de Nancy, Service de Bactériologie Losser, Marie-Reine; CHRU de Nancy, Service de Réanimation Chirurgicale Brabois; INSERM, U1116; Université de Lorraine Charles, Pierre-Emmanuel; CHU Dijon, Réanimation Médicale Levy, Bruno; CHRU de Nancy, Service de Réanimation Médicale Brabois; INSERM, U1116; Université de Lorraine Latar, Ichraq; INSERM, CIC1433 Girerd, Nicolas; INSERM, CIC1433 kimmoun, antoine; CHU Nancy, Medical ICU;
Keywords:	CRITICAL CARE/SHOCK, NOSOCOMIAL INFECTION, SEPTIC SHOCK, PNEUMONIA



Word counts. Abstract: 251; text: 2465

Impact of prior colonization with Multidrug-Resistant Bacteria and particularly Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* on the onset of septic shock in documented Ventilator-Acquired Pneumonia patients

Running head: Septic shock due to ventilator-acquired pneumonia

Julien Michel, MD¹; Sandrine Henard, MD²; Philippe Guerci, MD^{3,4,5}; Nejla Aissa, MD⁶; Marie-Reine Losser MD^{3,4,5}, PhD; Pierre-Emmanuel Charles MD⁷, PhD; Bruno Levy MD, PhD^{1,4,5}; Ichraq Latar MSc⁸; Nicolas Girerd MD, PhD⁸; Antoine Kimmoun, MD PhD^{1,4,5}

1. Service de Réanimation Médicale Brabois, CHRU de Nancy Brabois, Vandoeuvre-les-Nancy, 54511, France

2. Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHRU de Nancy Brabois, Vandoeuvre-les-Nancy, 54511, France

3. Service de Réanimation Chirurgicale Brabois, CHRU de Nancy Brabois, Vandoeuvre-les-Nancy, 54511, France

4. INSERM U1116, Vandoeuvre-les-Nancy, 54511, Nancy, France

5. Université de Lorraine, Nancy, France

6. Service de Bactériologie, CHRU de Nancy Central, Nancy 54000, France

7. Service de Réanimation Médicale, CHRU de Dijon, Hôpital François Mitterrand, Dijon, 21079, France

8. INSERM CIC1433 CHRU de Nancy Brabois, Vandoeuvre-les-Nancy, 54511, France

Corresponding author. Bruno Levy, Service de Réanimation Médicale Brabois, CHRU de Nancy Brabois, Vandoeuvre-les-Nancy, 54511, France, email: b.levy@chru-nancy.fr

Competing interests. Bruno Levy received fees from Baxter. Antoine Kimmoun received fees from Baxter, MSD and Gilead. Pierre Emmanuel Charles disclosed receiving other support from Merck, served as board member for Astellas, and consulted for Astellas and Thermofisher. Nicolas Girerd received fees from Novartis, Servier and Quantum genetics. The remaining authors have disclosed that they do not have any potential conflicts of interest.

Prior presentation. Poster presented at the French Intensive Care Society, January 2017.

ScholarOne - <http://mchelp.manuscriptcentral.com/gethelpnow/index.html> - (434) 964-4100

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Abbreviations:

ESBL-E: Extended-spectrum beta-lactamase-enterobacteriaceae

MRB: Multidrug-resistant Bacteria

MRSA: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

SAPS2: Simplified Acute Physiology Score II

VAP: Ventilator-Acquired Pneumonia

CONFIDENTIAL

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Abstract

Objective. To determine whether prior Multidrug-Resistant Bacteria (MRB) colonization and particularly with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) can predict the onset and outcomes of septic shock due to Ventilator-Acquired Pneumonia (VAP).

Design. Retrospective analysis of a prospective bacteriological cohort in patients admitted to two ICUs between January 2010 and December 2014.

Measurements. Patients mechanically ventilated >48h along with a CPIS \geq 6 and a positive culture of the lower respiratory tract aspirate were selected from a prospective bacteriological database. Colonization with MRB or MRSA prior to the diagnosis of VAP and occurrence of septic shock were collected. Association between colonization and occurrence of septic shock at time of VAP was assessed.

Results. 284 patients were included in the study with a diagnosis of VAP (CPIS at 8[7-9]). Eighty-three patients were colonized with MRB and 10 patients with MRSA. Sixty percent of patients presented a septic shock at time of VAP with MRB in 57 cases and MRSA in 11 cases. Ninety-one percent of patients with prior MRSA colonization presented a septic shock caused by VAP documented with this bacterium. Mortality at 28 days was 36.6% in septic shock due to VAP and 17% in non-septic shock due to VAP (p=0.0004). In multivariable analysis, factors associated with the occurrence of septic shock at the time of VAP were prior chronic vascular disease, prior colonization of MRB or MRSA, CPIS and duration of norepinephrine treatment.

Conclusion. In instances of VAP, prior MRB or MRSA colonization appears to be highly predictive of the occurrence of concomitant septic shock.

Introduction

Among nosocomial infections, Ventilator-Acquired Pneumonia (VAP) is one of the most frequent adverse events in mechanically-ventilated patients and is associated with an increased mortality rate.¹

Involvement of multidrug-resistant bacteria (MRB) including extended-spectrum beta-lactamase-enterobacteriaceae (ESBL-E) or Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is associated with a high degree of severity.^{2,3} Diagnosis of VAP is challenging depending on which criteria are used to identify the former. Moreover, bedside scores are complex, time-consuming and poorly accurate.⁴ Lastly, when a VAP is suspected, the bedside clinician is most often tempted to promptly initiate a probabilistic broad-spectrum antibiotic therapy whose choice is based on local ecology, patient colonization, prior use of antibiotics and onset of shock state. More specifically, in instances of septic shock in VAP patients, the latest published guidelines recommend the empiric prescription of gram-negative antibiotics with antipseudomonal activity but also gram-positive antibiotics with anti-MRSA activity.⁵ However, this management is firstly frequently associated with inadequate antibiotic therapy leading to early changes and overuse of antibiotics with the risk of emergence of MRB.⁶ Secondly, MRSA incidence, previously considered as a major cause of healthcare-associated infection, has significantly decreased over the past decade whereas incidence of MRB including ESBL-E has increased.^{7,8}

Given that clinical scores and clinical judgment are most often inaccurate, there is an urgent need for simple clinical or bacteriological information able to help the clinician in the choice of antibiotic treatment.⁹ Accordingly, Bruyere *et al.* recently demonstrated that simple ESBL-E digestive carriage, detected by routine surveillance of MRB at ICU admission, accurately predicted the isolation of the same microorganism in the respiratory tract of patients with suspected VAP.¹⁰ Therefore, we hypothesize that prior colonization with MRB and particularly with MRSA can predict the occurrence of septic shock in VAP patients. To achieve this, we conducted a retrospective study to determine whether prior colonizations with MRB and particularly with MRSA are risk factors for developing septic shock in VAP patients.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Material and methods.

Design. All patients subjected to a lower respiratory tract aspirate (tracheal aspirate, bronchoalveolar lavage or distal bronchial sample) for quantitative culture were selected from a bacteriological prospective dataset from two Intensive Care Units at the same University Hospital of Nancy (France), between January 2010 and December 2014. Only patients with a positive culture were considered. Thereafter, from a retrospective analysis of the medical record of each patient with a positive respiratory culture, those ventilated for more than 48 hours were selected. In these latter patients, the Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) was calculated and only patients with a CPIS score ≥ 6 were considered as documented VAP and were ultimately included. Only the first episode of documented VAP was considered for the analysis.

In accordance with French law, no informed consent was required for this study. Nevertheless, the study design was submitted and accepted by the local Ethics Committee (C.R.E.N.H.U; Comité de Réflexion Éthique Nancéien Hospitalo-Universitaire, authorization date: September 13th 2016). The dataset was furthermore declared to the French National Commission on Information Technology and Liberties (*Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, CNIL*) under the number R2106-33.

Study endpoints. The main goal of the study was to determine whether prior colonization with MRB and particularly with MRSA is an independent risk factor of septic shock caused by VAP.

Management of VAP episodes. Antibiotic treatment of VAP was based on international guidelines, the local bacteriological committee, and on the clinical judgment of the intensivist⁵. An infectious specialist verified each prescription of antibiotic therapy weekly for both ICUs.

