



**HAL**  
open science

# Infection et colonisation à entérobactérie du groupe 3 en réanimation : impact sur la morbi-mortalité. Etude EB3 REA

Pierre Mathieu

## ► To cite this version:

Pierre Mathieu. Infection et colonisation à entérobactérie du groupe 3 en réanimation : impact sur la morbi-mortalité. Etude EB3 REA. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-04042686

**HAL Id: hal-04042686**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042686v1>**

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.



## AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

2020

## **THESE**

pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de

médecine spécialisée

par

**Pierre MATHIEU**

Le 26 mars 2020 à NANCY

**Infection et colonisation à entérobactérie du groupe 3 en  
réanimation : impact sur la morbi-mortalité**

**Etude EB3 REA**

**Examineurs de la thèse :**

Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER

Présidente de thèse

M. le Professeur Gérard AUDIBERT

Juge

M. le Docteur Philippe GUERCI

Juge

Mme le Docteur Sandrine HENARD

Juge

M. le Docteur Emmanuel NOVY

Juge et directeur de thèse



**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne**  
Pr Laure JOLY

**Assesseurs :**

*Premier cycle :* Dr Nicolas GAMBIER  
*Deuxième cycle :* Dr Antoine KIMMOUN  
*Troisième cycle :* Pr Laure JOLY  
*Formation à la recherche :* Pr Nelly AGRINIER  
*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER  
*CUESIM :* Pr Stéphane ZUILY  
*SIDES :* Dr Julien BROSEUS  
*Vie Facultaire :* Dr Philippe GUERCI  
*Etudiant :* Mme Audrey MOUGEL

**Chargés de mission**

*Docimologie :* Dr Jacques JONAS  
*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER  
*PACES :* Pr Mathias POUSSEL  
*Relations internationales :* Pr Jacques HUBERT

*Présidente du Conseil de la Pédagogie :* Pr Louise TYVAERT  
*Président du Conseil Scientifique :* Pr Jean-Michel HASCOET

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - 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 - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>e</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>e</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

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

#### 2<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

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

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

#### 3<sup>e</sup> sous-section (Biologie cellulaire)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (Nutrition)

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

### 45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

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

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (Immunologie)

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

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

**1<sup>re</sup> 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° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4° sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)**

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

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

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

**2° sous-section : (Neurochirurgie)**

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

**3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

**4° sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5° sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

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

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

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2° sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

**3° sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2° sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

**4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL - Professeur Stéphane ZUILY

**52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**2° sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD - Professeure Adeline GERMAIN

**3° sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4° sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>re</sup> 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° sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

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

**1<sup>re</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

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

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

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

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2° sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

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

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

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

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

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

**42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

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

Docteur Bruno GRIGNON

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

Docteure Isabelle KOSCINSKI

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

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

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2° sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

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

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

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

Docteure Anne DEBOURGOGNE

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

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

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

**2<sup>e</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

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

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

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

Docteure Lina BOLOTINE

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

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

**4<sup>e</sup> sous-section : (Génétiq**

Docteure Céline BONNET

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

**1<sup>er</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)**

Docteur Philippe GUERCI

**2<sup>e</sup> sous-section : (Médecine intensive-réanimation)**

Docteur Antoine KIMMOUN

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

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

**49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

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

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

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

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

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

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)**

Docteure Nicla SETTEMBRE

**52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

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

Docteur Anthony LOPEZ

**2<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)**

Docteur Cyril PERRENOT

**53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**3<sup>e</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

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

**4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)**

Docteure Eva FEIGERLOVA

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

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

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

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

Docteur Patrice GALLET

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

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

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

**66° Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

**69° Section : NEUROSCIENCES**

Madame Sylvie MULTON

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Cédric BERBE

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
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 Présidente de jury,**

**Mme Marie-Reine LOSSER,**

*Professeure des universités, Praticien hospitalier en anesthésie-réanimation*

Nous sommes reconnaissants de l'honneur que vous nous faites de présider notre jury de thèse.

Nous vous remercions de votre confiance et votre soutien à notre égard dans l'élaboration de cette étude au sein du Département d'anesthésie-réanimation.

Merci pour le temps passé au service des étudiants ainsi que votre bienveillance pour assurer une formation de qualité.

Soyez assurée de notre gratitude et notre profond respect.

**A notre jury,**

**Mr Gérard AUDIBERT,**

*Professeur des Universités, Praticien hospitalier en anesthésie-réanimation*

Merci d'avoir accepté d'intégrer notre jury. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à notre étude et veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre respectueuse considération.

**A notre jury,**

**Mr Philippe Guerci,**

*Maitre de Conférence Universitaire, Praticien hospitalier en anesthésie-réanimation*

Vous nous faites l'honneur de participer à notre jury de thèse. J'ai apprécié la qualité de votre enseignement au sein du service de réanimation Picard. Soyez assuré de notre sincère reconnaissance.

**A notre jury,**

**Mr Sandrine HENARD,**

*Praticien hospitalier en médecine interne, maladies infectieuses et tropicales*

Merci d'avoir intégré notre jury ainsi que ton engouement et ta disponibilité pour ce sujet.  
Tes idées et tes conseils nous ont été précieux ainsi que ta relecture qui nous a conforté dans  
la qualité de cette thèse.

**A notre jury,**

**Mr Emmanuel NOVY,**

*Praticien hospitalier en anesthésie-réanimation*

Merci infiniment d'avoir accepté de diriger cette thèse. Durant ces trois années, tu m'as guidé dans les différentes étapes de cette étude et c'est un honneur pour moi d'avoir eu cette chance de travailler avec toi. Ton humilité, ta patience et ta rigueur sont des qualités qui te distinguent, sans compter ta passion pour l'infectiologie que tu as su me transmettre. Sans toi rien n'aurait été possible, encore merci pour tout.

A mes **maîtres et collègues**,

A l'**équipe de réanimation d'Epinal**,

Un accueil en tant qu'interne qui m'a séduit, un lieu où j'ai toujours pris plaisir à travailler. Une équipe paramédicale compétente, gentille et sensible, des qualités qui sont les vôtres. Je remercie toute l'équipe médicale, **Kévin, Mathieu, Benoît, Christian, Jean-Marc**, de m'apporter leur confiance et leur amitié. Je suis honoré et fier de poursuivre l'aventure avec vous.

A l'**équipe d'anesthésie d'Epinal**,

Merci pour votre professionnalisme et votre gentillesse. Vous m'avez beaucoup appris. Une équipe si soudée qui fait votre particularité. Je suis heureux de continuer de travailler avec vous.

A l'**équipe d'anesthésie de Metz-Mercy**,

Un semestre que je n'oublierai pas, fort en émotion. J'ai pu rencontrer des personnalités incroyables tout en me perfectionnant en anesthésie.

A **Alexis**, merci pour ta confiance, ton aide et ton soutien pour mon travail de mémoire. Tu sais me transmettre ta motivation.

A l'**équipe de réanimation médicale de Central**,

Merci à l'équipe médicale et paramédicale pour votre enseignement et votre bienveillance. Une ambiance agréable et professionnelle.

A l'**équipe de réanimation neurochirurgicale**,

Merci pour ce premier semestre passé au sein de votre équipe qui m'a conforté dans le choix de ma spécialité. Merci pour votre enseignement et votre accueil.

A **tous mes cointernes**, qui m'ont fait passer des stages très agréables accompagnés de soirées arrosées.

A **Sylvain, Paul et Paolo** et nos apéros au Berthom.

A **Guillaume** et nos parties d'échecs accompagnées de bières et de bretzel, à **Tanguy** et son esprit baroudeur.

A **Léa et Laura**, 1 an et demi de stage ensemble, restez comme vous êtes.

A **Thomas**, le papa par excellence, et el Professor **Vautrin**.

A mes 2 cointernes d'Epinal, **Théo** et son coup de fil de bonjour pendant les gardes, et **Baptiste**, des retrouvailles qui font toujours plaisir.

A mes tous **mes camarades de Promo d'A-R** et ces 5 années partagées.

A **Alexandre**, dernière belle rencontre en pédiatrie, on se recroisera dans les Vosges.

A mes amis,

A **Vinc'**, ces quelques lignes ne suffisent pas à résumer notre amitié et nos « 13 ans et demi » d'études communes. Merci d'être un véritable ami sur qui je peux compter, malgré la distance tu as su être présent. Merci pour toutes ces bières partagées et qui seront partagées, c'est toujours un bonheur de passer un moment avec toi. Vous êtes un sacré duo avec **Camille**, je vous souhaite le meilleur.

A **Marion NJ**, merci pour ces si belles années d'études, des révisions aux soirées, en passant par Montréal. Merci pour cette amitié qui se poursuit. Vous formez une si belle famille avec **Rémi** et votre petit **Gaspard**. C'est toujours un réel plaisir de se retrouver.

A **Adèle**, un brin de folie, hippie révolutionnaire, une personnalité hors du commun. Une belle rencontre de mes études. Reste comme tu es.

A **Clovis**, disponible, sincère, toujours à l'écoute avec un humour qu'on ne comprend pas toujours, mais qui te caractérise et fait de toi une personne unique.

A **Arthur**, une première rencontre au Picolol il y a 7 ans et c'est enchaîné des week-end et des semaines de ski inoubliables. Une belle amitié et je n'ai qu'une chose à te dire : « Sac ».

A **Nouguy** et **JH**, merci pour ces soirées incroyables passées ensemble, malheureusement ces moments se font trop rares avec les 6000 km qui nous séparent.

A **Stephen**, mon plus vieil ami. Tous ces moments passés ensemble qui nous ont fait évoluer d'une jeunesse insouciante aux adultes que nous sommes devenus. Le bonheur de te retrouver après quelques années d'éloignement, c'est comme si rien n'avait changé. J'ai toujours admiré l'amour que tu portes à **Sophie**, et j'espère du fond du cœur que vous allez surmonter les terribles moments que vous endurez.

A **Josh**, ami du collègue, toujours aussi calme et doux, tout comme **Astrid** et votre petite **Salomé**. Vous formez une belle famille. Merci de m'accorder ton amitié.

A **Damien**, et toutes ces parties de tennis qui ne sont pas près de s'arrêter, que des bons moments. Vivement les beaux jours.

A **Richard**, petit filou talentueux et motivé qui a toujours su avancer dans la vie. C'est toujours un plaisir de te revoir. Continue ainsi.

A **Charles**, tu m'as dit récemment que j'étais resté le même qu'autrefois, mais toi aussi. Que c'est bon de se remémorer les fous rires passés avec toi (la « joiette »).

A tout le groupe du Jajathon dont les retrouvailles se font rare, **Elisa**, **Manu**, **Pierrick**, **Camille**, **Lucie**. Beaucoup de bons souvenirs pendant ces vacances de jeunesse.

A **ma famille,**

A mes **parents, Pascal et Dominique,** votre amour pudique, sincère et sensible a construit la personne que je suis aujourd'hui. Et j'en suis fier. Vous avez su me soutenir dans les moments difficiles et vos conseils m'ont toujours permis d'avancer. Merci d'être si présents, si disponibles et si généreux.

A **Claire,** ma petite sœur, je suis admiratif de ton courage et ta détermination dont tu doutes. Je me souviens de tellement de bons moments avec toi, tous ces fous rires. Et cette complicité, je souhaite vraiment qu'elle continue. Une « croquette » pour fêter ça !?  
Et **Seb,** ton Trésor, le beau-frère idéal avec qui découvrir et partager une bonne mousse fait toujours plaisir.

A **Nico,** tu as toujours été juste, droit, ambitieux, sincère, tu m'as montré le chemin à prendre. Simplement merci. Avec **Yanica,** ton coup de foudre et une belle sœur incroyable, et vos 3 enfants **Loïse, Judith et Luke,** vous formez une famille de tendresse et d'amour. Je ne pouvais pas espérer mieux comme modèle.

A **mes grands-parents,**

A mémère **Yvonne,** une vraie force de la nature, merci d'être toujours accueillante, gentille et généreuse, ta maison est un petit sanctuaire à toute la famille.

A mamy **Thérèse,** merci pour tous ces bons petits plats. Merci d'être courageuse et dévouée : un bel exemple d'amour.

A tous mes **Oncles et Tantes,** merci pour tous les week-end, noëls et tous ces bons instants passés ensemble. Rien de tel qu'une famille soudée.

A tous mes **cousins et cousines,** merci pour tous ces souvenirs d'enfants, et ces moments présents.

A **Stéphane,** merci pour tous ces concerts, hâte d'être au suivant ! ainsi que **Killian et Lorène,** et nos noëls.

A **Marie** et son **Chiti,** merci pour votre bonne humeur et les week-end braderie.

A **Sophie,** et nos potins de l'hôpital.

A **Marion et Pauline,** c'est bien dommage la distance qui nous sépare, les retrouvailles se font que trop rares.

A **Simon,** sa bière et son vin.

Merci à tous les autres cousin(e)s et leur pièce rapportée pour tous les moments partagés ensemble.

A **ma belle-famille, Claude et Jean-Michel,** merci de m'avoir si rapidement accueilli dans votre famille.

**A Marion,**

Dès notre premier rendez-vous, c'était une évidence, j'ai su que c'était « Toi ». Voici déjà une année passée à tes côtés et j'ai découvert ta douceur, ta patience et ton écoute qui sait m'apaiser dans les moments difficiles. Je suis ébahi de ta force de caractère, tu as su me soutenir quand j'en avais besoin et prendre le relai lorsque le temps me manquait. Mais surtout, merci de me supporter, je sais que je n'ai pas un caractère facile.

