Année 2021/2022

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
Spécialité Anesthésie Réanimation

Diplôme d'État

par

David CHARRIERE

Né le 25/07/1991 à Saint Claude (39)

Probiotiques en réanimation :

Impact de leur mise en place sur l'acquisition d'un dépistage rectal positif à entérobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre élargie (EBLSE).

Présentée et soutenue publiquement le 29 mars 2022 devant un jury composé de :

Président du Jury :

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

Membres du Jury :

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

Docteur Mathias RETORET, Unité de Surveillance Continue Chirurgicale, PH, CHU - Tours

Docteur Martine FERRANDIERE, Réanimation chirurgicale, PH, CHU - Tours

Directrice de thèse : Docteur Martine FERRANDIERE, Réanimation chirurgicale, PH, CHU - Tours

Probiotiques en réanimation : impact de leur mise en place sur l'acquisition d'un dépistage rectal positif à entérobactérie productrice de bêta-lactamase élargie (EBLSE).

Résumé

Introduction : L'émergence d'EBLSE en réanimation est un enjeu de santé publique depuis plusieurs années, dont la prévention repose actuellement sur l'isolement des patients porteurs et l'épargne antibiotique. Le microbiote intestinal, sévèrement altéré en réanimation, joue un rôle majeur dans la protection de l'organisme contre les agents pathogènes. Le rétablissement de ce microbiote en utilisant des probiotiques est une piste de recherche dans la lutte contre l'émergence d'EBLSE.

Matériel et Méthode : Nous avons réalisé une étude monocentrique rétrospective observationnelle type avant/après la mise en place de LACTEOL® dans notre service de réanimation. La durée d'inclusion était de 18 mois pour chaque période. Etaient éligibles tous les patients majeurs admis en réanimation, pour un seul séjour sur la période, et pour des séjours d'au moins 2 jours. Le critère de jugement principal était l'acquisition d'un dépistage rectal positif à EBLSE. Les objectifs secondaires étaient d'analyser les différences entre les patients ayant acquis une EBLSE et les autres.

Résultats : 1433 patients étaient éligibles, 82 exclus pour un portage d'EBLSE pré existant et 219 exclus pour une durée de séjour inférieure à 2 jours. Le nombre d'acquisition dans la période avant LACTEOL® était de 9 (1,5%) contre 8 (1,5%) dans la période après (p=0,92). Les seules données présentant des différences significatives entre les groupes étaient la durée de séjour (8,31 (±9.02) *vs* 18,4 (±12.3) p<0,001) et une antibiothérapie par C3G (21% *vs* 59% p<0,01).

Conclusion : Dans cette étude rétrospective observationnelle, nous n'avons pas mis en évidence de différence d'incidence d'acquisition d'EBLSE rectale avec l'utilisation de probiotiques.

Mots clés : probiotiques, réanimation, soins intensifs, EBLSE, dépistage rectal, microbiote, facteurs de risque

Probiotics in ICU: do the use of Lacteol® can help to prevent acquisition of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae on rectal swab.

Abstract

Background: ESLB-E emergence in ICU is a real problem since many years. Currently the measures against acquisition of ESBL-E are standard precautions and a moderate use of antibiotics. Gut microbiota, severely altered in ICU, is an important protector against pathogens. Correcting the microbiota disturbances using probiotics is a lead against ESBL-E acquisition.

Methods: a single-ICU, retrospective, before and after study including all patients admitted for ≥ 2 days during two consecutive 18-months periods with and without Lacteol®. Principal outcome was positive ESBL-E rectal swab acquisition. Secondary outcomes were risk factors for colonization with ESBL-E.

Results: a total of 1433 patients were included during the period. 82 were excluded because already ESBL-E carriers and 219 for ICU stay < 2 days. An ICU-acquired ESBL-E colonization occurred in 9 and 8 patients during the no-Lacteol® and Lacteol® periods (p=0,92). Length of stay (8.31 (±9.02) Vs 18.4 (±12.3) p<0,001) and C3G exposure (21% Vs 59% p<0,01) were higher in patients with acquired ESBL-E colonization.