Definition of MRB. According to international definitions, multi-resistant bacteria means “acquired resistance to more than one antimicrobial agent”.¹¹

Three patterns of resistance were individualized in the present study:

- 1/ Multidrug-Resistant Bacteria (MRB): Gram-negative bacteria including Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E), Enterobacteriaceae resistant to third-generation cephalosporins and fluoroquinolones and/or an aminoglycoside, Enterobacteriaceae with derepressed cephalosporinase, and other gram-negative bacteria

1
2 resistant to at least ticarcillin, and/or ceftazidime and/or carbapenem. Cocci gram-positive
3 bacteria resistant to oxacillin excluding *Staphylococcus aureus*.

4
5
6 - 2/ Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) if *Staphylococcus aureus* was
7 resistant to oxacillin.
8

9
10
11 - 3/ Non-MRB and non-MRSA bacteria
12

13
14 MRSA and ESBL-E were individualized because of their routine surveillance (detailed below) and
15 care performed for these specific bacteria.
16

17
18 *Definition of bacterial colonization.* At admission and weekly thereafter, surveillance of specific
19 bacterial species colonization by rectal (detection of ESBL-E) or nasal swab (detection of MRSA) was
20 routinely performed in all patients admitted to our ICUs. The detection of other MRB species (as
21 define above) in urine or pulmonary samples prior to the occurrence of VAP was also considered.
22
23

24
25 *Data collection.* The same investigator collected the data on a single computer. After completing the
26 data collection, five records of the database were randomly verified in order to ascertain data
27 reliability.
28

29
30 Bacteriological data were extracted from a prospective (P) dataset and clinical data were
31 retrospectively (R) collected from each record.
32

33
34 Four collection times were pre-defined for each record:
35

- 36 ∞ For the inclusion criteria: significant positive respiratory culture (P) and CPIS score (R)
- 37
- 38 ∞ At admission: Demographic data (R), medical history (R), cause of admission (R), SAPS II
- 39 score (R), and bacterial colonization (P).
- 40
- 41 ∞ At VAP time: Respiratory bacteriological culture (P), type and duration of antibiotic therapies
- 42 (R), potential antibiotic adaptation after bacteriological culture (R).
- 43
- 44 ∞ VAP consequences: occurrence of septic shock (defined as sepsis-induced hypotension
- 45 persisting despite adequate fluid resuscitation) (R), total duration on mechanical ventilation
- 46 during the entire ICU stay (in days) (R), total duration on renal replacement therapy (in days)
- 47 (R), total duration under vasopressors (in days) (R), duration of ICU stay (in days) (R), vital
- 48 status at 28 days and in ICU (R).
- 49
- 50
- 51
- 52
- 53
- 54
- 55
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60

ScholarOne - <http://mchelp.manuscriptcentral.com/gethelpnow/index.html> - (434) 964-4100

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

The respective definitions of the main variables collected are provided in **e-Appendix 1**.

Statistical analysis. Baseline patient characteristics are expressed as median and interquartile range for continuous variables, and proportions for categorical variables. Differences in baseline characteristics between the two groups (septic shock vs. no septic shock) were assessed by the Mann-Whitney test, Fisher's exact test or Chi-square test, as appropriate. A univariable and multivariable logistic regression was performed to model the relationship between VAP and colonization. The covariates of interest were: demography, medical history, admission/discharge information, severity scores, CPIS score, antibiotic therapy prescribed, VAP bacteria and medical consequences. MRB and MRSA VAP bacteria were forced variables. Other variables were selected by backward elimination. Odds ratios with confidence intervals are reported and linear relationships were verified. All statistical analyses were performed using SAS statistical software (version 9.4; SAS Institute, Inc., Cary, NC). Statistical significance was set at 0.05.

CONFIDENTIAL

Results

Population Characteristics. Among the 1876 patients undergoing mechanical ventilation with collected lower respiratory samples for bacterial quantitative culture, 357 were eligible patients with a positive culture after 48 hours of mechanical ventilation. Sixty-one were excluded due to a CPIS score < 6, and 12 for a non-treated bacteriological VAP or for withdrawal of treatment. Finally, 284 patients presented a confirmed VAP, 172 with septic shock and 112 without septic shock. The flowchart of patients included in the study is presented in Figure 1.

The baseline characteristics of the study population are presented in Table 1. Briefly, among the study population, the most frequent underlying disease was chronic cardiovascular impairment in 46.8%. The median SAPS 2 score was 51 (40-65) and main admission causes were acute cardiovascular failure in 37.3% and post-operative complication issues in 24.3%. Twenty-five patients were admitted for a septic process.

One hundred eighty-five patients had no colonization prior to VAP while 83 and 10 patients presented colonization with MRB or MRSA, respectively. Among MRB colonization, ESBL-E was found in 45.8% (38/83), while ESBL-E represented 13.3% (38/284) of the global colonization (**e-Table 1**). VAP was documented in 192 cases with non-resistant bacteria, 81 with MRB and 11 with MRSA. Ninety-one percent (10/11) of VAP documented with MRSA presented a prior colonization to this microorganism. Renal failure was found associated with the VAP episode in 40.1%. Death in ICU occurred in 33.8%. Colonizing bacteria and VAP causative bacterial agents according to their resistance phenotypes are provided in **e-Table 1 and 2**.

Septic and non-septic shock-related VAP description (Table 1). Colonizations with MRB or MRSA were significantly more frequent in VAP patients with septic shock compared to VAP patients without septic shock (respectively MRB: 59 *versus* 24 and MRSA: 10 *versus* 0, $p=0.0009$). Similarly, MRB or MRSA were more often causative bacterial agents in VAP patients with septic shock (MRB: 57 *versus* 24; MRSA: 11 *versus* 0, $p=0.0011$). MRSA VAP was associated in all cases with septic shock.

Duration of mechanical ventilation and renal failure were statistically more prolonged and more frequently found in VAP patients with septic shock (20 (12-30) *versus* 14 (8-26) days, $p=0.0025$ and 77 *versus* 37 patients, $p=0.0487$; respectively). Duration of VAP antibiotic therapy was similar between VAP patients with or without septic shock (7 days (7-10) *versus* 7 days (7-9), $p=0.85$). ICU

ScholarOne - <http://mchelp.manuscriptcentral.com/gethelpnow/index.html> - (434) 964-4100

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

mortality at 28 days and for the entire ICU stay were significantly higher in VAP patients with septic shock than without septic shock (36.6% versus 17%, $p=0.0004$ and 40.7% versus 23.2%, $p=0.0023$, respectively).

Risk factors of septic shock VAP in ICU patients (Tables 2 and 3). Multivariable analysis revealed that, in patients with VAP, prior chronic cardiovascular disease (OR, 1.831 [1.034-3.245], $p=0.0381$) and colonization with MRB or MRSA (OR, 2.287 [1.105-4.734], $p=0.0258$) were predictive of the occurrence of concomitant septic shock. Furthermore, calculated total CPIS score (OR, 1.286 [1.010-1.636], $p=0.0409$) and duration of norepinephrine support also remained independent predictive factors of septic shock due to VAP (duration between three and seven days: 6.695 [3.318-13.508], $p=0.0181$ and between eight to 55 days: 10.946 [5.235-22.891], $p<0.0001$)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Discussion

In our population of documented VAP patients, the main findings of the present work are: 1) the presence of MRB or MRSA colonizations is associated with the occurrence of septic shock-related VAP; 2) MRSA VAP appears to be a rare event although 3) 90% of patients who presented a septic shock due to documented VAP with MRSA also presented prior colonization to this same bacterium.

MRSA carriage. We found that in patients with documented VAP, MRSA colonization was a rare event, although such patients were more likely to develop septic shock. Only one patient did not carry MRSA prior to VAP-associated septic shock. It is likely that the nasal swab was not correctly performed or that a cross-transmission by caregivers had occurred. These results differ from those of Sarikonda *et al.*, who previously found that MRSA colonization was a poor predictor of the occurrence of lower respiratory tract MRSA infection.¹² In their study, twenty-one percent of patients were MRSA-positive without any observable impact on the occurrence of VAP. However, the percentage of ventilated patients was not provided and consequently we cannot draw any direct comparison with our VAP population. Conversely, other teams also found an independent association between MRSA colonization and subsequent infection with the same bacterium at ICU admission as well as in the hospital ward.^{13,14} Population definition therefore appears to be a crucial methodological issue when investigating for association between colonization and subsequent infection.

