



Année 2017/2018

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Wajma JALALZAI

Née le 16 Juillet 1988 à KABOUL (Afghanistan)

« Arrêt du dépistage systématique du portage digestif d'entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE) dans un service de réanimation hors période épidémique : impact sur l'incidence des infections nosocomiales à EBLSE et la consommation de carbapénèmes »

Présentée et soutenue publiquement le *19 février 2018* devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Marc LAFFON, Anesthésie-Réanimation, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Francis REMERAND, Anesthésie-Réanimation, Faculté de Médecine - Tours

Professeur Laurent MEREGHETTI, Bactériologie, Faculté de Médecine - Tours

Docteur François BARBIER, Médecine Intensive & Réanimation, CHR Orléans

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Daniel ALISON
Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Pierre COSNAY
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER
Pr. Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET - J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – D. ROYERE - A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain.....	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie

MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs || POTIER Alain | Médecine Générale |
| ROBERT Jean | Médecine Générale |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BERHOUEZ Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

ZEMMOURA IlyessNeurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ NadiaNeurosciences
BOREL StéphanieOrthophonie
DIBAO-DINA ClarisseMédecine Générale
LEMOINE MaëlPhilosophie
MONJAUZE CécileSciences du langage - orthophonie
PATIENT RomualdBiologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ AyacheDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie.....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY YvesChargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-MichelChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe.....Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice.....Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH NathalieChargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ BriceChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric.....Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE AlainDirecteur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER FrédéricDirecteur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-ChristopheChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL WilliamChargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha.....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE ClaireOrthophoniste
GOUIN Jean-MariePraticien Hospitalier
PERRIER DanièleOrthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA EmmanuellePraticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel.....Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE BéatricePraticien Hospitalier

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Marc LAFFON,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse et pour avoir toujours su trouver le bon mot qui donne du cœur à l'ouvrage.

À Monsieur le Professeur Francis REMERAND,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et pour m'avoir apportée son enseignement au cours de mon cursus.

À Monsieur le Professeur Laurent MEREGHETTI,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et pour y apporter, j'en suis sûre, son expertise.

À mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur François BARBIER,

Pour m'avoir fait l'honneur de proposer et d'encadrer ce travail. Merci pour ta bienveillance, ta disponibilité, ta rigueur. Merci pour ta bonne humeur. C'est une chance pour moi de t'avoir rencontré, d'avoir appris à tes côtés et tu resteras pour moi un modèle à suivre, autant sur le plan professionnel qu'humain.

À mes parents,

Qui ont investi leur temps et leurs espérances dans leurs enfants. J'espère avoir été à la hauteur de cet investissement. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Merci pour votre patience et votre soutien sans faille, tout au long de mon parcours. Prenez maintenant le temps de vous consacrer à vous. Vous l'avez mérité !

À mon grand-frère,

Chaque année passée, nous a davantage rapproché.

À mon petit-frère,

Qui restera à jamais pour moi l'ado de 15 ans avec sa mère et son skate. Je ne suis pas sûre que tu aies beaucoup changé finalement.

À ma sœur,

Ce petit être que j'ai vu grandir chaque jour qui est maintenant devenue une magnifique personne, épanouie et bien plus mature que moi parfois...

À Cécile,

Mon amie depuis maintenant 23 ans. Un exemple de courage et de persévérance qui a su allier passion et profession. Nos cahiers de mots ne s'étaient pas trompés : nous sommes toujours amies, et ce malgré les années. À quand le coucher de soleil le 21 juin en Bretagne ?

Aux filles, le noyau dur : Delphine, Estelle, Johanna et Marion,

Les piliers d'une amitié sans faille. A notre pacte, nos retrouvailles, nos voyages, nos soirées du nouvel an et j'en passe et des meilleurs.

À Marie S. et sa bande des VAMP,

Qui ont eu la gentillesse et la bienveillance de m'accueillir au sein de leur groupe déjanté !

À ma promo Benetton,

S'il fallait la refaire, je prendrais les mêmes ! A Laura (mon double : d'ailleurs on nous confond, c'est dire !), à Margaux (Dr L'Heude), à Pierre (mon voisin, mon jumeau d'anniversaire, mon acolyte des congrès et formations), à Thomas (mon Toto, c'est toujours un plaisir d'être en stage avec toi !), à Antoine (que j'adore détester !), à Anne, à Zahida, à Vijay et à Martin.

À la bande des DESAR de Tours,

Qui de prêt ou de loin m'ont apportée leur gentillesse, leur humour, leur conseil.

À Juliette,

La grande sœur que je n'ai jamais eue. Loin des yeux, mais toujours près du cœur.

À Valentine et Maxime,

Chartres ne paye pas de mine comme ça, mais on y trouve des perles !

À Roxane,

Mon chouchou bichon.

À Laura S. ou R. (maintenant que tu es mariée),

Merci pour ta gentillesse, ta douceur, ton écoute, tes conseils toujours avisés.

À mes co-internes de réanimation médicale,

A Ambroise, Jérôme, Marion, Pascale, et Pauline qui ont été cette lumière dans l'adversité. De nos réunions au sommet à nos blagues de gamins, merci.

À Marie M., mon adorable Marie,

Le vent t'a emmenée loin de moi à Clermont Ferrand mais dès la première occasion, je viendrai te voir.

À mes co-internes de cardio : Laura, Léa, Jean-Baptiste et Sami (La faucheuse),

Sans vous, rien n'aurait été pareil. Merci d'avoir été et d'être toujours là !

À Anna C.,

qui partage avec moi la passion des poissons en bocal et des footing.

À la bande du NHO (et l'Indien),

À quand la prochaine soirée ?

À Léa S. et Clémence B.,

Merci pour ces moments que nous avons partagés ensemble, et j'espère qu'on continuera à en partager bien d'autres !

À toutes les équipes médicales et paramédicales,

Qui au cours des différents semestres (Chartres, Orléans et Tours) m'ont tant apporté et tant appris.

À toi,

Qui a vu le « verre se briser comme un éclat de rire » (Guillaume Apollinaire).

À la Médecine,

Qui m'a tant appris sur moi. Qui m'a permis de devenir la personne que je suis et qui m'a fait rencontrer des gens exceptionnels.

*“La médecine, c'est un art qu'on exerce, en attendant
qu'on le découvre.”*

Emile Deschamps

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

ABRÉVIATIONS

ASC : *active surveillance culture*

BGN : bacille à Gram négatif

BGP : bacille à Gram positif

BHRe : bactérie hautement résistante émergente

BLSE : β -lactamase à spectre élargi

BMR : bactérie multi-résistante

CHRO : Centre Hospitalier Régional d'Orléans

CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales

CP : *contact precautions*

EARS-net : *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*

EBLSE : entérobactérie productrice de BLSE

ERG : entérocoque résistant aux glycopeptides

IC : intervalle de confiance

ICU : *intensive care unit*

PAVM : pneumonie acquise sous ventilation mécanique

PCC : précautions complémentaires contact

PCR : *polymerase chain reaction*

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SHR : *standardized hazard ratio*

RÉSUMÉ

Introduction : L'utilité du dépistage systématique du portage intestinal d'entérobactéries productrices de BLSE (ESBLE) reste équivoque dans les services de réanimation de faible endémicité mettant en œuvre des mesures strictes de prévention de la transmission croisée. Nous avons étudié l'impact de l'arrêt de ce dépistage systématique sur l'incidence des infections nosocomiales à ESBLE et sur la consommation de carbapénème dans un service de réanimation à faible prévalence d'EBLSE et appliquant de façon universelle des précautions d'hygiène de type « précautions complémentaires contact » (PCC).

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique incluant tous les patients admis pour un premier séjour d'une durée ≥ 3 jours dans le service de réanimation médicale du Centre Hospitalier Régional d'Orléans sur deux périodes consécutives d'un an, avec et sans dépistage systématique du portage intestinal d'EBLSE.

Résultats : Un total de 524 et 545 patients ont été inclus pendant les périodes avec et sans dépistage, respectivement. Vingt-huit patients (5,3%) inclus sur la période avec dépistage étaient porteurs d'EBLSE. L'incidence des infections à ESBLE était de 1,1% et de 1,5% pendant les périodes avec et sans dépistage ($P = 0,64$) et ne différait pas après ajustement sur les risques compétitifs de décès et de sortie vivant de réanimation [*standardized hazard ratio* (SHR), 2,32, intervalle de confiance à 95% (IC), 0,80-6,73, $P = 0,12$]. Une admission pendant la période sans dépistage n'avait pas d'impact indépendant sur le risque d'infections à ESBLE (odds ratio ajusté, 1,16, IC à 95%, 0,38-3,50, $P = 0,79$), sur le risque de décès en réanimation (SHR, 1,22, IC 95%, 0,93-1,59, $P = 0,15$) et sur la durée du séjour en réanimation (SHR, 0,89, IC à 95%, 0,79-1,01, $P = 0,08$). L'exposition au carbapénème chez les patients sans infection à ESBLE a diminué entre les périodes avec et sans dépistage (75 contre 61 jours de traitement par carbapénèmes pour 1000 jours-patient, $P = 0,01$).

Conclusion : Dans un service de réanimation à faible prévalence d'EBLSE et appliquant chez tous les patients des précautions d'hygiène de type PCC, l'arrêt du dépistage systématique du portage intestinal d'ESBLE n'a pas eu d'effet délétère sur l'incidence des infections à ESBLE et sur le pronostic des patients. La consommation de carbapénèmes a légèrement diminué chez les patients sans infection à ESBLE après arrêt du dépistage systématique.

Mots-clés : Bêta-lactamase à spectre étendu – Réanimation – Colonisation – Infections associées aux soins de santé – Carbapénèmes – Pronostic

ABSTRACT

Introduction. The usefulness of screening for carriage of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* (ESBLE) with active surveillance cultures (ASC) remains equivocal in low-endemicity ICUs implementing stringent infection prevention measures. We investigated the impact of ceasing ASC on the incidence of ICU-acquired ESBLE infections, patient outcome and carbapenem consumption in an ICU with universal contact precautions (CP).

Methods. A single-ICU study including all patients admitted for ≥ 3 days during two consecutive one-year periods with and without ASC.

Results. A total of 524 and 545 patients were included during the ASC and the no-ASC periods, respectively. Twenty-eight patients (5.3%) from the ASC period were EBLSE carriers. The incidence of ESBLE infections was 1.1% and 1.5% during the ASC and the no-ASC periods ($P=0.64$), and did not differ between periods when adjusted on the competing risks of death and ICU discharge [standardized hazard ratio (SHR), 2.32, 95% confidence interval (CI), 0.80-6.73, $P=0.12$]. An admission during the no-ASC period exerted no independent impact on the hazards of ESBLE infections (adjusted odds ratio, 1.16, 95%CI, 0.38-3.50, $P=0.79$), in-ICU death (SHR, 1.22, 95%CI, 0.93-1.59, $P=0.15$) and extended length of stay (SHR for discharge, 0.89, 95%CI, 0.79-1.01, $P=0.08$). Carbapenem exposure in patients without ESBLE infection decreased between the ASC and no-ASC periods (75 versus 61 carbapenem-days per 1,000 patient-days, $P=0.01$).

Conclusions. In a low-endemicity ICU with universal CP, the withdrawal of routine screening for ESBLE carriage had no deleterious effect on the incidence of ICU-acquired ESBLE infections and patient outcomes. Carbapenem consumption decreased slightly in patients without ESBLE infection.

Key-words: Extended-spectrum beta-lactamase – Intensive care Unit – Active surveillance cultures – Colonization – Healthcare-associated infections – Outcome – Carbapenem

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	<i>Page 14</i>
OBJECTIFS DE L'ETUDE	<i>Page 25</i>
PATIENTS ET MÉTHODES	<i>Page 26</i>
ABSTRACT (ESICM)	<i>Page 27</i>
ARTICLE (CMI)	<i>Page 29</i>
DISCUSSION et CONCLUSION	<i>Page 49</i>
RÉFÉRENCES	<i>Page 52</i>

INTRODUCTION

A. Entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi (BLSE)

1. Historique

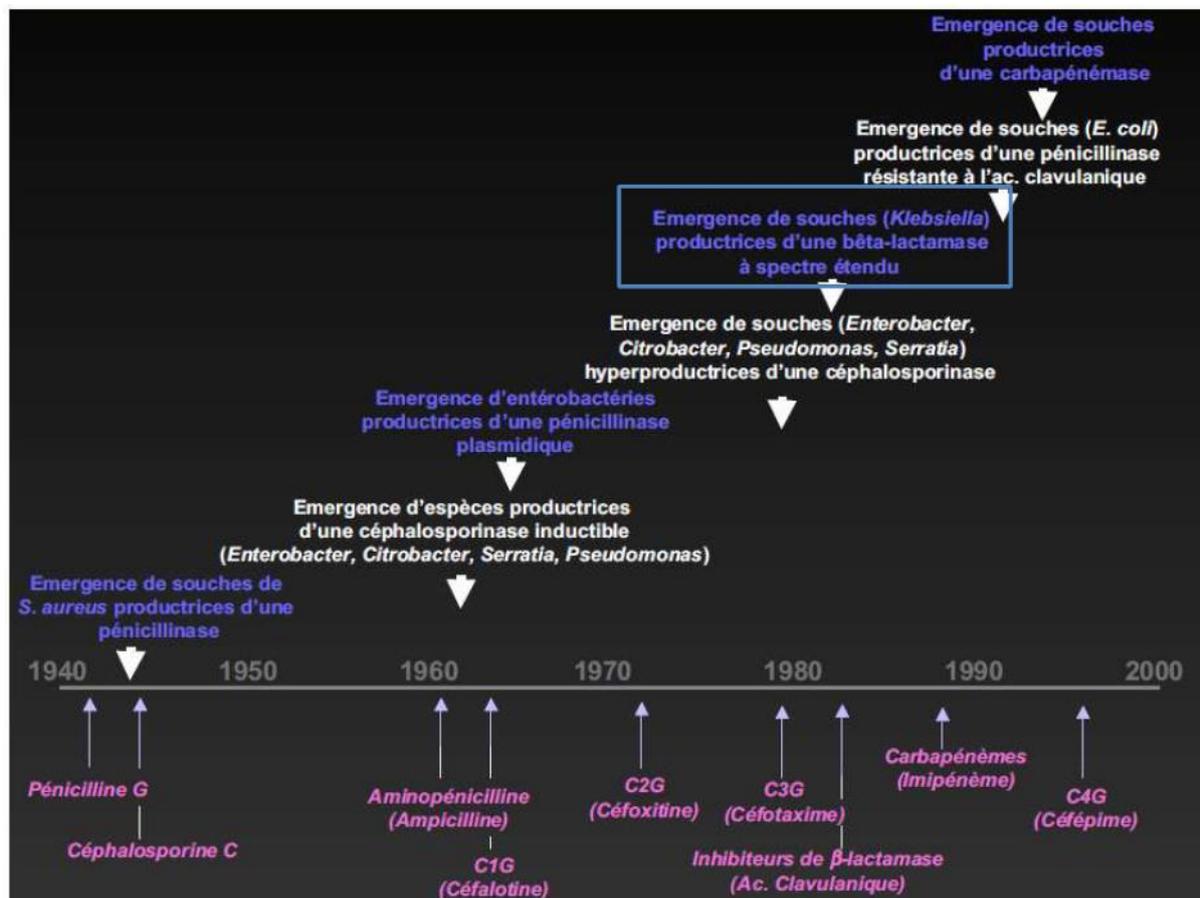
Les entérobactéries ont la capacité de produire des β -lactamases, enzymes qui inactivent les antibiotiques de la classe des β -lactamines par ouverture du cycle bêta-lactame (hydrolyse). Ce mécanisme fait partie des mécanismes classiques de résistance bactérienne, comme en font également partie l'imperméabilité membranaire et la modification de la molécule-cible sur laquelle se fixe l'antibiotique.

