



**HAL**  
open science

# Étude de l'intérêt et influence de la décontamination digestive sélective chez le patient polytraumatisé ventilé en réanimation chirurgicale

Patrick Nguyen

► **To cite this version:**

Patrick Nguyen. Étude de l'intérêt et influence de la décontamination digestive sélective chez le patient polytraumatisé ventilé en réanimation chirurgicale. Médecine humaine et pathologie. 2001. hal-02011643

**HAL Id: hal-02011643**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-02011643>**

Submitted on 8 Feb 2019

**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-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

X **DOUBLE**  
158422  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY  
N° 163

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1  
2001

**THÈSE**  
pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**



Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Patrick NGUYEN**

le 21 Décembre 2001

**Etude de l'intérêt et influence de la décontamination  
digestive sélective chez le patient polytraumatisé  
ventilé en réanimation chirurgicale**

Examineurs de la thèse :

M. BOUAZIZ Hervé	Professeur		Président
M. BOLLAERT Pierre-Edouard	Professeur	}	
M. RABAUD Christian	Professeur	}	Juges
M. AUDIBERT Gérard	Maître de Conférences	}	

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 209213 3



## THÈSE

pour obtenir le grade de

## DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Patrick NGUYEN**

le 21 Décembre 2001



# **Etude de l'intérêt et influence de la décontamination digestive sélective chez le patient polytraumatisé ventilé en réanimation chirurgicale**

Examineurs de la thèse :

M. BOUAZIZ Hervé	Professeur		Président
M. BOLLAERT Pierre-Edouard	Professeur	}	Juges
M. RABAUD Christian	Professeur	}	
M. AUDIBERT Gérard	Maître de Conférences	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

**FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY**

-----  
**Président de l'Université : Professeur Claude BURLET**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND**

**Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI**

**Assesseurs**

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

**Mme le Docteur Chantal KOHLER**

**Mme le Professeur Michèle KESSLER**

**Mr le Professeur Jacques POUREL**

**Mr le Professeur Philippe HARTEMANN**

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur François STREIFF

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET  
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON  
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE  
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT  
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHELLE – Jean-Pierre GRILLIAT  
Pierre LAMY – François STREIFF – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ  
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Jean GROSDIDIER – Michel PIERSON – Jacques ROBERT  
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI  
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET  
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES  
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER  
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY  
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET

=====  
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

-----  
**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

-----  
**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Jean-Claude HOFFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)**

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie cellulaire*)**

Professeur Claude BURLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)**

Professeur Olivier ZIEGLER

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)**

Professeur Alain LE FAOU

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Professeur Bernard FORTIER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)**

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine et santé au travail*)**

Professeur Guy PETIET

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN - Professeur Jean-François STOLTZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)**

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)**

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS

Professeur Hervé BOUAZIZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation médicale*)**

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)**

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique*)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

-----

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,  
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes)**

Professeur Jean-Pierre KAHN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie)**

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean-Marie ANDRE

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)**

Professeur François DAP

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie)**

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Gérard FIEVE

-----

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)**

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne)**

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

-----



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

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT – Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET  
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

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

Professeur Hubert GERARD

-----

**55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE

3ème sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

-----

**27ème section : INFORMATIQUE**

Professeur Jean-Pierre MUSSE

-----

**64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Daniel BURNEL

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ**

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2ème sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

-----

**43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

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

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

-----

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

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

Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

-----

**45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

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

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIOWSKI – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

-----

**46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

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

Docteur Mickaël KRAMER

-----

**47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

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

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

-----

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

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

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

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

-----

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

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

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

-----

**19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Michèle BAUMANN .

-----

**32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE**

Monsieur Jean-Claude RAFT

-----

**40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

-----

**60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

-----

**64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

-----

**65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD  
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

-----

**67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

-----

**68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES**

Madame Tao XU-JIANG

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Louis FRANCO

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON  
Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC  
Professeur Michel WAYOFF - Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET  
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER  
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des  
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

À NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE,

Monsieur le Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur d'Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profond respect et notre grande gratitude.

À NOS JUGES,

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Professeur de Réanimation Médicale

Il a su nous intéresser, de par son enthousiasme et un enseignement vivant et très personnel, à une spécialité médicale réputée difficile.

Que cette thèse soit pour nous l'occasion de lui témoigner nos sincères remerciements et notre profonde et respectueuse reconnaissance.

À NOS JUGES,

Monsieur le Professeur Christian RABAUD

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

C'est dans son service que nous avons fait nos premiers pas à la rencontre du patient, en lutte contre un adversaire invisible.

Nous avons apprécié ses qualités humaines et professionnelles.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre profonde gratitude.

À NOS JUGES,

Monsieur le Docteur Gérard AUDIBERT

Maître de Conférences d'Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale

Il nous a fait bénéficier, tout au long de notre formation, de sa disponibilité et de l'étendue de ces connaissances. Nous conserverons le souvenir d'un enseignement riche et précis, mais également exigeant de rigueur scientifique.

Il nous a inspiré le sujet de ce travail et nous a guidé dans sa réalisation.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre respectueuse reconnaissance.

## SEKMENT

*"Au 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

<b><u>INTRODUCTION</u></b> .....	16
<b>1 - Pathogénie des infections nosocomiales</b> .....	19
1.1 Notion de flore endogène .....	19
1.2 Colonisation .....	20
1.3 De la colonisation à l'infection .....	22
<b>2 - Historique et principes de base de la décontamination digestive sélective</b> ...	27
<b>3 – Les techniques de DDS</b> .....	30
3.1 Antibiotiques locaux de la DDS .....	30
3.2 Antibiothérapie systémique .....	34
3.3 Sites décontaminés .....	36
<b>4 – Les résultats de la DDS</b> .....	37
4.1 Réduction de la colonisation .....	42
4.2 Réduction des infections nosocomiales .....	45
4.2.1 Infections respiratoires .....	45
4.2.1.1 Critères et définitions des infections respiratoires	
4.2.1.2 DDS et infections respiratoires	
4.2.2 Infections urinaires .....	49
4.2.3 Bactériémies .....	50
4.2.4 Infections de plaies .....	50
4.3 DDS et durée de ventilation, de séjour .....	52
4.4 DDS et coût .....	53
4.5 DDS et mortalité .....	55
4.6 DDS et résistance bactérienne .....	60
4.7 Indications de la DDS .....	64
4.8 En résumé .....	67
<b><u>PATIENTS ET MÉTHODES</u></b> .....	69
<b>1 - Buts de l'étude</b> .....	70
<b>2 – Patients</b> .....	70
2.1 Critères d'inclusion .....	70
2.2 Critères d'exclusion .....	71
2.3 Critères de sortie du protocole .....	71

<b>3 – Méthodologie</b>	<b>71</b>
3.1. Randomisation	71
3.2. Protocole de décontamination digestive sélective	72
a) Groupe décontaminé : DDS+	
b) Groupe contrôle : DDS–	
3.3. Recueil des données	74
3.3.1. Evaluation initiale du patient	74
3.3.2. Suivi du patient au cours du séjour	75
3.3.3 Evaluation du patient en fin de séjour	76
3.4. Complications infectieuses	77
définitions standardisées des infections nosocomiales	
3.4.1. Colonisation	77
3.4.2. Infection nosocomiale	77
3.4.3. Pneumopathie infectieuse	79
3.4.4. Trachéobronchopathie infectieuse	81
3.4.5. Bactériémie ou septicémie primaire	81
3.4.6. Infection sur cathéter	82
3.4.7. Infection urinaire	83
3.4.8. Infection de plaie	84
3.5. Etude de la colonisation	85
3.6. Analyse statistique	86
<b><u>RÉSULTATS</u></b>	<b>87</b>
1 – Caractéristiques des patients	88
2 – Complications infectieuses	90
2.1 Infections acquises en réanimation	90
2.2 Infections respiratoires	93
2.3 Autres infections	97
2.4 Germes responsables des infections	101
2.4.1 Germes des infections non nosocomiales	101
2.4.2 Germes des infections nosocomiales	101
2.4.3 Germes des infections respiratoires	104
3 – Surveillance bactériologique systématique : étude de la colonisation	108
3.1 Evolution de la colonisation tous germes confondus	108
3.2 Evolution de la colonisation selon le germe	111
4 – Mortalité – Morbidité	115
5 – Antibiothérapie et coût	116
6 – Souches bactériennes résistantes	118

<b><u>DISCUSSION</u></b> .....	<b>119</b>
<b>1 – Principaux résultats de l'étude</b> .....	<b>120</b>
<b>2 – Choix de la population étudiée : critères d'inclusion et d'exclusion</b> .....	<b>120</b>
<b>3 – Choix du protocole de Décontamination Digestive Sélective</b> .....	<b>122</b>
<b>4 – Effet de la DDS sur la colonisation</b> .....	<b>123</b>
<b>5 – Effet de la DDS sur les infections</b> .....	<b>125</b>
<b>6 – De l'intérêt de l'antibiothérapie systémique</b> .....	<b>127</b>
<b>7 – Effet de la DDS sur la mortalité</b> .....	<b>129</b>
<b>8 – Effet de la DDS sur la morbidité et le coût</b> .....	<b>130</b>
<b>9 – Emergence d'infections à germes résistants</b> .....	<b>132</b>
<b>10 – Autres perspectives de la DDS</b> .....	<b>133</b>
<b><u>CONCLUSION</u></b> .....	<b>135</b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b> .....	<b>138</b>
<b><u>ANNEXES</u></b> .....	<b>156</b>
<b>Abréviations utilisées</b> .....	<b>157</b>
<b>Formulaires de saisie des données</b> .....	<b>158</b>

# **INTRODUCTION**

Les infections nosocomiales (IN) représentent, à l'heure actuelle, un véritable enjeu de santé publique au sein des structures hospitalières en termes de morbidité, de mortalité, de surcoût économique (antibiothérapie, durée de séjour hospitalier), de problèmes éthiques, médico-légaux, et écologiques (émergence de souches bactériennes multi-résistantes).

Ces infections sont notamment fréquentes et redoutables en milieu de réanimation où se conjuguent divers facteurs favorisant leur survenue : fragilité des patients avec gravité des pathologies, altération des moyens de défense par le caractère invasif des techniques de surveillance, de diagnostic, d'assistance et de traitement (cathétérismes vasculaire et urinaire, intubation trachéale, aspiration digestive par sonde naso-gastrique, trachéotomie...), utilisation d'antibiothérapie à large spectre exerçant une pression de sélection à l'origine de l'émergence de bactéries multi-résistantes [1-3].

Le patient polytraumatisé soumis à une ventilation plus ou moins prolongée en service de réanimation chirurgicale est un exemple de sujet particulièrement exposé à ces complications où l'incidence des IN peut varier de 45 % à 85 % [4, 5]. Ce sont les pneumopathies et infections des voies aériennes inférieures qui prédominent chez ce type de malade, suivies des infections urinaires, des bactériémies et des infections de plaies [5, 6]. Dans les secteurs de soins intensifs, chez les patients ventilés, l'incidence des pneumopathies nosocomiales (dites « associées à la ventilation mécanique ») est de l'ordre de 9 à 40 % [5-9].

Les IN acquises en réanimation ont fait l'objet de nombreux travaux scientifiques pour en déterminer leur pathogénie afin de dégager des attitudes de prévention efficaces. Si les mesures classiques d'hygiène (lavage des mains, protocoles de désinfection, techniques de soins infirmiers, isolement des patients infectés) et l'utilisation rationnelle des antibiotiques

(diminution de la sélection des germes multi-résistants) sont et resteront les principaux moyens de prévention des IN, d'autres techniques de prophylaxie des IN ont été proposées et évaluées. La décontamination digestive sélective (DDS) est une des ces techniques.

La DDS a été utilisée pour la première fois en 1984 dans les unités de soins intensifs (USI) dans l'espoir de réduire l'incidence des IN et notamment des infections pulmonaires.

Si cette technique a suscité de nombreux espoirs dans la lutte contre les IN et a motivé de nombreuses études expérimentales, elle n'est, actuellement, utilisée que par un très petit nombre d'équipes médicales, en raisons des controverses qu'elle a fait naître : la DDS, si elle semble diminuer l'incidence des IN, et notamment les infections pulmonaires, ne semble réduire ni les durées d'hospitalisation en réanimation, ni les durées de ventilation assistée, ni le coût du séjour, ni l'incidence de la mortalité. De plus, son action à plus long terme sur l'écologie bactérienne des services de réanimation reste inconnue.

Nous nous proposons, dans ce travail, de faire une mise au point et une évaluation de cette technique de prévention des infections nosocomiales en présentant une étude prospective, randomisée, contrôlée contre placebo, dans une population homogène de patients polytraumatisés soumis à une ventilation assistée en secteur de réanimation chirurgicale.

## **1 – Pathogénie des infections nosocomiales**

### **1.1 Notion de flore endogène**

Il existe, chez tout sujet sain, au niveau de l'oropharynx et du tube digestif une flore bactérienne dite **saprophyte ou endogène**, composée de germes plus ou moins pathogènes, aérobies et anaérobies [10]. Les germes à faible pouvoir pathogène, le plus souvent anaérobies (*Streptococcus viridans*, *Enterococcus*, *Neisseria*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*) constituent la **flore de « résistance »** car leur prédominance permet, en limitant leur croissance, de s'opposer à la colonisation et la translocation de germes aérobies à fort pouvoir pathogène [11-13]. Ces derniers germes, présents, donc à faible concentration, constituent la **flore communautaire** : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* et *Staphylococcus aureus* au niveau de l'oropharynx, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Candida* sp. au niveau du tube digestif [10, 14, 15]. Les voies aériennes inférieures et les voies urinaires sont normalement considérées comme des sites stériles. Cette flore communautaire, à l'occasion d'une défaillance des systèmes de défenses mécaniques ou immunitaires (agression chirurgicale, polytraumatisme, infection virale ...) peut être à l'origine des infections. Ces germes sont donc considérés comme des **micro-organismes potentiellement pathogènes (MPP)**.

Chez le patient de réanimation, les mécanismes s'opposant à la prolifération de ces MPP (flux salivaire, acidité gastrique, flux biliaire, péristaltisme intestinal...), sont compromis par la pathologie sous jacente justifiant l'admission, l'instrumentation agressive ou par certaines thérapeutiques modifiant le flux salivaire, l'acidité gastrique, la cholestase ou l'ileus intestinal. De même, l'emploi d'une antibiothérapie à large spectre interfère sur la flore anaérobie à faible pouvoir pathogène constituant la flore de résistance.

## **1.2 Colonisation**

Dans les 48-72 heures suivant l'admission en milieu hospitalier, il y a une modification de la flore bactérienne habituelle précédemment décrite [16-20] :

. remplacement de la flore endogène de l'oropharynx et du tractus digestif par la **flore « hospitalière »** ou **exogène**, provenant de l'environnement hospitalier, composée de bacilles à gram négatif (BGN) souvent multi-résistants : Entérobactéries (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Morganella*), *Acinetobacter*, *Pseudomonas* et de levures.

. colonisation des sites habituellement stériles par la flore endogène ou exogène : voies respiratoires inférieures chez le patient intubé ou trachéotomisé, voies urinaires chez le patient porteur d'un sondage endovésical, trajets sous cutanés des cathéters vasculaires ou des drains.

Chez les patients sous ventilation assistée, le système d'occlusion glottique est altéré par l'état de coma artificiel et l'intubation. Les voies aériennes inférieures sont colonisées par des bactéries présentes dans et autour des sondes endo-trachéales, en raisons de fréquentes micro-inhalations de sécrétions septiques de la flore endogène oro-pharyngée et gastrique, le ballonnet des sondes d'intubation ne protégeant pas contre ces micro-inhalations [14, 16, 17, 21-24].

Le mécanisme exact de la colonisation des voies aériennes inférieures n'est pas encore bien établi :

. colonisation de contiguïté après colonisation oro-pharyngée [23-25],  
ou . colonisation rétrograde de l'oropharynx puis des voies aériennes inférieures à partir de l'estomac, à la faveur de facteurs prédisposants comme la présence de sonde naso-gastrique ou endotrachéale, de troubles de la conscience (sédation, curarisation) [21, 26].



L'estomac serait alors le principal réservoir de germes pathogènes [27-30]. Une alcalinisation du pH des sécrétions gastriques, lors de la prévention anti-ulcéreuse par l'emploi d'antihistaminiques anti-H2, pourrait modifier l'équilibre de la flore gastrique avec émergence d'une colonisation par des MPP [31].

Cependant, la responsabilité de la colonisation gastrique et la réalité de la séquence colonisation estomac-oro-pharynx-trachée dans le développement des infections pulmonaires n'ont pas encore été formellement prouvées [32-38]. De plus, les voies endogènes ou exogènes de la colonisation pourraient varier selon le germe incriminé : par exemple, pour *Pseudomonas aeruginosa*, la colonisation est souvent initialement trachéale, avec survenue d'une pneumopathie avant que puisse être décelée une phase de colonisation gastrique ou oro-pharyngée [23, 34, 35].

La colonisation bactérienne a un rôle primordial clinique car elle constitue la première étape de l'IN, un rôle bactériologique car la flore digestive est un lieu de circulation et d'échanges d'ADN bactériens permettant l'acquisition de caractères de résistance aux antibiotiques, et enfin un rôle épidémiologique car le tube digestif est souvent le point de départ de la dissémination d'épidémies hospitalières manuportées.

### **1.3 De la colonisation à l'infection**

Si la colonisation constitue la simple croissance et multiplication d'un micro-organisme sans expression clinique ou même sérologique, l'infection résulte de l'interaction entre l'hôte et le micro-organisme.

Les IN peuvent être classées en fonction de l'origine présumée du réservoir bactérien, ce qui permet de séparer les infections **exogènes** et les infections **endogènes** [39, 40]. Seules ces dernières relèvent en fait des liens potentiels entre colonisation et infection [25, 41, 42].

Dans les infections exogènes, le réservoir est constitué par l'environnement du patient : équipement médical, personnel soignant, autres patients du service ... L'infection exogène est la conséquence de l'introduction dans l'organisme d'un germe pathogène provenant du milieu inanimé ou animé (personnel, autre patient). Dans les secteurs de réanimation, ce type d'infection peut être lié au milieu hydrique des appareils respiratoires, mais il est essentiellement en relation avec la contamination manuportée par le personnel soignant, avec transmission croisée des germes entre les différents patients du service [43].

Les germes incriminés, le plus souvent issus de la flore hospitalière, ne sont pas retrouvés par une surveillance bactériologique par prélèvements systématiques de gorge et de selles des patients de réanimation : les patients ne sont pas porteurs de ces germes : il n'y a pas de colonisation préalable. Les germes sont identifiés par le biais d'infections déclarées des voies urinaires, des voies aériennes inférieures ou par septicémie.

Les méthodes classiques d'hygiène (lavage de mains, isolement, protocoles de soins, techniques de stérilisation...) contribuent certainement à la prévention des infections exogènes, notamment par transmissions croisées.

Dans les infections endogènes, le réservoir bactérien est constitué par les bactéries du tube digestif du patient lui-même. Le déterminisme des infections fait intervenir des épisodes de micro-inhalations digestives pour les pneumopathies, une colonisation par proximité pour les infections urinaires et certaines infections de cathéters, et probablement des phénomènes de translocation dans les bactériémies considérées comme primitives, qui seront sources de relais secondaires. L'endotoxémie et la libération de cytokines résultant de la translocation seraient responsables de modifications hémodynamiques, métaboliques, immunologiques et d'altérations de la perméabilité de la muqueuse digestive réactivant le processus de translocation de bactéries et d'endotoxines pour aboutir au tableau clinique de défaillance multi-viscérale [44].

La plupart des infections observées en réanimation sont endogènes, causées par des MPP déjà présents dans le tractus oro-pharyngé et digestif du patient lui-même dès l'admission (infection endogène primaire survenant généralement pendant la première semaine) ou après colonisation par la flore hospitalière des tractus oro-pharyngé et digestif (infection endogène secondaire survenant généralement après la première semaine, en relation avec l'écologie bactérienne du service de réanimation).

Dans une étude sur les infections survenant chez 117 patients soumis à une ventilation mécanique, dans un service de réanimation polyvalente, Silvestri et al. retrouvait une prédominance des infections endogènes primaires (60 %), dues à des micro-organismes portés par les patients dès l'admission. Les infections endogènes secondaires, dues à des micro-organismes acquis ultérieurement dans le service, représentaient 23 % des infections. Les infections exogènes, dues à des micro-organismes non retrouvés au préalable dans les sites de colonisation des patients, représentaient 17 % des infections [43].

Dans les populations de patients n'ayant pas reçu d'antibiothérapie lors de l'admission, par exemple les polytraumatisés, près de la moitié présente une infection endogène primaire. Par contre, dans les services de réanimation médico-chirurgicale, où de nombreux patients ont déjà reçu antérieurement une antibiothérapie parentérale, l'incidence de ces infections endogènes primaires est moindre [40, 45].

Selon un point de vue épidémiologique, les infections nosocomiales, c'est-à-dire contractées du fait du séjour au sein du service hospitalier considéré, ne devraient comprendre que les infections endogènes secondaires et les infections exogènes. Les infections endogènes primaires, causées par des germes importés, ne sont pas en relation avec l'écologie du service [40, 46].

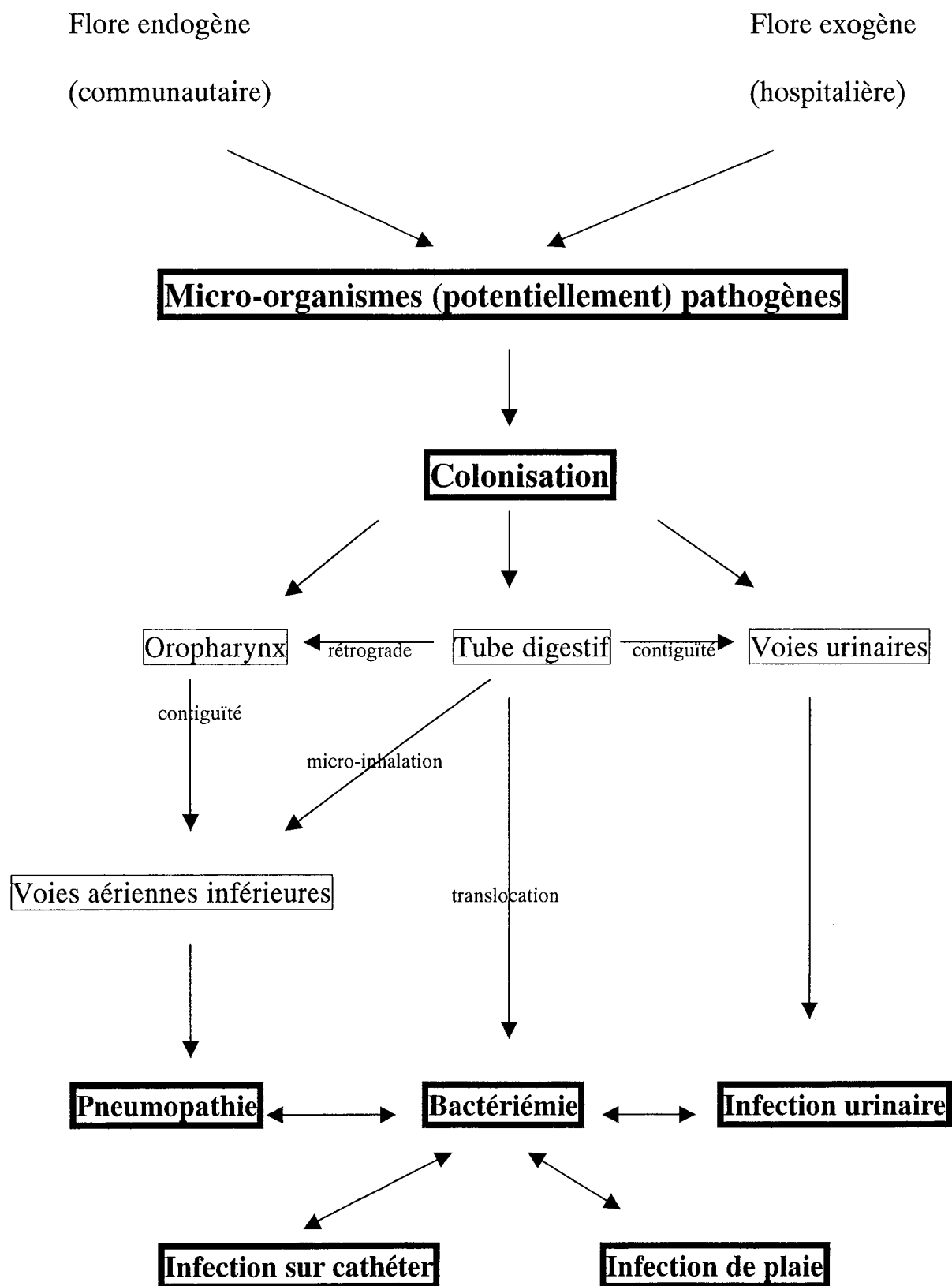
La surveillance bactériologique par prélèvements systématiques de gorge et de selles permet de retrouver ces germes de la flore communautaire dès l'admission des patients (infection endogène primaire) ou de la flore hospitalière ultérieurement (infection endogène secondaire). Par contre, l'absence de germes pathogènes au niveau de ces prélèvements systématiques, avant la survenue d'une infection, caractérise les infections exogènes. Ce type de surveillance bactériologique peut ainsi permettre d'individualiser une épidémie provoquée par une défaillance des procédures d'hygiène au sein d'un service [40, 43].

Dans le cas des pneumopathies, il est important de différencier ces deux types d'infections endogènes selon leur période d'acquisition, précoce ou tardive, en raison des différences en termes de flore bactérienne responsable. Les pneumopathies précoces, survenant rapidement après l'admission sont dues à des micro-organismes appartenant au portage habituel de l'oropharynx introduits dans la trachée lors de l'intubation ou à la faveur

de troubles de la déglutition (sédation, curarisation, chirurgie de l'œsophage) : *Haemophilus* sp., staphylocoques, *Streptococcus pneumoniae* [7]. Les pneumopathies tardives sont consécutives à la colonisation par une flore acquise dans l'unité de soins, dépendante de l'écologie hospitalière, souvent modifiée par l'antibiothérapie reçue : entérobactéries, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

La figure 1 résume la pathogénie des IN chez le patient de réanimation.

Figure 1 : Pathogénie des infections nosocomiales



## **2 - Historique et principes de base de la décontamination digestive sélective**

La décontamination digestive est utilisée depuis une vingtaine d'années dans la prévention des infections en milieu chirurgical et en oncohématologie lors de la phase neutropénique des chimiothérapies [47-50]. Le but recherché par la décontamination digestive était de **rompre la séquence colonisation-infection : prévenir et traiter la colonisation** des muqueuses digestives par les micro-organismes potentiellement pathogènes (MPP) afin de supprimer le **point de départ des infections endogènes**.

La **décontamination digestive totale** (ou non sélective : DDNS) visait à éradiquer toute la flore digestive, tant aérobie qu'anaérobie, par application topique d'antibiotiques non résorbables. Or la flore anaérobie des voies digestives, avec le flux salivaire, l'acidité gastrique, le flux biliaire, le péristaltisme intestinal et d'autres mécanismes biologiques et immunologiques, participe activement à la résistance à la colonisation (effet de barrière vis à vis de l'implantation et la prolifération de micro-organismes exogènes). Ainsi, la DDNS exposait au risque d'émergence de souches bactériennes résistantes, notamment des bactéries gram-négatives issus de la flore hospitalière, particulièrement pathogènes chez le sujet fragile ou neutropénique. La décontamination digestive est dite **sélective** quand elle préserve cette flore anaérobie.

La **décontamination digestive sélective** (DDS) visait donc à éliminer sélectivement la flore aérobie des bactéries gram-négatives ainsi que les levures du tractus digestif, en agissant sur le réservoir intestinal de ces micro-organismes, pour tarir la source des infections endogènes et espérer ainsi diminuer le taux d'infection. De par son action sur le réservoir intestinal, on attend également une diminution des contaminations croisées, manuportées par

le personnel soignant entre les malades. D'autre part, la décontamination intestinale pourrait réduire la charge intestinale en endotoxines bactériennes, limitant la possibilité de translocation bactérienne et ainsi diminuer la fréquence des chocs septiques et des défaillances multi-viscérales [44, 51-53].

L'application des principes de la DDS a été proposé dès 1983 par Stoutenbeek et al. dans le cadre de la lutte contre les infections nosocomiales en secteur de soins intensifs [20]. Un premier essai clinique a été conduit en 1984, chez le patient polytraumatisé, intubé, en assistance ventilatoire [54, 55]. Avant le début de l'étude, dans ce secteur de soins intensifs, l'incidence des infections était de 80 % et celle des infections des voies aériennes inférieures, chez les patients ventilés plus de deux jours, était de 59 %. Le résultat escompté était une réduction de l'incidence des IN, notamment pulmonaires, par l'administration d'antibiotiques non résorbables, d'action topique, sur la muqueuse gastrique, dirigés contre les MPP. Les antibiotiques retenus étaient la colimycine (polymyxine E), la tobramycine et l'antifongique amphotéricine B, combinaison active essentiellement sur les bactéries aérobies à gram négatif et les levures [56]. Les premiers essais montrèrent la nécessité d'associer à la décontamination gastrique une décontamination oro-pharyngée par l'application d'une pâte (Orabase<sup>®</sup>) contenant les antibiotiques à la concentration de 2 % [55, 57].

L'effet de cette thérapeutique, employée dès l'entrée en réanimation, et poursuivie jusqu'à l'arrêt de la ventilation mécanique ou la sortie de réanimation, a été une réduction importante des pneumopathies tardives, mais sans influence sur les pneumopathies précoces, survenant dans les quatre premiers jours (infection endogène primaire).



En raison de ces résultats, une antibiothérapie intraveineuse à large spectre était systématiquement associée avec une céphalosporine dite de troisième génération : céfotaxime à la dose de  $50 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ , pour une durée de quatre jours, avec pour objectif, le traitement des pneumopathies précoces liées à des germes communautaires (pneumocoque, *Haemophilus*, staphylocoques sensibles à la méticilline, *Moraxella catarrhalis*) [58].

Dans ces conditions, l'étude montrait une réduction importante de la colonisation des muqueuses par les bactéries à gram négatif et les levures, ainsi qu'une diminution des pneumopathies précoces et tardives, la différence entre la période observée et la période contrôle historique étant hautement significative (8 % contre 59 %,  $p < 0,001$ ). Cependant, le groupe contrôle était historique (comparaison avec des données recueillies chez des patients traités dans le même service, deux à trois ans plus tôt) et les conditions de prise en charge au niveau de l'hygiène, au niveau de la thérapeutique (antibiotiques) et donc la prévalence des infections pouvaient avoir changé dans de larges proportions. Par ailleurs, les auteurs notaient, l'absence de résultats significatifs sur la mortalité et la durée de séjour dans l'unité de soins intensifs [55].

Selon ses instigateurs, pour obtenir un maximum d'efficacité sur les infections nosocomiales, la technique de DDS devait comporter quatre composantes essentielles : **application d'antibiotiques topiques non résorbables** contre les infections endogènes secondaires, **antibiothérapie systémique** contre les infections endogènes primaires, **mesures d'hygiène** contre les infections exogènes et **surveillance bactériologique** pour juger de l'efficacité de la décontamination des sites, détecter les infections d'origine exogène ou l'émergence de souches bactériennes résistantes [39].

### **3 – Les techniques de DDS**

Depuis son introduction, de nombreuses variantes de la DDS ont été proposées, utilisant diverses associations d'antibiotiques locaux, appliquées sur des sites anatomiques différents, associées ou non à une antibiothérapie systémique, appliquées sur des groupes de patients très différents.

Les principales études [33, 45, 54, 57, 59-102] avec leurs caractéristiques techniques sont résumées dans le tableau I.