Conclusions: In our study, the Lacteol® had no significant effect on the incidence of ICU-acquired ESBL-E rectal colonization.

Keywords: probiotics, intensive care unit, ESBL-E, rectal swab, gut microbiota, risk factors

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
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 Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P.BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE - A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUET Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
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
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
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
MITANCHEZ Delphine .....Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa .....Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....Rhumatologie
ODENT Thierry.....Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi .....Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna .....Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles .....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric .....Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck .....Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....Physiologie
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
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....Génétique
VAILLANT Loïc.....Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....Anatomie
VOURC'H Patrick.....Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé .....Immunologie
ZEMMOURA Ilyess .....Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

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

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....Médecine interne
BARBIER Louise.....Chirurgie digestive
BINET Aurélien .....Chirurgie infantile
BISSON Arnaud .....Cardiologie (CHRO)
BRUNAULT Paul .....Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès .....Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas .....Cardiologie
DENIS Frédéric.....Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie .....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane .....Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine .....Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie.....Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille.....Immunologie
LE GUELLEC Chantal.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....Médecine légale
ROUMY Jérôme.....Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....Bactériologie
TERNANT David.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....Neurosciences
NICOGLOU Antonine.....Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....Médecine Générale
RUIZ Christophe.....Médecine Générale
SAMKO Boris.....Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice.....Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie
DELORE Claire.....Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....Praticien Hospitalier
Pour l'Ecole d'Orthoptie
BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste
SALAME Najwa.....Orthoptiste
Pour l'Ethique Médicale
BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

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.

Liste des abréviations

APACHE (score): Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

BMR : bactérie multi-résistante

CCAM : Classification commune des actes médicaux

CDC : Centre des données cliniques

CIM10 : Classification internationale des maladies (10ème version)

DPP : dossier patient partagé (dossier informatique des patients)

EBLSE : entérobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre élargi

IGS : Index de gravité simplifié

OMS : organisation mondiale de la santé

PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

PCR : polymerase chain reaction

Table des matières

Introduction....10
Matériel et Méthode....13
Patients....13
Thérapeutique utilisée....15
Dépistage du portage rectal d'EBLSE....15
Analyses statistiques....15
Résultats....17
Critère de jugement principal....18
Critères de jugement secondaires....19
Discussion....22
Conclusion....24
Bibliographie....25
Annexes....28
Liste des chapitres de la classification CIM 10....28
Grille de calcul de l'IGS II....29

Introduction

La lutte contre l'émergence d'entérobactéries productrices de beta-lactamases à spectre élargi (EBLSE) est un enjeu de santé publique dans nos réanimations depuis plusieurs années. Les beta-lactamases à spectre élargi sont des enzymes qui confèrent une résistance (ou une diminution de l'activité) à une vaste gamme de beta-lactamines, notamment les pénicillines et céphalosporines.

Selon le rapport REA-REZO national paru en novembre 2021, 7,0% des patients de réanimation sont porteurs d'EBLSE, dont 2,7% acquises en réanimation (1), ce qui en fait un problème quasi quotidien dans nos services.

Les EBLSE sont associées à une mortalité augmentée (2) du fait d'un traitement antibiotique efficace parfois retardé ou difficile. Les colonisations à EBLSE sont présentes à l'échelle mondiale, dont les facteurs de risque déjà retrouvés dans la littérature sont notamment les transferts d'une autre réanimation, l'hospitalisation dans un autre pays, une chirurgie durant l'année précédente, et une administration récente de céphalosporine de 3eme génération (3)(4).

La lutte contre ces bactéries passe par un dépistage et un isolement des patients afin d'éviter les transmissions inter-patients, bien qu'elles ne représentent qu'une faible part des acquisitions (5).

Nous nous sommes intéressés à un autre axe de lutte, le rétablissement du microbiote intestinal.