MRSA carriage appears to be a rare event in keeping with the latest epidemiological studies highlighting a decrease in MRSA bacteremia rate over the past decade in 10 European countries.¹⁵ Recently, a multi-country point prevalence study also confirmed the global low prevalence of community MRSA pneumonia although with a varied rate among countries and participating centers.¹⁶

Resistant bacteria carriage. Interestingly, prior colonization by MRB was also associated in this study with the onset of septic shock in VAP patients. ESBL represented 13.3% of the global colonization and was the causative bacterium in 8.8% of our documented VAP. These results are consistent with a previously published clinical study, which found 15.5% of rectal colonization with ESBL-E at ICU admission.¹⁷ However the rate of ESBL-E observed herein was also higher than that reported by Bruyere *et al.*, in a population of documented VAP, at 6.8%. Similarly to our results with MRB, this

ScholarOne - <http://mchelp.manuscriptcentral.com/gethelpnow/index.html> - (434) 964-4100

1
2 latter team also found that weekly active surveillance of ESBL-E colonization was a predictor of VAP
3
4 occurrence with the same bacterium with a high area under the ROC curve of approximately 0.9¹⁰.
5
6 However, in addition to prior colonization to ESBL-E, the present study also included prior
7
8 colonization to other resistant bacteria such as derepressed cephalosporinase, ticarcillin resistance or
9
10 carbapenemase. Accordingly, previous work demonstrated that serial surveillances of resistant gram
11
12 negative colonization in the gastrointestinal and respiratory tract were also predictive of the pathogens
13
14 involved in subsequent infection (*i.e.* VAP or bloodstream infection) with a high sensitivity > 80%.¹⁸
15

16
17 *Empiric Treatment of VAP.* On the one hand, the most recent guidelines recommend coverage for
18
19 *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and other Gram negative bacilli with empiric
20
21 treatment for clinically suspected VAP. It is also suggested that in the event of risk factors such as
22
23 septic shock, prior intravenous antibiotics use within 90 days, acute respiratory distress syndrome,
24
25 renal replacement therapy and multidrug-resistant pathogens including MRSA or ESBL-E should be
26
27 systematically covered.⁵ On the other hand, certain authors have demonstrated that any delay in the
28
29 initiation of the appropriate anti-infective treatment for VAP was also associated with a greater risk of
30
31 death.¹⁹ Thus, the present finding of the impact of prior colonization on the onset of septic shock in
32
33 VAP patients may help clinical decision-making in order to improve the appropriateness of the initial
34
35 probabilistic antibiotic treatment. In light of our results, the systematic coverage of MRSA in instances
36
37 of VAP with septic shock in the absence of prior colonization with this bacterium does not appear
38
39 evidence-based and should be carefully discussed.
40

41
42 *Study limitations.* This study presents certain limitations mainly associated with its inherent design,
43
44 which was retrospective and only involved two ICUs thereby likely limiting the generalizability of our
45
46 results. Indeed, it could be argued that bacterial ecology is specific to each hospital and that the
47
48 process of care may differ elsewhere. Nevertheless, our original methodology based on a prospective
49
50 bacteriological dataset associated with a confirmation CPIS score enabled the excellent exhaustiveness
51
52 of the study. It is likely that, in our specific population, colonization was over-estimated compared to
53
54 the global ICU population. However, our results confirm the impact of prior digestive colonization by
55
56 resistant bacteria on the occurrence of VAP due to these same microorganisms and the reduced
57
58 prevalence of MRSA VAP in ICU.⁸ Due to this low prevalence rate, we were unable to perform a
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

multivariable analysis model individualizing MRSA colonization alone, having to combine the latter with other MRB. Nevertheless, from a statistical standpoint, the association between MRSA colonization and occurrence of septic shock in VAP patients with this same microorganism is much more deterministic than probabilistic.

In conclusion, prior colonization with MRSA or MRB is associated with septic shock-related VAP and may help clinicians in deciding the appropriate empiric antimicrobial treatment at bedside. Moreover, MRSA VAP appears to be a rare event and seemingly systematically associated with a prior colonization with this same microorganism.

CONFIDENTIAL

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Acknowledgements:

Guarantor. Bruno Levy, Service de Réanimation Médicale Brabois, CHRU de Nancy Brabois, Vandoeuvre-les-Nancy, 54511, France, email: b.levy@chru-nancy.fr

Author Contributions. JM collected all of the data from electronic records. JM, AK, SH, NA contributed substantially to the study design and data interpretation. JM, AK, PEC, PG, BL, MRL contributed to data interpretation and the writing of the manuscript. IL and NG: were the only authors with full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Other. We thank Pierre Pothier for the editing of the manuscript.

CONFIDENTIAL

References

1. Bercault N, Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Critical care medicine*. 2001;29(12):2303-2309.
2. Shorr AF, Combes A, Kollef MH, Chastre J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prolongs intensive care unit stay in ventilator-associated pneumonia, despite initially appropriate antibiotic therapy. *Critical care medicine*. 2006;34(3):700-706.
3. Ha YE, Kang CI, Cha MK, et al. Epidemiology and clinical outcomes of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with cancer. *International journal of antimicrobial agents*. 2013;42(5):403-409.
4. Ego A, Preiser JC, Vincent JL. Impact of diagnostic criteria on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2015;147(2):347-355.
5. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Executive Summary: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;63(5):575-582.
6. Mentzelopoulos SD, Pratikaki M, Platsouka E, et al. Prolonged use of carbapenems and colistin predisposes to ventilator-associated pneumonia by pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive care medicine*. 2007;33(9):1524-1532.
7. Carbonne A, Arnaud I, Maugat S, et al. National multidrug-resistant bacteria (MDRB) surveillance in France through the RAISIN network: a 9 year experience. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013;68(4):954-959.
8. Bertrand X, Mouchot L, Jebabli M, et al. Trends of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Enterobacteriaceae-producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBLE) in eastern France: a three-year multi-centre incidence study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2008;27(11):1113-1117.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

9. Larsson J, Itenov TS, Bestle MH. Risk prediction models for mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of critical care*. 2017;37:112-118.
10. Bruyere R, Vigneron C, Bador J, et al. Significance of Prior Digestive Colonization With Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia. *Critical care medicine*. 2016;44(4):699-706.
11. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18(3):268-281.
12. Sarikonda KV, Micek ST, Doherty JA, Reichley RM, Warren D, Kollef MH. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization is a poor predictor of intensive care unit-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections requiring antibiotic treatment. *Critical care medicine*. 2010;38(10):1991-1995.
13. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39(6):776-782.
14. Oztoprak N, Cevik MA, Akinci E, et al. Risk factors for ICU-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *American journal of infection control*. 2006;34(1):1-5.
15. Kock R, Becker K, Cookson B, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2010;15(41):19688.
16. Aliberti S, Reyes LF, Faverio P, et al. Global initiative for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. *The Lancet. Infectious diseases*. 2016;16(12):1364-1376.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

17. Razazi K, Derde LP, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, Brun-Buisson C. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive care medicine*. 2012;38(11):1769-1778.
18. Papadomichelakis E, Kontopidou F, Antoniadou A, et al. Screening for resistant gram-negative microorganisms to guide empiric therapy of subsequent infection. *Intensive care medicine*. 2008;34(12):2169-2175.
19. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2002;122(1):262-268.

CONFIDENTIAL

TABLE 1. Baseline patient characteristics and outcomes in confirmed Ventilator-Associated Pneumonia according to the presence or absence of septic shock.