#### **3.1 Antibiotiques locaux de la DDS**

Les antibiotiques appliqués localement doivent répondre à certains critères :

- . efficacité bactéricide contre les BGN
- . activité nulle ou négligeable sur les bactéries anaérobies (sélectivité)
- . absorption nulle ou négligeable par les muqueuses, pour éviter les concentrations sanguines sub-inhibitrices favorisant l'émergence de bactéries résistantes, et pour obtenir une concentration dans la lumière du tube digestif ou du tractus oro-pharyngé largement supérieure aux concentrations minimales inhibitrices bactéricides des germes visés, pour également prévenir l'émergence de souches résistantes.
- . non ou faiblement inactivé par la salive, les fèces, l'alimentation entérale, les thérapeutiques antiacides.

L'association de deux antibiotiques permet de compléter ou d'élargir le spectre antibactérien et réduit le risque de sélection de bactéries résistantes.

**Tableau I : Principales études sur la DDS : caractéristiques des études**

Année	Auteurs [références]	Type d'étude	Populations (effectif)	Sites traités	Antibiothérapie Systémique
1984	Stoutenbeek et al. [54]	prospective, contrôle historique	polytraumatisés (122)	O, G	CFX
1987	Stoutenbeek et al. [57]	prospective, non randomisée	polytraumatisés (164)	(O) G	non/CFX
	Unertl et al. [59]	prospective, randomisée	polyvalente (39)	N, O, G	non
	Van Uffelen et al. [60]	rétrospective	polyvalente (27)	O, G	CFX
1988	Kerver et al. [61]	prospective, randomisée	chirurgicale (96)	O, G	CFX
	Ledingham et al. [62]	consécutives	polyvalente (324)	O, G	CFX
1989	Brun-Buisson et al. [63]	prospective, randomisée	médicale (86)	O, G	non
	Ulrich et al. [64]	prospective, randomisée	polyvalente (100)	O, G	TMP
1990	Aerdt et al. [65, 66]	prospective, randomisée	polyvalente (56)	O, G	CFX
	Flaherty et al. [67]	prospective, non randomisée	chirurgie cardiaque (107)	O, G	CFZ
	Godard et al. [68]	prospective, randomisée	polyvalente (181)	G	non
	MacClelland et al. [69]	consécutives	polyvalente (27)	O, G	CFX
	Rodriguez-Roldan et al. [33, 70]	double aveugle	polyvalente (28)	O	non
	Tetteroo et al. [71, 72]	prospective, randomisée	chirurgie œsophage (114)	O, G	CFX+MTZ*
1991	Badger et al. [73]	prospective, randomisée	transplantés hépatique (30)	O, G	CFX
	Blair et al. [74]	prospective, randomisée	polyvalente (256)	O, G	CFX
	Fox et al. [75]	consécutives	chirurgie cardiaque (24)	O, G	CFX
	Gaussorgues et al. [76]	prospective, randomisée	polyvalente (118)	G	non
	Hartenauer et al. [77]	consécutives	chirurgicale (200)	O, G	CFX*
	Pugin et al. [78, 79]	double aveugle	chirurgicale (52)	O	non
	Zobel et al. [80]	prospective, randomisée	chirurgie cardiaque (50)	O, G	CFX
1992	Cerra et al. [81]	double aveugle	chirurgicale (46)	G	non
	Cockerill et al. [82]	prospective, randomisée	polyvalente (150)	O, G	CFX
	Gastinne et al. [83]	double aveugle	médicale (445)	O, G	non

Année	Auteurs [références]	Type d'étude	Populations (effectif)	Sites traités	Antibiothérapie Systémique
1992	Hammond et al. [84]	double aveugle	polyvalente (239)	O, G	CFX*
	Jacobs et al. [85]	prospective, randomisée	polyvalente (91)	O, G	CFX
	Mackie et al. [86]	rétrospective	brûlés (64)	O, G	CFX
	Rocha et al. [45]	double aveugle	polyvalente (101)	O, G	CFX
	Winter et al. [87]	prospective, randomisée	polyvalente (183)	O, G	CTZ
1993	Hammond et al. [88]	double aveugle	neurologique (33)	O, G	CFX*
	Korinek et al. [89]	double aveugle	neuro-traumatisés (123)	O, G	non
	Smith et al. [90]	prospective, randomisée	transplantés hépatique (36)	O, G	non
1994	Bion et al. [91]	prospective, randomisée	transplantés hépatique (52)	O, G	CFX
	Ferrer et al. [92]	double aveugle	polyvalente (80)	O, G	CFX*
	Georges et al. [93]	prospective, randomisée	polytraumatisés (64)	O, G	non
	Hammond et al. [94]	double aveugle	polytraumatisés (72)	O, G	CFX*
1995	Wiener et al. [95]	double aveugle	polyvalente (61)	O, G	non
1996	Arnow et al. [96]	prospective, randomisée	transplantés hépatique (69)	O	non
	Quinio et al. [97]	double aveugle	polytraumatisés (148)	N, O, G	non
1997	Abele-Horn et al. [98]	prospective, randomisée	polytraumatisés (88)	O	CFX
	Lingnau et al. [99]	double aveugle	polytraumatisés (310)	O, G	CPX*
	Schardey et al. [100]	double aveugle	gastrectomisés (205)	O	CFX*
	Verwaest et al. [101]	prospective, randomisée	polyvalente (578)	O, G	CFX, OFX
1998	Sanchez Garcia et al. [102]	double aveugle	polyvalente (271)	O, G	CTX

N : narines O : oropharynx G : gastro-intestinal

CFX : céfotaxime, CFZ : céfazoline, CPX : ciprofloxacine, CTX : ceftriaxone, CTZ : ceftazidime, MTZ : métronidazole, OFX : ofloxacine, TMP : triméthoprim

\* : antibiothérapie systémique dans les groupes contrôle et décontaminé

Les différents antibiotiques utilisés remplissant ces conditions ont été :

. Les polypeptides cycliques (colistine, polymyxine B) : antibiotiques bactéricides, non absorbés au niveau du tube digestif, actifs sur les BGN à l'exception notable de *Proteus* et *Serratia*, inactifs sur les germes anaérobies, les bacilles et cocci à gram positif. Il existerait également, au niveau de l'expérimentation animale, une activité anti-endotoxine par fixation sur le lipide A des lipopolysaccharides (endotoxine) des BGN limitant la translocation bactérienne et ainsi le syndrome de défaillance multi-viscérale [44, 51-53, 103].

. Les aminosides : antibiotiques non absorbés au niveau du tube digestif, administrés en association avec les polypeptides, ce qui élargit le spectre antibactérien à *Proteus* et *Serratia*. La tobramycine reste l'aminoside le plus fréquemment utilisé [68, 83, 84], la néomycine n'étant pas vraiment sélective pour la flore de résistance [63, 78], la gentamicine ayant l'inconvénient théorique d'être inactivé par les selles [67, 82].

L'association polypeptides-aminosides présente une activité synergique, notamment au niveau des selles, mais demeure inactive sur les germes anaérobies et sur la plupart des cocci à gram positif (CGP), dont le staphylocoque résistant à la méticilline.

. Les quinolones : également utilisées, avec l'inconvénient, pour les fluoroquinolones, d'une importante biodisponibilité et d'un passage systémique non négligeable à l'origine de l'acquisition de possibles résistances bactériennes [59, 63-66, 81, 101].

. La vancomycine : non absorbée au niveau du tube digestif, utilisée pour son activité antistaphylococcique lors d'endémie à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline dans un service ou chez le neuro-poly-traumatisé chez qui le staphylocoque est la principale bactérie responsable d'infections [15, 78, 89].

. Le cotrimoxazole : utilisé chez les grands brûlés, bien que présentant une forte biodisponibilité [104].

. L'érythromycine : absorbée au niveau digestif de façon variable, elle a été utilisée lors d'épidémies à entérobactéries multi-résistantes, associée ou non à la Polymyxine E [105, 106].

. Les antifongiques (amphotéricine B, nystatine) : non absorbés au niveau du tube digestif, ils sont quasi systématiquement utilisés avec les antibactériens pour réduire la colonisation par les levures de genre *Candida*.

### 3.2 Antibiothérapie systémique

L'application de la DDS topique seule ne s'avère efficace qu'au bout de quatre à cinq jours, ne permettant de prévenir les IN précoces survenant avant le cinquième jour. Ces infections, notamment pulmonaires, sont provoquées par la flore endogène du patient ou sont déjà présentes lors de l'admission : ce sont des infections endogènes primaires à germes à priori d'origine communautaire [107, 108], parfois déjà d'origine hospitalière [109]. Une antibiothérapie systémique probabiliste active sur cette flore a donc été proposée durant les premiers jours d'hospitalisation [54].

Ce mode de prescription antibiotique ne fait pas l'unanimité des équipes médicales, qui considère qu'il ne s'agit plus d'une attitude de prévention de colonisation, mais du traitement de réelles infections infra-cliniques [110, 111]. La prescription d'une antibiothérapie systémique semble devoir être réservée à certains sous-groupes de patients comme les polytraumatisés [39, 57].

L'association d'une antibiothérapie systémique et d'une antibiothérapie topique constitue donc plus qu'une simple « décontamination digestive » et certains auteurs retiennent

pour désigner cette technique le terme anglophone de SPEAR : Selective Parenteral and Enteral Antisepsis Regimen [62].

La céfotaxime, très active sur les entérobactéries, encore active contre le pneumocoque et le staphylocoque doré sensible à la méticilline, et qui respecte une partie de la flore anaérobie, reste la plus utilisée dans cette indication à la dose de 50 à 100 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

D'autres céphalosporines de troisième génération ont été employées par certaines équipes : ceftriaxone [102], ceftazidime [87].

La céfazoline, au spectre antibactérien plus étroit, moins chère, a été également proposée [67].

Une fluoroquinolone, la ciprofloxacine, a également été utilisé dans une population de polytraumatisés [99], avec l'avantage théorique d'une meilleure action sur le staphylocoque et l'inconvénient réel d'être inactif sur le pneumocoque, germe fréquent dans les infections endogènes primaires [43, 112].

Dans le cas particulier de la chirurgie réglée, des associations d'antibiotiques débutées le jour de l'intervention ont été proposées : céfotaxime-métronidazole dans la chirurgie de l'œsophage [71], céfotaxime-tobramycine en transplantation hépatique [113].

### 3.3 Sites décontaminés

Les sites anatomiques d'application de la DDS sont variables selon les équipes médicales, car c'est une technique qui reste à adapter à chaque service, en fonction du type de patient, de son environnement matériel, de l'écologie bactérienne locale.

Certains ne décontaminent que l'oropharynx [69, 70, 78], d'autres que le tube digestif [68, 76, 81], mais la majorité des équipes décontaminent les deux sites. Le bénéfice de la seule décontamination digestive ne paraît pas évident pour prévenir les pneumopathies nosocomiales [32, 57], mais joue certainement un rôle dans la prévention des endotoxinémies et bactériémies à point de départ digestif [76]. La décontamination des fosses nasales joue également un rôle important dans la prévention des infections respiratoires [57, 70].

L'application sans restriction du concept de DDS conduit donc, en pratique, à une décontamination nasale, oro-pharyngée et digestive.



#### **4 – Les résultats de la DDS**

De nombreuses techniques de DDS ont été proposées et ont fait l'objet d'études depuis l'introduction de la technique initiale de Stoutenbeek en 1984 [54]. (Cf. tableau I)

Ces études ne sont guère comparables car les méthodologies employées étaient très différentes : études rétrospectives, études prospectives consécutives, études randomisées en double aveugle ou non, populations de patients hétérogènes (réanimation médicale ou polyvalente, réanimation chirurgicale, grands brûlés, polytraumatisés, patients transplantés immunodéprimés, patients en ventilation assistée ou non, indices de gravité variables ...), choix des antibiotiques, antibiothérapie systémique associée ou non, choix des sites décontaminés, critères diagnostiques des infections non ou mal précisés (notamment pour les infections du tractus respiratoire). Le nombre de patients inclus était souvent faible (inférieur à 100) dans la plupart des études monocentriques.

Ces éléments disparates rendent l'analyse des résultats obtenus très difficile à interpréter.

Le tableau II résume les résultats obtenus par les études comportant un effectif de patients important (plus de 100 patients), ou concernant des populations de patients polytraumatisés [54, 57, 61, 62, 68, 74, 77, 82-84, 87, 89, 93, 94, 97, 99, 101, 102]. Les résultats présentés portent sur l'incidence des infections nosocomiales, l'incidence des pneumopathies nosocomiales et la mortalité au sein des groupes contrôles et des groupes bénéficiant d'une technique de DDS.

**Tableau II : Résultats des principales études sur la DDS**

Auteurs [références]	Groupes	Infections	Pneumopathies	Mortalité
Stoutenbeek et al. [54] +	Contrôle	48/59 (81 %)	35/59 (59 %)	NC
	DDS	10/63 (16 %)	5/63 (8 %)	NC
Stoutenbeek et al. [57] +	Contrôle	NC	35/59 (59 %)	5/59 (8 %)
	DDS 1	NC	10/17 (59 %)*	2/17 (12 %)**
	DDS 2	NC	13/25 (52 %)*	1/25 (4 %)**
	DDS 3	NC	5/63 (8 %)	0/63 (0 %)**
Kerver et al. [61]	Contrôle	44/47 (94 %)	31/47 (66 %)	15/47 (32 %)
	DDS	22/49 (45 %)	5/49 (10 %)	14/49 (28 %)*
Ledingham et al. [62]	Contrôle	23/94 (24 %)	18/94 (19 %)	39/161 (24 %)
	DDS	10/98 (10 %)	3/98 (3 %)	39/163 (24 %)*
Godard et al. [68]	Contrôle	29/84 (34 %)	13/84 (15 %)	15/84 (18 %)
	DDS	25/97 (26 %)*	2/97 (2 %)	12/97 (12 %)*
Blair et al. [74]	Contrôle	40/130 (31 %)	45/130 (35 %)	22/130 (17 %)
	DDS	21/126 (17 %)	12/126 (9 %)	17/126 (13 %)*
Hartenauer et al. [77]	Contrôle	NC	46/101 (46 %)	46/101 (46 %)
	DDS	NC	10/99 (10 %)	34/99 (34%)*
Cockerill et al. [82]	Contrôle	19/75 (25 %)	12/75 (16 %)	14/75 (19 %)
	DDS	10/75 (13 %)	4/75 (5 %)	8/75 (11 %)*
Gastinne et al. [83]	Contrôle	NC	33/225 (15 %)	67/225 (30 %)
	DDS	NC	26/220 (12 %)*	75/220 (34 %)*
Hammond et al. [84]	Contrôle	43/125 (34 %)	7/125 (6 %)	15/125 (12 %)
	DDS	30/114 (26 %)*	7/114 (6 %)*	14/114 (12 %)*
Winter et al. [87]	Contrôle	32/92 (35 %)	17/92 (18 %)	40/92 (43 %)
	DDS	3/91 (3 %)	3/91 (3 %)	33/91 (36 %)*

Auteurs [références]	Groupes	Infections	Pneumopathies	Mortalité
<b>Korinek et al. [89] +</b>	Contrôle	49/60 (82 %)	25/60 (42 %)	7/60 (12 %)
	DDS	29/63 (46 %)	15/63 (24 %)	3/63 (5 %)*
<b>Georges et al. [93] +</b>	Contrôle	NC	16/33 (45 %)	5/33 (15 %)
	DDS	NC	4/31 (13 %)	3/31 (10 %)*
<b>Hammond et al. [94] +</b>	Contrôle	11/33 (33 %)	1/33 (3 %)	3/33 (9 %)
	DDS	11/39 (28 %)*	6/39 (15 %)*	5/39 (13 %)*
<b>Quinio et al. [97] +</b>	Contrôle	66/72 (92 %)	37/72 (51 %)	10/72 (14 %)
	DDS	42/76 (55 %)	19/76 (25 %)	13/76 (17 %)*
<b>Abele-Horn et al. [98] +</b>	Contrôle	23/30 (77 %)	14/30 (47 %)	5/30 (17 %)
	DDS	13/58 (22 %)	13/58 (22 %)	11/58 (19 %)
<b>Lingnau et al. [99] +</b>	Contrôle	63/148 (43 %)	67/148 (45 %)	16/148 (11 %)
	DDS 1	38/80 (47 %)*	38/80 (47 %)*	9/80 (11 %)*
	DDS 2	31/82 (38 %)*	32/82 (39 %)*	10/82 (12 %)*
<b>Verwaest et al. [101]</b>	Contrôle	89/185 (48 %)	40/185 (22%)	31/185 (17 %)
	DDS 1	54/193 (28 %)	22/193 (11 %)	34/193 (18 %)*
	DDS 2	94/200 (47 %)*	31/200 (15 %)	31/200 (15 %)*
<b>Sanchez Garcia et al. [102]</b>	Contrôle	64/140 (46 %)	41/140 (29 %)	66/140 (47 %)
	DDS	35/131 (27 %)	15/131 (11 %)	51/131 (39 %)*

Nombre de patients concernés/nombre total de patients par groupes (%)

. NC : résultats non communiqués

. + : étude portant sur des patients polytraumatisés

. \* : différence (Contrôle-DDS) non statistiquement significative

. \*\* : pas d'étude statistique réalisée

. DDS 1, DDS 2 ... : différents protocoles de DDS testés au sein d'une même étude

La première conférence de consensus européenne en réanimation en 1991 portant sur « la décontamination digestive sélective (DDS) chez les malades de réanimation » [114, 115] ainsi que plusieurs revues générales [109, 112, 116-121] et méta-analyses [122-129] portant sur plusieurs milliers de patients ont tenté de dégager des données pour confirmer l'efficacité ou non de la DDS selon les critères choisis, pour en déterminer les risques et les effets indésirables, pour poser les indications de la DDS et définir sa place au sein de la lutte contre les infections nosocomiales.

Les principales méta-analyses [122-129] et un résumé des résultats publiés figurent dans le tableau III. Certaines méta-analyses ont réalisé une analyse par sous-groupes de patients (chirurgical, médical) ou par sous-groupes de techniques de DDS (DDS topique seule, DDS topique associée à une antibiothérapie systémique). Les résultats présentés portent sur l'action de la DDS sur l'incidence des infections respiratoires et sur la mortalité.

Voici les principaux résultats et conclusions contradictoires obtenus.

**Tableau III : Principales méta-analyses sur la DDS : résultats sur les infections respiratoires et la mortalité**

Année	Auteurs [références]	nombre d'études (ét.) : nombre de patients (pat.)	Sous-groupes	Résultats sur les infections respiratoires (OR IC95 %)	Résultats sur la mortalité (OR IC95 %)
1991	Vandenbroucke-Grauls et al. [122]	6 ét. : 998 pat.	Contrôle historique	0,21 (0,15-0,29)	0,91 (0,67-1,23)
		6 ét. : 491 pat	Etudes randomisées	0,12 (0,08-0,19)	0,70 (0,45-1,09)
1992	Liberati et al. [123]	16 ét. : 2507 pat.		NC	0,85 (0,70-1,01)
		9 ét.	DDS topique + IV	NC	0,73 (0,57-0,93)
		7 ét.	DDS topique	NC	1,03 (0,78-1,35)
1993	SDD trialists' collaborative group [124]	22 ét. : 4142 pat.		0,37 (0,31-0,43)	0,90 (0,79-1,04)
		13 ét.	DDS topique + IV	0,33 (0,27-0,40)	0,80 (0,67-0,97)
		9 ét.	DDS topique	0,43 (0,33-0,56)	1,07 (0,86-1,32)
1994	Heyland et al. [125]	24 ét. : 3312 pat.		0,46 (0,39-0,56) *	0,87 (0,79-0,97) *
		14 ét.	DDS topique + IV	0,48 (0,39-0,60) *	0,81 (0,71-0,95) *
		10 ét.	DDS topique	0,43 (0,32-0,59) *	1,00 (0,83-1,19) *
1994	Kollef MH [126]	16 ét. : 2270 pat.		0,145 (0,116-0,174) **	0,019 (-0,016-0,054) **
1995	Hurley JC [127]	26 ét. : 3768 pat.		0,35 (0,30-0,42)	0,86 (0,74-0,99)
1998	D'Amico et al. [128]	16 ét. : 3361 pat.	DDS topique + IV	0,35 (0,29-0,41)	0,80 (0,69-0,93)
		17 ét. : 2366 pat.	DDS topique	0,56 (0,46-0,68)	1,01 (0,84-1,22)
1999	Nathens et al. [129]	11 ét.	<b>Chirurgical</b>	0,19 (0,15-0,26)	0,70 (0,52-0,93)
		5 ét.	.DDS topique + IV	NC	0,60 (0,41-0,88)
		6 ét.	.DDS topique	NC	0,86 (0,51-1,45)
		10 ét.	<b>Médical</b>	0,45 (0,33-0,62)	0,91 (0,71-1,18)
		6 ét.	.DDS topique + IV	NC	0,75 (0,53-1,06)
		4 ét.	.DDS topique	NC	1,14 (0,77-1,68)

OR IC95% : odds ratio (intervalle de confiance à 95 %)

NC : résultats non communiqués + IV : avec antibiothérapie systémique

\* : risque relatif (intervalle de confiance à 95 %)

\*\* : différence de risque (intervalle de confiance à 95 %)

#### **4.1 Réduction de la colonisation**

Dans la plupart des études, la colonisation est définie comme la présence répétée de micro-organismes dans des sites anatomiques sans signes associés d'infection [130].

L'action de la DDS sur la colonisation a été étudiée, selon les hypothèses physiopathologiques décrites précédemment, sur les sites suivants : narines, oropharynx, estomac, urine, selles, voies aériennes proximales et distales et sur les micro-organismes ciblés : BGN, levures ainsi que sur les germes naturellement résistants aux antibiotiques de la DDS (cocci à gram positif, anaérobies) pour détecter d'éventuelles émergences.

L'étude de Ledingham et al. [62], de par l'importance de la taille de l'échantillon étudié (161 patients contrôles, 163 patients traités selon le protocole de Stoutenbeek), constitue une référence pour les résultats de la DDS sur la colonisation :

- . au niveau de l'**oropharynx**, de l'**estomac** et des **voies aériennes proximales** (trachée), la DDS se révèle efficace contre la colonisation par les entérobactéries et les levures.

- . au niveau des voies aériennes distales (bronches), par contre, l'action de la DDS sur la colonisation est beaucoup moins probante, suggérant une probable autre voie de contamination.

- . au niveau des selles, l'effet de la DDS sur la colonisation par les BGN est moins nette, la proportion de patients porteurs restant importante dans les groupes traités ou non.

- . au niveau des urines, la faible proportion d'échantillons positifs dans les deux groupes ne permet pas d'établir un rôle significatif de la DDS sur la colonisation des voies urinaires.

En fait, l'efficacité apparaît maximale aux niveaux des **sites directement décontaminés**.

Il ne peut être exclu que la présence locale des antibiotiques interfère avec les cultures bactériennes, aboutissant à des prélèvements faussement négatifs dans le groupe des patients soumis à la DDS.

Bonten et al., dans une étude bicentrique, confirme la réduction de la colonisation des patients traités par rapport à un groupe témoin de patients parallèlement non traités, ainsi que par rapport à un groupe comparable de patients d'une autre unité où la décontamination n'était pas employée [131]. L'incidence de la colonisation était réduite chez les patients non traités de l'unité où la décontamination était testée, suggérant un effet de **réduction de la transmission croisée** de souches de colonisation entre les malades.

D'autre part, la DDS apparaît effective, comme l'avait suggéré Stoutenbeek dans ces études préliminaires, **après un délai moyen de quatre jours**, justifiant la prescription d'une antibiothérapie systémique dans ces premiers jours [61, 62, 65, 74].

Cette antibiothérapie systémique, généralement par l'emploi de céfotaxime, affecte la flore oropharyngée communautaire (streptocoque alpha-hémolytique, *staphylococcus*, *neisseria*, *haemophilus*, *corynebacterium*) [62, 130].

Si l'activité bactériologique de la DDS sur les **entérobactéries** et les **levures** est logique, compte tenu de la nature des agents anti-microbiens employés, paradoxalement, certaines études ont observé une diminution de la colonisation aux cocci à gram positif [54, 59, 64, 76, 78]. Cependant, la plupart des études rapportent une **augmentation de la**

**colonisation trachéo-bronchique par les CGP** et soulignent l'émergence possible de germes pathogènes comme *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus*, même avec une antibiothérapie systémique associée [69, 81, 84, 97].

Peu d'études se sont intéressées à la **recolonisation après arrêt de la DDS** [97, 132]. Cette recolonisation semble rapide, en quelques jours, avec prédominance de CGP, en particulier, *Staphylococcus aureus* méticilline-résistant. La stérilisation des sites n'est maintenue qu'au prix d'une décontamination continue, ce qui pose le problème de l'arrêt de la DDS : maintien durant la totalité du séjour en réanimation ou durant la seule période de ventilation mécanique ?



## **4.2 Réduction des infections nosocomiales**

### **4.2.1 Infections respiratoires**

Compte tenu de leur fréquence et de leur gravité chez le patient de réanimation généralement ventilé, les infections respiratoires constituent la principale cible de la DDS.

#### **4.2.1.1 Critères et définitions des infections respiratoires**

L'évaluation de l'efficacité de la DDS sur l'incidence des infections respiratoires a été rendue difficile car les **critères de diagnostic des pneumopathies nosocomiales** différaient selon les études, rendant compte de l'absence de standardisation du diagnostic de pneumopathie nosocomiale chez le patient traité par ventilation artificielle [133-136].

. des critères **cliniques** (fièvre, hyperleucocytose, expectorations purulentes...) habituellement pris en compte chez le patient non intubé, manquent de sensibilité et surtout de spécificité pour établir le diagnostic d'infection broncho-pulmonaire chez le patient ventilé [137-140]. De même, les critères **radiologiques** (infiltrats récents sur le cliché de radiographie pulmonaire) sont peu spécifiques d'une infection chez le patient ventilé et traumatisé (atélectasie, contusion pulmonaire, épanchement pleural, œdème pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë ...) [141, 142].

. un diagnostic **bactériologique** peut être retenu, avec isolement d'un germe par une méthode de prélèvement donné.

Cependant, Gastinne et al. ont montré le passage d'antibiotiques de la DDS oropharyngée dans les sécrétions bronchiques proximales et distales, par diffusion autour du ballonnet de la sonde d'intubation [143]. Cette diffusion aboutit à des concentrations

d'aminosides inférieures aux concentrations minimales inhibitrices (CMI) des principaux germes pathogènes, théoriquement insuffisantes pour détruire la flore pathogène, mais suffisantes pour donner des prélèvements faussement négatifs. Ceci pourrait être responsable d'une sous-estimation du taux des pneumopathies chez les patients traités par la DDS, avec des résultats faussement encourageants pour cette technique de prévention.

De telles **concentrations sub-inhibitrices** ont également été décrites au niveau du sang, notamment en cas d'insuffisance rénale [76, 80, 143, 144].

De la même façon, l'antibiothérapie systémique parfois associée, peut diminuer la sensibilité des méthodes diagnostiques basées sur la bactériologie [145, 146].

Ainsi, la valeur des cultures, potentiellement contaminées par des antibiotiques, appliqués localement, absorbés ou excrétés, peut être remise en question, invalidant le critère bactériologique pour l'évaluation de l'efficacité de la DDS [126, 133].

De plus, dans les études sur la DDS et infection pulmonaire, les **techniques de prélèvement** utilisées sont diverses et pas toujours décrites.

La V<sup>e</sup> conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence, en 1990, portant sur le diagnostic des pneumopathies nosocomiales recommandait, en pratique clinique, l'emploi de techniques fibroscopiques avec prélèvements distaux et protégés (brossage bronchique distal protégé à la brosse télescopique de Winberley, double cathéters protégés, lavage broncho-alvéolaire...) avec cultures quantitatives [147]. Une évaluation récente des différentes techniques disponibles pour le diagnostic de pneumopathie associée à la ventilation artificielle confirme l'intérêt de ces procédures [135].

Cependant, des méthodes moins invasives comme la simple aspiration trachéale à l'aveugle, de technicité plus abordable avec un risque iatrogène plus faible, associée à des

prélèvements proximaux non protégés quantitatifs ou non, sont proposées avec, selon leurs auteurs, des résultats satisfaisants [148-151].

Dans le cas particulier des pneumopathies sous DDS, il faut souligner l'importance des techniques de diagnostic qui évitent la contamination oro-pharyngée des prélèvements trachéo-bronchiques. La contamination oro-pharyngée porte autant sur les éventuels germes oro-pharyngés que sur la présence à concentration élevée des antibiotiques déposés localement, qui pourrait interférer sur les cultures.

D'autre part, le taux d'infections du tractus respiratoire chez les patients de groupes contrôles est probablement surestimé dans de nombreuses études du fait de l'importance de la colonisation des voies aériennes chez le patient intubé quand colonisation et infection n'ont pas été distinguées. Il paraît donc préférable de privilégier l'**analyse quantitative des cultures** pour différencier colonisation trachéo-bronchique et infection pulmonaire [152]. La validité des seuils habituellement utilisés pour le diagnostic d'infection respiratoire basse par lavage broncho-alvéolaire ( $\geq 10^4$  UFC.ml<sup>-1</sup>) ou brossage bronchique distal protégé ( $\geq 10^3$  UFC.ml<sup>-1</sup>) n' a pas été démontré chez les patients soumis à la DDS.

Malgré les conférences de consensus ou les recommandations sur la question [135, 147, 153], la définition et le diagnostic des pneumopathies nosocomiales chez le patient ventilé de façon mécanique reste tributaire de critères et de techniques divers et variés. Ce manque de standardisation complique l'interprétation des études basées sur la présence ou non de ces infections nosocomiales, comme les études d'efficacité de la DDS.

#### 4.2.1.2 DDS et infections respiratoires

Dans les conditions décrites précédemment, la plupart des études et des méta-analyses réalisées chez les patients soumis à la ventilation mécanique observent une réduction significative des pneumopathies nosocomiales de l'ordre de 40 à 80 %. La diminution de ces infections semble surtout être le fait de l'efficacité de la DDS sur les infections à BGN (à l'exception d'*Haemophilus*).

L'association d'une antibiothérapie systémique, les premiers jours d'hospitalisation, permet d'agir sur les infections précoces provoquées par la flore communautaire, en élargissant le spectre au staphylocoque doré, au pneumocoque et à *Haemophilus*.

Parmi les études qui ne retrouvent pas un effet favorable de la DDS sur le taux d'infections respiratoires, il est intéressant de noter que celles de Gastinne et al. [83] ou de Brun-Buisson [63] n'utilisaient pas d'antibiothérapie systémique, et celle de Lingnau et al. [99] utilisait, à la place du céfotaxime, une fluoroquinolone, la ciprofloxacine, non active sur *Streptococcus pneumoniae*, qui demeure pourtant un important MPP responsable d'infections respiratoires endogènes précoces, chez des patients antérieurement non infectés, comme les polytraumatisés [43]. Dans les études de Hammond et al. [84, 88, 94] ou Ferrer et al. [92], les deux groupes de patients, contrôle et traité par DDS, recevaient, pendant 3 ou 4 jours, une antibiothérapie systémique par céfotaxime : cet antibiotique contribuait certainement à une diminution des infections endogènes primaires dans les deux groupes de patients, réduisant la possibilité de mettre en évidence un effet favorable de la DDS dans le groupe traité. (D'un autre côté, on peut également conclure, d'après ces mêmes études, que la DDS se révèle incapable de prévenir les infections respiratoires endogènes secondaires dans le groupe traité.)

Dans les autres causes d'échecs de la DDS sur les infections respiratoires, il faut souligner la présence, dans l'USI, à l'état endémique, de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, non sensible aux antibiotiques locaux ou systémiques de la DDS [83, 84, 92, 95, 101].