Le microbiote a un rôle important dans le métabolisme, la nutrition et la protection contre la colonisation par des agents pathogènes (6). Nous savons également que ce microbiote est sévèrement altéré en réanimation, par l'usage fréquent d'antibiothérapies large spectre à fortes doses et par la réponse inflammatoire de l'hôte à l'agression (7)(8). Cette altération est associée à plus de complications infectieuses et une mortalité augmentée en réanimation (9), pouvant faire du microbiote un potentiel marqueur pronostic. Très récemment encore une équipe française s'est attachée à montrer les variations qualitatives et quantitatives du microbiote entre des patients sains et des patients de réanimation (10).

Les probiotiques sont notamment une option thérapeutique possible afin de rétablir l'homéostasie du microbiote intestinal, étudiée depuis un peu plus d'une décennie en réanimation. Ils sont, selon la définition de l'OMS, des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, ont des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte. A différencier des prébiotiques qui sont des ingrédients alimentaires résistants à la digestion qui induisent des changements spécifiques dans la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal. Les symbiotiques, eux, sont des produits contenant à la fois des probiotiques et des prébiotiques (11). Les espèces de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sont les plus communément utilisées comme probiotiques.

Les probiotiques pourraient avoir un effet protecteur contre les complications infectieuses chez les patients en soins intensifs (12). Plus précisément leur place a été étudiée dans la lutte contre les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), certaines études montrant des résultats encourageants sur celles-ci (13) (14), malgré des niveaux de preuves hétérogènes ne permettant pas de fortes recommandations (15) (16). Très récemment leur intérêt a même été recherché dans le traitement contre l'infection à SARS-COV2 (17).

Ils ont un rôle immunomodulateur en interagissant avec diverses cellules immunitaires (cellules présentatrices d'antigènes, lymphocytes T), et pourraient contribuer au maintien d'une homéostasie immunitaire en balançant les réponses pro et anti inflammatoires (18). Ils induisent la production de différentes cytokines et chémokines, et renforcent la barrière intestinale en augmentant les mucines, les protéines de jonctions et autres cellules de la barrière (19). Ils modifient la composition du microbiote, et peuvent inhiber la colonisation par certaines bactéries pathogènes (20)(21)(22). Ils éviteraient également la translocation de certaines bactéries dans le sang, par l'augmentation de la production d'acétate au niveau des cellules épithéliales intestinales (23).

Des études sur modèle murin suggèrent que certains probiotiques, en association avec des antibiotiques pourraient protéger de certaines infections intestinales opportunistes (24), ou contre des infections à bactéries multi-résistantes (BMR) (25). Certaines équipes, après analyse de la composition d'échantillons fécaux, ont montré qu'une supplémentation en

probiotiques peut réduire l'altération induite par une antibiothérapie sur les bactéries commensales, ainsi que le niveau de bactéries résistantes dans les selles (26).

Pour ces raisons et son innocuité, un traitement par LACTEOL® a été mis en place dans notre service de réanimation, l'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact que le LACTEOL® a pu avoir sur les portages d'EBLSE aux dépistages rectaux.

Matériel et Méthode

Patients

Nous avons constitué une base de données comprenant les patients admis en réanimation chirurgicale du CHU de Tours, France, via le centre des données cliniques ayant accès aux codages des actes médicaux (CCAM) et codes de la classification CIM10. Le LACTEOL® ayant été introduit dans le service en janvier 2020, nous avons étendu cette base de données du 1er juillet 2018 au 30 juin 2021, afin d'avoir une durée de recueil de 18 mois dans chaque groupe.

Les données communiquées étaient le sexe, l'âge, le diagnostic principal retenu en code CIM10, l'IGS 2, la durée totale de séjour en réanimation chirurgicale, la durée de ventilation mécanique invasive, les durées d'alimentations entérale et parentérale, l'utilisation d'épuration extra rénale pour insuffisance rénale aigue ou chronique.