Tu me fais partager ta joie de vivre et ton enthousiasme, tu me pousses à me rendre meilleur pour toi. Je suis fier d'être le père de notre futur enfant et j'ai hâte de découvrir la maman que tu seras, de continuer à me surprendre chaque jour. Fonder une famille était notre premier projet, et je n'ai aucun doute pour réaliser nos suivants. Chaque instant passé avec toi est un bonheur.

Je t'aime.

## SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

## ABREVIATIONS

BGN : Bactérie à Gram Négatif

BLSE :  $\beta$ -Lactamase à Spectre Etendue

C1G : Céphalosporine de 1<sup>ère</sup> Génération

C3G : Céphalosporine de 3<sup>ème</sup> Génération

BMR : Bactérie Multi-Résistante

BHRe : Bactérie Hautement Résistante

ERV : Entérocoque Résistant à la Vancomycine

SARM : *Staphylococcus Aureus* Résistant à la Méricilline

EB3 : Entérobactérie du groupe 3

CASFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

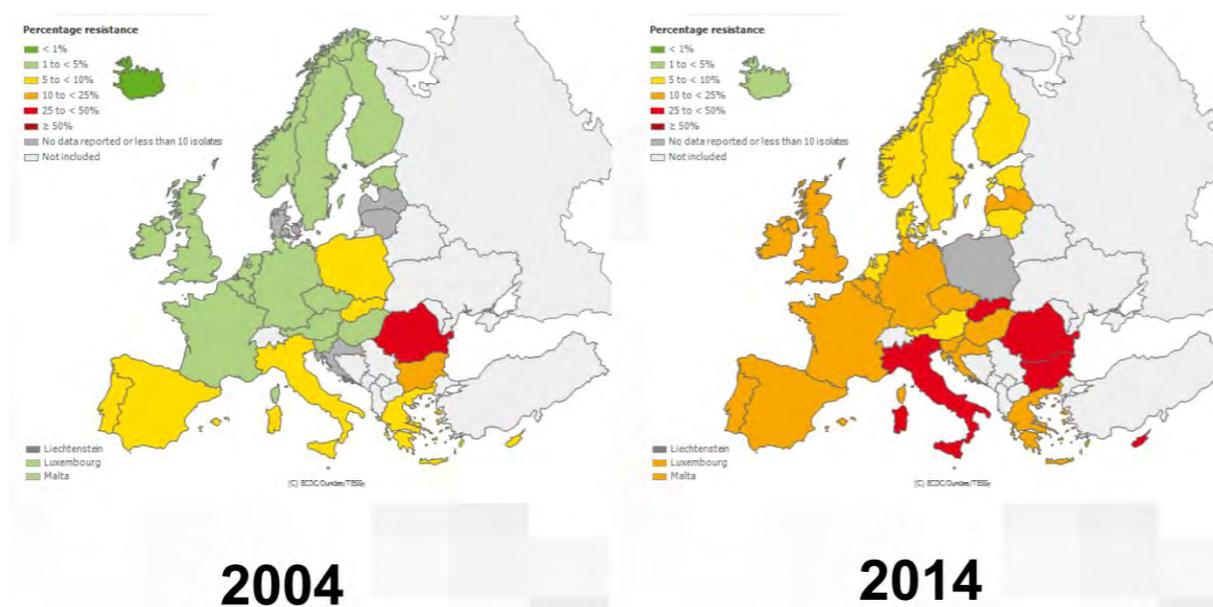
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

## TABLE DES MATIERES

<b>1. INTRODUCTION</b> .....	20
1.1 Les résistances .....	21
1.2 Infection et colonisation des Entérobactéries multi-résistantes en réanimation.....	23
1.2.1 La morbi-mortalité .....	23
1.2.2 Exposition aux antibiotiques de large spectre : les carbapénèmes.....	23
1.2.3 Dépistage des bactéries multi-résistantes (BMR) et isolement en réanimation : état des lieux .....	24
1.2.4 Que faire en pratique ? .....	26
1.3 Particularités des Entérobactéries du groupe 3.....	27
1.3.1 La résistance naturelle : AmpC .....	27
1.3.2 Particularités du germe <i>Enterobacter</i> spp. ....	28
1.3.3 Recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM).....	29
1.3.4 Les Entérobactéries du groupe 3 en réanimation .....	30
1.4 Objectif de l'étude .....	32
<b>2. ARTICLE</b> .....	33
<b>3. DISCUSSION ET PERSPECTIVE</b> .....	59
3.1 Discussion.....	59
3.1.1 Résultats principaux .....	59
3.1.2 Antibiothérapie probabiliste en réanimation.....	60
3.1.3 Débat sur le traitement documenté des Entérobactéries du groupe 3 .....	62
3.2 Conclusion et perspective.....	64
<b>4. BIBLIOGRAPHIE GENERALE</b> .....	65

## 1. INTRODUCTION

Depuis les années 2000, l'incidence des infections à entérobactérie a augmenté de manière significative, dépassant celles causées par les bactéries à Gram positif qui était dominée par le *staphylococcus aureus* (1–4). Très pourvoyeuse de résistance, cette pandémie est devenue un problème de santé publique majeure (**Figure 1**) (2–5). En réanimation, ces bactéries à Gram négatif (BGN) sont responsables de 60% des infections globales (3), 45 à 70% des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (1,6) et 20 à 30% des bactériémies lié aux soins (7).

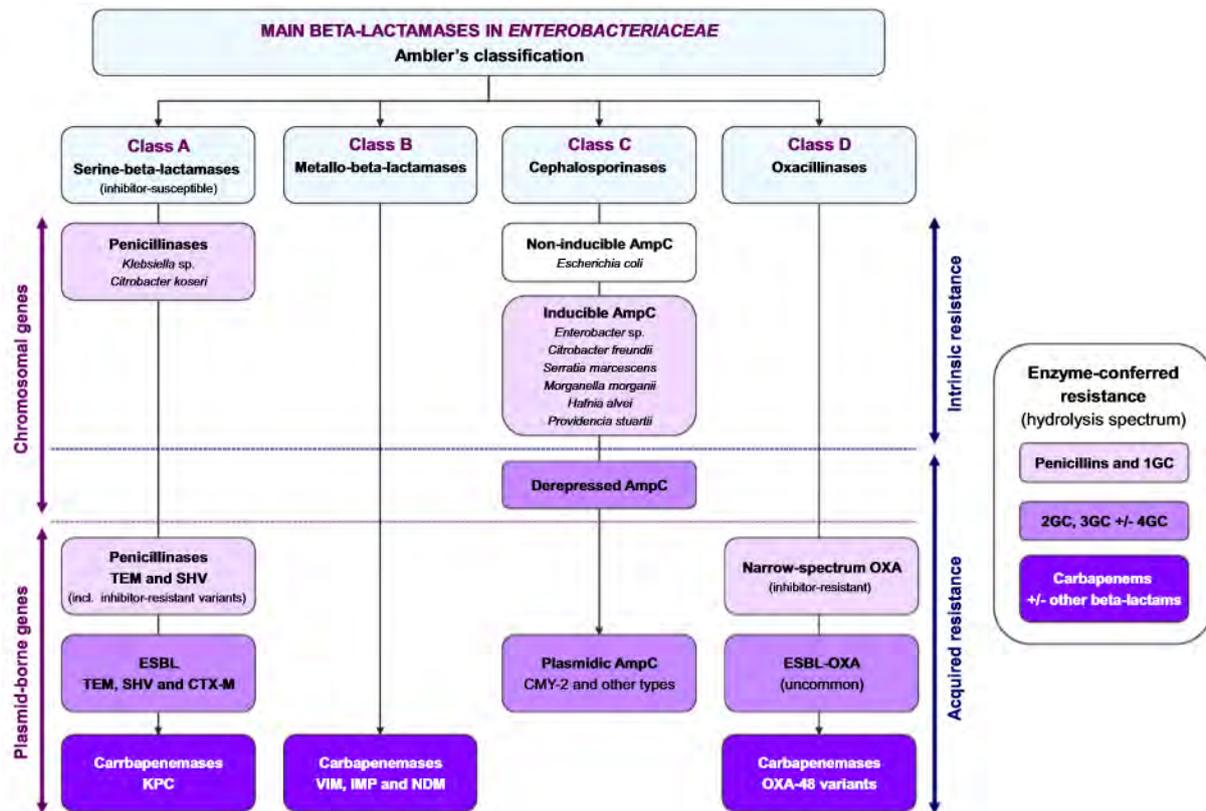


**Figure 1.** Pourcentage de résistance de *Escherichia Coli* aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération en Europe. ([www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu))

## 1.1 Les résistances

Le mécanisme de résistance principal des entérobactéries est la production de bêta-lactamase, enzyme qui hydrolyse les bêta-lactamines, antibiotiques les plus utilisés en réanimation (8). Il est bien démontré que l'exposition antibiotique est le principal facteur de risque d'acquisition de résistances en entraînant une pression de sélection sur le microbiote, qui a pour conséquence de sélectionner des germes multi-résistants (9,10). En effet, 60% à 70% des patients recevront au minimum un antibiotique au cours de leur séjour, notamment des antibiotiques de large spectre ( $\beta$ -lactamines) (3,10-12). Il existe de nombreux types de  $\beta$ -lactamases (8) (**figure 2**). Parmi elles, deux dominent par leur fréquence et leur gravité (4,8,13):

- La production de  $\beta$ -lactamase à spectre étendue (BLSE), résistance plasmidique acquise, induit des résistances à la majorité des  $\beta$ -lactamines ainsi qu'à l'aztreonam, et parfois aux inhibiteurs de bêta-lactamases. Des co-résistances aux aminoglycosides, fluoroquinolones et cotrimoxazole ont également été observées (14).
- La production d'une céphalosporinase : pouvant être naturelle ou acquise, engendre une résistance à toutes les céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération (C2G) et de 3<sup>ème</sup> génération (C3G) ainsi qu'aux  $\beta$ -lactamines associées aux inhibiteurs de  $\beta$ -lactamase (acide clavulanique, Tazobactam...) et à l'aztréonam.



**Figure 2.** Classification d'Ambler :  $\beta$ -lactamases des entérobactéries.

Ruppé *et al. Intensive Care* 2015.

Ainsi pour généraliser ces deux types de résistances, les auteurs parlent d'entérobactéries résistantes aux céphalosporines. Parmi elles, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* sont les plus fréquentes (8,12,15) suivies de *Enterobacter cloacae* (12,15).

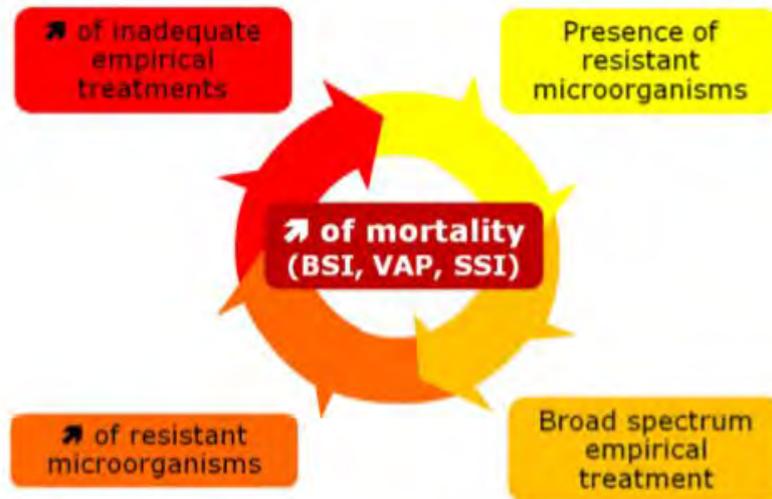
## 1.2 Infection et colonisation des entérobactéries multi-résistantes en réanimation

### 1.2.1 La morbi-mortalité

De nombreuses études suspectaient l'impact de l'émergence de résistance aux entérobactéries sur la mortalité, les durées de séjour et les coûts hospitaliers des patients en réanimation (16). Les germes les plus étudiés et les plus fréquents sont *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* (17–19). En 2016, une importante cohorte française de plus de 16 000 patients a confirmé que la mortalité à 28 jours est augmentée lors d'un portage d'une bactérie productrice de BLSE, passant de 16% à 20% en cas de colonisation à BLSE et une mortalité à l'hôpital à près de 37%. De même, les durées de séjour à l'hôpital et en réanimation sont augmentées lors d'infection ou colonisation à BLSE (15). D'autre part, environ 15% des patients développent une infection lorsqu'ils sont également colonisés à un germe multi résistant (15,20), associé à une mortalité à l'hôpital à 54% (15).

### 1.2.2 Exposition aux antibiotiques de large spectre : les carbapénèmes

Du fait de leur résistance à quasiment toutes les  $\beta$ -lactamines, les bactéries productrices de BLSE ou de céphalosporinase sont difficiles à traiter, les exposant à des antibiotiques de très large spectre, favorisant donc l'émergence de résistance (20-22). Certains auteurs parlent d'un cercle vicieux (**Figure 3**). La consommation des carbapénèmes, antibiotique de dernière ligne, est augmentée lors d'infection et même de colonisation à BLSE (15,22). Par conséquent, cette surconsommation conduit à l'émergence de résistance type BLSE (22,23), mais également de carbapénémase (24).



BSI: Bloodstream infection. VAP: Ventilator-associated pneumonia. SSI: Surgical site infection.

**Figure 3.** Cercle vicieux entre l'exposition antibiotique et l'augmentation des résistances.

Bassetti *et al.* *Intensive care medicine* 2015.