Peu après la découverte en Grèce, dans les années 60, de la première β -lactamase TEM qui hydrolyse l'ampicilline et les céphalosporines de première génération et est transmise par un plasmide chez *Escherichia coli*, celle-ci s'est rapidement et mondialement répandue chez d'autres entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* et *Neisseria gonorrhoeae*. Par la suite, de nombreuses β -lactamines ont été développées et leur utilisation à large échelle a favorisé l'émergence et la diffusion de nouvelles β -lactamases neutralisant ces nouveaux antibiotiques (**Figure 1**). La résistance aux β -lactamines a continué à augmenter parallèlement à la consommation de ces antibiotiques en médecine humaine mais également en médecine vétérinaire et dans les élevages d'animaux [1-2]. L'émergence des premières BLSE, dans les années 1980, a été observée peu de temps après l'introduction des céphalosporines de 3^{ème} génération.

Les BLSE et les autres β -lactamases acquises par les entérobactéries sont à support plasmidique dans la quasi-totalité des cas. Les plasmides sont des éléments génétiques mobiles constitués de 10 à 400 kilo-paires de bases d'ADN. Ils sont autonomes dans la mesure où ils sont capables de se répliquer indépendamment. En effet, un plasmide peut établir une connexion entre une cellule donatrice et une cellule réceptrice, et être transféré dans la cellule réceptrice en même temps qu'il est répliqué dans la cellule donatrice où il demeure. Certains plasmides ont des capacités de diffusion élevée, entre souches de même espèce ou d'espèces différentes, et contribuent ainsi à la dissémination rapide des β -lactamases chez les bacilles à Gram négatif (BGN).

Figure 1. Historique de l'émergence des principaux types de β -lactamases

(source : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-avril-2017/cours-jeudi-13.04/bacteriemies-a-eb-blse-ccazanave.pdf>)



2. Principaux types de BLSE chez les entérobactéries

Les BLSE sont des β -lactamases acquises, à support plasmidique, appartenant à la classe A d'Ambler (sensibilité *in vitro* aux inhibiteurs de bêta-lactamases, notamment l'acide clavulanique, le tazobactam, le sulbactam et l'avibactam). Leur spectre d'hydrolyse inclue les pénicillines, l'aztréonam, et les céphalosporines de 1^{ère} génération, 2^{ème} génération, 3^{ème} génération (céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime) et 4^{ème} génération (céfépime) [3]. Elles ne confèrent pas de résistance aux céphamycines (céfoxitine) ni aux carbapénèmes (imipénème, méropénème, ertapénème) (**Tableau 1**). Au laboratoire, la détection des BLSE repose sur l'observation d'une synergie entre l'acide clavulanique et les C3G, les C4G ou l'aztréonam, et une sensibilité conservée à la céfoxitine et aux carbapénèmes [4-5]. Les BLSE de type TEM et SHV, décrites dès les années 1980 (en particulier chez *Klebsiella pneumoniae*), dérivent de β -lactamases à spectre plus étroit par mutation de leur site catalytique [4-5]. A partir de 1995, les BLSE de type CTX-M ont massivement émergé chez les entérobactéries, en particulier chez les souches communautaires d'*E. coli* [6-7], et ont rapidement diffusé dans les hôpitaux. La

La pandémie actuelle des entérobactéries productrices de CTX-M semble favorisée par la localisation des gènes codant ces enzymes sur des plasmides à fort potentiel épidémique (transfert horizontal par conjugaison plasmidique) [8-9]. La présence de BLSE est fréquemment associée à la résistance à d'autres classes d'antibiotiques, notamment les aminosides et les fluoroquinolones : ces corésistances sont le plus souvent codées par des gènes présents sur le même plasmide que celui de la BLSE [10].

Tableau 1. Principaux types de β -lactamases et leurs spectres d'hydrolyse [11]

Enzymes	Activité enzymatique préférentielle					Inhibiteurs	
	Pénicilline	C1G	C3G	Aztréonam	Imipénem	Clavulanate	EDTA
Pénicillinases à spectre restreint (ex : TEM-I, SHV-I)	+++	+/-	-	-	-	+++	-
Céphalosporinases (ex : Entérobacter)	++	+++	+	-	-	-	-
Bétalactamases à spectre élargi Dérivés de TEM, SHV	+++	++	++	++	-	+++	-
Métallo-bétalactamases Carbapénémase	++	++	++	-	++	-	++

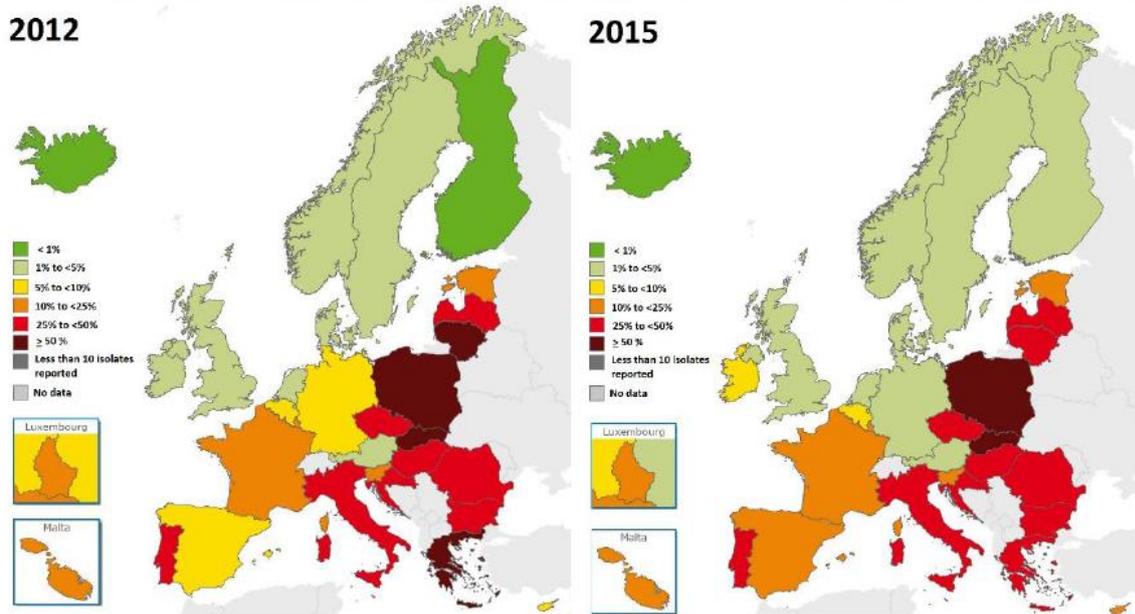
3. Épidémiologie actuelle

(i) A l'échelle Européenne [12]

La résistance aux antibiotiques chez *K. pneumoniae* est un problème de santé publique de plus en plus important en Europe. Plus d'un tiers des souches de *K. pneumoniae* déclarées au réseau EARS-Net (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) en 2015 étaient résistantes à au moins un des groupes d'antibiotiques sous surveillance (fluoroquinolones, céphalosporines de troisième génération, aminoglycosides et carbapénèmes), et la résistance combinée à de multiples groupes d'antibiotiques était fréquente. La résistance aux C3G, quasi-exclusivement liée à l'acquisition de BLSE, atteint un taux alarmant dans cette espèce (**Figure 2**). C'est dans la continuité d'une tendance inquiétante décrite les années précédentes. Un gradient nord-sud et sud-est a été noté pour la plupart des groupes antimicrobiens, avec des pourcentages de résistance généralement plus faibles dans les pays du nord de l'Europe et des pourcentages plus élevés dans le sud et le sud-est de l'Europe.

Figure 2. Fréquence de la multi-résistance aux antibiotiques chez *K. pneumoniae* – données Européennes récentes

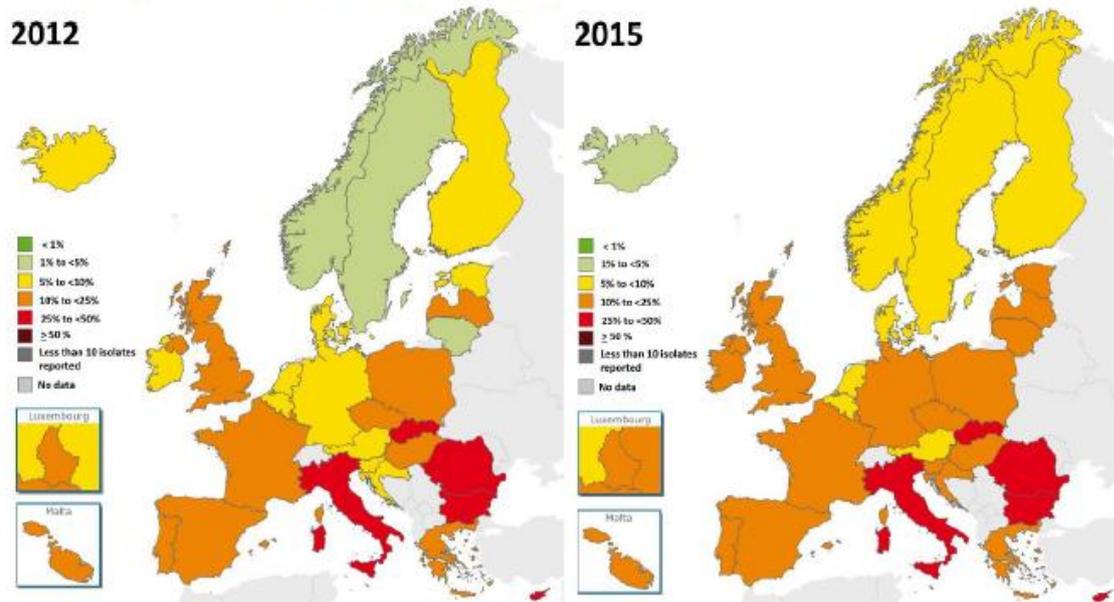
Klebsiella pneumoniae: percentage of invasive isolates with combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides, EU/EEA, 2012 (left), 2015 (right)



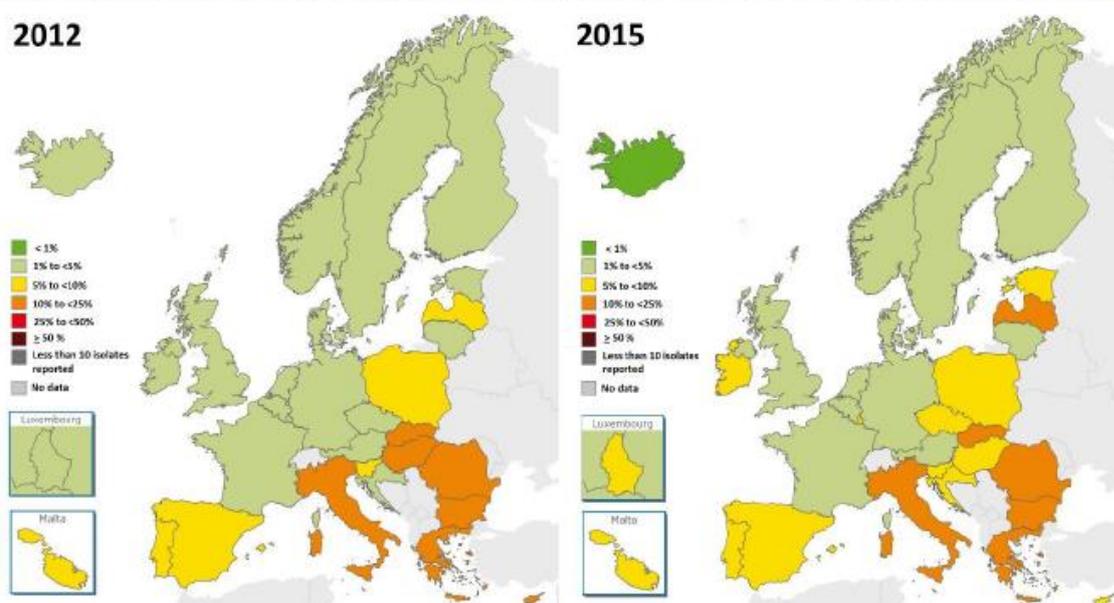
La résistance chez *E. coli* nécessite une attention particulière car les pourcentages de souches résistantes aux antibiotiques couramment utilisés continuent d'augmenter dans toute l'Europe. Plus de la moitié des souches déclarées à EARS-Net en 2015 étaient résistants à au moins un groupe d'antibiotiques sous surveillance (aminopénicillines, fluoroquinolones, céphalosporines de troisième génération, aminoglycosides et carbapénèmes). Les pourcentages de résistance les plus élevés ont été signalés en Europe du Sud et du Sud-Est (**Figure 3**).

Figure 3. Fréquence de la multi-résistance aux antibiotiques chez *E. coli* – données Européennes récentes

Escherichia coli: percentage of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, EU/EEA, 2012 (left), 2015 (right)



Escherichia coli: percentage of invasive isolates with combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides, EU/EEA, 2012 (left), 2015 (right)



(ii) A l'échelle nationale, en réanimation adulte [13]

Parmi les souches d'entérobactéries, la résistance aux C3G a cessé d'augmenter mais reste élevée (31,0% en 2015 versus 17,2% en 2005) avec 17,8% de souches BLSE (9,9% en 2005). Cette progression des entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE) est retrouvée au niveau national dans d'autres surveillances de l'antibiorésistance (BMR Raisin, EARS-net) et tous les secteurs d'activité sont concernés.

4. Pourquoi les infections à EBLSE sont-elles un problème de santé publique ?

Le problème posé par les EBLSE est pris comme archétype de la résistance chez les BGN pour plusieurs raisons :

- a. Les BLSE confèrent une résistance à de nombreuses sous-classes de β -lactamines, en particulier les C3G et les C4G, molécules d'indications larges et de prescription courante chez les patients hospitalisés avec infection communautaire ou nosocomiale : les infections à EBLSE impliquent donc très fréquemment la prescription de carbapénèmes, molécules de dernier recours dont la surconsommation pourrait menacer l'efficacité (diffusion de souches de BGN résistantes aux carbapénèmes) ;
- b. Il s'agit de résistances aisément transférables entre espèces et touchant l'ensemble des entérobactéries commensales de l'homme (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, etc...) et les espèces pathogènes non commensales habituelles (comme les salmonelles) ;
- c. De multiples sources de contamination sont possibles, compte tenu de la large dissémination de ces souches dans la population humaine, animale, et secondairement dans l'environnement et les aliments [14,15] consommés par l'homme (d'origine animale ou végétale) ;
- d. Compte tenu du réservoir humain (le tube digestif), le nombre de bactéries présentes chez un malade porteur dépasse de plusieurs logarithmes celui correspondant au portage de BMR à Gram positif. Pour toutes ces raisons, l'ampleur de l'endémie à EBLSE dépasse actuellement largement celle des précédentes, ce qui peut faire différer l'approche des mesures de contrôle même si les indispensables mesures « de base » (précautions standard, dont l'hygiène des mains) restent identiques.