Parmi ces patients nous avons identifié lesquels ont eu une acquisition d'EBLSE rectale définie comme un dépistage négatif à l'entrée, puis positif au cours de l'hospitalisation. Le dépistage était effectué dans notre service par écouvillon rectal et envoyé au laboratoire de bactériologie, de façon systématique à l'entrée puis de façon hebdomadaire. Cette pratique est habituelle dans le service.

Etaient éligibles tous les patients de plus de 18 ans admis dans le service durant ces périodes. Si un patient a été admis plusieurs fois en réanimation sur la période, seul le premier passage a été pris en compte car le traitement par LACTEOL® était peu souvent poursuivi à la sortie et il aurait donc été difficile de conclure sur son effet.

Etaient exclus les patients déjà porteurs d'une EBLSE rectale à l'entrée, car il était donc impossible de mettre en évidence chez eux une telle acquisition. Les patients dont la durée de séjour était inférieure à 2 jours étaient également exclus, du fait de l'absence d'un deuxième dépistage.

Tous les patients ayant un dépistage positif avant le 1er janvier 2020 étaient considérés comme non traités par LACTEOL®, et ceux après le 1er janvier comme ayant reçu le traitement. Nous avons donc prévu une analyse en intention de traiter.

L'étude réalisée est de type rétrospective observationnelle type avant / après la mise en place du traitement par LACTEOL®.

Le critère de jugement principal était d'évaluer l'acquisition d'un portage rectal d'EBLSE dans le service et la classe de bactérie concernée, avant et après la mise en place du LACTEOL®.

Les critères de jugement secondaires étaient de constater s'il y avait des différences entre les patients ayant acquis une EBLSE et ceux n'en ayant pas acquis, en terme de durée de séjour, de motif d'entrée en réanimation, d'antécédents médicaux pouvant exercer une influence sur l'acquisition d'EBLSE, d'usage et de durée d'une antibiothérapie, de site de départ infectieux, de diagnostic d'une diarrhée à *Clostridium difficile*, de durée de ventilation mécanique et de nutrition entérale ou parentérale.

Pour ce faire, certaines données n'étaient pas exploitables via le centre de données cliniques, nous avons donc décidé de chercher ces données manuellement dans les observations journalières et les comptes-rendus d'hospitalisation des patients disponibles dans le DPP.

Compte tenu du nombre total de patients dans la première base de données, nous avons procédé à un appariement pour un ratio de 2:1 à partir des patients ayant acquis une EBLSE rectale, basé sur l'âge, le sexe, le diagnostic principal en code CIM10 et la durée de séjour.

En se basant sur les informations disponibles dans le compte rendu d'hospitalisation et dossier informatique des patients nous avons complété les données obtenues du centre de données cliniques avec :

- Les antécédents médicaux pertinents : insuffisance cardiaque, diabète traité, cirrhose, immunodéficience (définie par le score APACHE comme aplasie ou par traitements type chimiothérapie, radiothérapie, immunosuppresseurs, corticoïdes au long cours ou à forte dose), cancer actif, insuffisance rénale chronique, insuffisance respiratoire chronique.

- Les antibiothérapies utilisées pendant le séjour et la durée totale d'antibiothérapie, le point de départ infectieux.
- Le motif précis d'admission en réanimation.

Thérapeutique utilisée

Le produit utilisé était du LACTEOL® 340 mg poudre pour suspension buvable en sachet contenant du *Lactobacillus fermentum* et du *Lactobacillus delbrueckii* inactivés à la concentration de 10^9 / 800 mg de poudre. La posologie était de deux sachets par jour répartis matin et soir, administrés oralement si le patient était capable et autorisé à l'alimentation orale ou par sonde nasogastrique si tel était le mode de nutrition choisi par le médecin responsable du patient. Le traitement était poursuivi jusqu'au dernier jour dans le service sauf contre-indication. Les patients devant bénéficier d'une aspiration digestive continue recevaient le traitement en même temps que les autres médicaments en forme orale puis la sonde nasogastrique était clampée une heure.

