



HAL
open science

Le délai d'apparition des microorganismes qui colonisent les patients brûlés varie sur chaque site de prélèvement : une étude de cohorte rétrospective française

Maud Gédor

► To cite this version:

Maud Gédor. Le délai d'apparition des microorganismes qui colonisent les patients brûlés varie sur chaque site de prélèvement : une étude de cohorte rétrospective française. Médecine humaine et pathologie. 2022. hal-04042658

HAL Id: hal-04042658

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042658>

Submitted on 23 Mar 2023

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.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

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 bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Santé Publique

par

Maud GÉDOR

Le 30 juin 2022

**Le délai d'apparition des microorganismes qui colonisent les patients
brûlés varie sur chaque site de prélèvement : une étude de cohorte
rétrospective française**

Examineurs de la thèse :

Madame le Professeur Nelly AGRINIER

Madame le Professeur Marie-Reine LOSSER

Madame le Docteur Laurie RENAUDIN

Présidente du Jury

Juge

Directrice de Thèse

Présidente de l'Université de Lorraine :
Madame Hélène BOULANGER

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Louise TYVAERT

Asseseurs :

- *Premier cycle* : Dr Nicolas GAMBIER et Thomas SCHWITZER
- *Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN
- *Troisième cycle hors MG* : Pr Marie-Reine LOSSER
- *Troisième cycle MG* : Pr Paolo DI PATRIZIO
- *Finances* : Prs Eliane ALBUISSON et Louise TYVAERT
- *Vie hospitalo-universitaire* : Pr Stéphane ZUILY
- *Relations avec la Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
- *Relations Internationales* : Pr Jacques HUBERT
- *Valorisation* : Pr Pascal ESCHWEGE
- *Interface avec les métiers de la santé* : Pr Céline HUSELSTEIN
- *Docimologie* : Dr Jacques JONAS
- *ECOS* : Drs Eva FEIGERLOVA et Patrice GALLET
- *Service sanitaire* : Pr Nelly AGRINIER
- *Lecture critique d'articles* : Drs Jonathan EPSTEIN et Aurélie BANNAY
- *Interface HVL & Réseau Nasce* : Pr Pablo MAUREIRA, Drs Nicla SETTEMBRE et Fabienne LIGIER
- *Etudiant* : Mehdi BELKHITER

Chargé de mission

- *PASS Médecine* : Dr Nicolas GAMBIER

Présidente du Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Abderrahim OUSSALAH

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY -
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE -
Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - François
CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET -
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD -
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Bruno HOEN -
Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre
LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
- Bruno LEHEUP - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL -
Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET
- Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT -
Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND -
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François
STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET -
Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE -
Bruno HOEN - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Bruno LEHEUP - Thierry MAY - Patrick NETTER
- Jean-Pierre NICOLAS - Jean-Luc SCHMUTZ - Paul VERT - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : Anatomie

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : Histologie, embryologie et cytogénétique

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : Anatomie et cytologie pathologiques

Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : Biophysique et médecine nucléaire

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : Radiologie et imagerie médicale

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : Biochimie et biologie moléculaire

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : Physiologie

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section : Biologie cellulaire

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : Nutrition

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

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : Parasitologie et Mycologie

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : Maladies infectieuses ; maladies tropicales

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : Hématologie ; transfusion

Professeur Pierre FEUGIER – Professeur Thomas LECOMPTE

2^e sous-section : Cancérologie ; radiothérapie

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

3^e sous-section : Immunologie

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : Génétique

Professeur Philippe JONVEAUX

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

1^{re} sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : Médecine intensive-réanimation

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

5^e sous-section : Médecine d'urgence

Professeur Tahar CHOUIHED

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : Neurologie

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : Neurochirurgie

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : Pédiopsychiatrie ; addictologie

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : Médecine physique et de réadaptation

Professeur Jean PAYSANT

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

1^{re} sous-section : Rhumatologie

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : Chirurgie orthopédique et traumatologique

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : Dermato-vénérologie

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : Pneumologie ; addictologie

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : Cardiologie

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Olivier HUTTIN

Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL - Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : Chirurgie viscérale et digestive

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD - Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : Néphrologie

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : Urologie

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME - Professeur Roland JAUSSAUD - Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : Médecine générale

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

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

1^{re} sous-section : Pédiatrie

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET -

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : Chirurgie infantile

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : *Oto-rhino-laryngologie*

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

2^e sous-section : *Ophthalmologie*

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

3^e sous-section : *Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : *Médecine générale*

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : *Anatomie*

Docteur Bruno GRIGNON

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : *Biochimie et biologie moléculaire*

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN –

Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2^e sous-section : *Physiologie*

Docteure Iulia-Cristina IOAN (stagiaire) - Docteur Jacques JONAS

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : *Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : *Parasitologie et mycologie*

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : *Epidémiologie, économie de la santé et prévention*

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU (stagiaire)

2^e sous-section *Médecine et Santé au Travail*

Docteure Isabelle THAON

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : *Hématologie ; transfusion*

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2^e sous-section : *Cancérologie ; radiothérapie*

Docteure Lina BOLOTINE

3^e sous-section : *Immunologie*

Docteure Alice AARNINK

4^e sous-section : *Génétique*

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

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

1^e sous-section : *Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*

Docteur Philippe GUERCI

3^e sous-section : *Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*

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

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2^e sous-section : *Neurochirurgie*

Docteur Fabien RECH

3^e sous-section : *Psychiatrie d'adultes ; addictologie*

Docteur Thomas SCHWITZER

4^e sous-section : *Pédopsychiatrie ; addictologie*

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER

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

4^e sous-section : *Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : *Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^e sous-section : *Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*

Docteure Nicla SETTEMBRE

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : *Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*

Docteur Anthony LOPEZ

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

1^e sous-section : *Pédiatrie*

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU (stagiaire)

3^e sous-section : *Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*

Docteur Charline BERTHOLD (stagiaire)

4^e sous-section : *Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*

Docteure Eva FEIGERLOVA

5^e sous-section : *Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : *Oto-Rhino-Laryngologie*

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

63^e Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN (stagiaire) - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ –

Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE (stagiaire)

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Cédric BERBE – Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

A notre Maître et Présidente de jury,

Madame le Professeur Nelly AGRINIER

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, CIC 1433 Épidémiologie Clinique,
CHRU Nancy

*Vous m'avez accueillie et accompagnée comme coordonnateur du DES de Santé Publique,
merci de me faire l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.*

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et mon plus grand respect.

À notre Maître et juge,

Madame le Professeur Marie-Reine LOSSER

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Service de réanimation, CHRU Nancy

Praticien Hospitalier, Centre de Traitement des Brûlés, CHR Metz Thionville

Assesseur du troisième cycle des études médicales

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail, merci pour votre intérêt et vos encouragements lors de sa réalisation.

Veillez trouver ici ma plus profonde gratitude et mon plus grand respect.

À notre Maître et Directrice de thèse,

Madame le Docteur Laurie RENAUDIN

Praticien Hospitalier, Service d'Hygiène Hospitalière, CHR Metz-Thionville

Tout d'abord pour m'avoir accueillie comme interne dans le service d'hygiène et m'avoir fait découvrir cette discipline. Pour m'avoir proposé ce travail de thèse, aidé à la construire et accepté de le diriger. Je te remercie pour ta confiance, ton soutien, ta disponibilité et ta bonne humeur tout au long de sa réalisation.

A ma famille

A ma tata, qui m'a tant appris et sans qui je ne serai pas là aujourd'hui. A ta douceur, ta bienveillance et ton efficacité absolument incroyable à régler les problèmes administratifs sans t'énerver. A nos fous rires, nos soirées Bonne Paye et TOCA World Touring Cars (« Moi aussi j'ai terminé mon premier tour de circuit, je conduis pas trop mal dis donc. » ... « Heuuu tu regardes le bon écran tata ? ») et toutes les frayeurs que je t'ai faites à grimper dans les arbres du parc des sœurs. Sache que je serai toujours là pour toi comme tu l'as été pour moi. Ton piou-piou qui t'aime.

A mon grand frère Thomas, qui a toujours été un modèle pour moi. Faire des études de médecine a bien été la première chose que je n'ai pas faite comme toi. Sans besoin de grands discours, on s'est toujours compris et soutenus et te savoir près de moi m'aide à grandir depuis toujours. Mais surtout quelle patience de m'avoir supportée pendant autant d'années... Moi j'aurais pas pu ! Ta sœur adoptée.

A Céline, merci de rendre mon frère si heureux et pour ton sourire malgré les épreuves.

A ma mémé, merci pour tous les souvenirs de ces belles vacances passées dans ta maison dans le Jura, à ton rire, ta bonne humeur et tes sorbets au citron.

*A ma mamie, à qui je dois tant. J'espère que de là où tu es, tu es fière de moi.
Tu me manques.*

A Victor, je ne comprends toujours pas ce qui t'a poussé à m'inviter à boire un verre ce 5 décembre 2015 (c'était un samedi), mais je chéris chaque moment passé à tes côtés depuis ce jour. Du fin fond de la jungle amazonienne en passant par les Rocheuses canadiennes (la bise au grizzli), ou encore dans notre canapé nancéien (Stranger Thiiiiiiiiiiiings), ta présence chaque jour est un bonheur et j'attends avec impatience la suite de nos aventures.

Merci de supporter toutes mes extravagances (#Beauxchaussons). Je t'aime.

PS : Est-ce que tu sais que la sorcière du Chaos, elle a eu sept filles ... et un fils ?

PPS : Les manettes de la Switch sont dans le tiroir de droite du meuble télé <3

A mes amis

A Samuel, dont l'amitié depuis maintenant 25 ans m'est plus que précieuse. Tellement de souvenirs partagés après tout ce temps, entre les après-midis à construire des circuits pour nos voitures télécommandées, les Domino Express, les Micro Machines, les gamelles avec nos vieux skates sur la neige, les journées brocantes à essayer de refourguer le plus de nos daubes et les nuits blanches sur Smash Bros et Nightfire... Que dire de plus ? Tu es un frère pour moi. Je suis désolée de ne pas venir à Metz autant que je le voudrais mais « Crois-moi, je suis toujours là, car je suis ton amie et si t'as des soucis, j'ai les mêmes aussi mais je f'rai n'importe quoi pour toi, parce que je suis ton amie, c'est en moi, je suis ton amie ».

A Florian, mon partenaire de foot depuis 2003 et de volley-ball depuis 2007, merci pour toutes ces années partagées. Je me félicite, malgré ma timidité de l'époque, d'avoir squatté ton anniversaire ce fameux samedi au parc (la photo qui en a résulté est une pépite qui pourrait facilement mettre fin à nos carrières). Je suis partagée entre l'incompréhension et la fierté depuis que tu as fait le choix de reprendre des études de médecine mais je te soutiens et j'espère que tu t'y épanouiras autant que tu le mérites. Promis je vais réenfiler mes chaussettes de poignets et revenir smasher avec toi.

A Jean-Rémy, que de souvenirs aussi (et de bêtises), je fais encore des cauchemars de ta grand-mère tueuse sur Medal of Honor. J'ai été très touchée que tu m'aies choisie pour être témoin à ton mariage et j'espère que tu t'épanouis sous le ciel breton.

PS : Si jamais tu retrouves mon dos quelque part sur le terrain de foot près de chez tes parents, je suis preneuse.

A Julie, ma bestah de la vie, mon convoi exceptionnel (j'étais obligée désolée). Merci d'être toujours là pour moi (sauf quand t'as oublié mon anniversaire, pauvre meuf ! Ok ok tu t'es bien rattrapée <3) et de supporter mon +1 quand il prend un malin plaisir à te torturer. Merci pour les week-end à Lyon, à Villar-les-Dombes (je suis sûre je l'ai encore mal écrit), l'inoubliable voyage au Pérou et toutes nos péripéties à venir !

PS : Merci de penser à commander la plaque aux noms de Jean et moi pour ton terrain de pétanque, hâte de venir l'essayer et de vous mettre une raclée cet été.

A Jean, le dude le plus pépé de sa génération. Merci de continuer à refaire le monde avec moi depuis plus de 10 ans. Et quel pied d'avoir pu torturer Thomas et Julie toutes ces années en toute impunité (d'ailleurs j'espère que tu as brossé et étrillé Julie Jaipété !). Merci pour les découvertes musicales, les cafés, les sessions GameCube et merci de partager ma passion pour les trucs les plus pourris du fin fond des internets, parce qu'il a tendance à être prononcé AVANT UNE PAUSE DANS LA PHRASIN... MERDIN. On va marcher ?

PS : Chez l'Homme, comment appelle-t-on la saillie en avant des os maxillaires ?

A Élise, ma coloc' d'amour pendant 6 ans. Merci pour ton soutien quand j'ai redoublé ma P1, pour toutes nos soirées à arnaquer le Kinépolis en cumulant toutes les offres possibles, les vacances à la Clusaz, les concerts et tous nos fous rires en pyjama rue Oudinot. Tellement touchée que tu m'aies choisie pour être la marraine de ton petit Lucas. Et comme dirait son altesse Aldo, « Souvenez-vous ! Si jamais il lui arrive quelque chose, je vous fais fouetter, flageller, empaler, écarteler et tutti quanti, et je vous ferai frire avec des petits lardons à la carbonara ! »

A Thomas, mon voisin de tutorat du premier jour et mon voisin d'examen pour toujours. Pour toutes nos après-midis passées partout sauf à la BU, pour m'avoir aidé à organiser des soirées chez Jean sans son accord et pour avoir dépensé beaucoup trop d'argent au Domino's Pizza de Vandœuvre avec moi. Merci d'avoir rendu ces premières années d'études inoubliables et de continuer à nous partager ta mauvaise humeur quand tu perds à Villainous.

A Clémence, Duchesse de Goyave et conseillère vestimentaire (par contre, tu as encore pas mal de taff...). Merci de me faire toujours plus rire avec ta répartie des plus subtiles « Ouais ben toi ta mère ... » et ton élégance sans faille (alerte eau gazeuse !). Hâte de reprendre nos petits cafés d'afterwork et de voir tes crevettes grandir. Maud Bob Christina.

A Marie, la plus belle rencontre de mon internat. Merci pour cette incroyable année de M2 malgré le confinement. D'ailleurs n'oublie pas de me payer le loyer pour ta résidence secondaire aka le canapé du salon. Hâte de poursuivre cette belle amitié, de lancer notre carrière de maîtres kébabiers et de sauver la noisette vosgienne. Merci d'être toi tout simplement. Et souviens-toi, une excuse, une béquille.

Gébuzzidor corporation : Your data, our job.

A Fred et Ambre, ambassadeurs officiels du Schlagistan, fournisseurs (et parfois voleurs) de café de qualité et meilleurs voisins qu'on puisse avoir (à part en ce qui concerne la dégradation et le vol de biens publics... bande de vandales). Ne changez jamais.

Love du 3ème. Le Roi Sorcier d'Angmar.

A Lucie, ma teammate Présidente d'Amis D'Gens. Merci pour les souvenirs incroyables (et improbables) de nos voyages au Bénin et en Chine. J'ai chaud, j'ai chaud puis il est nul ce manège. J'ai chaud, j'ai chaud puis ça pue le ragoût d'hier ! Et ça m'énerve trop !

A Quentin, Demis Roussos de mon cœur, merci d'avoir rendu mon dernier semestre clinique si agréable et mémorable.

A Guillaume, Trevoooooor ! Merci d'accompagner Julie dans son voyage de la vie, je sais que c'est pas facile tous les jours...

A Florian, merci de m'avoir débarrassé d'Élise, je ne savais plus quoi en faire ...

Hâte de venir vous squatter cet été.

A la Team des Po'

Qui sont entrés dans ma vie bien malgré moi, pour le meilleur, et surtout pour le pire...

A Caro, ma Sistis de Tintinades et de complots faciles. Merci pour ta joie de vivre mêlée de folie. J'espère qu'un jour j'arriverai à te faire jouer à Dark Souls, en attendant, hâte d'organiser le ciné-club Lynch et notre voyage à Cuba autour d'un rosé piscine. Et je n'ai pas oublié, si on a des enfants et qu'on meurt dans un accident d'avion, ils seront à toi, et si tu me trouves un coco limbo de Ronald McDonald, je t'épouse <3

PS : « Mais y a quoi dans la boîte David ??? »

PPS : « Barrez-vous, cons de mimes ! »

A Flo, mon maître Jedi à Smash Bros et chevalier de l'Ordre national de la Légion d'honneur dans la catégorie même des internets. A toutes ces discussions gaming, cinéma et ton imagination sans limite. Merci de débarrasser mon frigo de tes bières Mazout.

PS : Est-ce que tu sais qui a pris le paquet de clopes de Caro ?

A Justine, tresseuse professionnelle de couronnes de fleurs et Apple Store pour amis en dèche. Merci de participer « à décroiser la médecine du travail et la santé publique et à renforcer nos liens ». C'était juste incroyable la Réunion avec vous <3

PS : #TeamSamSupernatural

A Val, si au départ on ne s'appréciait pas tellement, toi le pote envahissant et moi la voleuse de bro, force est de constater qu'il est difficile de résister à ton charme bien longtemps (et quel plaisir d'avoir enfin trouvé quelqu'un qui râlait autant que moi...). Merci pour ta gentillesse, tes cocktails et ton enthousiasme indéfectible.

PS : 3 Spritz et un Coca per favore !