Si l'efficacité de la DDS sur l'incidence des infections pulmonaires semble acquise, malgré les réserves émises plus haut, les résultats obtenus pour les autres IN sont nettement moins probants. Le concept, selon lequel l'éradication des foyers bactériens pathogènes de la sphère digestive limiterait le développement d'infections à distance par translocation bactérienne, n'a pas été prouvé par suffisamment d'études pour être communément admis.

#### **4.2.2 Infections urinaires**

La DDS, en théorie, pourrait diminuer l'incidence des infections urinaires en agissant sur la colonisation périnéale par décontamination des selles et en limitant le passage systémique des bactéries par translocation.

Certains antibiotiques utilisés dans la DDS, notamment les fluoroquinolones, étant éliminés dans les urines, il est probable que cela puisse expliquer, au moins partiellement, l'efficacité de la DDS dans la prévention des infections urinaires, en négativant les cultures urinaires et par une action à visée urinaire plutôt que par une action sur la flore digestive [81, 154].

D'autre part, il est probable que l'emploi d'une antibiothérapie systémique par du céfotaxime aboutisse, de par les concentrations urinaires atteintes, aux mêmes conséquences [85].

A l'exception de certaines études [54, 57, 62, 64, 77, 89], les effets de la DDS sur les infections du tractus urinaire sont peu convaincants sans diminution significative du nombre d'infection urinaire dans les groupes traités par la DDS.

#### **4.2.3 Bactériémies**

L'étude princeps de Stoutenbeek et al. [54] , non randomisée, avec groupe contrôle historique, rapportait une diminution des bactériémies à BGN et à CGP. Quelques études ultérieures ont observé une diminution significative des bactériémies ou des infections sur cathéters [61, 64, 76, 82, 86]. De même, l'étude de Cerra et al., réalisée en double aveugle, où la décontamination était limitée à l'estomac, confirmait également cette action favorable de la DDS [81]. Ceci pourrait confirmer le rôle des translocations bactériennes à point de départ digestif dans la pathogénie des bactériémies chez le patient de réanimation. Cependant, la majorité des études n'ont pas confirmé ces résultats. Rappelons la possibilité d'interférence des concentrations sub-inhibitrices d'antibiotiques relevées au niveau du sang sur les cultures de bactériémies [76, 80, 143, 144]. Rares sont les études qui précisent la surveillance des taux sériques des antibiotiques de la DDS, ou les conditions de traitement des prélèvements d'hémocultures (dilution, emploi de résines, neutralisation des antibiotiques).

#### **4.2.4 Infections de plaies**

L'étude princeps de Stoutenbeek et al. notait une diminution des infections de plaies chez le polytraumatisé [54]. Cependant, aucun autre travail, réalisé en double aveugle, n'a confirmé ces résultats : l'infection des plaies consécutives à un accident sur la voie publique, où la colonisation s'effectue au moment de l'accident ou de manière exogène plus tard, ne

peut être prévenue par la DDS. La précocité et la qualité des soins locaux constituent un meilleur moyen de prévention.

Tetteroo et al. retrouvait également une diminution des infections de plaies pour les plaies postopératoires en chirurgie œsophagienne, à condition de débiter la DDS trois jours avant la chirurgie pour la poursuivre au moins dix jours en postopératoire [71]. L'antibioprophylaxie per-opératoire semble beaucoup plus pratique et moins onéreuse.

### **4.3 DDS et durée de ventilation, de séjour**

Il est actuellement admis que la survenue d'une pneumopathie nosocomiale, chez le patient ventilé, allonge la durée de la ventilation artificielle et la durée du séjour en réanimation [140]. Par contre, les effets de la DDS sur ces durées n'ont pas toujours été étudiés avec suffisamment de précision, ces durées étant censurées ou non par un décès selon les différentes études. Par ailleurs, les valeurs de durée de séjour sont souvent exprimées en moyenne, alors que la durée de séjour n'a pas une distribution normale, et les comparaisons devraient faire appel à des tests non paramétriques.

Dans l'étude multicentrique de Gastinne [83], où la durée de la ventilation artificielle a été étudiée comme une variable censurée par le décès, il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes. Peu d'études notent une diminution significative de la durée de séjour [81].

Le bénéfice escompté, compte tenu de l'impact de la DDS sur l'incidence des pneumopathies, pour la réduction des durées de ventilation et de séjour en réanimation, n'est donc pas actuellement établi.



#### **4.4 DDS et coût**

En terme de politique de santé, le coût induit par une technique de prévention, telle que la DDS, se doit d'être comparé aux bénéfices économiques escomptés par l'utilisation de cette technique [155].

. Les **bénéfices économiques escomptés** comportent :

. la réduction des frais quotidiens de fonctionnement de l'unité de soins (prix de journée de réanimation), par une diminution de la durée de séjour dans le service,

. la réduction de la mise en œuvre du diagnostic et du traitement (antibiotiques entre autres) engendrée par la diminution des infections nosocomiales attendue par la DDS.

En pratique, les coûts attribués aux infections nosocomiales sont généralement estimés par la prolongation de la durée de séjour dans l'unité de soins, la durée de la ventilation mécanique pour les infections broncho-pulmonaires, le coût du traitement antibiotique nécessaire.

Nous avons vu précédemment ( Cf. 4.3) l'impact modeste de la DDS sur les durées de séjour et de ventilation mécanique.

Une réduction significative du coût du traitement antibiotique systémique nécessaire pour le traitement des infections nosocomiales a été noté dans plusieurs études [82, 89, 45, 102, 156].

. Les **coûts induits par la DDS** sont difficiles à comparer d'une étude à l'autre, du fait de la diversité des protocoles utilisés, de la disponibilité des formes pharmaceutiques et de la disparité des prix des antibiotiques selon les structures hospitalières ou les pays. Ainsi, pour le

protocole de DDS « classique » (400 mg de polymyxine E, 320 mg de tobramycine, 2 g d'amphotéricine B), le coût des antibiotiques topiques varie de 20 à 2000 \$ par patient et par jour de traitement [45, 83, 84, 89, 119, 157].

Une autre approche possible d'estimation des coûts est d'évaluer le rapport coût-efficacité du traitement par DDS par le calcul (complexe) des coûts des soins intensifs par survivant [158]. Ainsi, deux études ont pu montrer un coût par survivant moindre dans le groupe soumis à une DDS par rapport au groupe contrôle : 18.422 \$ contre 24.644 \$ dans l'étude de Rocha et al. [45], 29.291 \$ contre 33.531 dans l'étude de Korinek et al. [89].

En définitive, en comparant bénéfices économiques escomptés et coûts induits par la DDS, aucune étude ou méta-analyse n'a pu démontrer que l'éventuel économie réalisée en antibiotiques curatifs puisse réduire le déficit engendré par l'utilisation de la DDS.

#### **4.5 DDS et mortalité**

De prime abord, la mortalité pourrait apparaître, comme un critère objectif et sans ambiguïté pour juger de l'efficacité de la DDS au sein d'une population de patients soumis au risque d'infection nosocomiale.

Cependant, un tri, telle qu'une stratification selon l'indice de gravité de type IGS ou SAPS ou APACHE, parmi ces patients, s'avère nécessaire pour éliminer des conclusions, les patients dont le décès est en rapport avec un pronostic défavorable ou un terrain sous jacent médiocre plutôt qu'avec l'infection [74, 159-162]. Ainsi, Gross et al., dans une étude cas-témoin, mettait en évidence le fait que les infections nosocomiales n'influençaient le taux de survie que chez les patients de réanimation ne présentant pas, par ailleurs, un état de phase terminale [163].

Inversement, des patients de réanimation présentant une pathologie de sévérité modérée et à faible risque de mortalité ont une probabilité faible de développer une IN, et encore plus faible d'en décéder [7, 161, 164]. Or, l'inclusion dans les protocoles d'études sur la DDS de tels patients peut rendre difficile la mise en évidence d'un impact de la DDS sur la mortalité. Ainsi, dans un travail sur les résultats de la méta-analyse du « groupe de travail sur les essais de DDS » [124], Sun et al. démontrait que la mise en évidence d'une réduction de la mortalité par la DDS était liée, selon une relation non linéaire, au risque de mortalité des patients à leur admission dans l'USI : l'efficacité de la DDS sur la mortalité était meilleure chez les patients à haut risque de mortalité [165].

D'où l'importance, avant de pouvoir juger de résultats de mortalité et DDS, de définir, les risques de base de la population étudiée, par l'emploi de méthodes de discrimination évaluant la gravité initiale des patients tels que le SAPS (IGS) [166], l'APACHE [167], le MPM [168].

En secteur de réanimation, la mortalité chez les patients ventilés atteint d'une pneumopathie est élevée. Cependant, tout les décès chez ces patients ne sont pas directement attribuables à l'infection. L'infection contribue probablement à la mortalité, indépendamment d'autres facteurs associés à la mortalité (gravité de la pathologie sous jacente, terrain, durée de ventilation, germe en cause) [162, 169-173]. Selon l'étude de Fagon et al. [140, 174] sur population cas-témoins appariés, la mortalité globale attribuable aux pneumopathies, tous germes confondus, était de 27 %, ce qui rejoint les estimations de Leu et al. [173] qui rend les pneumopathies responsables d'un tiers des décès.

Malgré les résultats optimistes d'une étude par l'équipe promotrice de la DDS [57], montrant l'absence de décès de cause infectieuse chez les patients traités par DDS avec antibiothérapie parentérale associée, l'analyse des études et méta-analyses ultérieures est nettement moins convaincante sur l'effet de la DDS sur la mortalité [122, 123].

Quatre études ont examiné séparément les décès en relation avec une infection, avec pour résultat, une diminution significative dans le groupe recevant une antibioprofylaxie topique [59, 61, 64, 70]. Cependant, ces travaux n'étaient pas réalisés en double aveugle et ne précisaient pas les critères de définition de « décès en relation avec une infection ».

Le tableau III, résumé des méta-analyses sur la DDS, permet de comparer les résultats sur les infections respiratoires et les résultats sur la mortalité : il existe une efficacité manifeste de la DDS sur la réduction du taux d'infections respiratoires (odds ratio très nettement inférieur à un, avec un intervalle de confiance à 95 % (IC95%) ne chevauchant pas la valeur de un) sans que cela se traduise par une réduction aussi nette de la mortalité (odds ratio plus élevé, proche de un, avec un IC95% comportant fréquemment la valeur de un).

En fait, on ne peut probablement pas espérer diminuer fortement la mortalité par l'action de la DDS sur les infections (pulmonaires) car le taux de mortalité imputable aux pneumopathies n'est qu'une fraction limitée de la mortalité globale des patients de réanimation [125], « la plupart des patients décédant avec une infection, mais pas de leur infection » [124].

De plus, les problèmes inhérents au diagnostic clinique et/ou bactériologique des pneumopathies complique l'interprétation des données concernant la mortalité liée aux infections pulmonaires. La prévalence des infections respiratoires dans les groupes contrôles ainsi que leur réduction dans les groupes testés peuvent avoir été grossièrement surestimées dans de nombreuses études du fait du manque de spécificité des critères de diagnostic : la prévention d'une simple colonisation des voies aériennes supérieures ou d'une banale trachéo-bronchite ne résultera probablement pas en une diminution appréciable de la mortalité [175].

Dans certains groupes de patients, une diminution de la mortalité a été rapportée : **les grands brûlés** [86], **les polytraumatisés** [62], avec certains sous groupes de patients comme ceux restants plus de sept jours en secteur de réanimation ou dont l'index de gravité simplifié (IGS) ou le score APACHE est compris entre 11 et 20 (**gravité faible à moyenne**) [45, 68, 74], **les patients de réanimation chirurgicale** [61, 64], contrairement aux patients de réanimation médicale où une étude en double aveugle [83] ainsi que des revues systématiques de la littérature [129, 176] n'ont pas montré de diminution significative de la mortalité.

La méta-analyse de Liberati et al. [123], incluant 2711 patients sur 12 études de 1984 à 1991, notait une réduction significative de la mortalité de 24 % chez les patients traités par DDS, mais uniquement dans le sous-groupe des **patients bénéficiant d'une antibiothérapie**

**systémique** initiale. La méta-analyse de D'Amico et al. [128], portant sur 16 études (3361 patients) appliquant le protocole antibiotique topique et systémique, arrive aux mêmes conclusions avec une réduction de la mortalité de 20 %, avec des résultats plus probants parmi les études en double aveugle (odds ratio : 0,63 (IC95% : 0,48 à 0,83)) que parmi les autres études (odds ratio : 0,90 (IC95% : 0,74 à 1,08)).

Les autres études et méta-analyses ont montré l'absence d'effets sur la mortalité de la décontamination par les antibiotiques topiques utilisés seuls *versus* placebo (odds ratio : 1,01 (IC95% : 0,84 à 1,22)) [128]. Ce constat se vérifie pour chacune des trois principales catégories de patients admis en réanimation (médicaux, chirurgicaux, traumatisés) [129].

Par contre, la DDS associée à une antibiothérapie systémique, au moins initialement, a peut-être un effet sur la mortalité, chez les patients chirurgicaux à faible risque de mortalité selon le score APACHE II et dans la population globale des traumatisés [62, 68, 74, 77, 128, 129]. La prévention de l'infection par **la DDS affecterait ainsi la survie de patients donc le pronostic à l'admission serait bon, en l'absence de survenue de complications infectieuses.**

L'analyse des études comparant DDS avec antibiothérapie systémique *versus* antibiothérapie systémique seule sur la mortalité montre une similitude entre les traitements à visée préventive (odds ratio : 0,98 (IC95% : 0,73 à 1,32)) [99].

Ces résultats suggèrent que l'effet sur la mortalité ne serait lié qu'à l'adjonction d'une antibiothérapie systémique, qui aurait peut-être le même effet administrée isolément. L'efficacité de la DDS aux trois composantes antibiotiques (oro-pharyngée, digestive,

systemique) dans certaines populations de patients de réanimation (traumatisés, troubles de conscience ou de déglutition) où les infections précoces sont fréquentes ne fait que renforcer la vraisemblance de cette hypothèse.

En définitive, la réduction de la mortalité par la DDS, si elle existe, semble modeste, mais peut être suffisante pour devoir être considérée sous l'angle de la Santé Publique, vu l'effectif important des patients traités en réanimation. Libérati et al., ainsi que le « groupe de travail sur les essais de DDS », dans leurs méta-analyses [123, 124], estime que, du fait de la faiblesse du lien entre infection respiratoire et mortalité, l'échantillon, dont la puissance statistique suffisante pour détecter une réduction de la mortalité, de 10 % à 20 %, en supposant un taux de mortalité par infection pulmonaire de l'ordre de 30 % dans l'USI, devrait inclure 2000 à 3000 sujets. A ce jour, aucun essai n'a été réalisé sur un tel échantillon : seule une étude multicentrique, portant sur une population homogène de patients, selon un protocole uniforme, pourrait répondre à cet objectif.

#### **4.6 DDS et résistance bactérienne**

L'utilisation systématique et prolongée d'antibiotiques, à visée prophylactique, que ce soit par voie locale ou par voie parentérale, dans un service exposé, comme une USI, entraîne, à plus ou moins long terme, une modification de l'écologie bactérienne [162].

Ainsi, sur un plan au moins théorique, la DDS pourrait sélectionner des germes (BGN) **intrinsèquement résistants aux antibiotiques** employés ou secondairement résistants par **l'acquisition de résistances** au décours du traitement. De même, la DDS peut favoriser **l'émergence de souches bactériennes non incluses dans le spectre des antibiotiques** utilisés, notamment des CGP, sous l'effet de la pression de sélection imposée par l'antibioprophylaxie de la DDS. Sur un plus long terme, l'emploi de la DDS pourrait **modifier l'écologie bactérienne** du service de réanimation, par transmission croisée des germes résistants sélectionnés aux autres patients du service [177-181].

Dans les faits, peu d'études se sont intéressées à l'émergence de caractères de résistance bactérienne, qu'ils soient intrinsèques ou acquis [62, 77, 132, 182-185]. L'équipe promotrice de la technique DDS ne notait pas, après un suivi de neuf ans, d'augmentation de l'incidence des micro-organismes résistants dans l'USI [55, 186, 187]. L'association antibiotique synergique de la DDS (en règle générale polymyxine E, tobramycine, céfotaxime) permet de réduire le pourcentage de souches bactériennes résistantes à la fois à ces deux ou trois antibiotiques. De plus, l'isolement de souches bactériennes résistantes au niveau des sites anatomiques comme la sphère oro-pharyngée, ne conduit pas forcément à une infection à ces germes.



Selon les partisans de la DDS, on ne peut nier le risque d'émergence de résistance bactérienne des MPP par une utilisation classique et parentérale des antibiotiques avec obtention de concentrations sub-inhibitrices au niveau du tractus digestif ou de l'oropharynx sur une population bactérienne dense en MPP. Mais la DDS, combinant des antibiotiques systémiques sur un court terme et, à plus long terme, des antibiotiques non résorbables à très forte concentration sur les muqueuses oro-pharyngée et digestive élimine fortement la population en MPP, réduisant le risque de sélection de souches résistantes [57, 102].

Deux études [184, 188] se sont intéressées à l'émergence de souches bactériennes résistantes dans l'unité de soins après arrêt de la DDS et n'ont pas pu mettre en évidence de tels effets.

Certaines équipes [68, 74, 132, 164, 180, 183, 189] ont rapporté des résistances acquises en cours de DDS avec la survenue d'épidémies localisées dans leur unité de soins d'infections à bactéries résistantes (*Pseudomonas aeruginosa* résistante à la Tobramycine et autres aminosides, BGN résistants aux céphalosporines ou aux polypeptides) nécessitant un renforcement des mesures d'hygiène.

En fait, il est difficile d'établir l'absence d'évolution des caractères de résistance aux antibiotiques par l'emploi de la DDS sur des études portant sur des durées d'utilisation d'au plus quelques années [177]. L'exemple de *Streptococcus pneumoniae* devenu désormais assez fréquemment résistant à la pénicilline, pour poser de réels problèmes cliniques, au bout de plusieurs décennies d'utilisation des bêta-lactamines, montre la prudence à conserver vis à vis de ces résultats à courts ou moyen termes [190].

Par contre, l'émergence dans la flore de colonisation de souches bactériennes non incluses dans le spectre des antibiotiques utilisés est plus fréquemment décrite pour les CGP (*Staphylococcus aureus* ou *Staphylococcus* à coagulase négative résistant à la méticilline, entérocoques) [23, 69, 81, 84, 94, 97, 102, 132, 180, 185, 188, 189, 191, 192].

Ainsi, Lingnau et al., dans une étude de cinq ans sur l'écologie bactérienne d'une réanimation chirurgicale, au décours d'une DDS avec emploi de ciprofloxacine, constatait une augmentation de l'isolement des souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline de 17 à 81 %, et des souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la ciprofloxacine de 33 à 80 % [185].

En conséquence, une recrudescence des pneumopathies à *Staphylococcus aureus* ou *Enterococcus faecalis* a pu être rapportée chez des patients ventilés soumis à une DDS [83, 89, 101, 179, 182, 188].

D'autres auteurs, s'ils notaient une nette augmentation de la colonisation des sites respiratoires par des CGP (en général de faible potentiel pathogène : staphylocoques à coagulase négative, streptocoque de divers groupes ...), montraient que cela ne coïncidait pas nécessairement avec une plus grande fréquence des infections pulmonaires à ces germes [132, 193].

Dans sa conception même, la DDS connaît certaines limites inhérentes aux antibiotiques classiquement employés et aux sites d'applications utilisés : d'une part, les CGP et particulièrement *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SAMR) sont intrinsèquement résistants aux antibiotiques de la DDS [191], et d'autre part, les infections exogènes, c'est-à-dire non supportées par une colonisation préalable des sites oropharyngé et/ou gastro-intestinal, ne peuvent être prévenues par la DDS [158, 194]. En conséquence, la

DDS n'est pas forcément la cause de survenue d'épidémie à SAMR et d'origine exogène dans une USI donnée, mais peut mettre au premier plan une telle écologie bactérienne préexistante. Ainsi, parmi les études sur la DDS, qui se sont révélées négatives au niveau de la modification des taux d'infections nosocomiales, on relève un grand nombre d'infections à SAMR et/ou de nature exogène [ 83, 84, 92, 99, 195].

Selon Kaufhold et al., dans une USI où le SAMR était devenu endémique, la plupart des patients bénéficiant de la DDS, pour un séjour supérieur à deux semaines, ont été colonisés et ont présenté au moins un épisode de septicémie à SAMR. Les infections à SAMR ont commencé à décliner seulement après le retrait de la DDS, après échec des mesures traditionnelles de contrôle de l'infection (renforcement des mesures d'hygiène (lavage des mains), éviction du personnel soignant porteur au niveau nasal, isolement des patients colonisés et infectés, fermeture temporaire du service) [191].

L'indication de la DDS dans une USI donnée dépend donc de l'écologie préexistante, et ne saurait être conseillée dans un service où le SAMR est régulièrement isolé ou sévit à l'état endémique [196, 197].

La DDS nécessite une surveillance régulière de l'écologie bactérienne hospitalière pour détecter l'émergence de souches bactériennes multi-résistantes ou issues d'une contamination exogène, en effectuant, par exemple, des prélèvements systématiques et répétés de l'oropharynx, des bronches ou du tube digestif chez les patients traités par la DDS ainsi que chez les autres patients du service [40].

#### **4.7 Indications de la DDS**

La première conférence de consensus européenne en réanimation en 1991 [114, 115] n'a pas retenu d'indication formelle à la DDS. Elle ne peut prétendre remplacer en aucun cas les mesures d'hygiène habituelles en USI. Compte tenu des effets indésirables potentiels sur l'écologie bactérienne, elle ne doit pas être administrée de manière systématique à tout patient admis dans le service de réanimation, ni même pour le sous-groupe des malades sous ventilation mécanique.

Ce sont les patients amenés à séjourner au moins une semaine en réanimation (temps de décontamination des muqueuses par la DDS), patients antérieurement sains, indemnes de toute colonisation ou d'infection avant leur admission, présentant une pathologie aiguë, de sévérité modérée à majeure, au pronostic à priori non fatal, en l'absence de complications infectieuses (nécessitant donc la mise en œuvre des moyens pour éviter une IN potentiellement mortelle), qui paraissent les plus aptes à tirer bénéfice de la DDS.

Compte-tenu de ces considérations, les **polytraumatisés** [197] semblent représenter une population de choix, et de fait, constituent la population la plus étudiée depuis l'introduction de la DDS par Stoutenbeek qui portait sur ce type de patient [54].

Les **brûlés** constituent un type particulier de traumatisés avec perte des moyens de défense cutanéomuqueux où l'infection est souvent associée à un risque accru de décès [198]. Une seule étude rétrospective [86] portant sur un nombre limité de patients a donné des résultats prometteurs, qui nécessitent d'autres études prospectives dans cette population de patients.

La **prévention des infections postopératoires** dans certains types de chirurgie pourrait constituer un autre domaine d'application de la DDS. Les greffes de foie [73, 90, 96, 113], la chirurgie aortique supra cœliaque [53, 199] et la chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle [67, 75, 80] sont des situations où la translocation bactérienne est intense, lors de la phase d'ischémie tissulaire intestinale. Dans la chirurgie néoplasique oesophagienne et gastrique [71, 72, 100, 200], les pneumopathies sont particulièrement fréquentes chez des patients à l'état général souvent altéré et où la période postopératoire précoce est marquée, du fait de l'incision thoraco-abdominale, par un syndrome restrictif respiratoire avec atélectasies. Cette chirurgie entraîne des modifications, au moins transitoires, des mécanismes de déglutition favorisant la survenue de régurgitations digestives. Une décontamination locale oro-pharyngée pourrait prévenir ces pneumopathies, à condition de débiter la DDS un à trois jours avant l'intervention (ce qui permet d'éviter d'associer l'antibiothérapie systémique nécessaire dans la DDS classique).

L'indication de la DDS dans la prévention des infections postopératoires repose seulement sur quelques essais cliniques pour chaque type d'intervention chirurgicale et nécessite, pour une utilisation en routine, des études complémentaires et plus nombreuses sur les mêmes groupes de patients [129].

**Contrôle des IN épidémiques** : La décontamination intestinale a été proposée pour contrôler des épidémies à entérobactéries multi-résistantes issues de la colonisation intestinale. La DDS a été utilisé pour éradiquer avec succès une épidémie liée à un germe hospitalier multi-résistant (*Klebsiella* productrice de bêtalactamases à spectre élargi) dans un service de réanimation médicale en traitant tous les patients entrants [63, 201]. Le protocole utilisait une DDS uniquement digestive à base de colistine, de néomycine et d'acide nalidixique. Dans cette étude, les auteurs constataient, en outre, une diminution de la colonisation croisée chez les patients non traités. La DDS s'accompagnait d'un renforcement

des mesures d'hygiène (lavage de mains, port de gants, isolements des patients). Une autre étude visant également *Klebsiella* multi-résistant avec une DDS (colistine, tobramycine) rapportait les mêmes résultats sur l'épidémie, tout en notant une augmentation de la colonisation digestive à CGP (*Enterococcus*) [202]. Par contre, une autre équipe a utilisé sans succès une DDS à base d'érythromycine et de colistine sur une épidémie à *Acinetobacter baumannii* [105]. En l'absence d'autres études sur ce sujet, la conférence de consensus européenne en réanimation [114, 115] ne recommandait pas l'utilisation de la DDS lors de la survenue d'une épidémie.

#### 4.8 En résumé ...

En dépit de quelques variantes dans les résultats des diverses études, méta-analyses et conférence de consensus, les conclusions de celles-ci ne permettent pas d'affirmer l'efficacité de la méthode de décontamination digestive sélective et ne recommande donc pas son utilisation en routine systématique en USI [114, 121, 125, 126, 175, 203-205] :

- . en raison de l'absence de démonstration d'une réduction de la mortalité ou de la durée de séjour des patients traités sur l'ensemble des populations analysées,

- . en raison des effets sur l'écologie bactérienne mal appréhendés, notamment lors d'une utilisation systématique et prolongée de la décontamination,

- . car la confirmation d'un rapport bénéfice/risque ou coût/efficacité favorable n'a pas été démontrée,

- . car la nature des antibiotiques locaux, la nécessité d'une antibiothérapie systémique, la nature des sites anatomiques à traiter pour une utilisation optimale de la DDS restent à définir,

- . malgré une prévention de la survenue de la colonisation des voies aériennes supérieures et une réduction apparemment importante de la fréquence des infections respiratoires cliniquement diagnostiquées,

- . car l'intérêt de la DDS reste douteux quand elle est appliquée aux groupes hétérogènes de patients de réanimation, le profil de la population de patients de réanimation la plus apte à tirer profit de la DDS restant à préciser,

- . car le bénéfice éventuel dans certaines sous-populations de patients telles les polytraumatisés ou la chirurgie à haut risque infectieux, reste à démontrer, notamment en terme de mortalité.

Le seul réel consensus dans les différents travaux semble être la nécessité de réaliser des études complémentaires pour chacun des différents points précédemment cités, afin de préciser le rôle que doit jouer la DDS dans la prévention ou le traitement des infections nosocomiales [117, 121, 175, 206].



## **PATIENTS ET MÉTHODES**

## **1 - Buts de l'étude**

L'étude a pour but d'évaluer l'intérêt de la DDS chez les patients polytraumatisés.

. L'objectif principal de ce travail est l'étude de l'impact de la DDS sur l'incidence des infections nosocomiales (pneumopathie, trachéo-bronchopathie, bactériémie, infection sur cathéter, infection urinaire, plaie infectée)

. Les objectifs secondaires de ce travail sont l'étude de :

. la modification ou la sélection de la flore bactérienne responsable de colonisation ou d'infection avec émergence éventuelle de souches résistantes,

. la réduction éventuelle de la durée d'hospitalisation, de la durée de ventilation artificielle, l'utilisation et le coût en antibiotiques et le coût hospitalier,

. la mortalité globale et la mortalité liée à l'infection durant le séjour en réanimation.

## **2 - Patients**

Tout les patients reçus au service de réanimation chirurgicale répondant aux critères d'inclusion et ne présentant aucun des critères d'exclusion définis plus loin, étaient admis dans le protocole d'étude. Ce protocole a été approuvé par le comité d'éthique du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.

### **2.1 Critères d'inclusion :**

- . patient admis en réanimation chirurgicale pour poly- ou neuro- traumatisme
- . nécessité d'une ventilation mécanique dès l'admission ou dans les 24 heures
- . durée probable de ventilation mécanique de plus de quatre jours
- . patient âgé de plus de 16 ans
- . consentement éclairé et écrit de la famille du patient

## **2.2 Critères d'exclusion :**

- . patient transféré en réanimation chirurgicale et ayant préalablement séjourné plus de 24 heures dans un autre service hospitalier
- . patient ayant bénéficié d'une antibiothérapie depuis plus de 24 heures avant inclusion
- . grossesse
- . allergie à l'un des composants du protocole

## **2.3 Critères de sortie du protocole :**

- . durée de ventilation inférieure à 48 heures
- . durée d'application du protocole DDS inférieure à trois jours
- . durée d'hospitalisation en réanimation chirurgicale inférieure à trois jours

## **3 - Méthodologie**

Il s'agit d'une étude prospective, en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo.

### **3.1. Randomisation**

Dès l'admission dans le service de réanimation, les patients étaient randomisés en deux groupes, par tirage au sort au moyen de d'enveloppes scellées, équilibrées par groupe de huit : (quatre contenant l'inscription VERUM, quatre contenant l'inscription PLACEBO). Après le huitième tirage au sort, les enveloppes étaient refermées et réutilisées pour les randomisations suivantes. au niveau de la pharmacie centrale de l'hôpital. Le tirage au sort était effectué à la pharmacie centrale de l'hôpital.

### **3.2. Protocole de décontamination digestive sélective**

Après randomisation, les patients inclus étaient divisés en deux groupes :

a) Groupe décontaminé : DDS+

La DDS était appliquée pendant toute la période de ventilation mécanique et jusqu'à 24 heures après extubation :

. une antibiothérapie par voie systémique par céfotaxime ( $50 \text{ à } 100 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) était administrée, en quatre prises quotidiennes, pendant les quatre premiers jours.

. au niveau de la gorge, après soins buccaux à la chlorhexidine (et brossage des dents lors des premiers soins du matin), une application d'Orabase<sup>®</sup> (gel de carboxyméthylcellulose) mélangée à 2 % de polymyxine E, tobramycine, amphotéricine B était pratiquée toutes les six heures, au niveau de la face interne de chaque joue.

. au niveau du nez, après soins à la chlorhexidine au coton-tige, une application d'Orabase<sup>®</sup> mélangée à 2 % de polymyxine E, tobramycine, amphotéricine B était pratiquée toutes les six heures, au niveau des deux narines.

. au niveau du tube digestif, par voie per os ou par sonde gastrique, une suspension à préparer contenant 500 mg d'amphotéricine B, 100 mg de polymyxine E, 75 mg de tobramycine et 10 ml de sérum physiologique (NaCl isotonique) était administrée toutes les six heures.

Un intervalle minimum d'une heure était imposé entre l'administration de la solution de DDS et celle de sucralfate. Il n'y a pas eu d'interruption de l'alimentation entérale avec la DDS.

. un lavement rectal était effectué tous les deux jours, en l'absence de selles, avec une solution à préparer contenant 250 mg d'amphotéricine B, 50 mg de polymyxine E, 40 mg de tobramycine dans 200 ml de sérum physiologique (NaCl isotonique).

b) Groupe contrôle : DDS-

Ce groupe recevait le même traitement local (application d'Orabase<sup>®</sup>, suspension, lavement) sans antibiotiques, ainsi qu'une administration parentérale placebo, ne contenant pas de céfotaxime, quatre fois par jour, pendant les quatre premiers jours.