Variable	Overall (n = 284)	Non-septic shock VAP (n = 112)	Septic shock VAP (n = 172)	P*
Demography				
Age, yr (Med IQR)	65 (55-73)	62 (52-72)	66 (59-74)	0.0206
Gender, male, n (%)	210 (73.9)	86 (76.8)	124 (72.1)	0.3786
Underlying disease(s), n (%)				
Chronic cardiovascular disease	133 (46.8)	42 (37.5)	91 (52.9)	0.0110
Chronic respiratory disease	76 (26.8)	24 (21.4)	52 (30.2)	0.1015
Diabetes	76 (26.8)	25 (22.3)	51 (29.7)	0.1727
Chronic renal disease	35 (12.3)	9 (8.0)	26 (15.1)	0.0761
Immunodeficiency	54 (19.0)	20 (17.9)	34 (19.8)	0.6885
Smoking status	83 (29.2)	35 (31.3)	48 (27.9)	0.5449
Main admission diagnosis, n (%)				
Acute neurological failure	4 (1.4)	4 (3.6)	0 (0.0)	-
Acute cardiovascular failure	106 (37.3)	41 (36.6)	65 (37.8)	-
Acute renal failure	5 (1.8)	3 (2.7)	2 (1.2)	-
Acute respiratory failure	47 (16.6)	19 (17.0)	28 (16.3)	-
Hemorrhagic shock	15 (5.3)	5 (4.5)	10 (5.8)	-
Post operative	69 (24.3)	24 (21.4)	45 (26.2)	-
Sepsis/septic shock	25 (8.8)	12 (10.7)	13 (7.6)	-
Miscellaneous	13 (4.6)	4 (3.6)	9 (5.2)	-
Bacterial colonization prior to VAP episode, n (%)				0.0009
None	185 (65.1)	86 (76.8)	99 (57.6)	-
MRSA	10 (3.5)	0 (0.0)	10 (5.8)	-
MRB	83 (29.2)	24 (21.4)	59 (34.3)	-
Neither MRB nor MRSA	6 (2.1)	2 (1.8)	4 (2.3)	-
CPIS total score (MED IQR)				0.0027
VAP causative bacterial agents, n (%)				0.0011
MRSA	11 (3.9)	0 (0.0)	11 (6.4)	-
MRB	81 (28.5)	24 (21.4)	57 (33.1)	-
Neither MRB nor MRSA	192 (67.6)	88 (78.6)	104 (60.5)	-
VAP antibiotic treatment				
Duration, days (MED IQR)	7 (7-10)	7 (7-9)	7 (7-10)	0.8520
Beta-lactam, n (%)	275 (96.8)	108 (96.4)	167 (97.1)	0.7425
Aminoglycosides, n (%)	154 (54.2)	21 (18.8)	133 (77.3)	<0.0001
Linezolid, n (%)	75 (26.4)	18 (16.1)	57 (33.1)	0.0014
Vancomycin, n (%)	71 (25.0)	15 (13.4)	56 (32.6)	0.0003
Severity (MED IQR)				
SAPS2	51(40-65)	50 (38-62)	51 (42-66)	0.1479
Norepinephrine duration				<0.0001
[0-2] days, n (%)	81 (28.5)	60 (53.6)	21 (12.2)	
[3-7] days, n (%)	102 (35.9)	33 (29.5)	69 (40.1)	
[8-55] days, n (%)	101 (35.6)	19 (17.0)	82 (47.7)	
Renal replacement therapy (days)	14 (5-23)	14 (4-23)	14 (6-23)	0.6843
Medical consequences, n (%)				
Duration of mechanical ventilation (days)	18 (10-29)	14 (8-26)	20 (12-30)	0.0025
Length of stay in intensive care unit (days)	23 (14-37)	21 (11-35)	24 (15-40)	0.0222
Adaptation to antibiotics	180 (63.4)	58 (51.8)	122 (70.9)	0.0011
Renal failure	114 (40.1)	37 (33.0)	77 (44.8)	0.0487
Death in ICU	96 (33.8)	26 (23.2)	70 (40.7)	0.0023
Death at 28 days	82 (28.9)	19 (17.0)	63 (36.6)	0.0004

VAP – Ventilator Associated Pneumonia, Med IQR - Median and interquartile range, MRSA – Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, MRB – Multidrug-Resistant Bacteria, CPIS = clinical pulmonary infection score, SAPS2= simplified acute physiology score II. P*: the differences in baseline characteristics were assessed by the Mann-Whitney test for continuous variables and Fisher's exact test or Chi-square test for categorical variables

TABLE 2. Predictors of septic shock VAP in ICU patients in univariable analysis.

Variable	n	OR	[95%]IC	p
Univariable analysis				
Demography				
Age	284	1.023	[1.005-1.042]	0.0120
Underlying disease(s)				
Chronic cardiovascular disease	284	1.872	[1.152-3.043]	0.0114
Severity				
CPIS total score	284	1.330	[1.076-1.645]	0.0085
Norepinephrine duration	284			<0.0001
[0-2] days		Reference		
[3-7] days		5.974	[3.127-11.413]	0.0556
[8-55] days		12.331	[6.097-24.937]	<0.0001
Bacterial colonization prior to VAP episode				
MRB or MRSA*	284	2.456	[1.425-4.235]	0.0012
VAP causative bacterial agents				
MRB*	273	2.009	[1.153-3.500]	0.0137
MRB or MRSA**	284	2.397	[1.390-4.135]	0.0017

Outcome = VAP complicated by septic shock.

OR – Odds Ratio, IC – Interval Confidence, Med IQR - Median and interquartile range, VAP – Ventilator Associated Pneumonia, MRSA – Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, MRB – Multidrug-Resistant Bacteria.

*Versus no MRB and MRSA were excluded.

**Versus neither MRB nor MRSA.

TABLE 3. Independent predictors of septic shock VAP in ICU patients in multivariable analysis (n=284).

Variable	OR	(95% IC	p
Multivariable analysis			
Bacterial colonization prior to VAP episode			
MRB or MRSA	2.287	[1.105-4.734]	0.0258
Underlying disease(s)			
Chronic cardiovascular disease	1.831	[1.034-3.245]	0.0381
CPIS total score (per one point increase)	1.286	[1.010-1.636]	0.0409
Duration of norepinephrine treatment			<0.0001
[0-2] days	Reference		
[3-7] days	6.695	[3.318-13.508]	0.0181
[8-55] days	10.946	[5.235-22.891]	<0.0001
VAP causative bacterial agents			
MRB or MRSA*	1.528	[0.752-3.106]	0.2410

Outcome = VAP complicated by septic shock.

OR – Odds Ratio, IC – Interval Confidence, Med IQR - Median and interquartile range, VAP – Ventilator Associated Pneumonia, MRB – Multidrug-Resistant Bacteria, MRSA – Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, CPIS = clinical pulmonary infection score.

The model corresponds to the analysis including VAP Bacteria classified as: neither MRB nor MRSA; MRB or MRSA; colonization bacteria classified as: neither MRB nor MRSA; MRB or MRSA.

*: Versus neither MRB nor MRSA.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Legends

Figure 1: Flow chart. CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score. ¹ Specific comorbidities: cystic fibrosis: 2, lymphangitic carcinomatosis: 7

CONFIDENTIAL

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

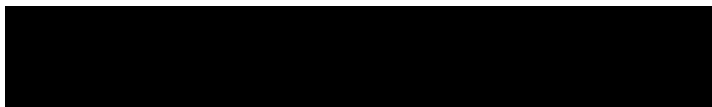
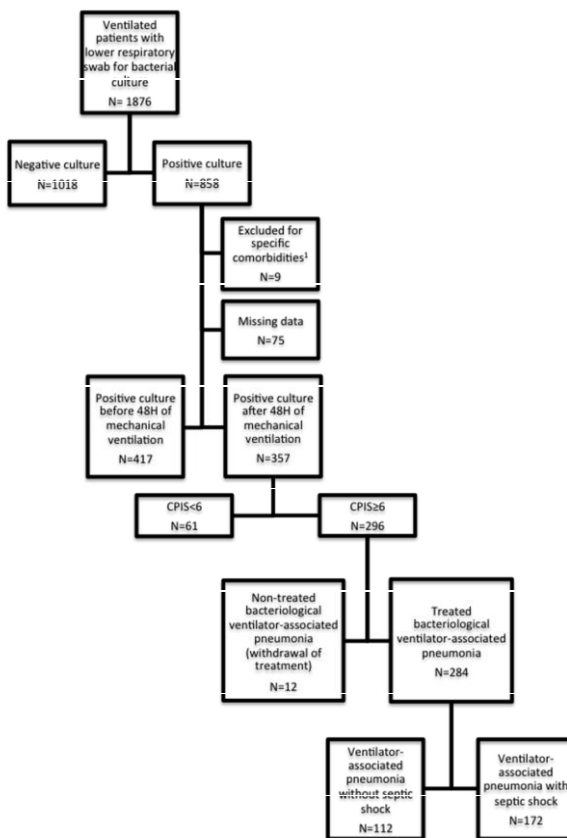


Figure 1:Flow chart. CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score. 1 Specific comorbidities: cystic fibrosis: 2, lymphangitic carcinomatosis: 7

254x366mm (72 x 72 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

e-Appendix 1 **Exclusion criteria**

The exclusion criteria were patients under 18 years of age, CPIS score < 6, bacterial or viral documented pneumonia in the first 48 hours of mechanical ventilation including aspiration pneumonia, cavitary pulmonary disease (tuberculosis, aspergillosis, etc.), primary lung cancer, lymphangitic carcinomatosis or metastatic malignant lung tumors, neutropenic patients, non-treated VAP (palliative care decision, etc.), cystic fibrosis patients.

Definitions of collected variables.