*A Manu, la Princesse des Sistis et l'ex de Val que l'on préfère, merci pour ces belles vacances de Noël au soleil (même si j'ai dû m'y reprendre à deux fois) et pour ce qui restera toujours le best *insérez nom* ever. Hâte de revoir ta cape au vent sur un char à voile et tellement hâte d'être en mai 2023. On se fait une petite partie de maire bougie ?*

A Tristan, mon beau-frère selon les trois quarts des français après sondage Ipsos et partenaire 2^{ème} trace et chaussures bateau. Merci d'être toujours plus attachant et toujours plus relou <3 « Ah ouaiiiiiiiiiiiiiiiiiis ? ». On va prendre le goûter petit Bob ?

A Fame, dit le « mec d'avant ». Si j'ai d'abord appris à vivre avec toi au travers des escarmouches du premier confinement, te côtoyer en vrai est bien plus agréable ! Merci pour ta bienveillance et ta bonne humeur. Hâte de passer « peut-être » un pur été aux guiguettes de Nancy ! Va crever.

A Doug, mon partenaire de grippe au ski. Merci pour tous les moments gaming et de toujours me soutenir dans la modération de nos parties de 21. Je suis désolée, je ne peux pas venir à l'escalade, faut vraiment que j'avance sur Elden Ring maintenant.

A Thib, notre ex cendar' ambulat. J'espère que ton tour de l'Europe se passe bien et que tu auras plein de belles choses à nous raconter, on se revoit (peut-être) au Touquet. Je croise les doigts pour que tu retrouves bientôt ta gourmète ...

A PolystyDeun's, le général Hun le plus photogénique de sa génération. J'attends toujours notre partie en coop' sur Unravel 2... tululuuuuu. En attendant, rappelle-moi de ne plus m'asseoir à côté de toi au Top Ten et encore toutes mes excuses pour cette horrible figurine de Dobby qui trône dans ton salon.

A Célia, pour ton sourire, ta bonne humeur et ta motivation sans faille ! Je suis ravie que ta figurine de Dobby te plaise ! On a peur Potter ?

A Alix, merci pour ta folie et de régulièrement faire « tourner l'affaire au sale », un jour on arrivera à infiltrer les Brovis, je te le promets.

A Rico, premier voisin (merci encore pour l'aspirateur) et pilier des Sistis. Merci pour les souvenirs fabuleux à Jarnyland. T'as bien aimé Sekiro ? Et Elden Ring ?

Vivement l'EHPAD des po' !

Aux collègues devenus bien plus

A Régis, le plus vieux (désolée j'ai pas pu m'en empêcher) et le plus tatoué de mes amis. A toutes nos discussions épidémio (enfin surtout autres que épidémio ^^). Encore toutes mes félicitations pour ta thèse et hâte de te retrouver au Delirium !

A Stéphanie et Ève, pour votre encadrement et votre soutien sans faille pendant mon M2 et pour m'avoir permis de le valoriser le plus possible. Merci pour vos sourires et votre enthousiasme constants.

Et à toute l'équipe EE de l'INRS, merci pour votre gentillesse et votre bienveillance (alors que j'ai réussi l'exploit de m'endormir sur ma chaise le premier jour de mon stage...).

A Lili, pour ton enthousiasme qui m'a aidé à sortir de ma torpeur et tout ce que tu m'as appris. Ça me manque trop tes histoires de miskine ! RDV chez Cerise !

A Yoann, Morgane et Alice, dit la Dream Team Kiwi SpF et boomers en puissance. Merci pour les fous rires, les sushis et cette photo Teams incroyable de beauté. Hâte de refaire des afterworks à la Faille. Et surtout, merci pour votre travail.

*PS : J'ai enfin terminé Barbie chasse aux trésors sous-marine et le trésor perdu c'est
*veuillez remettre de l'encre dans l'imprimante**

A Christophe, merci pour tes conseils et ton aide précieuse dans la réalisation de ce travail et toujours dans la bonne humeur.

SERMENT

« Au moment d'être admise 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 et 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABBRÉVIATIONS	20
INTRODUCTION	21
Définition et caractérisation de la brûlure	21
Épidémiologie de la brûlure en France et dans le monde	23
Présentation de l'article	23
ARTICLE	25
Highlights	26
Abstract	27
Keywords	28
Introduction	29
Materials and Methods	31
<i>Patients and Settings</i>	<i>31</i>
<i>Collected Data</i>	<i>31</i>
<i>Outcome</i>	<i>33</i>
<i>Statistical Analysis</i>	<i>33</i>
Results	34
<i>Characteristics of the study population and microbiological samples</i>	<i>34</i>
<i>Comparison of time to occurrence of colonizing microorganisms and associated factors</i>	<i>37</i>
<i>Comparison of time to occurrence of colonizing microorganisms at each sampling site and associated factors</i>	<i>38</i>
Discussion	46
Conclusion	50
Acknowledgments	51
Conflict of Interest	51
Funding Sources	51
Ethics Approval and Consent to Participate	51
References	52
Tables and figures	58
DISCUSSION ET PERSPECTIVES	59
BIBLIOGRAPHIE	65
ANNEXES	70
Score de gravité ABSI (Abbreviated Burn Severity Index)	70
Score UBS (Unit Burn Standard)	70
Score de Baux	71
BOBI (Belgian Outcome in Burn Injury)	71

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ABRI : Acinetobacter baumannii résistant à l'imipenème

ABSI : *Abbreviated Burn Severity Index*

BGN : bactérie Gram-négatif

BGP : bactérie Gram-positif

BHRE : bactérie hautement résistante émergente

BLSE : bêta-lactamase à spectre élargi

BMR : bactérie multirésistante

BOBI : *Belgian Outcome in Burn Injury*

CHR : centre hospitalier régional

CTB : centre de traitement des brûlés

EI : écart interquartile

HR : *Hazard ratio*

SAMR : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SAMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

SCB : surface corporelle brûlée totale

SCN : *Staphylococcus* à coagulase négative

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

SFETB : Société Française d'Étude et de Traitement des Brûlures

SPIADI : Surveillance et Prévention des Infections Associées aux Dispositifs Invasifs

UBS : *Unit Burn Standard*

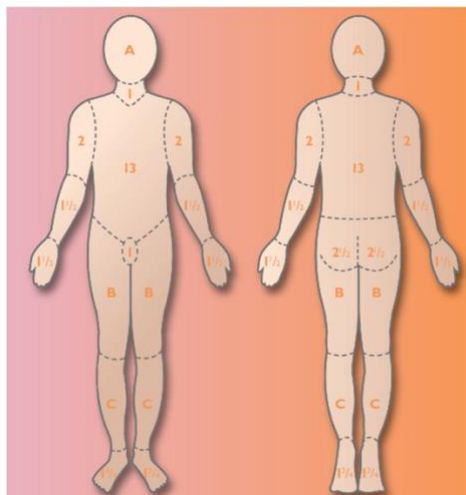
USI : unité de soins intensifs

INTRODUCTION

Définition et caractérisation de la brûlure

Les brûlures sont une pathologie traumatique associée à une morbidité et mortalité élevées qui nécessitent des soins spécialisés (1,2). Elles peuvent être d'origine thermique (chaud ou froid), électrique, chimique ou dues aux radiations (soleil ou radiothérapie). Les brûlures d'origine thermique causées par de la vapeur, des liquides ou solides bouillants ou le feu sont les plus fréquemment rencontrées (3,4). Si toutes les brûlures impliquent une destruction des tissus due à un transfert d'énergie, leurs différentes causes sont associées à des réponses physiologiques et physiopathologiques différentes. Par exemple, une flamme ou une graisse chaude peut provoquer une brûlure profonde immédiate, alors que les brûlures causées par de la vapeur ou des liquides chauds ont tendance à être plus superficielles au départ, en raison de la dilution rapide de la source (5). En plus de caractériser la cause de la brûlure, il est essentiel de la définir selon sa sévérité c'est-à-dire son étendue et sa profondeur. Afin de caractériser la surface corporelle brûlée (SCB), il existe la règle des 9 de Wallace, facile à mémoriser mais très approximative, qui permet une première estimation de l'étendue de la brûlure en associant 9 % (ou multiples de 9) de surface totale à chaque partie du corps et 1% pour la zone génitale. Une méthode plus précise, très couramment utilisée, s'appuie sur la table de Lund et Browder (figure 1).

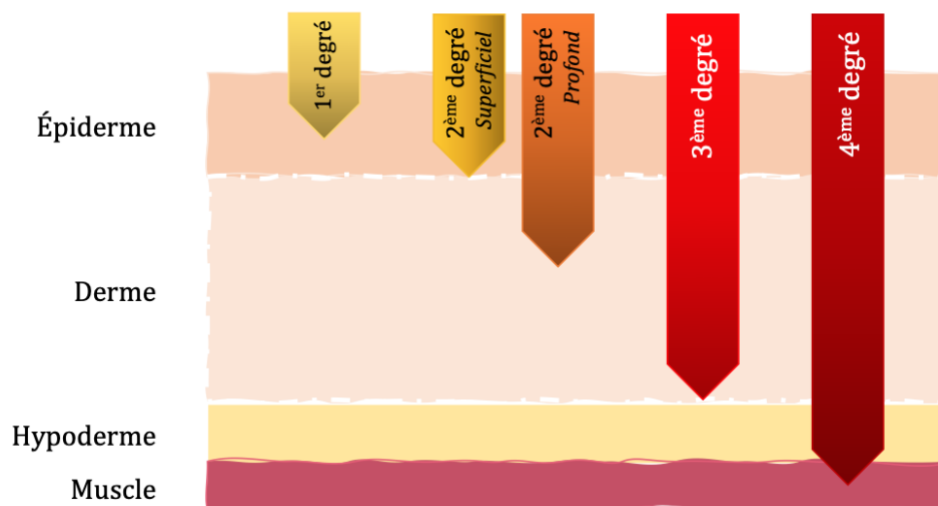
Figure 1. Évaluation de la surface corporelle brûlée selon Lund et Browder



Surface	Âge					
	0-1	1-4	5-9	10-14	15	Adulte
A - ½ de la tête	9 ½ %	8 ½ %	6 ½ %	5 ½ %	4 ½ %	3 ¼ %
B - ½ d'une cuisse	2 ¾ %	3 ¼ %	4 %	4 ¼ %	4 ½ %	4 ½ %
C - ½ d'une jambe	2 ½ %	2 ½ %	2 ¾ %	3 %	3 ¼ %	3 ¼ %

La profondeur de la brûlure se caractérise à l'aide de la définition des 4 degrés de brûlures (figure 2). On classe comme brûlure superficielle ou du premier degré, les brûlures qui affectent l'épiderme, la couche la plus superficielle de la peau. La douleur provoquée est alors de durée limitée et on observe une rougeur de la peau. Les brûlures du deuxième degré sont classées en 2 catégories, les brûlures du deuxième degré superficielles et profondes. Les premières sont douloureuses, suintantes, nécessitent un pansement et des soins de la plaie et peuvent laisser des cicatrices, mais ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale. Les secondes sont moins douloureuses en raison de la destruction partielle des récepteurs de la douleur, laissent des cicatrices et nécessitent une intervention chirurgicale. La brûlure du troisième degré s'étend, quant à elle, à tout le derme et n'est généralement pas douloureuse en raison de l'endommagement des terminaisons nerveuses. Elle nécessite d'être protégée des infections et s'accompagne souvent d'une prise en charge chirurgicale. Enfin, on classe comme brûlure du quatrième degré, une brûlure qui implique une lésion des tissus plus profonds, comme les muscles ou les os. Elle est souvent noircie et entraîne fréquemment la perte de la partie brûlée.

Figure 2. Les 4 degrés de brûlure



Enfin, pour aider à la caractérisation de la gravité des lésions, il existe de nombreux scores, à savoir l'« Abbreviated Burn Severity Index » (ABSI) (6), le score de Baux (7), le « Unit Burn Standard » (UBS) (8) et le « Belgian Outcome in Burn Injury » (BOBI) (9) (annexes), qui prennent en compte divers facteurs comme l'âge, le sexe, la SCB, la présence de brûlure du 3^{ème} degré, une atteinte pulmonaire, ou encore la notion d'inhalation de fumée.

Épidémiologie de la brûlure en France et dans le monde

En 2014, on dénombrait 8 120 patients hospitalisés en France métropolitaine pour cause de brûlures, dont 46% étaient pris en charge dans un centre de traitement des brûlés (CTB). Il s'agissait de 63% d'hommes et 37% de femmes dont l'âge médian était de 27 ans. Les enfants de moins de 4 ans représentaient plus du quart des hospitalisations pour brûlures soit 29%. Au total, 190 patients décédaient à l'hôpital des suites de leurs brûlures (4).

Dans le monde, les brûlures font partie des principales causes de morbidité, et notamment d'hospitalisation prolongée, d'incapacité voire de défigurement, et les patients brûlés se retrouvent régulièrement ostracisés et exclus. Selon les estimations, les brûlures sont responsables de 180 000 décès par an, dont la majorité surviennent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire (3).

Présentation de l'article

Malgré la nette amélioration de la prise en charge des patients brûlés ces dernières années, l'infection apparaît comme la principale cause de mortalité (10–12). Elle serait responsable de 75% des décès suite à des brûlures thermiques (1,13). La rupture de la barrière cutanée, qui constitue une barrière physiologique contre les microorganismes, induit un état d'immunosuppression qui expose les brûlés à des infections sévères. En effet, le système immunitaire inné, première ligne de défense, composé du complément, des neutrophiles et des macrophages dont l'action rapide vise à bloquer les microorganismes, est détruit (14,15). De plus, la brûlure induit l'activation d'une réponse pro-inflammatoire suivie d'une phase anti-inflammatoire. Cette réaction compensatoire, visant à maintenir l'homéostasie immunitaire inflammatoire, peut également contribuer à un état d'immunosuppression (14,16). Ainsi, la plaie brûlée devient l'origine la plus fréquente de l'infection, en corrélation directe avec des taux d'infection et de mortalité plus élevés en cas de brûlures plus étendues (13,17–19). Initialement considérée comme saine de toute contamination microbienne majeure, la zone brûlée peut être colonisée dans les 48 heures après la brûlure par des bactéries Gram-positif (BGP) capables de survivre à la chaleur en profondeur des glandes sudoripares et des follicules pileux et qui nécessitent l'utilisation de topiques antimicrobiens (11,20–23). Les microorganismes impliqués dans les infections des plaies de brûlures varient dans le temps. Si les BGP sont initialement prédominantes, elles sont ensuite progressivement remplacées par des

bactéries opportunistes à Gram négatif (BGN) (24,25), provenant des tractus digestifs et respiratoires des patients, et des microorganismes présents dans l'environnement hospitalier (26–30). Les microorganismes les plus fréquemment rencontrés dépendent donc de la flore commensale du patient, de la durée de l'hospitalisation, du site de prélèvement et des pathogènes nosocomiaux propres à chaque établissement hospitalier (23,25,31).

L'émergence des résistances aux antibiotiques parmi une grande variété de pathogènes limite les options thérapeutiques disponibles. Parmi eux, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et *Staphylococcus aureus* multirésistants sont les principaux microorganismes responsables de l'augmentation des taux de morbidité et de mortalité chez les patients brûlés (30). Comme dans les unités de soins intensifs classiques, la résistance aux antibiotiques des bactéries isolées chez ces patients a augmenté au cours des dernières décennies (25). De plus, en cas de brûlure, des modifications physiopathologiques s'ajoutent à la destruction de la barrière cutanée et affectent la pharmacocinétique des médicaments, contribuant ainsi à l'échec des traitements et au développement de bactéries multirésistantes (BMR) (32).

Dans la littérature, on retrouve principalement des études traitant des infections par site (33) ou par microorganismes (34), ainsi que de la colonisation de la plaie de brûlure (22,23,35), mais peu s'intéressent à la colonisation des autres sites à risque d'infection chez les brûlés, à savoir le poumon, le sang, les cathéter et les urines. De plus, il n'existe pas de données sur le délai d'apparition, par jour d'hospitalisation, des microorganismes qui colonisent les brûlés pour chaque site, ni sur les facteurs associés à la colonisation par les microorganismes par site de prélèvement, notamment en France. Pourtant, la connaissance de ces dynamiques d'apparition est essentielle, notamment dans le choix de l'antibiothérapie (36). Les CTB et plus largement les services de réanimation étant particulièrement concernés par la prescription d'antibiotiques, leur bon usage y est essentiel afin de prévenir l'émergence de bactéries résistantes (37).

L'objectif principal de cette thèse était ainsi de comparer le délai d'apparition entre les différents types de microorganismes colonisant les patients brûlés, sur chaque site de prélèvement, au cours de leur hospitalisation dans un CTB français. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs associés au délai d'apparition des microorganismes sur chaque site de prélèvement et de décrire les profils de résistance des microorganismes identifiés.

ARTICLE

The time to occurrence between colonizing microorganisms in burn patients varies at each sampling site: a French retrospective cohort study

Maud Gédor ^{a, b, *}, Pierre-Olivier Brice ^c, Nouchan Mellati ^c, Christophe Goetz ^d, Marie-Laure Vanson ^a, Mathieu Llorens ^a, Laurie Renaudin ^a

Authors' affiliations:

^a Infection Control Unit, Metz-Thionville Regional Hospital, Mercy Hospital, Metz, France

^b Faculty of Medicine, University of Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France

^c Burn Center and Intensive Care Unit, Metz-Thionville Regional Hospital, Mercy Hospital, Metz, France

^d Clinical Research Support Unit, Metz-Thionville Regional Hospital, Mercy Hospital, Metz, France

Correspondence to Maud Gédor, Infection Control Unit, Metz-Thionville Regional Hospital 1, allée du Château – 57530 Ars-Laquenexy, France (phone: +33383502161; e-mail: maud.gedor9@etu.univ-lorraine.fr)

Highlights

- The most common microorganisms were coagulase negative *Staphylococcus* and enterobacteria
- At each sampling site, the time to occurrence of microorganisms differed between microorganisms
- *Pseudomonas aeruginosa*, absent on admission, colonized burned patients late
- A larger total body surface area burned was a risk factor associated with time to first colonization
- Multidrug resistant bacteria are a late issue and concern patients hospitalized for a long time

Abstract

Context: Despite the marked improvement in the management of burns, infection appears to be the main cause of mortality in burns patients. The most frequently encountered microorganisms depend on the patient's commensal flora, the length of hospitalization, the sampling site and pathogens specific to each hospital. In addition, antibiotic resistance of bacteria isolated from burn patients has increased over the last decades. Thus, knowledge of the bacterial ecology of each burn center is essential.