Un autre facteur est probablement très important pour la maîtrise de la diffusion des EBSLE : la maîtrise de l'antibiothérapie, qui favorise la sélection des souches résistantes dans le tube digestif [16-18]. En effet, l'augmentation de la prévalence de la résistance chez les entérobactéries et notre incapacité en pratique clinique à identifier les patients infectés par des entérobactéries résistantes ont pour principale conséquence une surconsommation des antibiotiques dits de réserve (c'est-à-dire les carbapénèmes) [19].

Plusieurs facteurs participent à l'émergence de la résistance. Outre l'acquisition de bactéries par transmission manuportée, il est important de souligner le rôle des items ci-après :

- le choix des molécules antibiotiques ;
- leur diffusion ;
- la durée de l'antibiothérapie ;
- leurs conséquences sur les microbiotes, spécifiquement sur le principal réservoir bactérien qui reste le microbiote digestif.

De plus, des données récentes indiquent que (i) seuls 15 à 25% des patients colonisés à EBLSE développent une infection nosocomiale à EBLSE au cours de leur séjour en réanimation, et (ii) les patients colonisés sans infection à EBLSE sont massivement exposés aux carbapénèmes de façon probabiliste, ce qui pourrait favoriser la diffusion de la résistance à cette classe d'antibiotiques de dernier recours [20].

Enfin, le dépistage systématique repose sur la réalisation d'un écouvillonnage rectal chez tous les patients, à l'admission puis de manière hebdomadaire pendant toute la durée du séjour en réanimation : ce procédé génère une charge de travail massive pour les laboratoires de bactériologie, et un coût financier important pour le système hospitalier.

Toutes ces études nous amène à nous questionner sur la stratégie à mettre en œuvre pour enrayer l'émergence de résistances aux antibiotiques à large spectre et notamment sur l'intérêt du dépistage du portage intestinal d'EBLSE et ses conséquences.

5. Pourquoi dépister le portage intestinal d'EBLSE en réanimation ?

(i) Microbiote intestinal : principal réservoir de souches pathogènes [21]

Le microbiote peut être défini comme l'ensemble des micro-organismes qui colonisent les surfaces épithéliales et muqueuses ouvertes : peau, oropharynx, vagin et intestin. Ce dernier abrite le plus grand nombre de bactéries, puisque l'on trouve environ 10^{11} à 10^{12} bactéries par gramme de selles. Chez un individu sain, on trouve donc plus de bactéries (10^{13} à 10^{14}) que de cellules humaines (10^{12}). La majorité des bactéries du microbiote intestinal sont des bactéries anaérobies strictes qui sont rarement rencontrées comme pathogènes pour l'homme. En revanche, certaines familles de bactéries comme les entérobactéries sont quantitativement moins représentées dans le microbiote intestinal (10^7 à 10^8 par gramme de selles), mais sont des pathogènes majeurs pour l'homme (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*). De par la diversité et le nombre de bactéries qu'il héberge, le microbiote intestinal est au cœur du phénomène de la résistance aux antibiotiques, en étant à la fois le réservoir des entérobactéries résistantes mais également la « victime collatérale » de la prise d'antibiotiques qui sélectionnent ces bactéries.

(ii) Dépister pour prévenir la transmission croisée par la mise en place des précautions complémentaires contacts

En pratique, il s'agit de mettre les patients concernés en « isolement » (c'est-à-dire en chambre seule) et d'appliquer les précautions complémentaires « contact » lors des soins qui leur sont prodigués (**Tableau 2**), et enfin d'y ajouter éventuellement des mesures de décolonisation. En France, les précautions standard ont été harmonisées et redéfinies par la Société française d'hygiène hospitalière (SFHH) en 2009 comme des objectifs globaux visant notamment à une qualité exemplaire de l'hygiène des mains, avec respect des modalités et de la fréquence de l'utilisation des solutés hydro-alcooliques (SHA), la protection de la contamination des soignants avec des gants à usage unique lors de soins en contact avec du sang ou des liquides biologiques, la bonne gestion des excréta, ainsi qu'un isolement géographique en chambre seule concernant les patients hospitalisés en réanimation [22]. Les précautions de type contact sont complémentaires et peuvent être associées à d'autres mesures telles que décontamination sélective ou non des patients porteurs et des mesures d'isolement géographique définies comme le cohorting des patients. Elles représentent des mesures ajoutées aux précautions standard pour renforcer la lutte contre la transmission croisée par l'ajout d'une signalisation, de matériel de protection individuelle supplémentaire (l'utilisation de tabliers à usage unique si soins avec

contact direct, matériel dédié au patient en chambre) et en général associées à un regroupement géographique des soins. Ces précautions peuvent être appliquées chez des patients infectés ou rentrer dans le cadre d'un dépistage ciblé ou systématique de la colonisation.

Tableau 2. Précautions d'hygiène « standards » et « complémentaires contact » recommandées par la Société Française d'Hygiène Hospitalière

Non porteurs : précautions « standard »	Porteurs : précautions complémentaires « contact »
<ul style="list-style-type: none"> ✓ SHA +++ ✓ Gants et tablier à usage unique si contact avec liquide biologique ou peau lésée 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ SHA +++ ✓ Tablier à usage unique si soins avec contact direct ✓ Gants à usage unique si contact avec liquide biologique ou peau lésée ✓ Chambre seule ✓ Signalement ✓ Cohorting si situation épidémique

(iii) Guider l'antibiothérapie probabiliste

Il existe une association très significative entre l'inadéquation de l'antibiothérapie initiale et la mortalité hospitalière chez les patients développant un sepsis grave, notamment dans le cadre d'une pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) [23-24] ou d'une bactériémie nosocomiale [25]. Chez les patients recevant une antibiothérapie initiale inadéquate, l'adaptation secondaire du traitement sur la base des résultats bactériologiques ne permet pas de réduire ce sur-risque de décès [26-27].

Il est important de souligner que les antibiotiques qui ont la meilleure diffusion digestive et le plus d'activité sur les bactéries anaérobies sont probablement ceux qui risquent le plus de favoriser l'émergence de résistance bactérienne [28]. Et chaque dose d'antibiotique est associée à un risque d'émergence de résistance, et il suffit d'une dose (quelle que soit la molécule choisie) pour que cette dernière s'exprime et soit visible [29].

6. Impact d'un dépistage positif

Les précautions complémentaires contact ne sont pas dénuées d'effets indésirables. Ceux-ci ont été colligés dans deux revues de la littérature médicale publiées en 2009 et 2010 [30,31]. Les principales conséquences individuelles retrouvées étaient que :

- Les patients isolés sont moins surveillés par le personnel soignant (durée et nombre de visites), et ce quel que soit le statut du soignant (paramédical ou médical). Dans une étude, cette diminution est surtout le fait des seniors plus que des internes [32]. Ce constat amène à évoquer un biais potentiel dans l'interprétation des données, puisque le risque de transmission croisée est dépendant de la durée cumulée d'exposition au risque. Il peut donc en résulter une diminution de la transmission croisée dans le groupe de patients isolés [33] ;
- Il a été retrouvé une augmentation significative d'effets indésirables évitables chez les patients soumis aux précautions complémentaires contact. Ces données ont été confirmées plus récemment par une étude française issue de la base de données OUTCOMEREA [34]. Il a été mis en évidence une augmentation du risque de dysglycémie, de développement de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (à germes résistants) et d'erreurs de prescriptions d'anticoagulants chez les patients isolés. De plus, il existe une nette augmentation des complications telles que les chutes, les escarres et les troubles hydroélectrolytiques [35] ;
- Une augmentation de la durée totale de prise en charge hospitalière en médecine ainsi qu'en réanimation a été constatée. Ces données peuvent à la fois s'expliquer par une gravité éventuelle plus importante des patients porteurs de BMR, mais également par des difficultés de transfert de ces patients vers d'autres services [36] ;
- L'isolement contact est également responsable de conséquences psychologiques chez les patients hospitalisés pour une durée prolongée, surtout chez des malades conscients. Ceux-ci présentent des symptômes plus importants d'anxiété ou de dépression [30] ;
- Pour le personnel, l'augmentation de la charge de travail est évidente bien que difficile à quantifier. L'étude de F. Saulnier quantifiait cette surcharge à 245 mn par patient et par jour [37].

L'efficacité des CPP n'a pas non plus été démontrée. En effet, les résultats des études sont contrastés, certaines mettant en évidence une efficacité [38] que d'autres ne retrouvent pas [39]. Ceci a conduit certains auteurs à être réticents à la mise en œuvre de l'isolement, surtout dans des contextes différents de la réanimation [40]. L'étude MOSAR, sponsorisée par le sixième

programme de recherche européen, est une étude randomisée menée dans 13 unités de réanimation réparties à travers l'Europe. Elle comportait une étude séquentielle où l'apport d'un programme d'amélioration de l'observance de l'hygiène des mains était testé (sans dépistage et isolement) et une étude randomisée en grappes où l'apport éventuel supplémentaire du dépistage systématique était testé [41]. Cette étude a montré que, dans un environnement de réanimation avec une compliance élevée aux précautions standard (dont l'hygiène des mains), le dépistage du portage intestinal d'EBLSE et la signalisation des patients porteurs n'avaient pas d'impact sur la diffusion des EBLSE et leur taux d'acquisition chez les patients non porteurs à l'admission.

7. En réanimation médicale au Centre Hospitalier Régional d'Orléans (CHRO)

Devant la faible prévalence du portage intestinal d'EBLSE (5 à 7%) au sein du service [42], le coût élevé que représente le dépistage systématique, et les résultats de l'étude MOSAR qui argumentent en défaveur du dépistage, le service de réanimation médicale du CHRO a pris la décision, en accord avec le service d'hygiène hospitalière, d'arrêter le dépistage systématique des EBLSE en avril 2013. Dans cette thèse, nous avons souhaité évaluer les conséquences de cette mesure sur l'incidence des infections à EBLSE acquises en réanimation, la consommation de carbapénèmes et le pronostic global des patients admis dans le service.

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Dans un service de réanimation à faible prévalence d'EBLSE et appliquant de façon universelle des précautions d'hygiène de type « précautions complémentaires contact » (PCC), nous avons souhaité évaluer l'impact de l'arrêt du dépistage systématique du portage intestinal d'EBLSE sur :

- L'incidence des infections à EBLSE acquises en réanimation ;
- La consommation de carbapénèmes, globale et chez les patients sans infection à EBLSE acquise en réanimation ;
- Le pronostic des patients en termes de mortalité hospitalière et de durée de séjour en réanimation.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique incluant tous les patients admis pour un premier séjour d'une durée ≥ 3 jours dans le service de réanimation médicale du Centre Hospitalier Régional d'Orléans sur deux périodes consécutives d'un an, avec et sans dépistage systématique du portage intestinal d'EBLSE.

Les données analysées ont été extraites à partir de (i) la base PMSI de l'hôpital pour les séjours en réanimation médicale, (ii) les fiches de codage, complétées de façon prospective par les médecins séniors du service et détaillant pour chaque séjour les infections nosocomiales et la consommation d'antibiotiques (les données manquantes ont été, le cas échéant, directement extraites par exploitation des dossiers médicaux complets des patients inclus), et (iii) la base de données du laboratoire de bactériologie de l'hôpital avec extraction, pour tous les patients inclus, de l'ensemble des résultats des prélèvements d'hygiène (pour la 1^{ère} période, avec dépistage systématique du portage intestinal d'EBLSE) et des prélèvements cliniques. La gestion des données et les analyses statistiques utilisées sont détaillées dans l'article.

**COMMUNICATION ORALE DANS LE CADRE DU 30^{ème}
CONGRÈS ANNUEL DE L'EUROPEAN SOCIETY OF
INTENSIVE CARE MEDICINE**

Vienne, Autriche, 24-27 septembre 2017

- Résumé O419 -

TITLE: Cessation of screening for intestinal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a low-prevalence ICU with universal contact precautions

AUTHORS: Wajma Jalalzai, Maxime Boutrot, Jérôme Guinard, Aurélie Guignon, Laurent Bret, Didier-Marc Poisson, Thierry Boulain, and François Barbier

ABSTRACT

Introduction: It remains unclear whether a policy of systematic screening for intestinal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBLE) may reduce the incidence of healthcare-associated infections due to these pathogens in intensive care units (ICU) with otherwise optimized prevention measures.

Objectives: To investigate the impact of ceasing the screening for ESBLE carriage on the incidence of ICU-acquired ESBLE infections, patient outcome and carbapenem consumption in a low-prevalence ICU with single-patient rooms and universal contact precautions (CP).

Methods: A single-center study based on prospectively collected data and including all patients admitted for a first ICU stay ≥ 3 days during two consecutive one-year periods: a first period with routine screening for ESBLE carriage, and a second period without screening.

Results: A total of 1,069 patients were enrolled [male, 61.5%, age, 64 [53-75] years, SAPS II at admission, 45 [33-59] points, recruitment from the Emergency department, 84.1%], including 524 and 545 patients during the first period and the second periods, respectively. Average consumptions of alcohol-based hand rub (149 mL per patient-day), single-use gloves (51 pairs per patient-day) and single-use gowns (22 gowns per patient-day) remained stable throughout the study. During the first period, 28 EBLSE carriers (5.3%) were identified (imported carriage, 3.2%, acquisition rate, 2.4 events per 1,000 patient-days). Only 6 patients from the first period (1.1%) and 8 patients (1.5%) from the second period developed ≥ 1 ICU-acquired ESBLE infection ($P=0.64$), with crude incidence densities of 1.2 and 1.4 episodes per 1,000 patient-days, respectively ($P=0.80$). The cumulative incidence of ICU-acquired ESBLE

infections did not differ between inclusion periods after adjustment on the competing risk of death or ICU discharge [standardized hazard ratio (SHR), 2.32, 95% confidence interval (CI), 0.80-6.73, $P=0.12$], while an admission during the second period had no independent impact on the hazard of ICU-acquired ESBLE infections after adjustment on potential confounders (stepwise logistic regression, odds ratio, 1.16, 95% CI, 0.38-3.50, $P=0.79$). Empirical antimicrobial regimens were adequate in all cases. Crude ICU mortality rates (overall, 20.6%) and lengths of stay (overall, 6 [4-11] days) did not vary between inclusion periods, with no period-dependent effect on the competing hazards of death (SHR, 1.22, 95% CI, 0.93-1.59, $P=0.15$) and ICU discharge (SHR, 0.89, 95% CI, 0.79-1.01, $P=0.08$). Carbapenem exposure in patients without ESBLE infection decreased between the first and the second periods (75 versus 61 carbapenem-days per 1,000 patient-days, $P=0.01$).

Conclusions: In a low-prevalence ICU with universal CP, stopping the screening for ESBLE carriage had no deleterious effect on the incidence of ICU-acquired ESBLE infections and patient outcomes, and was associated with a drop in empirical carbapenem consumption.