### 1.2.3 Dépistage des bactéries multi-résistantes (BMR) et isolement en réanimation : état des lieux

Depuis ces dernières années, limiter l'émergence de résistance en réanimation est devenu un enjeu majeur. La stratégie initiale était d'identifier les patients porteurs de germes multi-résistants à l'aide de dépistage systématique (écouvillonnage rectale pour les BLSE) (24). En effet, 2 à 15% des patients sont porteurs de BLSE dès l'admission en réanimation mais ce pourcentage augmente fortement avec les durées de séjour et les prescriptions d'antibiotiques (15,21). Cette stratégie conduisait à isoler ces patients, afin de limiter le portage et plus ou moins contrôler la source à l'aide d'une prescription antibiotique adaptée (22,25).

Néanmoins, cette stratégie de dépistage et d'isolement systématique des BLSE est actuellement remise en cause car :

- Elle ne permet pas d'optimiser l'antibiothérapie probabiliste. En effet, Razazi et al ont observé que malgré une prescription empirique de carbapénème pour traiter une pneumonie chez les patients porteurs de BLSE, un échec thérapeutique est possible avec l'émergence de bactérie non fermentante (*Pseudomonas aeruginosa*) résistante aux carbapénèmes (26). De plus, l'absence de portage de BMR n'exclue pas le risque d'infection à BMR, comme observé dans l'étude de Poignant et al avec les entérobactéries productrices de céphalosporinase (20).
- Lorsqu'un patient est porteur d'une BLSE, une co-infection à ce germe reste exceptionnelle (21), de l'ordre de 7% à 15% selon les études (15,21,26), avec un risque majoré d'exposition aux carbapénèmes et ce dès le traitement empirique (21,26,27).
- L'isolement est source de complications avec des effets indésirables pour les patients (28), avec une majoration des épisodes d'hypoglycémie, d'erreurs de prescription (notamment des anticoagulants) et un risque accru de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique à germe résistant (29).
- Aucune différence significative n'a été observée sur l'incidence des BLSE entre la condition d'isolement du patient porteur d'une BLSE (précaution complémentaire contact) et la condition où était maintenu les précautions standards (30), ce résultat a également été confirmé par le groupe d'étude européen R-GNOSIS (Resistant Gram Negativ Organism : Studying Intervention Strategies) (31).

#### 1.2.4 Que faire en pratique ?

Les indications de dépistage systématique de BMR à l'admission diffèrent selon les germes. Le risque de transmission croisée est particulièrement vrai pour les germes manuportés comme le SARM. Pour les BGN la maîtrise de l'antibiothérapie est l'un des maillons les plus importants.

Aujourd'hui on distingue les BMR (ex : BLSE) des BHRe (bactéries hautement résistantes). Les BHRe sont : les entérobactéries productrices de carbapénémase et les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV).

Les places restantes pour le dépistage systématique :

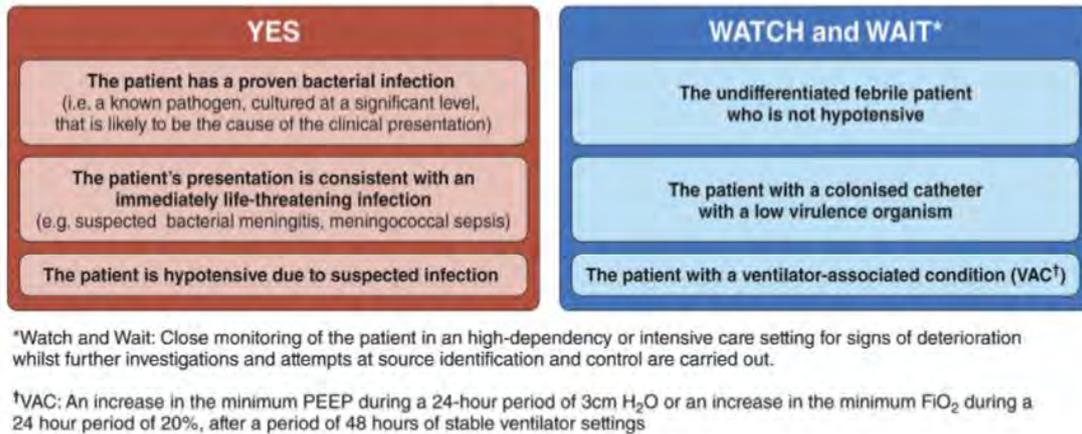
- Epidémie et endémie (32)
- Le risque BHRe

Les facteurs de risque de BHRe sont (33):

- Une hospitalisation à l'étranger dans l'année de plus de 24h
- Les patients étant au contact d'autres patients porteurs de BHRe
- Un antécédent de portage ou d'infection à BHRe.

Afin d'appliquer ces indications restreintes, le service doit pratiquer une politique de bon usage aux antibiotiques. En effet, de nombreuses campagnes de réflexion sur les prescriptions d'antibiotiques ont été lancées, compte tenu de prescriptions souvent non conformes aux recommandations : « antibiotic stewardship » (22,34,35). Le débat actuel se porte donc sur comment mieux prescrire en réanimation et quand débiter un traitement antibiotique (**figure 4**) (35). La compliance à l'hygiène des mains à plus de 80% du personnel permettrait également de limiter la transmission de BMR dont les BLSE en réanimation (36).

## Do I Need to Give Antibiotics?



**Figure 4.** Quand débiter une antibiothérapie en réanimation ? Denny *et al.* *Clinical Microbiology and Infection* 2020.

### 1.3 Particularités des entérobactéries du groupe 3

#### 1.3.1 La résistance naturelle : AmpC

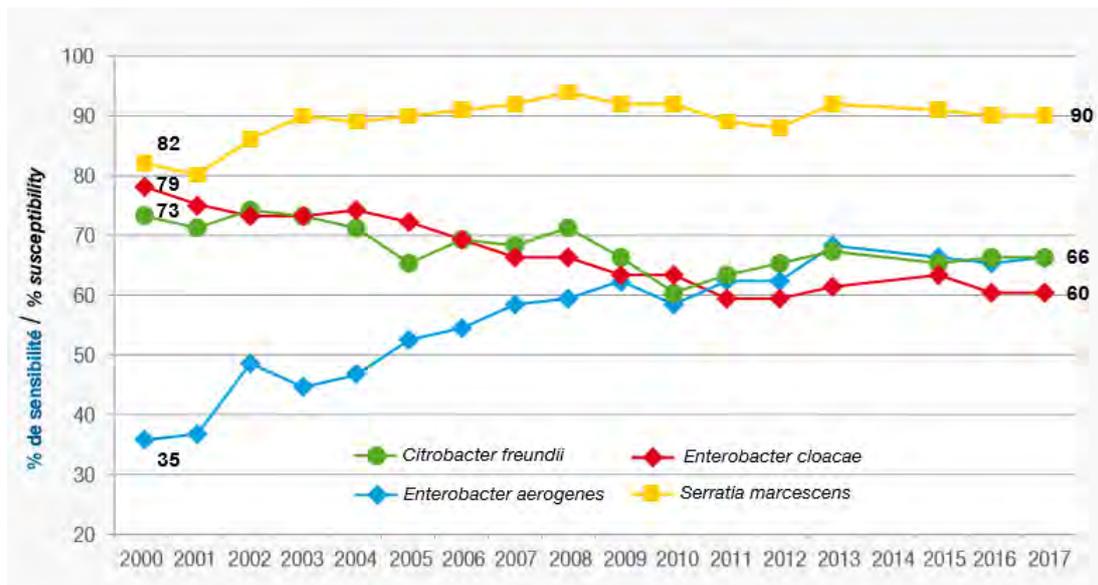
Le groupe 3 des entérobactéries (EB3) est composé majoritairement des espèces d'*Enterobacter* (spp.) (*cloacae*, *aerogenes*, *hormaechi*, *agglomerans*...), *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Hafnia alvei* et *Providencia stuartii*. Ils possèdent, dans leur génome, le gène AmpC qui code pour une céphalosporinase inducible qui est déréprimée lors d'une exposition à certains antibiotiques, notamment l'amoxicilline, l'acide clavulanique, la céfoxitine et les C1G (37). Les C3G sont faiblement inducteurs, cependant Choi et al., ont montré dans leur étude que l'émergence de résistance est de 5% à 7% lors d'un simple traitement par C3G (38). Les carbapénèmes et le céfépime sont, quant à eux, très faiblement inducteurs et ne sont pas hydrolysés par l'enzyme, et ce, quel que soit le niveau de résistance (37). La pipéracilline, comme les carbapénèmes et le céfépime, est faiblement inductrice, mais est hydrolysée par la céphalosporinase (37,39).

La présence de la céphalosporinase hyperproduite des EB3 n'impose pas un isolement protecteur du patient pour limiter la transmission. Cette résistance n'est pas considérée comme une BLSE.

### 1.3.2 Particularités du germe *Enterobacter* spp.

Au sein des EB3, il existe des différences entre les espèces. In vitro, Kohlmann et al ont montré dans leur étude un taux de mutation significativement plus élevé chez *Enterobacters* spp., *Citrobacter freundii* et *Hafnia halvei* que les autres espèces du groupe (40). Une autre étude a, quant à elle, démontré in vivo que l'acquisition de résistance était plus élevée dans le sous-groupe *Enterobacter* spp. que chez toutes les autres espèces du groupe. Cependant, l'espèce *Hafnia alvei* n'avait pas été incluse dans l'étude (38). En France, la sensibilité au céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération est seulement de 60% pour *Enterobacter cloacae* et 66% pour *Enterobacter aerogenes.*, bien inférieure aux autres espèces (80% pour *Morganella morganii*), à l'exception de *Citrobacter freundii* dont la sensibilité est de 66% (**figure 5**). Mais pour ce dernier, le nombre de souche détecté est bien inférieur à *Enterobacter* spp. qui sont les espèces les plus fréquentes du groupe 3, dominé par le sous type *cloacae* (1,12).

L'émergence de résistance secondaire lors d'infections à *Enterobacter* spp. est associée à une augmentation de la mortalité, de la durée de séjour et du coût hospitalier (41). Parmi les facteurs de risque de mortalité, Kang et al. ont de nouveau montré que la présence d'une résistance augmentait significativement la mortalité lors de bactériémie à *Enterobacter* spp. tout comme la présence d'un choc septique (42). Toutefois en réanimation, une bactériémie à *Enterobacter* spp. ne présenterait pas un risque de surmortalité. Dans cette étude, la durée de séjour et la ventilation mécanique étaient, quant à elles, allongées et une instabilité hémodynamique était également plus fréquente. Mais, l'acquisition de résistance n'avait pas été étudiée (43).



**Figure 5.** Evolution de la sensibilité (%) au Céfotaxime de 4 espèces d'entérobactéries du groupe 3. (Réseau REUSSIR 2000-2017). Rapport annuel ONERBA 2017 page 34.

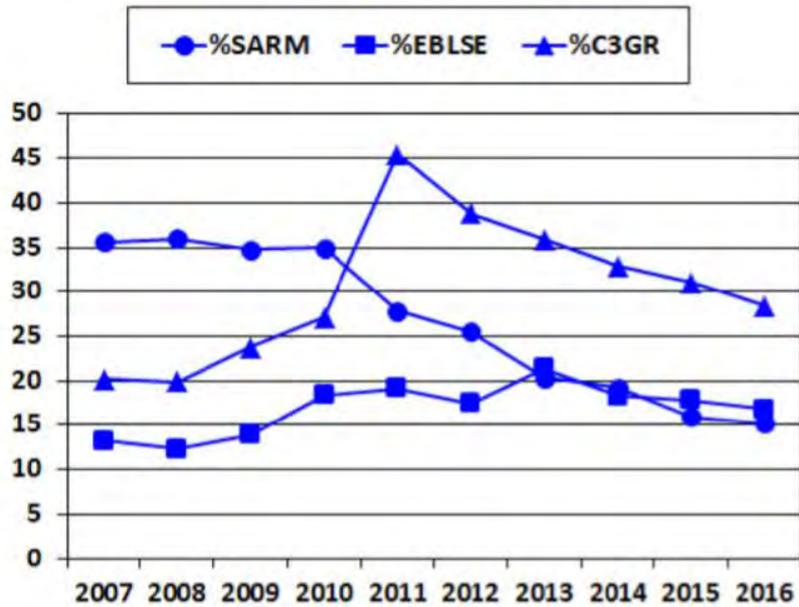
<http://onerba.org/>

### 1.3.3 Recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM)

L'émergence de la céphalosporinase inducible des EB3, a donné lieu à des recommandations de bonnes pratiques établies par le CASFM. Celles-ci sont réactualisées chaque année. Depuis 2014 jusqu'à ce jour, le CASFM n'a pas recommandé l'utilisation d'une C3G en monothérapie lors d'une infection à EB3 compte tenu du risque de sélection de mutant résistant. Une bithérapie avec un aminoside est également déconseillée car elle s'expose à un risque d'échec thérapeutique dans les infections tissulaires du fait d'une mauvaise diffusion de l'aminoside. Par ailleurs, les quinolones permettraient de limiter l'émergence de la céphalosporinase (44). Le CASFM suggère l'utilisation de céphalosporine de 4<sup>ème</sup> génération telle que le céfépime lors d'infection à EB3, antibiotique non hydrolysé par l'enzyme, épargnant ainsi les carbapénèmes.

#### 1.3.4 Les Entérobactéries du groupe 3 en réanimation

Les infections associées aux soins à entérobactérie résistante aux céphalosporines sont parmi les plus fréquentes en réanimation, dépassant les BLSE et le SARM (**figure 6**) (4). De plus, les EB3 possédant une résistance sont les germes les plus fréquemment rencontrés lors de dépistage systématique en réanimation. En effet, en analysant plus en détail les résultats de l'étude de Thiebaut et al., au sein de 10 réanimations françaises, le portage d'une entérobactérie résistante aux céphalosporines était dominé par les EB3, avec seulement 4 souches de BLSE sur les 38 recensées, la céphalosporinase hyperproduite du gène AmpC représenterait donc la majorité des résistances (12). Seulement 2% des patients sont porteurs d'une EB3 à l'admission en réanimation, mais ce pourcentage augmente avec la durée de séjour atteignant 30% après quatre semaines (20). Le portage d'EB3 résistant augmenterait également l'exposition aux antibiotiques de large spectre (20).