Septic shock. Defined by the Surviving Sepsis Campaign 2012 as sepsis-induced hypotension persisting despite adequate fluid resuscitation with sepsis-induced tissue hypoperfusion or organ dysfunction (any of the following items):

- Lactate above upper normal laboratory limits.
- Urine output < 0.5 mL/kg/hr for more than 2 hours despite adequate fluid resuscitation.
- Acute lung injury with PaO₂/Fi O₂ < 250 in the absence of pneumonia as infection source.
- Acute lung injury with Pa O₂/Fi O₂ < 200 in the presence of pneumonia as infection source.
- Creatinine > 2.0 mg/dL (176.8 μmol/L).
- Bilirubin > 2 mg/dL (34.2 μmol/L).
- Platelet count < 100,000/mm³.
- Coagulopathy (international normalized ratio > 1.5).

CPIS score. A score > 6 points was highly predictive of a high bacterial burden in the lower airways. A threshold of > 6 points was associated with sensitivities of 72-85% and specificities of 85-91% in diagnosing VAP (table 1).

Cardiovascular comorbidities. Any of the following items: atrial fibrillation, coronaropathy (ischemic heart disease, left ventricular fraction ejection < 30%), severe valve disease (mitral, aortic or tricuspid insufficiency grades 3 or 4, aortic narrowing).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Pulmonary comorbidities. Any of the following items: chronic obstructive pulmonary disease, asthma, interstitial lung disease, pulmonary hypertension.

Immunosuppression or malignant disease. Any of the following items: immunosuppressive therapies (corticoids, anticalcineurin, etc.), malignant blood disease (lymphoma, acute leukemia, chronic leukemia, myelodysplastic syndrome, multiple myeloma, pancytopenia), solid tumor, splenectomy.

Renal failure. Clinical and metabolic conditions (anuria and the increase in serum creatinine and blood urea nitrogen, fluid overload and associated non-renal organ failure) that cannot be managed by conservative interventions (isotonic crystalloids as initial management for expansion of intravascular volume, use of diuretics to increase diuresis for the management of volume overload, management of hemodynamic and oxygenation parameters as vasopressors to maintain perfusion pressure, avoidance of nephrotoxic medication) and that require renal replacement therapy (continuous or intermittent).

e-TABLE 1. Bacterial colonization with Resistant Bacteria prior to Ventilator Acquired Pneumonia.
 ESBL-EB: Extended-Spectrum Beta-Lactamase Enterobacteriaceae; MRB: Multidrug-Resistant Bacteria; MRSA: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*; MRSE: Methicillin-Resistant *Staphylococcus epidermidis*.

	TOTAL
	93
MRB	83
ESBL-EB	38
<i>Escherichia coli</i>	20
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	8
Derepressed cephalosporinase	16
<i>Enterobacter cloacae</i>	8
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3
<i>Hafnia alvei</i>	2
<i>Morganella morganii</i>	2
<i>Citrobacter freundii</i>	1
Carbapenemase	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
Other MRB	29
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3
MRSE	8
MRSA	10

e-TABLE 2. Ventilator-Associated Pneumonia causative bacterial agents. ESBL: Extended-Spectrum Beta-Lactamase; ESBL-EB: Extended-Spectrum Beta-Lactamase Enterobacteriaceae; GNB: Gram-Negative Bacilli; MRB: Multidrug-Resistant Bacteria; MRSA: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*; MRSE: Methicillin-Resistant *Staphylococcus epidermidis*.

	TOTAL	SEPTIC SHOCK	NON-SEPTIC SHOCK	<i>p</i>
	284	172	112	
NON-MRB NON-MRSA	191	104	87	0.0025
GRAM-NEGATIVE BACILLI	132	75	57	0.2288
Enterobacteriaceae	77	46	31	
<i>Escherichia coli</i>	30	18	12	
<i>Klebsiella pneumonia</i>	11	7	4	
<i>Enterobacter cloacae</i>	16	9	7	
<i>Serratia marcescens</i>	5	4	1	
<i>Proteus mirabilis</i> and <i>vulgaris</i>	3	2	1	
<i>Morganella morganii</i>	2	0	2	
<i>Citrobacter koseri</i> and <i>freundii</i>	5	3	2	
<i>Hafnia alvei</i>	5	3	2	
Other GNB	55	29	26	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	28	13	15	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5	4	1	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	2	1	
<i>Burkholderia cepacia</i>	3	2	1	
<i>Haemophilus influenzae</i>	15	8	7	
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	0	1	
GRAM-POSITIVE COCCI	56	27	29	0.0348
<i>Staphylococcus aureus</i>	48	25	23	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1	0	
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	1	0	1	

<i>Streptococcus</i> sp.	6	1	5	
GRAM-POSITIVE BACILLI	3	2	1	1.0000
<i>Corynebacterium</i> sp.	3	2	1	
MRB	82	57	25	0.0493
ESBL	25	21	4	0.0120
ESBL-EB	21	17	4	
<i>Escherichia coli</i>	10	8	2	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	4	1	
<i>Enterobacter cloacae</i>	6	5	1	
Other ESBL	4	4	0	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	4	0	
Derepressed cephalosporinase	23	16	7	0.3568
<i>Enterobacter cloacae</i>	8	6	2	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	10	5	5	
<i>Escherichia coli</i>	3	3	0	
<i>Hafnia alvei</i>	1	1	0	
<i>Morganella morganii</i>	1	1	0	
Carbapenemase	1	1	0	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	0	
Other MRB	33	19	14	0.7087
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	5	2	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	0	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10	5	5	
MRSE	15	8	7	
MRSA	11	11	0	0.0040

TROISIEME PARTIE - CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les résultats de notre étude mettent en évidence que la colonisation préalable à BMR et notamment à SARM représente un facteur de risque significatif de survenue d'une PAVM en choc septique.

Concernant plus précisément le SARM, d'une part, l'apparition d'une PAVM à ce germe est un évènement rare tout en soulignant que dans notre étude, 90% des patients qui ont présenté un choc septique concomitant à un épisode de PAVM documenté à SARM ont également présenté une colonisation antérieure à cette même bactérie. D'autre part, les PAVM à SARM sont d'une particulière gravité comme le soulignent nos résultats montrant que 100% des patients colonisés à SARM développent une PAVM compliquée d'un choc septique. En outre, un seul patient non colonisé à SARM a développé un choc septique associé à un épisode de PAVM. Dans ce contexte, il est probable que l'écouvillon nasal n'ait pas été correctement exécuté ou qu'une transmission croisée par l'équipe soignante se soit produite.

Concernant la validité externe de notre étude, nos résultats diffèrent de ceux de Sarikonda *et al.*, ayant précédemment constaté que la colonisation préalable à SARM était un facteur prédictif médiocre de l'apparition ultérieure d'une PAVM documentée à SARM [82]. Cependant, le pourcentage de patients ventilés n'était pas fourni et, par conséquent, nous ne pouvons établir aucune comparaison directe avec notre population de patients atteints de PAVM. À l'inverse, d'autres études ont mis en évidence une association significative entre la colonisation à SARM documentée à l'admission et le développement ultérieur d'une PAVM à ce même germe [83,84].

La colonisation à SARM est un évènement rare et en constante régression depuis une décennie comme le souligne l'ensemble des études épidémiologiques publiées

par les réseaux de surveillance [2,3,4]. De plus, la littérature met en évidence une faible prévalence des pneumonies à SARM qu'elles soient liées aux soins ou communautaires [9].

En revanche, l'incidence des E-BLSE est en constante progression non seulement au sein des établissements de santé mais également dans la collectivité où leur diffusion représente un risque sérieux. Cette différence avec le SARM ainsi que leur large diffusion dans l'environnement des patients porteurs et/ou infectés sont expliquées par plusieurs facteurs tels un mésusage des antibiotiques, un réservoir plus important (tube digestif et péril fécal) ou encore les gènes de résistance inclus dans des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons...) facilement transférables entre bactéries [4].

Il est intéressant de constater que dans notre étude, la colonisation antérieure par BMR et notamment E-BLSE a également été associée à l'apparition d'un choc septique chez les patients développant une PAVM. Nos résultats sont concordants avec ceux d'une étude clinique précédemment publiée par Razazi *et al.* en 2012 [85]. Cependant, en plus de la colonisation préalable à SARM et E-BLSE, notre étude comprenait également la recherche d'une colonisation préalable à d'autres bactéries résistantes telles que les céphalosporinases déréprimées, les résistances à la ticarcilline ou les bactéries productrices de carbapénémases, heureusement fort rare pour cette dernière.