Objectives: To compare the time to occurrence between different types of microorganisms colonizing burn patients, at each sampling site, during their hospitalization in a French burn center, to identify factors associated with the time to occurrence of microorganisms at each sampling site, and to describe the resistance patterns of the identified microorganisms.

Methods: A retrospective cohort study of burn patients admitted to the Metz-Thionville burn center between January 1, 2014, and December 31, 2019, was constructed. Demographic, clinical, and burn patient characteristics, microbiological samples, identified microorganisms, and their antibiograms were collected. The Kaplan-Meier method was used and multilevel Cox models were constructed to meet the objectives.

Results: A total of 557 patients, representing 6,093 samples, were included. The primary microorganisms identified on the burn wound were coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS) (36%). At the other sites, non-ESBL *Enterobacteriaceae* were mostly found (25% in blood and urine samples, 27% in lungs and 28% in catheter samples). At each sampling site, the time to occurrence of colonizing microorganisms significantly differed between the types of microorganism ($p < 0.001$). Gram-positive bacteria appeared during the first days of hospitalization (CNS appeared at day 0 [0; 1] on burn wound and at day 5 [2; 14] in blood samples) before being replaced by gram-negative bacteria (*Pseudomonas aeruginosa* appeared at day 15 [11; 23] on burn wound and at day 40 [40; 52] in blood samples). A larger total body surface area burned was a risk factor associated with time to first colonization ($p < 0.001$) at each sample site. 144 antibiotic-resistant microorganisms were identified in 39 patients, mostly multidrug resistant enterobacteria and *Staphylococcus aureus*. They appeared mostly after 2 weeks of hospitalization.

Conclusion: This study provides a global view of the dynamics of the first occurrence of microorganisms that colonize patients in a burn center and could allow the prediction of microorganisms involved in infections in the Metz burn center and the development of

protocols for the proper use of antibiotics in the center, thus limiting the emergence of antibiotic resistance.

Keywords

Burn; Microorganisms colonization; Sampling site; Total body surface area burned; Proper use of antibiotics; Antibiotic resistance

Introduction

Burns are a traumatic pathology associated with a high morbidity and mortality that requires specialized care (1,2). Despite the marked improvement in burn management, infection appears to be the leading cause of mortality in burn patients (3–5). It would be responsible for 75% of deaths following thermal burns (1,6). The rupture of the cutaneous barrier, which is a physiological barrier against microorganisms, induces a state of immunosuppression that exposes burn patients to severe infections. Indeed, the innate immune system, the first line of defense, made up of complement, neutrophils and macrophages whose rapid action is aimed at blocking microorganisms, is destroyed (7,8). Furthermore, the burn induces the activation of a pro-inflammatory response followed by an anti-inflammatory phase. This compensatory feedback, aimed at maintaining inflammatory immune homeostasis, may also contribute to a state of immunosuppression (7,9). Thus, the burned wound becomes the most frequent origin of infection, directly correlating with higher infection and mortality rates concomitant with more extensive burns (6,10–12). Initially considered free of major contamination, the burned area may be colonized within 48 hours of the burn by Gram-positive bacteria (GPB) capable of surviving the heat in depths of sweat glands and hair follicles and requiring the use of antimicrobial topicals (4,13–16). The microorganisms involved in burn wound infections vary over time. If GPB are initially predominant, they are then gradually replaced by opportunistic Gram-negative bacteria (GNB) (17,18), from the digestive and respiratory tracts of patients and microorganisms present in the hospital environment (19–23). The most frequently encountered microorganisms therefore depend on the commensal flora of the patient, the length of hospitalization, the sampling site and the nosocomial pathogens specific to each hospital establishment (16,18,24).

The emergence of antibiotic resistance among a wide variety of pathogens is limiting the use of available treatment options; among them, multidrug-resistant (MDR) *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and *Staphylococcus aureus* are primarily responsible for increased morbidity and mortality rates (23). As in conventional intensive care units, resistance to antibiotics in bacteria isolated from burn patients has increased over the past decades (18). In addition, pathophysiological changes in burn patients add to the destruction of the skin barrier and affect pharmacokinetics, thus contributing to the failure of treatments and the development of MDR bacteria (25).

In the literature, there are mainly studies on infections by site (26) or by microorganisms (27), as well as on the colonization of the burn wound (15,16,28), but few on the colonization of other sites at risk of infection in burn patients, namely lung, blood, catheter and urine. Moreover, there is no data on the time to occurrence, per day of hospitalization, of microorganisms that colonize burn patients for each site, nor on the factors associated with colonization by microorganisms at each sampling site, especially in France. However, knowledge of these dynamics of occurrence is essential, in particular in the choice of antibiotic therapy (29). Burn centers and more generally intensive care units are particularly concerned by the prescription of antibiotics, and their proper use is essential in order to prevent the emergence of resistant bacteria (30).

Thus, the main objective of this study was to compare the time to occurrence between the different types of microorganisms colonizing burn patients, at each sampling site, during their hospitalization in a French burn center. Second objectives were to identify the factors associated with the time to occurrence of microorganisms, at each sampling site and to describe the resistance patterns of the identified microorganisms.

Materials and Methods

Patients and Settings

The present study was a retrospective observational cohort study based on existing data of patients admitted to the burn center of a Regional Hospital Center in Metz between January 1, 2014, and December 31, 2019. This burn center is the reference center for the treatment of adult burns in the Grand Est Region. It consisted of 11 beds including 6 intensive care beds. Any patient admitted to the burn center during the study period who had a burn injury and a length of stay of at least 48 hours was included. The Ethics Committee (Commission nationale de l'informatique et des libertés) gave approval for this monitoring (N°588909 v1), and all patients were informed.

In the Metz burn center, systematic swabs of the burn wound and healthy skin is performed on admission, as well as nasal and rectal screening for BMR. The nasal and rectal screening is then repeated weekly as part of the weekly surveillance of MDR organisms (38,39). Burn wound samples are then taken based on the appearance of the burn lesions and secretions at the time of dressing. The clinical criteria used to perform sampling are those of the French Society for the Study and Treatment of Burns (40), to wit: "the presence of a local or locoregional inflammatory reaction and/or an unexpected unfavorable local evolution; at the level of burns: presence of pus, rapid detersion and separation, appearance of blackish spots (necrosis or hemorrhage), unexplained conversion of a superficial lesion into a deep after 48 hours; at the level of the graft intakes: presence of pus, unexplained delay in healing, eschar; at the level of the grafts: presence of pus, lysis of the grafts, necrosis of the fat located under the graft; at the level of healed areas: impetigo, lysis of healed areas. Other microbiological samples as lung, blood, catheter and urine samples are taken when clinically indicated. When removed, the catheters are systematically cultured.

Collected Data

Demographic and clinical data were collected from the patients' electronic medical records (DxCare® and Metavision® software): age, sex, length of stay, severity scores (the Abbreviated Burn Severity Index or ABSI (34), the Baux score (35), the Unit Burn Standard or UBS (36) and the Belgian Outcome in Burn Injury or BOBI (37)), total body surface area burned (TBSA) and 3rd degree TBSA. Age was categorized in age groups: <40

years; 41-60 years; 61-80 years; >80 years. The percentage of TBSA was determined by the doctor on admission of the patient to the burn center according to the Lund and Browder tables (38). It was presented in the following groups: lower than 20%; from 20 to 50%; higher than 50%.

Microbiological samples included were burn and healthy skin swabs taken on admission, burn samples taken at the time of dressing based on the appearance of the lesions, lung, blood, catheter, and urine samples taken when clinically indicated, and catheter cultures when removed. Microbiological data were reported by the laboratory: number of samples per patient, sampling site (burn, lung, blood, catheter and urine), sampling date, microorganisms identified using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectroscopy (MALDI-TOF MS) (39) and the antibiotic susceptibility determined by the automated zone reader (Sirscan, i2a Diagnostics, Montpellier, France). Microorganisms identified on samples were classified in 10 categories according to the framework of national surveillance programs (40): coagulase negative *Staphylococcus* (CNS), methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus-Streptococcus*, non-extended spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (non-ESBL-E), ESBL-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-E), *Pseudomonas aeruginosa*, other non-fermenting GNB including *Acinetobacter baumannii*, yeasts and other microorganisms.

In order to clarify the bacterial ecology of the Metz burn treatment center, the resistance profiles retained were those whose epidemiology is currently monitored as suggested by the Center for Disease Prevention and Control (41), namely MRSA, ESBL-E, carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, ceftazidime-resistant and carbapenem resistant (or intermediate) *Pseudomonas aeruginosa*, imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* were also retained since they require the use of vancomycin. MDR organisms identified on rectal and nasal swabs were not included in the analysis because they correspond to the specific sampling frame of the Metz burn center and may therefore overrepresent their share when compared to other centers (41).

Outcome

The primary outcome was the time to occurrence of colonizing microorganisms at each sampling site defined as the occurrence of a first positive sample for each type of microorganism, at each sampling site and for each patient. If different types of microorganisms were identified on the same sample, each was retained to the date of positivity of the sample.

Statistical Analysis

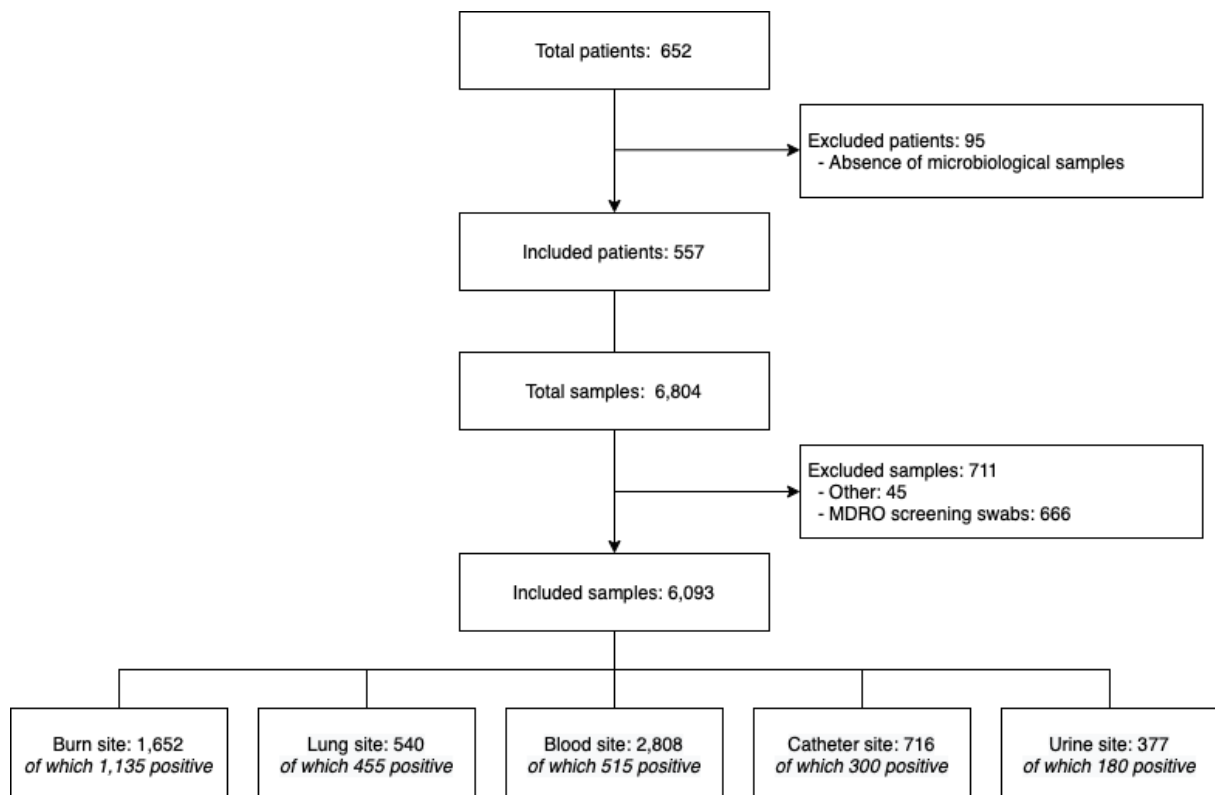
Data on continuous and categorical variables were expressed as median and interquartile range (IQR), or numbers and percentages, respectively. The statistical unit was the microorganism at each sampling site and for each patient, obtained by combining the 10 types of microorganisms studied and the 5 selected sampling sites, for each patient. The time to occurrence was defined as the time from patient admission to the first positive sample for each microorganism-site combination. If there was no positive sample for a combination, censoring at discharge was considered. The time to occurrence of colonizing microorganisms was described and compared according to the Kaplan-Meier method, first for all sampling sites combined and then for each sampling site separately. Differences between the time to occurrence of microorganisms were assessed using the log-rank test. A multilevel Cox regression model was built to test the association between the time to occurrence of microorganisms and age, sex, TBSA, the type of microorganism and the sampling site. The multilevel model accounted for the hierarchical design of the data where 557 patients, level 1, could be sampled on 5 different sites, level 2, looking for 10 types of microorganisms, level 3. The interaction between the sampling site and the type of microorganism was tested. Then, five multilevel Cox regression models were built, one for each sampling site, taking into account that each patient (level 1) was sampled multiple times, looking for 10 types of microorganisms (level 2). Factors tested were age, sex, TBSA and the type of microorganism. The proportional hazards hypothesis was tested for each model by testing the Schoenfeld residuals and plotting them against time. Hazard ratios were presented with 99% confidence intervals (CI), and p-values below 0.01 were considered statistically significant after applying the Bonferroni correction used for adjustment of multiple endpoints. Data analysis was completed using RStudio (version 1.2.5033).

Results

Characteristics of the study population and microbiological samples

During the six-year study period, a total of 557 patients, representing 6,093 samples, were included (figure 1). The study population was predominantly male (73%) and the median age was 49 years (IQR [33; 62]). The majority of patients were burnt on less than 20% of their body (79%) (table 1). The median length of stay was 19 days (IQR [12; 29]) and increased in relation to area burned ($p < 0.001$). The median number of samples per patient was 4 samples (IQR [2; 11]). 4,618 microorganisms were identified from the 6,093 samples included. Microorganisms identified at each sampling site during the stay and the median time from admission to the occurrence of a first positive sample are given in table 2. The main microorganisms found were CNS (25%), non-ESBL-E (19%), MSSA (17%) and *Pseudomonas aeruginosa* (12%). On the burn wound, the main microorganisms identified were CNS (36%). Non-ESBL-E were most commonly found at the other four sampling sites (table 2).