**Pourcentage de résistance  
dans l'espèce ou la famille**

%SARM : pourcentage de résistance à la méticilline de *Staphylococcus aureus*

%EBLSE : pourcentage d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi

%C3GR : pourcentage d'entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération

**Figure 6.** Évolution de la résistance des principales bactéries isolées au cours des infections acquises en réanimation de 2004 à 2016. Réseau national Réa-Raisin de surveillance des infections acquises en réanimation adulte. A. Lepape, A. Machut, A. Savey. Comité de Réa-

Raisin. *SRLF et Lavoisier SAS* 2018.

Mais il existe un manque de données concernant l'exposition aux carbapénèmes en réanimation lors d'infection ou de colonisation à EB3. Nous ne connaissons pas l'impact des infections à ce type de germe sur la morbi-mortalité et ce qui diffère des colonisations. La comparaison d'*Enterobacter* spp. avec les autres espèces du groupe 3 sur la mortalité, l'acquisition de résistance ou l'exposition antibiotique n'a également pas été étudiée en réanimation. Finalement, peu d'études ont étudié spécifiquement les entérobactéries productrices de la céphalosporinase induite par le gène AmpC en réanimation.

#### **1.4 Objectif de l'étude**

L'objectif principal de l'étude est d'étudier spécifiquement les colonisations et/ou infections à EB3 et leurs impacts sur la mortalité, les durées de séjour (à l'hôpital et en réanimation), ainsi que l'exposition aux antibiotiques, notamment aux carbapénèmes.

L'objectif secondaire est de comparer les colonisations et infections à *Enterobacter* spp. avec les autres EB3 en termes de résistance, d'exposition antibiotique et de mortalité.

## 2. ARTICLE

### **Infection and colonization of AmpC-producing Enterobacteriaceae in the intensive care unit: an observational study**

Pierre MATHIEU<sup>1</sup>, Sandrine HENARD, M.D.<sup>2</sup>, Nejla AISSA, M.D.<sup>3</sup>, Eliane ALBUISSON, M.D., Ph.D.<sup>4,5</sup>, Marie-Reine LOSSER, M.D., Ph.D.<sup>1,5</sup>, Philippe GUERCI, M.D.<sup>1,5</sup>, Emmanuel NOVY, M.D.<sup>1\*</sup>

1. Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital of Nancy, Vandœuvre-Lès-Nancy F-54511, France
2. Department of Infectious and Tropical Diseases, University Hospital of Nancy, Vandœuvre-Lès-Nancy F-54511, France
3. Laboratory of Microbiology, University Hospital of Nancy, Vandœuvre-Lès-Nancy F-54511, France
4. Unity of Methodology and Data Management, University Hospital of Nancy, Vandœuvre-Lès-Nancy F-54511, France
5. University of Lorraine, F-54000 Nancy, France

\*Corresponding Author:

Dr Emmanuel NOVY, M.D

Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital of Nancy, Vandœuvre-Lès-Nancy F-54511, France

Email : e.novy@chru-nancy.fr

Phone : +33 83 15 74 37

Fax: + 33 83 15 73 94

## ABSTRACT

Background: There is a lack of data to date on whether colonization and/or infection with AmpC-producing Enterobacteriaceae (AmpC-EB) affect the medical outcomes of critically ill patients. This study therefore evaluated the effects of AmpC-EB colonization and infection on ICU mortality, ICU length of stay (LOS), and broad-spectrum antibiotic exposure. We focused on the sub-type *Enterobacter* spp. and examined whether it exhibits *a priori* higher risk of resistance compared to other sub-types.

Methods: We conducted a retrospective observational study in five French ICUs. All adult patients admitted in the participating ICUs with a LOS of 24 hours or longer were enrolled if they presented with a colonization and/or an infection caused by an AmpC-EB from January 1<sup>st</sup>, 2016 to December 31<sup>st</sup>, 2016.

Results: Among the 179 enrolled patients, 97 patients (54%) were infected, 68 patients (38%) were colonized, and 14 patients (8%) were infected and colonized. The overall mortality was 31% (36% for the infected group and 21% for the colonized group,  $P=0.2$ ). The ICU LOS was longer for the infected group than the colonized group: median [Q1-Q3] 16 days [8; 29] vs. 10 days [5; 20],  $P<0.01$ . *Enterobacter* spp. demonstrated a higher proportion of resistant strains in comparison with other sub-types in both the infection (ESBL 10% vs. 0%; AmpC 24% vs 11%,  $P=0.01$ ) and colonization (ESBL 41% vs 7%,  $P<0.01$ ) groups.

Conclusion: Infection with AmpC-EB affects hospital mortality and ICU LOS. *Enterobacter* spp. demonstrates a higher rate of resistance (ESBL and AmpC) compared to other sub-types of AmpC-EB.

## INTRODUCTION

Enterobacteriaceae (EB) are a major cause of hospital-acquired infection, particularly in the Intensive Care Unit (ICU) (1, 2). EB are often associated with resistance that increases ICU and/or hospital length of stay (LOS), mortality, and carbapenem exposure (3–5). The third-generation cephalosporin-resistant EB is the most common resistance in the ICU (1, 5), dominated by two different  $\beta$ -lactamases such as the production of extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL). ESBL production concerns all sub-types of EB (6), and the data on epidemiology and clinical consequences are well known (3,7–10). The second type of  $\beta$ -lactamases is specific of the third group of Enterobacteriaceae shows a specific chromosomal resistance: AmpC  $\beta$ -lactamase production (11). AmpC  $\beta$ -lactamase is an inducible cephalosporinase encoded by the AmpC gene.  $\beta$ -lactams exposure (especially amoxicillin, clavulanic acid, cefoxitin, and first-generation cephalosporins) may induce AmpC  $\beta$ -lactamase production, resulting in the development of antibiotic resistance (11). A previous study focused on the colonization of AmpC-producing Enterobacteriaceae (AmpC-EB), revealing that the intestinal carriage increased with the LOS in the ICU and was associated with a higher carbapenem exposure (12). However, to date, there is a general lack of data concerning AmpC-EB infections in the ICU.

Several previous studies have also observed a difference in resistance emergence between the sub-types of AmpC-EB. Indeed, the acquisition of AmpC resistance is more common for *Enterobacter (cloacae or aerogenes)* and lower for the rest of the group (13,14). Likewise, it has been demonstrated that the emergence of *Enterobacter* spp.-resistant strains increases mortality, LOS, and economic consequences (15).

In this cohort of critically ill patients, we studied the characteristics of colonization and infection involving AmpC-EB and the effects on LOS, mortality in both ICU and hospital periods, and antibiotic exposure, with a special focus on the sub-group *Enterobacter*.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Study design and setting:**

This observational and retrospective study was conducted at the University Hospital of Nancy in France (tertiary and teaching hospital, 1,500 beds). Five ICUs participated in the study: three surgical ICUs and two medical ICUs. The study was approved by the local ethics committee of the Nancy Regional University Hospital and was conducted in accordance with the French National Commission on Informatics and Liberty (CNIL). This paper was written in accordance with the STROBE statement ([www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org)) for the reporting of observational studies in epidemiology. The study was registered with ClinicalTrials.gov (identification number ongoing).

### **Population:**

All adult ( $\geq 18$  years-old) patients admitted in the participating ICUs with a LOS of 24 hours or longer during the study period were enrolled if they presented with a colonization and/or an infection caused by an AmpC-EB (*Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Hafnia alvei* et *Citrobacter freundii*) between January 1<sup>st</sup>, 2016 and December 31<sup>st</sup>, 2016.

### **Data collection:**

The patients were retrospectively identified using the database of the laboratory of bacteriology. From the database, all microbiological samples with an isolated AmpC-EB were selected. In addition, the microbiological data were cross-checked with ICU medical charts in order to avoid selection bias.

The data were collected from electronic health records, including microbiological and pharmacy records. From these records, baseline characteristics, comorbidities, the length of stays in the hospital and in the ICU, and antibiotic exposure were recorded. The immunocompromised conditions included neoplasia, transplant, neutropenia/aplasia, and immunosuppressive therapy. Antibiotic exposure was detected via antibiotic treatment within three months before ICU admission, and any antibiotic treatment received by the patient before the date of the sample during the ICU stay.

The supplementary ICU variables collected were the Simplified Acute Physiological Score (SAPS II) at admission and SOFA score (Sepsis-related Organ Failure Assessment) at admission and at the diagnosis of AmpC-EB infection. The life-support therapies used (vasopressors, renal replacement therapy (RRT), invasive mechanical ventilation) and the ICU mortality rate were also recorded. Concerning the microbiological data, the antibiotic susceptibility test and the mechanism of resistance were collected. Both antibiotic treatment and empirical and documented treatment were recorded.

### **Definition of infection and colonization:**

The definition of infectious status was determined as follows: (i) colonized: presence of an AmpC-EB in any microbiological sample without proof of infection (without clinical signs of infection) and/or non-significant culture rate, and (ii) infected: a positive culture and a documented infection at AmpC-EB leading to an antibiotic prescription. Three groups emerged: colonized, infected, and colonized and infected. For the colonized and infected group, patients could be colonized and infected with two different species.

The presence of a second infection with an AmpC-EB was analyzed (during the same ICU stay or after the discharge from ICU).

Four of the five ICUs utilized routine screening of multiple drug resistance carriage (MRSA, ESBL, AmpC  $\beta$ -lactamase) with rectal swabbing. The same procedure was used in all ICUs: one rectal swabbing at admission and one sample per week beginning after seven days of ICU hospitalization. The last ICU used screening only if there was a risk of highly resistant strain carriage (*i.e.* carbapenemase-EB or vancomycin-resistant *Enterococcus*). Details regarding inoculum rates are available in the appendix (annex 1).

### **Statistical analyses:**

First, the population of the cohort and the microbiological and antimicrobial data of each group (infection, colonization, and infection and colonization) were described, with a focus on *Enterobacter*. The qualitative variables were described by their raw and relative frequencies. The quantitative variables were described by the median and interquartile range of each variable.

Secondly, the three groups were compared in terms of hospital mortality, ICU and hospital LOS, severity score, and antimicrobial exposure. Finally, *Enterobacter* spp. and the other species of the AmpC-EB group were compared in terms of the emergence of resistance, mortality, ICU and hospital LOS, and severity score. The Chi-square test, and the Fisher exact test when necessary, was applied for the qualitative data. To compare the groups' quantitative data, post-hoc Kruskal and Wallis tests were performed. The significance threshold for all statistical analyses was 0.05. The analysis were conducted with IBM SPSS Statistics V22.0.0.

## RESULTS

Figure 1 depicts the patient inclusion through a flowchart. Concerning demographic data, the median [Q1 – Q3] age was 60 [53 - 72] years-old, and 66% of patients in the sample were male (Table 1). Concerning the origin of patients, 50% came from home and 50% were previously hospitalized.

### **Bacteriological results**

Among the 179 patients, 97 patients (54%) were infected, 68 patients (38%) were colonized, and 14 patients (8%) were colonized and infected (Table 2). *Enterobacter cloacae* was the most common species in the three groups, present in 27%, 53% and 61% of patients, respectively. Concerning infection, pneumonia was the most frequent site of infection (74% in the infected group and 65% in the infected and colonized group). Concerning colonization, an AmpC-EB was most often isolated in respiratory samples (56% of cases) with 29% of resistance strain (ESBL or AmpC). A rectal carriage at admission and/or during the weekly screening was positive in 41% of colonized patients and all samples were resistant. Admission for unscheduled surgery was most associated with infection (33% and 36% for the infected and infected and colonized groups, respectively) in comparison with lower rates for colonization (16% for the colonized group, P=0,01) (Table 2).

### **Infection: characteristics and the impact on hospital mortality and ICU and hospital LOS**

At the diagnosis of infection, 47% of patients received vasopressors, 80% an invasive mechanical ventilation, and 13% renal replacement therapy. Infected and/or colonized patients demonstrated an increased mortality in hospital in comparison with colonized

patients, though the difference is not statistically significant (36% vs 21%,  $P=0.20$ ) (Table 2). The presence of resistance strains, whatever the group, did not affect mortality. The presence of an infection increased the ICU LOS relative to colonized patients (16 [8; 29] days vs. 10 [5; 20] days, respectively,  $P=0.04$ ). The hospital LOS did not differ between the groups “infected patient” and “colonized patient” (31 [17;58] days vs. 26 [13;72] days,  $P=1$ ). For the “infected and colonized” group, the ICU and hospital LOS were higher (47 [28;88] days and 105 [64; 206] days,  $P<0.01$ ) in comparison with both other groups (Table 2).

### **Impact of antibiotic exposure**

Among patients who exhibited antibiotic exposure during their ICU stay, 59% were colonized (versus 33% of infected patients,  $P<0,01$ ). The difference was not significant when the antibiotic exposure occurred in the six months before admission. After crossing these two variables of antibiotic exposure, 50% of infected patients were not exposed with an antibiotic. In 75% of cases, at least one antibiotic was used in the three months prior and/or during ICU admission for the colonized patients ( $P<0.01$ ). Third-generation cephalosporin and piperacillin-tazobactam were the most commonly used antibiotics in the three groups, followed by amoxicillin-clavulanic acid. Only patients of the “infected and colonized” group were exposed to carbapenems, which occurred in 10% of cases (Table 3).