ARTICLE

Jalalzai W, et al., Cessation of screening for intestinal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a low-endemicity intensive care unit with universal contact precautions, *Clinical Microbiology and Infection* (2017).
doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.005

Clinical Microbiology and Infection: journal officiel de l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) – Impact factor (2017): 5,292



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

Original article

Cessation of screening for intestinal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a low-endemicity intensive care unit with universal contact precautions

W. Jalalzai¹, M. Boutrot¹, J. Guinard², A. Guigon², L. Bret², D.-M. Poisson², T. Boulain¹, F. Barbier^{1,*}

¹ Medical Intensive Care Unit, La Source Hospital, CHR Orléans, Orléans, France

² Department of Microbiology, Bacteriology Unit, La Source Hospital, CHR Orléans, Orléans, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 June 2017
Received in revised form
29 July 2017
Accepted 8 August 2017
Available online xxx

Editor: A. Huttner

Keywords:

Active surveillance cultures
Carbapenem
Colonization
Extended-spectrum β -lactamase
Healthcare-associated infections
Intensive care unit
Outcome

ABSTRACT

Objectives: The usefulness of screening for carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-E) with active surveillance cultures (ASC) remains equivocal in low-endemicity intensive care units (ICUs). Our primary objective was to appraise the impact of ceasing ASC on the incidence of ICU-acquired ESBL-E infections in an ICU with universal contact precautions (CP). Patient outcomes and carbapenem consumption were also investigated.

Methods: A single-ICU, retrospective, uncontrolled before-and-after study including all patients admitted for ≥ 3 days during two consecutive 1-year periods with and without ASC.

Results: A total of 524 and 545 patients were included during the ASC and the no-ASC periods, respectively. Twenty-eight patients (5.3%) from the ASC period were ESBL-E carriers. An ICU-acquired ESBL-E infection (median duration of risk exposure, 4 (range 2–9) days for both periods) occurred in 1.1% and 1.5% of patients admitted during the ASC and the no-ASC periods ($p = 0.64$), with no inter-period variation in incidence after adjustment on competing risks of death and ICU discharge (standardized hazard ratio (SHR) 2.32, 95% CI 0.80–6.73, $p = 0.12$). An admission during the no-ASC period exerted no independent impact on the hazards of ESBL-E infections (adjusted OR 1.16, 95% CI 0.38–3.50, $p = 0.79$), in-ICU death (SHR 1.22, 95% CI 0.93–1.59, $p = 0.15$) and extended length of stay (SHR for discharge 0.89, 95% CI 0.79–1.01, $p = 0.08$). Carbapenem exposure in patients without ESBL-E infection decreased between the ASC and no-ASC periods (75 versus 61 carbapenem-days per 1000 patient-days, $p = 0.01$).

Conclusions: In a low-endemicity ICU with universal CP, the withdrawal of routine screening for ESBL-E carriage had no significant effect on the incidence of ICU-acquired ESBL-E infections and patient outcomes. Carbapenem consumption decreased in patients without ESBL-E infection. **W. Jalalzai, Clin Microbiol Infect 2017;:1**

© 2017 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

The dissemination of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-E) constitutes a growing challenge for the management of patients admitted to the intensive care unit (ICU) [1]. Compared with those involving broad-spectrum cephalosporin-susceptible *Enterobacteriaceae*, ICU-acquired infections

due to ESBL-E heighten the hazard of dying, extend the ICU stay, and induce a substantial rise in carbapenem consumption that may hasten the diffusion of carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in the critical care environment [2–5]. The prevention of ESBL-E cross-transmission among ICU patients is therefore a pivotal issue.

The gut microbiota acts as the main reservoir of pathogenic ESBL-E strains in critically ill patients [6–8]. Hence, academic infection prevention guidelines advocate the universal use of active surveillance cultures (ASC) for the detection of intestinal carriage of ESBL-E in ICUs facing endemicity or outbreaks, with the application of contact precautions (CP) in identified carriers [9–11]. In addition

* Corresponding author: F. Barbier, Réanimation Médicale Polyvalente, Hôpital de la Source, CHR Orléans, 1, boulevard de l'Hôpital, 45100 Orléans, France.
E-mail address: francois.barbier@chr-orleans.fr (F. Barbier).

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.005>

1198-743X/© 2017 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Jalalzai W, et al., Cessation of screening for intestinal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a low-endemicity intensive care unit with universal contact precautions, *Clinical Microbiology and Infection* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.005>

to hand hygiene and other standard precautions, CP bundles usually include the utilization of a single-bed room and patient-dedicated equipment, the wearing of single-use gloves and gowns for healthcare workers during contacts with colonized patients or contaminated environment, and the signalization of carriage to reinforce compliance [9–11]. Nonetheless, it remains unclear whether such a screening strategy may help to contain the spread of ESBL-E in relatively low-prevalence settings with otherwise optimized prevention measures [12–16]. Besides, the volume of rectal samples inherent to a protocol of routine ASC generates a massive workload for laboratory staff and a high financial burden for the hospital system [17].

In our ICU, standard infection prevention measures meet the definition of CP for every admitted patient. The prevalence of ESBL-E carriage has remained consistently low over recent years (range 5%–7%), with no detectable episode of outbreak [18]. On April 2014, the decision to withdraw the policy of systematic screening for ESBL-E carriage was reached following conciliation with the institutional infection control unit. In this study, we sought to appraise the impact of ASC cessation on three end points; namely, the incidence of ICU-acquired ESBL-E infections, overall carbapenem consumption and patient outcomes.

Patients and methods

Study setting: ICU characteristics

This single-centre study was conducted in the 18-bed medical–surgical ICU of a 1100-bed teaching hospital in France. The ICU comprises only single-bed rooms with a 1 : 2.5 nurse-to-patient ratio and patient-dedicated equipment for care, monitoring and mobilization. In addition to hand hygiene with alcohol-based hand-rub-based hand hygiene (at room entrance and exit, and between each distinct procedure of care), the standard policy for infection prevention entails: (a) the use of single-use gloves and gowns in case of close contact with patients and potential exposure to body fluids during nursing, physiotherapy and other care not requiring full-barrier precautions, and (b) a twice-daily cleaning of all inert surfaces from the patient's environment using a quaternary ammonium-based disinfectant. These measures were equally applied during both inclusion periods (see below).

Patients admitted until April 2014 were routinely screened for ESBL-E carriage by rectal swabbing at admission then weekly afterwards. Imported carriage was defined as a positive rectal swab within the 48 hours following admission, whereas acquired carriage was defined as a positive surveillance swab in patients with a negative admission sample. Details on swab processing and ESBL-E detection are available in the Supplementary material. ESBL-E carriage was signalled, but isolation measures remained identical whatever the colonization status.

In this ICU, the empirical regimen for a first episode of ICU-acquired infection usually combines high-dose piperacillin-tazobactam (16 g/2 g daily by extended or continuous infusion in patients with normal renal function) and amikacin (25 mg/kg), plus vancomycin or linezolid when β -lactam-resistant Gram-positive pathogens are suspected. The empirical use of carbapenems is restricted to patients with previous exposure to an anti-pseudomonal β -lactam during the hospital stay or a previous sample positive with Gram-negative pathogens exhibiting resistance to all broad-spectrum β -lactams except carbapenems.

Study design and patient population

This was a retrospective, uncontrolled before-and-after study. We included all patients with a first ICU stay of more than two

calendar days during two 1-year periods: a first period with universal ASC for the detection of ESBL-E carriage (from 1 April 2013 to 31 March 2014) then a second period starting 6 months after ASC cessation (from 1 September 2014 to 31 August 2015). Eligible patients were screened using admission registries. The three aforementioned study end points were addressed by comparing patients admitted during the ASC period and the no-ASC period, with the incidence of ICU-acquired ESBL-E infections as the primary outcome. Definitions and procedures for data collection are detailed in the Supplementary material. The institutional review board waived the requirement for informed consent (IRB report no. 2016-10). This study is reported according to the STROBE guidelines [19].

Statistical analysis

Data are expressed as median (interquartile range) for continuous variables and number (%) for categorical variables, unless indicated. Antimicrobial consumption was measured for both periods as the total number of treatment days with a given class/total number of patient-days in the ICU \times 1000. Patients were compared using the Student's *t*-test or the Mann–Whitney *U*-test for continuous variables and the Fisher exact test or the chi-squared test for categorical variables, as appropriate.

To investigate whether being admitted during the no-ASC period was associated with an increased hazard of ICU-acquired ESBL-E infection, we first performed univariate analyses to search for a significant association between each variable and the occurrence of these infections. Variables yielding *p* values <0.20 were then entered into a multiple logistic regression model (stepwise procedure) for the measurement of odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI) with the occurrence of ICU-acquired ESBL-E infection as the primary outcome. An inclusion during the no-ASC period was forced into this multivariate model. Next, we compared the cumulative incidence of ICU-acquired ESBL-E infections during the two periods using a Fine and Gray model with death or ICU discharge handled as competing events [20]. Lastly, we assessed whether an inclusion during the no-ASC period was independently associated with an increase in the cumulative incidence of in-ICU death after adjustment on the Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) value at ICU admission and considering ICU discharge as a competing event. All tests were two-sided, and *p* values <0.05 were considered significant. Analyses were carried out using the R 2.15.1 software (<http://www.r-project.org>).

Results

Study population

A total of 1069 patients were entered in the study cohort, including 524 patients during the ASC period and 545 patients during the no-ASC period (see Supplementary material, Fig. S1). Patient characteristics are given in Table 1 and in the Supplementary material (Table S1) and did not show any prominent differences between the two groups. Most patients (84.1%) were admitted directly from the Emergency Department.

ESBL-E carriage during the ASC period

A total of 863 rectal swabs (estimated crude cost, € 13 980) were collected during the ASC period (admission swabs, *n* = 524; weekly surveillance swabs, *n* = 339). Twenty-eight patients (5.3%) were identified as ESBL-E carriers, including 17 (3.2%) with imported carriage and 11 (2.1%) with ICU-acquired carriage (acquisition rate, 2.4 events per 1000 patient-days). *Escherichia coli* (*n* = 16) and

Table 1
Study population

Variables	All patients (n = 1069)	ASC period (n = 524)	No-ASC period (n = 545)	p value
Age, years	64 (53–75)	65 (54–76)	64 (52–75)	0.19
Sex, male	657 (61.5)	321 (61.2)	336 (61.6)	0.94
MacCabe score				0.34
0	901 (84.3)	443 (84.5)	458 (84.0)	
1	147 (13.7)	74 (14.1)	73 (13.4)	
2	21 (2.0)	7 (1.3)	14 (2.6)	
Type of ICU admission				0.59
Direct from the ED	899 (84.1)	437 (83.4)	462 (84.8)	
Transfer from other wards	170 (15.9)	87 (16.6)	83 (15.2)	
SAPS II at ICU admission, points	45 (33–59)	45 (34–59)	45 (33–59)	0.44
Invasive procedures and life-sustaining therapies				
Urinary catheter	990 (92.6)	498 (95.0)	492 (90.3)	0.003
Duration, days	6 (4–12)	6 (3–12)	6 (4–12)	0.76
Central venous catheter	668 (62.5)	333 (63.5)	335 (61.5)	0.48
Duration, days	7 (4–12)	7 (4–12)	7 (4–13)	0.45
Arterial catheter	779 (72.9)	394 (75.2)	385 (70.6)	0.09
Duration, days	6 (3–11)	6 (3–11)	6 (4–10)	0.39
Vasopressors	521 (48.7)	252 (48.1)	269 (49.4)	0.68
Duration, days	3 (2–6)	3 (2–6)	3 (2–6)	0.57
Non-invasive ventilation	224 (21.0)	106 (20.2)	118 (21.6)	0.57
Duration, days	2 (1–4)	3 (1–5)	2 (1–4)	0.20
Invasive mechanical ventilation	759 (71.0)	370 (70.6)	389 (71.4)	0.78
Duration, days	5 (3–10)	5 (3–10)	6 (3–11)	0.10
Renal replacement therapy	152 (14.2)	58 (11.1)	94 (17.2)	0.04
Duration, days	2 (1–4)	3 (1–5)	2 (1–4)	0.05
ECMO	12 (1.1)	5 (1.0)	7 (1.3)	0.77
Surgery during the ICU stay	129 (12.1)	58 (11.1)	71 (13.0)	0.33
Outcome				
ICU length of stay, days	6 (4–11)	6 (4–11)	6 (4–11)	0.82
Hospital length of stay, days	16 (8–27)	16 (9–27)	16 (8–29)	0.89
In-ICU mortality	220 (20.6)	101 (19.3)	119 (21.8)	0.30
Hospital mortality	272 (25.4)	130 (24.8)	142 (26.1)	0.64

Data are expressed as number (%) or median (IQR).

Abbreviations: ASC, active surveillance culture for the detection of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; ED, emergency department; ICU, intensive care unit; SAPS II, simplified acute physiology II score.

Additional data on co-morbidities, previous exposure to the hospital system and reasons for ICU admission are provided in the Supplementary material (Table S1).

Klebsiella pneumoniae (n = 7) accounted for most of the ESBL-E isolates (see Supplementary material, Table S2).

ICU-acquired infections

The median length of stay from the third day following ICU admission and ICU discharge or death was 4 (2–9) days in both periods. Overall, one or more ICU-acquired infections occurred in 87 (16.6%) and 79 (14.5%) patients among those included during the ASC period and the no-ASC period, respectively (p = 0.35) (see Supplementary material, Table S3). The distribution of pathogens and the proportion of carbapenem-requiring Gram-negative bacteria other than ESBL-E (namely, AmpC-hyperproducing *Enterobacteriaceae* and ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa*) were similar during both periods (see Supplementary material, Table S4).

Six patients (1.1%, including two patients with no previously documented ESBL-E carriage) during the ASC period and eight patients (1.5%) during the no-ASC period developed at least one episode of ICU-acquired ESBL-E infection (p = 0.64), with corresponding crude incidence densities of 1.2 and 1.4 episodes per 1000 patient-days, respectively (p = 0.80). During the ASC period, one or more ICU-acquired ESBL-E infections occurred in four documented carriers (14.3%). ESBL-E accounted for 5.2% and 5.5% of all ICU-acquired infections during the ASC period and the no-ASC period, respectively (p = 0.94) (see Supplementary material, Table S4). Ventilator-associated pneumonia and bloodstream infections were the most common ESBL-E infections (see Supplementary material, Table S5). All ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* strains were susceptible to piperacillin-tazobactam according to the EUCAST

breakpoint (MIC \leq 8 mg/L). Empirical antimicrobial regimens were adequate in all cases during both periods (see Supplementary material, Table S5).

The cumulative incidence of ICU-acquired ESBL-E infections did not differ between periods when compared in a Fine and Gray model handling ICU discharge or death at day 120 (last event) as a competing risk (subdistribution hazard ratio (SHR) for admission during the no-ASC period 2.32, 95% CI 0.80–6.73, p = 0.12) (Fig. 1). An ICU admission during the no-ASC period did not act as an independent predictor of such infections after adjustment for potential cofounders (OR 1.16, 95% CI 0.38–3.50, p = 0.79) (Table 2 and see Supplementary material, Table S6).

Carbapenem consumption

During the ASC period, ESBL-E carriers with no ICU-acquired ESBL-E infection were more exposed to carbapenems than non-carriers (162 versus 66 carbapenem-days per 1000 patient-days, respectively, p < 0.0001) (Table 3). Overall carbapenem exposure in patients with no ICU-acquired ESBL-E infection decreased between the ASC period and the no-ASC period (75 versus 62 carbapenem-days per 1000 patients, respectively, p = 0.01). Overall consumptions of other antimicrobial classes are indicated in the Supplementary material (Table S7).