Figure 1. Flowchart of patients and microbiological samples included



MDRO: multidrug-resistant organisms

Table 1. Characteristics of the study population (N=557)

Characteristics	n (%) / Median [IQR]
Age	49 [33; 62]
< 40	207 (37.2)
41-60	199 (35.7)
61-80	112 (20.1)
> 80	39 (7.0)
Sex	
Male	404 (72.5)
Female	153 (27.5)
Length of stay	19 [12; 29]
Number of microbiological samples per patient	4 [2; 11]
Total body surface area burned (TBSA)	11.1 [5.9; 17]
< 20 %	442 (79.4)
20 to 50 %	82 (14.7)
> 50 %	33 (5.9)
3rd degree TBSA	3 [0; 5]
UBS	18.5 [9.8; 31.5]
BAUX	61 [45; 78.7]
ABSI	5 [4; 7]
BOBI	1 [0; 2]

IQR: interquartile range

Table 2. Number of microorganisms identified and median time in days [IQR] from admission to first positive sample, by sampling site and by type of microorganism, during the stay (N=4,618)

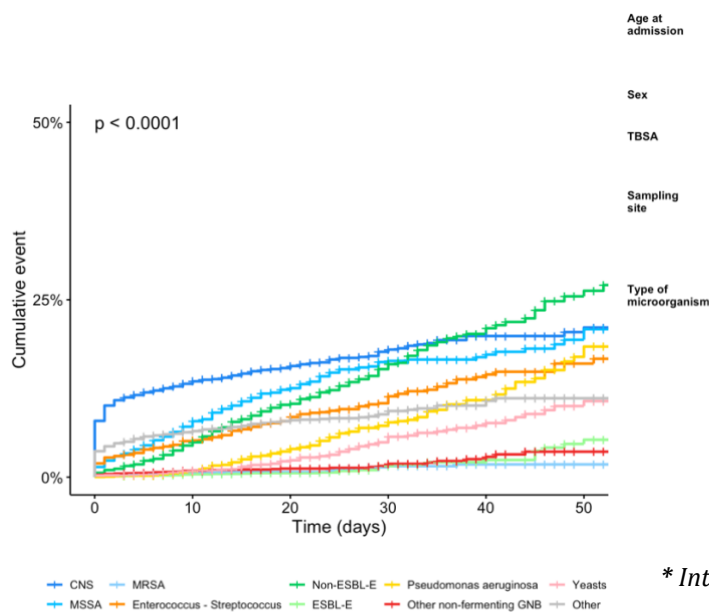
Microorganism	Sampling site									
	Burn (N=2,512)		Lung (N=795)		Blood (N=627)		Catheter (N=451)		Urine (N=233)	
	n (%)	Time	n (%)	Time	n (%)	Time	n (%)	Time	n (%)	Time
CNS (n=1,142)	893 (35.5)	0 [0; 1]	0 (0.0)	-	124 (19.8)	5 [2; 14]	117 (25.9)	12 [6; 23]	8 (3.4)	5 [5; 7]
MSSA (n=761)	414 (16.5)	9 [1; 15]	170 (21.4)	5 [3; 7]	108 (17.2)	9 [6; 19]	64 (14.2)	12 [9; 18]	5 (2.1)	23 [2; 47]
MRSA (n=48)	23 (0.9)	1 [1; 13]	13 (1.6)	9 [3; 21]	4 (0.6)	16 [8; 27]	7 (1.6)	8 [8; 25]	1 (0.4)	28 [28; 28]
<i>Enterococcus – Streptococcus</i> (n=469)	267 (10.6)	4 [0; 14]	64 (8.1)	3 [0; 19]	57 (9.1)	16 [7; 27]	32 (7.1)	15 [10; 30]	49 (21.0)	9 [4; 16]
Non ESBL-E (n=884)	328 (13.1)	12 [7; 18]	211 (26.5)	10 [5; 14]	159 (25.4)	20 [9; 35]	127 (28.1)	18 [9; 30]	59 (25.3)	11 [5; 25]
ESBL-E (n=55)	10 (0.4)	23 [1; 27]	15 (1.9)	33 [15; 56]	14 (2.2)	32 [19; 44]	7 (1.6)	29 [25; 45]	9 (3.9)	16 [11; 48]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=563)	230 (9.2)	15 [11; 23]	135 (17.0)	19 [14; 30]	108 (17.2)	40 [25; 52]	56 (12.4)	27 [16; 42]	34 (14.6)	35 [24; 56]
Other non-fermenting GNB (n=68)	31 (1.2)	1 [0; 12]	11 (1.4)	29 [9; 34]	13 (2.1)	32 [12; 39]	11 (2.4)	35 [9; 40]	2 (0.9)	8 [5; 11]
Yeasts (n=279)	66 (2.6)	20 [7; 28]	112 (14.0)	15 [8; 27]	19 (3.0)	32 [26; 43]	18 (4.0)	25 [21; 32]	64 (27.5)	23 [19; 27]
Other (n=349)	250 (10.0)	0 [0; 1]	64 (8.1)	4 [3; 10]	21 (3.4)	11 [4; 21]	12 (2.7)	18 [11; 30]	2 (0.9)	6 [6; 7]

IQR: interquartile range; CNS: coagulase-negative *staphylococcus*; MSSA: methicillin-susceptible *staphylococcus aureus*; MRSA: methicillin-resistant *staphylococcus aureus*; ESBL-E: extended-spectrum beta-lactamase *Enterobacteriaceae*; GNB: gram-negative bacteria

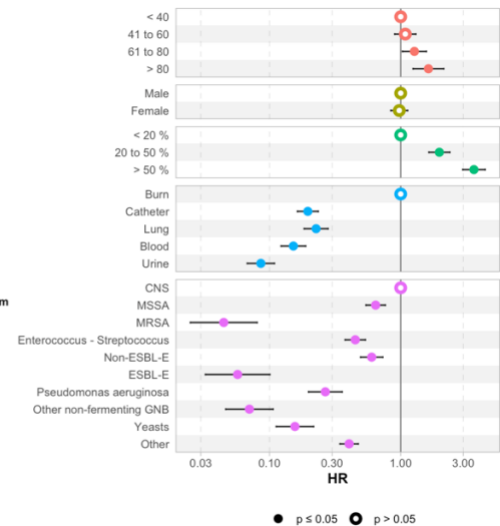
Comparison of time to occurrence of colonizing microorganisms and associated factors

Figure 2. (A) Kaplan-Meier estimates of the cumulative event for first occurrence of colonizing microorganisms by type of microorganism, during the stay. (B) Forest plot of the 3-level multivariable Cox regression results

A. Kaplan-Meier estimates



B. Forest plot *



* Interaction terms between sampling site and the type of microorganism are not presented on the Forest plot, 33 were statistically significant.

CNS: coagulase-negative *staphylococcus*; MSSA: methicillin-susceptible *staphylococcus aureus*; MRSA: methicillin-resistant *staphylococcus aureus*; ESBL-E: extended-spectrum beta-lactamase *Enterobacteriaceae*; GNB: gram-negative bacteria

The time to occurrence of colonizing microorganisms significantly differed between the types of microorganism, all sampling sites combined ($p < 0.001$) (figure 2A). CNS were present on admission, then appeared *Enterococcus-Streptococcus* and MSSA. Non-ESBL-E and *Pseudomonas aeruginosa* appeared later, during the first 5 days and after the 10th day, respectively. The forest plot of the 3-level Cox regression model built to test the association between the time to occurrence of microorganisms and age, sex, TBSA, the type of microorganism, the sampling site and the interaction between the type of microorganism and the sampling site is presented for informational purposes, but since 33 interactions were statistically significant, it was decided to focus this study on the results of the 5 multilevel Cox regression models built for each sampling site (figure 2B).

Comparison of time to occurrence of colonizing microorganisms at each sampling site and associated factors

Burn site

At the burn sampling site, the time to occurrence of colonizing microorganisms significantly differed between the types of microorganism ($p < 0.001$) (figure 3A). CNS were present on admission (median: 0 day; IQR [0; 1]). Then appeared *Enterococcus-Streptococcus* (4 days [0; 14]), MSSA (9 days [1; 15]) and non-ESBL-E (12 days [7; 18]). *Pseudomonas aeruginosa* appeared around the 15th day [11; 23]. Other non-fermenting GNB and MRSA were rarely found on the burn and appeared within the first few days of hospitalization while ESBL-E appeared after 20 days of hospitalization (table 2; figure 3A). TBSA ($p < 0.001$) and the type of microorganism ($p < 0.001$) were independently associated with the time to occurrence of colonizing microorganisms on the burn. Specifically, a TBSA of 20 to 50% (HR [99%CI]: 1.42 [1.08; 1.78], $p = 0.002$) or more than 50% (HR [99%CI]: 1.62 [1.14; 2.15], $p = 0.001$) were significantly associated with an increased hazard of colonization compared to a TBSA of less than 20%. Compared with the CNS, all other types of microorganisms were significantly associated with a decreased hazard of colonization on burn wound samples ($p < 0.001$) (figure 4A).

Lung site

Non-ESBL-E (27%), MSSA (21%), and *Pseudomonas aeruginosa* (17%) were most commonly found. At the lung sampling site, the time to occurrence of colonizing microorganisms significantly differed between the types of microorganism ($p < 0.001$) (figure 3B). MSSA had a median occurrence time of 5 days [3; 7], followed by non-ESBL-E (10 days [5; 14]) and later by *Pseudomonas aeruginosa* (19 days [14; 30]). *Enterococcus-Streptococcus* were found on admission and again around the 30th day. The other non-fermenting GNB, which were more rarely found, were identified around the 30th day. MDR organisms were also rarely found. MRSA appeared within the first few days after admission (9 days [3; 21]), whereas ESBL-E appeared later (33 days [15; 56]) (table 2; figure 3B). TBSA ($p < 0.001$) and the type of microorganism ($p < 0.001$) were independently associated with the time to occurrence of colonizing microorganisms in the lung. Specifically, a TBSA of 20 to 50% (HR [99%CI]: 4.40 [2.81; 8.02], $p < 0.001$) or more than 50% (HR [99%CI]: 13.47 [7.95; 18.04], $p < 0.001$) were significantly associated with an increased hazard of colonization compared to a TBSA of less than 20%. Compared to non-ESBL-E, other microorganisms ($p = 0.006$) and all other types of microorganisms

($p < 0.001$), except MSSA, were significantly associated with a decreased hazard of colonization on lung samples (figure 4B).

Blood site

The main microorganisms found in the blood were non-ESBL-E (25%) followed by CNS (20%), MSSA (17%) and *Pseudomonas aeruginosa* (17%). At the blood sampling site, the time to occurrence of colonizing microorganisms significantly differed between the types of microorganism ($p < 0.001$) (figure 3C). CNS were the first to appear on blood samples (5 days [2; 14]) and were followed by MSSA (9 days [6; 19]). Non-ESBL-E appeared around 20th day [9; 35], following the same evolution as MSSA before replacing them at around the 30th day. *Pseudomonas aeruginosa*, absent before the 20th day of hospitalization, were mostly identified around the 40th day [25; 52]. *Enterococcus-Streptococcus* appeared during the first 10 days and were regularly identified until the 50th day. Other non-fermenting GNB and MDR organisms were rarely found. MRSA appeared around 15th day and other non-fermenting GNB and ESBL-E around the 30th day of hospitalization (table 2; figure 3C). TBSA ($p < 0.001$) and the type of microorganism ($p < 0.001$) were independently associated with the time to occurrence of colonizing microorganisms in the blood. Specifically, a TBSA of 20 to 50% (HR [99%CI]: 3.75 [2.30; 7.92], $p < 0.001$) or more than 50% (HR [99%CI]: 8.98 [4.98; 15.01], $p < 0.001$) were significantly associated with an increased hazard of colonization compared to a TBSA of less than 20%. Compared to non-ESBL-E, all other types of microorganisms ($p < 0.001$), except MSSA, CNS and *Enterococcus-Streptococcus*, were significantly associated with a decreased hazard of colonization on blood samples (figure 4C).

Catheter site

Non-ESBL-E (28%) and CNS (26%) were mostly found. At the catheter sampling site, the time to occurrence of colonizing microorganisms significantly differed between the types of microorganism ($p < 0.001$) (figure 3D). CNS were the first to appear on catheter samples (12 days [6; 23]). Non-ESBL-E appeared around the 10th day (18 days [9; 30]). MSSA appeared at the same time as non-ESBL-E but were rarely identified after the 30th day of hospitalization (12 days [9; 18]). *Enterococcus-Streptococcus* (15 days [10; 30]) and *Pseudomonas aeruginosa* (27 days [16; 42]) appeared after day 10. *Pseudomonas aeruginosa* was regularly identified during the stay while *Enterococcus-Streptococcus* were no longer found after the 36th day. Other non-fermenting GNB and MDR organisms were rarely found on catheter. MRSA appeared around 8th day, while ESBL-E and other

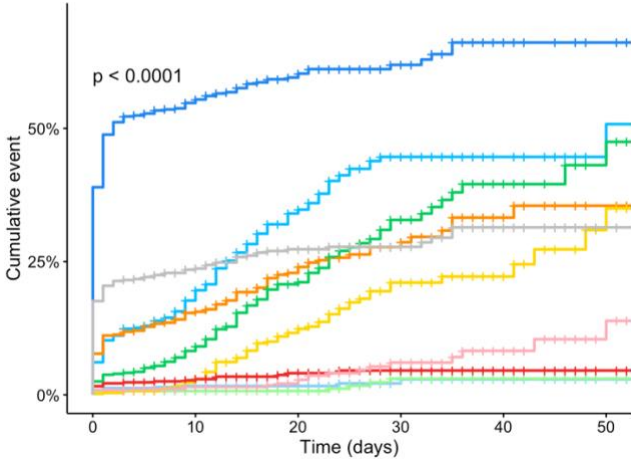
non-fermenting GNB appeared later around the 25th and 35th day of hospitalization respectively (table 2; figure 3D). TBSA ($p<0.001$) and the type of microorganism ($p<0.001$) were independently associated with the time to occurrence of colonizing microorganisms on catheters. Specifically, a TBSA of 20 to 50% (HR [99%CI]: 2.51 [1.55; 4.04], $p<0.001$) or more than 50% (HR [99%CI]: 5.79 [3.82; 9.89], $p<0.001$) were significantly associated with an increased hazard of colonization compared to a TBSA of less than 20%. Compared to non-ESBL-E, all other types of microorganisms ($p<0.001$), except CNS and MSSA, were significantly associated with a decreased hazard of colonization on catheter samples (figure 4D).

Urine site

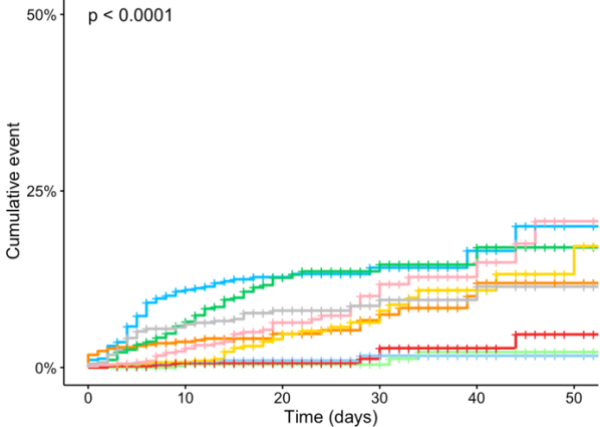
Yeasts (28%), non-ESBL-E (25%) and *Enterococcus-Streptococcus* (21%) were mostly found. At the urine sampling site, the time to occurrence of colonizing microorganisms significantly differed between the types of microorganism ($p<0.001$) (figure 3E). Non-ESBL-E and *Enterococcus-Streptococcus* appeared during the first days of hospitalization. *Enterococcus-Streptococcus* were little identified after the 20th day (9 days [4; 16]), while non-ESBL-E were still regularly found until the 30th day (11 days [5; 25]). Yeasts were mostly identified around 23rd day [19; 27]. *Pseudomonas aeruginosa* appeared after day 15 and was mostly identified around the 35th day [24; 56]). ESBL-E, which represented 4% of the microorganisms identified in urines, appeared around the 10th day and were identified after 45 days of hospitalization (16 days [11; 48]) (table 2; figure 3E). Age at the time of hospitalization ($p=0.001$), sex ($p=0.008$), TBSA ($p<0.001$) and the type of microorganism ($p<0.001$) were independently associated with the time to occurrence of colonizing microorganisms in urines. Specifically, an age over 80 years (HR [99%CI]: 4.09 [2.01; 10.02], $p<0.001$), being female (HR [99%CI]: 1.75 [1.06; 3.45], $p=0.008$) and with a TBSA of 20 to 50% (HR [95%CI]: 2.24 [1.15; 4.05], $p=0.002$) or more than 50% (HR [99%CI]: 5.98 [3.42; 10.93], $p<0.001$) were significantly associated with an increased hazard of colonization compared to an age under 40 years, being male and a TBSA of less than 20%. Compared to non-ESBL-E, yeasts ($p=0.006$) and all other types of microorganisms ($p<0.001$), except *Enterococcus-Streptococcus*, were significantly associated with a decreased hazard of colonization on urine samples (figure 4E).

Figure 3. Kaplan-Meier estimates of the cumulative event for first occurrence of colonizing microorganisms by type of microorganism, at each sampling site and during the stay

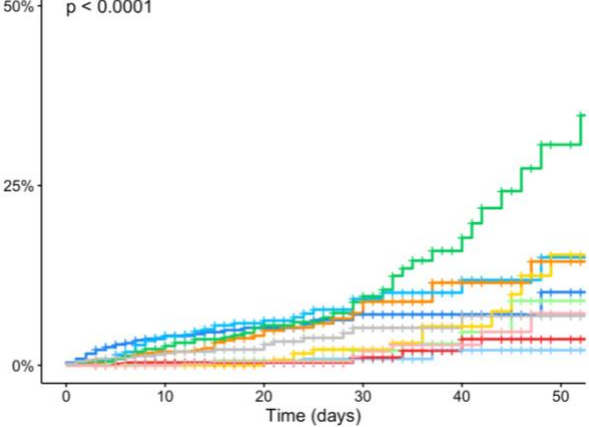
A. Burn site



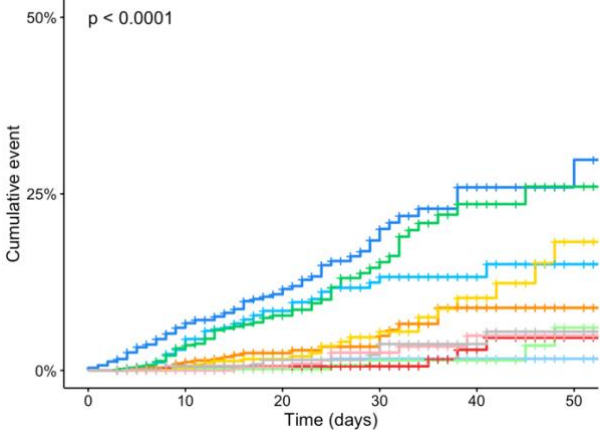
B. Lung site



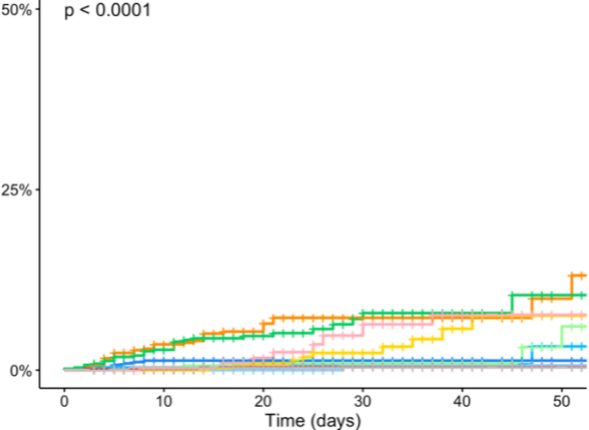
C. Blood site



D. Catheter site



E. Urine site

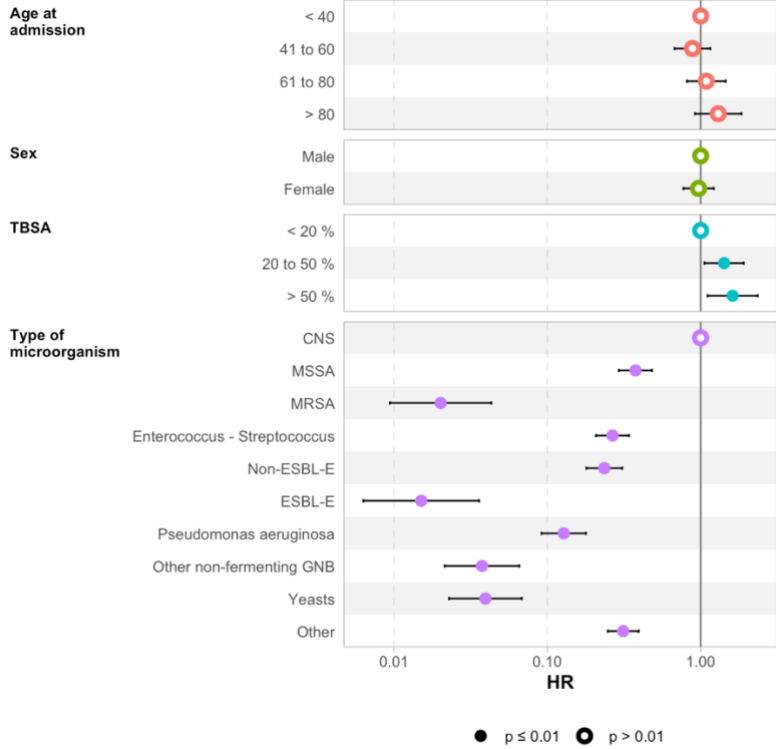


- + CNS
 + MRSA
 + Non-ESBL-E
 + Pseudomonas aeruginosa
 + Yeasts
- + MSSA
 + Enterococcus - Streptococcus
 + ESBL-E
 + Other non-fermenting GNB
 + Other