### **Infection and antibiotic treatment**

During the empirical phase, 47 patients (42%) received a combination therapy. After documentation and reception of the antibiotic susceptibility test, the combination was purchased in 30% of cases. The carbapenems were used in 10% of patients for empirical treatment. After microbiological identification, the rate of carbapenem prescription increased

to 18%. The same effect was noted for the fluoroquinolones (7% before vs. 16% after documentation). Third-generation cephalosporin was the most commonly used treatment before and/or after the antibiotic susceptibility test (35% of patients). The cefepime was only used after documentation of infection, in 21% of patients (annex 2).

### ***Enterobacters versus other species***

Overall, 39 patients (58%) were colonized and 47 patients (48%) were infected with *Enterobacter (cloacae or aerogenes)*. The mortality, ICU and hospital LOS, and SOFA score at admission were not statistically different in either group between *Enterobacters spp.* and other species. The other species exhibited a mechanism of resistance less frequently than *Enterobacters spp.* in both groups: 11% for other species in the infected group versus 33% for *Enterobacters spp.* (P=0.01) and 28% for other species in the colonized group versus 61% for *Enterobacters spp.* (P<0.01). In the infected group, the AmpC- and ESBL-producing Enterobacteriaceae were more frequent for *Enterobacters* than for the other species (24% vs. 11% and 9.5% vs 0%, respectively, P=0.01). We observed similar results concerning the ESBL production in the colonized group (41% vs. 7%, P<0.01) (Table 4). Meanwhile, concerning *Enterobacter* colonization, 82% of patients were exposed to more than two antibiotics compared to other species (46%) and they received more third-generation cephalosporin (53% versus 38% in the other species group), whereas amoxicillin-clavulanic acid was less frequently used compared to other species group (15.5% vs 38%) (Table 4). Eight of 14 patients were colonized and infected with *Enterobacter spp* and the mortality for these patients was higher than for the overall cohort (62.5%). Concerning the rate of second infection, 12 patients (11% of patients with an infection), 10 patients (83%) were infected with *Enterobacter spp.* a second time during their stay in the hospital, with 30% of emergence of resistance.

## DISCUSSION

Among the ICU cohort with AmpC-EB colonization and/or infection, the overall hospital mortality was 31%. The presence of infection increased the patients' ICU or hospital LOS. Furthermore, the colonized patients were more exposed to antibiotics than infected patients, especially to third-generation cephalosporin. In 10% of cases, carbapenem was used as empirical treatment; however, after antibiotic susceptibility test, this percentage increased to 18%. *Enterobacter* spp. was the most common AmpC-EB isolated in 58% of colonization cases and 48% of infection cases. In addition, the resistance strains were more frequent for the *Enterobacters* spp. than other species, in colonized or infected patients. To the best of our knowledge, this is the first study focusing specifically on this group of Enterobacteriaceae in the ICU.

The overall hospital mortality observed in this study (31%) was similar with that observed for the ICU population colonized with ESBL. In the large French multicenter cohort studying ESBL carrier, the mortality of ESBL carriers was 36% (3). Nevertheless, in the study by Barbier, the Enterobacteriaceae-resistant strains (i.e. production of an ESBL), but not the presence of the Enterobacteriaceae itself, were associated with mortality (3,12). In the cohort of colonized and/or infected ICU patients, mortality increased regardless of the presence of a resistant strain. Because of the retrospective design of this study, we cannot confirm if mortality was affected by the presence of an AmpC-EB or the severity of the patients' condition. Nevertheless, we observed that the presence of an infection caused by an AmpC-EB increased mortality by 15% compared to colonized patients. The same effect was noted for the ICU and hospital LOS. One of the main findings in our study is therefore the impact of an AmpC-EB colonization and/or infection on mortality and LOS, regardless of the presence of a resistance. Further studies are warranted to determinate the risk factors of mortality in AmpC-EB infection in the ICU.

In this cohort, prior exposure to a broad-spectrum antibiotic (before admission and/or during ICU stay) increased the risk of colonization (regardless of the site) with resistant strains of AmpC-EB. Indeed, 49% of colonized patients contracted a resistant strain of AmpC-EB (AmpC or ESBL). These results are in accordance with the study by Thiebaut et al., who described an increased risk of intestinal colonization with cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae with antibiotic exposure (5). In the colonized cohort, 75% of patients were exposed to an antibiotic. Third-generation cephalosporin was the most commonly used antibiotic, followed by amoxicillin-clavulanic acid and piperacillin-tazobactam. As previously demonstrated, broad-spectrum cephalosporin exposure increased the production of AmpC  $\beta$ -lactamase (16). Herein was observed the same tendency between antibiotic exposure and the emergence of resistance, AmpC or ESBL in AmpC-EB.

This high incidence of *Enterobacter* in this cohort is aligned with the findings from previous studies (2,12,13). In addition, the frequency of resistant strains for *Enterobacter* was higher in comparison with other sub-types of AmpC-EB in both infection and colonization (13). Among the patients who were colonized with *Enterobacter*, we observed a more frequent prior antibiotic exposure than for other sub-types of AmpC-EB. Regarding the type of antibiotics, patients with *Enterobacter* received more antibiotics (52% received two or more different antibiotics, mostly a third-generation cephalosporin) than patients with other sub-types. In a study evaluating the antibiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia after cardiac arrest, François et al. demonstrated that exposure to amoxicillin and clavulanic acid is not associated with an increased emergence of *Enterobacteriaceae*-resistant strains (17). Kaye and al. similarly found a greater occurrence of cephalosporins resistance in cases of cephalosporin exposure and a protector effect of amoxicillin and inhibitor of beta lactamase exposure (16).

Concerning the carbapenem exposure, we observed more prescriptions among infected patients, both in the empirical phase and after documentation. After analysis of the antibiotic susceptibility test, the type of resistance was primarily AmpC  $\beta$ -lactamase and not ESBL. As such, *a posteriori*, we could have spared carbapenem in favor of another antibiotic, such as cefepim. Contrary to *Escherichia Coli* and *Klebsiella Pneumoniae* in whom the presence of an ESBL can be more variable and requiring a carbapenem as first-line agent (18). Additional alternatives may be discussed for hyperproducing AmpC *Enterobacteriaceae* (19, 20). In order to spare carbapenem, the Committee of Antibiogram of the French Society of Microbiology strongly recommends the use of cefepime in cases of AmpC-EB infection and to avoid third-generation cephalosporin (21). Before the reception of the definitive antibiotic susceptibility test, the choice of empirical antibiotic treatment should take into account the local ecology and patient ecology in order to limit carbapenem exposure (22,23). In the near future, the emergence and availability of rapid diagnosis tests, such as the  $\beta$ -Lacta® test, for Gram-negative resistant strains in daily routine practice will help clinicians in offering empirical treatment (24,25).

There are several limitations to our study. Firstly, this retrospective study utilized a list of patients detected via the coding system of the participating hospital. However, selection bias was limited through employing data both from the laboratory of microbiology and the ICU medical chart. Secondly, the number of colonization cases may have been overestimated because all types of bacteriological samples were recorded, not only the screening of rectal carriage. Indeed, the pulmonary sample was the most prevalent in this study (56%). Nevertheless Frencken *et al.* recently found a strong relation between enteral colonization and Gram-negative respiratory tract colonization (26). Further studies are therefore warranted in order to identify the risk factors for resistant AmpC-EB in the ICU and to confirm its impact

on mortality and antibiotic exposure. Finally, we acknowledged that a control group (without colonization and/or infection with AmpC-EB) could have been interesting. Nevertheless, considering the case-mix of the five participating ICUs and the variability of critically ill situations it would be difficult to evaluate the attributable mortality. We decided to focus on the AmpC-EB colonized and/or infected patients and to compare them with previous published data.

## CONCLUSION

Among the ICU cohort with AmpC-EB colonization and/or infection, the overall hospital mortality was 31%. The presence of infection increased the patients' ICU or hospital LOS. In addition, prior third-generation cephalosporin exposure had an impact on the emergence of resistant strains. Among the AmpC-EB, *Enterobacter spp.* demonstrated a higher rate of resistance and was associated with worse prognoses.

## REFERENCES

1. Lepape A, Machut A, Savey A, Comité de Réa-Raisin. Réseau national Réa-Raisin de surveillance des infections acquises en réanimation adulte : Méthodes et principaux résultats. *Médecine Intensive Réanimation* 2018; **27**(3):197-203.
2. Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia : recent advances in epidemiology and management. *Current Opinion Pulmonary Medicine* 2013; **19**(3):216-28.
3. Barbier F, Pommier C, Essaïed W, Garrouste-Orgeas M *et al.* Colonization and infection with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2016; **71**(4):1088-97.
4. Detsis M, Karanika S, Mylonakis E. ICU Acquisition Rate, Risk Factors, and Clinical Significance of Digestive Tract Colonization with Extended-Spectrum Beta-Lactamase–Producing Enterobacteriaceae: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine* 2017; **45**(4):705-14.
5. Thiébaud ACM, Arlet G, Andremont A, Papy E *et al.* Variability of intestinal colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae and antibiotic use in intensive care units. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2012; **67**(6):1525-36.
6. Ruppé É, Woerther P-L, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care* 2015; **5**: 21.

7. Kaye KS, Pogue JM. Infections Caused by Resistant Gram-Negative Bacteria: Epidemiology and Management. *Pharmacotherapy. The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2015; **35**(10):949-62.
8. Razazi K, Derde LPG, Verachten M, Legrand P *et al.* Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Medicine* 2012; **38**(11):1769-78.
9. De Waele JJ, Boelens J, Leroux-Roels I. Multidrug-resistant bacteria in ICU: fact or myth. *Current Opinion Anaesthesiology* 2020. [Epub ahead of print]
10. Shorr AF. Review of studies of the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. *Critical Care Medicine* 2009; **37**(4):1463-9.
11. Jacoby GA. AmpC-Lactamases. *Clinical Microbiology Reviews* 2009; **22**(1):161-82.
12. Poignant S, Guinard J, Guigon A, Bret L *et al.* Risk Factors and Outcomes for Intestinal Carriage of AmpC-Hyperproducing Enterobacteriaceae in Intensive Care Unit Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2016; **60**(3):1883-7.
13. Choi S-H, Lee JE, Park SJ, Choi S-H *et al.* Emergence of Antibiotic Resistance during Therapy for Infections Caused by Enterobacteriaceae Producing AmpC -Lactamase: Implications for Antibiotic Use. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2008; **52**(3):995-1000.
14. Kohlmann R, Bahr T, Gatermann SG. Species-specific mutation rates for ampC derepression in Enterobacterales with chromosomally encoded inducible AmpC  $\beta$ -lactamase. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2018; **73**(6):1530-1536.
15. Cosgrove SE, Kaye KS, Eliopoulos GM, Carmeli Y. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in Enterobacter species. *Archives of Internal Medicine* 2002; **162**(2):185–90.

16. Kaye KS, Cosgrove S, Harris A, Eliopoulos GM *et al.* Risk Factors for Emergence of Resistance to Broad-Spectrum Cephalosporins among Enterobacter spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001; **45**(9):2628-30.
17. François B, Cariou A, Clere-Jehl R, Dequin P-F *et al.* Prevention of Early Ventilator-Associated Pneumonia after Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine* 2019; **381**(19):1831-42.
18. Bassetti M, De Waele JJ, Eggimann P, Garnacho-Montero J *et al.* Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive Care Medicine* 2015; **41**(5):776-95.
19. Siedner MJ, Galar A, Guzman-Suarez BB, Kubiak DW *et al.* Cefepime vs other antibacterial agents for the treatment of Enterobacter species bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2014; **58**(11):1554-63.
20. Tamma PD, Girdwood SCT, Gopaul R, Tekle T *et al.* The use of cefepime for treating AmpC  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clinical Infectious Diseases* 2013; **57**(6):781-8.
21. CASFM/EUCAST 2019 version 2, 2019. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie / European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. <https://www.sfm-microbiologie.org/>
22. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; **171**(4):388-416.

23. De Bus L, Saerens L, Gadeyne B, Boelens J *et al.* Development of antibiotic treatment algorithms based on local ecology and respiratory surveillance cultures to restrict the use of broad-spectrum antimicrobial drugs in the treatment of hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit: a retrospective analysis. *Critical Care* 2014; **18**(4):R152.
24. Renvoise A, Decre D, Amarsy-Guerle R, Huang T-D *et al.* Evaluation of the Lacta test, a rapid test detecting resistance to third-generation cephalosporins in clinical strains of Enterobacteriaceae. *Journal of Clinical Microbiology* 2013; **51**(12):4012-7.
25. Garnier M, Rozencwajg S, Pham T, Vimont S *et al.* Evaluation of early antimicrobial therapy adaptation guided by the BetaLACTA® test: a case-control study. *Critical Care* 2017; **21**(1).
26. Frencken JF, Wittekamp BHJ, Plantinga NL, Spitoni C *et al.* Associations Between Enteral Colonization With Gram-Negative Bacteria and Intensive Care Unit–Acquired Infections and Colonization of the Respiratory Tract. *Clinical Infectious Diseases* 2018; **66**(4):497-503.