Outcomes

One hundred and one (19.3%) patients from the ASC period and 119 (21.8%) patients from the no-ASC period died during their ICU

Please cite this article in press as: Jalalzai W, et al., Cessation of screening for intestinal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a low-endemicity intensive care unit with universal contact precautions, *Clinical Microbiology and Infection* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.005>

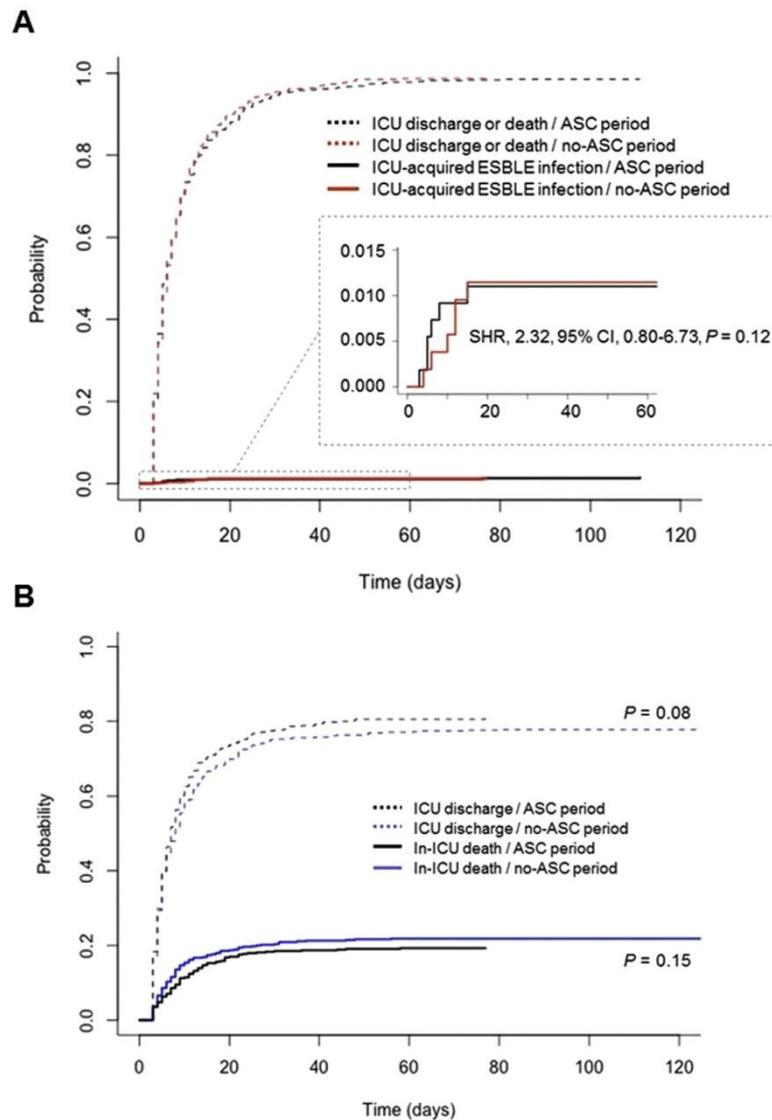


Fig. 1. Cumulative incidence of intensive care unit (ICU)-acquired extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-E) infections, in-ICU deaths and ICU discharges in periods with and without active surveillance culture (ASC) for the detection of ESBL-E carriage. (a) Cumulative incidence of ICU-acquired ESBL-E infections in periods with and without ASC as compared using a Fine and Gray model with in-ICU death or ICU discharge considered as competing events; (b) Cumulative incidence of in-ICU death in periods with and without ASC compared using a Fine and Gray model adjusted on the Simplified Acute Physiology Score II value at ICU admission and with ICU discharge considered as a competing event.

Table 2

Factors associated with the occurrence of intensive care unit-acquired infection due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* by stepwise multivariate logistic regression

Variable	Adjusted odds ratio	95% CI	p value
McCabe score ≥ 1	4.814	1.441–16.083	0.01
Surgery during the ICU stay	4.790	1.422–16.140	0.01
Delay from ICU admission, per day	1.072	1.002–1.145	0.04
Neurological co-morbidity	3.062	0.929–10.085	0.06
Mechanical ventilation >2 days	2.921	0.618–13.811	0.18
Admission during the no-ASC period (no screening for ESBL-E carriage)	1.160	0.384–3.502	0.79

Abbreviations: ASC, active surveillance culture; ESBL-E, extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; ICU, intensive care unit.

Please cite this article in press as: Jalalzai W, et al., Cessation of screening for intestinal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a low-endemicity intensive care unit with universal contact precautions, *Clinical Microbiology and Infection* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.005>

Table 3
Carbapenem consumption according to extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* status and study periods

	Carbapenem-days per 1000 patient-days		p value
	ASC period	No-ASC period	
All patients	81.5 (383/4823)	63.3 (355/5608)	0.03
No ICU-acquired ESBL-E infection			
Overall	75.0 (353/4705)	61.9 (315/5088)	0.01
No ESBL-E carriage	66.0 ^a (281/4260)	—	—
ESBL-E carriage	161.8 ^a (72/445)	—	—
ICU-acquired ESBL-E infection	339.0 (40/118)	273.1 (142/520)	0.15

Abbreviations: ASC, active surveillance culture; ESBL-E, extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; ICU, intensive care unit.

^a $p < 0.0001$.

stay ($p = 0.30$). Factors associated with ICU mortality by univariate analysis are reported in the Supplementary material (Table S8). The cumulative incidence of in-ICU death was similar during the two periods (SHR for admission during the no-ASC period 1.22, 95% CI 0.93–1.59, $p = 0.15$) in a Fine and Gray model adjusted on the SAPS II value at ICU admission and considering ICU discharge as a competing event (SHR of discharge for admission during the no-ASC period 0.89, 95% CI 0.79–1.01, $p = 0.08$) (Fig. 1). ICU lengths of stay, hospital lengths of stay and hospital mortality rates did not differ significantly between periods (Table 1).

Discussion

In this ICU with a relatively low prevalence of ESBL-E carriage and the universal use of CP, the withdrawal of ASC was not associated with an increase in the incidence of ICU-acquired ESBL-E infections and did not induce a measurable change in patient outcomes. During the ASC period, very few ESBL-E infections occurred in identified carriers, whereas two episodes were observed in patients without previously documented carriage. Carbapenem exposure in patients without ICU-acquired ESBL-E infection decreased following ASC cessation.

Although globally on the rise, the prevalence of ESBL-E carriage at ICU admission continues to fluctuate markedly depending on patient recruitment. In France, rates reaching 15% are common in ICU located in tertiary-care hospitals serving large urban populations [8,21,22]. This may reflect a high proportion of admitted patients with predisposing factors for ESBL-E colonization, including previous contacts with the healthcare system, previous exposure to broad-spectrum antimicrobials, and connections with foreign countries where ESBL-E are endemic [8]. By contrast, importation rates in our unit, as in other ICUs, remain close to the current rates of ESBL-E carriage in community participants in Europe—that is, 3%–10% [23–26]. In our study, most of the patients were referred from the emergency department rather than from wards or other hospitals, which probably contributed to this finding. Next, the rate of carriage acquisition during the ASC period was consistent with the average rate reported in European ICUs [27]. Importantly, our results may be transposed to ICUs with low ESBL-E influx and standard precautions resembling the CP required for documented carriers, but should not be extrapolated to other critical care environments.

Active surveillance cultures are recommended for the detection of ESBL-E carriage in both endemic and epidemic settings [9–11]. The primary purpose of ASC is to apply CP in identified carriers for preventing cross-transmission and subsequent healthcare-associated infections due to ESBL-E in patients with acquired carriage. However, it remains equivocal whether a policy of universal

screening and targeted CP may further limit the spread of ESBL-E—especially ESBL-producing *E. coli*—in healthcare environments with a restricted colonization pressure and high compliance to hand hygiene and other standard measures [8,12–16]. Our work indicates that, in a low-endemicity ICU where standard precautions fulfil the criterion for CP, stopping ASC does not lead to an increase in the incidence of ICU-acquired ESBL-E infections. This observation argues against an underlying rise in the rate of carriage acquisition.

The poor outcome associated with ESBL-E infections results mostly from a higher likelihood of inadequate empirical therapy [1,2,4]. Considering that ESBL-E carriage is the strongest predictor of ESBL-E infection [27], ASC may assist intensivists for the fine-tuning of the empirical regimen when managing a patient with a suspicion of nosocomial sepsis [1]. Carbapenems remain the first-line agents for severe ESBL-E infections. Nevertheless, and even though the correlation between *in vitro* susceptibility and clinical efficacy remains debated, β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations such as piperacillin-tazobactam are increasingly seen as a valuable alternative provided that high doses and extended or continuous infusions are prescribed [28,29]. During the no-ASC period, all patients with an ESBL-E infection were treated according to our local policy and received adequate initial therapy, including piperacillin-tazobactam in certain cases. Therefore, the unawareness of carriage status was probably not associated with a heightened risk of ineffective therapy.

During the ASC period, an ICU-acquired ESBL-E infection occurred in only 14% of identified carriers, in concordance with the recent literature (range 10%–25%) [2,8,23]. Yet, as previously described [2], a three-fold increase in carbapenem exposure was observed in uninfected ESBL-E carriers when compared with non-carriers. This may exert deleterious ecological side effects as even a short course of carbapenem promotes the acquisition of carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in ICU patients, including in environments without carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* [3]. Through the whole study period, the overall carbapenem use remained in line with the average consumption reported in French ICUs during a national survey conducted in 2014, i.e. 64 carbapenem-days per 1000 patient-days [30]. Still, the cessation of ASC was associated with a slight but significant drop in carbapenem consumption in patients who did not develop an ESBL-E infection during their ICU stay, a result that probably stems from a reduction of empirical carbapenem use.

This study has some limitations that deserve to be mentioned. First, hospital-acquired ESBL-E infections were recorded only during the ICU stay (median duration of risk exposure, 4 (2–9) days), and not after ICU discharge. Second, the retrospective, single-centre design might limit the external validity of our results. Next, rectal swabs were not collected and analysed using a blinded procedure during the no-ASC period. Also, the consumption of alcohol-based hand rub and single-use gowns and gloves could not be measured directly; however, no variations are expected to have occurred given the stability in monthly orders (data not shown) and the lack of change in infection control policy. Lastly, the cost-effectiveness of screening cessation was not addressed.

In conclusion, a shift towards a policy of no screening for ESBL-E carriage appears safe in a low-endemicity ICU already practicing universal CP. Rapid diagnostic tools enabling the early detection of ESBL-E in clinical samples may be more useful than the colonization status for rationalizing the empirical prescription of broad-spectrum β -lactams in ICU patients.

Transparency declaration

FB has received consultant and speaker fees, and conference invitation from MSD, and a conference invitation from Pfizer. All

Please cite this article in press as: Jalalzai W, et al., Cessation of screening for intestinal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a low-endemicity intensive care unit with universal contact precautions, *Clinical Microbiology and Infection* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.005>

other authors declare that they have no potential conflicts of interest to declare.

Funding

None received.

Acknowledgments

None received.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.005>.

References

- [1] Bassetti M, De Waele JJ, Eggimann P, Garnacho-Montero J, Kahlmeter G, Menichetti F, et al. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive Care Med* 2015;41:776–95.
- [2] Barbier F, Pommier C, Essaïed W, Garrouste-Orgeas M, Schwebel C, Ruckly S, et al. Colonization and infection with extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure? *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1088–97.
- [3] Armand-Lefevre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, Defrance G, Ruppé E, et al. Emergence of imipenem-resistant Gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1488–95.
- [4] Rottier WC, Ammerlaan HS, Bonten MJM. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and patient outcome: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1311–20.
- [5] Shorr AF. Review of studies of the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;37:1463–9.
- [6] Ruppé E, Woerther PL, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care* 2015;5:21.
- [7] Thiebaut AC, Arlet G, Andremont A, Papy E, Sollet JP, Bernède-Bauduin C, et al. Variability of intestinal colonization with third-generation cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* and antibiotic use in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1525–36.
- [8] Razazi K, Derde LP, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, Brun-Buisson C. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2012;38:1769–78.
- [9] Centers for Disease Control and Prevention - Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings (last update: 15 February 2017). Available at: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/mdro>.
- [10] Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl. 1):1–55.
- [11] Société Française d'Hygiène Hospitalière. Recommandations nationales—Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact. 2009. Available at: <https://www.sf2h.net>.
- [12] Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, Stranden A, Widmer AF. Rate of transmission of extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae without contact isolation. *Clin Infect Dis* 2012;55:1505–11.
- [13] Tschudin-Sutter S, Lucet JC, Mutters NT, Tacconelli E, Zahar JR, Harbarth S. Contact precautions for preventing nosocomial transmission of ESBL-producing *Escherichia coli*—a point/counterpoint review. *Clin Infect Dis* 2017. epub ahead of print.
- [14] Derde LPG, Cooper BS, Goossens H, Malhotra-Kumar S, Willems RJJ, Gniadkowski M, et al. Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:31–9.
- [15] Gardam MA, Burrows LL, Kus JV, Brunton J, Low DE, Conly JM, et al. Is surveillance for multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* an effective infection control strategy in the absence of an outbreak? *J Infect Dis* 2002;186:1754–60.
- [16] Zahar JR, Poirel L, Dupont C, Fortineau N, Nassif X, Nordmann P. About the usefulness of contact precautions for carriers of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *BMC Infect Dis* 2015;15:512.
- [17] Mutters NT, Gunther F, Frank U, Mischnik A. Costs and possible benefits of a two-tier infection control management strategy consisting of active screening for multidrug-resistant organisms and tailored control measures. *J Hosp Infect* 2016;93:191–6.
- [18] Poignant S, Guinard J, Guigon A, Poisson DM, Boulain T, Barbier F. Risk factors and outcomes of intestinal carriage of AmpC-hyperproducing *Enterobacteriaceae* in ICU patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;60:1883–7.
- [19] von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61:344–9.
- [20] Fine JP, Gray RG. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496–509.
- [21] Grohs P, Podglajen I, Guerot E, Bellenfant F, Caumont-Prim A, Kac G, et al. Assessment of five screening strategies for optimal detection of carriers of third-generation cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* in intensive care units using daily sampling. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O879–86.
- [22] Carbonne H, Le Dorze M, Bourrel AS, Poupet H, Poyart C, Cambau E, et al. Relation between presence of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in systematic rectal swabs and respiratory tract specimens in ICU patients. *Ann Intensive Care* 2017;7:13.
- [23] Bruyère R, Vigneron C, Bador J, Aho S, Toitot A, Quenot JP, et al. Significance of prior digestive colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2016;44:699–706.
- [24] Alves M, Lemire A, Decré D, Margetis D, Bigé N, Pichereau C, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in the intensive care unit: acquisition does not mean cross-transmission. *BMC Infect Dis* 2016;16:147.
- [25] Camus C, Sauvadet E, Tavenard A, Piau C, Uhel F, Bouju P, et al. Decline of multidrug-resistant Gram negative infections with the routine use of a multiple decontamination regimen in ICU. *J Infect* 2016;73:200–9.
- [26] Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and risk factors among healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016;63:310–8.
- [27] Detsis M, Karanika S, Mylonakis E. ICU acquisition rate, risk factors, and clinical significance of digestive tract colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2017;45:705–14.
- [28] Gutiérrez-Gutiérrez B, Pérez-Galera S, Salamanca E, de Cueto M, Calbo E, Almirante B, et al. A multinational, preregistered cohort study of β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations for treatment of bloodstream infections due to extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:4159–69.
- [29] Harris PN, Tambyah PA, Paterson DL. β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacteriaceae*: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? *Lancet Infect Dis* 2015;15:475–85.
- [30] ATB-Raisin Network. Surveillance of antimicrobial consumption, France, 2014. Available at: www.invs.sante.fr.