Les différentes préparations (gel d'Orabase<sup>®</sup>, suspension à reconstituer, solution de lavement à reconstituer, flacon injectable pour perfusion) étaient réalisées, conditionnées et distribuées par le service de pharmacie centrale de l'hôpital, sous des aspects identiques dans les deux groupes.

Dans les deux groupes, un traitement antibiotique était instauré en présence d'infections, ou si le médecin responsable du patient le jugeait nécessaire. Les infections documentées étaient traitées par antibiotiques adaptés en fonction de l'antibiogramme.

Tous les patients recevaient une prophylaxie anti-ulcéreuse, par sucralfate si l'administration entérale était possible, par antagonistes histaminiques anti-H2 intraveineux dans les autres cas.

Tous les autres traitements étaient administrés selon les mêmes modalités dans les deux groupes.

L'alimentation entérale était débutée à la 48<sup>e</sup> heure ou après reprise d'un transit digestif en cas de laparotomie.

Outre l'intubation (oro- ou naso- trachéale) ou la trachéotomie, tous les patients étaient porteurs d'une sonde naso-gastrique, d'une voie veineuse centrale (jugulaire interne, sous-clavière ou fémorale), d'un cathétérisme artériel (radial ou fémoral) et d'un sondage urinaire.

### **3.3. Recueil des données**

Les données concernant chaque patient étaient relevées à différentes périodes du séjour en réanimation (à l'admission, au cours du séjour, à la sortie) et intégrées, pour exploitation ultérieure, à une base de données. Un exemple de formulaire de saisie de cette base de données pour un patient figure en ANNEXES.

#### **3.3.1. Evaluation initiale du patient :**

Les paramètres suivants étaient relevés à l'admission du patient en unité de réanimation :

.âge, sexe

.terrain (facteurs de risques) : tabagisme (plus de 20 cigarettes/jour), broncho-pneumopathie chronique obstructive, éthyliste chronique, obésité (plus de 20% par rapport au poids idéal selon la formule de Lorentz), diabète, immunodépression

Formule de Lorentz : Poids idéal (kg) = Taille (cm) – 100 – K x (Taille-150)

K= 0,25 pour l'homme      K= 0,40 pour la femme

.bilan lésionnel :

. indices de gravité : . Indice de gravité simplifié (IGS II ou SAPS II) [166]

. Injury severity score (ISS) [207]

. localisation des lésions : crâne (œdème cérébral, contusion cérébrale, hématome intra, extra ou sous-dural), brèche ostéo-durale, thorax (contusion pulmonaire, atélectasie, épanchement intra-thoracique), abdomen, rachis (atteinte neurologique), membres.

### **3.3.2. Suivi du patient au cours du séjour :**

. infections : tout les patients du service étaient examinés, au moins une fois par jour, à la recherche de signes cliniques d'infection. Les examens biologiques, hématologiques, radiologiques (cliché radiographique pulmonaire de face) étaient également réalisés quotidiennement, ou plus fréquemment si l'état clinique le nécessitait. Ces dispositions ne différaient, en fait, en rien par rapport à la prise en charge habituelle des patients dans le service. (Cf. 3.4. Complications infectieuses)

En outre, les paramètres suivants étaient relevés au cours du séjour :

. ventilation assistée : motif (neurosédation, atteinte pulmonaire, post-opératoire), durée, type d'intubation (oro- ou naso- trachéale), trachéotomie, FiO2 maximum nécessaire, pression expiratoire positive (PEP) maximum nécessaire.

. mode d'alimentation : sonde naso-gastrique, alimentation entérale, utilisation d'anti-ulcéreux antihistaminiques H2.

### **3.3.3 Evaluation du patient en fin de séjour :**

. Pour déterminer la mortalité et la morbidité, les paramètres suivants étaient relevés à la fin du séjour :

. Mortalité : . décès en rapport avec une infection (choc septique)

. décès non lié à une infection.

. Morbidité : . durée d'hospitalisation en unité de réanimation

. état clinique physiologique à la sortie (qualité de vie) :

selon une échelle à quatre grades :

. sortie sans séquelles

. sortie avec séquelles modérées (autonomie du patient)

. sortie avec séquelles graves (perte d'autonomie du patient)

. état végétatif

Cette échelle est dérivée de la Glasgow Outcome Scale, qui compte cinq grades, le cinquième grade correspondant au décès.

. Pour déterminer le coût en antibiothérapie éventuelle, pour chaque patient, le nom, le dosage, la posologie et la durée de prescription de chaque antibiotique administré au cours du séjour dans le service étaient relevés. Avec les prix fournis par le service de pharmacie centrale de l'hôpital pour chaque forme pharmaceutique, le coût global en antibiothérapie était calculé pour chaque patient.



### **3.4. Complications infectieuses :**

Afin d'établir le diagnostic d'infection nosocomiale, il importait d'établir précisément, selon des critères cliniques et/ou biologiques, des définitions de la colonisation et des différents types d'infections nosocomiales. Nous avons utilisé, dans ce travail, des **définitions standardisées des infections nosocomiales**.

Les définitions de référence sont actuellement celles des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) nord-américains de 1988 et 1992 [208, 209], validées par les programmes de surveillance américains : SENIC project 1970-76 (Study for the Efficacy of Nosocomial Infection Control) et NNIS (National Nosocomial Infection Study: réseau national des CDC).

Ces définitions ont été traduites en français et simplifiées pour en faire un outil de travail pratique, en 1992 par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France [210], en 1999 par le Comité Technique National des Infections Nosocomiales [211]. Les définitions utilisées ici sont issues du guide de définition des infections nosocomiales édité par le C-CLIN Paris-Nord en 1995 [212].

#### **3.4.1. Colonisation :**

Isolement répété du même micro-organisme potentiellement pathogène dans des cultures provenant d'un même site, sans signe clinique ou biologique d'infection tel que défini plus loin.

#### **3.4.2. Infection nosocomiale :**

Une infection est dite nosocomiale si elle apparaît au cours ou à la suite d'une hospitalisation et si elle était absente à l'admission à l'hôpital. Lorsque la situation infectieuse précise à l'admission n'est pas connue, un délai d'au moins 48 heures après l'admission (ou

un délai supérieur à la période d'incubation lorsque celle-ci est connue) est communément accepté pour distinguer une infection nosocomiale d'une infection communautaire. Toutefois, il est recommandé d'apprécier, dans chaque cas douteux, la plausibilité du lien causal entre hospitalisation et infection.

Pour les infections du site opératoire, on considère comme nosocomiales les infections survenues dans les 30 jours suivant l'intervention, ou, s'il y a mise en place d'une prothèse ou d'un implant, dans l'année qui suit l'intervention.

### **3.4.3. Pneumopathie infectieuse :**

définie par :

.Critères radiologiques (radiographie du thorax ou scanner) : une ou plusieurs opacités parenchymateuses anormales, récentes et évolutives

**et**

l'association d'au moins un critère parmi les critères cliniques ou microbiologiques :

.Critères cliniques ou biologiques : au moins un des signes suivants :

.expectorations (ou sécrétions trachéales chez le patient ventilé) purulentes

.fièvre supérieure à 38.5°C d'apparition récente ou hypothermie

.hyperleucocytose ( $> 10 \cdot 10^9 \cdot L^{-1}$ ) ou leucopénie

.détérioration des échanges gazeux pulmonaires (gazométrie artérielle)

.Critères microbiologiques : au moins un des diagnostics suivants :

.diagnostic histologique de pneumopathie infectieuse ou abcès et culture positive  $\geq 10^4$  UFC.g<sup>-1</sup> de poumon ou  $< 10^4$  UFC.g<sup>-1</sup> à une bactérie pathogène également retrouvée en culture de sécrétions trachéales. (UFC : unité formant colonie)

.identification d'un micro-organisme isolé par l'une des méthodes suivantes :

. Expectoration s'il s'agit d'un micro-organisme pathogène qui n'est jamais commensal des bronches : *Aspergillus fumigatus*, *Legionella pneumophila*, mycobactéries, virus respiratoire syncytial ... ,

. Ponction : transtrachéale chez un patient non porteur de prothèse trachéale, ponction d'abcès pulmonaire, ponction de plèvre,

. Lavage broncho-alvéolaire per fibroscopique avec au moins 5% des cellules contenant des micro-organismes à l'examen microscopique direct après centrifugation appropriée, ou culture quantitative  $\geq 10^4$  UFC.mL<sup>-1</sup>,

. Prélèvement bronchique distal protégé par brosse télescopique protégée ou par cathéter protégé avec culture quantitative  $\geq 10^3$  UFC.mL<sup>-1</sup>, en l'absence d'antibiothérapie récemment instaurée,

. Hémoculture positive à un micro-organisme pathogène également retrouvé en culture de sécrétions trachéales, en l'absence de tout autre foyer et après avoir éliminé une infection sur cathéter.

.Sérodiagnostic si le taux d'anticorps est considéré comme significatif par le laboratoire (exemple : *Legionella*).

#### **3.4.4. Trachéobronchopathie infectieuse :**

définie par :

.absence de signe radiologique de pneumopathie infectieuse,

.deux des signes cliniques suivants : fièvre supérieure à 38.5°C, toux, expectorations (ou sécrétions trachéales chez le patient ventilé) purulentes, ronchi, sibilants

.un des critères microbiologiques suivants :

.micro-organisme isolé à partir de culture obtenue par aspiration trachéale ou fibroscopie bronchique

.antigènes solubles positifs dans les sécrétions respiratoires.

#### **3.4.5. Bactériémie ou septicémie primaire :**

définie par :

au moins une hémoculture positive à un germe réputé pathogène, prélevée au pic thermique, avec ou sans signe clinique, à l'exception des micro-organismes suivants : Staphylocoque à coagulase négative, *Bacillus* sp., *Propionibacterium* sp., *Corynebacterium* sp., *Micrococcus* sp., bacilles à gram négatif aérobies et oxydatifs (ex : *Aeromonas*), *Pseudomonas* autres qu'*aeruginosa* ou autres bactéries contaminantes de la peau à potentiel pathogène comparable, pour lesquels deux hémocultures positives prélevées lors de ponctions différentes, à des moments différents, sont exigées.

### **3.4.6. Infection sur cathéter :**

définie par :

.culture positive de l'extrémité du cathéter retiré (méthode quantitative de Brun-Buisson :  $\geq 10^3$  UFC.mL<sup>-1</sup> ou semi-quantitative de Maki :  $\geq 15$  UFC)

.rapport de concentration en micro-organismes (UFC. mL<sup>-1</sup>) de l'hémoculture prélevée sur cathéter à la concentration en micro-organismes de(s) l'hémoculture(s) périphériques supérieur ou égal à 5, pour un cathéter laissé en place

et l'un des critères suivants :

.infection locale (induration, orifice purulent) au niveau de l'émergence ou la tunnellation du cathéter,

.isolement du même micro-organisme dans le pus et une hémoculture, en l'absence d'autre foyer infectieux au même germe,

.signes cliniques généraux ou locaux d'infection résistant à l'antibiothérapie mais disparaissant 48 heures après l'ablation du cathéter,

. signes cliniques généraux d'infection lors de la manipulation du cathéter.

Ces critères établissent la différence avec une colonisation où la culture du cathéter est positive avec des critères quantitatifs sans signes cliniques locaux ou généraux, ou avec une contamination où la culture du cathéter est positive sans critères quantitatifs et sans signes cliniques locaux ou généraux.

### **3.4.7. Infection urinaire :**

définie par : (selon le cas)

#### **Bactériurie asymptomatique :**

.une uroculture quantitative positive ( $\geq 10^5$  UFC.mL<sup>-1</sup>) chez un patient avec sonde vésicale à demeure, au cours de la semaine précédant le prélèvement, sans qu'il y ait plus de deux germes différents isolés.

.deux urocultures quantitatives consécutives positives ( $\geq 10^5$  UFC.mL<sup>-1</sup>), au même germe, sans qu'il y ait plus de deux germes différents isolés, chez un patient non sondé.

#### **Bactériurie symptomatique :**

.fièvre(> 38°C), sans autre localisation infectieuse,

.**et/ou** signes urinaires : miction impérieuse, dysurie, pollakiurie, tension sus-pubienne,

.**et** uroculture positive ( $\geq 10^5$  UFC.mL<sup>-1</sup>) sans qu'il y ait plus de deux germes différents isolés,

.**ou** uroculture positive ( $\geq 10^3$  UFC.mL<sup>-1</sup>) avec leucocyturie ( $\geq 10^4$  leucocytes.mL<sup>-1</sup>).

### **3.4.8. Infection de plaie :**

définie par :

.un écoulement purulent au niveau d'une plaie inflammatoire (deux des signes suivants : douleur locale, tuméfaction, chaleur, sensibilité, rougeur)

**et**

. un micro-organisme isolé par culture d'un prélèvement du site concerné ou d'une hémoculture (ex : pyogène).

Pour chaque patient, les complications infectieuses survenues au cours du séjour en unité de réanimation étaient notées : aucune infection, infection non documentée (fièvre  $\geq 38^{\circ},5C$ , hyperleucocytose neutrophile), infection documentée (nature de l'infection, germe(s) isolé(s)). Toute infection survenant plus de 48 heures après l'admission était considérée comme nosocomiale.



### **3.5. Etude de la colonisation :**

Des prélèvements bactériologiques systématiques étaient effectués chez tous les patients inclus le jour de l'entrée (J1), à J4, J7, puis une fois par semaine pendant toute la durée du séjour en unité de réanimation :

- . écouvillon au niveau de la gorge
- . écouvillon au niveau du nez
- . prélèvement bronchique non protégé
- . aspiration gastrique
- . écouvillon au niveau du rectum (ou une coproculture si possible)
- . uroculture
- . hémoculture

Les prélèvements étaient effectués à distance ou juste avant l'application topique de la DDS. Les résultats microbiologiques étaient qualitatifs pour les prélèvements au niveau de la gorge, du nez, de l'estomac et du rectum, quantitatifs pour la coproculture, le prélèvement bronchique non protégé, l'uroculture et l'hémoculture.

### **3.6. Analyse statistique :**

Différents tests statistiques ont été utilisés :

. les données qualitatives étaient analysées, selon la taille des échantillons étudiés, par comparaison de moyenne selon le test de Chi 2 de Pearson (avec correction de Yates si nécessaire) ou selon le test exact de Fischer,

. les données quantitatives étaient comparées par le test t de Student, en cas de distribution normale (comparaison de moyennes entre les deux groupes DDS+ et DDS- : âge, ISS, SAPS ...) ou par le test non paramétrique U de Mann-Whitney pour une distribution non gaussienne (délais de survenue, durées ...).

Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative.

## **RÉSULTATS**

## **1 – Caractéristiques des patients**

Durant la période d'étude, de Mars 1992 à Février 1996, 1603 patients étaient admis au service de réanimation chirurgicale de l'Hôpital Central de Nancy, composé de 12 lits. Parmi ces patients, 110 étaient hospitalisés pour poly- ou/et neuro-traumatisme, avec nécessité d'une ventilation assistée dans les 24 premières heures après l'admission, pour une durée, à priori, d'au moins quatre jours.

Parmi ces 110 patients présentant les critères d'inclusion sans les critères d'exclusion décrits précédemment (Cf. Patients et Méthodes 2 - Patients), 12 furent exclus secondairement (sortie du protocole) : sept pour durée de ventilation artificielle inférieure à 48 heures (quatre décès, trois extubations), trois pour durée de séjour dans le service inférieure à trois jours (un décès, deux transferts en service spécialisé : neurochirurgie, épuration extra-rénale), un pour non application du protocole de décontamination pour des raisons techniques (chirurgie maxillo-faciale). Après randomisation, parmi ces 12 patients sortis du protocole d'étude, sept étaient issus du groupe contrôle DDS- (dont 3 décès), et cinq du groupe décontaminé DDS+ (dont 2 décès).

Finalement, 98 patients étaient retenus pour cette étude : 50 dans le groupe décontaminé DDS+, 48 dans le groupe contrôle DDS-, après randomisation.

Les caractéristiques des deux groupes figurent dans le tableau IV :

Les deux groupes de patients étaient comparables en ce qui concerne l'âge, le sex-ratio, le terrain physiopathologique, les scores de gravité (SAPS II, ISS), la répartition des lésions anatomiques, les conditions de ventilation mécanique, le recours à la trachéotomie, la prophylaxie anti-ulcéreuse, l'utilisation d'une alimentation entérale.

Tableau IV : Caractéristiques des patients

	Groupe DDS- n = 48	Groupe DDS+ n = 50	Valeur de P
Age (ans) *	35 ± 17 (15-86)	37 ± 17 (18-75)	NS
Sex-ratio (homme/femme)	39/9	36/14	NS
Tabagisme	11 (23 %)	8 (16 %)	NS
Ethylisme chronique	8 (17 %)	7 (14 %)	NS
Obésité	3 (6 %)	5 (10 %)	NS
Diabète	2 (4 %)	1 (2 %)	NS
BPCO	1 (2 %)	0	NS
Immunodépression	1 (2 %)	1 (2 %)	NS
SAPS II *	12 ± 5 (3-23)	11 ± 4 (4-22)	NS
ISS *	39 ± 15 (16-75)	36 ± 13 (13-75)	NS
Traumatisme crânien	40 (83 %)	44 (88 %)	NS
Traumatisme thoracique	26 (54 %)	26 (52 %)	NS
Traumatisme abdominal	10 (21 %)	8 (16 %)	NS
Traumatisme rachidien (neurologique)	3 (6 %)	2 (4 %)	NS
Traumatisme des membres	28 (58 %)	31 (62 %)	NS
Patients ventilés sous PEP	27 (56 %)	25 (50 %)	NS
Patients avec trachéotomie	22 (46 %)	15 (30 %)	NS
Début trachéotomie (jours)*	6 ± 8 (1-30)	4 ± 7 (1-28)	NS
Patients sous anti-ulcéreux anti H2	24 (50 %)	28 (56 %)	NS
Patients sous alimentation entérale	42 (87 %)	44 (88 %)	NS
Début alimentation entérale (jours)*	3 ± 3 (1-12)	4 ± 5 (1-31)	NS

Nombre de patients (%)

\* : Moyenne ± DS (extrêmes)

NS : non significatif

## **2 – Complications infectieuses**

Les résultats obtenus sont résumés dans les tableaux V, VI, VII, VIII, IX et X.

### **2.1 Infections acquises en réanimation** (Tableau V, figures 2 et 3)

. Incidence : la proportion de patients développant une ou plusieurs infections était significativement moins élevé dans le groupe décontaminé DDS+ (28/50 soit 56 %) que dans le groupe contrôle DDS- (38/48 soit 79 %) ( $P < 0,003$ ).

. Le nombre total d'infections était significativement réduit dans le groupe décontaminé DDS+ ( 35) par rapport au groupe contrôle DDS- (57) ( $P < 0,039$ ), principalement du fait d'une diminution des infections précoces ( $P < 0,002$ ). Par contre, le nombre d'infections tardives, survenant après la première semaine d'hospitalisation, n'apparaît pas significativement différent dans les deux groupes de patients.

. Les infections non nosocomiales, survenant dans les 48 premières heures après l'admission dans le service, étaient moins nombreuses dans le groupe décontaminé DDS+ (deux bactériémies) que dans le groupe contrôle DDS- (sept pneumopathies, une infection urinaire, une infection de plaie), le faible nombre d'infections non nosocomiales relevées ne permettant pas de conclure à une différence significative.

. Les infections précoces, survenant lors de la première semaine d'hospitalisation dans l'unité de soins intensifs, infections essentiellement respiratoires (pneumopathies, trachéo-bronchopathies), étaient significativement moins nombreuses dans le groupe décontaminé DDS+ que dans le groupe contrôle DDS- ( $P < 0,002$ ).

Tableau V : Infections acquises en réanimation

	Groupe DDS- n = 48	Groupe DDS+ n = 50	Valeur de P
Nombre de patients infectés (%)	38 (79 %)	28 (56 %)	0.003
Nombre d'infections	57	35	0.039
*non nosocomiales (< J3)	9	2	
*nosocomiales (≥ J3)	48	33	NS
* <b>Infections précoces</b> (< J7)	<b>25</b>	<b>4</b>	0.0016
*Pneumopathie infectieuse	16	2	
*Trachéobronchopathie infectieuse	3	0	
*Bactériémie	1	2	
*Infection urinaire	3	0	
*Infection de plaie	2	0	
* <b>Infections tardives</b> (≥ J7)	<b>32</b>	<b>31</b>	NS
*Pneumopathie infectieuse	13	12	
*Trachéobronchopathie infectieuse	0	2	
*Bactériémie	3	5	
*Infection sur cathéter	5	5	
*Infection urinaire	10	4	
*Infection de plaie	0	2	
*Diarrhée infectieuse	1	1	
Infection non documentée (pneumopathie)	2	6	
Délai de survenue 1 <sup>ère</sup> infection (jours) **	6 ± 7	12 ± 7	0.002

Nombre d'épisodes infectieux

\*\* : Moyenne ± DS

NS : non significatif

Figure 2 : Incidence des infections précoces

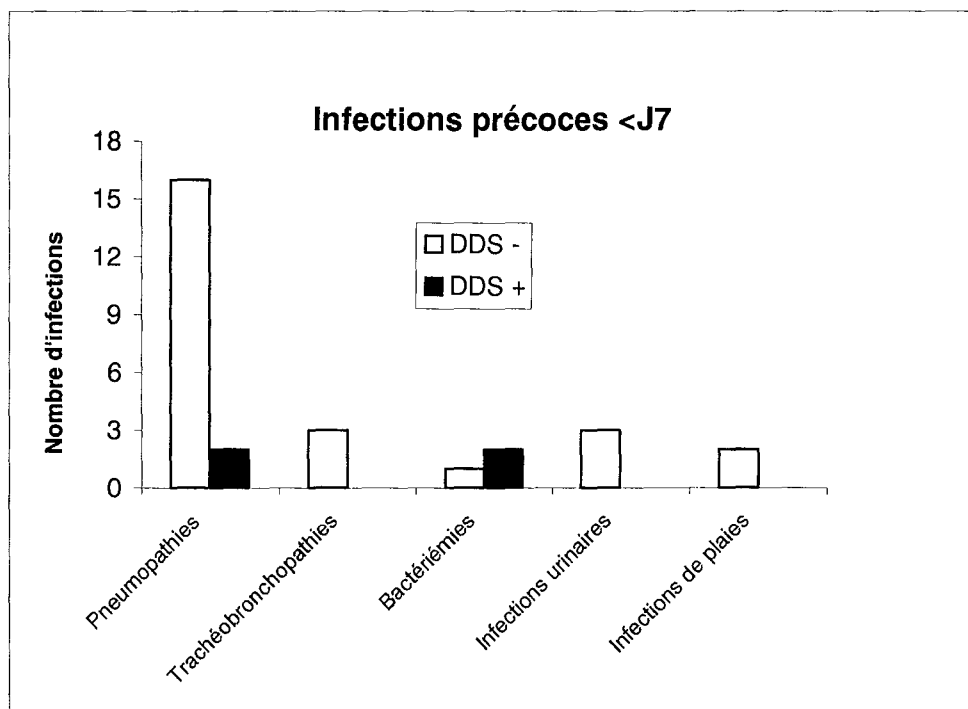
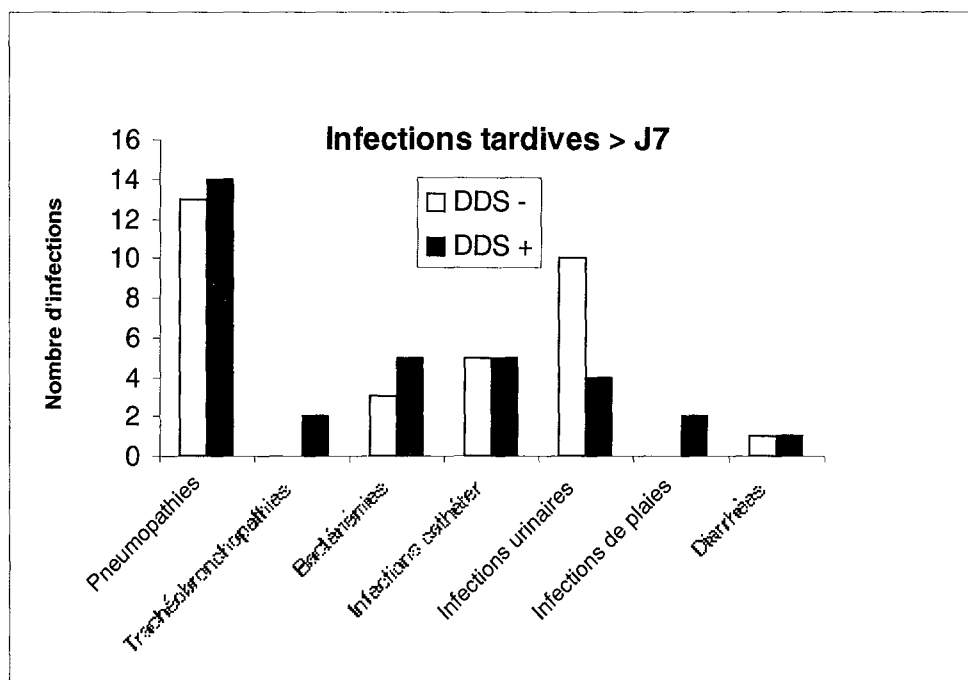


Figure 3 : Incidence des infections tardives





. Dans le groupe DDS-, on relevait deux infections (pneumopathies) non documentées sur le plan bactériologique tandis que dans le groupe DDS+, six infections (pneumopathies) n'étaient pas documentées par un diagnostic bactériologique.

. La première infection survenait, en moyenne, au sixième jour d'hospitalisation dans le groupe contrôle DDS- et au douzième jour dans le groupe décontaminé DDS+. Ce délai de survenue plus retardée de l'infection dans le groupe décontaminé apparaît significatif ( $P < 0,002$ ).

## **2.2 Infections respiratoires** (Tableaux VI, VII)

Les infections du tractus respiratoire (pneumopathies, trachéobronchopathies) (ITR) constituent les infections les plus fréquemment retrouvées dans les deux groupes de patients. Compte-tenu de leur importance en clinique et en thérapeutique en secteur de réanimation, certaines de leurs caractéristiques ont été détaillées pour cette étude sur la décontamination digestive sélective.

### **Incidence :**

Au cours du séjour dans l'unité de soins, 24 patients (50 %) du groupe contrôle DDS- ont présenté une ou plusieurs ITR pour 14 patients (28 %) dans le groupe décontaminé DDS+ ( $P=0,103$ ). On ne peut conclure, dans les conditions de l'étude, qu'à une tendance de la DDS à réduire l'incidence des ITR parmi ces patients de réanimation.

Cependant, **le nombre total d'ITR apparaît réduit dans le groupe décontaminé DDS+** ( $P < 0,03$ ). Sept patients ont présenté plus d'une ITR dans le groupe contrôle DDS- alors que deux patients ont présenté plus d'une ITR dans le groupe décontaminé DDS+.

Tableau VI : Infections respiratoires (pneumopathies et trachéobronchopathies)

<b>Infections respiratoires</b>	Groupe DDS- n = 48	Groupe DDS+ n = 50	Valeur de P
Nombre de patients infectés par ITR (%)	24 (50 %)	14 (28 %)	NS
Nombre d'ITR	32	16	0,03
ITR non nosocomiales (< J3)	7	0	
ITR précoces (< J7)	19	2	0,017
ITR tardives (≥ J7)	13	14	NS

Nombre d'épisodes infectieux  
ITR : infections du tractus respiratoire  
NS : non significatif

Tableau VII : Délais de survenue des ITR (pneumopathies et trachéobronchopathies)

	Groupe DDS- n = 32	Groupe DDS+ n = 16	Valeur de P
<u>Date de survenue :</u>			
avant J3 (non nosocomiale)	7	0	
J3 à J7	15	2	
J8 à J14	6	7	
J15 à J21	3	1	
> J21	1	6	
<u>Médiane (IC95 %) :</u>			
* toutes ITR confondues	4 (0-15)	12 (0-38)	0,0015
* ITR nosocomiales	7 (0-19)	12 (0-38)	0,002

n : nombre de pneumopathies et trachéobronchopathies dans chaque groupe  
IC95 % : intervalle de confiance à 95 %  
NS : non significatif

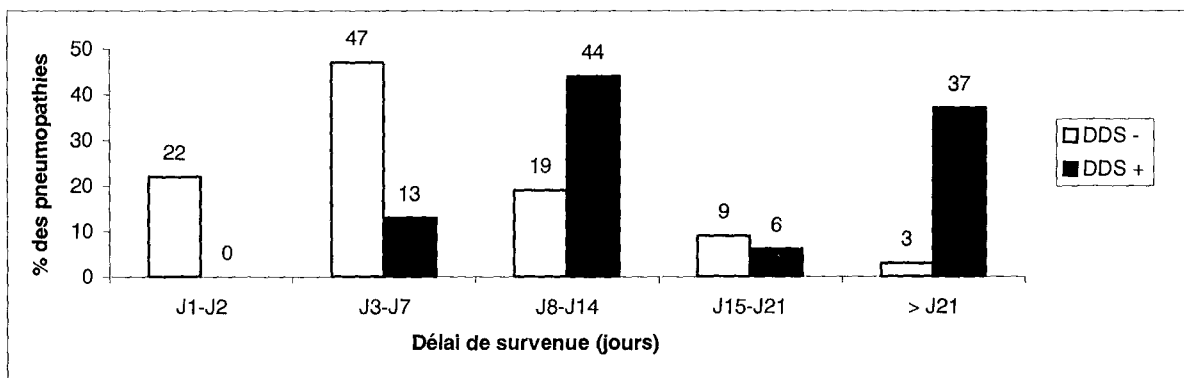
. Délais de survenue :

Si on étudie le délai de survenue de ces ITR, on note que les ITR définies comme non nosocomiales, c'est-à-dire survenant dans les 48 premières heures d'hospitalisation, étaient présentes chez sept patients du groupe contrôle DDS - alors qu'aucune n'était relevée dans le groupe décontaminé DDS+. Les ITR précoces, survenant dans les sept premiers jours, sont moins fréquentes dans le groupe décontaminé DDS+, de manière significative ( $P < 0,017$ ). Par contre, les ITR dites tardives, sont en nombre comparable dans les deux groupes de patients.

L'étude des délais de survenue des infections respiratoires (Tableau VII, figure 4) montre un retard dans l'apparition des pneumopathies et trachéobronchopathies dans le groupe décontaminé DDS+, avec une médiane à 12 jours pour une médiane à sept jours (voire à quatre jours si on inclus les infections respiratoires non nosocomiales survenant avant J3) dans le groupe contrôle DDS-.

La DDS semble donc agir, selon ces résultats, sur les ITR très précoces, contemporaines, en fait, de l'administration de l'antibiothérapie systémique de la DDS.

Figure 4 : Délais de survenue des pneumopathies et trachéobronchopathies



### **2.3 Autres infections**

Les caractéristiques des autres types d'infections relevées dans cette étude sont résumées dans les tableaux V, VIII à XII.

Le nombre de patients atteints de différents types d'infections non respiratoires n'était pas significativement différent entre les deux groupes, à l'exception des **infections urinaires**.

L'incidence des infections urinaires (Tableau VIII) était moindre dans le groupe décontaminé DDS+ (4 patients soit 8 % contre 13 patients soit 27 % dans le groupe contrôle DDS-) ( $P < 0,016$ ). Les infections urinaires du groupe contrôle DDS- étaient quasiment toutes dues à des BGN, essentiellement *Escherichia coli*, agent bactérien classique des infections urinaires communautaires et hospitalières. Par contre, ce germe n'était retrouvé dans aucune des (rares) infections urinaires du groupe décontaminé DDS+. Celles-ci étaient dus à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, *Serratia marcescens* et *Acinetobacter baumannii*.