En concordance avec nos résultats, l'étude publiée en 2016 par Bruyere *et al.* a également constaté que le dépistage à l'admission ainsi que la surveillance hebdomadaire active de la colonisation à BMR était un facteur prédictif de l'apparition d'une PAVM au même germe avec une aire sous la courbe ROC d'environ 0,9 [86]. Concernant le traitement probabiliste des PAVM, les recommandations les plus

récentes préconisent que l'antibiothérapie initiale couvre le *Staphylocoque aureus*, le *Pseudomonas aeruginosa* ainsi que les autres bacilles à Gram négatif lors du diagnostic clinique de PAVM. Il est également recommandé que cette antibiothérapie probabiliste couvre systématiquement les germes multi-résistants y-compris le SARM et les E-BLSE en cas de présence de facteurs de risque tels un épisode de PAVM compliqué d'un choc septique concomitant ou d'un syndrome de détresse respiratoire aigu, une antibiothérapie intraveineuse dans les 90 jours ou une épuration extra-rénale [71]. De plus, il est indiqué que l'antibiothérapie probabiliste adaptée soit initiée dans les délais les plus brefs. Plusieurs études ont mis en évidence qu'un retard à sa mise en place représentait un facteur de risque de mortalité [73]. Ainsi, la constatation de l'impact de la colonisation à BMR préalable à la survenue d'une PAVM en choc septique peut aider à la prise de décision thérapeutique afin d'améliorer la pertinence du traitement antibiotique probabiliste. À la lumière des résultats de notre étude, la couverture systématique du SARM dans les cas de PAVM avec choc septique concomitant en l'absence de colonisation antérieure avec cette bactérie n'apparaît pas forcément fondée sur des données probantes et doit être soigneusement discutée. Néanmoins, si cette attitude est justifiée d'un point de vue épidémiologique, la gravité d'une PAVM à SAMR systématiquement associée à un choc septique pourrait en elle même justifier d'une antibiothérapie probabiliste anti SARM. Cette antibiothérapie est limitée à 48 heures, le temps de la réception des résultats de la culture bactériologique des prélèvements pulmonaires.

Notre étude présente certaines limites. Premièrement, la méthodologie rétrospective du plan expérimental et le caractère uniquement bicentrique des inclusions limitent la généralisation de nos résultats. En effet, l'écologie bactérienne est propre à chaque

unité de réanimation et les protocoles de soins (en particulier anti-infectieux) sont susceptibles de varier d'un service à l'autre.

Néanmoins, notre méthodologie originale basée sur une base de données bactériologique prospective associée à un score CPIS de confirmation a permis une excellente exhaustivité de recueil pour ce travail.

Il est probable que, dans notre population spécifique de PAVM documentées, la colonisation à BMR ait été surestimée par-rapport à celle décrite dans la littérature internationale. Cependant, nos résultats confirment l'impact de la colonisation digestive à BMR préalable à l'apparition d'une PAVM documentée à ces mêmes germes ainsi que la faible prévalence des PAVM à SARM. En raison de cette faible prévalence, nous n'avons pas été en mesure d'effectuer un modèle d'analyse multivariée individualisant la colonisation à SARM seule. Il nous a donc fallu combiner la colonisation à SARM avec celle documentée à BMR. Néanmoins, d'un point de vue statistique, l'association entre la colonisation préalable à SARM et l'apparition d'une PAVM en choc septique au même microorganisme est beaucoup plus déterministe que probabiliste.

En conclusion, la colonisation préalable à BMR et notamment à SARM est significativement associée à la survenue d'une PAVM en choc septique. Cette information peut aider les cliniciens à décider de l'antibiothérapie probabiliste appropriée au lit du malade. En outre, une PAVM documentée à SARM semble être un événement rare, grave et apparemment quasi systématiquement associé à une colonisation préalable à cette même bactérie.

Références

- [1] CTINILS. Définition des infections associées aux soins. 2007. http://nosobase.chulyon.fr/recommandations/ministere_sante/2007_deFIN_vcourte.pdf. Date de consultation : 18/03/2017.
- [2] EARS-Net France (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network). Contribution de la France au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques 2002-2015. <http://invs.santepubliquefrance.fr//ratb/EARS>. Date de consultation : 18/03/2017.
- [3] Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. Réseau REA-Raisin, France, résultats 2013. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire ; 2015. 47p. <http://www.invs.sante.fr>. Date de consultation : 18/03/2017.
- [4] Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin – Résultats 2013. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 104 p. <http://www.invs.sante.fr>. Date de consultation : 18/03/2017.
- [5] Carbonne A, Arnaud I, Maugat S, Marty N, Dumartin C, Bertrand X, Bajolet O, Savey A, Fosse T, Eveillard M, Sénéchal H, Coignard B, Astagneau P, Jarlier V; MDRB Surveillance National Steering Group (BMR-Raisin). National multidrug-resistant bacteria (MDRB) surveillance in France through the RAISIN network: a 9 year experience. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:954-9.
- [6] Valverde A, Coque TM, Sánchez-Moreno MP, Rollán A, Baquero F, Cantón R. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae during nonoutbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol.* 2004;42:4769-75.
- [7] Benhamou D, Carrié AS, Lecomte F. Staphylococcus aureus: role and impact in the treatment of nosocomial pneumonia. *Rev Mal Respir.* 2005;22:595-603.
- [8] Pujol M, Corbella X, Peña C, Pallares R, Dorca J, Verdaguer R, Diaz-Prieto A, Ariza J, Gudiol F. Clinical and epidemiological findings in mechanically-ventilated patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998;17:622-8.

- [9] Florescu I, Beuran M, Dimov R, Razbadauskas A, Bochan M, Fichev G, Dukart G, Babinchak T, Cooper CA, Ellis-Grosse EJ, Dartois N, Gandjini H; 307 Study Group. Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant enterococci: a Phase 3, multicentre, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62 Suppl 1:i17-28.
- [10] Centers for Disease Control and Prevention. 2005. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, MethicillinResistant *Staphylococcus aureus*, 2005. <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/mrsa05.html>. Date de consultation : 18/03/2017
- [11] Centers for Disease Control and Prevention. 2014. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, MethicillinResistant *Staphylococcus aureus*, 2014. <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/mrsa14.html>. Date de consultation : 18/03/2017.
- [12] Athanassa Z, Siempos II, Falagas ME. Impact of methicillin resistance on mortality in *Staphylococcus aureus* VAP: a systematic review. *Eur Respir J.* 2008;31:625-32.
- [13] Tadros M, Williams V, Coleman BL, McGeer AJ, Haider S, Lee C, Iacovides H, Rubinstein E, John M, Johnston L, McNeil S, Katz K, Laffin N, Suh KN, Powis J, Smith S, Taylor G, Watt C, Simor AE. Epidemiology and outcome of pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Canadian hospitals. *PLoS One.* Williams V, Coleman BL, McGeer AJ, Haider S, Lee C, Iacovides H, Rubinstein E, John M, Johnston L, McNeil S, Katz K, Laffin N, Suh KN, Powis J, Smith S, Taylor G, Watt C, Simor AE. Epidemiology and outcome of pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Canadian hospitals. *PLoS One.* 2013;8:e75171.
- [14] Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35:1-8.
- [15] Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Violan J, et al. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring

mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med.* 2009;37:2360-8.

[16] Van der Kooi TI, De Boer AS, Manniën J, Wille JC, Beaumont MT, Mooi BW, Van den Hof S. Incidence and risk factors of device-associated infections and associated mortality at the intensive care in the Dutch surveillance system. *Intensive Care Med.* 2007;33:271-8.

[17] Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med.* 1998;129:433-40.

[18] Combes A, Trouillet JL, Kassis N, Dombret MC, Wolff M, Gibert C, Chastre J : Is it possible to predict infection recurrence after 8 days of treatment of ventilator associated pneumonia (VAP). *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:A240.

[19] Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med.* 2005;33:2184-93.

[20] Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:867-903.

[21] Nguile-Makao M, Zahar JR, Français A, Tabah A, Garrouste-Orgeas M, Allaouchiche B, Goldgran-Toledano D, Azoulay E, Adrie C, Jamali S, Clec'h C, Souweine B, Timsit JF. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models. *Intensive Care Med.* 2010;36:781-9.

[22] Vallés J, Pobo A, García-Esquirol O, Mariscal D, Real J, Fernández R. Excess ICU mortality attributable to ventilator-associated pneumonia: the role of early vs late onset. *Intensive Care Med.* 2007;33:1363-8.