**Table 1.** Characteristics of the study population.

Variable	Patients n = 179
<i>Demographic characteristics</i>	
Age, years	60 [53 - 72]
Sex, male	119 (66)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24,4 [20 - 27]
<i>Chronic diseases</i>	
Cardiac	40 (22)
Diabetes	35 (20)
Respiratory	27 (15)
Renal	20 (11)
Immunosuppression <sup>b</sup>	16 (9)
Hepatic	9 (5)
<i>Type of ICU stay</i>	
Medical	102 (57)
Surgical, unsheduled	48 (27)
Surgical, sheduled	29 (16)
<i>Reason for ICU admission</i>	
Medical	
Shock	29 (16)
Acute respiratory failure	29 (16)
Multi-organe failure	21 (12)
Coma	21 (12)
Surgery	
Neurosurgery	29 (16)
Digestiv surgery	16 (9)
Cardiac surgery	11 (6)
Vascular surgery	8 (4)
Trauma	8 (4)
Others <sup>a</sup>	7 (4)
<i>Resistant strains</i>	
ESBL	69 (36)
AmpC	31 (45)
Carbapenemase	37 (54)
	1 (1)
SAPS II at ICU admission	48 [37 - 60]
SOFA at ICU admission	7 [5 - 9]
ICU LOS, days	15 [8 - 31]
Hospital LOS, days	34 [16 - 73]
Death, overall	56 (31)

Data are presented as number (%) or median [IQR]. BMI, body mass index. SAPS II, simplified acute physiology score II. SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

<sup>a</sup>: acute renal failure, orthopedic surgery, monitoring.

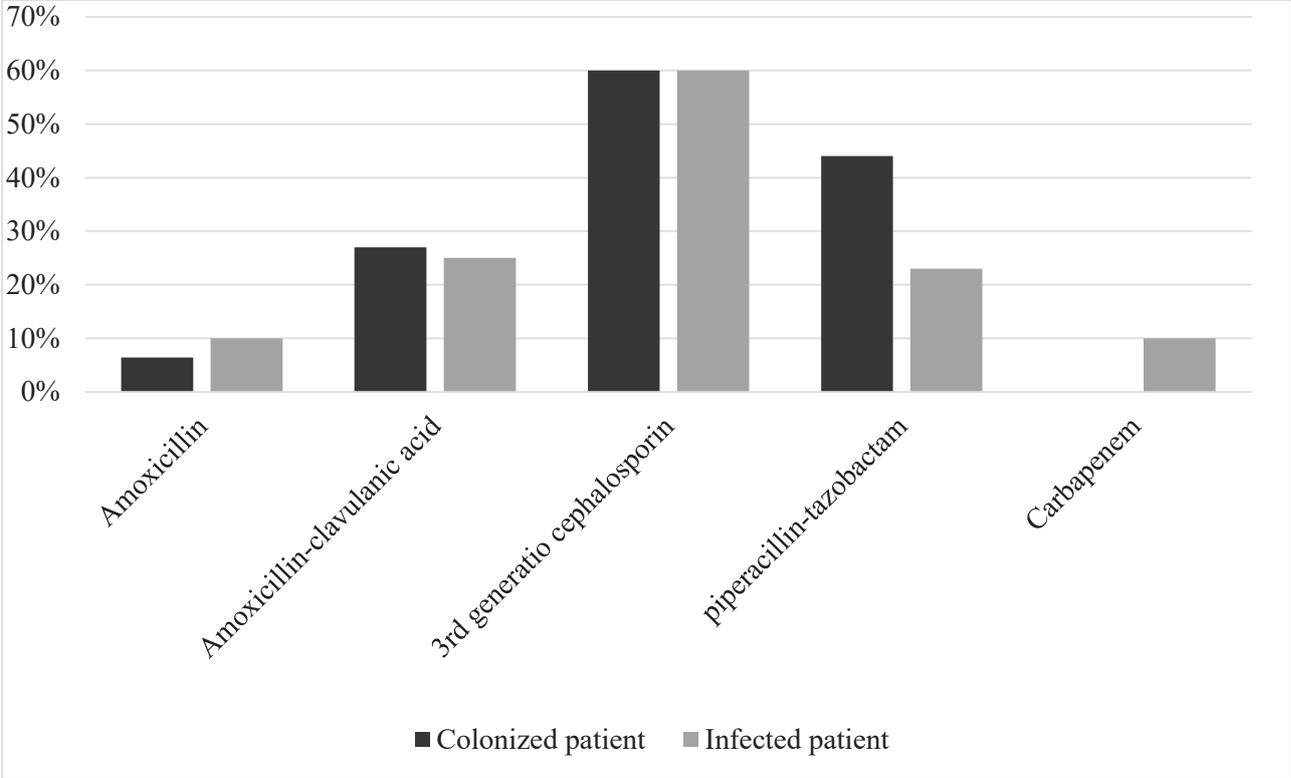
<sup>b</sup>: Immunocompromised conditions: neoplasia, transplant, neutropenia/aplasia, immunosuppressive therapy

**Table 2.** Characteristics and comparison of infection, colonization or both and outcome.

	Infections	Colonizations	Inf. + col. N = 14 (8%)		P
	N = 97 (54%)	N = 68 (38%)	Inf.	Col.	
<i>Species</i>					
<i>Enterobacter cloacae</i>	26 (27)	36 (53)	7 (50)	10 (72)	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	21 (22)	3 (4)	2 (14)	1 (7)	
<i>Morganella morganii</i>	11 (11)	9 (13)	0	1 (7)	
<i>Citrobacter freundii</i>	8 (8)	2 (3)	3 (21)	1 (7)	
<i>Serratia marcescens</i>	18 (19)	8 (12)	1 (7)	0	
<i>Hafnia halvei</i>	13 (13)	9 (13)	1 (7)	1 (7)	
<i>Resistance</i>					
AmpC	19 (20)	33 (49)	7 (50)	10 (71)	
ESBL	15 (79)	14 (43)	3 (43)	5 (50)	
Carbapenemase	4 (21)	18 (55)	4 (57)	5 (50)	
	0	1 (3)	0	0	
<i>Type of ICU stay</i>					
Medical	53 (55)	45 (65)		4 (29)	
Scheduled surgery	12 (12)	12 (18)		5 (36)	
Unsheduled surgery	32 (33)	11 (16)		5 (36)	
<i>Outcome</i>					
In hospital deaths	35 (36)	14 (21)		5 (36)	0,20
ICU LOS, days	16 [8 ; 29]	10 [5 ; 20]		47 [28 ; 88]	< <b>0,01</b>
Hospital LOS, days	31,5 [17 ; 58]	26 [13 ; 72]		105 [64 ; 206]	< <b>0,01</b>
SAPS II at ICU admission	50 [41 ; 63]	45 [35 ; 60]		49 [44 ; 54]	0,32
SOFA score at ICU admission	7 [5 ; 9]	6 [4 ; 9]		7,5 [5 ; 13]	0,13

Data are presented as number (%) or median [IQR]. SAPS II, simplified acute physiology score II. SOFA, Sequential Organ Failure Assessment. LOS, Length of stay. ICU, intensive care unit. Inf.: infections, Col.: colonizations

**Table 3.**  $\beta$ -lactam exposure before diagnosis colonization or infection : before ICU admission and during ICU stay.



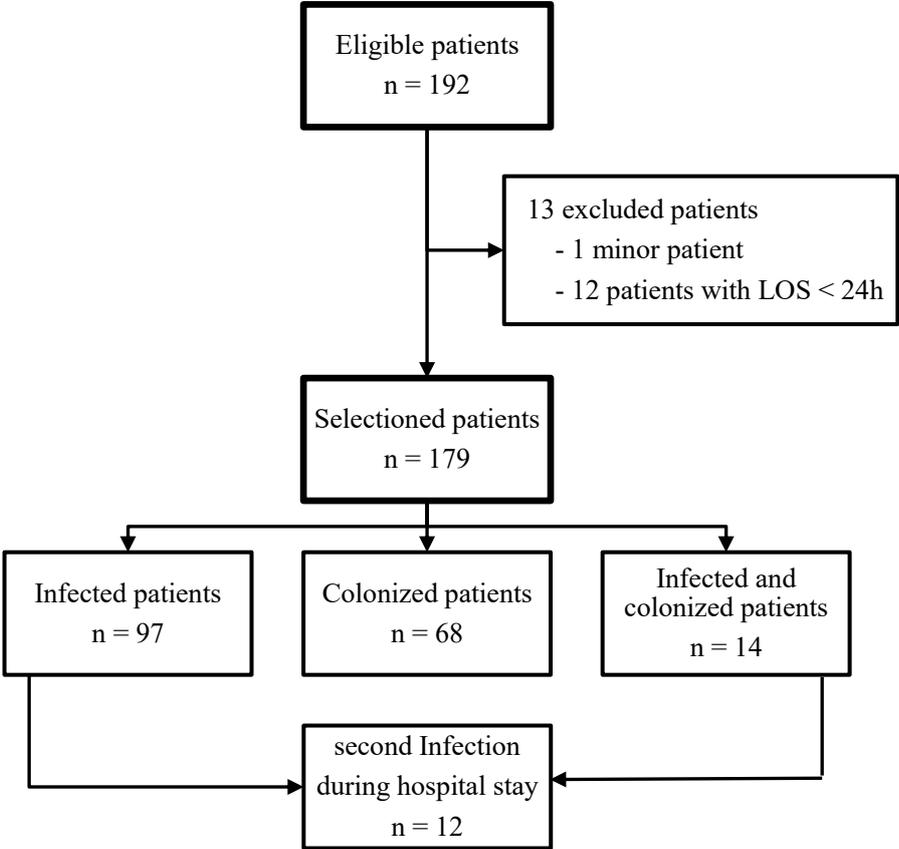
**Table 4.** *Enterobacter* spp. versus other species of AmpC-EB and antibiotic exposure in “Colonized group”.

	<i>Enterobacters</i> spp N=39	Others species <sup>a</sup> N=28
<i>Antibiotic exposure</i>	31 (80)	19 (68)
- Before ICU	6 (19)	4 (21)
- During ICU	16 (52)	12 (63)
- Before and during ICU	9 (29)	3 (16)
<i>Number used Antibiotics</i>		
- 1	6 (19)	<b>10 (53)</b>
- 2	<b>9 (29)</b>	3 (16)
- >2	<b>16 (52)</b>	6 (31)
<i>Antibiotics</i>		
- Third generation cephalosporin	<b>24 (53)</b>	7 (33)
- Amoxicillin + Clavulanic acid	7 (15)	<b>8 (38)</b>
- Piperacillin + Tazobactam	14 (31)	6 (28)
<i>In hospital death</i>	9 (23)	6 (21)
<i>Resistance strain</i>		
- No resistance	15 (39)	<b>20 (72)</b>
- AmpC	8 (20)	6 (21)
- ESBL	<b>16 (41)</b>	2 (7)

Data are presented as number (%)

<sup>a</sup>: Others species: *S. Marcescens*, *H.halvei*, *C. freundii*, *M. morganii*.

**FIGURE 1.** Flowchart of the study



## APPENDIX

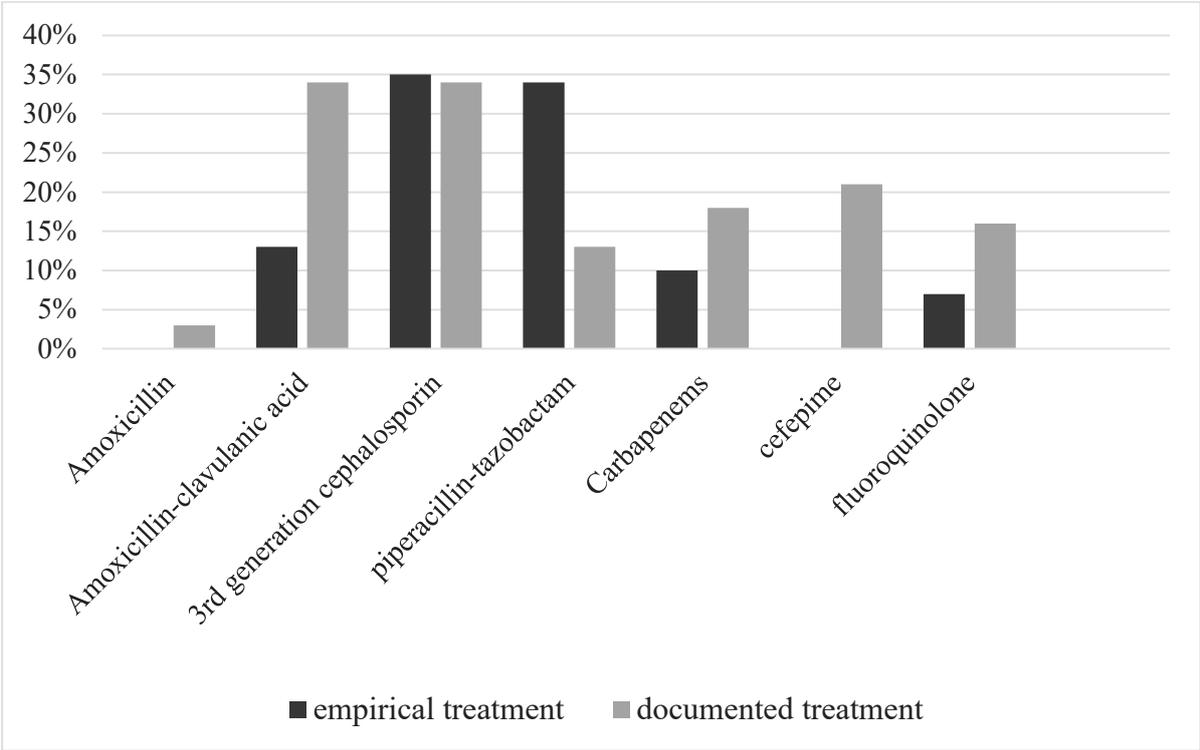
### Annex 1. Diagnosis of infection and the limit rate of inoculum.

	colony-forming units (CFU)/ml	Other criteria
Urinary sample	$10^6$	With leukocyturia at $10^5$
Pulmonary sample*		
- Bronchoalveolar laval	$10^3$	
- Protected specimen brush	$10^4$	
- Endotracheal aspirate	$10^5$	
- Sputum bacteriology	$10^7$	

Concerning peritonitis, bloodstream infections and meningitis: the simple presence of bacteria in the sample was defined as infection.