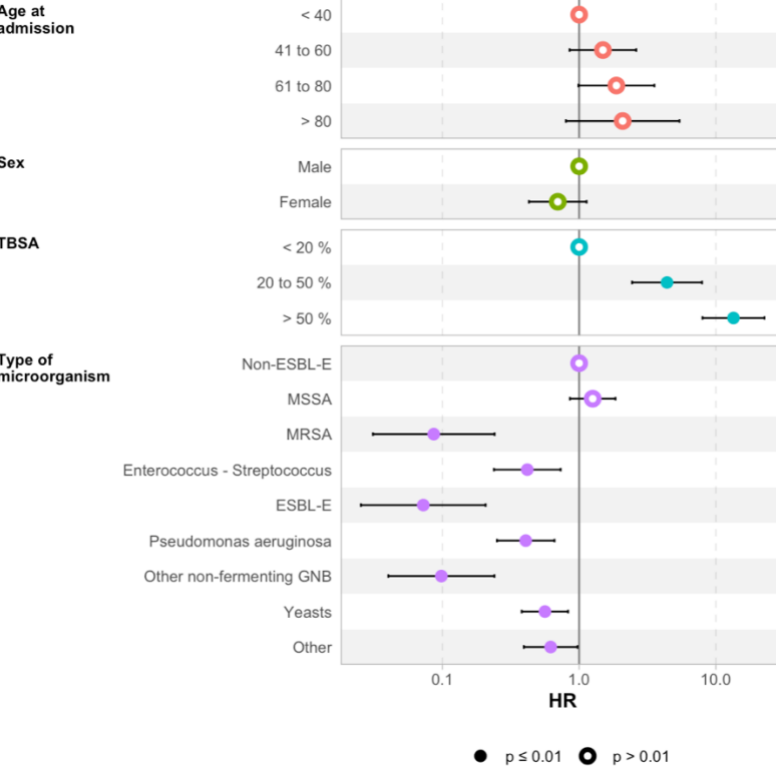
CNS: coagulase-negative *staphylococcus*; MSSA: methicillin-susceptible *staphylococcus aureus*; MRSA: methicillin-resistant *staphylococcus aureus*; ESBL-E: extended-spectrum beta-lactamase *Enterobacteriaceae*; GNB: gram-negative bacteria

Figure 4. Forest plots of multilevel multivariate Cox regressions results for each sampling site

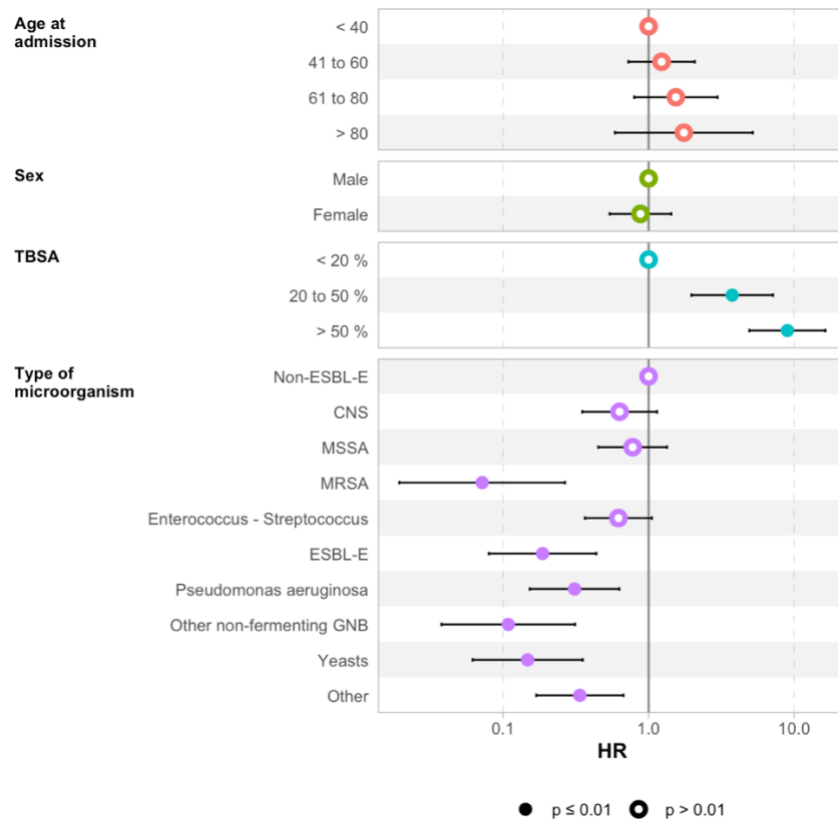
A. Burn site



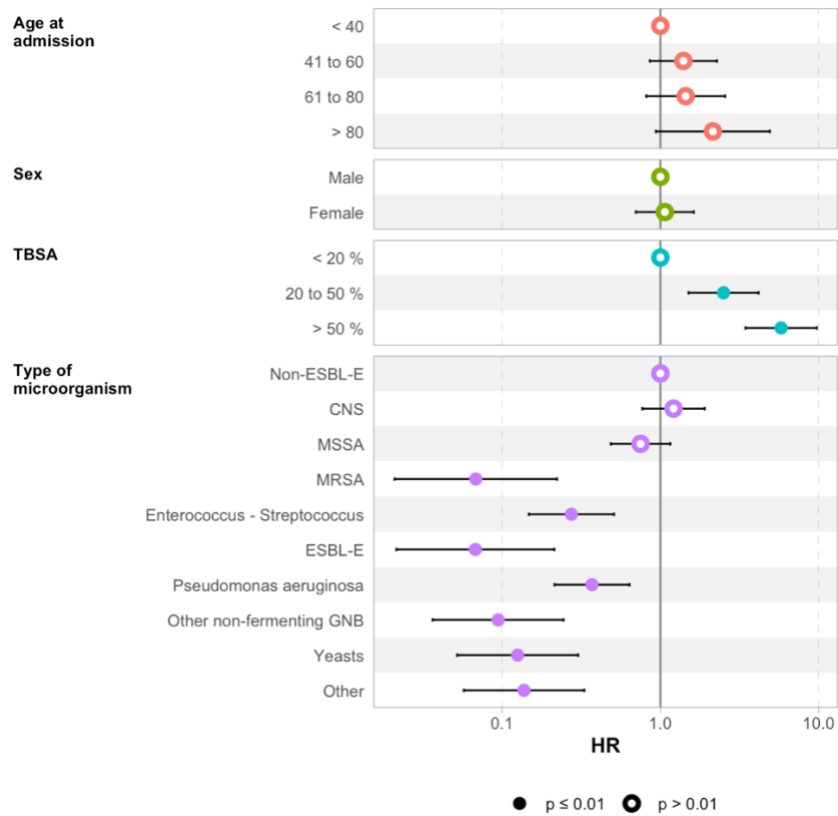
B. Lung site



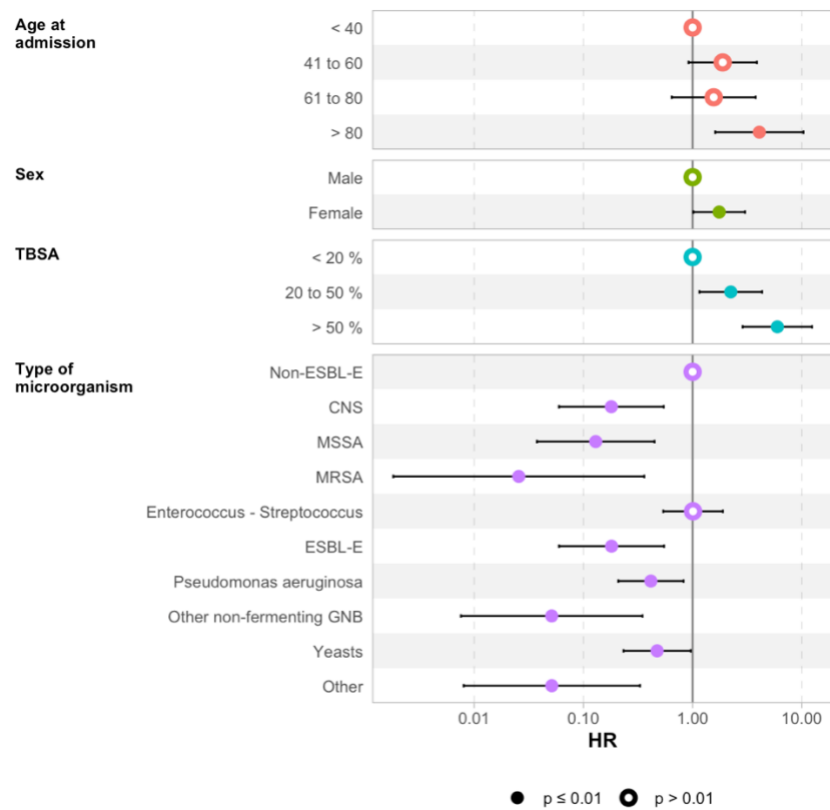
C. Blood site



D. Catheter site



E. Urine site



TBSA: total body surface area burned; CNS: coagulase-negative *staphylococcus*; MSSA: methicillin-susceptible *staphylococcus aureus*; MRSA: methicillin-resistant *staphylococcus aureus*; ESBL-E: extended-spectrum beta-lactamase *Enterobacteriaceae*; GNB: gram-negative bacteria; HR: hazard ratio

Resistance patterns of identified microorganisms

A total of 144 antibiotic-resistant microorganisms were identified in 39 patients, of which 10 were carriers of 2 or 3 MDR organisms (table 3). Median length of stay of these patients was 36 days (IQR [25; 69]). The main MDR organisms found were ESBL-E (9% of all *Enterobacteriaceae*) and MRSA (6% of all *Staphylococcus aureus*). MDR *Pseudomonas aeruginosa* represented 1% of all *Pseudomonas aeruginosa*, ABRI represented 33% of *Acinetobacter baumannii* identified and ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* 55% of all *Enterococcus faecium* identified. No *Enterococcus faecium* was vancomycin-resistant. Among ESBL-E, the majority were *Klebsiella pneumoniae* (66%), 20% were *Escherichia coli* and 14% were *Enterobacter cloacae*. One of the ESBL *Klebsiella pneumoniae* was also a carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE), an emerging highly resistant enterobacteria.

Table 3. Isolated MDR microorganisms by sampling site

Types of microorganism	Number of antibiotic-resistant microorganisms				
	Burn	Lung	Blood	Catheter	Urine
	(N=49) n (%)	(N=36) n (%)	(N=25) n (%)	(N=19) n (%)	(N=15) n (%)
MRSA (n=48)	23 (46.9)	13 (36.1)	4 (16.0)	7 (36.8)	1 (6.7)
ESBL-E (n=55)	10 (20.4)	15 (41.7)	14 (56.0)	7 (36.8)	9 (60.0)
<i>Escherichia coli</i> (n=11)	3 (6.1)	4 (11.1)	3 (12.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=36)	5 (10.2)	11 (30.6) *	9 (36.0)	4 (21.1)	7 (46.7)
<i>Enterobacter cloacae</i> (n=8)	2 (4.1)	0 (0.0)	2 (8.0)	3 (15.8)	1 (6.7)
MDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=7)	3 (6.1)	1 (2.8)	1 (4.0)	2 (10.5)	0 (0.0)
ABRI (n=10)	4 (8.2)	2 (5.5)	1 (4.0)	1 (5.4)	2 (13.3)
Ampicillin-resistant <i>Enterococcus faecium</i> (n=24)	9 (18.4)	5 (13.9)	5 (20.0)	2 (10.5)	3 (20)

*Including 1 (2.0 %) carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE)

MRSA: methicillin-resistant *staphylococcus aureus*; ESBL-E: extended-spectrum beta-lactamase *Enterobacteriaceae*;

MDR: multidrug resistant; ABRI: imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

Regarding the time to occurrence of MDR organisms by types, SARM (median: 2 days; IQR [1; 8]) and ABRI (9 days [1; 12]) were the earliest. ESBL (16 days [5; 28]) were then found. MDR *Pseudomonas aeruginosa* and ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* appeared much later (24 days [16; 44] and 30 days [22; 45] respectively). Regarding the time to occurrence of MDR bacteria by sampling site, microorganisms appeared around 21st day on burn wound (IQR [1; 44]), 30th day in the lung (IQR [9; 63]), 29th day in the blood (IQR [15; 44]), 25th day on the catheter (IQR [8; 28]) and 16th day in the urine (IQR [11; 48]).

Discussion

To the best of our knowledge, this study is the first to focus on the time to occurrence of different types of microorganisms colonizing burn patients at each of the main sampling sites with a precision of the order of a day, in a burn treatment center in France.

The median age of this cohort was 49 years (IQR [33-62]), much higher than most found in the literature because these cohorts of burn patients also include children (26,27,42), a population particularly at risk for burns (2). Although they accounted for a quarter of burn hospitalizations in France in 2014 (43), the pediatric population is different from the adult population in burn patients and should therefore be studied separately (44,45). This cohort was predominantly male, as in most study populations of burn patients (2,26,27,42,46,47). The 2019 data from the national surveillance of invasive device-associated infections in France (16,488 patients followed in 218 intensive care units (ICU)) reported an age of 65 years and a median length of stay of 9 days (48). Patients admitted to the Metz burn center are therefore younger (46) with a longer median length of stay (19 days [12; 29]). Among the microorganisms identified, CNS (25%), non-ESBL-E (19%), MSSA (17%) and *Pseudomonas aeruginosa* (12%) were the main ones found. This distribution differs from what is found in the foreign literature. For example, an American cohort (49) found more *Enterobacteriaceae* (37%) and *Staphylococcus aureus* (26%) than the present study, whereas a burn center in Iran (50) found mainly *Pseudomonas aeruginosa* (57%). These elements confirm the variability of bacterial ecology in burn centers around the world and the importance of knowing it precisely for each center.

At each sampling site, the time to occurrence of colonizing microorganisms significantly differed between studied microorganisms ($p < 0.001$). On the burn wound, we mostly found CNS, bacteria of the commensal flora of the skin and therefore present from the admission of patients to the burn center and very little found after the 2nd day. They were gradually replaced by other Gram-positive cocci, namely *Enterococcus-Streptococcus* and MSSA. The application of antimicrobial topicals then reduced the presence of these GPB to make room for GNB. Thus, non-ESBL-E then colonized burn wound and *Pseudomonas aeruginosa*, absent at admission, appeared few days later. These results are consistent with studies on the evolution of burn wound colonization (16,18,51) but much more precise as to the first occurrence of the colonizing microorganisms. The rapid and important colonization of the burned wound makes it one of the main differences with

conventional intensive care and an area to be protected in priority, especially against SCN (13).

