

De la colonisation à l'infection par des bactéries multirésistantes aux antibiotiques : identification et maîtrise du risque chez les patients hospitalisés en réanimation*

From Colonisation to Infection by Multi-Antibiotic Resistant Bacteria: Identifying and Managing the Risk in Patients Admitted to the Intensive Care Unit*

C. Legeay · C. Bourigault · A.-T. Kouatchet · D. Lepelletier · J.-R. Zahar

Reçu le 16 novembre 2014 ; accepté le 4 décembre 2014
© SRLF et Lavoisier SAS 2014

Résumé La prise en charge d'infections secondaires à des bactéries multi- ou hautement résistantes aux antibiotiques chez les patients de réanimation est un challenge permanent pour les réanimateurs et représente un problème de santé publique. La colonisation par ces bactéries d'origine exogène ou endogène constitue une étape préalable à la survenue d'infections chez des patients souvent immunodéprimés et bénéficiant de procédures invasives. La survenue d'une infection est dépendante de la relation hôte-pathogène chez chaque individu et est favorisée par le niveau d'abondance relative des bactéries multirésistantes suite à une modification du microbiote intestinal. Les stratégies de prévention des infections associées aux soins en réanimation doivent intégrer parallèlement la maîtrise de la pression de colonisation en réduisant la transmission croisée par l'application des précautions standard et la maîtrise de la pression de sélection par des prescriptions raisonnées et réduites d'antibiotiques. Les techniques de décolonisation peuvent constituer une approche préventive complémentaire intéressante pour les patients de réanimation. Elles doivent être

envisagées dans le cadre d'une politique globale associée aux deux mesures précédemment citées.

Mots clés Colonisation · Infection nosocomiale · Antibiothérapie · Dominance bactérienne · Microbiote intestinal

Abstract The treatment of infections related to multidrug resistant bacteria is a major issue in the intensive care unit. Colonization due to endogenous or exogenous bacteria represents a first step before infection in critically ill patients, in whom immunosuppression and invasive devices are common. The occurrence of infection depends on the relationship between host and bacteria, and is favored by the quantity of multidrug resistant pathogens after a modification of the gut microbiota. Strategies for the prevention of healthcare-associated infections should include the reduction of colonization pressure, by measures aiming at reducing cross-transmission of multidrug resistant bacteria, and the reduction of selection pressure by reducing antimicrobial treatment. Decolonization may be an interesting complementary method for critically ill patients, and should be used as a part of a global approach including the above-cited strategies.

Keywords Colonization · Multidrug resistant bacteria · Infection · Intensive care

Introduction

La survenue d'une infection est un phénomène complexe qui met en jeu deux acteurs principaux qui sont l'agent pathogène et l'hôte. L'infection peut être d'origine exogène (c'est-à-dire l'agent pathogène est un agent saprophyte absent du

C. Legeay · J.-R. Zahar (✉)
Unité de prévention et de lutte contre les infections nosocomiales,
CHU d'Angers-université d'Angers, 4, rue Larrey,
F-49000 Angers, France
e-mail : jeanralph.zahar@chu-angers.fr

C. Bourigault · D. Lepelletier
Unité de gestion du risque infectieux, CHU de Nantes,
université de Nantes, F-44000 Nantes, France

A.-T. Kouatchet
Service de réanimation médicale et médecine hyperbare,
CHU d'Angers, Université d'Angers, F-49000 Angers, France

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2015 dans la session : *Infections nosocomiales : les flores au centre du problème.*

microbiote humain) ou plus fréquemment d'origine endogène (c'est-à-dire l'agent pathogène est commensal). Sa genèse dépend de plusieurs facteurs comme la nécessité d'une colonisation préalable (quand l'infection est d'origine exogène), la présence de facteurs liés à l'agent pathogène (c'est-à-dire présence de facteurs de virulence ou d'adhérence) et des circonstances liées à l'hôte lui-même telles qu'une immunodépression transitoire ou constitutionnelle [1].

L'exposition à un agent pathogène microbien exogène n'est pas synonyme de colonisation ou d'infection. Cette exposition peut être humaine, environnementale ou encore animale. La colonisation puis l'infection par un pathogène exogène n'est donc pas systématique. La plupart des infections sont en effet d'origine endogène. Par exemple, la survenue de candidémie est essentiellement d'origine endogène et fait suite à de nombreux facteurs liés à l'hôte ou aux thérapeutiques engagées [2]. Dans le cas des bactéries multirésistantes aux antibiotiques commensales (c'est-à-dire entérobactéries sécrétrices de bêtalactamase à spectre élargi [EBLSE] ou entérobactéries productrices de carbapénèmes [EPC]), une première étape d'acquisition et de colonisation, communautaire ou liée aux soins, précède toujours l'infection. Cette colonisation peut faire suite à une transmission manuportée ou à une acquisition alimentaire.