Les autres types d'infections (bactériémies, infections sur cathéter, diarrhées infectieuses, infections de plaie) étaient d'incidence anecdotique et comparable dans les deux groupes de patients. Par ailleurs, on peut noter la quasi totale absence de lien, pour un patient donné, entre les germes retrouvés au niveau des bactériémies primaires ou secondaires (sur cathéter) et les germes mis en cause dans les infections du tractus respiratoire de ce patient.

Tableau VIII : Caractéristiques des infections urinaires

<b>Infections urinaires</b>	Groupe DDS- n=48	Groupe DDS+ n=50	Valeur de P
Nombre de patients infectés (%)	13 (27 %)	4 (8 %)	0,016
Nombre d'infections	13	4	0,016
Infections non nosocomiales (< J3)	1	0	
Délai de survenue : médiane (IC95 %)	9 (0-34)	23 (3-43)	
Pluri-microbiens	1	0	
<b>Cocci Gram positif</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	
*SAMS	1	2	
<b>Bacilles Gram négatif</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	
* <i>Escherichia coli</i>	10	0	
* <i>Proteus mirabilis</i>	1	0	
* <i>Enterobacter cloacae</i>	2	0	
* <i>Serratia marcescens</i>	0	1	
* <i>Acinetobacter baumannii</i>	0	1	

Nombre de germes isolés

SAMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (Méti-S)

IC95 % : intervalle de confiance à 95 %

NS : non significatif

Tableau IX : Caractéristiques des bactériémies

<b>Bactériémies</b>	Groupe DDS- n=48	Groupe DDS+ n=50	Valeur de P
Nombre de patients infectés (%)	2 (4 %)	6 (12 %)	NS
Nombre d'infections	4	7	NS
Infections non nosocomiales (< J3)	0	2	
Délai de survenue : médiane (IC95 %)	11 (0-34)	12 (0-37)	
Pluri-microbiens	1	0	
<b>Cocci Gram positif</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	
*SAMR	0	2	
*SEMR	2	2	
*SAMS	2	0	
*SEMS	0	2	
<b>Bacilles Gram négatif</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	
* <i>Escherichia coli</i>	0	1	
* <i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0	

Nombre de germes isolés

SAMR : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (Méti-R)

SEMR : *Staphylococcus epidermidis* résistant à la méticilline (Méti-R)

SAMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (Méti-S)

SEMS : *Staphylococcus epidermidis* sensible à la méticilline (Méti-S)

IC95 % : intervalle de confiance à 95 %

NS : non significatif

Tableau X : Caractéristiques des infections sur cathéter

<b>Infections sur cathéter</b>	Groupe DDS- n=48	Groupe DDS+ n=50	Valeur de P
Nombre de patients infectés (%)	5 (10 %)	5 (10 %)	NS
Nombre d'infections	5	5	NS
Délai de survenue : médiane (IC95 %)	23 (0-59)	18 (0-97)	
Pluri-microbiens	1	1	
<b>Cocci Gram positif</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
*SAMR	3	2	
*SEMR	0	2	
*SAMS	1	0	
*SEMS	0	1	
<b>Bacilles Gram négatif</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	
* <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1	
* <i>Proteus vulgaris</i>	1	0	
* <i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0	
* <i>Citrobacter freundii</i>	1	0	

Nombre de germes isolés

SAMR : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (Méti-R)

SEMR : *Staphylococcus epidermidis* résistant à la méticilline (Méti-R)

SAMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (Méti-S)

SEMS : *Staphylococcus epidermidis* sensible à la méticilline (Méti-S)

IC95 % : intervalle de confiance à 95 %

NS : non significatif

Tableau XI : Caractéristiques des diarrhées infectieuses

<b>Diarrhée infectieuse</b>	Groupe DDS- n=48	Groupe DDS+ n=50	Valeur de P
Nombre de patients infectés (%)	1 (2 %)	1 (2 %)	NS
Nombre d'infections	1	1	NS
Délai de survenue	30	75	
Pluri-microbiens	0	0	
<b>Anaérobies</b> ( <i>Clostridium difficile</i> )	<b>1</b>	<b>1</b>	

Nombre de germes isolés

NS : non significatif

Tableau XII : Caractéristiques des infections de plaie

<b>Infections de plaie</b>	Groupe DDS- n=48	Groupe DDS+ n=50	Valeur de P
Nombre de patients infectés (%)	2 (4 %)	2 (4 %)	NS
Nombre d'infections	2	2	NS
Infections non nosocomiales (< J3)	1	0	
Délai de survenue : médiane (IC95 %)	3 (0-30)	10 (0-46)	
Pluri-microbiens	2	1	
<b>Cocci Gram positif</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	
*SAMR	1	0	
*SEMR	0	1	
* <i>Streptococcus constellatus</i>	0	1	
* <i>Enterococcus</i> sp.	2	0	
<b>Bacilles Gram négatif</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	
* <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	
* <i>Proteus vulgaris</i>	1	0	
* <i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0	
* <i>Aeromonas hydrophila</i>	1	0	

Nombre de germes isolés

SAMR : *Staphylococcus aureus* résistant à la métiline (Méti-R)

SEMR : *Staphylococcus epidermidis* résistant à la métiline (Méti-R)

IC95 % : intervalle de confiance à 95 %

NS : non significatif



## **2.4 Germes responsables des infections**

### **2.4.1 Germes des infections non nosocomiales** (Tableaux XIII)

Les infections non nosocomiales, retrouvées essentiellement dans le groupe DDS-, sous la forme de pneumopathies, étaient, dans la moitié des cas, pluri-microbiennes à cocci à gram positif et bacilles à gram négatif. Dans le groupe DDS+, on relevait deux bactériémies, une à *Staphylococcus* à coagulase négative sensible à la méticilline, l'autre à *Escherichia coli*.

### **2.4.2 Germes des infections nosocomiales (IN)** (Tableaux XIII, figure 5)

Les IN étaient également caractérisées, dans le groupe contrôle DDS-, par la fréquence des prélèvements pluri-microbiens (21/48) par rapport au groupe traité DDS+ (6/33).

#### **2.4.2.1 IN à cocci à gram positif**

Les infections dues à des CGP étaient plus fréquemment retrouvées dans le groupe DDS+ ( $P < 0,001$ ). Si on examine le détail des germes impliqués, on constate la plus grande fréquence de *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* résistants à la méticilline (SAMR, SEMR) dans le groupe décontaminé ( $P < 0,001$ ). Dans ce groupe, SAMR et SEMR sont isolés dans plus de la moitié des infections.

#### **2.4.2.2 IN à bacilles à gram négatif**

Les infections à BGN étaient significativement réduite dans le groupe décontaminé DDS+ ( $P < 0,001$ ). Cette réduction porte essentiellement sur les entérobactéries ( $P < 0,001$ ) et sur *Haemophilus* sp. ( $P < 0,05$ ). Les infections au bacille pyocyanique ou à *Acinetobacter baumannii*, rarement retrouvées dans les deux groupes, n'apparaissaient pas modifiées par le traitement par la DDS.

Tableau XIII : Germes responsables des infections

	Groupe DDS-	Groupe DDS+	Valeur de P
<b><u>Infections non nosocomiales</u></b> (<J3)	<b>(9)</b>	<b>(2)</b>	
Pluri-microbiens	(4)	(1)	
<b>Cocci Gram positif</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	
* <i>Staphylococcus</i> coagulase négatif Méti-S	0	1	
*SAMS	5	0	
* <i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	0	
* <i>Streptococcus</i> sp.	1	0	
* <i>Enterococcus</i> sp.	2	0	
<b>Bacilles Gram négatif</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	
*Enterobacteries	5	1	
* <i>Haemophilus</i> sp.	2	0	
* <i>Aeromonas hydrophila</i>	1	0	
<b><u>Infections nosocomiales</u></b> (>J3)	<b>(48)</b>	<b>(33)</b>	
Pluri-microbiens	(21)	(6)	
<b>Cocci Gram positif</b>	<b>35</b>	<b>31</b>	< 0,001
*SAMR	8	15	< 0,001
*SAMS	16	3	
*SEMR	2	7	
*SEMS	0	2	
* <i>Streptococcus</i> sp.	5	4	
* <i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	0	
<b>Bacilles Gram négatif</b>	<b>43</b>	<b>5</b>	< 0,001
* <i>Haemophilus</i> sp.	13	0	< 0,05
*Enterobacteries	24	1	< 0,001
* <i>Acinetobacter baumannii</i>	4	1	
* <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	3	
<b>Anaérobies</b>			
* <i>Clostridium difficile</i>	1	1	
<b>Levures</b>			
* <i>Candida albicans</i>	1	1	

(Nombre d'infections)

Nombre de germes isolés

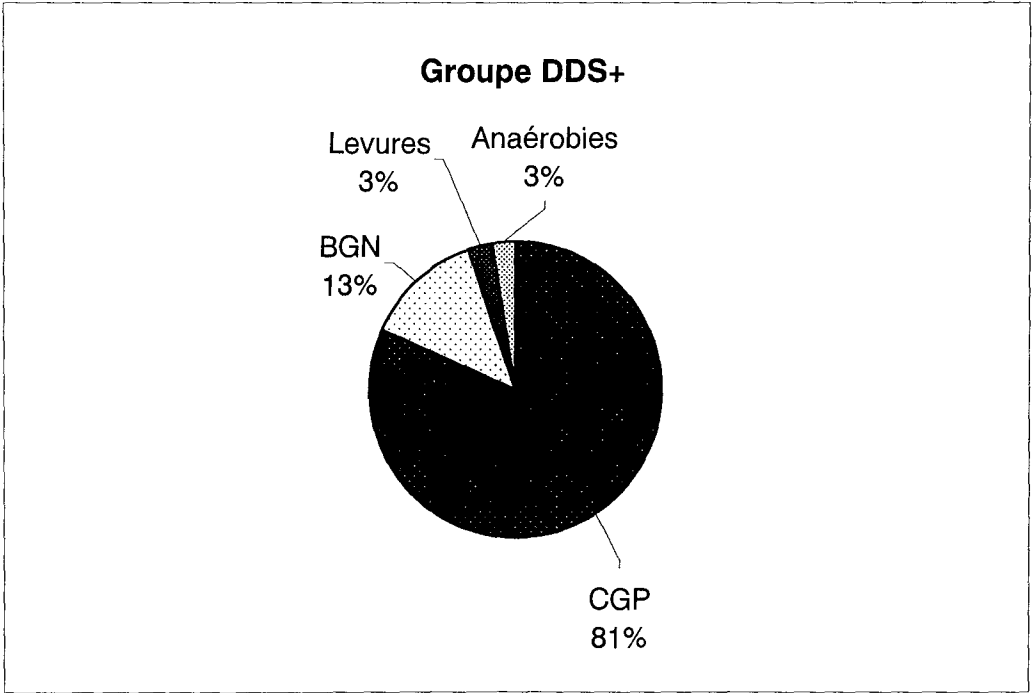
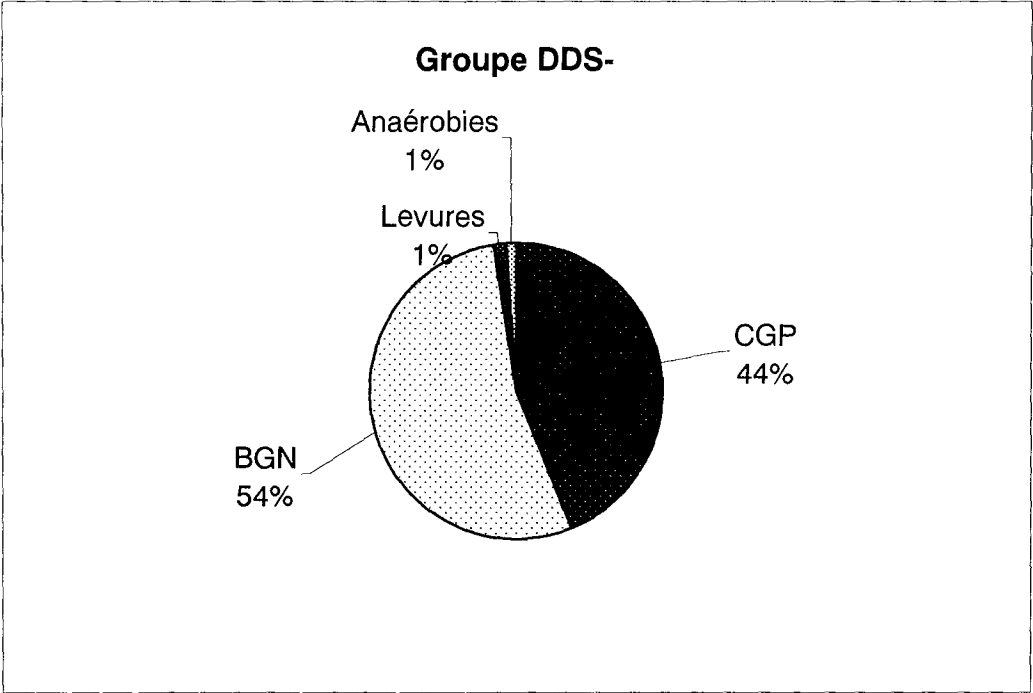
SAMR : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (Méti-R)

SAMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (Méti-S)

SEMR : *Staphylococcus epidermidis* résistant à la méticilline (Méti-R)

SEMS : *Staphylococcus epidermidis* sensible à la méticilline (Méti-S)

Figure 5 : Germes des infections nosocomiales



### **2.4.2.3 IN à d'autres germes**

Les infections à d'autres germes (anaérobies de type *Clostridium difficile*, levures) étaient rares et présentes à fréquence comparable dans les deux groupes.

## **2.4.3 Germes des infections respiratoires**

### **2.4.3.1 ITR non nosocomiales (Tableau XIV)**

Les ITR non nosocomiales, survenant dans les premières 48 heures de l'admission dans le service, sont absentes dans le groupe décontaminé DDS +. Dans le groupe contrôle DDS-, les ITR sont, le plus souvent, pluri-microbiennes (4/7) à des germes (CGP ou BGN) ne présentant pas de résistance particulière aux antibiotiques.

### **2.4.3.2 ITR nosocomiales (Tableau XV, figure 6)**

. Dans le groupe non décontaminé DDS-, les ITR nosocomiales sont caractérisées, outre leur plus grande incidence déjà signalée plus avant, par la plus importante proportion de prélèvements pluri-microbiens (15/25 pour 3/16 dans le groupe DDS+). Les infections se répartissent entre CGP et BGN, sans prédominance particulière. Dans les infections à BGN, on note l'importance des infections où l'on retrouve *Haemophilus* sp., associé le plus souvent à un autre germe.

. Dans le groupe décontaminé DDS+, on ne retrouve qu'exceptionnellement un BGN dans les prélèvements des ITR : une pneumopathie tardive (survenue au 51<sup>e</sup> jour) due à *Pseudomonas aeruginosa* (P < 0,01). Cette constatation est cohérente et logique par rapport aux résultats escomptés, compte tenu des protocoles d'antibiothérapie utilisés à spectre principalement dirigé contre les BGN et des résultats de l'étude de la colonisation (Cf. plus avant). De ce fait, les prélèvements des ITR de ce groupe sont essentiellement à CGP.

Tableau XIV : Germes des pneumopathies et trachéobronchopathies non nosocomiales

	Groupe DDS- (n = 7)	Groupe DDS+ (n = 0)
Pluri-microbiens	4	0
<b>Cocci Gram positif</b>	<b>8</b>	<b>0</b>
*SAMS	5	0
*Streptocoque non entérocoque	1	0
* <i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	0
<b>Bacilles Gram négatif</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
*Entérobactéries	2	0
* <i>Haemophilus sp.</i>	2	0

(n : nombre d'ITR)

Nombre de germes isolés

SAMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (Méti-S)

Tableau XV : Germes des pneumopathies et trachéobronchopathies nosocomiales

	Groupe DDS- (n = 25 )	Groupe DDS+ (n =16)	Valeur de P
Pluri-microbiens	15	3	
<b>Cocci Gram positif</b>	<b>24</b>	<b>17</b>	< 0,01
*SAMR	4	11	< 0,01
*SAMS	12	1	
*SEMR	0	2	
*Streptocoque non entérocoque	4	3	
* <i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	0	
<b>Bacilles Gram négatif</b>	<b>26</b>	<b>1</b>	< 0,01
*Entérobactéries	7	0	
* <i>Haemophilus sp.</i>	13	0	
* <i>Acinetobacter baumannii</i>	4	0	
* <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	
<b>Levures</b>			
* <i>Candida albicans</i>	1	1	

(n : nombre d'ITR)

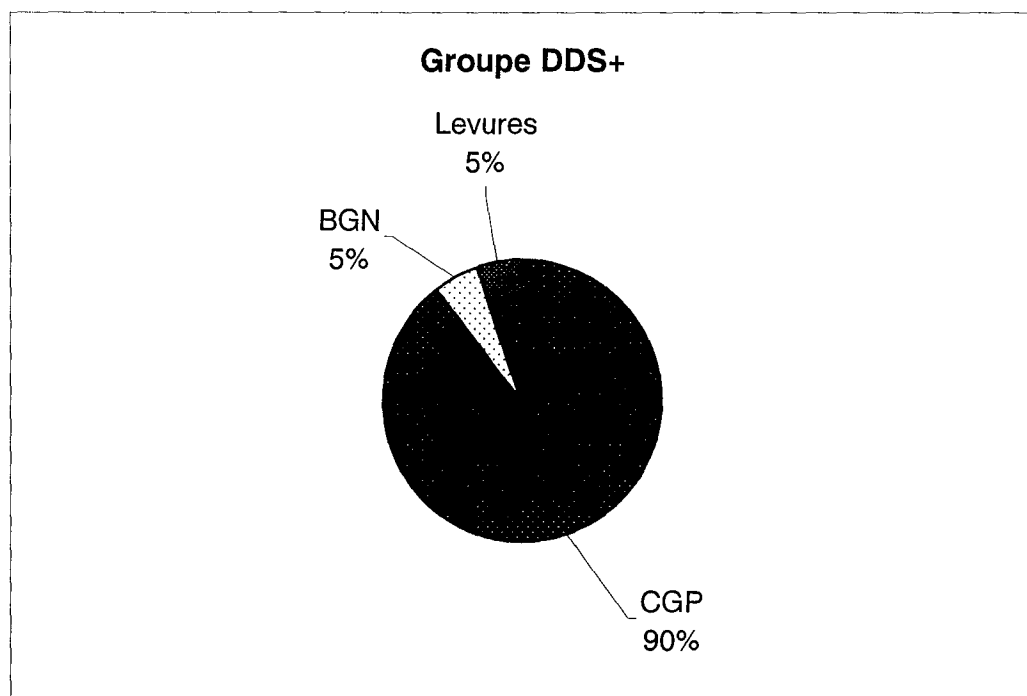
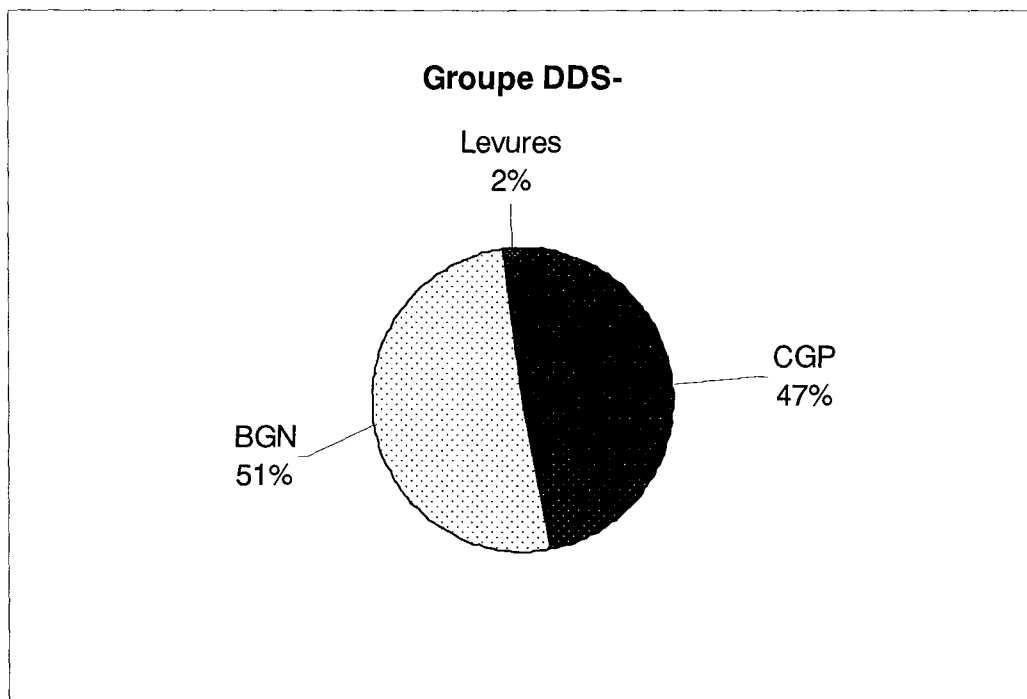
Nombre de germes isolés

SAMR : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (Méti-R)

SAMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (Méti-S)

SEMR : *Staphylococcus epidermidis* résistant à la méticilline (Méti-R)

Figure 6 : Germes des infections du tractus respiratoires nosocomiales



. Cependant, alors que les CGP sont essentiellement des *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline (SAMS) ou des streptocoques non entérocoque dans le groupe contrôle DDS-, ce sont surtout des *Staphylococcus aureus* ou *epidermidis* résistants à la méticilline (SAMR, SEMR) qui sont isolés dans le groupe décontaminé DDS+ (P < 0,01).

#### 2.4.3.3 ITR post DDS

Sur les 16 ITR du groupe décontaminé DDS+, six sont survenus après arrêt de la DDS, avec un délai moyen d'apparition de 16 jours après arrêt. Neuf germes ont été isolés de ces ITR post DDS : trois SAMR, un SEMR, un SAMS, deux streptocoques, un *Pseudomonas aeruginosa*, un *Candida albicans*. On note donc la nette prédominance des infections respiratoires à CGP, et notamment à germes résistants, après arrêt de la décontamination.

En résumé, sur le plan des complications infectieuses, il apparaît, selon les résultats et les conditions de cette étude, que l'application de la DDS, dans son concept original (antibiothérapie topique et systémique) présente une action significative :

- . sur les **infections non nosocomiales**, survenant dans les 48 premières heures,
- . sur les **infections précoces**, survenant dans la première semaine,
- . sur les **infections du tractus respiratoires**,
- . sur les **infections urinaires**,
- . causées par les **bacilles à gram négatif**,
- . avec pour conséquence une **augmentation des infections du tractus respiratoires à cocci à gram positif de type *Staphylococcus aureus* ou *epidermidis* résistants à la méticilline**.

### **3 – Surveillance bactériologique systématique : étude de la colonisation**

Les prélèvements bactériologiques systématiques étaient analysés et comparés dans les deux groupes aux temps J1, J4, J7, J10, J14, J17, J21 et les temps supérieurs à J21 (>J21) étaient regroupés en raison des faibles effectifs de patients aux temps tardifs. Les effectifs des patients des deux groupes présents aux différents temps figurent dans le tableau XVI.

Quatre sites anatomiques ont été étudiés : oropharynx, narines, trachée, estomac.

L'étude de la colonisation rectale, à partir des prélèvements par écouvillon ou par coproculture, a rapidement montré l'existence d'une flore bactérienne et fongique abondante dont la variété, dans les deux groupes de patients, n'a pas rendu possible une quelconque analyse discriminative.

Le terme de colonisation n'a pas été retenu pour les prélèvements positifs aux germes à faible pouvoir pathogène suivants : *Streptococcus viridans*, *Neisseria* sp., *Corynebacterium* sp., *Bacillus* et *Lactobacillus*.

#### **3.1 Evolution de la colonisation tous germes confondus**

Les figures 7, 8, 9 et 10 montrent le pourcentage de patients colonisés (prélèvements positifs) aux différents temps, au niveau des trois sites des voies respiratoires et du site gastrique, dans les deux groupes de patients non décontaminés (DDS-) et décontaminés (DDS+).

. Les taux de colonisation à l'admission (J1) en réanimation sont comparables entre les deux groupes DDS- et DDS+, au niveau des différents sites.

. Dans le groupe décontaminé DDS+, la DDS semble efficace pour diminuer significativement la colonisation entre J1 et J4 au niveau des narines, de la trachée et de



Tableau XVI : nombre de patients présents au jour J du protocole dans chaque groupe

	J1	J4	J7	J10	J14	J17	J21	>J21
DDS -	48	46	42	33	25	20	15	10
DDS +	50	48	41	29	24	19	11	8

Figure 7 : Colonisation au niveau de l'oropharynx, tous germes confondus

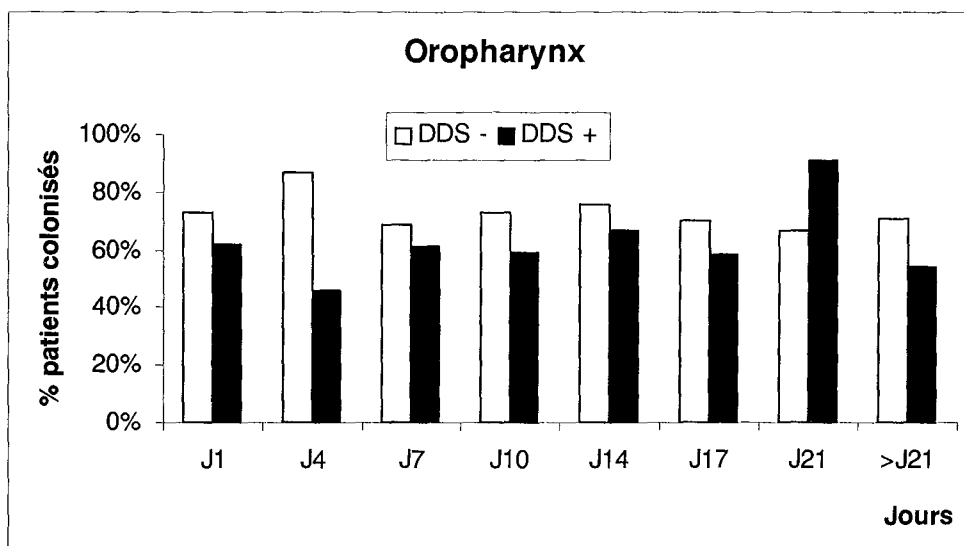


Figure 8 : Colonisation au niveau des narines, tous germes confondus

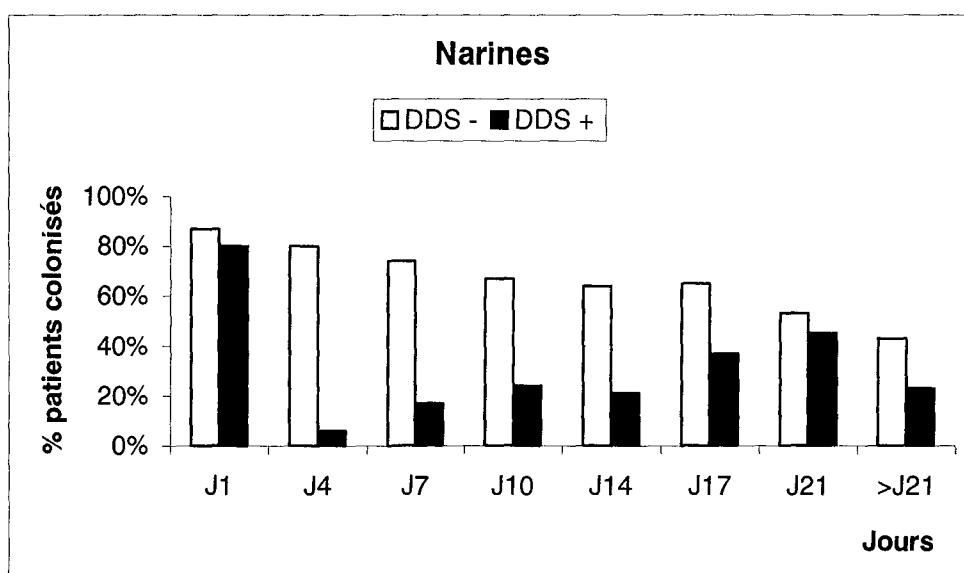


Figure 9 : Colonisation au niveau de la trachée, tous germes confondus

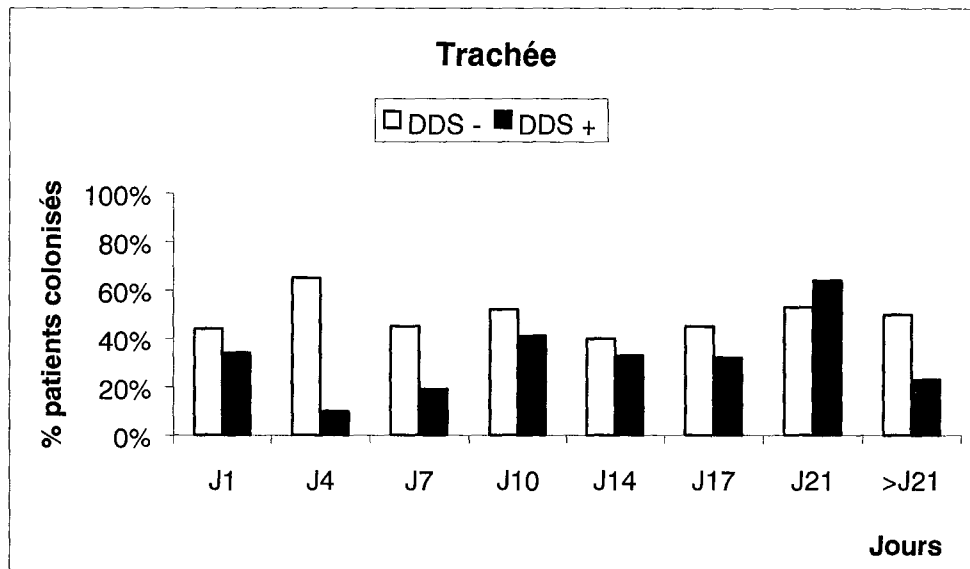
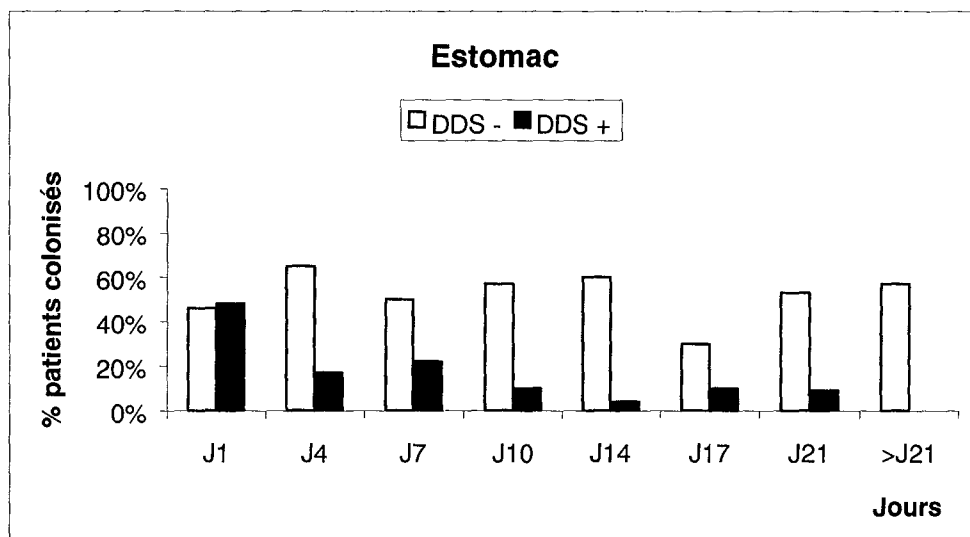


Figure 10 : Colonisation au niveau de l'estomac, tous germes confondus



l'estomac ( $P < 0,03$ ). Au niveau de l'oropharynx, on note une diminution de la colonisation entre J1 et J4, sans que cette différence apparaisse statistiquement significative.