Concerning pneumonia, radiologic criteria, microbiologic criteria\* and clinical criteria (core body temperature  $>38^{\circ}\text{C}$  or  $< 35^{\circ}\text{C}$ , peripheral white-cell count  $> 10\ 000/\text{mm}^3$  or  $< 4\ 500/\text{mm}^3$ ) were used to define the pulmonary infection.

**Annex 2.** Antibiotics used to treat infection: empirical and after antibiotic susceptibility test.



### 3. DISCUSSION ET PERSPECTIVE

#### 3.1 Discussion

##### 3.1.1 Résultats principaux

Dans cette cohorte étudiant les infections et colonisations à EB3, nous avons observé une mortalité globale de la population de 31%. La présence d'une infection à cette bactérie augmentait considérablement les durées de séjour mais également la mortalité de 15% comparée au groupe de patients colonisés. Les patients colonisés ont été plus exposés aux antibiotiques que les patients infectés, notamment à une C3G. L'utilisation des carbapénèmes en traitement empirique était de 10% mais augmentait à 18% après documentation bactériologique et réalisation de l'antibiogramme. L'exposition au carbapénème chez les patients colonisés a été seulement observée au cours du séjour en réanimation dans 10% des cas. L'espèce *Enterobacter* était la plus fréquente dans tous les groupes, elle représentait 58% des colonisations, 48% des infections et 67% des patients étaient colonisés et infectés à *Enterobacter*. Au total, 36% des souches étaient résistantes, dont la majorité était liées à la dérégulation de AmpC (54%). De plus, l'incidence de souche résistante était significativement plus importante chez *Enterobacter* spp. que tous les autres germes confondus. A ce jour, aucune étude n'avait spécifiquement étudié les EB3 en réanimation, et nous ne connaissons pas l'impact sur la mortalité et la morbidité que représente ces infections et ces colonisations.

Le caractère rétrospectif de l'étude est la principale limite de l'étude. En effet, si les données manquantes ont pu être limitées au maximum, l'impact réel des colonisations et infections ne peut qu'être supposé (association statistique). Nos résultats sont concordants avec la littérature notamment le profil de *Enterobacter* spp. (en comparaison des autres espèces de la classe 3) en termes de fréquence et d'acquisition de résistance. De même, nous

observons le même impact de l'exposition antibiotique préalable sur la survenue d'une colonisation à des bactéries résistantes.

### 3.1.2 Antibiothérapie probabiliste en réanimation

La prescription d'antibiotique en réanimation est importante, en effet 50% des patients s'infectent. Au total, 70% des patients recevront au moins un antibiotique à large spectre au cours de leur séjour. Les pneumopathies liées aux soins font parties des infections les plus fréquentes (3), ce qui est également le cas dans notre étude. Outre le fait de ne pas entreprendre un traitement empirique lorsque cela est possible (35), le choix de l'antibiotique reste à définir. Au sein des 5 réanimations de notre cohorte, le traitement empirique semblait être plus en faveur d'une C3G, en effet 60% des patients avaient été exposés à une C3G et 35% comme traitement empirique de choix concernant l'infection. Les souches d'EB3 résistantes au céphalosporines (BLSE ou AmpC) étaient relativement élevées (36%) avec une majorité d'AmpC (54%), probablement liées à la surexposition au C3G (20,38,45). Nous avons remarqué une différence significative sur l'acquisition de résistance de *Enterobacter*, comparée aux autres espèces au sein des EB3, avec une exposition aux C3G plus importante, les autres germes ayant plutôt reçu de l'amoxicilline + acide clavulanique. Razazi et al., ont montré dans leur étude qu'une exposition aux C3G avait un risque plus important d'émergence de BLSE qu'une exposition au  $\beta$ -lactamine + inhibiteur de  $\beta$ -lactamase (OR 4.8 ; [95 % CI] [1.52–15.0] vs OR 3.5 ; [95 % CI] [1.22–10.1]) (21). De plus, il ne semblerait pas y avoir de différence significative sur l'émergence de résistance lors d'un traitement probabiliste par amoxicilline + acide clavulanique versus placebo après arrêt cardiaque. Dans cette même étude, les EB3 sauvages étant résistantes à l'amoxicilline + acide clavulanique, le nombre de souches de celles-ci retrouvé est normalement plus élevé que dans le groupe

placebo, sans pour autant avoir un impact sur la mortalité ou la durée de la ventilation mécanique (46). L'amoxicilline + acide clavulanique semblerait être un traitement empirique de choix pour limiter l'émergence de résistance aux céphalosporines, mais d'autres études prospectives sont nécessaires pour le confirmer.

Dans notre étude, nous n'avons pas comparé les différents services de réanimation sur les traitements empiriques ou documentés, ni sur l'émergence de résistances. Or, nous savons que chaque service de soins a son écologie locale propre. En effet, Thiebaut et al., l'ont bien démontré dans leur étude. Au sein des dix réanimations, l'incidence du portage d'entérobactérie résistante à une céphalosporine diffère entre les services, dès l'admission et au cours du séjour en réanimation. Cette différence est liée à l'exposition antibiotique (12). Les guidelines des pneumonies associées aux soins recommandent de tenir compte de l'écologie du service avant de débiter une antibiothérapie empirique (47). Des algorithmes de prescription ont donc été étudiés en tenant compte des données microbiologiques de leur service, avec mise en place de traitement empirique plus orienté vers l'écologie du service (48). L'écologie du patient est également importante à connaître avant de débiter un traitement empirique. En effet, Debus et al. ont comparé dans leur étude deux algorithmes de prescription antibiotique sur les pneumopathies liées aux soins en service de réanimation (l'un basé sur l'écologie locale, l'autre sur la surveillance des cultures). Il a alors été montré une diminution d'exposition aux antibiotiques à large spectre lorsque l'on tenait compte des cultures 2 à 5 jours avant le diagnostic de pneumopathie en plus de l'algorithme basé sur l'écologie locale (49). Néanmoins cette stratégie entraîne une surcharge de travail importante pour le laboratoire de bactériologie.

Des tests de diagnostics rapides de résistance peuvent également aider dans le choix de l'antibiothérapie. Par exemple, le  $\beta$ -Lacta Test<sup>TM</sup> permet de dépister les BSLE, les céphalosporinases hyperproduites et les carbapénémases en quelques heures seulement, avec

une sensibilité globale de 87% et une spécificité de 99,6% (50), dans les urines, les prélèvements pulmonaires ou les hémocultures (51–53). La sensibilité de ce test est par ailleurs moindre pour les Entérobactéries du groupe 3 (de l'ordre de 67%), avec un risque majoré de faux négatif (50). En réanimation, l'utilité de ces tests est pour le moment controversée, il permettrait une majoration nécessaire de l'antibiothérapie plus rapide et un traitement empirique adapté environ un jour plus tôt, mais sans avoir un effet significatif sur la mortalité ou les durées de séjour (54). Le nombre de patient étant relativement faible, d'autres études sont nécessaires pour étudier l'impact de ces tests de diagnostics rapides sur la morbi-mortalité, l'exposition antibiotique ou l'émergence de résistance.

### 3.1.3 Débat sur le traitement documenté des Entérobactéries du groupe 3

Concernant l'antibiothérapie documentée des EB3, les études rapportent une efficacité comparable du céfépime aux carbapénèmes (55–57). Le CASFM recommande donc son utilisation, même pour les souches sauvages (donc sensibles aux C3G) pour d'une part épargner les carbapénèmes et d'autre part limiter l'émergence de céphalosporinase avec l'exposition au C3G (44). Dans notre étude, seul 18% des infections à EB3 avaient reçu un traitement documenté par céfépime, et autant un traitement par carbapénème, or seulement 4 souches de BLSE (sur 19 souches résistantes) ont été détectées qui auraient probablement justifiées le traitement par une carbapénème. Les recommandations de la CASFM n'ont donc pas été respectées.

L'utilisation du céfépime est, par ailleurs, controversée, une importante méta-analyse, datant de 2009, a montré une augmentation de la mortalité toute cause confondue pour des patients infectés à Gram négatif ou positif traités par céfépime comparée aux autres  $\beta$ -lactamines, les auteurs n'ont par ailleurs pas trouvé de causes exactes à ce résultat (58).

L'effet neurotoxique du céfépime est également connu chez les patients dont la clairance rénale est diminuée (59) ou en réanimation avec une modification de pharmacodynamie et pharmacocinétique, conduisant à des surdosages plasmatiques d'antibiotiques (60). De plus, une élévation de la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) a été observée lorsque le gène AmpC était dérégulé chez certaines espèces d'EB3, notamment *Enterobacter* spp., pouvant donc conduire à un échec thérapeutique (61).

Plus récemment, le débat se porte sur l'utilisation de la Pipéracilline associée au Tazobactam (inhibiteur de  $\beta$ -lactamase). Cette  $\beta$ -lactamine n'a pas été retenue par le CASFM pour les traitements des EB3 sauvage du fait d'un risque potentiel d'émergence de résistance sous traitement (37,38,62). Par ailleurs, plusieurs récentes études rétrospectives ont montré une absence de différence significative entre la pipéracilline + tazobactam et les carbapénèmes ou le céfépime sur la mortalité, sur le succès thérapeutique ou l'acquisition de résistance lors de bactériémie ou de pneumonie à *Enterobacter* spp. sauvage (63,64). Mais des études prospectives nécessiteraient de confirmer ces résultats.

La bithérapie avec un aminoside n'est pas recommandée par le CASFM du fait d'un manque de diffusion de l'antibiotique dans les tissus et conduirait à un échec thérapeutique notamment dans les foyers profonds avec pour conséquence une pression de sélection avec émergence de résistance (44). De plus, plusieurs études ne montrent pas de facteurs protecteurs sur l'émergence de résistance lors d'une association avec un aminoside (62,65). Par ailleurs, sur les souches sauvages, la présence d'une fluoroquinolone apparaît comme facteur protecteur de l'émergence de résistance de la céphalosporinase, notamment chez *Enterobacter* spp. (20,45,55,62). Plus récemment, une vaste méta-analyse a montré une réduction de la mortalité lorsqu'une fluoroquinolone était utilisée en traitement définitif. Il existerait, par ailleurs, un biais du fait du seul antibiotique administré per os, et donc peu

utilisée chez des patients sévères (56). Le CASFM suggère malgré tout une bithérapie avec celle-ci, mais des études randomisées prospectives seraient nécessaires pour le confirmer.

### **3.2 Conclusion et perspective**

Dans cette cohorte qui étudie les infections et les colonisations à EB3, la morbi-mortalité était importante, une mortalité globale de 31%, majorée à 36% en présence d'une infection. Nous avons observé une exposition aux antibiotiques élevée, notamment au C3G, favorisant probablement l'émergence de résistance chez *Enterobacter* spp. qui est significativement plus importante que les autres espèces du groupe d'EB3. La consommation des carbapénèmes était élevée dans notre population, notamment en présence d'infection. La justification du traitement par carbapénème était également inappropriée puisque la grande majorité des résistances était liée à l'hyperproduction de la céphalosporinase et non à la production d'une BLSE. Malgré le caractère rétrospectif, cette étude est la première étudiant spécifiquement les infections et les colonisations à EB3 en réanimation.

Le bon usage des antibiotiques ou « antibiotic stewardship » est l'objectif principal de ces dernières années afin de limiter l'émergence d'entérobactéries multi-résistantes qui est devenue un fléau dans le monde entier. En réanimation, retarder le traitement empirique afin d'obtenir une documentation bactériologique est devenue une priorité. Cette dernière fait l'objet de récentes études concernant les tests de diagnostics rapides de résistance pouvant être utiles sur le choix du traitement, notamment pour les entérobactéries. Il semblerait par ailleurs que l'utilisation de l'amoxicilline + acide clavulanique pourrait limiter l'émergence de résistance au céphalosporine comparée au C3G, mais cette hypothèse nécessiterait confirmation. Malgré les recommandations de la CASFM de 2019, le traitement documenté idéal des EB3 reste encore à définir.

#### 4. BIBLIOGRAPHIE GENERALE

1. Réseau Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques. Rapport annuel d'activité 2017. Edition 2018 <http://onerba.org/>
2. EARS-Net : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network reported to European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>
3. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E *et al.* International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA* 2009; **302**(21): 2323.
4. Lepape A, Machut A, Savey A, Comité de Réa-Raisin. Réseau national Réa-Raisin de surveillance des infections acquises en réanimation adulte : Méthodes et principaux résultats. *Médecine Intensive Réanimation* 2018; **27**(3): 197-203
5. De Waele JJ, Boelens J, Leroux-Roels I. Multidrug-resistant bacteria in ICU: fact or myth. *Curr Opin Anaesthesiology* 2020. [Epub ahead of print]
6. Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2013; **19**(3): 216-28.
7. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A *et al.* Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2013; **34**(1): 1-14.