Si la majeure partie des infections est d'origine endogène, nous confondons souvent en pratique courante l'origine de la colonisation et de l'infection. Ainsi, un certain nombre de patients de réanimation s'infectent en cours d'hospitalisation par des bactéries commensales isolées de leur propre microbiote (sans exposition préalable) mais peuvent également avoir été préalablement exposés puis colonisés à partir d'un réservoir exogène.

La survenue d'une infection liée à un agent pathogène commensal nécessite donc de multiples conditions que nous pouvons résumer en trois points :

- l'altération des barrières de défense naturelles muqueuses ou cutanées ;
- l'immunodépression induite par les traitements ;
- l'immunodépression sous-jacente liée à la pathologie de l'hôte.

Par contre, pour les agents pathogènes d'origine exogène, la colonisation est une étape préalable indispensable résultant d'une exposition. Le succès de cette étape dépend de plusieurs facteurs liés à l'agent pathogène lui-même (facteurs de virulence ou d'adhésion), à la présence chez l'hôte de la niche écologique et pour certains agents pathogènes de modification de la niche écologique liée aux traitements en cours [1]. Il est important de souligner que nombreux agents pathogènes rencontrés dans la pratique clinique courante (c'est-à-dire *Staphylococcus à coagulase négative*) sont responsables d'infection dans un contexte d'immunodépression.

Dans cet article, nous aborderons la problématique de la colonisation et des infections liées aux bactéries multirésistantes commensales ou saprophytes en réanimation.

Rôle de la colonisation

En réanimation, les patients sont exposés à de nombreux réservoirs potentiels à l'origine des bactéries responsables d'infections associées aux soins. Le réservoir le plus important reste celui des patients eux-mêmes (c'est-à-dire flore digestive, cutanée, oropharyngée, etc.). Cependant, d'autres réservoirs exogènes peuvent jouer un rôle important dans l'acquisition de micro-organismes, tels que la flore des professionnels de santé, celle des patients voisins [3] ou de l'environnement hospitalier (surfaces, eau, air, matériels) [4].

Pour les bactéries d'origine endogène, de nombreux travaux ont mis en évidence l'importance de la colonisation au niveau de sites anatomiques habituellement indemnes de portage dans la survenue de l'infection et ont identifié les facteurs de risque associés à la survenue d'une infection en particulier à *Staphylococcus aureus* (SA).

Seuls 30 à 40 % de la population sont porteurs permanents de SA [5]. Ce pourcentage de patients colonisés a rendu possible les études relatives à la dynamique de colonisation et d'infection. L'association entre la colonisation nasale à SA et l'infection secondaire a été rapportée pour la première fois en 1931 [6]. Depuis, de nombreuses études ont confirmé le lien entre colonisation préalable et infection secondaire. Dans une étude prospective de cohorte incluant 14 000 patients non chirurgicaux, Wertheim et al. [7] ont montré que le risque de bactériémies nosocomiales à SA était multiplié par 3 chez les patients porteurs de SA au niveau nasal. L'analyse moléculaire comparative de souches de SA affirmait une origine endogène dans 80 % des cas. Il en est de même pour les infections à SA postopératoires chez les patients hémodialysés chroniques ou les patients transplantés hépatiques. Différentes études ont suggéré que le risque d'infection postopératoire à SA était significativement augmenté en cas de colonisation préalable [8]. Dans un travail princeps effectué en réanimation et incluant des patients présentant une bactériémie nosocomiale à SA, Pujol et al. mettaient en évidence que la porte d'entrée la plus fréquente était l'infection liée au cathéter et que la colonisation préalable multipliait par 12 le risque de bactériémie nosocomiale [9].

Si la colonisation préalable à SA semble significativement associée au risque d'infection secondaire, certains auteurs ont suggéré que le risque n'était pas lié uniquement à la colonisation, mais surtout à la densité de colonisation. Une étude analysant des patients de chirurgie orthopédique prothétique a montré en analyse multivariée une augmentation significative du risque d'infection secondaire associée au « haut niveau » de colonisation nasale [10].