Avec le temps, la différence de taux de colonisation par rapport à la situation initiale à J1 n'est plus significative, dès J7 ou J10, sauf au niveau des narines et de l'estomac, où il y a une diminution significative de la colonisation jusqu'à J14. Cette « recolonisation » est probablement le fait de germes intrinsèquement résistants à l'antibiothérapie topique de la DDS, comme les cocci à gram positif, comme nous le verrons plus avant.

. Dans le groupe contrôle DDS-, la colonisation augmente aux niveaux des trois sites des voies respiratoires et de l'estomac pour atteindre un maximum ou un plateau dès J4.

### **3.2 Evolution de la colonisation selon le germe**

Les germes responsables de colonisation ont été classés en trois groupes (cocci à gram positif (CGP), bacilles à gram négatif (BGN), levures). Certains germes particuliers posant généralement de sévères problèmes infectieux en réanimation ont été individualisés pour l'étude de la colonisation : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Les figures 11, 12, 13 et 14 montrent le pourcentage de patients colonisés, au cours du temps, par les différents types de germes, sur les différents sites respiratoires et gastrique.

. Les taux de colonisation, pour chaque type de germe, à l'admission (J1) en réanimation sont comparables entre les deux groupes DDS- et DDS+, au niveau des différents sites.

Figure 11 : Colonisation de l'oropharynx, selon les germes

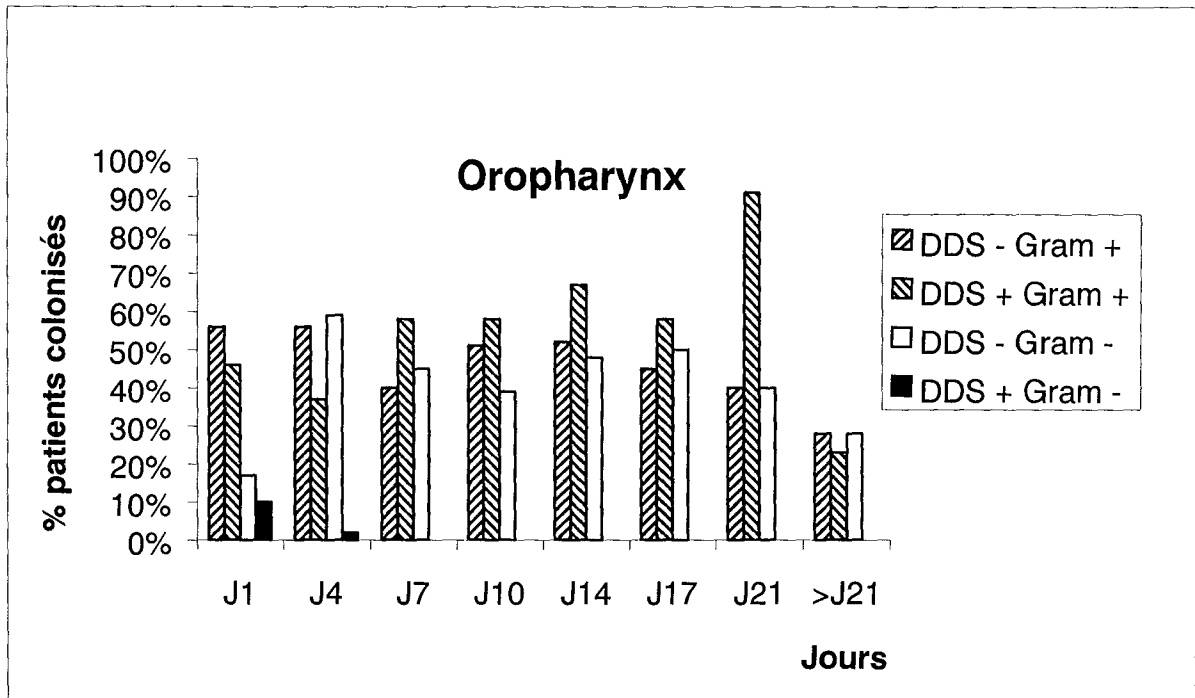


Figure 12 : Colonisation des narines, selon les germes

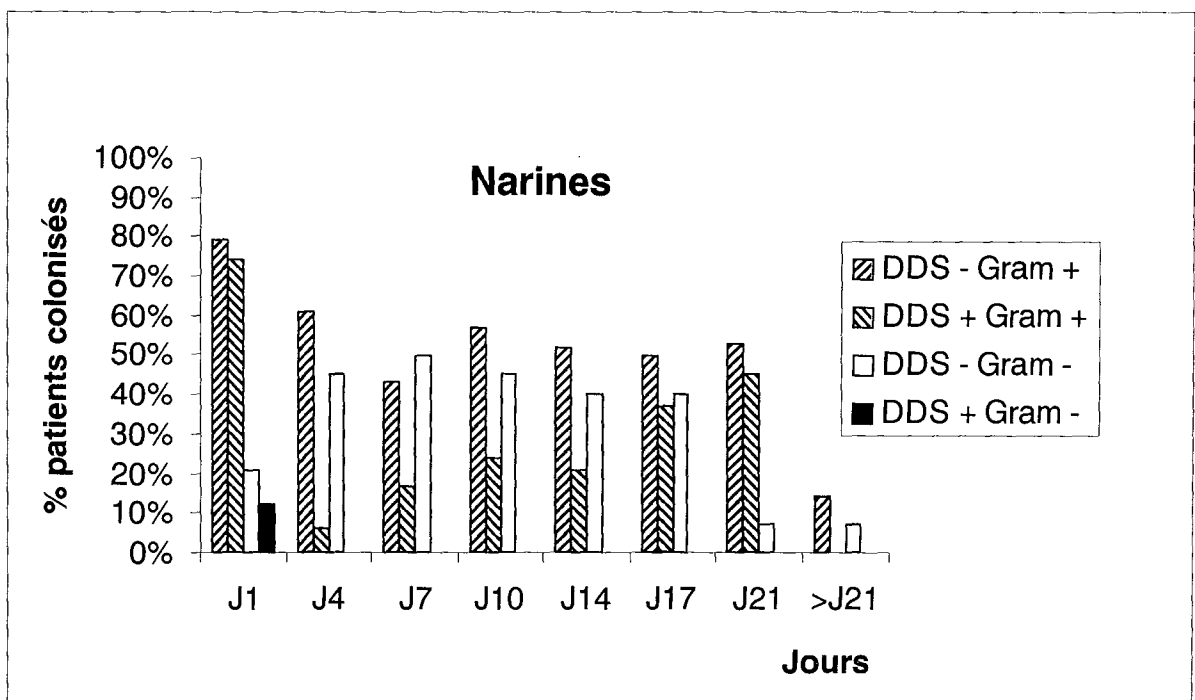


Figure 13 : Colonisation de la trachée, selon les germes

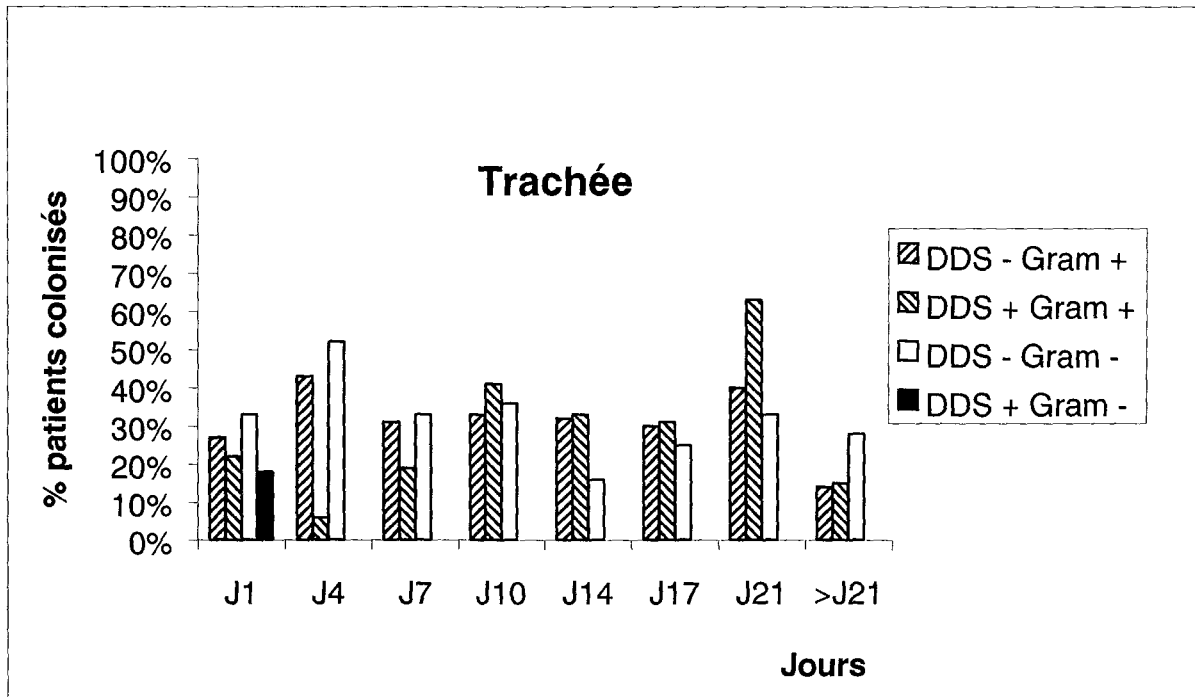
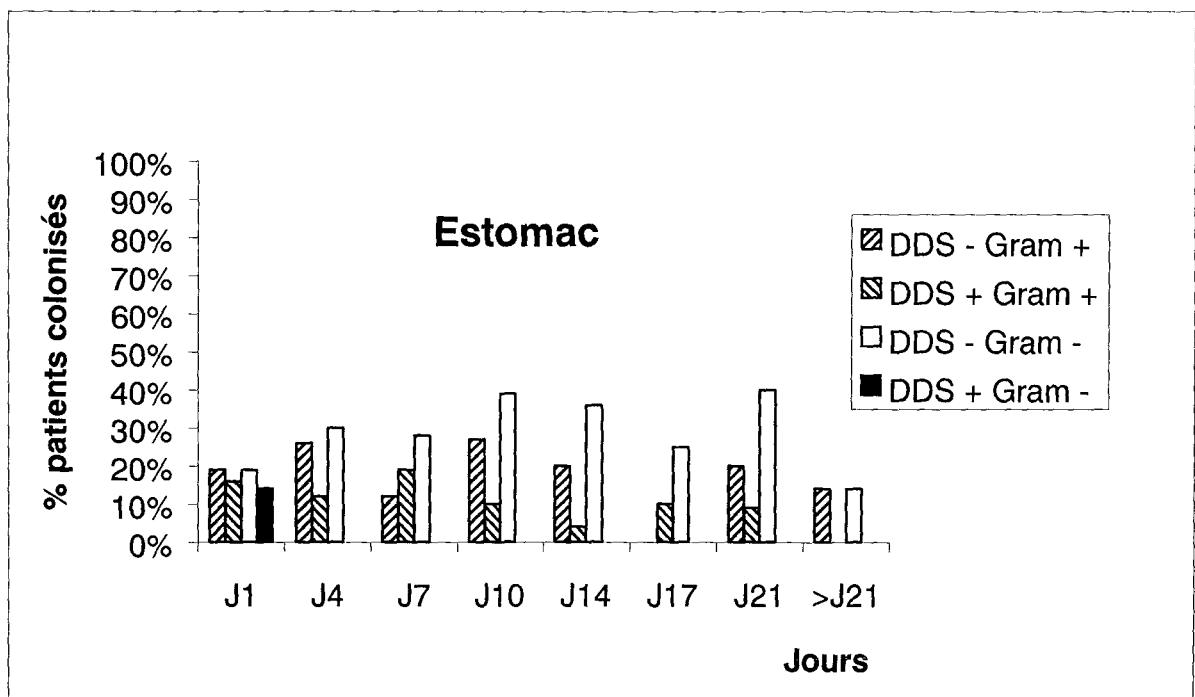


Figure 14 : Colonisation de l'estomac, selon les germes



. Dans le groupe contrôle DDS-, la colonisation par les BGN, à l'admission (J1) en réanimation reste modérée, de l'ordre de 20 % des patients au niveau des différents sites, pour progresser rapidement pour atteindre un maximum dès J4 ou J7. Au niveau de l'estomac, le maximum de la colonisation par les BGN est plus tardive (J10, J14). *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa* restent des germes exceptionnellement isolés au niveau de la colonisation des différents sites.

. Dans le groupe décontaminé DDS+, on observe une **disparition totale de la colonisation de tous les BGN** (y compris *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa*) dès J4 (et probablement dès J2 ou J3, si les prélèvements avaient été réalisés quotidiennement). La décontamination est effective sur les BGN durant toute la durée de la DDS.

Par contre, dans les deux groupes, sur les quatre sites étudiés, Il n'y a **pas de modification significative de la colonisation par les CGP** entre l'admission et les jours suivants. *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SAMR) était (rarement) retrouvé au niveau de tout les sites, sans prédominance particulière, dans un groupe de patients ou l'autre.

Dans les deux groupes, les **levures** étaient exceptionnellement isolées au niveau des sites respiratoires, mais plus fréquemment **au niveau de l'estomac**, affectant 20 à 30 % des patients non décontaminés, tout au long de la durée du séjour. Au niveau gastrique, la DDS se révèle efficace pour entraîner la **quasi disparition des levures**, au bout d'une semaine de décontamination.

#### 4 - Mortalité – Morbidité (Tableau XVII)

. Le taux de mortalité au cours du séjour dans l'unité de réanimation était comparable dans les deux groupes, de l'ordre de 16 %. Aucun décès n'était attribué à une complication infectieuse (choc septique).

. La morbidité, appréciée sur la durées de ventilation mécanique, la durée de séjour dans l'unité de réanimation, par l'état clinique à la sortie du service n'était pas significativement différente dans les deux groupes. Le fait d'exclure de l'analyse des durées de ventilation ou de séjour les patients décédés ne modifie pas ces résultats.

Tableau XVII : Mortalité – Morbidité

	Groupe DDS- (n = 48)	Groupe DDS+ (n = 50)	Valeur de P
Mortalité	8 (17 %)	8 (16 %)	NS
Mortalité liée à une infection	0	0	NS
Patients sortant sans séquelles	4 (8 %)	6 (12 %)	NS
Patients sortant avec séquelles modérés (autonome)	18 (37 %)	18 (36 %)	NS
Patients sortant avec séquelles graves (non autonome)	15 (31 %)	15 (30 %)	NS
Patient sortant en état végétatif	3 (7 %)	3 (6 %)	NS
Durée de ventilation mécanique (jours)*	14 (2-51)	14 (2-113)	NS
Idem hors décès	16 (2-51)	14 (2-113)	NS
Durée d'hospitalisation (jours)*	19 (3-62)	18 (3-120)	NS
Idem hors décès	21 (5-62)	21 (5-120)	NS

Nombre de patients (%)

\* Médiane (extrêmes)

NS : non significatif

## 5 – Antibiothérapie et coût (Tableau XVIII)

Dans cette étude, le coût n'a été évalué qu'en terme de coût financier en antibiotiques nécessités pour le traitement d'infections déclarées. Les antibiotiques topiques de la DDS ne sont pas inclus dans ce décompte, car leur coût relatif est faible par rapport au coût global de la préparation des formes pharmaceutiques de la DDS par la pharmacie et à leur application par le personnel soignant infirmier en terme de charge de travail.

. La proportion de patients nécessitant un traitement par antibiothérapie est significativement plus faible dans le groupe décontaminé DDS+ (54 %) que dans le groupe contrôle DDS- (77 %) ( $P < 0,016$ ).

. De fait, le coût total dans chaque groupe de la thérapeutique anti-infectieuse est moindre dans le groupe décontaminé DDS+, même si on y inclut l'utilisation de l'antibiothérapie systémique initiale par céfotaxime pendant les quatre premiers jours.

. Si on étudie le coût de l'antibiothérapie pour chaque patient, il existe toujours un bénéfice significatif en termes de coût dans le groupe décontaminé DDS+ ( $P < 0,025$ ).

. De même, le coût de l'antibiothérapie rapporté à la durée de séjour dans l'unité de soins pour chaque patient est également abaissé dans le groupe décontaminé DDS+ ( $P < 0,007$ ).



Tableau XVIII : Antibiothérapie et coût

	Groupe DDS- (n = 48)	Groupe DDS+ (n = 50)	Valeur de P
Patients sous antibiothérapie (%)	37 (77 %)	27 (54 %)	0.016
Coût total antibiothérapie (Francs)	151.667	99.242	
Coût antibioprofylaxie systémique DDS (Francs)	0	18.802	-
Coût antibiothérapie par patient (Francs)*	3.160 ± 5.217	1.985 ± 4.633	0.025
Coût journalier par patient (Francs)*	98 ± 119	46 ± 76	0.007

\*Moyenne ± DS

## 6 – Souches bactériennes résistantes

. Les staphylocoques responsables d'IN étaient multi-résistants (oxacilline, tobramycine) plus fréquemment dans le groupe décontaminé DDS+ (22/27 soit 81 %) que dans le groupe contrôle DDS- (10/26 soit 38 %).

. Les entérocoques n'ont été isolés que très précocement (infection non nosocomiale), à deux reprises, dans le groupe contrôle DDS- uniquement, au niveau d'une plaie infectée. Il ne présentait pas de caractères de résistance particuliers.

. Les entérobactéries isolées beaucoup plus fréquemment dans les infections du groupe contrôle DDS- (29 souches) que dans les rares infections du groupe décontaminé DDS+ (deux souches) ne présentait pas non plus de caractères de résistance particuliers.

. Acinetobacter baumannii isolé dans quatre pneumopathies dans le groupe contrôle DDS- et dans une infection urinaire dans le groupe décontaminé DDS+, présentait une multi-résistance au cefotaxime et aux aminosides, tout en restant sensible aux carboxy et uréido-pénicillines et à l'imipénème.

. Pseudomonas aeruginosa isolé dans deux pneumopathies dans le groupe contrôle DDS- et chez un seul patient sur trois sites (pneumopathie, plaie infectée, infection sur cathéter) dans le groupe décontaminé DDS+ était résistant au céfotaxime, à la gentamicine et à la tobramycine, mais restait sensible aux carboxy et uréido-pénicillines et à la ceftazidime.

## **DISCUSSION**

## **1 – Principaux résultats de l'étude**

Cette étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo d'une décontamination digestive sélective, avec antibiothérapie systémique, chez le patient polytraumatisé soumis à une ventilation mécanique a montré :

- . une réduction effective de la colonisation par les BGN.
- . une absence de modification de la colonisation par les CGP.
- . une réduction significative du nombre d'infections : infections précoces du tractus respiratoire, infections urinaires, dues aux BGN.
- . une augmentation relative de l'incidence des infections à CGP, et notamment à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.
- . une diminution des coûts en antibiothérapie.
- . une absence de modification de la mortalité, des durées de ventilation mécanique et de séjour dans l'USI.

## **2 - Choix de la population étudiée : critères d'inclusion et d'exclusion**

Le choix de la population testée, les **patients polytraumatisés**, correspondait à une des populations ciblées par la première conférence de consensus européenne en réanimation de 1991 [114], comme étant les patients les plus aptes à tirer bénéfice de la DDS : patients antérieurement sains, présentant une pathologie aiguë de sévérité modérée à grande, de pronostic favorable, en l'absence de complications infectieuses. C'était également la population choisie par Stoutenbeek dans son étude princeps [54].

Dans cette étude, les patients inclus étaient des poly- ou neuro- traumatisés admis dans le service très rapidement (moins de 24 heures) après le traumatisme initial, sans séjour préalable dans un service hospitalier. La DDS était débutée dès l'admission, chez des patients **non déjà contaminés, à priori, par une flore hospitalière.**

Verwaest et al. [101], dans une étude incluant 600 patients d'un service de réanimation polyvalente (médicale, chirurgicale, cardiaque, traumatologique...), infectés ou non dès l'admission, soulignait le moindre bénéfice de la DDS dans la prévention des infections quand les taux de colonisation ou d'infection à l'admission étaient élevés.

Parmi les critères d'exclusion du protocole, figurait l'administration préalable d'une antibiothérapie de plus de 24 heures. En effet, cette antibiothérapie pouvait interférer dans l'évaluation de l'efficacité de la DDS (et surtout de sa composante systémique) sur le taux des infections non nosocomiales ou précoces. De plus, cette antibiothérapie initiale aurait pu exercer une pression de sélection significative et modifier la colonisation du tractus digestif.

Chez le patient polytraumatisé, le **pronostic**, a priori, à l'admission, est essentiellement fonction de l'étendue des lésions traumatiques qui étaient évaluées, dans cette étude, d'après l'Injury Severity Score (ISS). Dans les deux groupes, l'ISS était dans les valeurs moyennes ( $36 \pm 13$  dans le groupe traité,  $39 \pm 15$  dans le groupe contrôle), sans différence significative, augurant, à priori, d'un bon pronostic. Cependant, ce score présente comme principal défaut d'attribuer un poids peu important au traumatisme crânien grave, présent dans plus de 80 % des patients de l'étude. L'évaluation du pronostic tient donc, également compte de l'Indice de Gravité Simplifié (IGS II ou SAPS II) qui intègre dans son calcul l'état de conscience initial par le score de Glasgow. Dans les deux groupes, l'IGS II était dans des valeurs faibles ( $11 \pm 4$  dans le groupe traité,  $12 \pm 5$  dans le groupe contrôle) sans différence significative. Les patients étudiés présentaient donc, à priori, un pronostic favorable, en l'absence de complications infectieuses.

### **3 - Choix du protocole de Décontamination Digestive Sélective**

C'est le protocole classiquement décrit par Stoutenbeek dans son étude princeps [54] qui a été retenu pour cette étude : emploi topique de polymyxine E (Colistine), tobramycine, amphotéricine B sous forme de gel pour les applications nasales et oro-pharyngées, de suspension pour administration digestive, associée à une antibiothérapie systémique intraveineuse par céfotaxime pendant les quatre premiers jours. Il s'agit du protocole le plus souvent décrit dans la littérature.

Dans un souci de simplification ou pour des raisons économiques, de nombreux auteurs ont modifié ce protocole en limitant les sites d'application au seul site oro-pharyngé ou digestif, en employant uniquement une suspension ou une solution de préparation plus facile, en remplaçant la tobramycine par d'autres aminosides, l'amphotéricine B par la nystatine, en diminuant les doses d'antibiotiques locaux ou en supprimant l'antibiothérapie systémique.

Dans une mise au point, en 1996, après 13 années d'utilisation de la DDS, Baxby et al. insiste sur le respect du protocole initial pour obtenir un résultat optimum, avant de pouvoir hâtivement conclure à l'inefficacité de la DDS [39]. En particulier, l'application sur les muqueuses oro-pharyngées des antibiotiques sous forme de pâte visqueuse plutôt qu'une suspension est importante, pour obtenir une libération progressive et localisée de ces antibiotiques et une durée d'application suffisante pour agir sur la flore [57]. De même, l'emploi de l'antibiothérapie systémique est justifiée pour tout les patients admis en USI, *après* le traumatisme (chirurgical ou non) pour prévenir les infections endogènes primaires qui sont, potentiellement, déjà en cours de développement entre le traumatisme et l'admission. (L'antibiothérapie systémique serait facultative pour les patients bénéficiant d'une chirurgie réglée à haut potentiel infectieux (transplantation hépatique [113], résection oesophagienne [71, 72]), à condition de débiter l'application topique quelques jours avant l'intervention.)

Un autre point du protocole est à considérer : la chronologie des prélèvements bactériologiques par rapport à l'application des antibiotiques topiques. En effet, les antibiotiques déposés à forte concentration locale sur les muqueuses sont susceptibles d'interférer avec les cultures bactériennes pour aboutir à des prélèvements faussement négatifs. Dans cette étude, les prélèvements ont été effectués à mi-distance (trois heures) des applications topiques toutes les six heures, ce qui avait pour conséquence, de rallonger un peu plus le temps de travail infirmier consacré à la DDS.

D'autre part, l'administration des antibiotiques locaux au niveau gastrique devrait se faire à distance de celle de sucralfate, donné dans le cadre de la prophylaxie anti-ulcéreuse. En effet, il existe une probable inactivation des antibiotiques locaux non absorbables par le sucralfate, pouvant altérer l'efficacité de la décontamination digestive [213, 214].

#### **4 - Effet de la DDS sur la colonisation**

L'efficacité de la DDS sur la colonisation des muqueuses oro-pharyngées et digestives par des germes potentiellement pathogènes de type BGN sur des populations bien définies de patients de réanimation, est actuellement reconnue par la plupart des études réalisées [93, 110, 120, 130]. Notre étude confirme ce point avec une **éradication totale des BGN**, y compris *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa*, de ces sites.

L'efficacité de la DDS sur la colonisation des BGN apparaît précoce, dès J4 (premier jour de prélèvement systématique de cette étude), pour durer tout au long de la décontamination, alors que la colonisation tout germes confondus n'est plus significativement réduite dès J7-J10. La colonisation, dans le groupe décontaminé, se fait donc au bénéfice d'autres germes, essentiellement les cocci à gram positif.

Les levures étaient isolées trop peu fréquemment dans le groupe contrôle, au niveau des sites respiratoires pour pouvoir prétendre à une efficacité démontrée de la DDS sur la

colonisation fongique sur les muqueuses respiratoires des patients du groupe décontaminé. Par contre, **au niveau de l'estomac**, où la colonisation y est plus intense, l'action de la DDS est nettement plus probante avec une **quasi éradication des levures**, avec l'emploi répété et prolongé d'amphotéricine B dans le mélange d'antibiotiques topiques.

Par contre, la DDS ne démontre, dans les conditions de réalisation de cette étude, aucune activité sur la colonisation des cocci à gram positif. Or, parmi ceux-ci, il existe quelques MPP notables tels *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ou *Enterococcus* sp. Cette étude n'a pas pu montrer l'émergence particulière de ces MPP dans les flores de colonisation des patients traités par la DDS. Cependant, ce risque est signalé par plusieurs études sans pouvoir démontrer un lien de causalité avec la survenue d'infections à ces mêmes germes [67, 69, 81, 84]. Pour cette raison, certains auteurs ont modifié le protocole de DDS en y incluant une antibiothérapie topique active contre les MPP à gram positif : norfloxacine [81] ou vancomycine [15, 78, 89]. La norfloxacine, fluoroquinolone utilisée per os dans le traitement des infections urinaires basses, présente une absorption digestive importante : son emploi topique prolongé expose donc à des concentrations sanguines sub-inhibitrices, à l'origine de la possible émergence de résistances bactériennes.

L'étude de la colonisation des selles n'a pas permis d'obtenir de résultats statistiquement exploitables : en effet, tout les prélèvements (écouvillon rectal, coproculture) revenaient positifs avec présence de nombreux germes différents à gram positif, à gram négatif, ou levures, sans modification appréciable de leur répartition avec le temps. Il est possible que l'effet de la DDS ne puisse s'exercer au niveau digestif distal, en raison d'une interruption du péristaltisme intestinal fréquent chez le patient de réanimation, notamment après traumatisme abdominal ou intervention chirurgicale viscérale. L'étude de la colonisation des selles reste cependant importante à réaliser pour surveiller l'émergence de



souches pathogènes résistantes ou non, à l'origine de possibles épisodes d'épidémies dans le service.

## **5 - Effets de la DDS sur les infections**

Dans cette étude, l'**incidence des infections** parmi les patients du groupe contrôle est de 79 % (38 patients sur 48), toutes infections confondues. Si on ne considère que les infections nosocomiales, survenant après 48 heures, l'incidence reste élevée à 71 % (34 patients sur 48).

Les différentes enquêtes de prévalence et d'incidence des IN en unités de soins intensifs médicales, chirurgicales ou polyvalentes [4, 7, 215-218], mettent en évidence une grande variabilité des taux d'un service à l'autre, ainsi que d'un pays à l'autre traduisant probablement la diversité des patients pris en charge. Ainsi selon l'enquête EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care) [217], l'incidence de l'infection nosocomiale varie de 7,4 % à 31,6 % (France : 24,2 %) selon le pays.

Cependant, dans la population des patients polytraumatisés, l'incidence des infections nosocomiales est nettement supérieure. Le tableau II regroupe les études sur la DDS portant sur cette catégorie de patients [54, 57, 89, 93, 94, 97-99]. Les taux d'incidences des infections des groupes contrôles varient de 33 % dans une étude où les patients du groupe contrôle recevaient une antibiothérapie systémique [94] à 92 % dans une étude avec critères diagnostiques non bactériologiques [97].

Le taux d'infection noté dans le service de réanimation chirurgicale apparaît donc, comme très élevé, confirmant les polytraumatisés soumis à ventilation comme étant une population à très haut risque infectieux [4], même en utilisant, pour cette étude, des critères stricts pour le diagnostics d'infections avec nécessité d'une documentation bactériologique.

Dans le groupe contrôle, les **germes responsables des infections** nosocomiales ou non se partageaient en quantité équivalente entre CGP et BGN. Près de la moitié des infections étaient poly-microbiennes. On retrouve une répartition similaire au niveau des infections du tractus respiratoires. On ne relève donc pas une prédominance d'infections respiratoires à *Staphylococcus aureus* comme Rello et al. [15], dans une population comparable de patients polytraumatisés, inconscients sur un score de Glasgow inférieur à 9 pendant plus de 24 heures, ou comme chez les patients neurochirurgicaux [89].

Dans cette étude, l'**efficacité de la DDS** a été démontrée par une réduction significative du taux d'infection de 79 % à 56 %, soit une réduction d'environ 30 %. Cette réduction porte sur les **infections précoces, respiratoires et urinaires, à bactéries à gram négatif**. La DDS a également permis de retarder la survenue des infections respiratoires nosocomiales de 7 à 12 jours.

Par contre, le nombre de patients atteints d'infections respiratoires n'étaient pas statistiquement différents dans les deux groupes, malgré une tendance à la diminution dans le groupe décontaminé. Il est possible que ce résultat ne soit lié qu'à un effectif limité de patients, avec une incidence élevée d'infections respiratoires.

Dans les études sur la DDS, il existe une très grande variation de la prévalence des infections respiratoires au sein des groupes contrôles de patients de réanimation, qui varie de 3 % [94] à 72 % des patients [66]. Cette variation tient probablement en grande partie aux critères utilisés pour le diagnostic de ces infections dans les différentes études : critères cliniques, radiologiques, bactériologiques, association de critères ? De même, selon les critères bactériologiques employés, il peut être difficile de différencier simple colonisation ou réelle infection de la trachée, des bronches ou du parenchyme pulmonaire.

Dans cette étude, les pneumopathies et trachéobronchopathies infectieuses ont été définis sur la base de critères bactériologiques, avec isolement d'un germe pathogène identifié à partir d'un prélèvement recueilli dans des conditions précises (Cf. PATIENTS ET MÉTHODES 3.4.3. et 3.4.4.). Pour le diagnostic d'ITR, la documentation bactériologique n'est pas obligatoire pour certaines études [83, 97], l'argument avancé étant que la présence d'antibiotiques au niveau du tractus bronchique était susceptible d'interférer avec les cultures bactériennes des prélèvements [143].

Dans cette étude, nous avons constaté un nombre plus important d'infections non documentées, correspondant cliniquement et radiologiquement à des pneumopathies, parmi les patients qui, après levée de l'anonymat du protocole, appartenaient au groupe décontaminé DDS+. Ceci tendrait à confirmer la difficulté d'établir un diagnostic bactériologique de pneumopathie chez les patients soumis à la décontamination digestive sélective.