Please cite this article in press as: Jalalzai W, et al., Cessation of screening for intestinal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a low-endemicity intensive care unit with universal contact precautions, *Clinical Microbiology and Infection* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.005>

ELECTRONIC SUPPLEMENTARY MATERIAL

Cessation of screening for intestinal carriage of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in a low-endemicity ICU with universal contact precautions

Wajma Jalalzai, Maxime Boutrot, Jérôme Guinard, Aurélie Guigon, Laurent Bret, Didier-Marc Poisson, Thierry Boulain, and François Barbier

METHODS - Supplement

Active surveillance cultures: swabs processing and detection of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-E)

Rectal swabs were discharged in 1 ml of 0.9% saline, and 50 µl of the suspension was subsequently plated on a selective medium for broad-spectrum cephalosporin-resistant Gram-negative pathogens (chromID ESBL; bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France). After overnight incubation at 35°C, colonies were identified by matrix assisted laser desorption/ionization – time-of-flight using a Microflex instrument (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) and sub-cultured for susceptibility testing by the disk diffusion method on Mueller-Hinton agar plates (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France), in accordance with the French Society of Microbiology guidelines (www.sfm-microbiologie.org). *Enterobacteriaceae* isolates showing a synergy zone between broad-spectrum cephalosporins and clavulanate were categorized as ESBL-E. Cloxacillin-supplemented Mueller-Hinton agar (250 mg.ml⁻¹) was used for ESBL detection in natural AmpC producers with a derepressed cephalosporinase phenotype.

Data collection and definitions

Variables in the tables were prospectively entered by attending ICU physicians into a local database used for diagnosis and procedure coding, surveillance of ICU-acquired infections, and monitoring of antimicrobial consumption (Poignant *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2015; 60: 1883-1887). Additional data on antimicrobial therapy were extracted from medical charts when appropriate. ICU-acquired infections (i.e., infections occurring between the third day of the ICU stay and ICU discharge or death) were diagnosed using standard criteria. All episodes were microbiologically documented. In patients with ESBL-E infection, adequate empirical therapy was defined as the administration of at least one antimicrobial agent with *in vitro* activity against the causative strain within the first 24 hours following diagnosis. For the ASC period, ESBL-E carriers were identified in the database of the bacteriology unit. Imported carriage was defined as a positive rectal swab within the 48 hours following admission, while acquired carriage was defined as a positive surveillance swab in patients with a negative admission sample. Carriers were assumed to be colonized from the first positive swab to ICU discharge or death. ASC costs were evaluated using the fixed price for rectal swab processing in the bacteriology unit of our hospital (*i.e.*, 16 € per swab).

Table S1. Study population: additional characteristics

Variables	All patients (N = 1,069)	ASC period (N = 524)	No-ASC period (N = 545)	P value
Hospital stay within the past year				
Medical ward	223 (20.9)	132 (25.2)	91 (16.7)	0.0007
Surgical ward	69 (6.5)	36 (6.9)	33 (6.0)	0.68
Intensive care unit	59 (5.5)	25 (4.8)	34 (6.2)	0.36
Others	42 (3.9)	22 (4.2)	20 (3.7)	0.77
Chronic diseases				
Cardiac and/or vascular	550 (51.4)	256 (48.8)	294 (53.9)	0.11
Respiratory	246 (51.1)	125 (23.8)	121 (22.2)	0.57
Hepatic	80 (7.5)	36 (6.9)	44 (8.1)	0.53
Renal	61 (5.7)	25 (4.8)	36 (6.6)	0.25
Neurological	144 (13.5)	61 (11.4)	83 (15.2)	0.10
Diabetes mellitus	207 (19.4)	101 (19.3)	106 (19.4)	0.99
Malignancy	176 (16.5)	83 (15.8)	93 (17.0)	0.65
Immunosuppression (other than malignancy)	31 (2.9)	12 (2.3)	19 (3.5)	0.33
Reason for ICU admission				
Acute respiratory failure	318 (29.8)	156 (29.8)	162 (29.8)	0.96
Sepsis	204 (19.1)	122 (23.3)	82 (15.0)	0.0008
Neurological	172 (16.1)	76 (14.5)	96 (17.6)	0.19
Cardiac arrest	95 (8.9)	45 (8.6)	50 (9.2)	0.82
Cardiac (other than cardiac arrest)	69 (6.4)	30 (5.7)	39 (7.1)	0.41
Renal / metabolic	44 (4.1)	19 (3.6)	25 (4.6)	0.52
Liver / digestive	42 (3.9)	18 (3.4)	24 (4.4)	0.51
Trauma	61 (5.7)	25 (4.8)	36 (6.6)	0.25
Miscellaneous	64 (6.0)	33 (6.3)	31 (5.7)	0.77

Data are expressed as number (%).

ASC, active surveillance culture for the detection of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*;

ICU, intensive care unit

Table S2. Species distribution of carriage isolates of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in patients admitted during the period with active surveillance cultures

Species, n (%)	Imported carriage (n = 18)	ICU-acquired carriage (n = 11)
<i>Escherichia coli</i>	9 (50.0)	7 (63.6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (27.9)	2 (18.2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (11.1)	2 (18.2)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (5.5)	0
<i>Citrobacter sedlakii</i>	1 (5.5)	0

Distribution comparison, $p = 0.74$ (χ^2 test).

ICU, intensive care unit

Table S3. Incidence of ICU-acquired infections

Variables	ASC period (N = 524)	No-ASC period (N = 545)	P value
ICU-acquired infection due to ESBL-E (all)¹	6 (1.1)	8 (1.5)	0.64
Incidence density per 1,000 patient-days	1.2 (6/4,823)	1.4 (8/5,608)	0.80
Ventilator-associated pneumonia			
Exposed patients (MV > 2 days)	286	323	0.65
Patients with ventilator-associated pneumonia ²	41 (14.3)	55 (17.0)	0.36
Incidence density per 1,000 ventilator-days ³	14.4 (41/2,837)	10.0 (39/3,889)	0.10
Non-ventilator-associated pneumonia	7 (1.3)	4 (0.7)	0.33
Catheter-related bloodstream infection			
Exposed patients (CVC and/or ALC)	408	404	
Patients with catheter-related bloodstream infection	7 (1.7)	8 (2.0)	0.78
Incidence density per 1,000 catheter-days	1.1 (7/6,372)	1.3 (9/7,036)	0.76
Non-catheter-related bloodstream infection			
Patients with non-catheter-related bloodstream infection	15 (2.9)	18 (3.3)	0.68
Incidence density per 1,000 patients-days	3.3 (16/4,823)	3.6 (20/5,608)	0.83
Other deep-seated infections	13 (2.5)	19 (3.5)	0.33
Urinary tract infections	27 (5.2)	17 (3.1)	0.09
<i>Clostridium difficile</i>-associated diarrhoea/colitis	7 (1.3)	1 (0.2)	0.03

Data are expressed as number (%), unless indicated.

¹Infection types available in **Table S4**; ²Four patients from the ASC period and 16 patients from the no-ASC period developed two or more episodes of ventilator-associated pneumonia; ³Censored at the first ventilator-associated pneumonia in patients with multiple episodes.

ICU, intensive care unit; ASC, active surveillance culture; ESBL-E, extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; MV, mechanical ventilation; CVC, central venous catheter; ALC, arterial line catheter

Table S4. Pathogens distribution for each type of ICU-acquired infection

Pathogens	ASC period	No-ASC period
Ventilator-associated pneumonia		
Episodes, n	45	73
<i>Staphylococcus aureus</i>	15 (33.3)	17 (23.3)
<i>Haemophilus</i> spp.	3 (6.7)	8 (10.9)
<i>Enterobacteriaceae</i>	21 (46.7)	42 (57.5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13 (28.9)	13 (17.8)
Others	6 (13.3)	11 (15.1)
Non-VAP ICU-acquired pneumonia		
Episodes, n	7	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (28.6)	2 (50.0)
<i>Haemophilus</i> spp.	1 (14.3)	-
<i>Enterobacteriaceae</i>	3 (42.9)	1 (25.0)
Others	1 (14.3)	1 (25.0)
Catheter-related bloodstream infections		
Episodes, n	7	9
Coagulase-negative staphylococci	1 (14.3)	1 (11.1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	1 (11.1)
<i>Enterobacteriaceae</i>	6 (85.7)	6 (66.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	3 (33.3)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	1 (11.1)
Non-catheter-related bloodstream infections		
Episodes, n	16	20
Coagulase-negative staphylococci	1 (6.2)	3 (15.0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (6.2)	-
<i>Enterobacteriaceae</i>	10 (62.5)	13 (65.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (6.2)	2 (10.0)
<i>Candida</i> spp.	2 (12.4)	1 (5.0)
Others	3 (18.7)	7 (35.0)
Other deep-seated infections		
Episodes, n	13	21
Coagulase-negative staphylococci	4 (30.8)	7 (33.3)
<i>Enterobacteriaceae</i>	3 (23.1)	10 (47.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (23.1)	3 (14.3)
<i>Candida</i> spp.	1 (7.7)	4 (19.0)
Others	5 (38.5)	6 (28.6)
Urinary tract infections		
Episodes, n	27	17
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (3.7)	-
<i>Enterobacteriaceae</i>	17 (63.0)	11 (64.7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (11.1)	-
<i>Candida</i> spp.	1 (3.7)	-
<i>Enterococcus</i> spp.	1 (3.7)	-
ICU-acquired infections, overall		
All episodes, n	115	144
ESBL-producing <i>Enterobacteriaceae</i> ¹	6 (5.2)	8 (5.5)
AmpC-hyperproducing <i>Enterobacteriaceae</i> ²	10 (8.7)	5 (3.5)
Ceftazidime-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ³	3 (2.6)	9 (6.2)

Data are expressed as number (%). Comparisons between periods with and without active surveillance cultures (Fisher exact test), ¹ $p=0.94$, ² $p=0.11$, ³ $p=0.24$.

ICU, intensive care unit; ASC, active surveillance cultures; VAP, ventilator-associated pneumonia; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase

Table S5. ICU-acquired infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: types and empirical antimicrobial therapy

Period	Patient	ESBL-E carriage ¹	ICU-acquired infection	ESBL-E species	Infection onset, days after ICU admission	Empirical antimicrobial therapy (adequacy)	Definite therapy	Duration of antimicrobial therapy, days	Patient status at ICU discharge
ASC	F, 39Y	No	VAP	<i>Escherichia coli</i>	Day 6	None (NA)	None (died at Day 7)	NA	Dead
ASC	F, 65Y	Yes	UTI	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Day 17	None (NA)	Imipenem	7	Alive
ASC	M, 83Y	Yes	VAP	<i>Citrobacter sedlakii</i>	Day 14	Imipenem (adequate)	Imipenem	7	Alive
ASC	F, 63Y	Yes	Non-CR BSI	<i>Escherichia coli</i>	Day 8	Imipenem (adequate)	Imipenem	8	Dead
ASC	M, 55Y	No	CR-BSI	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Day 14	Piperacillin-tazobactam (adequate)	Piperacillin-tazobactam	6	Alive
ASC	M, 55Y	Yes	CR-BSI	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Day 12	Imipenem (adequate)	Imipenem	7	Alive
No ASC	M, 78Y	NA	Biliary infection (SSI)	<i>Escherichia coli</i>	Day 10	Ertapenem (adequate)	Ertapenem	14	Dead
No ASC	M, 64Y	NA	VAP	<i>Escherichia coli</i>	Day 7	Imipenem (adequate)	Imipenem	8	Alive
No ASC	M, 82Y	NA	VAP	<i>Escherichia coli</i>	Day 7	Piperacillin-tazobactam (adequate)	Imipenem	9	Alive
No ASC	F, 66Y	NA	Non-CR BSI	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Day 111	Imipenem/amikacin (adequate)	Imipenem	10	Dead
No ASC	F, 48Y	NA	Meningitis (SSI)	<i>Escherichia coli</i>	Day 17	Imipenem/ciprofloxacin (adequate)	Imipenem	18	Alive
No ASC	F, 73Y	NA	Non-CR BSI	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Day 76	Imipenem (adequate)	Imipenem	8	Alive
No ASC	F, 66Y	NA	VAP	<i>Escherichia coli</i>	Day 8	Piperacillin-tazobactam/amikacin (adequate)	Ertapenem	8	Alive
No ASC	M, 65Y	NA	UTI	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Day 5	Imipenem/amikacin (adequate)	Piperacillin-tazobactam	6	Dead

ICU, intensive care unit; ESBL-E, extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; ASC, active surveillance cultures; VAP, ventilator-associated pneumonia ; UTI, urinary tract infection; CR, catheter-related; BSI, bloodstream infection; SSI, surgical site infection

Table S6. Factors associated with the occurrence of ICU-acquired ESBL-E infection by univariate analysis

Variables	All patients (N = 1,069)	Patients with ICU-acquired ESBL-E infection (n = 14)	Patients without ICU-acquired ESBL-E infection (n = 1,055)	P value
Age, years	64 [53-75]	65 [57-71]	64 [53-75]	0.79
Sex, male	657 (61.5)	7 (50.0)	650 (61.6)	
Hospital stay within the past year				
Medical ward	223 (20.9)	4 (28.6)	219 (20.7)	0.51
Surgical ward	69 (6.5)	2 (14.3)	67 (6.3)	0.23
Intensive care unit	59 (5.5)	2 (14.3)	57 (5.4)	0.18
Others	42 (3.9)	1 (7.2)	41 (3.9)	0.43
MacCabe score				
0	901 (84.3)	9 (64.3)	892 (84.5)	0.05
1	147 (13.7)	5 (35.7)	142 (13.4)	0.03
2	21 (2.0)	0	21 (2.0)	1.00
≥ 1	168 (15.7)	5 (35.7)	163 (15.4)	0.05
Chronic diseases				
Cardiac and/or vascular	550 (51.4)	6 (42.8)	544 (51.6)	0.60
Respiratory	246 (23.0)	4 (28.6)	242 (22.9)	0.54
Hepatic	80 (7.5)	1 (7.2)	79 (7.5)	1.0
Renal	61 (5.7)	2 (14.3)	59 (5.6)	0.19
Neurological	144 (13.5)	5 (35.7)	139 (13.2)	0.03
Diabetes mellitus	207 (19.4)	4 (28.6)	203 (19.2)	0.33
Malignancy	176 (16.5)	3 (21.4)	174 (16.5)	0.71
Immunosuppression (other than malignancy)	31 (2.9)	0	31 (2.9)	1.0
Type of ICU admission				
Direct	899 (84.1)	9 (64.3)	890 (84.4)	0.06
Transfer	170 (15.9)	5 (35.7)	165 (15.6)	
<i>Delay from hospital admission in transferred patients, days</i>	5 [3-12]	9 [5-19]	4 [3-12]	0.26
Reason for ICU admission				
Acute respiratory failure	318 (29.8)	5 (35.7)	313 (29.7)	0.57
Sepsis	204 (19.1)	3 (21.4)	201 (19.1)	0.74
Neurological	172 (16.1)	3 (21.4)	169 (16.0)	0.48
Cardiac arrest	95 (8.9)	0	95 (9.0)	0.63
Cardiac (other than cardiac arrest)	69 (6.4)	0	69 (6.5)	1.00
Renal / metabolic	44 (4.1)	0	44 (4.2)	1.00
Liver / digestive	42 (3.9)	2 (14.3)	40 (3.8)	0.10
Trauma	61 (5.7)	1 (7.2)	60 (5.7)	0.56
Miscellaneous	64 (6.0)	0	64 (6.1)	1.00
SAPS II at ICU admission	45 [33-59]	47 [33-65]	45 [33-59]	0.65

Table S6 (continued).