Plus récemment, dans un travail rétrospectif incluant 1 140 patients porteurs de SA, la survenue d'infection secondaire invasive était significativement associée en analyse multivariée à la densité de colonisation [11]. Dans cette étude, la prévalence des bactériémies à SA était respectivement de 2,0, 2,6 et 5,3 % chez les patients présentant respectivement un faible inoculum, un inoculum intermédiaire et un inoculum élevé. Les mêmes résultats étaient observés pour les infections urinaires.

Pour d'autres bactéries commensales naturelles et universelles du tube digestif (entérobactéries et entérocoques par exemple), la relation entre colonisation et infection secondaire est plus difficile à démontrer. Il est important toutefois de souligner que le microbiote intestinal d'un sujet donné lui est spécifique. Ainsi, l'ingestion ou l'acquisition d'une bactérie exogène (c'est-à-dire qui est étrangère au microbiote personnel) est en général transitoire, le microbiote intestinal d'un hôte donné ayant tendance à revenir à sa composition d'origine. Les bactéries acquises ou ingérées, en l'absence d'antibiotiques ou de substances à activité antibiotique, sont en transit et donc rapidement éliminées par les excréta [12]. Quelques études récentes ont permis d'aborder la dynamique de colonisation et d'infection à EBLSE. Dans un modèle animal de souris, Hoyen et al. [13] soulignaient l'importance d'un traitement à visée antianaérobie dans l'acquisition d'une souche de *Klebsiella pneumoniae* (Kp) sécrétrice de BLSE. De plus, la même équipe [14] confirmait l'importance des traitements antianaérobies dans l'acquisition et la multiplication d'une souche de Kp productrice de carbapénémase. Ces deux travaux soulignaient le rôle de « résistance à la colonisation » des bactéries anaérobies du tube digestif. Il en est de même pour les entérocoques résistants à la vancomycine. En effet, les études animales effectuées mettaient en évidence le rôle des traitements antibiotiques à activité antianaérobie dans l'acquisition et la promotion des entérocoques résistants à la vancomycine [15].

Les études cliniques effectuées confirment le rôle de l'antibiothérapie préalable dans l'acquisition des bactéries multirésistantes, telles que les entérocoques résistants à la vancomycine [16,17], les EBLSE [18] ou encore les EPC [19].

De même, l'antibiothérapie semble avoir un rôle majeur dans l'acquisition et le maintien d'espèces saprophytes comme *Pseudomonas aeruginosa* [20,21] dans le microbiote intestinal. Dans une étude prospective effectuée à l'hôpital Bichat-Claude-Bernard, les auteurs mettaient en évidence un taux d'acquisition de *P. aeruginosa* de 26 % pendant le séjour en réanimation [22]. Dans ce travail, les facteurs de risque liés à l'acquisition en analyse univariée étaient multiples dont la prescription préalable d'antibiotiques sans activité anti-*P. aeruginosa*. Plus récemment, dans un travail prospectif de cohorte, Boyer et al. [23] soulignaient le rôle de l'antibiothérapie dans l'acquisition de *P. aeruginosa*. Parmi les 126 patients inclus dans cette étude, 20 (16 %) avaient acquis

pendant leur hospitalisation une souche de *P. aeruginosa*. En analyse multivariée, une antibiothérapie de plus de trois jours et la présence au sein de l'unité d'au moins un patient colonisé à *P. aeruginosa* étaient les deux facteurs indépendants associés à l'acquisition.