Dépistage du portage rectal d'EBLSE

Réalisé à l'entrée du patient puis de façon hebdomadaire le lundi, par écouvillon rectal humidifié au sérum physiologique au niveau intra rectal profond avec recueil de matières fécales. L'acheminement au laboratoire se fait à température ambiante. Un simple écouvillonnage de la marge anale ne suffit pas avec un risque de faux négatif au résultat bactériologique.

Est ensuite réalisée une culture sur gélose sélective contenant une céphalosporine. En cas de culture positive, le diagnostic est confirmé par un test PCR.

Analyses statistiques

Nous avons réalisé des analyses univariées. Le test du Chi^2 et le test exact de Fisher ont été utilisés pour les données qualitatives, exprimées en pourcentages. Les tests de Welch et Mann-Whitney pour les variables quantitatives, exprimées en moyenne ± écart type. Le seuil de significativité retenu était $p < 0.05$.

Pour tous les calculs statistiques nous avons utilisé le logiciel open source Medistica. *pvalue.io, a Graphic User Interface to the R statistical analysis software for scientific medical publications.* 2021. Available on: https://www.pvalue.io/fr.

Résultats

Sur la période de recueil au total 1433 patients étaient éligibles. 82 ont été exclus car ayant déjà un prélèvement rectal positif à EBLSE à l'entrée, et 219 à cause d'une durée de séjour inférieure à 2 jours. Il est donc resté 1132 patients, respectivement 586 patients dans le groupe avant mise en place du LACTEOL® et 546 patients après la mise en place du traitement (figure 1).