On the lung samples, MSSA, identified around the 5th day, and non-ESBL-E, around the 10th day, were mostly found. *Pseudomonas aeruginosa*, absent at admission, appeared around the 15th day and was regularly found during the stay. In French ICU in 2019, the main microorganisms responsible for pneumopathies were *Enterobacteriaceae* (49%), *Pseudomonas aeruginosa* (21%) and *Staphylococcus aureus* (20%) (48). The most common microorganisms responsible for early pneumopathies are MSSA, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* (52). Thus, the French Society of Anesthesia and Intensive Care recommends treating early pneumopathy (< 5 days in the absence of septic shock or MDR bacteria risk factors) with a beta-lactam antibiotic inactive against *Pseudomonas aeruginosa* and late-onset pneumopathy (\geq 5 days or in the presence of a non-fermenting GNB risk factor) with a beta-lactam antibiotic active against *Pseudomonas aeruginosa* (53). Given the late occurrence of *Pseudomonas aeruginosa* (19 days [14; 30]), and the lower hazard of it first appearing on a lung sample compared to non-ESBL-E (HR [99%CI]: 0.41 [0.28; 0.69], $p < 0.001$) in this study (figure 4B), the 5-day cut-off and the use of a beta-lactam active against *Pseudomonas aeruginosa* could be delayed by several days in our burn center in the absence of septic shock, MDR organisms or risk factors for non-fermenting GNB. It would have been interesting to qualify this delay according to the ventilated or non-ventilated status of the patients, which is a major risk factor in lung infection in patients in the intensive care unit and burn unit (54). However, we were not able to retrieve this information during the collection of our data.

As for the burned wound and the lung, GPB were the earliest to appear on blood samples, then were replaced by GNB, namely non-ESBL-E and *Pseudomonas aeruginosa*, the latter being absent before 20 days of hospitalization and significantly associated with a decreased hazard of colonization on blood samples compared to non-ESBL-E (HR [99%CI]: 0.31 [0.18; 0.63], $p < 0.001$) independently of age, sex and TBSA (figure 4C). A recent Japanese study about the epidemiology of bloodstream infections in burn patients over 13 years (55) found *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* in similar proportions in blood cultures compared to our population, with *Pseudomonas aeruginosa* (28 days [19; 38]) slightly earlier than *Enterobacteriaceae* (34 days [20; 78]). However, the first microorganism found in their population was *Candida* species (28%), which was rarely identified in this study (3%), as well as 17% of MRSA (1% in this study). In the

Japanese cohort, 75% of the microorganisms identified in blood samples were previously detected in wound swab cultures indicating that wound swabs could help in the prediction of microorganisms responsible for bacteremia in burn patients. Similar results were found by Raz-Pasteur *et al.* (56). It might be interesting to look for this information regarding burn wound and blood colonization in this study, bacteremia being associated with mortality in burn patients (5,46,55).

The evolution of non-ESBL-E and CNS at the catheter site was very similar. Non-ESBL-E appeared later than CNS but both were regularly identified during the stay. *Pseudomonas aeruginosa* was identified much later but also followed the same pattern, whereas MSSA, although it followed the pattern of non-ESBL-E up to the 25th day, was hardly identified after 30 days of hospitalization. However, these times must be interpreted with caution because they correspond to the time between admission and catheter colonization and not between the day the catheter was inserted and its colonization. They are therefore probably overestimated. In 2013, Belba *et al.* demonstrated a strong correlation between catheter tip colonization and catheter-related bloodstream infection (57). The catheter is a gateway to bacteremia in burn patients, particularly when it is inserted near or through a burn wound (58), and should therefore be particularly protected and monitored.

On urine samples, non-ESBL-E and *Enterococcus-Streptococcus* appeared during the first days of hospitalization and followed the same evolution until the 20th day when *Enterococcus-Streptococcus* were little identified while non-ESBL-E were still regularly found until the 30th day. They both were significantly associated with an increased hazard of colonization of urine compared to all other microorganisms (figure 4E). Yeasts and *Pseudomonas aeruginosa* appeared later around 15th day. In the literature, there are no data on the time to occurrence of colonizing microorganisms in the urine of burned patients, but more on the time of urinary tract infections and their risk factors (26). In the study by Ramirez *et al.* which looked at the follow-up of 402 burned patients for 1 year, 31 patients presented with a urinary tract infection diagnosed with a median of 9 days after the burn [5; 12]. Nearly two-thirds of these infections were due to *Enterobacteriaceae* and 15% to *Enterococcus*, both of which are bacteria that commonly colonize the urine (59) and appeared earlier and significantly more in our urine samples. In another study, the distribution of microorganisms found in urine was very different. The authors found 44% of *Pseudomonas aeruginosa* and 33% of *Staphylococcus* and identified a correlation between the flora of the burn and the microorganisms found in

the urine, indicating once again the differences in bacterial ecology between centers and countries and the potential predictive character of the prior sampling of the burned wound (60).

Larger TBSA proportionally increased the hazard of microorganisms first appearing on microbiological samples, at each sampling site. TBSA is consistently found to be a risk factor for burn wound infection, pneumonia, urinary tract infection and bacteremia (6,24,26,55,61). In this study, TBSA was also associated with an increased hazard of colonization of catheter (figure 4D), an association that is more difficult to demonstrate in the case of infections (26). Just as age does not seem to increase the risk infection (6,26), its effect on the first occurrence of colonizing microorganisms appeared limited. Only patients over 80 years of age appeared to have an increased hazard of colonization of the urine. Sex seems to play a role in urine colonization only (HR [99%CI]: 1.75 [1.06; 3.45], $p=0.008$), with the increased hazard of first occurrence of urinary tract colonization in women likely due to a shorter urethra (26,59).

Over the past 15 years, single-center studies have revealed alarming rates of MDR bacteria. Weber *et al.* reported rates of multidrug resistance among bacteria causing hospital-acquired infections of 34% for *Pseudomonas aeruginosa*, 91% for *Acinetobacter baumannii*, and 82% for *Staphylococcus aureus* between 2008 and 2012 (62). In 2010, in a military burn unit, the authors observed less alarming but still significant results with MDR prevalence rates among identified bacteria of 15% of *Pseudomonas aeruginosa*, 53% of *Acinetobacter baumannii*, 34% of MRSA and 17% of *Klebsiella pneumoniae* (63). In France, surveillance data on antibiotic resistance in health care institutions (64) found, in ICUs, in 2020, 12.4% of ESBL-E among all *Enterobacteriaceae*, and 9% of MRSA among all *Staphylococcus aureus*. Thus, the Metz burn center seems to be less affected by the presence of MDR organisms. However, the sampling frame could differ between these centers and the source of patients as well. Therefore, the proportions of MDR organisms should be compared with caution. A particularly high proportion of ABRI should nonetheless be noted. It is explained by an outbreak of this MDR bacteria in the ICU of the Metz hospital in 2016-2017. The time to occurrence of MDR bacteria was described by type of microorganism, then by sampling site because their numbers were too small to describe their appearance by type of microorganism and by site. Thus, the earliest microorganisms were MRSA and ABRI. ESBL-E, MDR *Pseudomonas aeruginosa* and ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* appeared after 15 days of hospitalization. Van

Duin *et al.* reported a chronology of appearance of MDR bacteria similar to our results, but with later median time to occurrence overall, namely 12 days [3; 33] for MRSA, 52 days [8; 90] for ESBL-E and 53 days [28; 106 days] for MDR *Pseudomonas aeruginosa* (49). However, Altoparlak *et al.* and Raz-Pasteur *et al.* reported that MRSA became a problem after the 2nd week of hospitalization (18,56). Thus, it is very likely that, during this period in our center, patients arrived with MRSA and did not acquire it in the unit. When we look at the time to occurrence of MDR bacteria by sampling site, we observe that MDR microorganisms appeared mostly after 2 weeks since admission. Thus, the first occurrence of MDR organisms seems to be a rather late issue and concerns patients who remain hospitalized for long periods (median: 36 days, IQR [25; 69]) (62).

Our study has several limitations. First, because of its monocentric nature, it is difficult to generalize these results to other centers. However, knowledge of the bacterial ecology of each burn center is essential and these results could lead to other studies, particularly interventional studies evaluating the implementation of an antibiotic stewardship program. Second, because of its retrospective nature, some data could not be reliably collected, such as ventilated or non-ventilated status or antibiotic exposure. It was therefore not possible to assess the impact of the use of antibiotics on the identified microorganisms. Third, we analyzed all microorganisms identified on samples, without attempting to distinguish infections from colonizations, outside the scope of this study. Finally, there is a potential measurement bias. Indeed, the date of first occurrence estimated in this study is mainly that of samples taken for clinical reasons. Thus, the time to occurrence of colonizing microorganisms could be delayed by a few days.

Conclusion

This study provides a global view of the dynamics of the first occurrence of microorganisms that colonize patients in a burn center, for each of the main sampling sites at risk of being colonized and infected. At each sampling site, the time to occurrence of colonizing microorganisms significantly differed between microorganisms. GPB appeared during the first days of hospitalization before being replaced by GNB and larger TBSA constantly increased the hazard of microorganisms appearing on microbiological samples proportionally. These findings could help predicting the microorganisms involved in infections at the Metz burn center and develop antibiotic therapy protocols adapted to the bacterial ecology of the center and thus limit the emergence of antibiotic resistance.

Acknowledgments

None.

Conflict of Interest

None declared.

Funding Sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Ethics Approval and Consent to Participate

The authors confirm that all procedures contributing to this study comply with the ethical standards of the relevant national and institutional committees on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008.

The ethics committee (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) gave approval for this monitoring (N°588909 v1) and all patients were informed.

References

1. Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev.* 2006 Apr;19(2):403–34.
2. Brusselaers N, Monstrey S, Vogelaers D, Hoste E, Blot S. Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality. *Crit Care.* 2010;14(5):R188.
3. Benmeir P, Sagi A, Greber B, Vardy D, Lusthaus S, Picard E, et al. An analysis of mortality in patients with burns covering 40 per cent BSA or more: a retrospective review covering 24 years (1964-88). *Burns.* 1991 Oct;17(5):402–5.
4. Sharma BR. Infection in patients with severe burns: causes and prevention thereof. *Infect Dis Clin North Am.* 2007 Sep;21(3):745–59, ix.
5. Mason AD, McManus AT, Pruitt BA. Association of burn mortality and bacteremia. A 25-year review. *Arch Surg.* 1986 Sep;121(9):1027–31.
6. Alp E, Coruh A, Gunay GK, Yontar Y, Doganay M. Risk factors for nosocomial infection and mortality in burn patients: 10 years of experience at a university hospital. *J Burn Care Res.* 2012 Jun;33(3):379–85.
7. Venet F, Tissot S, Debard AL, Faudot C, Crampé C, Pachot A, et al. Decreased monocyte human leukocyte antigen-DR expression after severe burn injury: Correlation with severity and secondary septic shock. *Crit Care Med.* 2007 Aug;35(8):1910–7.
8. Fayazov AD, Shukurov SI, Shukurov BI, Sultanov BC, Namazov AN, Ruzimuratov DA. Disorders of the immune system in severely burned patients. *Ann Burns Fire Disasters.* 2009 Sep 30;22(3):121–30.
9. Schwacha MG. Macrophages and post-burn immune dysfunction. *Burns.* 2003 Feb;29(1):1–14.
10. Ryan CM, Schoenfeld DA, Thorpe WP, Sheridan RL, Cassem EH, Tompkins RG. Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *N Engl J Med.* 1998 Feb 5;338(6):362–6.
11. Bourgi J, Said JM, Yaakoub C, Atallah B, Al Akkary N, Sleiman Z, et al. Bacterial infection profile and predictors among patients admitted to a burn care center: A retrospective study. *Burns.* 2020 Dec;46(8):1968–76.
12. Bloemsma GC, Dokter J, Boxma H, Oen IMM. Mortality and causes of death in a burn centre. *Burns.* 2008 Dec;34(8):1103–7.

13. Tejiram S, Shupp JW. Innovations in Infection Prevention and Treatment. *Surg Infect (Larchmt)*. 2021 Feb;22(1):12–9.
14. Vindenes H, Bjerknes R. Microbial colonization of large wounds. *Burns*. 1995 Dec;21(8):575–9.
15. Nasser S, Mabrouk A, Maher A. Colonization of burn wounds in Ain Shams University Burn Unit. *Burns*. 2003 May;29(3):229–33.
16. Erol S, Altoparlak U, Akcay MN, Celebi F, Parlak M. Changes of microbial flora and wound colonization in burned patients. *Burns*. 2004 Jun;30(4):357–61.
17. Pruitt Jr Basil A, McManus AT, Kim SH, Goodwin CW. Burn Wound Infections: Current Status. *World J Surg*. 1998 Feb 1;22(2):135–45.
18. Altoparlak U, Erol S, Akcay MN, Celebi F, Kadanali A. The time-related changes of antimicrobial resistance patterns and predominant bacterial profiles of burn wounds and body flora of burned patients. *Burns*. 2004 Nov;30(7):660–4.
19. Magnotti LJ, Deitch EA. Burns, bacterial translocation, gut barrier function, and failure. *J Burn Care Rehabil*. 2005 Oct;26(5):383–91.
20. Gosain A, Gamelli RL. Role of the gastrointestinal tract in burn sepsis. *J Burn Care Rehabil*. 2005 Feb;26(1):85–91.
21. Manson WL, Pernot PC, Fidler V, Sauer EW, Klasen HJ. Colonization of burns and the duration of hospital stay of severely burned patients. *J Hosp Infect*. 1992 Sep;22(1):55–63.
22. Weber J, McManus A, Nursing Committee of the International Society for Burn Injuries. Infection control in burn patients. *Burns*. 2004 Dec;30(8):A16-24.
23. Singh NP, Rani M, Gupta K, Sagar T, Kaur IR. Changing trends in antimicrobial susceptibility pattern of bacterial isolates in a burn unit. *Burns*. 2017 Aug;43(5):1083–7.
24. Raes K, Blot K, Vogelaers D, Labeau S, Blot S. Protective isolation precautions for the prevention of nosocomial colonisation and infection in burn patients: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Crit Care Nurs*. 2017 Oct;42:22–9.
25. Udy AA, Roberts JA, Lipman J, Blot S. The effects of major burn related pathophysiological changes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug use: An appraisal utilizing antibiotics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018 Jan 1;123:65–74.
26. Ramirez-Blanco CE, Ramirez-Rivero CE, Diaz-Martinez LA, Sosa-Avila LM. Infection in burn patients in a referral center in Colombia. *Burns*. 2017 May;43(3):642–53.

27. Santucci SG, Gobara S, Santos CR, Fontana C, Levin AS. Infections in a burn intensive care unit: experience of seven years. *J Hosp Infect.* 2003 Jan;53(1):6–13.
28. de Macedo JLS, Santos JB. Bacterial and fungal colonization of burn wounds. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005 Aug;100(5):535–9.
29. Guggenheim M, Zbinden R, Handschin AE, Gohritz A, Altintas MA, Giovanoli P. Changes in bacterial isolates from burn wounds and their antibiograms: a 20-year study (1986-2005). *Burns.* 2009 Jun;35(4):553–60.
30. Center for Disease Control and Prevention. Antibiotic Use | CDC [Internet]. Center for Disease Control and Prevention. 2021 [cited 2022 May 31]. Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/index.html>
31. Brun-Buisson C. Le dépistage des porteurs de bactéries multirésistantes : chez quels patients ? *Réanimation.* 2015 Jan 1;24:S304–14.
32. Prévention de la transmission croisée : Précautions complémentaires contact [Internet]. SF2H. 2009 [cited 2022 Jun 11]. Available from: <https://www.sf2h.net/publications/prevention-de-transmission-croisee-precautions-complementaires-contact>
33. Société française d'étude du traitement des brûlés. Recommandations relatives à l'utilisation des antibiotiques chez le brûlé à la phase aiguë – Texte long. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* 2009 Mar 1;28(3):265–74.
34. Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF. The abbreviated burn severity index. *Annals of Emergency Medicine.* 1982 May 1;11(5):260–2.
35. Baux S. Contribution à l'étude du traitement local des brûlures thermiques étendues. Diss. 1961;AGEMP.
36. Bull JP, Squire JR. A Study of Mortality in a Burns Unit. *Ann Surg.* 1949 Aug;130(2):160–73.
37. Belgian Outcome in Burn Injury Study Group. Development and validation of a model for prediction of mortality in patients with acute burn injury. *Br J Surg.* 2009 Jan;96(1):111–7.
38. Lund C, Browder N. The Estimation of Areas of Burns. *Surgery Gynecology and Obstetrics.* 1944;79:352–8.
39. Dingle TC, Butler-Wu SM. Maldi-tof mass spectrometry for microorganism identification. *Clin Lab Med.* 2013 Sep;33(3):589–609.

40. Présentation SPIADI [Internet]. SPIADI. Surveillance et Prévention des Infections Associées aux Dispositifs Invasifs. 2021 [cited 2022 Jun 11]. Available from: <https://www.spiadi.fr/presentation>
41. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 - 2020 data [Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022 [cited 2022 Jun 11]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data>
42. Alaghebandan R, Azimi L, Rastegar Lari A. Nosocomial infections among burn patients in Teheran, Iran: a decade later. *Ann Burns Fire Disasters*. 2012 Mar 31;25(1):3–7.
43. Santé publique France. Les victimes de brûlures hospitalisées en France métropolitaine en 2014 et évolution depuis 2009. 2018.
44. Legrand M, Barraud D, Constant I, Devauchelle P, Donat N, Fontaine M, et al. Management of severe thermal burns in the acute phase in adults and children. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2020 Apr 1;39(2):253–67.
45. Palmieri TL. Pediatric Burn Resuscitation. *Crit Care Clin*. 2016 Oct;32(4):547–59.
46. Mann EA, Baun MM, Meininger JC, Wade CE. Comparison of mortality associated with sepsis in the burn, trauma, and general intensive care unit patient: a systematic review of the literature. *Shock*. 2012 Jan;37(1):4–16.
47. Yali G, Jing C, Chunjiang L, Cheng Z, Xiaoqiang L, Yizhi P. Comparison of pathogens and antibiotic resistance of burn patients in the burn ICU or in the common burn ward. *Burns*. 2014 May 1;40(3):402–7.
48. Mission Nationale SPIADI. Surveillance des infections associées aux dispositifs invasifs. Résultats de la surveillance menée en 2019. 2021.
49. van Duin D, Strassle PD, DiBiase LM, Lachiewicz AM, Rutala WA, Eitas T, et al. Timeline of health care-associated infections and pathogens after burn injuries. *Am J Infect Control*. 2016 Dec 1;44(12):1511–6.
50. Khorasani G, Salehifar E, Eslami G. Profile of microorganisms and antimicrobial resistance at a tertiary care referral burn centre in Iran: emergence of *Citrobacter freundii* as a common microorganism. *Burns*. 2008 Nov;34(7):947–52.