Au regard des études concernant les EBLSE, il semblerait que l'infection soit un épisode rare comparativement à la colonisation. Ainsi, quelques études ont essayé de mettre en évidence, parmi les patients colonisés, le pourcentage d'entre eux qui se sont infectés secondairement avec leur souche de colonisation. Globalement et à partir des études effectuées chez les porteurs d'EBLSE, 10–15 % des patients porteurs s'infectent secondairement. Toutefois, ce chiffre est variable en fonction de la durée de l'étude et des caractéristiques de la population étudiée. Dans un travail effectué entre 2000 et 2007, Reddy et al., à partir de 17 872 patients écouvillonnés, mettaient en évidence un taux de 8,5 % de bactériémies secondaires [24]. De même, Goulenok et al. [25], dans un travail rétrospectif incluant 509 patients colonisés à *Escherichia coli* BLSE, mettaient en évidence que seuls 8 % des patients s'infectaient pendant leur hospitalisation. Plus récemment, Borer et al. [26], à partir des données de leur épidémie de *Klebsiella pneumoniae* (KPC), mettaient en évidence un taux de 9 % d'infection secondaire. Toutes ces données permettent d'identifier l'importance du problème, mais doivent être relativisées au regard des études publiées à ce jour. En effet, il s'agit pour la plupart d'entre elles d'études rétrospectives pour lesquelles les patients ont été suivis pendant une durée généralement courte. Ces études ne prennent pas en compte les infections survenant à distance de l'hospitalisation. De plus, la majeure partie de ces études s'est limitée au suivi d'un seul type d'infection (généralement les bactériémies). De ce fait, la prévalence des infections secondaires serait sous-estimée. Enfin, aucune des études citées n'a évalué la prévalence des infections secondaires dans une population à risque comme les patients de réanimation ou les patients immunodéprimés. Dans une revue récente de la littérature s'intéressant aux infections à entérobactéries sécrétrices de carbapénémases chez les patients transplantés d'organe ou de moelle, les auteurs soulignaient une fréquence d'infection secondaire de l'ordre de 3 à 10 % [27].

Peu d'études effectuées en réanimation se sont intéressées au rôle de la colonisation préalable dans la survenue de l'infection. Dans l'étude prospective de Razazi et al. [28] incluant tous les patients admis dans une unité de réanimation sur une période de huit mois, les auteurs soulignaient une prévalence d'infection à EBLSE de 7 % chez les patients porteurs à l'admission et ayant une durée de séjour supérieure à 48 heures. De même, dans ce travail, les auteurs mettaient en évidence, parmi l'ensemble des premiers épisodes infectieux, un taux d'infection de 10 % chez les porteurs séjournant plus de 72 heures. Ce taux atteignait 50 % en cas de survenue d'un

second épisode. Dans ce travail, le délai médian de survenue de l'infection était de dix jours.

Dans une étude observationnelle prospective (hors réanimation) effectuée en Espagne, dont l'objectif était de mettre en évidence le rôle du portage d'*E. coli* BLSE chez les patients neutropéniques présentant une infection à EBLSE, les auteurs soulignaient l'absence d'association entre le portage et l'infection secondaire [29]. Parmi les 217 patients analysés, 29 % étaient porteurs d'*E. coli* BLSE, et la prévalence des bactériémies à *E. coli* BLSE était équivalente chez les patients connus antérieurement porteurs (1,5 %) et chez les patients non porteurs (1,0 %). Toutefois, dans une étude plus récente effectuée en France chez des patients transplantés hépatiques, les auteurs suggéraient une augmentation du risque de bactériémie chez les patients porteurs d'entérobactéries BLSE [30]. Dans ce travail effectué sur une durée de dix ans, les auteurs mettaient en évidence, en analyse multivariée, une augmentation du risque (OR = 18,4 ; IC 95 % : [7,1–47,5] ; $p < 0,0001$) en cas de portage préalable.

En conclusion, la colonisation semble être l'étape première précédant la survenue d'une infection secondaire. Les porteurs permanents de SA au niveau nasal présentent un risque significativement augmenté d'infection à SA. Pour les bactéries commensales résistantes du tube digestif ou pour les bactéries saprophytes, une modification ou altération du microbiote intestinal semble nécessaire pour passer de la colonisation à l'infection.

Théorie de la dominance

Comme nous l'avons souligné précédemment, la survenue d'un syndrome infectieux dépend de plusieurs facteurs liés à la bactérie (facteurs de virulence) et à l'hôte (immunodépression). Toutefois, en cas d'infection associée aux soins et notamment en réanimation, la survenue de l'infection est liée à la rencontre d'un agent pathogène et d'une rupture des barrières de protection naturelles. Dans cette situation précise, il semblerait que la présence de facteurs de virulence ou l'immunodépression sous-jacente de l'hôte ne soient pas des conditions indispensables.