Variables	All patients (N = 1,069)	Patients with ICU-acquired ESBL-E infection (n = 14)	Patients without ICU-acquired ESBL-E infection (n = 1,055)	P value
Invasive procedure and life-sustaining therapies				
Arterial line catheter	779 (72.9)	12 (85.7)	767 (72.7)	0.37
Central venous catheter	668 (62.5)	13 (92.8)	655 (62.1)	0.02
Vasopressors	521 (48.7)	10 (71.4)	511 (48.4)	0.11
Invasive mechanical ventilation	759 (71.0)	13 (92.8)	746 (70.7)	0.08
Renal replacement therapy	152 (14.2)	6 (42.8)	146 (13.8)	0.008
ECMO	12 (1.1)	1 (7.2)	11 (1.0)	0.15
Surgery during the ICU stay	129 (12.1)	5 (35.7)	124 (11.7)	0.02
ICU length of stay, days	6 [4-11]	24 [14-35]	6 [4-11]	<0.0001
Study periods				
ASC period (screening for ESBL-E carriage)	524 (49.0)	6 (42.8)	519 (49.2)	0.79
No-ASC period (no screening)	545 (51.0)	8 (57.2)	537 (50.8)	

Data are expressed as number (%) and median [IQR].

ICU, intensive care unit; ESBL-E, extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; SAPS II, simplified acute physiology II score; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; ASC, active surveillance cultures

Table S7. Antimicrobial exposure during the ICU stay

Variables	Treatment-days per 1,000 patient-days		P value
	ASC period (N = 524)	No-ASC period (N = 545)	
Carbapenems	81.5 (383/4,823)	63.3 (355/5,608)	0.0003
Aminopenicillins	42.3 (204/4,823)	35.7 (200/5,608)	0.56
Aminopenicillins + beta-lactamase inhibitor	163.8 (790/4,823)	145.1 (814/5,608)	0.24
Carboxy- and ureidopenicillins	19.3 (93/4,823)	11.8 (66/5,608)	0.28
Carboxy- and ureidopenicillins + beta-lactamase inhibitor	124.6 (601/4,823)	115.0 (645/5,608)	0.53
Broad-spectrum cephalosporins ¹	299.8 (1,446/4,823)	198.8 (1,115/5,608)	<0.0001
Fluoroquinolones	25.9 (125/4,823)	65.4 (367/5,608)	<0.0001
Aminoglycosides	48.1 (232/4,823)	44.6 (250/5,608)	0.83
Glycopeptides	55.1 (266/4,823)	36.7 (206/5,608)	0.07

¹This decrease is attributable to the lower proportion of patient admitted for community-acquired sepsis during the no-ASC period (see **Table S1**).

ICU, intensive care unit; ASC, active surveillance culture

Table S8. Factors associated with ICU mortality: univariate analysis

Variables	All patients (N = 1,069)	Survivors (N = 849)	Deceased (N = 220)	P value
Age, years	64 [53-75]	64 [51-75]	66 [59-77]	0.0003
Sexe, male	657 (61.5)	521 (61.4)	136 (61.8)	0.94
Hospital stay within the past year				
Medical ward	223 (20.9)	173 (20.4)	50 (22.7)	0.46
Surgical ward	69 (6.5)	57 (6.7)	12 (5.4)	0.64
Intensive care unit	59 (5.5)	54 (6.4)	5 (2.3)	0.02
Others	42 (3.9)	37 (4.4)	5 (2.3)	0.18
MacCabe score				
0	901 (84.3)	728 (85.7)	173 (78.7)	0.01
1	147 (13.7)	108 (12.7)	39 (17.7)	0.06
2	21 (2.0)	13 (1.6)	8 (3.6)	0.06
≥ 1	168 (15.7)	121 (14.2)	47 (21.4)	0.01
Chronic diseases				
Cardiac and/or vascular	550 (51.4)	419 (49.3)	131 (59.5)	0.008
Respiratory	246 (23.0)	198 (23.3)	48 (21.8)	0.72
Hepatic	80 (7.5)	61 (7.2)	19 (8.6)	0.47
Renal	61 (5.7)	46 (5.4)	15 (6.8)	0.42
Neurological	144 (13.5)	109 (12.8)	35 (15.9)	0.27
Diabetes mellitus	207 (19.4)	164 (19.3)	43 (19.5)	0.92
Malignancy	176 (16.5)	129 (15.2)	47 (21.4)	0.03
Immunosuppression (other than malignancy)	31 (2.9)	29 (3.4)	2 (0.9)	0.07
Type of ICU admission				
Direct	899 (84.1)	725 (85.4)	174 (79.1)	0.03
Transfer	170 (15.9)	124 (14.6)	46 (20.9)	
<i>Delay from hospital admission in transferred patients, days</i>	5 [3-12]	4 [3-11]	6 [3-13]	0.34
Reason for ICU admission				
Acute respiratory failure	318 (29.8)	268 (31.6)	50 (22.7)	0.01
Sepsis	204 (19.1)	166 (19.5)	38 (17.3)	0.50
Neurological	172 (16.1)	137 (16.1)	35 (15.9)	1.00
Cardiac arrest	95 (8.9)	34 (4.0)	61 (27.7)	<0.0001
Cardiac (other than cardiac arrest)	69 (6.4)	60 (7.1)	9 (4.1)	0.12
Renal / metabolic	44 (4.1)	38 (4.5)	6 (2.7)	0.34
Liver / digestive	42 (3.9)	37 (4.4)	5 (2.3)	0.18
Trauma	61 (5.7)	50 (5.9)	11 (5.0)	0.74
Miscellaneous	64 (6.0)	59 (6.9)	5 (2.3)	0.006
SAPS II at ICU admission	45 [33-59]	42 [31-55]	61 [45-72]	<0.0001
Invasive procedure and life-sustaining therapies				
Arterial line catheter	779 (72.9)	582 (68.6)	197 (89.5)	<0.0001
Central venous catheter	668 (62.5)	477 (56.2)	191 (86.8)	<0.0001
Vasopressors	521 (48.7)	357 (42.0)	164 (65.6)	<0.0001
Invasive mechanical ventilation	759 (71.0)	558 (65.7)	201 (91.4)	<0.0001
Renal replacement therapy	152 (14.2)	96 (11.3)	56 (25.4)	<0.0001
ECMO	12 (1.1)	8 (0.9)	4 (1.8)	0.28

Table S8 (continued).

Variables	All patients (N = 1,069)	Survivors (N = 849)	Deceased (N = 220)	P value
Surgery during the ICU stay	129 (12.1)	99 (11.7)	30 (13.6)	0.42
ICU-acquired infections				
VAP	96 (9.0)	66 (7.8)	30 (13.6)	0.005
Non-VAP pneumonia	11 (1.0)	9 (1.1)	2 (0.9)	1.0
CR-BSI	15 (1.4)	11 (12.9)	4 (1.8)	0.53
Non-CR BSI	33 (3.1)	17 (2.0)	16 (7.3)	0.0003
UTI	44 (4.1)	37 (4.3)	7 (3.2)	0.57
Other deep-seated infections	32 (3.0)	22 (2.6)	10 (4.5)	0.18
Clostridium difficile colitis	8 (0.7)	5 (0.6)	3 (1.4)	0.21
ESBL-E infection (pooled)	14 (1.3)	9 (1.1)	5 (2.3)	0.18
ICU length of stay, days	6 [4-11]	5 [4-10]	8 [4-14]	0.0001
Study periods				
ASC period (screening for ESBL-E carriage)	524 (49.0)	423 (49.8)	101 (45.9)	0.33
No-ASC period (no screening)	545 (51.0)	426 (50.2)	119 (54.1)	

Data are expressed as number (%) and median [IQR].

ICU, intensive care unit; ESBL-E, extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; SAPS II, simplified acute physiology II score; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; ASC, active surveillance cultures

Figure S1. Study flow-chart

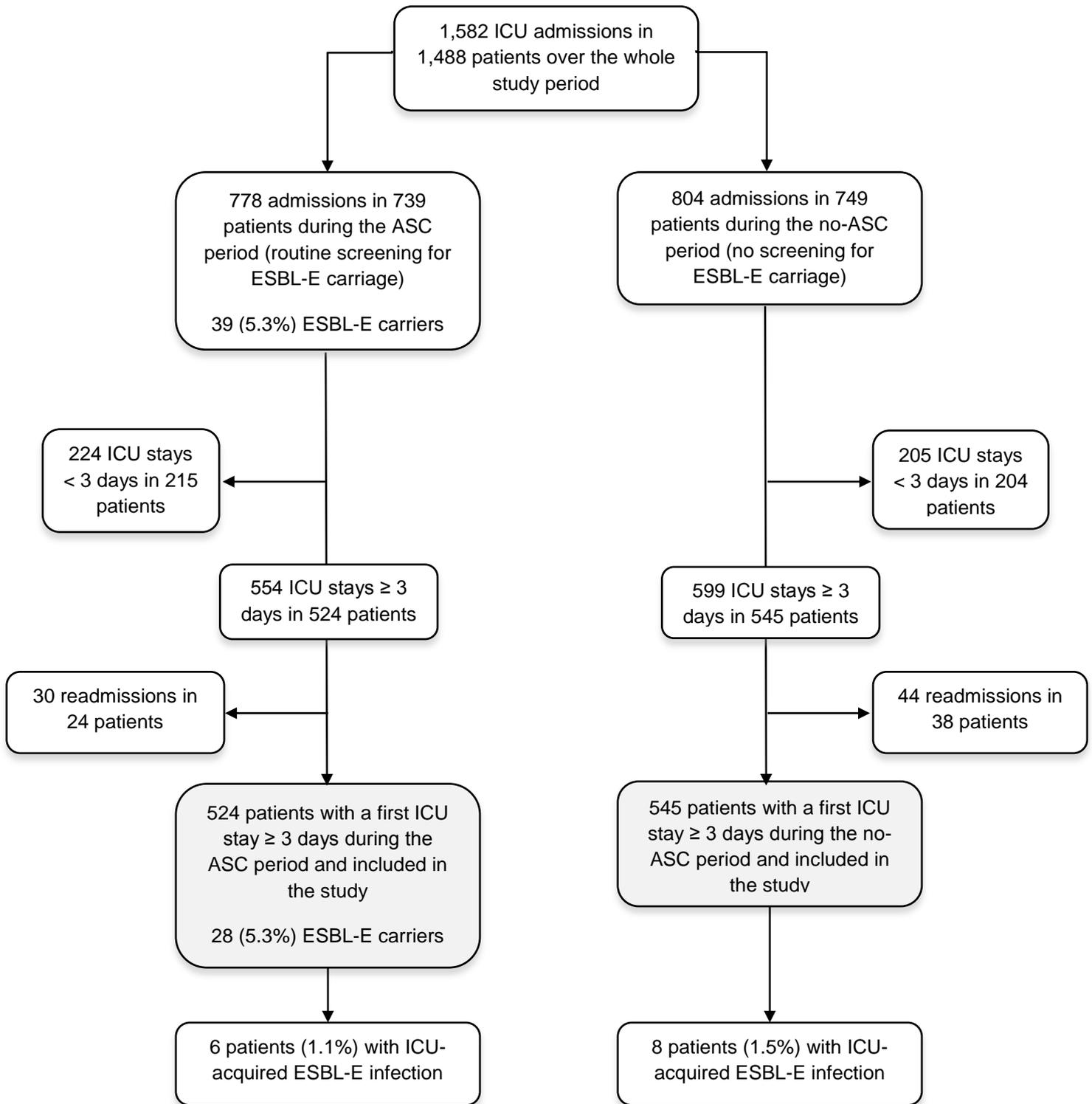


Figure S1 footnote

ICU, intensive care unit; ASC, active surveillance culture; ESBL-E, extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*

DISCUSSION ET CONCLUSION

L'incidence des infections à ESBLE était de 1,1% et de 1,5% pendant les périodes avec et sans dépistage ($P = 0,64$) et ne différait pas après ajustement sur les risques compétitifs de décès et de sortie vivant de réanimation. Une admission pendant la période sans dépistage n'avait pas d'impact indépendant sur le risque d'infections à ESBLE, sur le risque de décès en réanimation et sur la durée du séjour en réanimation. L'exposition aux carbapénèmes chez les patients sans infection à ESBLE a diminué entre les périodes avec et sans dépistage : ce résultat s'explique essentiellement par la surexposition probabiliste aux carbapénèmes chez les sujets porteurs sans infection à EBLSE (1^{ère} période). La consommation globale de produit hydro-alcoolique, de gants à usage unique et de tabliers à usage unique étaient élevées et n'ont pas évolué au cours des deux périodes.

Il était primordial d'évaluer dans cet exposé la consommation de solution hydro-alcoolique (SHA) car les précautions standard sont fondées sur la bonne réalisation des gestes d'hygiène des mains, notamment avec l'usage rigoureux de SHA. Si l'adhésion à ces gestes d'hygiène des mains était supérieure à 80 % ou la consommation quotidienne de SHA supérieure à 500 ml par jour et par patient (calculs empiriques en réanimation évaluent en fonction du nombre de contacts moyen par jour et par patient), il se pourrait que l'on puisse se passer de précautions complémentaires contact. En effet, il existe une corrélation linéaire entre le pourcentage de consommation des SHA et la prévalence d'EBLSE en réanimation permettant une réduction du taux d'acquisition après une meilleure observance de l'hygiène des mains [43]. Dans une étude allemande, Scheithauer et al. ont montré une différence significative lorsqu'une mesure objective, comme la quantité de SHA réellement consommée, était utilisée comparativement à la quantité de SHA prédite en fonction du nombre de lavages de mains [44]. En effet, l'observation externe laissait supposer 73 % d'adhérence, alors que le calcul de la consommation de SHA objectivait 22 % d'adhérence des soignants à l'hygiène des mains.

Au cours de la période avec dépistage, vingt-huit patients (5,3%) ont été identifiés comme porteurs de l'EBLSE, dont 3,2% avec un portage importé et 2,1% avec un portage acquis en réanimation. Le taux d'acquisition était à 2,4 événements pour 1 000 jours-patients. Il faut prendre en compte que le dépistage n'est pas une technique infaillible et sous-évalue de façon importante le taux de porteurs de BMR (≈ 25 % d'écouvillons rectaux faussement négatifs). [45] Cette sous-évaluation est tout d'abord en lien avec des facteurs liés à l'hôte, dont le portage peut être intermittent, par ailleurs, en lien avec des facteurs liés aux BMR, dont leur éventuelle absence sur

des sites de dépistage préférentiel. Enfin, des facteurs liés aux techniques de dépistage elles-mêmes, avec des seuils de charge bactérienne minimaux pour être mis en évidence par culture ou PCR (*polymerase chain reaction*) [46]. Les autres limites potentielles du dépistage systématique du portage d'EBLSE sont le coût pour le système hospitalier et la charge de travail pour les laboratoires de Microbiologie.