51. Lachiewicz AM, Hauck CG, Weber DJ, Cairns BA, van Duin D. Bacterial Infections After Burn Injuries: Impact of Multidrug Resistance. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 29;65(12):2130–6.
52. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Nov;36(11):1999–2006.
53. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauger S, Gibot S, et al. Healthcare associated pneumonia in intensive care unit. *Anesthésie et Réanimation*. 2018;4:421–41.
54. Brusselaers N, Logie D, Vogelaers D, Monstrey S, Blot S. Burns, inhalation injury and ventilator-associated pneumonia: Value of routine surveillance cultures. *Burns*. 2012 May 1;38(3):364–70.
55. Kaita Y, Otsu A, Tanaka Y, Yoshikawa K, Matsuda T, Yamaguchi Y. Epidemiology of bloodstream infections and surface swab cultures in burn patients. *Acute Med Surg*. 2022 Dec;9(1):e752.
56. Raz-Pasteur A, Hussein K, Finkelstein R, Ullmann Y, Egozi D. Blood stream infections (BSI) in severe burn patients—Early and late BSI: A 9-year study. *Burns*. 2013 Jun 1;39(4):636–42.
57. Belba MK, Petrela EY, Belba AG. Epidemiology of infections in a Burn Unit, Albania. *Burns*. 2013 Nov 1;39(7):1456–67.
58. Ciofi Silva CL, Rossi LA, Canini SRM da S, Gonçalves N, Furuya RK. Site of catheter insertion in burn patients and infection: A systematic review. *Burns*. 2014 May 1;40(3):365–73.
59. Crader MF, Kharsa A, Leslie SW. Bacteriuria. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 May 31]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482276/>
60. Latifi NA, Karimi H. Correlation of occurrence of infection in burn patients. *Ann Burns Fire Disasters*. 2017 Sep 30;30(3):172–6.
61. Mayhall CG. The epidemiology of burn wound infections: then and now. *Clin Infect Dis*. 2003 Aug 15;37(4):543–50.
62. Weber DJ, van Duin D, DiBiase LM, Hultman CS, Jones SW, Lachiewicz AM, et al. Healthcare-Associated Infections among Patients in a Large Burn Intensive Care Unit: Incidence and Pathogens, 2008–2012. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Oct;35(10):1304–6.

63. Keen EF, Robinson BJ, Hospenthal DR, Aldous WK, Wolf SE, Chung KK, et al. Prevalence of multidrug-resistant organisms recovered at a military burn center. *Burns*. 2010 Sep;36(6):819–25.
64. Santé publique France. Surveillance de l'antibiorésistance en établissements de santé. Mission Spares. Résultats 2020. 2022.

Tables and figures

Figure 1. Flowchart of patients and microbiological samples included

Table 1. Characteristics of the study population (N=557)

Table 2. Number of microorganisms identified and median time in days [IQR] from admission to first positive sample, by sampling site and by type of microorganism, during the stay (N=4,618)

Figure 2. (A) Kaplan-Meier estimates of the cumulative event for first occurrence of colonizing microorganisms by type of microorganism, during the stay. (B) Forest plot of the 3-level multivariable Cox regression results

Figure 3. Kaplan-Meier estimates of the cumulative event for first occurrence of colonizing microorganisms by type of microorganism, at each sampling site, during the stay

Figure 4. Forest plots of multilevel multivariate multivariable Cox regressions results for each sampling site

Table 3. Isolated MDR microorganisms by sampling site

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

A notre connaissance, cette étude est la première à s'intéresser au délai d'apparition de différents types de microorganismes colonisant les patients brûlés sur chacun des principaux sites de prélèvement avec une précision de l'ordre du jour, dans un CTB en France.

L'âge médian de cette cohorte était de 49 ans [33-62], bien plus élevé que l'âge observé dans la littérature. En effet, ces cohortes incluaient également des enfants (33,34,45), une population particulièrement à risque de brûlures (2), qui représentait un quart des hospitalisations pour brûlures en France en 2014 (4). Cependant, la population pédiatrique différant de la population adulte chez les brûlés, elle devrait être étudiée séparément (42,43). Notre cohorte était majoritairement masculine, comme dans la plupart des échantillons de patient brûlés (2,33,34,41,44,45). Les données 2019 de la mission nationale SPIADI (Surveillance et Prévention des Infections Associées aux Dispositifs Invasifs) en France (16 488 patients suivis dans 218 services de réanimation) rapportaient un âge médian de 65 ans et une durée médiane de séjour de 9 jours (46). Les patients admis au CTB du CHR de Metz-Thionville étaient donc plus jeunes (44) avec une durée médiane de séjour plus longue (19 jours [12 ; 29]). Parmi les microorganismes identifiés, les SCN (25%), les entérobactéries non BLSE (19%), les SAMS (17%) et les *Pseudomonas aeruginosa* (12%) étaient les plus fréquemment retrouvés. Cette répartition diffère de celle observée dans la littérature étrangère. Par exemple, une cohorte américaine (47) retrouvait davantage d'entérobactéries (37%) et de *Staphylococcus aureus* (26%) que la présente étude, alors qu'un CTB en Iran (48) retrouvait principalement du *Pseudomonas aeruginosa* (57%). Ces éléments confirment la variabilité de l'écologie bactérienne des CTB à travers le monde et l'importance de la connaître précisément pour chaque centre.

Sur chaque site de prélèvement, le délai d'apparition des microorganismes différait significativement entre les microorganismes étudiés ($p < 0,001$). Sur la plaie de brûlure, nous avons surtout retrouvé des SCN, bactéries de la flore commensale de la peau et donc présentes dès l'admission des patients au CTB puis très peu retrouvées après le 2^{ème} jour. Elles étaient progressivement remplacées par d'autres *Cocci* à Gram positif, à savoir des entérocoques et des streptocoques et des SAMS. L'application de topiques antimicrobiens réduisait ensuite la présence de ces BGP pour faire place aux BGN. Ainsi, des

entérobactéries non BLSE colonisaient ensuite la plaie du brûlé et *Pseudomonas aeruginosa*, absent à l'admission, apparaissait quelques jours plus tard. Ces résultats sont cohérents avec les études sur l'évolution de la colonisation des plaies brûlées (23,25,49) mais beaucoup plus précis quant à l'occurrence des microorganismes colonisateurs. La colonisation rapide et importante de la plaie de brûlure en fait une des principales différences avec les soins intensifs classiques et une zone à protéger en priorité, notamment contre les SCN (20).

Sur les prélèvements pulmonaires, les SAMS, identifiés aux alentours du 5^{ème} jour, et les entérobactéries non BLSE, vers le 10^{ème} jour, étaient majoritairement retrouvés. *Pseudomonas aeruginosa*, absent à l'admission, apparaissait vers le 15^{ème} jour puis était régulièrement retrouvé au cours du séjour. Dans les unités de soins intensifs (USI) françaises en 2019, les mêmes microorganismes, en proportions différentes, étaient responsables des pneumopathies, à savoir les entérobactéries (49%), *Pseudomonas aeruginosa* (21%) et *Staphylococcus aureus* (20%) (46). Par ailleurs, les microorganismes les plus fréquemment responsables des pneumopathies précoces sont le SAMS, le *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* (50). Ainsi, la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) recommande de traiter les pneumopathies précoces (< 5 jours en l'absence de facteurs de risque de choc septique ou de BMR) par une bêtalactamine inactive contre *Pseudomonas aeruginosa* et les pneumopathies tardives (\geq 5 jours ou en présence d'un facteur de risque de BGN non fermentant) par une bêtalactamine active contre *Pseudomonas aeruginosa* (51). Compte tenu de l'apparition tardive de *Pseudomonas aeruginosa* (19 jours [14 ; 30]), et du risque plus faible de le voir apparaître sur un prélèvement pulmonaire par rapport aux entérobactéries non BLSE (*Hazard Ratio* [IC99%]: 0.41 [0.28; 0.69], $p < 0.001$) dans cette étude (figure 3B), le seuil de 5 jours et donc l'utilisation d'une bêtalactamine active contre *Pseudomonas aeruginosa* pourraient être retardés de plusieurs jours dans notre CTB en l'absence de choc septique, de BMR ou de facteurs de risque de BGN non fermentant. Il aurait été intéressant de qualifier ce délai en fonction du statut ventilé ou non ventilé des patients, facteur de risque majeur d'infection pulmonaire chez les patients en USI et chez les brûlés (52). Cependant, nous n'avons pas pu récupérer cette information lors de la collecte de nos données.

Tout comme pour la plaie brûlée et le poumon, les BGP étaient les plus précoces à apparaître sur les prélèvements sanguins puis étaient remplacées par les BGN, à savoir les entérobactéries non BLSE et *Pseudomonas aeruginosa*, ce dernier étant absent avant

20 jours d'hospitalisation. Une récente étude japonaise sur l'épidémiologie des bactériémies et fongémies chez les patients brûlés sur une période de 13 ans (53) retrouvait des entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* dans des proportions similaires en comparaison à notre échantillon, *Pseudomonas aeruginosa* (28 jours [19 ; 38]) apparaissant légèrement plus précocement que les entérobactéries (34 jours [20 ; 78]). Cependant, le premier microorganisme retrouvé dans l'étude japonaise était l'espèce *Candida* (28%), rarement identifiée dans notre étude (3%), ainsi que 17% de SAMR (contre 1% dans notre étude). Dans la cohorte japonaise, 75 % des microorganismes identifiés dans les hémocultures avaient déjà été détectés dans les écouvillons de brûlure, indiquant que les écouvillons de brûlure pourraient aider à prédire les microorganismes responsables de bactériémie chez les patients brûlés. Des résultats similaires ont été trouvés par Raz-Pasteur *et al.* (54). Il pourrait ainsi être intéressant de confronter les microorganismes identifiés sur les prélèvements sanguins à ceux identifiés sur les plaies de brûlure dans notre étude, la bactériémie étant associée à la mortalité chez les patients brûlés (12,53,54).

L'évolution des entérobactéries non BLSE et du SCN sur les prélèvements de cathéter était très similaire. Les entérobactéries non BLSE apparaissaient plus tard que les SCN mais les deux types de microorganisme étaient régulièrement identifiés pendant le séjour. *Pseudomonas aeruginosa* était identifié beaucoup plus tard mais suivait également le même schéma, tandis que SAMS, qui suivait le schéma des entérobactéries non BLSE jusqu'au 25^{ème} jour, était rarement retrouvé après 30 jours d'hospitalisation. Ces délais doivent cependant être interprétés avec prudence car ils correspondaient au délai entre l'admission et la colonisation du cathéter et non entre le jour de la pose du cathéter et sa colonisation. Ils sont donc probablement surestimés. En 2013, Belba *et al.* ont démontré une forte corrélation entre la colonisation de l'extrémité du cathéter et les bactériémies liées au cathéter (55). Les cathéters sont une porte d'entrée pour les bactériémies chez les brûlés, en particulier lorsqu'ils sont insérés à proximité ou sur une plaie de brûlure (56) et devraient donc être particulièrement protégés et surveillés.

Sur les prélèvements d'urine, les entérobactéries non BLSE et les *Enterococcus-Streptococcus* apparaissaient dès les premiers jours d'hospitalisation et suivaient la même évolution jusqu'au 20^{ème} jour où les *Enterococcus-Streptococcus* étaient peu identifiés alors que les entérobactéries non BLSE étaient encore régulièrement retrouvées jusqu'au 30^{ème} jour. Ces derniers apparaissaient significativement plus que tous les autres micro-

organismes identifiés dans les urines (figure 4E). Les levures et *Pseudomonas aeruginosa* apparaissaient plus tard, vers le 15^{ème} jour. Dans la littérature, il n'existe pas de donnée sur le délai d'apparition des microorganismes colonisant les urines des patients brûlés, mais plutôt sur le délai d'apparition des infections urinaires et leurs facteurs de risque (33). Dans l'étude de Ramirez *et al.*, qui s'intéressait au suivi de 402 patients brûlés pendant 1 an, 31 patients ont présenté une infection urinaire diagnostiquée avec une médiane de 9 jours après la brûlure (écart interquartile [5 ; 12]). Près de deux tiers de ces infections étaient dues à des entérobactéries et 15% à des entérocoques, ces deux microorganismes étant des colonisateurs communs des urines (57), et qui apparaissaient plus tôt et significativement plus dans nos prélèvements d'urine. Dans une autre étude, la distribution des microorganismes retrouvés sur les prélèvements d'urine était très différente. Les auteurs retrouvaient 44% de *Pseudomonas aeruginosa* et 33% de *Staphylococcus* et identifiaient une corrélation entre la flore de la brûlure et les microorganismes retrouvés dans l'urine, indiquant une fois de plus les différences d'écologie bactérienne entre les centres et les pays et le caractère prédictif potentiel des prélèvements préalables de la plaie brûlée (58).

Une SCB plus importante augmentait proportionnellement le risque d'apparition de microorganismes sur les prélèvements microbiologiques et ce, sur chaque site de prélèvement. La SCB est systématiquement considérée comme un facteur de risque d'infection de la plaie brûlée, de pneumonie, d'infection des voies urinaires et de bactériémie (13,31,33,53,59). Dans notre étude, elle était également associée à l'apparition d'une colonisation du cathéter (figure 4D), une association plus difficile à démontrer dans le cas des infections (33). De même que l'âge ne semble pas augmenter le risque d'infection (13,33), son effet sur l'apparition des microorganismes colonisateurs semble limité. Seuls les patients de plus de 80 ans semblaient être plus nouvellement colonisés au niveau des urines. Le sexe ne semble jouer un rôle que dans la colonisation urinaire (HR [IC99%] : 1.75 [1.06; 3.45], p=0.008), le risque accru de première colonisation des voies urinaires chez les femmes étant probablement dû à un urètre plus court. (33,57).

Au cours des 15 dernières années, des études monocentriques ont révélé des taux alarmants de BMR. Weber *et al.* signalaient des taux de multirésistance parmi les bactéries responsables d'infections nosocomiales de 34 % pour *Pseudomonas aeruginosa*, 91 % pour *Acinetobacter baumannii* et 82 % pour *Staphylococcus aureus* entre 2008 et 2012

(60). En 2010, dans une unité de brûlés militaires, les auteurs observaient des résultats moins alarmants mais tout de même significatifs avec des taux de prévalence de BMR parmi les bactéries identifiées de 15% pour *Pseudomonas aeruginosa*, 53% pour *Acinetobacter baumannii*, 34% pour le SAMR et 17% pour *Klebsiella pneumoniae* (61). En France, les données de surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les établissements de santé (62) ont révélé, en 2020, dans les services de réanimation, 12,4% d'entérobactéries BLSE parmi l'ensemble des entérobactéries et 9% de SARM parmi les staphylocoques. Ainsi, le CTB de Metz-Thionville semble être moins touché par la présence de BMR. Cependant, la politique de dépistage et donc d'échantillonnage pourrait différer entre ces centres, de même que l'origine des patients (civils vs. Militaires). Par conséquent, les proportions de BMR doivent être comparées avec prudence. Il est néanmoins important de noter que la proportion d'ABRI était particulièrement élevée dans cette étude, proportion expliquée par une épidémie de cette BMR dans l'USI du CHR de Metz en 2016-2017.

Le délai d'apparition des BMR a été décrit par type de microorganisme, puis par site de prélèvement car leur nombre était trop faible pour décrire leur apparition simultanément par type de microorganisme et par site. Ainsi, les microorganismes les plus précocement retrouvés étaient le SAMR et l'ABRI. Les entérobactéries BLSE, *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant et l'*Enterococcus faecium* résistant à l'ampicilline apparaissaient après 15 jours d'hospitalisation. Van Duin *et al.* rapportaient une chronologie d'apparition des BMR similaire à nos résultats, mais avec des délais médians d'apparition globalement plus tardifs, à savoir 12 jours (EI [3 ; 33]) pour le SAMR, 52 jours [8 ; 90] pour les entérobactéries BLSE et 53 jours [28 ; 106 jours] pour le *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (47). Cependant, Altoparlak *et al.* et Raz-Pasteur *et al.* signalaient que le SAMR devenait un problème après la deuxième semaine d'hospitalisation (25,54). Ainsi, il est très probable que, pendant cette période, dans notre centre, les patients soient arrivés porteurs du SARM et ne l'aient pas acquis dans l'unité.

Lorsque nous examinons le moment d'apparition des BMR par site de prélèvement, les BMR apparaissaient principalement 2 semaines après l'admission. Ainsi, l'apparition des BMR semblait être un problème assez tardif et concernait les patients qui restaient hospitalisés pendant de longues périodes (médiane : 36 jours, EI [25 ; 69]) (60).