Si l'infection est un événement rare, nombreux sont les facteurs de risque identifiés dans la littérature. En effet, et quel que soit l'agent pathogène étudié, les études cliniques suggèrent que la survenue d'une infection succède à la prescription antibiotique et la présence d'une procédure invasive chez les patients colonisés. Dans une étude cas-témoins comparant les patients porteurs d'*E. coli* BLSE puis infectés aux patients porteurs et non infectés, Goulenok et al. [25] mettaient en évidence deux facteurs associés à la survenue d'infections secondaires : la prescription de bêta-lactamine associée aux inhibiteurs de bêta-lactamase et la présence d'une sonde urinaire. De même, Rodríguez-Baño et al. [31] dans

une autre étude cas-témoins mettaient en évidence la prescription préalable d'antibiotique (céphalosporines) et la transplantation comme facteurs associés à la survenue d'une bactériémie. D'autres auteurs mettaient en évidence la prescription préalable d'antibiotique (céphalosporines, fluoroquinolones) comme facteur essentiel associé au risque secondaire d'infection à EBLSE [32].

Dans le contexte d'épidémie actuelle à EPC, certains auteurs ont cherché à mettre en évidence des facteurs associés au risque d'infection secondaire chez les patients connus porteurs. Dans une étude cas-témoins effectuée en Israël, les auteurs [33] mettaient en évidence cinq facteurs de risque associés aux infections à EPC : l'hospitalisation en réanimation, la présence d'une voie veineuse centrale, le diabète, la prescription préalable d'antibiotique et la prescription de fluoroquinolones. Dans une autre étude cas-témoins incluant 464 patients colonisés à Kp résistant aux carbapénèmes, les auteurs identifiaient le rôle de l'antibiothérapie et notamment des pénicillines ayant une activité anti-*Pseudomonas* dans la survenue des infections secondaires [26].

Dans un travail prospectif récemment effectué chez des patientes porteuses d'*E. coli* BLSE, Ruppé et al. [34] mettaient en évidence le rôle de l'abondance relative (nombre d'*E. coli* EBLSE parmi les *E. coli* totaux) dans la survenue d'infection secondaire à *E. coli* EBLSE. Ainsi, en comparant un groupe de patientes porteuses d'*E. coli* BLSE avec une infection urinaire à *E. coli* BLSE à un groupe de patientes colonisées à *E. coli* BLSE sans infection urinaire, les auteurs mettaient en évidence une abondance relative moyenne significativement augmentée ($\times 18$) chez les patientes avec infection urinaire à EBLSE. Des études récentes avaient mis en évidence le rôle de la protection médiée par le microbiote intestinal contre la colonisation par des bactéries pathogènes et les conséquences de la déplétion induite par les antibiotiques responsables d'une augmentation du risque de colonisation par des bactéries hautement résistantes [35,36]. Plus récemment, dans un travail effectué dans un modèle murin, les auteurs mettaient en évidence le rôle de l'altération de la diversité du microbiote dans la survenue secondaire d'une bactériémie [37]. Dans ce modèle, l'administration d'un antibiotique entraînait la modification du microbiote réduisant le nombre total de bactéries entraînant une prédominance microbienne avec diminution des bactéries appartenant au phylum des *Bacteroidetes* et des lactobacilles et l'augmentation des bactéries appartenant au groupe des *Clostridium*, des *Enterococcus* et de la famille des Entérobactéries [36]. Cette augmentation des bactéries appartenant au groupe des *Enterococcus* précédait et était corrélée en clinique à la survenue secondaire d'une bactériémie [38].

Ainsi, l'ensemble des études humaines et animales permet d'évoquer l'hypothèse du rôle de l'antibiothérapie non seulement dans la colonisation par des bactéries résistantes, mais aussi dans la survenue de l'infection secondaire.

L'antibiothérapie étant responsable d'un « déséquilibre » microbien à l'échelon du microbiote favorise dans un premier temps l'acquisition des bactéries résistantes, puis dans un second temps la dominance bactérienne responsable plus tardivement d'une infection. Dans ce contexte, deux questions se posent aux réanimateurs quant à la possibilité de prévenir ce phénomène et la possibilité de le prendre en compte dans les choix antibiotiques lors d'un épisode infectieux.

Comment éviter le passage de la colonisation vers l'infection ?

La première étape concerne la maîtrise de la colonisation. Elle passe dans un premier temps par la maîtrise de la transmission croisée principalement manuportée (pression de colonisation) et la maîtrise de la prescription antibiotique (pression de sélection). Tous les antibiotiques ont des conséquences écologiques. Toutefois, au regard des données de la littérature, nous pourrions définir les risques en fonction de deux caractéristiques majeures : la capacité de diffusion dans le tube digestif et l'activité antiaérobie modifiant la flore dominante (effet barrière) [39]. Ces deux caractéristiques semblent être les plus importantes dans la définition des classes à risque. Ainsi, au sein d'une même classe antibiotique, deux molécules dont la diffusion dans le tube digestif serait différente n'auraient pas les mêmes conséquences écologiques [40].