Si, dans le groupe contrôle, il n'y avait pas de prédominance particulière des germes responsables des infections, l'action de la DDS sur les infections respiratoires à BGN se traduit par une plus fréquence accrue des **infections à CGP, et surtout à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline**. Ces résultats rejoignent les critiques formulés à l'encontre de la DDS, concernant l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques de la DDS [83, 89, 101, 179]. (Cf. plus avant 9 - Emergence d'infections à germes résistants)

## **6 - De l'intérêt de l'antibiothérapie systémique**

Dans notre étude, nous avons noté la très significative moindre incidence des infections précoces (survenant dans la première semaine d'hospitalisation), dans le groupe décontaminé ( $P < 0,002$ ). La DDS, ici avec sa composante systémique, semblerait donc prévenir les infections du tractus respiratoires survenant dès ou peu après l'admission dans le service.

De nombreuses études sur la DDS comportaient une antibiothérapie systémique associée, pendant les premiers jours du traitement, aux antibiotiques topiques, dans le but de prévenir (ou traiter ?) les IN précoces. On peut s'interroger sur l'utilité et l'efficacité respectives des deux composantes de la DDS, topique et systémique.

Comme l'avait constaté Stoutenbeek et al. dans l'étude princeps [54], la réduction des infections respiratoires était beaucoup plus nette quand l'antibiothérapie systémique était introduite. Une méta-analyse [128] regroupant cinq études (891 patients) comparant les effets d'une antibiothérapie topique et systémique à une antibiothérapie purement systémique sur le taux d'infections respiratoires, n'a pas pu mettre en évidence de différence significative (odds ratio : 0,81 avec intervalle de confiance à 95% : 0,61 à 1,08). Ceci conduit à penser que la différence d'efficacité observée entre l'administration d'antibiotiques topiques seuls et leur association à une antibiothérapie systémique est liée essentiellement à l'adjonction de l'antibiothérapie systémique.

L'antibiothérapie systémique permet de prévenir ou de traiter par anticipation les infections respiratoires précoces en incubation ou déjà présentes lors de l'admission en réanimation. Ce type d'infection est particulièrement fréquent dans les populations de malades atteints de troubles de la conscience et les traumatisés [7]. Or, c'est dans cette population que l'effet de la DDS sur les IN respiratoires est le plus probant. D'autre part, les études épidémiologiques sur les facteurs de risque de pneumopathie acquise en réanimation montraient que l'administration d'antibiotiques en début de séjour était associée à une réduction marquée du risque d'infection respiratoire [7, 219]. Enfin, une étude randomisée ouverte portant sur 100 patients montrait qu'une antibiothérapie systémique brève par céfuroxime, administrée dans des populations à haut risque infectieux telles que les comas traumatiques, permettait de réduire significativement (de 50 % à 24 %) la fréquence des infections respiratoires [220].

Il est donc possible que les effets bénéfiques de la DDS sur les infections respiratoires ne soient liés qu'à l'antibiothérapie systémique souvent associée. Il semble donc indispensable de vérifier si une antibiothérapie systémique précoce prescrite isolément ne donnerait pas les mêmes résultats qu'une DDS topique et systémique.

Toutefois, Mandelli et al., dans une vaste étude randomisée multicentrique, n'a pas réussi à démontrer une prévention des infections pulmonaires de patients ventilés bénéficiant de la seule prophylaxie intraveineuse par céfoxitine [58].

## **7 - Effet de la DDS sur la mortalité**

Comme la plupart des travaux sur la DDS, cette étude n'a pas permis de mettre en évidence un effet significatif de la DDS sur la mortalité des patients admis dans l'USI.

Cependant, le faible nombre de patients inclus dans l'étude (98) limite la portée des conclusions que l'on peut tirer de ces résultats. En supposant un risque de mortalité de base de l'ordre de 20 % (17 % dans le groupe contrôle de cette étude), il serait nécessaire d'inclure 8000 patients par groupe dans une étude clinique pour démontrer, aux risques habituels de signification, 10 % de réduction de la mortalité par le fait de la DDS [125]. Cette étude, comme la totalité des essais cliniques mono-centriques réalisés sur la DDS, n'a pas la puissance statistique nécessaire pour démontrer une action significative de la DDS sur la mortalité.

D'autre part, aucun des décès relevés dans les deux groupes de l'étude, n'était en rapport avec une infection sévère comme un choc septique, mais résultait vraisemblablement de l'évolution du traumatisme crânio-encéphalique. On ne peut donc affirmer que la DDS, en agissant sur le processus infectieux, aurait pu modifier le taux de mortalité globale dans le groupe décontaminé.

l'antibiotique systémique céfotaxime, avec utilisation de matériel à usage unique (gants, compresses, désinfectants locaux, matériel de perfusion).

. le coût de la surveillance microbiologique : la DDS impose le recueil systématique de prélèvements oro-pharyngés, urinaires, rectaux, bronchiques, ce qui nécessite encore du temps de travail infirmier, du matériel de prélèvement (écouvillons, sondes d'aspirations, flacons de recueil ...), puis le traitement de ces échantillons au laboratoire d'analyses microbiologiques pour cultures bactériennes, identifications, antibiogrammes.

Cette surveillance microbiologique a pour buts de révéler et d'identifier la nature de l'infection en cause (exogène, endogène primaire ou secondaire) afin d' y apporter une réponse adaptée, d'évaluer l'efficacité de la décontamination, l'élimination des micro-organismes potentiellement pathogènes de la flore de colonisation et de détecter l'émergence de souches bactériennes résistantes ou indésirables [39, 40, 83, 112].

Tout ces coûts techniques et humains sont difficilement quantifiables en termes monétaires, et en pratique, ne le sont jamais dans les études publiées.

Dans cette étude, le bénéfice en matière de coût ne portait donc que sur l'antibiothérapie curative des infections, qui ne représente qu'une faible partie du prix de journée de l'USI. Or, cette étude, comme la plupart des travaux publiés sur la DDS, montre que, malgré une diminution du nombre des pneumopathies, l'emploi de la DDS n'entraîne pas une réduction significative des durées de ventilation ou d'hospitalisation en réanimation.

Cependant, dans cette étude sur les polytraumatisés, le plus fréquemment neurotraumatisés, les durées de ventilation et d'hospitalisation sont certainement plus directement liées à la durée du coma et de la neuro-sédation nécessaire à la stabilisation des lésions cérébrales [93].

Par conséquent, la mortalité ne constitue donc probablement pas un indice pertinent d'évaluation d'efficacité de la DDS.

## **8 - Effet de la DDS sur la morbidité et le coût**

Cette étude a montré une diminution significative du coût par usage d'antibiotiques dans le groupe décontaminé. Compte-tenu des résultats précédents sur les infections, il est raisonnable de penser que cette réduction de coût soit liée à celle des infections pulmonaires à BGN nécessitant habituellement une double ou une triple antibiothérapie de céphalosporines de 3<sup>e</sup> générations, d'uréido-pénicillines, de fluoroquinolones ... très coûteuses.

En termes de coût, dans cette étude, nous n'avons considéré que le coût des antibiotiques systémiques prescrits, de manière prophylactique dans le cadre de l'antibioprophylaxie chez le polytraumatisé ou en période peropératoire, ou de manière curative dans la lutte contre les infections nosocomiales ou non.

Or, les coûts induits par la DDS sont loin de se limiter au prix des antibiotiques systémiques, qui n'est, en fait, que la seule partie aisément quantifiable, en termes monétaires.

Il faut également prendre en compte :

. le coût de fabrication de la forme galénique de la DDS : pâte ou gel, suspension, lavement : association d'excipients (carboxyméthyl-cellulose, sérum physiologique) et de principes actifs plus ou moins coûteux (antibiotiques : tobramycine, polymyxine E, amphotéricine B), préparation réalisée de façon extemporanée par du personnel qualifié du service de pharmacie hospitalière de l'hôpital, avec conditionnement à l'unité.

. l'administration de la DDS : c'est une procédure très consommatrice de temps de travail infirmier : application de la DDS, quatre fois par jour, aux niveaux des fosses nasales, de l'oropharynx, de l'estomac, préparation et administration quatre fois par jour de

En fin de compte, la DDS est une technique à but préventif qui s'avère coûteuse en termes d'investissements médicamenteux, matériel et surtout humain mais qui n'a pas fait, jusqu'à présent, la preuve d'une réelle économie en soins curatifs.

### **9 - Emergence d'infections à germes résistants**

Dans notre étude, nous avons souligné la prévalence des infections (notamment celles du tractus respiratoire) à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline dans le groupe ayant bénéficié de la décontamination.

Selon l'enquête EPIC de prévalence « un jour » des infections en USI, en 1992, les infections du tractus respiratoire représente jusqu'à 65 % des infections nosocomiales [5, 217]. *Staphylococcus aureus* reste le germe le plus fréquemment isolé, (derrière *Pseudomonas aeruginosa* et l'ensemble des entérobactéries réunies), résistant à la méticilline pour plus de la moitié des souches [6].

Cette émergence d'infections par des souches bactériennes non incluses dans le spectre des antibiotiques de la DDS a déjà été rapportée dans certaines études [83, 15, 101] et constitue un **réel problème à l'utilisation systématique de la DDS**.

Certains auteurs ont proposé de modifier le spectre d'activité de la DDS en y incluant d'emblée un antibiotique actif contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, par exemple la vancomycine [15, 78, 89]. Cependant, le risque d'émergence de germes alors résistant à la vancomycine après utilisation large et topique de cet antibiotique est à considérer, et pourrait limiter son intérêt en pratique.



## **10 – Autres perspectives de la DDS**

Les propos précédents ont souligné le caractère hautement contestable d'une utilisation systématique et large de la DDS pour tout ou partie des patients d'une unité de réanimation. Il existe cependant quelques utilisations de la DDS encore relativement peu exploitées qui pourrait maintenir cette technique de prévention dans l'arsenal des moyens de lutte contre les infections nosocomiales.

### **. Autres applications possibles de la DDS**

Certains auteurs ont proposé l'emploi ponctuel de la DDS dans le **contrôle d'épidémies hospitalières** difficilement maîtrisées par les méthodes conventionnelles d'hygiène [63, 106, 202] . Dans ce cas, la DDS ne vise pas à prévenir des infections à BGN issus de la flore endogène oro-pharyngée et digestive, mais elle cible des MPP parfois d'origine exogène et secondairement implantés au niveau du tube digestif, après transmission croisée manuportée. Les MPP responsables d'épidémies sont essentiellement des entérobactéries multi-résistantes de type *Klebsiella pneumoniae* productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE). Le but est l'éradication du tube digestif de ces MPP chez tout les patients identifiés comme porteurs afin de supprimer le réservoir principal ou exclusif de ces MPP [221, 222]. La DDS reste un complément d'un renforcement des mesures d'hygiène et d'isolement.

Au CHU de Nancy, les protocoles thérapeutiques du Département des Maladies Infectieuses et Tropicales, préconise une décontamination topique adaptée aux sites habituels du germe à éradiquer, dans les cas où **l'éradication du portage de germes multi-résistants** peut permettre une optimisation de la prise en charge du patient : avant la réalisation d'un acte chirurgical programmé, avant le transfert dans une unité de soins ne possédant pas de structures d'isolement ( longs séjours, psychiatrie, réadaptation ... ), pour lever un isolement au long cours. Par exemple, pour les entérobactéries exprimant une BLSE retrouvées au

niveau rectal ou au niveau d'une plaie, une décontamination digestive par Colistine et Gentamicine est instaurée pendant dix jours, associée à une décontamination cutanée par savon antiseptique de type chlorhexidine.

### **. DDS et tube digestif**

Des travaux complémentaires seraient sans doute nécessaires afin de préciser le mécanisme d'action de la DDS. La plupart des travaux sur la DDS sont basés sur le postulat que la DDS pourrait réduire la mortalité par le biais d'une réduction des infections, principalement pulmonaires. Or, la DDS, comme son nom l'indique, a une action tout d'abord digestive et il est probable que le tube digestif puisse jouer un rôle central dans l'initiation et le maintien du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) chez le patient gravement atteint, mais non encore infecté. En agissant sur la translocation bactérienne, l'endotoxémie et les cytokines, la DDS pourrait influencer cet état potentiellement pré-infectieux [53, 199, 223, 224]. En comprenant mieux le rôle du tube digestif dans la pathogénie du patient de réanimation, nous serions à même de mieux évaluer l'intérêt de la DDS chez ce type de patient.

## **CONCLUSION**

Selon les résultats de cette étude, la décontamination digestive sélective, associant décontaminations topiques nasale, oro-pharyngée, gastrique et antibiothérapie systémique, diminue la colonisation par les bacilles pathogènes à gram négatif, permettant une réduction de l'incidence des infections respiratoires chez les patients polytraumatisés. Cependant, ces effets bénéfiques ne s'accompagnent pas d'une réduction des durées de ventilation assistée et de séjour, ni du coût global de l'hospitalisation. L'effet de cette technique de prévention sur la mortalité reste indéterminé et l'émergence possible de germes multi-résistants incite à une vigilance accrue.

En dépit ou à cause de nombreux travaux évaluant l'intérêt de la DDS sur des populations de patients très diverses et selon des procédures de protocole et d'analyses des résultats variées, il existe toujours actuellement un manque de consensus sur le rôle que doit jouer la décontamination digestive sélective au sein de la lutte contre les infections nosocomiales chez le patient de réanimation.

En se basant sur l'analyse des bénéfices attendus (effets de la DDS sur les infections nosocomiales, la mortalité, la durée de séjour, la durée de ventilation assistée, le coût en antibiothérapie) et des risques potentiels (sélection de germes multi-résistants aux antibiotiques, émergence de colonisation ou d'infection à germes à gram positif, coût global de la DDS), la DDS devrait être encore considérée comme une technique expérimentale, sans pouvoir, dans l'état actuel des connaissances, être recommandée comme une méthode de prévention de routine chez tout patient de réanimation.

La DDS est une technique dont l'efficacité est difficile à évaluer, dont les indications restent à définir et seule, peut-être, une étude multi-centrique, adoptant un protocole d'étude

identique sur une population de patients bien définie, pourrait vraisemblablement apporter une réponse satisfaisante.

En attendant des réponses plus précises, la décontamination digestive sélective n'a pas sa place, en pratique courante de réanimation, à côté d'autres techniques de prévention des infections nosocomiales, dans la prise en charge du patient polytraumatisé.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Chandrasekar PH, Kruse JA, Matthews MF. Nosocomial infection among patients in different types of intensive care units at a city hospital. *Crit Care Med* 1986;14:508-11.
2. Jarvis WR, Martone WJ. Predominant pathogens in hospital infections. *J Antimicrob Chemother* 1992;29(suppl A):19-24.
3. Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, Kollisch NR, Barry A, Heeren TC, et al. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 1988;148:1161-8.
4. Daschner FD. Incidence of nosocomial infections within ICUs. *Réanim Urg* 1992;1(3 bis):488-9.
5. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al (EPIC International Advisory Committee). The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe : results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study. *JAMA* 1995;274:639-44.
6. Spencer RC. Predominant pathogens found in the european prevalence of infection in intensive care study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:281-5.
7. Chevret S, Hemmer M, Carlet J, Langer M and the European Cooperative Group on nosocomial pneumonia. Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units : results from a multicenter prospective study on 996 patients. *Intensive Care Med* 1993;19:256-64.
8. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez J, Gonzales J, Ferrer A, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:523-8.
9. Rodriguez JL, Gibbons KJ, Bitzer LG, Dechert RE, Steinberg SM, Flint LM. Pneumonia : incidence, risk factors and outcome in injured patients. *J Trauma* 1991;31:907-14.
10. Van Saene, HKF, Stoutenbeek CP. Oropharyngeal and gastrointestinal carriage in the critically ill. *Agressologie* 1990;31:557-9.
11. Stoutenbeek CP, Van Saene HKF. Infection prevention in intensive care by selective decontamination of the digestive tract. *J Critical Care* 1990;5:137-56.
12. Vollaard EJ, Clasener HAL. Colonization resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:409-14.
13. Clasener HAL, Vollaard EJ, Van Saene HKF. Long term prophylaxis of infection by selective decontamination in leukopenia and in mechanical ventilation. *Rev Infect Dis* 1987;9:295-328.
14. Geddes DM. Infection vs colonisation. *Intensive Care Med* 1990;16(suppl 3):S201-5.

15. 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.
16. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram negative bacilli : the significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Int Med* 1972;77:701-6.
17. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients : emergence of gram negative bacilli. *N Engl J Med* 1969;281:1137-40.
18. Kerver AJ, Rommes JH, Mevissen-Verhage EA, Hulstaert PF, Vos A, Verhoef J, et al. Colonization and infection in surgical intensive care patients : a prospective study. *Intensive Care Med* 1987;13:347-51.
19. Van Uffelen R, Van Saene HKF, Fidlesw V, Lowenberg A. Oropharyngeal flora as a source of bacteria colonizing the lower airways in patients on artificial ventilation. *Intensive Care Med* 1984;10:233-7.
20. Stoutenbeek CP, van Saene HKF, Miranda DR, Zandstra DF. A new technique of infection prevention in the intensive care unit by selective decontamination of the digestive tract. *Acta Anaesthesiol Belg* 1983;34:209-21.
21. Torres A, El Ebiary M, Gonzales J, Ferrer M, De La Bellacasa JP, Gene A, et al. Gastric and pharyngeal flora in nosocomial pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:352-7.
22. Kingston GW, Phang PT, Leathley MJ. Increased incidence of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients with subclinical aspiration. *Am J Surg* 1991;161:589-92.
23. De Lattore FJ, Pont T, Ferrer A, Rossello J, Palomar M, Planas M. Pattern of tracheal colonisation during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1028-33.
24. Francioli P, Chastre J, Langer M, Santos JI, Shah PM, Torres A. Ventilator-associated pneumonia : understanding epidemiology and pathogenesis to guide prevention and empiric therapy. *Clin Microbiol Infect* 1997;3(suppl):S61-76.
25. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, Marie O, Rouveau M, Popoff N, et al. Oropharyngeal and gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patient : a prospective study based on genomic DNA analysis. *Am Rev Respir Dis* 1997;156:1647-55.
26. Heyland DK, Mandell LA. Gastric colonization and nosocomial pneumonia : evidence for causation. *Chest* 1992;101:187-93.
27. Craven DE, Daschner FD. Nosocomial pneumonia in the intubated patients : role of gastric colonization. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:40-50.



28. Pingleton SK. Enteral nutrition as a risk factor for nosocomial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:51-5.
29. Simms HH, DeMaria E, McDonald L, Peterson D, Robinson A, Burchard KW. Role of gastric colonization in the development of pneumonia in critically ill trauma patients : results of a prospective randomized trial. *J Trauma* 1991;31:531-7.
30. Marshall JC, Christou NV, Meakins JL. The gastrointestinal tract : the “undrained abscess” of multiple organ failure. *Ann Surg* 1993;218:111-9.
31. Driks MR, Craven DE, Celli BR, Manning M, Burke RA, Garvin GM, et al. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers : the role of gastric colonization. *N Engl J Med* 1987;317:1376-82.
32. Martinez-Pellus AE, Ruiz J, Garcia J, San Miguel MT, Seller G, Bru M, et al. Role of selective digestive decontamination (SDD) in the prevention of nosocomial pneumonia (NP) : is gastric decontamination necessary ? *Intensive Care Med* 1992;18:218-21.
33. Martinez-Pellus AE. Is oropharyngeal decontamination effective ? *Réanim Urg* 1992;1(3 bis):534-8.
34. Bonten MJM, Bergmans DC, Ambergen AW, De Leeuw PW, Van Der Geest S, Stobberingh EE, et al. Risk factors for pneumonia, and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1339-46.
35. Bonten MJM, Gaillard CA, Van Tiel FH, Smeets HGW, Van Der Geest S, Stobberingh EE. The stomach is not a source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. *Chest* 1994;105:878-84.
36. Bonten MJM, Gaillard CA, De Leeuw PW, Stobberingh EE. Role of colonization of the upper intestinal tract in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 1997;24:309-19.
37. Cade JF, McOwat E, Siganporia R, Keighley C, Presneill J, Sinickas V. Uncertain relevance of gastric colonization in the seriously ill. *Intensive Care Med* 1992;18:210-7.
38. Niederman MS, Craven DE. Editorial response : devising strategies for preventing nosocomial pneumonia : should we ignore the stomach ? [editorial]. *Clin Infect Dis* 1997;24:320-3.
39. Baxby D, Van Saene HKF, Stoutenbeek CP, Zandstra DF. Selective decontamination of the digestive tract : 13 years on, what it is and what it is not. *Intensive Care Med* 1996;22:699-706.
40. Van Saene HKF, Damjanovic V, Murray AE, De la Cal MA. How to classify infections in intensive care units : the carrier state, a criterion whose time has come ? *J Hosp Infect* 1996;33:1-12.

41. Van Saene HKF, Stoutenbeek CP, Zandstra DF. Eleven important definitions. *Réanim Urg* 1992;1(3 bis):485-7.
42. Garrouste M, Schlemmer B. Relations entre colonisation bactérienne et infections acquises en réanimation. In : SRLF, Eds. *Perspectives en réanimation : l'infection acquise en réanimation*. Paris : Arnette Blackwell, 1995:149-62.
43. Silvestri L, Monti Bragadin C, Milanese M, Gregori D, Consales C, Gullo A, et al. Are most ICU infections really nosocomial ? a prospective observational cohort study in mechanically ventilated patients. *J Hosp Infect* 1999;42:125-33.
44. Deitch EA. The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. *Arch Surg* 1990;125:403-4.
45. Rocha LA, Martin MJ, Pita S, Paz J, Seco C, Margusino L, et al. Prevention of nosocomial infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract : a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Intensive Care Med* 1992;18:398-404.
46. Murray AE, Chambers JJ, Van Saene HKF. Infections in patients requiring ventilation in intensive care : application of a new classification. *Clin Microbiol Infect* 1998;4: 94-102.
47. Bodey GP. Antibiotic prophylaxis in cancer patients : regimes of oral, non-absorbable antibiotics for prevention of infection during induction of remission. *Rev Infect Dis* 1981;3(suppl ):S259-68.
48. Schimpff SC. Infection prevention during profound granulocytopenia : news approaches to alimentary canal microbial suppression. *Ann Intern Med* 1980;93:358-61.
49. Sleijfer DT, Mulder NH, de Vries-Hospers HG, Fidler V, Nieweg HO, van der Waaij D, et al. Infection prevention in granulocytopenic patients by selective decontamination of the digestive tract. *Eur J Cancer* 1980;16:859-69.
50. Nichols RL. Use of prophylactic antibiotics in surgical practice. *Am J Med* 1981;70:686-92.
51. Goris RJA, Van Bebber IPT, Mollen RMH, Koopman JP. Does selective decontamination of the digestive tract prevent multiple organ failure ? *Arch Surg* 1991;126:561-5.
52. Ramsay G. Effect of selective digestive decontamination upon the incidence of multiple organ failure in intensive care patients. *Réanim Urg* 1992;1(3 bis):529-30.
53. Martinez-Pellus AE, Merino P, Bru M, Canovas J, Seller G, Sapina J, et al. Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass : role of type of flow and protective effect of selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 1997;23:1251-7.

54. Stoutenbeek CP, Van Saene HKF, Miranda DR, Zandstra DF. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 1984;10:185-92.
55. Stoutenbeek CP, van Saene HKF. Development of the SDD-regimen : application and results in multiple trauma patients. *Réanim Urg* 1992;1(3 bis):497-500.
56. Van Saene HKF, Stoutenbeek CP, Hart CA. Selective decontamination of the digestive tract (SDD) in intensive care patients : a critical evaluation of the clinical, bacteriological and epidemiological benefits. *J Hosp Infect* 1991;18:261-77.
57. Stoutenbeek CP, van Saene HKF, Miranda DR, Zandstra DF, Langrehr D. The effect of oropharyngeal decontamination using topical nonabsorbable antibiotics on the incidence of nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. *J Trauma* 1987;27:357-64.
58. Mandelli M, Mosconi P, Langer M, Cigada M (Intensive Care Unit Group of Infection Control). Prevention of pneumonia in an intensive care unit : a randomized multi-centre clinical trial. *Crit Care Med* 1989;17:501-5.
59. Unertl K, Ruckdeschel G, Selbmann HK, Jensen U, Forst H, Lenhart FP, et al. Prevention of colonisation and respiratory infections in long-term ventilated patients by local antimicrobial prophylaxis. *Intensive care Med* 1987;13:106-13.
60. Van Uffelen R, Rommes JH, Van Saene HKF. Preventing lower airway colonization and infection in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1987;15:99-102.
61. Kerver AJH, Rommes JH, Mevissen-Verhage EAE, Hulstaert PF, Vos A, Verhoef J, et al. Prevention of colonization and infections in critically ill patients : a prospective randomized study. *Crit Care Med* 1988;16:1087-93.
62. Ledingham I Mac A, Alcock SR, Eastaway AT, MacDonald JC, MacKay IC, Ramsay G. Triple regimen of selective decontamination of the digestive tract, systemic cefotaxime and microbiological surveillance for prevention of acquired infection in intensive care. *Lancet* 1988;1:785-90.
63. Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, Richard C, Montravers F, Besbes M, et al. Intestinal decontamination for control of nosocomial multiresistant Gram-negative bacilli : study of an outbreak in an intensive care unit. *Ann Intern Med* 1989;110:873-81.
64. Ulrich C, Harinck de Weerd JE, Bakker NC, Jacz K, Doornbos L, De Rider VA. Selective decontamination of the digestive tract with norfloxacin in the prevention of ICU-acquired infections : a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 1989;15:424-31.
65. Aerdts SJA, Clasener HAL, Van Dalen D, Van Lier HJJ, Vollaard EJ, Festen J. Prevention of bacterial colonization of the respiratory tract and stomach of mechanically ventilated patients by a novel regimen of selective decontamination in combination with initial systemic cefotaxime. *J Antimicrob Chemother* 1990;26(suppl A):59-76.

66. Aerdt SJA, Van Dalen R, Clasener HAL, Festen J, Van Lier HJJ, Vollaard EJ. Antibiotic prophylaxis of respiratory tract infection in mechanically ventilated patients : a prospective, blinded, randomized trial of the effect of a novel regimen. *Chest* 1991;100:783-91.
67. Flaherty J, Nathan C, Kabins SA, Weinstein RA. Pilot trial of selective decontamination for prevention of bacterial infection in an intensive care unit. *J Infect Dis* 1990;162:1393-7.
68. Godard J, Guillaume C, Reverdy ME, Bachmann P, Bui-Xuan B, Nageotte A, et al. Intestinal decontamination in a polyvalent ICU : a double-blind study. *Intensive Care Med* 1990;16:307-11.
69. MacClelland P, Murray AE, Williams PS, Van Saene HKF, Gilbertson AA, Mostafa SM, et al. Reducing sepsis in severe combined acute renal and respiratory failure by selective decontamination of the digestive tract. *Crit Care Med* 1990;18:935-9.
70. Rodriguez-Roldan JM, Altuna-Cuesta A, Lopez A, Carrillo A, Garcia J, Leon J, et al. Prevention of nosocomial lung infection in ventilated patients : use of an antimicrobial pharyngeal nonabsorbable paste. *Crit Care Med* 1990;18:1239-42.
71. Tetteroo GWM, Wagenvoort JHT, Castelein A, Tilanus HW, Ince C, Bruining HA. Selective decontamination to reduce gram-negative colonisation and infections after oesophageal resection. *Lancet* 1990;335:704-7.
72. Tetteroo GWM, Wagenvoort JHT, Ince C, Bruining HA. Effects of selective decontamination on gram-negative colonisation, infections and development of bacterial resistance in oesophageal resection. *Intensive Care Med* 1990;16(suppl 3):S224-28.
73. Badger IL, Crosby HA, Kong KL, Baker JP, Hutchings P, Elliott TSJ, et al. Is selective decontamination of the digestive tract beneficial in liver transplant patients ? Interim results of a prospective randomized trial. *Transplant Proc* 1991;23:1460-1.
74. Blair P, Rowlands BJ, Lowry K, Webb H, Armstrong P, Smilie J. Selective decontamination of the digestive tract : a stratified, randomized, prospective study in a mixed intensive care unit. *Surgery* 1991;110:303-10.
75. Fox MA, Peterson S, Fabri BM, Van Saene HKF, Williets T. Selective decontamination of the digestive tract in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 1991;19:1486-90.
76. Gaussorgues PH, Salord F, Sirodot M, Tigaud S, Cagnin S, Gerard M, et al. Efficacité de la décontamination digestive sur la survenue des bactériémies nosocomiales chez les patients sous ventilation mécanique et recevant des bétamimétiques. *Réanim Soins Intens Méd Urg* 1991 ;7:169-74.
77. Hartenauer U, Thulig B, Diemer W, Lawin P, Fegeler W, Kehrel R, et al. Effect of selective flora suppression on colonization, infection and mortality in critically ill patients : a one-year prospective consecutive study. *Crit Care Med* 1991;19:463-73.

78. Pugin J, Auckenthaler R, Lew DP, Suter PM. Oropharyngeal decontamination decreases incidence of ventilator-associated pneumonia : a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *JAMA* 1991;265:2704-10.
79. Pugin J, Auckenthaler R, Lew PD, Suter PM. Oropharyngeal decontamination decreases incidence of ventilator-associated pneumonia. *Réanim Urg* 1992;1(3 bis):539-41.
80. Zobel G, Kuttig M, Grubbauer HM, Semmelrock HJ, Thiel W. Reduction of colonization and infection rate during pediatric intensive care by selective decontamination of the digestive tract. *Crit Care Med* 1991;19:1242-6.
81. Cerra FB, Maddaus MA, Dunn DL, Wells CL, Konstantinides NN, Lehmann SL, et al. Selective gut decontamination reduces nosocomial infections and length of stay but not mortality or organ failure in surgical intensive care unit patients. *Arch Surg* 1992;127:163-9.
82. Cockerill III FR, Muller SR, Anhalt JP, Marsh HM, Farnell MB, Mucha P, et al. Prevention of infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract. *Ann Intern Med* 1992;117:545-53.
83. Gastinne H, Wolff M, Delatour F, Faurisson F, Chevret S. A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. *N Engl J Med* 1992;326:594-9.
84. Hammond JMJ, Potgieter PD, Saunders GL, Forder AA. Double-blind study of selective decontamination of the digestive tract in intensive care. *Lancet* 1992;340:5-9.
85. Jacobs S, Foweraker JE, Roberts SE. Effectiveness of selective decontamination of the digestive tract (SDD) in an ICU with a policy encouraging a low gastric pH. *Clinical Intensive Care* 1992;3:52-8.
86. Mackie DP, Van Hertum WAJ, Schumburg T, Kuijper EC, Knape P. Prevention of infection in burns : preliminary experience with selective decontamination of the digestive tract in patients with extensive injuries. *J Trauma* 1992;32:570-5.
87. Winter R, Humphreys H, Pick A, McGowan AP, Willatts SM, Speller DCE. A controlled trial of selective decontamination of the digestive tract in intensive care and its effect on nosocomial infection. *J Antimicrob Chemother* 1992;30:73-87.
88. Hammond JMJ, Potgieter PD. Neurologic disease requiring long-term ventilation : the role of selective decontamination of the digestive tract in preventing nosocomial infection. *Chest* 1993;104:547-51.
89. Korinek AM, Laisne MJ, Nicolas MH, Raskine L, Deroin V, Sanson-Lepors MJ. Selective decontamination of the digestive tract in neurosurgical intensive care unit patients : a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1993;21:1466-73.