[23] Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:250-6.

- [24] Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, Kollef MH; VAP Outcomes Scientific Advisory Group. Epidemiology and outcomes of VAP in a large US database. *Chest*. 2002;122:2115-21.
- [25] Shorr AF, Combes A, Kollef MH, Chastre J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prolongs intensive care unit stay in ventilator-associated pneumonia, despite initially appropriate antibiotic therapy. *Crit Care Med*. 2006;34:700-6.
- [26] Ben-David D, Novikov I, Mermel LA. Are there differences in hospital cost between patients with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection and those with methicillin-susceptible *S. aureus* bloodstream infection? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:453-60.
- [27] Rello J, Torres A, Ricart M, Valles J, Gonzalez J, Artigas A, Rodriguez-Roisin R. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:1545-9.
- [28] Combes A, Luyt CE, Fagon JY, Wolff M, Trouillet JL, Gibert C, Chastre J; PNEUMA Trial Group. Impact of methicillin resistance on outcome of *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:786-92.
- [29] Zahar JR, Clec'h C, Tafflet M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, Mourvillier B, De Lassence A, Descorps-Declere A, Adrie C, Costa de Beauregard MA, Azoulay E, Schwebel C, Timsit JF; Outcomerea Study Group. Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia? *Clin Infect Dis*. 2005;41:1224-31.
- [30] Shorr AF, Tabak YP, Gupta V, Johannes RS, Liu LZ, Kollef MH. Morbidity and cost burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in early onset ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2006;10:R97.
- [31] Shorr AF, Micek ST, Kollef MH. Inappropriate therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: resource utilization and cost implications. *Crit Care Med*. 2008;36:2335-40.

- [32] Vidaur L, Planas K, Sierra R, Dimopoulos G, Ramirez A, Lisboa T, Rello J. Ventilator-associated pneumonia: Impact on organisms on clinical resolution and medical resources utilization. *Chest*. 2008;133:625-32.
- [33] Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care*. 2005;50:725-41.
- [34] Craven DE, Hjalmarson KI. Ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia: thinking outside the box. *Clin Infect Dis*. 2010;51 Suppl 1:S59-66.
- [35] Kallet RH. The Vexing Problem of Ventilator-Associated Pneumonia: Observations on Pathophysiology, Public Policy, and Clinical Science. *Respir Care*. 2015;60:1495-508.
- [36] Trautmann M, Lepper PM, Haller M. Ecology of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as a reservoir of the organism. *Am J Infect Control*. 2005;33:S41-9.
- [37] Berthelot P, Grattard F, Mahul P, Pain P, Jospé R, Venet C, Carricajo A, Aubert G, Ros A, Dumont A, Lucht F, Zéni F, Auboyer C, Bertrand JC, Pozzetto B. Prospective study of nosocomial colonization and infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2001;27:503-12.
- [38] Estes RJ, Meduri GU. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. *Intensive Care Med*. 1995;21 :365–383.
- [39] Patil HV, Patil VC. Incidence, bacteriology, and clinical outcome of ventilator-associated pneumonia at tertiary care hospital. *J Nat Sci Biol Med*. 2017;8:46-55.
- [40] Charles MP, Easow JM, Joseph NM, Ravishankar M, Kumar S, Sivaraman U. Aetiological agents of ventilator-associated pneumonia and its resistance pattern - a threat for treatment. *Australas Med J*. 2013;6:430-4.
- [41] Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combiaux D, Dombret MC, Gibert C. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:531-9.

- [42] Monsó E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, Ausina V. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1316-20.
- [43] Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest.* 1999;116:40-6.
- [44] Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest.* 1998;113:1542-8.
- [45] He S, Chen B, Li W, Yan J, Chen L, Wang X, Xiao Y. Ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:3148-55.
- [46] Baraibar J, Correa H, Mariscal D, Gallego M, Vallés J, Rello J. Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial pneumonia. *Chest.* 1997;112:1050-4.
- [47] Bronchard R, Albaladejo P, Brezac G, Geffroy A, Seince PF, Morris W, Branger C, Marty J. Early onset pneumonia: risk factors and consequences in head trauma patients. *Anesthesiology.* 2004;100:234-9.
- [48] Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Clavier H, Dombret MC, Gibert C. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1165-72.
- [49] Hachani A, Mokline A, Fredj H, Gasri B, Rahmani I, Oueslati H, Tlaili S, Hammouda R, Gharsallah L, Aloui R, Ghanem A, Messadi AA. Pneumonies acquises sous ventilation mécanique chez les brûlés en réanimation. *Réanimation.* 2013;23:214-217.
- [50] Rello J, Ausina V, Castella J, Net A, Prats G. Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. Influence of level of consciousness with implications for therapy. *Chest.* 1992;102:525-9.

- [51] Younan D, Griffin R, Thompson M, Swain T, Honkanen M, Crosby JC, Ellis CV, Pittet JF, Kerby JD. Early Coagulopathy is Associated With Increased Incidence of Ventilator-Associated Events Among Burn Patients. *Shock*. 2017;47:107-110.
- [52] Younan D, Lin E, Griffin R, Vanlandingham S, Waters A, Harrigan M, Pittet JF, Kerby JD. *Shock*. Early Trauma-Induced Coagulopathy is Associated with Increased Ventilator-Associated Pneumonia in Spinal Cord Injury Patients. 2016;45:502-5.
- [53] Sopena N, Heras E, Casas I, Bechini J, Guasch I, Pedro-Botet ML, Roure S, Sabri M. Risk factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: a case-control study. *Am J Infect Control*. 2014;42:38-42.
- [54] Garibaldi RA, Britt MR, Coleman ML, Reading JC, Pace NL. Risk factors for postoperative pneumonia. *Am J Med*. 1981;70:677-80.
- [55] Galal YS, Youssef MR, Ibrahiem SK. Ventilator-Associated Pneumonia: Incidence, Risk Factors and Outcome in Paediatric Intensive Care Units at Cairo University Hospital. *J Clin Diagn Res*. 2016;10:06-11.
- [56] Bateman BT, Bykov K, Choudhry NK, Schneeweiss S, Gagne JJ, Polinski JM, Franklin JM, Doherty M, Fischer MA, Rassen JA. Type of stress ulcer prophylaxis and risk of nosocomial pneumonia in cardiac surgical patients: cohort study. *BMJ*. 2013;347:f5416.
- [57] McKenna RJ Jr, Mountain CF, McMurtrey MJ. Open lung biopsy in immunocompromised patients. *Chest*. 1984;86:671-4.
- [58] Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *JAMA*. 2007;297:1583-93.
- [59] Pugin J. Clinical signs and scores for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Minerva Anesthesiol*. 2002;68:261-5.
- [60] Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:1121-9.

- [61] Luyt CE, Chastre J, Fagon JY. Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2004;30:844-52.
- [62] Lauzier F, Ruest A, Cook D, Dodek P, Albert M, Shorr AF, Day A, Jiang X, Heyland D; Canadian Critical Care Trials Group. The value of pretest probability and modified clinical pulmonary infection score to diagnose ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care.* 2008;23:50-7.
- [63] Bouadma L, Wolff M, Lucet JC. Ventilator-associated pneumonia and its prevention. *Curr Opin Infect Dis* 2012(25):395–404.
- [64] Magill SS, Klompas M, Balk R, Burns SM, Deutschman CS, Diekema D, Fridkin S, Greene L, Guh A, Gutterman D, Hammer B, Henderson D, Hess D, Hill NS, Horan T, Kollef M, Levy M, Septimus E, VanAntwerpen C, Wright D, Lipsett P. Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events. *Crit Care Med.* 2013;41:2467-75.
- [65] Bouadma L, Sonnevile R, Garrouste-Orgeas M, Darmon M, Souweine B, Voiriot G, Kallel H, Schwebel C, Goldgran-Toledano D, Dumenil AS, Argaud L, Ruckly S, Jamali S, Planquette B, Adrie C, Lucet JC, Azoulay E, Timsit JF; OUTCOMEREA Study Group. Ventilator-Associated Events: Prevalence, Outcome, and Relationship With Ventilator-Associated Pneumonia. *Crit Care Med.* 2015;43:1798-806.
- [66] Herkel T, Uvizl R, Doubravska L, Adamus M, Gabrhelik T, Htoutou Sedlakova M, Kolar M, Hanulik V, Pudova V, Langova K, Zazula R, Rezac T, Moravec M, Cermak P, Sevcik P, Stasek J, Malaska J, Sevcikova A, Hanslianova M, Turek Z, Cerny V, Paterova P. Epidemiology of hospital-acquired pneumonia: Results of a Central European multicenter, prospective, observational study compared with data from the European region. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016;160:448-55.
- [67] Leone M, Martin C. How to break the vicious circle of antibiotic resistances? *Curr Opin Crit Care.* 2008;14:587-92.
- [68] Borgatta B, Rello J. How to approach and treat VAP in ICU patients. *BMC Infect Dis.* 2014;14:211.