Dans ce contexte, la maîtrise de la transmission croisée permettrait d'éviter une acquisition nouvelle de bactéries, mais en aucun cas une diminution du risque lié aux bactéries d'origine endogène. Seules la maîtrise de l'antibiothérapie et la réduction des durées de procédures permettraient de réduire le risque de « dominance » bactérienne chez un patient antérieurement colonisé. Il est évident et important de rappeler que les deux prérequis pour la maîtrise de la diffusion de la résistance bactérienne sont et resteront l'amélioration de l'observance des précautions standard, en particulier de l'hygiène des mains avec pour objectif à atteindre 80 % d'observance [41] et la maîtrise de la prescription antibiotique avec pour objectif principal une réduction globale et individuelle des volumes de prescription.

Dans la situation épidémiologique actuelle caractérisée par la diffusion de la résistance en milieu communautaire et hospitalier, maîtriser le risque d'infection secondaire chez un patient hospitalisé en réanimation et antérieurement colonisé reste un défi majeur. Cela nécessite la mise en place de politique globale de maîtrise du risque dont l'objectif serait de diminuer la colonisation bactérienne individuelle (pression de sélection) et collective (pression de colonisation) et la dominance microbienne au niveau des différents microbiotes des individus.

Si la politique de décolonisation universelle reste discutée en réanimation, de nombreux travaux soulignent l'intérêt des techniques de décolonisation dans la réduction du risque infectieux secondaire. Ainsi, dans un travail prospectif multicentrique randomisé en cluster [42] évaluant l'intérêt de la toilette quotidienne à la chlorhexidine en réanimation et unité de transplantation, les auteurs mettaient en évidence, sur une cohorte de 7 727 patients inclus, une réduction globale significative de l'acquisition de bactéries multirésistantes et des bactériémies acquises. Les résultats de ces travaux ont été secondairement confirmés dans d'autres populations [43].

De par la physiopathologie des infections à SA, de nombreux auteurs ont évalué l'intérêt de la décolonisation nasale par la mupirocine dans l'objectif de réduire le taux d'infection secondaire à SA chez les patients porteurs. Dans une méta-analyse regroupant neuf essais randomisés contrôlés analysant 3 396 patients [44], les auteurs suggéraient une réduction significative du risque d'infection secondaire à SA en cas de décolonisation par la mupirocine. Toutefois, aucune étude incluse dans ce travail n'était effectuée en réanimation. Dans une étude a posteriori effectuée en réanimation, Camus et al., à partir des résultats d'une étude multicentrique randomisée double insu comparant chez des patients intubés/ventilés deux protocoles de décontamination (polymyxine-tobramycine, mupirocine-chlorhexidine) à un groupe placebo, mettaient en évidence une réduction de l'incidence des infections à SA résistant à la méticilline, comparativement aux deux autres bras de l'étude [45]. Enfin, de nombreux travaux internationaux étudiant l'intérêt de la décontamination digestive sélective (DDS) ont mis en évidence une réduction du risque d'infections nosocomiales dans le groupe des patients recevant une DDS [46,47].

Récemment, deux études randomisées double insu se sont intéressées au rôle de la DDS dans la négativation du portage digestif d'EBLSE et d'EPC. Le premier travail évaluant l'intérêt de la néomycine et colimycine (\pm nitrofurantoïne si prélèvement urinaire positif) chez les patients porteurs d'EBLSE [48] ne mettait pas en évidence de différence significative à j28 entre le groupe traité et le groupe placebo, malgré une différence significative obtenue à j+6 du traitement. Dans la seconde étude, les auteurs ont évalué la gentamicine et la polymyxine chez 40 patients porteurs d'EPC [49]. Ils mettaient en évidence une différence significative à j15 entre les deux groupes (traités 16,1 % de portage vs 61,1 % de portage dans le groupe placebo). Cette différence, même si elle n'était pas significative, persistait à j45 (33 vs 58 %).

L'intérêt d'une politique systématique de décolonisation/décontamination a été récemment mis en exergue par Camus et al. [50]. Il s'agissait d'une étude quasi expérimentale de type avant/après sur une durée d'un an, effectuée en réanimation médicale polyvalente. Les auteurs ont mis en évidence une réduction significative des infections associées aux soins, notamment des pneumonies acquises sous ventilation

mécanique et des bactériémies liées aux cathéters pendant la période d'utilisation d'une politique de décontamination globale incluant l'utilisation chez les patients ventilés d'une association d'une DDS par polymyxine-tobramycine-amphotéricine B et d'une décolonisation nasale par mupirocine associée à une toilette corporelle à la chlorhexidine.