L'incidence des infections EBLSE contractées en réanimation était faible et est demeurée inchangée pendant toute la période d'étude. Une admission en réanimation pendant la période sans dépistage n'a pas agi comme un facteur de risque indépendant de développer une infection nosocomiale après ajustement. Par conséquent, notre travail ouvre une porte à l'arrêt du dépistage systématique. Il faut toutefois garder à l'esprit que le dépistage reste justifié pour la maîtrise de la transmission croisée des BMR hautement résistantes émergentes (BHRe), c'est-à-dire en France les entérobactéries productrices de carbapénémases et les entérocoques résistants aux glycopeptides ainsi qu'en situation endémo-épidémique ou épidémique pour les autres BMR, notamment des EBLSE autres qu'*E. coli*. En réanimation, les *Acinetobacter* résistant aux carbapénèmes doivent être pris en charge de la même manière que les BHRe. Le volet complémentaire indispensable à la maîtrise de la diffusion hospitalière des BMR, notamment pour les bacilles à Gram négatif, est l'usage prudent et raisonné des antibiotiques [44]. Les situations épidémiques ou hyper-endémiques non maîtrisées justifient un dépistage et un isolement des malades colonisés/infectés et des contacts ainsi identifiés porteurs. Ce dépistage devra être répété toutes les semaines jusqu'à la maîtrise de la situation. D'où l'intérêt d'une politique structurée et raisonnée en accord avec le CLIN (Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales). Deux éléments fondamentaux doivent être débattus et faire l'objet d'une décision qui engage l'unité de réanimation : les germes cibles en fonction de l'activité locale et de l'écologie bactérienne et la décision de garder les procédures de PCC ou de passer au tout "précautions standard". Cependant, certaines situations ont fait l'objet de recommandations officielles et nécessitent l'utilisation des PCC. Il s'agit des colonisations/infections aux entérocoques résistants à la vancomycine, du rapatriement de malades hospitalisés à l'étranger, en particulier de pays où l'émergence de germes très résistants a été décrite. Il faut également mentionner les infections communautaires contagieuses et l'isolement protecteur chez les malades aphasiques par exemple. On voit donc que l'isolement reste encore à l'ordre du jour. Il faut donc mener plusieurs actions :

- En définissant les patients à risque devant bénéficier des mesures d'isolement ;
- En communiquant avec l'équipe opérationnelle d'hygiène et le laboratoire de microbiologie. La présence d'un référent hygiène aussi bien infirmier que médical (qui peut être aussi le référent antibiotique de l'unité) améliore la communication ;

- En formant les personnels médicaux et paramédicaux, à l'importance de la nécessité d'une observance de l'hygiène des mains qui doit être supérieure à 80 %.

Notre travail présente cependant un certain nombre de limites. En premier lieu, son caractère monocentrique peut limiter la validité externe de nos résultats. En effet, nous ne pouvons extrapoler nos résultats avec des centres ayant une pression de colonisation plus élevée, en particulier dans certains centres où la prévalence de portage d'EBLSE à l'admission en réanimation dépasse 20%. Ensuite, nous avons supposé que la prévalence du portage d'ESBLE ne diminuait pas entre les deux périodes d'inclusion, bien que des prélèvements rectaux n'aient pas été collectés et analysés en aveugle pendant la période sans dépistage. Il convient de noter que le taux global de portage d'ESBLE est demeuré à peu près inchangé au cours des quatre années qui ont précédées l'arrêt du dépistage. Enfin, nous avons évalué les coûts bruts du dépistage, mais nous n'avons pas pu évaluer précisément la balance coût-efficacité de l'arrêt du dépistage.

Un certain nombre de perspectives s'offrent à nous. Tout d'abord, la conception d'une étude multicentrique pour confirmer l'innocuité de l'arrêt du dépistage dans d'autres services de réanimation à prévalence comparable de portage d'EBLSE. Ensuite, l'intégration des données de quantification des densités intestinales des entérobactéries multirésistantes et les outils visant à réduire ces densités. De plus, nous pouvons nous intéresser à l'impact des outils de diagnostic microbiologique rapide pour optimiser l'antibiothérapie probabiliste des patients de réanimation en identifiant précocement ceux infectés à EBLSE, la mise en évidence d'un portage ayant une excellente valeur prédictive négative mais une valeur prédictive positive limitée pour le diagnostic d'infection nosocomiale à EBLSE.

En conclusion, dans un service de réanimation :

- Avec une compliance élevée aux précautions standard et aux mesures de désinfection environnementale ;
- Avec une faible prévalence d'EBLSE ;
- Avec une politique de personnalisation de l'antibiothérapie ;
- Et sans épidémie patente ;

Il n'est probablement pas justifié de dépister systématiquement le portage digestif d'EBLSE.

RÉFÉRENCES

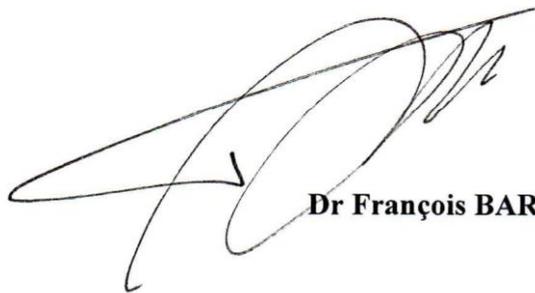
1. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae : An emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159-66.
2. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century – A clinical super-challenge. *N Engl J Med* 2009;360:439-43.
3. Livermore D. M. 2007. Defining an extended-spectrum b-lactamase. *Clin Microbiol Infect* 14 (Suppl. 1): 3–10
4. Bradford PA. 2001. Extended-Spectrum β -Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat. *Clinical Microbiology Reviews* 14(4):933–51.
5. Paterson DL, Bonomo RA. 2005. Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update. *Clinical Microbiology Reviews* 18(4):657–86.
6. Pitout JDD, Laupland KB. 2008. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *The Lancet Infectious Diseases* 8(3):159–66.
7. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. 2013. Trends in Human Fecal Carriage of Extended-Spectrum β -Lactamases in the Community: Toward the Globalization of CTX-M. *Clinical Microbiology Reviews* 26(4):744–58.
8. Poirel L, Naas T and Nordmann P. 2008. Genetic support of extended-spectrum β -lactamases *Clin Microbiol Infect*; 14 (Suppl. 1): 75–81
9. Canton R, Coque TM. 2006. The CTX-M β -lactamase pandemic. *Current Opinion in Microbiology* 9(5):466–75.
10. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases : A clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657-86.
11. Que signifie «bêtalactamases à spectre élargi» en pratique ? *Rev Med Suisse* 2009 ; 5 : 1991-4
12. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union - EARS-Net surveillance data - November 2016
13. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. Réseau REA-Raisin, France. Rapport 2015
14. Liebana E, Carattoli A, Coque TM, et al (2013) Public health risks of enterobacterial isolates producing extended-spectrum betalactamases or AmpC beta-lactamases in food and food-producing animals: an EU perspective of epidemiology, analytical methods, risk factors, and control options. *Clin Infect Dis* 56:1030–7

15. Frank C, Werber D, Cramer JP, et al (2011) Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med* 365:1771–80
16. Andremont A, Brun-Buisson C, Struelens M (2001) Evaluating and predicting the ecologic impact of antibiotics. *Clin Microbiol Infect* 7:1–6
17. Armand-Lefevre L, Angebault C, Barbier F, et al (2013) Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 57:1488–95
18. Prevot M-H, Andremont A, Sancho-Garnier H, et al (1986) Epidemiology of intestinal colonization by members of the family Enterobacteriaceae resistant to cefotaxime in a hematologyoncology unit. *Antimicrob Agents Chemother* 30:945–7
19. Prinapori R, Guinaud J, Khalil A, et al (2013) Risk associated with a systematic search of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control* 41:259–60
20. Barbier, F., Pommier, C., Essaied, W., Garrouste-Orgeas, M., Schwebel, C., Ruckly, S., et al. (2016). Colonization and infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure? *J Antimicrob Chemother* **71**, 1088-1097.
21. *Journal des Anti-Infectieux*-Volume 15, n° 4 pages 166-177 (décembre 2013)
22. Société française d'hygiène hospitalière (SFHH). Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact : http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_prevention-transmission- croisee-2009.pdf
23. Kollef MH, Fraser VJ. 2001. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann. Inter. Med* 134:298-314
24. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. 2002. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 122(1):262-8
25. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. 2005. Bloodstream Infections Caused by Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacilli: Risk Factors for Mortality and Impact of Inappropriate Initial Antimicrobial Therapy on Outcome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 49(2):760–6.
26. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 111(3):676-85
27. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. 2005. *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection: Importance of Appropriate Initial Antimicrobial Treatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49(4):1306–11.

28. Sullivan A, Edlund C, Nord CE (2001) Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 1:101–14]
29. Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, et al (2013) Emergence of imipenem-resistant Gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 57:1488–95]
30. Morgan DJ, Diekema DJ, Sepkowitz K, Perencevich EN (2009) Adverse outcomes associated with contact precautions: a review of the literature. *Am J Infect Control* 37:85–93
31. Abad C, Fearday A, Safdar N (2010) Adverse effects of isolation in hospitalised patients: a systematic review. *J Hosp Infect* 76:97–102
32. Saint S, Higgins LA, Nallamotheu BK, Chenoweth C. Do physicians examine patients in contact isolation less frequently? A brief report. *Am J Infect Control*. 2003;31:354-6.
33. Morgan DJ, Pineles L, Shardell M, et al (2013) The effect of contact precautions on healthcare worker activity in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34:69–73
34. Zahar JR, Garrouste-Orgeas M, Vesin A, et al (2013) Impact of contact isolation for multidrug-resistant organisms on the occurrence of medical errors and adverse events. *Intensive Care Med* 39:2153–60
35. Stelfox HT, Bates DW, Redelmeier DA. Safety of patients isolated for infection control. *JAMA*. 2003;290:1899-905.
36. Day HR, Perencevich EN, Harris AD, et al (2011) Do contact precautions cause depression? A two-year study at a tertiary care medical centre. *J Hosp Infect* 79:103–7
37. Saulnier FF, Hubert H, Onimus TM, Beague S, Nseir S, Grandbastien B, et al. Assessing excess nurse work load generated by multiresistant nosocomial bacteria in intensive care. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001;22:273-8.
38. Lucet JC, Paoletti X, Lolom I, Paugam-Burtz C, Trouillet JL, Timsit JF, et al. Successful long-term program for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units. *Intensive Care Med*. 2005;31:1051-7.
39. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F, et al. Isolation of patients in single rooms or cohorts to reduce spread of MRSA in intensive-care units: prospective two-centre study. *Lancet*. 2005;365:295-304.
40. Kirkland KB. Taking off the gloves: toward a less dogmatic approach to the use of contact isolation. *Clin Infect Dis*. 2009;48:766-71.
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 randomised trial. *Lancet Infect Dis* 14:31–9

42. Poignant, S., Guinard, J., Guiguon, A., Bret, L., Poisson, D.-M., Boulain, T., et al. (2015). Risk factors and outcomes of intestinal carriage of AmpC-hyperproducing Enterobacteriaceae in ICU patients. *Antimicrob Agents Chemother* 60, 1883-1887.
43. Kaier K, Frank U, Hagist C, et al (2009) The impact of antimicrobial drug consumption and alcohol-based hand rub use on the emergence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing strains: a time-series analysis. *J Antimicrob Chemother* 63:609–14]
44. Scheithauer S, Haefner H, Schwanz T, et al (2009) Compliance with hand hygiene on surgical, medical, and neurologic intensive care units: direct observation versus calculated disinfectant usage. *Am J Infect Control* 37:835–41
45. Contact precautions for preventing nosocomial transmission of ESBL-producing *Escherichia coli*-a point/counterpoint review - Tschudin-Sutter et al. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 342
46. Brun-Buisson C (2014) Le dépistage des porteurs de bactéries multirésistantes : chez quels patients ? *Réanimation* 24:304–14

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the left.

Dr François BARBIER

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le

JALALZAI Wajma

58 pages – 13 tableaux – 4 figures

Résumé :

Introduction : L'utilité du dépistage systématique du portage intestinal d'entérobactéries productrices de BLSE (ESBLE) reste équivoque dans les services de réanimation de faible endémicité mettant en œuvre des mesures strictes de prévention de la transmission croisée. Nous avons étudié l'impact de l'arrêt de ce dépistage systématique sur l'incidence des infections nosocomiales à ESBLE et sur la consommation de carbapénème dans un service de réanimation à faible prévalence d'EBLSE et appliquant de façon universelle des précautions d'hygiène de type « précautions complémentaires contact » (PCC).

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique incluant tous les patients admis pour un premier séjour d'une durée ≥ 3 jours dans le service de réanimation médicale du Centre Hospitalier Régional d'Orléans sur deux périodes consécutives d'un an, avec et sans dépistage systématique du portage intestinal d'EBLSE.

Résultats : Un total de 524 et 545 patients ont été inclus pendant les périodes avec et sans dépistage, respectivement. Vingt-huit patients (5,3%) inclus sur la période avec dépistage étaient porteurs d'EBLSE. L'incidence des infections à ESBLE était de 1,1% et de 1,5% pendant les périodes avec et sans dépistage ($P = 0,64$) et ne différait pas après ajustement sur les risques compétitifs de décès et de sortie vivant de réanimation [*standardized hazard ratio* (SHR), 2,32, intervalle de confiance à 95% (IC), 0,80-6,73, $P = 0,12$]. Une admission pendant la période sans dépistage n'avait pas d'impact indépendant sur le risque d'infections à ESBLE (odds ratio ajusté, 1,16, IC à 95%, 0,38-3,50, $P = 0,79$), sur le risque de décès en réanimation (SHR, 1,22, IC 95%, 0,93-1,59, $P = 0,15$) et sur la durée du séjour en réanimation (SHR, 0,89, IC à 95%, 0,79-1,01, $P = 0,08$). L'exposition au carbapénème chez les patients sans infection à ESBLE a diminué entre les périodes avec et sans dépistage (75 contre 61 jours de traitement par carbapénèmes pour 1000 jours-patient, $P = 0,01$).

Conclusion : Dans un service de réanimation à faible prévalence d'EBLSE et appliquant chez tous les patients des précautions d'hygiène de type PCC, l'arrêt du dépistage systématique du portage intestinal d'ESBLE n'a pas eu d'effet délétère sur l'incidence des infections à ESBLE et sur le pronostic des patients. La consommation de carbapénèmes a légèrement diminué chez les patients sans infection à ESBLE après arrêt du dépistage systématique.

Mots-clés : Bêta-lactamase à spectre étendu - Réanimation - Colonisation - Infections associées aux soins de santé - Carbapénèmes – Pronostic

Jury :

Président du Jury : Professeur Marc LAFFON
Directeur de thèse : Docteur François BARBIER
Membres du Jury : Professeur Francis REMERAND
Professeur Laurent MEREGHETTI

Date de soutenance : 19 Février 2018