8. Ruppé É, Woerther P-L, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care* 2015; **5**: 21.
9. Hyle EP, Bilker WB, Gasink LB, Lautenbach E. Impact of Different Methods for Describing the Extent of Prior Antibiotic Exposure on the Association Between Antibiotic Use and Antibiotic-Resistant Infection. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2007; **28**(6): 647-54.
10. Nijssen S, Fluit A, van de Vijver D, Top J *et al.* Effects of reducing beta-lactam antibiotic pressure on intestinal colonization of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *Intensive Care Medicine* 2010; **36**(3): 512-9.
11. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros M-F *et al.* Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *The Lancet Global Health* 2018; **6**(6): e619-e629.
12. Thiebaut ACM, Arlet G, Andremont A, Papy E *et al.* Variability of intestinal colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae and antibiotic use in intensive care units. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2012; **67**(6): 1525-36.
13. Thomson KS. Extended-Spectrum-Lactamase, AmpC, and Carbapenemase Issues. *Journal of Clinical Microbiology* 2010; **48**(4): 1019-25.
14. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009–2012. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2014; **43**(4): 328-34.

15. Barbier F, Pommier C, Essaïed W, Garrouste-Orgeas M *et al.* Colonization and infection with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2016; **71**(4): 1088-97.
16. Shorr AF. Review of studies of the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit: *Critical Care Medicine* 2009; **37**(4): 1463-9.
17. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R *et al.* Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum-  $\beta$ -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors, Molecular Epidemiology, and Clinical Outcome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006; **50**(2): 498-504.
18. Marra AR, Wey SB, Castelo A, Gales AC *et al.* Nosocomial bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae*: impact of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) production on clinical outcome in a hospital with high ESBL prevalence. *BMC Infectious Diseases* 2006; **6**: 24.
19. Bhavnani SM, Ambrose PG, Craig WA, Dudley MN *et al.* Outcomes evaluation of patients with ESBL and non-ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species as defined by CLSI reference methods: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2006; **54**(3): 231-6.
20. Poignant S, Guinard J, Guigon A, Bret L *et al.* Risk Factors and Outcomes for Intestinal Carriage of AmpC-Hyperproducing Enterobacteriaceae in Intensive Care Unit Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2016; **60**(3): 1883-7.

21. Razazi K, Derde LPG, Verachten M, Legrand P *et al.* Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Medicine* 2012; **38**(11): 1769-78.
22. Bassetti M, De Waele JJ, Eggimann P, Garnacho-Montero J *et al.* Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive Care Medicine* 2015; **41**(5): 776-95.
23. Detsis M, Karanika S, Mylonakis E. ICU Acquisition Rate, Risk Factors, and Clinical Significance of Digestive Tract Colonization With Extended-Spectrum Beta-Lactamase–Producing Enterobacteriaceae: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine* 2017; **45**(4): 705-14.
24. Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E *et al.* Emergence of Imipenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in Intestinal Flora of Intensive Care Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2013; **57**(3): 1488-95.
25. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *American Journal of Infection Control* 2007; **35**(10 Suppl 2): S65-164.
26. Razazi K, Mekontso Dessap A, Carreaux G, Jansen C *et al.* Frequency, associated factors and outcome of multi-drug-resistant intensive care unit-acquired pneumonia among patients colonized with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Annals of Intensive Care* 2017; **7**(1): 61.
27. Zahar J-R, Blot S, Nordmann P, Martischang R *et al.* Screening for intestinal carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in critically ill patients: expected benefits and evidence-based controversies. *Clinical Infectious Diseases* 2019; **68**(12): 2125-2130.

28. Morgan DJ, Diekema DJ, Sepkowitz K, Perencevich EN. Adverse outcomes associated with contact precautions: a review of the literature. *American Journal of Infection Control* 2009; **37**(2): 85-93.
29. Zahar JR, Garrouste-Orgeas M, Vesin A, Schwebel C *et al.* Impact of contact isolation for multidrug-resistant organisms on the occurrence of medical errors and adverse events. *Intensive Care Medicine* 2013; **39**(12):2153-60.
30. Zahar J-R, Poirel L, Dupont C, Fortineau N *et al.* About the usefulness of contact precautions for carriers of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *BMC Infectious Diseases* 2015; **15**: 512.
31. R-GNOSIS: Resistance in Gram-Negative Organisms: Studying Intervention Strategies. WP5-Patients isolation strategies for ESBL-E carriers in medical and surgical hospital wards. <http://www.r-gnosis.eu/page/main-findings-results.php>
32. Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination 2010. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapports>
33. Haut Conseil de la Santé Publique. Actualisation des recommandations relatives à la maîtrise de la diffusion des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe) 2019. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapports>
34. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine* 2017; **45**(3): 486-552.

35. Denny KJ, De Wale J, Laupland KB, Harris PNA et al. When not to start antibiotics: avoiding antibiotic overuse in the intensive care unit. *Clinical Microbiology and Infection* 2020; **26**(1): 35-40.
36. Kardaś-Słoma L, Lucet J-C, Perozziello A, Pelat C et al. Universal or targeted approach to prevent the transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in intensive care units: a cost-effectiveness analysis. *BMJ Open* 2017; **7**(11): e017402.
37. Jacoby GA. AmpC-lactamases. *Clinical Microbiology Reviews* 2009; **22**(1): 161-82.
38. Choi S-H, Lee JE, Park SJ, Choi S-H et al. Emergence of antibiotic resistance during therapy for infections caused by Enterobacteriaceae producing AmpC-lactamase: implications for antibiotic use. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2008; **52**(3): 995-1000.
39. Minami S, Yotsuji A, Inoue M, Mitsuhashi S. Induction of  $\beta$ -lactamase by various  $\beta$ -lactam antibiotics in *Enterobacter cloacae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1980; **18**(3): 382-5.
40. Kohlmann R, Bahr T, Gattermann SG. Species-specific mutation rates for AmpC derepression in Enterobacterales with chromosomally encoded inducible AmpC  $\beta$ -lactamase. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2018; **73**(6): 1530-1536.
41. Cosgrove SE, Kaye KS, Eliopoulos GM, Carmeli Y. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species. *Archives of internal medicine* 2002; **162**(2):185–190.

42. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D *et al.* Bloodstream infections caused by *Enterobacter* species: predictors of 30-day mortality rate and impact of broad-spectrum cephalosporin resistance on outcome. *Clinical Infectious Diseases* 2004; **39**(6): 812-8.
43. Blot SI, Vandewoude KH, Colardyn FA. Evaluation of outcome in critically ill patients with nosocomial *Enterobacter* bacteremia. *Chest* 2003; **123**(4): 1208-13.
44. CASFM/EUCAST 2019 version 2, 2019. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie / European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. <https://www.sfm-microbiologie.org/>
45. Kaye KS, Cosgrove S, Harris A, Eliopoulos GM *et al.* Risk factors for emergence of resistance to broad-spectrum cephalosporins among *Enterobacter* spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001; **45**(9): 2628-30.
46. François B, Cariou A, Clere-Jehl R, Dequin P-F *et al.* Prevention of early ventilator-associated pneumonia after cardiac arrest. *New England Journal of Medicine* 2019; **381**(19): 1831-42.
47. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; **171**(4): 388-416.
48. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, Ohl CA *et al.* Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2006; **130**(3): 787-93.

49. De Bus L, Saerens L, Gadeyne B, Boelens J *et al.* Development of antibiotic treatment algorithms based on local ecology and respiratory surveillance cultures to restrict the use of broad-spectrum antimicrobial drugs in the treatment of hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit: a retrospective analysis. *Critical Care* 2014; **18**(4): R152.
50. Renvoise A, Decre D, Amarsy-Guerle R, Huang T-D *et al.* Evaluation of the Lacta Test, a rapid test detecting resistance to third-generation cephalosporins in clinical strains of Enterobacteriaceae. *Journal of Clinical Microbiology* 2013; **51**(12): 4012-7.
51. Gallah S, Decre D, Genel N, Arlet G. The  $\beta$ -Lacta Test for direct detection of extended-spectrum-lactamase-producing Enterobacteriaceae in urine. *Journal of Clinical Microbiology* 2014; **52**(10): 3792-4.
52. Hasso M, Porter V, Simor AE. Evaluation of the  $\beta$ -Lacta Test for detection of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing organisms directly from positive blood cultures by use of smudge plates. *Journal of Clinical Microbiology* 2017; **55**(12):3560-2.
53. Gallah S, Benzerara Y, Tankovic J, Woerther P-L *et al.*  $\beta$ -Lacta test performance for detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative bacilli directly on bronchial aspirates samples: a validation study. *Clinical Microbiology and Infection* 2018; **24**(4): 402-8.
54. Garnier M, Rozencwajg S, Pham T, Vimont S *et al.* Evaluation of early antimicrobial therapy adaptation guided by the  $\beta$ -Lacta<sup>®</sup> test: a case-control study. *Critical Care* 2017; **21**(1): 161.
55. Siedner MJ, Galar A, Guzman-Suarez BB, Kubiak DW *et al.* Cefepime vs other antibacterial agents for the treatment of *Enterobacter* species bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2014; **58**(11): 1554-63.

56. Harris PNA, Wei JY, Shen AW, Abdile AA *et al.* Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bloodstream infections caused by *Enterobacter*, *Citrobacter* or *Serratia* species: a systematic review with meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2016; **71**(2): 296-306.
57. Tamma PD, Girdwood SCT, Gopaul R, Tekle T *et al.* The use of cefepime for treating ampc  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clinical Infectious Diseases* 2013; **57**(6): 781-8.
58. Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N *et al.* Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009 **7**(5):338-48
59. Barbhaiya RH, Knupp CA, Forgue ST, Matzke GR *et al.* Pharmacokinetics of cefepime in subjects with renal insufficiency. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1990; **48**(3): 268-76.
60. Chapuis TM, Giannoni E, Majcherczyk PA, Chioléro R, *et al.* Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. *Critical Care* 2010; **14**(2): R51.
61. Kohlmann R, Bähr T, Gatermann SG. Effect of AmpC derepression on cefepime MIC in Enterobacterales with chromosomally encoded inducible AmpC  $\beta$ -lactamase. *Clinical Microbiology and Infection* 2019; **25**(9): 1158.e1-1158.e4.
62. Schwaber MJ, Graham CS, Sands BE, Gold HS *et al.* Treatment with a broad-spectrum cephalosporin versus piperacillin-tazobactam and the risk for isolation of broad-spectrum cephalosporin-resistant *Enterobacter* species. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2003; **47**(6): 1882-6.

63. Cheng L, Nelson BC, Mehta M, Seval N et al. Piperacillin-tazobactam versus other antibacterial agents for treatment of bloodstream infections due to AmpC  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2017; **61**(6): e00276-17.
64. Holsen MR, Wardlow LC, Bazan JA, Fussner LA *et al.* Clinical outcomes following treatment of *Enterobacter* species pneumonia with piperacillin/tazobactam compared to cefepime or ertapenem. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2019; **54**(6): 824-828
65. Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, Chrysanthopoulou S *et al.* Effect of aminoglycoside and  $\beta$ -lactam combination therapy versus  $\beta$ -Lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clinical Infectious Diseases* 2005; **41**(2): 149-58.

VU

**NANCY, le 02 mars 2020**

**Le Président de Thèse**

**NANCY, le 03 mars 2020**

**Le Doyen de la Faculté de Médecine**

**Professeur Marie-Reine LOSSER**

**Professeur Marc BRAUN**

**AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 11092**

**NANCY, le 05 mars 2020**

**LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,**

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

---

## RESUME

**Introduction :** Il y a un manque de données sur les entérobactéries du groupe 3 (EB3) et leurs conséquences sur les patients de réanimation. Cette étude évalue donc l'impact des infections et des colonisations à EB3 sur la mortalité à l'hôpital, la durée de séjour en réanimation (DSR) et à l'hôpital (DSH) et l'exposition aux antibiotiques à large spectre. Nous allons également nous concentrer sur le sous-type *Enterobacter* dont l'émergence de résistance (production de Béta-lactamase à spectre étendue (BLSE) ou dérégulation de AmpC) serait à priori plus importante que les autres espèces du groupe 3.

**Matériels et méthodes :** Cette étude rétrospective, observationnelle a été conduite au sein de 5 services de réanimation française. Tout patient adulte ayant présenté une infection et/ou une colonisation à EB3 avec une DSR > 24h a été sélectionné du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2016.

**Résultats :** Parmi les 179 patients inclus, 97 (54%) étaient infectés, 68 (38%) étaient colonisés et 14 (8%) étaient infectés et colonisés. La mortalité globale de la population était de 31% (36% pour le groupe infecté et 21% pour le groupe colonisé, P=0,20). La DSR était plus élevée pour le groupe infecté que pour le groupe colonisé (respectivement médiane [Q1-Q3] 16 jours [8 ; 29] vs. 10 jours [5 ; 20], P<0.01). Une carbapénème était utilisée dans 18% des cas comme traitement documenté. Le sous-type *Enterobacter* spp. montrait une émergence de résistance plus importante que les autres espèces du groupe dans le groupe infecté (respectivement, AmpC : 24% vs 11%, BLSE 10% vs 0%,P=0.01) ainsi que dans le groupe colonisé (respectivement BLSE 41% vs 7%, P<0.01).

**Conclusion :** Les infections à EB3 semblent affecter la mortalité à l'hôpital et les durées de séjour, et ce d'autant plus qu'une colonisation est associée. Au sein des espèces du groupe 3, une émergence de résistance plus importante est observée chez *Enterobacter* spp.

---

**TITRE EN ANGLAIS : Infection and colonization of the AmpC-producing Enterobacteriaceae in the intensive care unit: an observational study**

---

**MOTS-CLES :** Intensive care unit, ESBL, AmpC-producing Enterobacteriaceae, Infection, colonization

---

**THESE :** ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION, ANNEE 2020

---

### INTITULE ET ADRESSE:

UNIVERSITE DE LORRAINE  
Faculté de médecine de Nancy  
9 avenue de la Forêt de Haye,  
54500, VANDOEUVRE-LES-NANCY

---