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, en raison de son caractère monocentrique, il est difficile de généraliser ces résultats à d'autres centres. Cependant, nos résultats soulignent que la connaissance de l'écologie bactérienne de chaque CTB est essentielle, et ils pourraient conduire à d'autres études, notamment interventionnelles, évaluant la mise en place d'un programme de bon usage des antibiotiques, tenant compte de l'écologie bactérienne locale. Deuxièmement, en raison de sa nature rétrospective, certaines données n'ont pas pu être recueillies de manière fiable comme le statut ventilé ou non ventilé ou l'exposition aux antibiotiques. Il n'a donc pas été possible d'évaluer l'impact de l'utilisation des antibiotiques sur les microorganismes identifiés. Troisièmement, nous avons analysé les microorganismes identifiés sur les échantillons, sans chercher à distinguer les colonisations des infections, qui étaient hors du champ de cette étude. Enfin, il existe un biais de mesure potentiel. En effet, la date de première apparition estimée dans cette étude est principalement celle des prélèvements réalisés pour des raisons cliniques. Ainsi, le délai d'apparition des microorganismes pourrait être surestimé de quelques jours.

Cette étude fournit une vision globale de la dynamique d'apparition des microorganismes qui colonisent les patients dans un CTB, pour chacun des principaux sites de prélèvement à risque d'être colonisé et infecté. Sur chaque site de prélèvement, le délai d'apparition des microorganismes différait significativement selon les microorganismes. Les BGP apparaissaient au cours des premiers jours d'hospitalisation avant d'être remplacés par les BGN, et une SCB plus importante augmentait proportionnellement le risque d'apparition de microorganismes sur les prélèvements microbiologiques.

Ces résultats pourraient contribuer à prédire les microorganismes impliqués dans les infections au CTB de Metz et à y développer des protocoles d'antibiothérapie adaptés à l'écologie bactérienne du centre, pour ainsi limiter l'émergence de résistances aux antibiotiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev.* avr 2006;19(2):403-34.
2. Brusselaers N, Monstrey S, Vogelaers D, Hoste E, Blot S. Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality. *Crit Care.* 2010;14(5):R188.
3. OMS. Brûlures [Internet]. Organisation Mondiale de la Santé. 2018 [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/burns>
4. Santé publique France. Les victimes de brulures hospitalisées en France métropolitaine en 2014 et évolution depuis 2009. 2018.
5. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. *Nat Rev Dis Primers.* 13 févr 2020;6(1):11.
6. Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF. The abbreviated burn severity index. *Annals of Emergency Medicine.* 1 mai 1982;11(5):260-2.
7. Baux S. Contribution à l'étude du traitement local des brûlures thermiques étendues. Diss. 1961;AGEMP.
8. Bull JP, Squire JR. A Study of Mortality in a Burns Unit. *Ann Surg.* août 1949;130(2):160-73.
9. Belgian Outcome in Burn Injury Study Group. Development and validation of a model for prediction of mortality in patients with acute burn injury. *Br J Surg.* janv 2009;96(1):111-7.
10. Benmeir P, Sagi A, Greber B, Vardy D, Lusthaus S, Picard E, et al. An analysis of mortality in patients with burns covering 40 per cent BSA or more: a retrospective review covering 24 years (1964-88). *Burns.* oct 1991;17(5):402-5.
11. Sharma BR. Infection in patients with severe burns: causes and prevention thereof. *Infect Dis Clin North Am.* sept 2007;21(3):745-59, ix.
12. Mason AD, McManus AT, Pruitt BA. Association of burn mortality and bacteremia. A 25-year review. *Arch Surg.* sept 1986;121(9):1027-31.
13. Alp E, Coruh A, Gunay GK, Yontar Y, Doganay M. Risk factors for nosocomial infection and mortality in burn patients: 10 years of experience at a university hospital. *J Burn Care Res.* juin 2012;33(3):379-85.
14. Venet F, Tissot S, Debard AL, Faudot C, Crampé C, Pachot A, et al. Decreased monocyte human leukocyte antigen-DR expression after severe burn injury: Correlation

with severity and secondary septic shock. *Crit Care Med.* août 2007;35(8):1910-7.

15. Fayazov AD, Shukurov SI, Shukurov BI, Sultanov BC, Namazov AN, Ruzimuratov DA. Disorders of the immune system in severely burned patients. *Ann Burns Fire Disasters.* 30 sept 2009;22(3):121-30.

16. Schwacha MG. Macrophages and post-burn immune dysfunction. *Burns.* févr 2003;29(1):1-14.

17. Ryan CM, Schoenfeld DA, Thorpe WP, Sheridan RL, Cassem EH, Tompkins RG. Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *N Engl J Med.* 5 févr 1998;338(6):362-6.

18. Bourgi J, Said JM, Yaakoub C, Atallah B, Al Akkary N, Sleiman Z, et al. Bacterial infection profile and predictors among patients admitted to a burn care center: A retrospective study. *Burns.* déc 2020;46(8):1968-76.

19. Bloemsma GC, Dokter J, Boxma H, Oen IMM. Mortality and causes of death in a burn centre. *Burns.* déc 2008;34(8):1103-7.

20. Tejiram S, Shupp JW. *Innovations in Infection Prevention and Treatment. Surg Infect (Larchmt).* févr 2021;22(1):12-9.

21. Vindenes H, Bjercknes R. Microbial colonization of large wounds. *Burns.* déc 1995;21(8):575-9.

22. Nasser S, Mabrouk A, Maher A. Colonization of burn wounds in Ain Shams University Burn Unit. *Burns.* mai 2003;29(3):229-33.

23. Erol S, Altoparlak U, Akcay MN, Celebi F, Parlak M. Changes of microbial flora and wound colonization in burned patients. *Burns.* juin 2004;30(4):357-61.

24. Pruitt Jr Basil A, McManus AT, Kim SH, Goodwin CW. Burn Wound Infections: Current Status. *World J Surg.* 1 févr 1998;22(2):135-45.

25. Altoparlak U, Erol S, Akcay MN, Celebi F, Kadanali A. The time-related changes of antimicrobial resistance patterns and predominant bacterial profiles of burn wounds and body flora of burned patients. *Burns.* nov 2004;30(7):660-4.

26. Magnotti LJ, Deitch EA. Burns, bacterial translocation, gut barrier function, and failure. *J Burn Care Rehabil.* oct 2005;26(5):383-91.

27. Gosain A, Gamelli RL. Role of the gastrointestinal tract in burn sepsis. *J Burn Care Rehabil.* févr 2005;26(1):85-91.

28. Manson WL, Pernot PC, Fidler V, Sauer EW, Klasen HJ. Colonization of burns and the duration of hospital stay of severely burned patients. *J Hosp Infect.* sept

1992;22(1):55-63.

29. Weber J, McManus A, Nursing Committee of the International Society for Burn Injuries. Infection control in burn patients. *Burns*. déc 2004;30(8):A16-24.
30. Singh NP, Rani M, Gupta K, Sagar T, Kaur IR. Changing trends in antimicrobial susceptibility pattern of bacterial isolates in a burn unit. *Burns*. août 2017;43(5):1083-7.
31. Raes K, Blot K, Vogelaers D, Labeau S, Blot S. Protective isolation precautions for the prevention of nosocomial colonisation and infection in burn patients: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Crit Care Nurs*. oct 2017;42:22-9.
32. Udy AA, Roberts JA, Lipman J, Blot S. The effects of major burn related pathophysiological changes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug use: An appraisal utilizing antibiotics. *Adv Drug Deliv Rev*. 1 janv 2018;123:65-74.
33. Ramirez-Blanco CE, Ramirez-Rivero CE, Diaz-Martinez LA, Sosa-Avila LM. Infection in burn patients in a referral center in Colombia. *Burns*. mai 2017;43(3):642-53.
34. Santucci SG, Gobara S, Santos CR, Fontana C, Levin AS. Infections in a burn intensive care unit: experience of seven years. *J Hosp Infect*. janv 2003;53(1):6-13.
35. de Macedo JLS, Santos JB. Bacterial and fungal colonization of burn wounds. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. août 2005;100(5):535-9.
36. Guggenheim M, Zbinden R, Handschin AE, Gohritz A, Altintas MA, Giovanoli P. Changes in bacterial isolates from burn wounds and their antibiograms: a 20-year study (1986-2005). *Burns*. juin 2009;35(4):553-60.
37. Center for Disease Control and Prevention. Antibiotic Use | CDC [Internet]. Center for Disease Control and Prevention. 2021 [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/index.html>
38. Brun-Buisson C. Le dépistage des porteurs de bactéries multirésistantes : chez quels patients ? *Réanimation*. 1 janv 2015;24:S304-14.
39. Prévention de la transmission croisée : Précautions complémentaires contact [Internet]. SF2H. 2009 [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.sf2h.net/publications/prevention-de-transmission-croisee-precautions-complementaires-contact>
40. Société française d'étude du traitement des brûlés. Recommandations relatives à l'utilisation des antibiotiques chez le brûlé à la phase aiguë – Texte long. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 1 mars 2009;28(3):265-74.
41. Alaghebandan R, Azimi L, Rastegar Lari A. Nosocomial infections among burn

patients in Teheran, Iran: a decade later. *Ann Burns Fire Disasters*. 31 mars 2012;25(1):3-7.

42. Legrand M, Barraud D, Constant I, Devauchelle P, Donat N, Fontaine M, et al. Management of severe thermal burns in the acute phase in adults and children. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 1 avr 2020;39(2):253-67.

43. Palmieri TL. Pediatric Burn Resuscitation. *Crit Care Clin*. oct 2016;32(4):547-59.

44. Mann EA, Baun MM, Meininger JC, Wade CE. Comparison of mortality associated with sepsis in the burn, trauma, and general intensive care unit patient: a systematic review of the literature. *Shock*. janv 2012;37(1):4-16.

45. Yali G, Jing C, Chunjiang L, Cheng Z, Xiaoqiang L, Yizhi P. Comparison of pathogens and antibiotic resistance of burn patients in the burn ICU or in the common burn ward. *Burns*. 1 mai 2014;40(3):402-7.

46. Mission Nationale SPIADI. Surveillance des infections associées aux dispositifs invasifs. Résultats de la surveillance menée en 2019. 2021.

47. van Duin D, Strassle PD, DiBiase LM, Lachiewicz AM, Rutala WA, Eitas T, et al. Timeline of health care-associated infections and pathogens after burn injuries. *Am J Infect Control*. 1 déc 2016;44(12):1511-6.

48. Khorasani G, Salehifar E, Eslami G. Profile of microorganisms and antimicrobial resistance at a tertiary care referral burn centre in Iran: emergence of *Citrobacter freundii* as a common microorganism. *Burns*. nov 2008;34(7):947-52.

49. Lachiewicz AM, Hauck CG, Weber DJ, Cairns BA, van Duin D. Bacterial Infections After Burn Injuries: Impact of Multidrug Resistance. *Clin Infect Dis*. 29 nov 2017;65(12):2130-6.

50. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. nov 2017;36(11):1999-2006.

51. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauger S, Gibot S, et al. Healthcare associated pneumonia in intensive care unit. *Anesthésie et Réanimation*. 2018;4:421-41.

52. Brusselaers N, Logie D, Vogelaers D, Monstrey S, Blot S. Burns, inhalation injury and ventilator-associated pneumonia: Value of routine surveillance cultures. *Burns*. 1 mai 2012;38(3):364-70.

53. Kaita Y, Otsu A, Tanaka Y, Yoshikawa K, Matsuda T, Yamaguchi Y. Epidemiology of bloodstream infections and surface swab cultures in burn patients. *Acute Med Surg*. déc

2022;9(1):e752.

54. Raz-Pasteur A, Hussein K, Finkelstein R, Ullmann Y, Egozi D. Blood stream infections (BSI) in severe burn patients—Early and late BSI: A 9-year study. *Burns*. 1 juin 2013;39(4):636-42.
55. Belba MK, Petrela EY, Belba AG. Epidemiology of infections in a Burn Unit, Albania. *Burns*. 1 nov 2013;39(7):1456-67.
56. Ciofi Silva CL, Rossi LA, Canini SRM da S, Gonçalves N, Furuya RK. Site of catheter insertion in burn patients and infection: A systematic review. *Burns*. 1 mai 2014;40(3):365-73.
57. Crader MF, Kharsa A, Leslie SW. Bacteriuria. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482276/>
58. Latifi NA, Karimi H. Correlation of occurrence of infection in burn patients. *Ann Burns Fire Disasters*. 30 sept 2017;30(3):172-6.
59. Mayhall CG. The epidemiology of burn wound infections: then and now. *Clin Infect Dis*. 15 août 2003;37(4):543-50.
60. Weber DJ, van Duin D, DiBiase LM, Hultman CS, Jones SW, Lachiewicz AM, et al. Healthcare-Associated Infections among Patients in a Large Burn Intensive Care Unit: Incidence and Pathogens, 2008–2012. *Infect Control Hosp Epidemiol*. oct 2014;35(10):1304-6.
61. Keen EF, Robinson BJ, Hospenthal DR, Aldous WK, Wolf SE, Chung KK, et al. Prevalence of multidrug-resistant organisms recovered at a military burn center. *Burns*. sept 2010;36(6):819-25.
62. Santé publique France. Surveillance de l'antibiorésistance en établissements de santé. Mission Spares. Résultats 2020. 2022.

ANNEXES

Score de gravité ABSI (*Abbreviated Burn Severity Index*)

Éléments de gravité	Variables	Score
Sexe	Femme	1
	Homme	0
Âge	0-20	1
	21-40	2
	41-60	3
	61-80	4
	81-100	5
Brûlure pulmonaire	Au moins 2 critères : <ul style="list-style-type: none"> • Incendie en espace fermé • Brûlure de la face • Expectoration noire • Tirage 	1
Présence de 3 ^{ème} degré	Oui	1
Surface brûlée	1-10	1
	11-20	2
	21-30	3
	31-40	4
	41-50	5
	51-60	6
	61-70	7
	71-80	8
	81-90	9
	91-100	10

Score	Probabilité de survie
2-3	0,99
4-5	0,98
6-7	0,8-0,9
8-9	0,5-0,7
10-11	0,2-0,4
> 12	≤ 0,1

Score UBS (*Unit Burn Standard*)

Score UBS = % de surface brûlée + (Surface brûlée (%) au 3^{ème} degré x 3)

Score maximal : 400 = 100 % + (100% x 3)

Évaluation :

- USB inférieur à 50 : brûlure légère
- USB de 50 à 100 : brûlure importante
- USB de 100 à 150 : brûlure grave
- USB supérieur à 150 : pronostic vital engagé

Score de Baux

Score de Baux = Âge (années) + Surface brûlée (%)

Évaluation :

- <50 : survie 100 %
- 51-75 : survie 90 %
- 76-100 : survie 35 %
- 101-125 : survie 20 %
- >125 : survie peu probable

BOBI (*Belgian Outcome in Burn Injury*)

	0	1	2	3	4
Âge (années)	< 50	50-64	65-79	>80	
SCB (%)	< 20	20-39	40-59	60-79	>80
Inhalation	No			Yes	

	Score Total										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Mortalité prédite	0,1	1,5	5	10	20	30	50	75	85	95	99

VU

NANCY, le **17 juin 2022**

Le Président de Thèse

NANCY, le **17 juin 2022**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Nelly AGRINIER

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **12521C**

NANCY, le **17 juin 2022**

LA PRESIDENTE DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Madame Hélène BOULANGER

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

Contexte : Malgré la nette amélioration de la prise en charge des brûlés, l'infection y apparaît comme la principale cause de mortalité. De plus, la résistance aux antibiotiques des bactéries isolées chez les brûlés a augmenté ces dernières années. Ainsi, la connaissance de l'écologie bactérienne de chaque centre de traitement des brûlés (CTB) est essentielle.

Objectifs : Comparer le délai d'apparition entre les différents microorganismes colonisant les patients brûlés, sur chaque site de prélèvement, au cours de leur hospitalisation dans un CTB, identifier les facteurs associés au délai d'apparition des microorganismes sur chaque site de prélèvement et décrire les profils de résistance des microorganismes identifiés.

Méthodes : Une étude de cohorte rétrospective des patients admis au CTB du CHR Metz-Thionville entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2019 a été construite.

Résultats : Un total de 557 patients, représentant 6 093 prélèvements, ont été inclus. Les principaux microorganismes identifiés étaient les *Staphylococcus* à coagulase négative et les entérobactéries. Sur chaque site de prélèvement, le délai d'apparition des microorganismes différait entre les types de microorganisme. Les bactéries à Gram positif apparaissaient au cours des premiers jours d'hospitalisation avant d'être remplacées par des bactéries à Gram négatif et une surface corporelle totale brûlée plus élevée augmentait proportionnellement le risque d'apparition de microorganismes. 144 microorganismes résistants aux antibiotiques ont été identifiés chez 39 patients, principalement des entérobactéries multirésistantes et des *Staphylococcus aureus*. Ils apparaissaient principalement après 2 semaines d'hospitalisation.

Conclusion : Cette étude permet d'avoir une vision globale de la dynamique d'apparition des microorganismes qui colonisent les patients d'un CTB et pourrait permettre d'aider à prédire les microorganismes impliqués dans les infections au CTB de Metz et à y développer des protocoles pour le bon usage des antibiotiques.

TITRE EN ANGLAIS : The time to occurrence between colonizing microorganisms in burn patients varies at each sampling site: a French retrospective cohort study

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – SANTÉ PUBLIQUE - 2022

MOTS CLEFS : Brûlure / Colonisation / Site de prélèvement / Surface corporelle brûlée totale / Bon usage des antibiotiques / Antibiorésistance

INTITULÉ ET ADRESSE :**UNIVERSITÉ DE LORRAINE****Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDŒUVRE-LÈS-NANCY Cedex