Conclusion

La colonisation représente l'étape première avant la survenue d'une infection secondaire par un même micro-organisme. Cette étape d'apparition de la colonisation par des bactéries multi- ou hautement résistantes aux antibiotiques peut survenir tout au long de la prise en charge d'un patient, aussi bien en milieu communautaire qu'hospitalier. La maîtrise du risque passe prioritairement par :

- une réelle politique d'amélioration de l'observance des précautions standard permettant la maîtrise du risque de transmission croisée de la résistance bactérienne ;
- une maîtrise complète de la prescription et de la réévaluation à 72 heures des antibiotiques permettant d'éviter, d'une part, la sélection ou l'émergence de bactéries multi- ou hautement résistantes aux antibiotiques chez les patients non porteurs et, d'autre part, la dominance bactérienne probablement à l'origine des infections secondaires chez les patients déjà colonisés par ces bactéries résistantes.

Devant une telle situation épidémiologique et au regard des risques et des données de la littérature, il paraît indispensable de revisiter les concepts de la décontamination/décolonisation qui pourraient permettre de maîtriser certains risques de colonisation/infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques chez les patients hospitalisés en réanimation.

Liens d'intérêts C. Legeay, C. Bourigault, A.-T. Kouatchet et D. Lepelletier déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt. J.-R. Zahar déclare avoir été invité à l'ECCMID par les laboratoires Pfizer.

Références

1. Pirofski LA, Casadevall A (2002) The meaning of microbial exposure, infection, colonisation, and disease in clinical practice. *Lancet Infect Dis* 2:628–35
2. Arendrup MC (2010) Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 16:445–52
3. Bloemendaal AL, Fluit AC, Jansen WM, et al (2009) Acquisition and cross-transmission of *Staphylococcus aureus* in European intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30:117–24
4. Venier AG, Leroyer C, Slekovec C, et al (2014) Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in intensive care units: a prospective multicentre study. *J Hosp Infect* 88:103–8
5. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, et al (2005) The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 5:751–62
6. Solberg CO (1965) A study of carriers of *Staphylococcus aureus* with special regard to quantitative bacterial estimations. *Acta Med Scand Suppl* 436:1–96
7. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, et al (2004) Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet* 364:703–5
8. Levy PY, Ollivier M, Drancourt M, et al (2013) Relation between nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and surgical site infection in orthopaedic surgery: the role of nasal contamination. A systematic literature review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res* 99:645–51
9. Pujol M, Peña C, Pallares R, et al (1996) Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am J Med* 100:509–16
10. Kalmeijer MD, van Nieuwland-Bollen E, Bogaers-Hofman D, de Baere GA (2000) Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is a major risk factor for surgical-site infections in orthopedic surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21:319–23
11. Datta R, Shah A, Huang SS, et al (2014) High nasal burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* increases risk of invasive disease. *J Clin Microbiol* 52:312–4
12. Vollaard EJ, Clasener HA (1994) Colonization resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 38:409–14
13. Huyen CK, Pultz NJ, Paterson DL, et al (2003) Effect of parenteral antibiotic administration on establishment of intestinal colonization in mice by *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 47:3610–2
14. Perez F, Pultz MJ, Endimiani A, et al (2011) Effect of antibiotic treatment on establishment and elimination of intestinal colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 55:2585–9
15. Pultz NJ, Stiefel U, Subramanian S, et al (2005) Mechanisms by which anaerobic microbiota inhibit the establishment in mice of intestinal colonization by vancomycin-resistant *Enterococcus*. *J Infect Dis* 191:949–56
16. Bhalla A, Pultz NJ, Ray AJ, et al (2003) Antianaerobic antibiotic therapy promotes overgrowth of antibiotic-resistant, Gram-negative bacilli and vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24:644–9
17. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, et al (2000) Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med* 343:1925–32
18. Doernberg SB, Winston LG (2012) Risk factors for acquisition of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in an urban county hospital. *Am J Infect Control* 40:123–7
19. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, et al (2012) Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. *J Antimicrob Chemother* 67:2976–81
20. Lepelletier D, Cady A, Caroff N, et al (2010) Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* gastrointestinal carriage among hospitalized patients: risk factors and resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis* 66:1–6
21. Lepelletier D, Caroff N, Riochet D, et al (2006) Role of hospital stay and antibiotic use on *Pseudomonas aeruginosa* gastrointestinal colonization in hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 25:600–3
22. Thuong M, Arvaniti K, Ruimy R, et al (2003) Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 53:274–82
23. Boyer A, Doussau A, Thiébault R, et al (2011) *Pseudomonas aeruginosa* acquisition on an intensive care unit: relationship