[69] Garnacho-Montero J, Corcia-Palomo Y, Amaya-Villar R, Martin-Villen L. How to treat VAP due to MDR pathogens in ICU patients. *BMC Infect Dis.* 2014;14:135.

[70] American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:388-416.

[71] Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63:e61-e111.

[72] Wilke M, Grube RF, Bodmann KF. Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy. *Eur J Med Res.* 2011;16:315-23.

[73] Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2002;122:262-8.

[74] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304-377.

[75] Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma.* 2009;66:1343-8.

- [76] Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escoresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, Ortiz-Leyba C, Márquez-Vácaro JA. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2014;40:32-40.
- [77] Capellier G, Mockly H, Charpentier C, Annane D, Blasco G, Desmettre T, Roch A, Faisy C, Cousson J, Limat S, Mercier M, Papazian L. Staphylococcus PLoS One. 2012;7(8):e41290. Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment. *Rev Mal Respir.* 2005;22:595-603.
- [78] Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015:CD007577.
- [79] Sim BL, McBryde E, Street AC, Marshall C. Multiple site surveillance cultures as a predictor of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34:818-24.
- [80] Langsjoen J, Brady C, Obenauf E, Kellie S. Nasal screening is useful in excluding methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control.* 2014;42:1014-5.
- [81] Datta P, Vasdeva HR, Chander J. Optimization of multiple muco-cutaneous site sampling method for screening MRSA colonization in ICU. *Indian J Crit Care Med.* 2013;17:2435.
- [82] Sarikonda KV, Micek ST, Doherty JA, Reichley RM, Warren D, Kollef MH. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization is a poor predictor of intensive care unit acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections requiring antibiotic treatment. *Critical care medicine.* 2010;38:1991-1995.
- [83] Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2004;39:776-782.

[84] Oztoprak N, Cevik MA, Akinci E, et al. Risk factors for ICU-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *American journal of infection control*. 2006;34:1-5.

[85] Razazi K, Derde LP, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, Brun-Buisson C. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive care medicine*. 2012;38:1769-1778.

[86] Bruyere R, Vigneron C, Bador J, et al. Significance of Prior Digestive Colonization With Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia. *Critical care medicine*. 2016;44:699-706.

VU

NANCY, le **13 avril 2017**
Le Président de Thèse

NANCY, le **19 avril 2017**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Bruno LEVY

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9811

NANCY, le **20 avril 2017**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

Impact de la colonisation préalable à bactéries multi-résistantes et en particulier à Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline sur la survenue d'un choc septique lors d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique.

Introduction. Les pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique (PAVM) représentent la première cause d'infections nosocomiales dans les services de réanimation et sont associées à une surmortalité. Le traitement probabiliste doit suivre les recommandations actuelles et couvrir les potentielles bactéries multi-résistantes (BMR) notamment le staphylocoque aureus résistant à la méthicilline (SARM) en cas de choc septique. Cependant, cette attitude est fréquemment associée à une antibiothérapie inadéquate conduisant à une surconsommation d'antibiotiques avec un risque d'émergence de mutants résistants. Par-ailleurs, l'incidence du SARM, considérée comme une cause majeure d'infection associée aux soins a considérablement diminué lors de la dernière décennie, alors que celle des BMR et notamment des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi a considérablement augmenté. L'objectif principal de notre étude était de déterminer l'impact de la colonisation préalable à BMR, en particulier à SARM, sur l'apparition et le devenir des patients atteints de PAVM en choc septique et ainsi de juger à posteriori de la pertinence du traitement antibiotique probabiliste prescrit.

Matériel et méthode. Analyse rétrospective d'une cohorte bactériologique prospective chez des patients admis dans deux unités de réanimation entre janvier 2010 et décembre 2014. Etaient inclus, à partir d'une base de données bactériologique prospective, les patients ventilés mécaniquement depuis plus de 48 heures ayant un score CPIS ≥ 6 et une culture positive des prélèvements bactériologiques des voies respiratoires inférieures. La colonisation à BMR ou SARM préalable au diagnostic de PAVM et l'apparition d'un choc septique ont été recueillies. L'association entre la colonisation et l'apparition du choc septique au moment du diagnostic de PAVM a été évaluée.

Résultats. 284 patients ont été inclus dans l'étude. Quarante-trois patients présentaient une colonisation à BMR et 10 à SARM. Soixante pour cent des patients ont présenté un choc septique concomitant au diagnostic de PAVM avec une documentation à BMR dans 57 cas et à SARM dans 11 cas. Quarante-et-un pour cent des patients présentant une colonisation préalable à SARM ont développé une PAVM en choc septique à cette même bactérie. La mortalité à 28 jours était de 36,6% chez les patients atteints de choc septique et de 17% chez les patients non en choc septique ($p = 0,0004$). En analyse multivariée, les facteurs associés à l'apparition d'une PAVM en choc étaient la colonisation préalable à BMR ou à SARM (OR [IC 95%] 2,635 [1,181-5,876], $p = 0,0179$), le score CPIS et la durée du support par noradrénaline (OR, 1,463 [1,116-1,916], $p = 0,0058$ et 1,057 [1,006-1,110], $p = 0,0279$).

Discussion. En cas de PAVM, la colonisation préalable à BMR et notamment à SARM semble être hautement prédictive de l'apparition d'un choc septique concomitant. Une PAVM documentée à SARM semble être quasi systématiquement associée à une colonisation préalable à cette même bactérie.

Mots-clés : Choc septique, infections liées aux soins, pneumonie acquise sous ventilation mécanique.

Impact of prior colonization with Multidrug-Resistant Bacteria and particularly Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus on the onset of septic shock in documented Ventilator-Acquired Pneumonia patients.

Introduction. Ventilator-acquired pneumonia (VAP) is the leading cause of nosocomial infections in intensive care units (ICUs) and is associated with an increased mortality rate. Probabilistic treatment should follow current guidelines and cover potential multi-resistant bacteria (MRB) in particular the methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) in instance of septic shock. However, this management is frequently associated with inadequate antibiotic therapy leading to overuse of antibiotics with the risk of emergence of MRB. In addition, MRSA incidence, previously considered as a major cause of healthcare-associated infection, has significantly decreased over the past decade whereas incidence of MRB including extended-spectrum beta-lactamases producing enterobacteriaceae (ESBL-E) has increased. The main objective of our study was to determine the impact of BMR colonization, in particular MRSA, on the onset and outcome of patients with septic shock VAP and to judge the relevance of the empirical antibiotic prescribed.

Material and method. Retrospective analysis of a prospective bacteriological cohort in patients admitted to two ICUs between January 2010 and December 2014. Patients mechanically ventilated for more than 48 hours along with a CPIS score ≥ 6 and a positive culture of the lower respiratory tract aspirate were selected from a prospective bacteriological database. Colonization with MRB or MRSA prior to the diagnosis of VAP and occurrence of septic shock were collected. Association between colonization and occurrence of septic shock at time of VAP was assessed.

Results. 284 patients were included in the study with a diagnosis of VAP (CPIS at 8[7-9]). Eighty-three patients were colonized with MRB and 10 patients with MRSA. Sixty percent of patients presented a septic shock at time of VAP with MRB in 57 and MRSA in 11 cases. Ninety-one percent of patients with prior MRSA colonization presented a septic shock caused by VAP documented with this bacterium. Mortality at 28 days was 36.6% in septic shock patients and 17% in non-septic shock patients ($p=0.0004$). In multivariate analysis, factors associated with the occurrence of septic shock at the time of VAP were prior presence of MRB or MRSA (OR[95%CI] 2.635[1.181-5.876], $p=0.0179$), CPIS and duration of norepinephrine (OR, 1.463[1.116-1.916], $p=0.0058$ and 1.057[1.006-1.110], $p=0.0279$).

Conclusion. In instances of VAP, prior MRB or MRSA colonization appears to be highly predictive of the occurrence of concomitant septic shock. A documented MRSA VAP appears to be almost systematically associated with prior colonization to this same bacteria.

Keywords : Critical care/shock, nosocomial infection, septic shock, ventilator-acquired pneumonia.