90. Smith SD, Jackson RJ, Hannakan CJ, Wadowsky RM, Tzakis AG, Rowe MI. Selective decontamination in pediatric liver transplants : a randomized prospective study. *Transplantation* 1993;55:1306-9.
91. Bion JF, Badger I, Crosby HA, Hutchings P, Kong KL, Baker J, et al. Selective decontamination of the digestive tract reduces gram-negative pulmonary colonization but not systemic endotoxemia in patients undergoing elective liver transplantation. *Crit Care Med* 1994;22:40-9.
92. Ferrer M, Torres A, Gonzales J, Puig de la Bellacasa J, El-Ebiary M, Roca M, et al. Utility of selective digestive decontamination in mechanically ventilated patients. *Ann Intern Med* 1994;120:389-95.
93. Georges B, Mazerolles M, Decun JF, Rouge P, Pomies S, Cougot P, et al. Décontamination digestive sélective : résultats d'une étude chez le polytraumatisé. *Réanim Urg* 1994;3:621-7.
94. Hammond JMJ, Potgieter PD, Saunders GL. Selective decontamination of the digestive tract in multiple trauma patients - is there a role ? results of a prospective, double-blind, randomized trial. *Crit Care Med* 1994;22:33-9.
95. Wiener J, Itokazu G, Nathan C, Kabins SA, Weinstein RA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination in a medical-surgical intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1995;20:861-7.
96. Arnow PM, Carandang GC, Zabner R, Irwin ME. Randomized controlled trial of selective bowel decontamination for prevention of infections following liver transplantation. *Clin Infect Dis* 1996;22:997-1003.
97. Quinio B, Albanèse J, Bues-Charbit M, Viviani X, Martin C. Selective decontamination of the digestive tract in multiple trauma patients : a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Chest* 1996;109:765-72.
98. Abele-Horn M, Dauber A, Bauernfeind A, Russwurm W, Seyfarth-Metzger I, Gleich P, et al. Decrease in nosocomial pneumonia in ventilated patients by selective oropharyngeal decontamination (SOD). *Intensive Care Med* 1997;23:187-95.
99. Lingnau W, Berger J, Javorsky F, Lejeune P, Mutz N, Benzer H. Selective intestinal decontamination in multiple trauma patients : prospective, controlled trial. *J Trauma* 1997;42:687-94.
100. Schardey HM, Joosten U, Finke U, Staubach KH, Schauer R, Heiss A, et al. The prevention of anastomotic leakage after total gastrectomy with local decontamination : a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Ann Surg* 1997;225:172-80.
101. Verwaest C, Verhaegen J, Ferdinande P, Schetz M, Van den Berghe G, Verbist L, et al. Randomized, controlled trial of selective decontamination in 600 mechanically ventilated patients in a multidisciplinary intensive care unit. *Crit Care Med* 1997;25:63-71.

102. Sanchez Garcia M, Cambronero Galache JA, Lopez Diaz J, Cerda Cerda E, Rubio Blasco J, Gomez Aguinaga MA, et al. Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients : a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:908-16.
103. Dijkstra HM, Manson WL, Klasen HJ, Van der Waaij D. Effect of polymyxin B on intestinal bacterial translocation in *Pseudomonas aeruginosa* wound-colonized burned mice. *Eur surg Res* 1992;24:69-76.
104. Manson WL, Klasen HJ, Sauer EW, Olieman A. Selective intestinal decontamination for prevention of wound colonization in severely burned patients : a retrospective analysis. *Burns* 1992;18:98-102.
105. Timsit JF, Garrait V, Goldstein FW, Misset B, Lescale O, Carlet J. Effet de la décontamination digestive sélective par colistine puis par colistine-érythromycine dans le contrôle d'une épidémie liée à *Acinetobacter baumannii* en réanimation. *Réanim Urg* 1992;1:999.
106. De Champs CL, Guelon DP, Garnier RM, Poupart MC, Mansoor OY, Dissait FL, et al. Selective decontamination by erythromycin-base in a polyvalent intensive care unit. *Intensive Care Med* 1993;19:191-6.
107. Stoutenbeek CP. The role of systemic antibiotic prophylaxis in infection prevention in intensive care by selective decontamination of the digestive tract. *Infection* 1989;17:418-21.
108. Alcock SR. Short term parenteral antibiotic used as a supplement to selective decontamination of the digestive tract regimens. *Infection* 1990;18(suppl 1):S14-8.
109. Van Saene HKF, Stoutenbeek CP, Gilbertson AA. Review of available trials of selective decontamination of the digestive tract (SDD). *Infection* 1990;18(suppl 1):S5-9.
110. Johanson WG. Infection prevention by selective decontamination in intensive care. *Intensive Care Med* 1989;15:417-9.
111. Vollaard EJ, Clasener HA, Janssen AJ, Wynne HJ. Influence of cefotaxime on microbial colonization resistance in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1990;26:117-23.
112. Silvestri L, Mannucci F, Van Saene HKF. Selective decontamination of the digestive tract : a life saver. *J Hosp Infect* 2000;45:185-90.
113. Wiesner RH, Hermans PE, Rakela J, Washington JA, Perkins JD, Dicecco S, et al. Selective bowel decontamination to decrease gram-negative aerobic bacterial and *Candida* colonization and prevent infection after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1988;45:570-4.
114. First european consensus conference in intensive care and emergency medicine (Paris, France, December 12-13th, 1991). Selective digestive decontamination in intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 1992;18:182-8.

115. Première conférence de consensus européenne en réanimation, Paris, 12-13 décembre 1991. Décontamination digestive sélective (DDS) chez les malades de réanimation. *Réanim Urg* 1992;1(3 bis):475-84.
116. Silver MR, Bone RC. Selective digestive decontamination in critically ill patients. *Crit Care Med* 1993;21:1418-20.
117. Van Saene HKF, Stoutenbeek CC, Stoller JK. Selective decontamination of the digestive tract in the intensive care unit : current status and future prospects. *Crit Care Med* 1992;20:691-703.
118. Unertl KE, Lenhart FP, Hölzel C, Ruckdeschel G. Selective digestive decontamination in ICU patients : clinical results in trauma and general ICU patients. *Réanim Urg* 1992;1(3 bis):516-20.
119. Gomez EC, Markowsky SJ, Rotschafer JC. Selective decontamination of the digestive tract in intensive care patients : review and commentary. *Ann Pharmacother* 1992;26:963-76.
120. Ramsay G, Reidy JJ. Selective decontamination in intensive care practice : a review of clinical experience. *Intensive Care Med* 1990;16(suppl 3):S217-23.
121. Bonten MJM, Kullberg BJ, Van Dalen R, Girbes ARJ, Hoepelman IM, Hustinx W, et al. Selective digestive decontamination in patients in intensive care. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:351-62.
122. Vandembroucke-Grauls CMJE, Vandembroucke JP. Effect of selective decontamination of the digestive tract on respiratory tract infections and mortality in the intensive care unit. *Lancet* 1991;338:859-62.
123. Liberati A, Brazzi L and the SDD trialists group. Effect of selective decontamination of the digestive tract upon mortality. *Réanim Urg* 1992;1(3 bis):521-5.
124. Selective decontamination of the digestive tract trialists' collaborative group. Meta-analysis of randomised controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. *Br Med J* 1993;307:525-32.
125. Heyland DK, Cook DJ, Jaeschke R, Griffith L, Lee HN, Guyatt GH. Selective decontamination of the digestive tract : an overview. *Chest* 1994;105:1221-9.
126. Kollef MH. The role of selective digestive tract decontamination on mortality and respiratory tract infections : a meta-analysis. *Chest* 1994;105:1101-8.
127. Hurley JC. Prophylaxis with enteral antibiotics in ventilated patients : selective decontamination or selective cross-infection ? *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:941-7.
128. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients : systematic review of randomised controlled trials. *Br Med J* 1998;316:1275-85.



129. Nathens AB, Marshall JC. Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients : a systematic review of the evidence. *Arch Surg* 1999;134:170-6.
130. Alcock SR. The effect of selective digestive decontamination upon microbial colonisation. *Réanim Urg* 1992;1(3 bis):511-5.
131. Bonten MJM, Gaillard CA, Johanson WG, Van Tiel FH, Smeets HGW, Van Der Geest S, et al. Colonization in patients receiving and not receiving antimicrobial prophylaxis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1332-40.
132. Nardi G, Valentinis U, Proietti A, De Monte A, Di Silvestre A, Muzzi R, et al. Epidemiological impact of prolonged systematic use of topical SDD on bacterial colonization of the tracheobronchial tree and antibiotic resistance : a three year study. *Intensive Care Med* 1993;19:273-8.
133. Auckenthaler R. Analysis of the criteria used to diagnose infections (especially pneumonia) in SDD studies. *Réanim Urg* 1992;1(3 bis):508-10.
134. Brun-Buisson C. Nosocomial pneumonia during mechanical ventilation : Problems with diagnostic criteria. *Thorax* 1995;50:1128-30.
135. Grossman RF, Fein A, Woolf SH, Craven DE, Wunderink RG, Cook D, et al. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia : report of the clinical practice guideline panel. *Chest* 2000;117(suppl 2):177S-218S.
136. Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, Springmeyer SC, Casey KR, Hampson NB, et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia : a comparison of histologic, microbiologic and clinical criteria. *Chest* 1997;112:445-57.
137. Wunderink RG. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia : clinical criteria in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117(suppl 2): 191S-194S.
138. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1993;103:547-53.
139. Garrard CS, A'Court CD. The diagnosis of pneumonia in the critically ill. *Chest* 1995;108(suppl):17S-25S.
140. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gilbert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients : a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-8.
141. Wunderink RG. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia : radiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117(suppl 2):188S-190S.

142. Lefcoe M, Fox G, Leasa D. Accuracy of portable chest radiography in the critical care setting : diagnosis of pneumonia based on quantitative cultures obtained from protected brush catheter. *Chest* 1994;105:885-7.
143. Gastinne H, Wolff M, Lachatre G, Boiteau R, Savy FP. Antibiotic levels in bronchial tree and in serum during selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 1991;17:215-8.
144. Johanson WG, Seinfeld JJ, De Los Santos R, Coalson JJ, Gomez P. Prevention of nosocomial pneumonia using topical and parenteral antimicrobial agents. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:265-72.
145. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, Calvat S, Dombret MC, Al Khani R, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:231-40.
146. Souweine B, Veber B, Bedos JP, Gachot B, Dombret MC, Regnier B, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia : impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 1998;26:236-44.
147. Kahn RJ, Arich C, Baron D, Gutmann L, Hemmer M, Nitenberg G, et al. Diagnostic des pneumopathies nosocomiales en réanimation. V<sup>e</sup> conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. *Réanim Soins Intens Méd Urg* 1990;6:91-9.
148. Papazian L, Martin C, Meric B, Dumon JF, Gouin F. A reappraisal of blind bronchial sampling in the microbiologic diagnosis of nosocomial bronchopneumonia : a comparative study in ventilated patients. *Chest* 1993;103:236-42.
149. Marquette CH, Georges H, Wallet F, Ramon P, Saulnier F, Neviere R, et al. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia : comparison with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:138-44.
150. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, et al. Impact of invasive and non-invasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia : a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:371-6.
151. Cook D, Mandell L. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia : Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117(suppl 2): 195S-197S.
152. El-Ebiary M, Torres A, Gonzales J, De La Bellacasa JP, Garcia C, Jimenez de Anta MT, et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1552-7.
153. First international consensus conference on the clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:633-77.

154. Vollaard EJ, Clasener HA, Zambon JV, Jooster HJ, Van Griethuysen AJ. Prevention of catheter-associated gram-negative bacilluria with norfloxacin by selective digestive decontamination and high urinary concentration. *J Antimicrob Chemother* 1989;23:915-22.
155. Gastinne H, Faurisson F. Effects of selective digestive decontamination upon costs. *Réanim Urg* 1992;1(3 bis):531-3.
156. Langlois-Karaga A, Bues-Charbit M, Davignon A, Albanèse J, Durbec O, Martin C, et al. Selective decontamination in multiple trauma patients : costs and efficacy. *Pharm World Sci* 1995;17:12-6.
157. Van Saene HKF, Stoutenbeek CP, Marshall JC, Silver MR, Bone RC. Selective digestive decontamination in critically ill patients [letters]. *Crit Care Med* 1995;23:601-2.
158. Van Saene HKF, Fox MA, Stoutenbeek CP. Treating selective decontamination of the digestive tract vs cost-effectiveness analysis [letter]. *Chest* 1995;108:288.
159. Deitch EA. Selective decontamination of the digestive tract : Theory or therapy? *Crit Care Med* 1993;21:1629-31.
160. Wagner DP, Knaus WA, Harrell FE, Zimmerman JE. Daily prognostic estimates for critically ill adults in intensive care units : results from a prospective, multicenter, inception cohort analysis. *Crit Care Med* 1994;22:1359-72.
161. Girou E, Pinsard M, Auriant I, Canonne M. Influence of the severity of illness measured by the simplified acute physiology score (SAPS) on occurrence of nosocomial infections in ICU patients. *J Hosp Infect* 1996;34:131-7.
162. Maki DG. Risk factors for nosocomial infection in intensive care : “devices versus nature” and goals for the next decade. *Arch Intern Med* 1989;149:30-5.
163. Gross PA, Van Antwerpen C. Nosocomial infections and hospital deaths : a case-control study. *Am J Med* 1983;75:658-62.
164. Knaus WA, Wagner DP, Zimmerman JE, Draper EA. Variations in mortality and length of stay in intensive care units. *Ann Intern Med* 1993;118:753-61.
165. Sun X, Wagner DP, Knaus WA. Does selective decontamination of the digestive tract reduce mortality for severely ill patients ? *Crit Care Med* 1996;24:753-5.
166. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a european/north american multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957-63.
167. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system : risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991;100:1619-36.
168. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS. Mortality probability models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA* 1993;270:2478-86.

169. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996;275:866-9.
170. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients : microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:343-9.
171. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 1995;108:1655-62.
172. Craven DE. Perspectives on mortality and nosocomial pneumonia : is pneumonia a marker or related cause and effect ? *Réanim Urg* 1992;1(3 bis):490-2.
173. Leu HS, Kaiser DL, Mori M, Woolson RF, Wensel RP. Hospital-acquired pneumonia : attributable mortality and morbidity. *Am J Epidemiol* 1989;129:1258-67.
174. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species : assessment by quantitative culture of samples obtained by a protected specimen brush. *Clin Infect Dis* 1996;23:538-42.
175. Brun-Buisson C. Selective decontamination in critical care : interpreting the synthesized evidence. *Chest* 1994;105:978-80.
176. Reidy JJ, Ramsay G. Clinical trials of selective decontamination of the digestive tract : review. *Crit Care Med* 1990;18:1449-56.
177. Bartlett JG. Selective decontamination of the digestive tract and its effect on antimicrobial resistance. *Crit Care Med* 1995;23:613-5.
178. Hemmer R. Effect of selective digestive decontamination upon antibiotic resistance. *Réanim Urg* 1992;1(3 bis):526-8.
179. Hammond JMJ, Potgieter PD. Long-term effects of selective decontamination on antimicrobial resistance. *Crit Care Med* 1995;23:637-45.
180. Daschner F. Emergence of resistance during selective decontamination of the digestive tract. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:1-3.
181. Ebner W, Kropec-Hübner A, Daschner FD. Bacterial resistance and overgrowth due to selective decontamination of the digestive tract. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:243-7.
182. Bonten MJM, Van Tiel FH, Van Der Geest S, Stobberingh EE, Gaillard CA. *Enterococcus faecalis* pneumonia complicating topical antimicrobial prophylaxis. *N Engl J Med* 1993;330:209-10.
183. Armstrong PJ, Barr JG, Webb CH, Blair PH, Rowlands BJ. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit using selective decontamination of the digestive tract. *J Hosp Infect* 1992;20:199-208.

184. Tetteroo GWM, Wagenvoort JHT, Bruining HA. Bacteriology of selective decontamination : efficacy and rebound colonization. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:139-48.
185. Lingnau W, Berger J, Javorsky F, Fille M, Allerberger F, Benzer H. Changing bacterial ecology during a five-year period of selective intestinal decontamination. *J Hosp Infect* 1998;39:195-206.
186. Stoutenbeek CP, Van Saene HKF, Zandstra DF. The effect of oral non-absorbable antibiotics on the emergence of resistant bacteria in patients in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 1987;19:513-20.
187. Van Saene HKF, Nunn AJ, Stoutenbeek CP. Selective decontamination of the digestive tract in intensive care patients. *Br J Hosp Med* 1995;54:558-61.
188. Saunders GL, Hammond JM, Potgieter PD, Plumb HA, Forder AA. Microbiological surveillance during selective decontamination of the digestive tract. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:529-44.
189. Nau R, Ruchel R, Mergerian H, Wegener U, Winkelmann T, Prange HW. Emergence of antibiotic-resistant bacteria during selective decontamination of the digestive tract. *J Antimicrob Chemother* 1990;25:881-3.
190. Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, Elliot JA, Facklam RM. Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. *JAMA* 1994;271:1831-5.
191. Kaufhold A, Behrendt W, Kräuss T, Van Saene H. Selective decontamination of the digestive tract and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [letter]. *Lancet* 1992;339:1411-2.
192. Humphrey H, Winter R, Pick A. The effect of selective decontamination of the digestive tract on gastrointestinal enterococcal colonization in ITU patients. *Intensive Care Med* 1992;18:459-63.
193. Gorman S, Adair C, O'Neill F, Goldsmith C, Webb H. Influence of selective decontamination of the digestive tract on microbial biofilm formation on endotracheal tubes from artificially ventilated patients. . *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:9-17.
194. Van Saene HKF, Nunn AJ, Petros AJ. Survival benefit by selective decontamination of the digestive tract. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:446-50.
195. Lingnau W, Allerberger F. Control of an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by hygienic measures in a general intensive care unit. *Infection* 1994;22(suppl 2):S135-9.
196. Humphreys H, Winter R. Selective decontamination of the digestive tract in intensive care [letters]. *Lancet* 1992;340:604-6.
197. Gastinne H. Faut-il prescrire une décontamination digestive sélective chez les polytraumatisés graves ? [éditorial]. *Réanim Urg* 1994;3:619.

198. Sittig K, Deitch EA. Effect of bacteremia on mortality after thermal injury. *Arch Surg* 1988;123:1367-70.
199. Martinez-Pellus AE, Merino P, Bru M, Conejero R, Seller G, Muroz C, et al. Can selective digestive decontamination avoid the endotoxemia and cytokine activation promoted by cardiopulmonary bypass ? *Crit Care Med* 1993;21:1684-91.
200. Tetteroo GWM, Wagenvoort JHT, Bruining HA. Peri-operative selective decontamination to prevent gram-negative infections after major elective surgery. *Réanim Urg* 1992;1(3 bis):542-4.
201. Brun-Buisson C. Selective digestive decontamination for control of outbreaks in the ICU. *Réanim Urg* 1992;1(3 bis):548-50.
202. Taylor ME, Oppenheim BA. Selective decontamination of the gastro-intestinal tract as an infection control measure. *J Hosp Infect* 1991;17:271-8.
203. Craven DE. Use of selective decontamination of the digestive tract : Is the light at the end of the tunnel red or green ? [editorial]. *Ann Intern Med* 1992;117:609-11.
204. Verhoef J, Verhage EAE, Visser MR. A decade of experience with selective decontamination of the digestive tract as prophylaxis for infections in patients in the intensive care unit : what have we learned ? *Clin Infect Dis* 1993;17:1047-54.
205. Wells CL. Editorial response to A decade of experience with selective decontamination of the digestive tract as prophylaxis for infections in patients in the intensive care unit : what have we learned ? [editorial]. *Clin Infect Dis* 1993;17:1055-7.
206. Fink MP. Selective digestive decontamination : a gut issue for the nineties [editorial]. *Crit Care Med* 1992;20:559-62.
207. Champion HR, Sacco WJ, Carnazzo AJ, Copes W, Fouty WJ. Trauma score. *Crit Care Med* 1981;9:672-6.
208. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
209. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992 : a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:606-8.
210. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France : Groupe de travail « Infections nosocomiales ». Cent recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales. *BEH* (numéro spécial) Juin 1992.
211. Comité technique national des infections nosocomiales, Eds. Cent recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales. Paris : NHA Communication ;1999.

- 212.** Tran-Minh T, Quenon JL, Astagneau P, Duneton P, Brücker G : Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales de l'interrégion Paris et Nord. Guide de définitions des infections nosocomiales. Paris : C-CLIN Paris-Nord;1995.
- 213.** Feron B, Adair CG, Gorman SP, McClurg B. Interactions of sucralfate with antibiotics used for selective decontamination of the gastrointestinal tract. *Am J Hosp Pharm* 1993;50:2550-3.
- 214.** McCarthy DM. Drug therapy : sucralfate. *N Engl J Med* 1991;325:1017-25.
- 215.** Secher I, Perdrix C, Hermes I, Clement C, Bourdereau JM, Texier JC. Incidence des infections nosocomiales dans un service de réanimation polyvalente. *Méd Mal Infect* 1996;26:488-95.
- 216.** Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, Hughes JM, Horan T, Emori TG, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. *Am J Med* 1991;91(suppl 3B):185S-91S.
- 217.** Wolff M, Nicolas MH. Les renseignements de l'étude EPIIC. *La Lettre de l'Infectiologue* 1994;hors série septembre:15-20.
- 218.** Quenon JL, Gottot S, Duneton P, Lariven S, Carlet J, Regnier B, et al. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales en France. *BEH* 1993;39:179-80.
- 219.** Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. (The Canadian Critical Care Trials Group). Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998;129:433-40.
- 220.** Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, De Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1729-34.
- 221.** Brun-Buisson C. Décontamination par les antibiotiques et maîtrise des infections nosocomiales en réanimation. In : SRLF, Eds. Perspectives en réanimation : l'infection acquise en réanimation. Paris : Arnette Blackwell, 1995:163-80.
- 222.** Brun-Buisson C, Legrand P. Can topical and nonabsorbables antibiotics prevent cross-transmission of resistant strains in ICUs ? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:447-55.
- 223.** Van Saene JJM, Stoutenbeek CP, Van Saene HKF, Matera G, Martinez-Pellus AE, Ramsay G. Reduction of the intestinal endotoxin pool by three different SDD regimens in human volunteers. *Journal of Endotoxin Research* 1996;3:337-43.
- 224.** Yao YM, Lu LR, Yu Y, Liang HP, Chen JS, Shi ZG, et al. Influence of selective decontamination of the digestive tract on cell-mediated immune function and bacterial/endotoxin translocation in thermally injured rats. *J Trauma* 1997;42:1073-79.

## **ANNEXES**



## Abréviations utilisées

**APACHE** : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

**BGN** : Bacilles à Gram Négatif

**BLSE** : Béta-Lactamase à Spectre Elargi

**CGP** : Coccus à Gram Positif

**DDNS** : Décontamination Digestive Non Sélective

**DDS** : Décontamination Digestive Sélective

**EPIC** : European Prevalence of Infection in Intensive Care

**IC95%** : Intervalle de Confiance à 95 %

**IGS** : Indice de Gravité Simplifié

**IN** : Infection Nosocomiale

**ISS** : Injury Severity Score

**ITR** : Infection du Tractus Respiratoire

**MPM** : Mortality Prediction Model

**MPP** : Micro-organismes Potentiellement Pathogènes

**NS** : Non Significatif

**SAMR** : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline

**SAMS** : *Staphylococcus aureus* Sensible à la Méricilline

**SEMR** : *Staphylococcus epidermidis* Résistant à la Méricilline

**SEMR** : *Staphylococcus epidermidis* Sensible à la Méricilline

**SAPS** : Simplified Acute Physiology Score

**UFC** : Unité formant colonie

**USI** : Unité de Soins Intensifs

**Protocole décontamination digestive sélective**

NOM  
PRENOM  
AGE  
DATE D'ENTREE  
POIDS :  
TAILLE :

DDS   
non DDS

**BILAN LESIONNEL**

- Crâne :

Brèche ostéo-durale      oui     non

- Thorax :

Contusion  
 Atélectasie  
 épanchement intra-thoracique

- Abdomen :

- Traumatologie des membres

SAPS

ISS

**TERRAIN**

- Tabagisme (> 1 paquet/j)
- Ethylisme chronique
- Obésité (> 20 % formule de Lorentz)
- Diabète
- BPCO
- Immunodépression (préciser)
- Anti-H<sub>2</sub>

**INTERVENTION CHIRURGICALE**

## VENTILATION ASSISTEE

- MOTIF

Sédation neurologique

Type et durée :

Atteinte pulmonaire

Post-opératoire

- DUREE

- FiO<sub>2</sub> max :

- PEP max :

Durée de PEP :

- Type d'intubation

IOT : J----

INT : J----

Trachéotomie : J----

**Sonde nasogastrique**

oui

non

**Alimentation entérale**

oui à partir de J----

non

**Evolution**

Durée d'hospitalisation

Décès :  Oui  Non

↳  en rapport avec une infection

non lié à une infection

CAUSE :

**Sortie**

Sortie sans séquelle

séquelles modérées (autonome)

séquelles graves (non autonome)

végétatif

<b>COMPLICATIONS INFECTIEUSES<sup>1</sup></b>
---

- Aucune infection
- Infection non documentée [ $T^{\circ} \geq 38,5^{\circ}$  - polynucléose neutrophile]
- Infection documentée :

NATURE :

- GERME(S) :
- Type de prélèvement(s)
  
- Localisation(s) secondaire(s) et preuve(s) bactériologique(s)
  
- Date de survenue
  
- Traitement(s) [avec modifications et durées]
  
- Apparition de résistance en cours de traitement (chez le même malade)
  
- EVOLUTION
  
- COMMENTAIRES

---

<sup>1</sup> Joindre courbe de température et antibiogrammes

Prélèvements bactériologiques systématiques

	Gorge	Nz	Aspiration trachéale	Uroculture	Coproculture	Hémoculture
J1						
J4						
J7						
J14						
J21						
J28						

**Formulaire de saisie de base de données (Exemple)**

**Protocole Décontamination Digestive Sélective**

**Patient**  
N°:  N° Dossier:  Nom Prénom:  **BDS**

**Terrain**  
Age (années):  Sexe:  Poids (kg):  Taille (cm):   
 Tabagisme (> 1 paquet/j)  Ethylisme chronique  Obésité  
 Diabète  BPCO  Immuno-dépression

**Bilan lésionnel**  
 Crâne  Brèche ostéo-vertébrale  Abdomen  
 Thorax  Contusion  Rachis (Neuro)  
 Atélectasie  Traumatologie des membre  
 Epanchement intra-thoracique

SAPS:  ISS:

**Page Suivante**

**Ventilation assistée**

Motif:  Neurosédation    Durée (jours):

Atteinte pulmonaire

Post-opératoire

Type d'intubation:  IOT J:

INT J:

Trachéotomie J:

Fio2 max (%):     PEP max (cm):     Durée PEP (jours):

Durée Vent assist (jours):     Durée DDS:

**Alimentation**

Anti-H2     Sonde Nasogastrique     Alimentation Entérale à partir de J:

**Evolution**

Durée d'hospitalisation (jours):

- Décès lié à une infection
- Décès non lié à une infection
- Sortie sans séquelles
- Sortie avec séquelles modérées (autonome)
- Sortie avec séquelles graves (non autonome)
- Végétatif

**Complications infectieuses**

- Aucune infection
  - Infection non documentée
  - Infection(s) documentée(s)
- Antibio prophylaxie    Durée (jours):

Page Suivante

## Prélèvements bactériologiques systématiques

	Gorge	Nez	Aspiration trachéale	Uro culture	Copro culture	Hémo culture	Digestif
J 1	●	●	●	●	●	●	●
<input checked="" type="checkbox"/> J 4	●	●	●	●	●	●	●
<input checked="" type="checkbox"/> J 7	●	●	●	●	●	●	●
<input type="checkbox"/> J 10	●	●	●	●	●	●	●
<input type="checkbox"/> J 14	●	●	●	●	●	●	●
<input type="checkbox"/> J 17	●	●	●	●	●	●	●
<input checked="" type="checkbox"/> J 21	●	●	●	●	●	●	●
<input type="checkbox"/> J 25	●	●	●	●	●	●	●
<input type="checkbox"/> J 28	●	●	●	●	●	●	●
<input type="checkbox"/> J 33	●	●	●	●	●	●	●

Prélèvés

Post DDS

Cochez si réponse positive

Page Suivante



## Bactériologie

Sites prélèvements	Dates (J)	Germes isolés
Gorge	1	Streptococcus viridans
Gorge	1	Staphylococcus aureus
Gorge	4	Streptococcus viridans
Gorge	4	Staphylococcus coagulase négatif
Gorge	21	Staphylococcus aureus
Nez	1	Staphylococcus aureus
Nez	1	Staphylococcus coagulase négatif
Nez	1	Corynebacterium sp
Nez	21	Staphylococcus aureus
Nez	21	Streptococcus viridans
Aspiration trachéale	21	Staphylococcus aureus
Coproculture	1	Staphylococcus coagulase négatif
Coproculture	1	Enterococcus sp
Coproculture	4	Staphylococcus coagulase négatif
Coproculture	7	Staphylococcus coagulase négatif

Fin : Enregistrement Suivant



## Bactériologie

Nature de l'infection :  Date de survenue :

### Germe(s) isolé(s)

Fin : Enregistrement Suivant

## Bactériologie

Antibiotique	Posologie/24h	Durée (jours)
Vancocine 1g IV	2	15
Amiklin 500mg IV	2	2
Rifadine 600mg IV	2	1
Fucidine 500mg IV	3	14

Coût Antibiothérapie: 6018,52

Fin : Enregistrement Suisant





VU

NANCY, le **26 NOVEMBRE 2001**

Le Président de Thèse

Professeur **H. BOUAZIZ**

NANCY, le **27 NOVEMBRE 2001**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **3 DÉCEMBRE 2001**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**



---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

**Introduction** : Bilan actuel de la décontamination digestive sélective (DDS).

**Objectifs de l'étude** : Evaluer la DDS dans la prévention des infections nosocomiales, chez le patient polytraumatisé sous ventilation mécanique, en réanimation chirurgicale, ainsi que son influence sur la colonisation, la morbidité, la mortalité, le coût et la modification de l'écologie bactérienne.

**Type d'étude** : Etude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo : application topique nasale, oro-pharyngée et gastrique d'antibiotiques (colistine, tobramycine, amphotéricine B) associée à une antibiothérapie systémique de courte durée de céfotaxime.

**Patients** : 98 patients polytraumatisés ventilés plus de 4 jours, admis en réanimation chirurgicale, ont été inclus et analysés (50 traités par DDS, 48 traités par placebo).

**Méthodes** : Diagnostics clinique, paraclinique et bactériologique des infections, surveillance microbiologique de la colonisation, mesure de la morbidité (durée de ventilation assistée, durée de séjour) et de la mortalité, calcul des coûts en antibiotiques.

**Résultats** : Chez le patient polytraumatisé, la DDS a réduit significativement la colonisation et l'incidence des infections urinaires et respiratoires précoces à bacilles à gram négatif au détriment de l'émergence d'infections respiratoires à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. La DDS a diminué les coûts en antibiothérapie curative. Par contre, la DDS n'a modifié significativement ni les durées de ventilation assistée et de séjour ni la mortalité.

**Conclusions** : L'antibiothérapie systémique initiale semble essentielle dans l'efficacité de la DDS. L'emploi de la DDS est limité par son impact indéterminé sur l'écologie bactérienne avec émergence d'infections à *Staphylococcus aureus* multi-résistant. La DDS est excessivement coûteuse en charge de travail. Son utilisation est aujourd'hui très restreinte.

---

## TITRE EN ANGLAIS

**Study of benefit and influence of selective decontamination of the digestive tract in mechanically ventilated multiple trauma patient in surgical intensive care unit.**

---

**THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE - ANNÉE 2001**

---

**MOTS CLEFS** : décontamination digestive sélective, infection hospitalière, unité de soins intensifs, polytraumatisme.

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R :**

**Faculté de Médecine de Nancy**  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 – VANDOEUVRE LES NANCY Cédex

---