- between antibiotic selective pressure and patients' environment. *Crit Care* 15:R55
24. Reddy P, Malczynski M, Obias A, et al (2007) Screening for extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae among high-risk patients and rates of subsequent bacteremia. *Clin Infect Dis* 45:846–52
 25. Goulenok T, Ferroni A, Bille E, et al (2013) Risk factors for developing ESBL *Escherichia coli*: can clinicians predict infection in patients with prior colonization? *J Hosp Infect* 84:294–9
 26. Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, et al (2012) Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K. pneumoniae*. *Am J Infect Control* 40:421–5
 27. Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ (2014) The global challenge of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 58:1274–83
 28. Razazi K, Derde LP, Verachten M, et al (2012) Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 38:1769–78
 29. Arnan M, Gudiol C, Calatayud L, et al (2011) Risk factors for, and clinical relevance of, faecal extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) carriage in neutropenic patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 30:355–60
 30. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, et al (2012) Pretransplant fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and infection after liver transplant, France. *Emerg Infect Dis* 18:908–16
 31. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, et al (2010) Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 50:40–8
 32. Zahar JR, Lortholary O, Martin C, et al (2009) Addressing the challenge of extended-spectrum beta-lactamases. *Curr Opin Investig Drugs* 10:172–80
 33. Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M, et al (2013) Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who is prone to become clinically infected? *Clin Microbiol Infect* 19:451–6
 34. Ruppé E, Lixandru B, Cojocaru R, et al (2013) Relative fecal abundance of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains and their occurrence in urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother* 57:4512–7
 35. Pamer EG (2007) Immune responses to commensal and environmental microbes. *Nat Immunol* 8:1173–8
 36. Brandl K, Plitas G, Mihu CN, et al (2008) Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature* 455:804–7
 37. Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, et al (2010) Vancomycin-resistant Enterococcus domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest* 120:4332–41
 38. Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, et al (2012) Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 55:905–14
 39. Sullivan A, Edlund C, Nord CE (2001) Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 1:101–14
 40. Michéa-Hamzehpour M, Auckenthaler R, Kunz J, Pechère JC (1988) Effect of a single dose of cefotaxime or ceftriaxone on human faecal flora. A double-blind study. *Drugs* 35:6–11
 41. Derde LP, Cooper BS, Goossens H, et al (2014) Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomized trial. *Lancet Infect Dis* 14:31–9
 42. Climo MW, Wong ES (2013) Daily chlorhexidine bathing and hospital-acquired infection. *N Engl J Med* 368:2332
 43. Milstone AM, Elward A, Song X, et al (2013) Daily chlorhexidine bathing to reduce bacteraemia in critically ill children: a multicentre, cluster-randomized, crossover trial. *Lancet* 381:1099–106
 44. van Rijen M, Bonten M, Wenzel R, Kluytmans J (2008) Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. *Cochrane Database Syst Rev*:CD006216
 45. Camus C, Seville V, Legras A, et al (2014) Mupirocin/chlorhexidine to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: post hoc analysis of a placebo-controlled, randomized trial using mupirocin/chlorhexidine and polymyxin/tobramycin for the prevention of acquired infections in intubated patients. *Infection* 42:493–502
 46. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al (2009) Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 360:20–31
 47. Oostdijk EA, Kesecioglu J, Schultz MJ, et al (2014) Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial. *JAMA* 312:1429–37
 48. Huttner B, Hausteiner T, Uçkay I, et al (2013) Decolonization of intestinal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae with oral colistin and neomycin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 68:2375–82
 49. Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, et al (2012) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33:14–9
 50. Camus C, Salomon S, Bouchigny C, et al (2014) Short-term decline in all-cause acquired infections with the routine use of a decontamination regimen combining topical polymyxin, tobramycin, and amphotericin B with mupirocin and chlorhexidine in the ICU: a single-center experience. *Crit Care Med* 42:1121–30