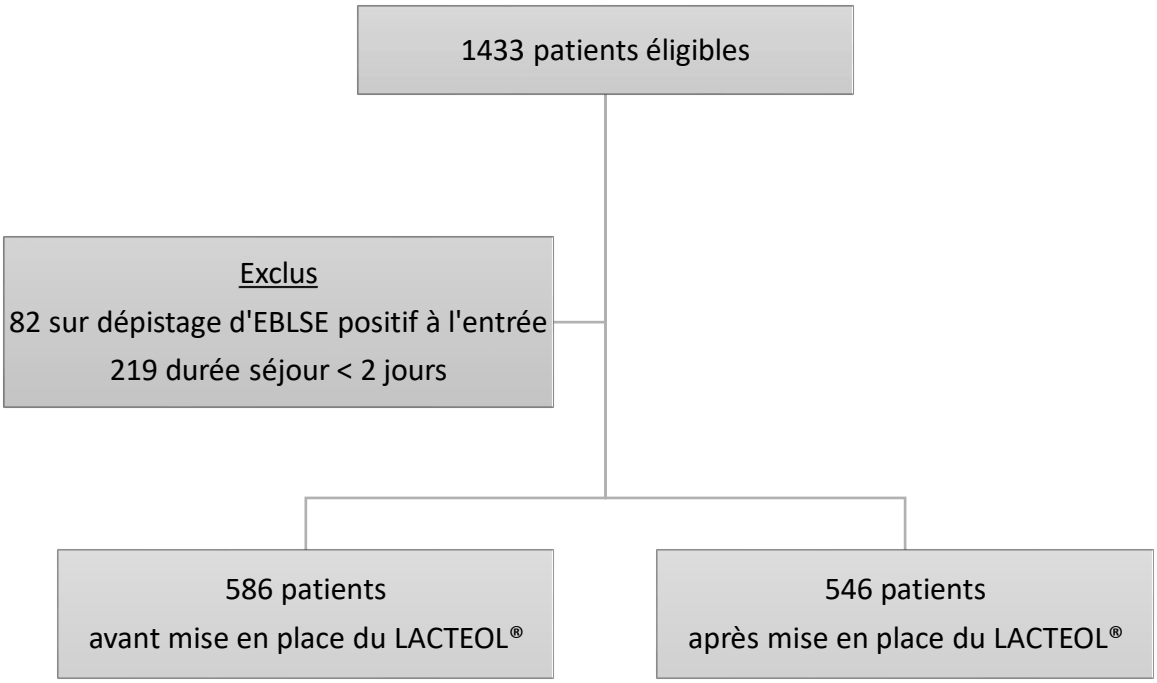

Figure 1. Diagramme de flux

Les groupes présentaient des caractéristiques comparables (tableau 1), à savoir une moyenne d'âge de 59,3 ans pour le groupe « avant » et 59.4 ans pour le groupe « après », des patients de sexe masculin à 73% pour les deux groupes, une durée de séjour moyenne de 8.25 jours dans le groupe « avant » et 8.70 jours pour le groupe « après ». L'IGS 2 ne présentait pas non plus de différence statistique entre les deux groupes, respectivement 44.9 et 44.7 (p=0,86). Les motifs d'admission en réanimation codés selon la CIM10 ne présentaient pas non plus de différence statistique, les motifs majoritaires d'admission étaient digestifs dans 30% (groupe avant) et 29% (groupe après) des cas, puis tumoraux dans 17 et 18% et encore circulatoires dans 16 et 18% des cas.

	Groupe « avant » (n = 586)	Groupe « après » (n = 546)	p
Age (années)	59.3 (±15.0)	59.4 (±13.9)	0.85
Sexe masculin	425 (73%)	396 (73%)	1
Durée de séjour (j)	8.25 (±9.07)	8.70 (±9.24)	0.41
IGS II	44.9 (±18.9)	44.7 (±19.0)	0.86
Motif d'hospitalisation			
Maladies de l'appareil digestif	174 (30%)	158 (29%)	0.49
Tumeurs	97 (17%)	97 (18%)	
Maladies de l'appareil circulatoire	95 (16%)	97 (18%)	
Lésions traumatiques et empoisonnements	74 (13%)	56 (10%)	
Maladies de l'appareil respiratoire	56 (9.6%)	54 (9.9%)	
Maladies infectieuses et parasitaires	26 (4.4%)	18 (3.3%)	
Maladies de l'appareil génito-urinaire	14 (2.4%)	7 (1.3%)	
Autres	50 (8.5%)	59 (11%)	

Tableau 1. Caractéristiques des patients

Critère de jugement principal

Concernant le critère de jugement principal, nous n'avons pas eu de différence d'incidence d'acquisition de portage d'EBLSE rectale, seulement 9 dans le groupe « avant » et 8 dans le groupe « après » (p = 0.92). La répartition du type de bactérie à BLSE n'est pas différente, avec une majorité de bactérie *Klebsiella pneumoniae* (56% et 50%, p = 1) (tableau 2).

	Groupe « avant » (n = 586)	Groupe « après » (n = 546)	p
Acquisition d'une EBLSE	9 (1.5%)	8 (1.5%)	0.92
Bactérie			
Klebsiella pneumoniae	5 (56%)	4 (50%)	1
Escherichia coli	2 (22%)	2 (25%)	
Enterobacter cloacae	2 (22%)	1 (12%)	
Klebsiella oxytoca	0 (0%)	1 (12%)	

Tableau 2. Acquisition d'une EBLSE au dépistage rectal

Critères de jugement secondaires

En se basant sur les données disponibles via le CDC nous avons recherché s'il existait une différence entre les patients ayant acquis une EBLSE et les autres, quelle que soit la période. Nous avons trouvé que les patients ayant acquis une EBLSE avaient une durée de séjour statistiquement plus longue que les autres ($p < 0.001$) (tableau 3).

	Dépistage négatif (n = 1115)	Acquisition d'une EBLSE (n = 17)	p
Age (années)	62.0 [51.0; 69.0]	57.0 [52.0; 63.0]	0.14
Sexe, homme	807 (72%)	14 (82%)	0.58
Durée de séjour (j)	8.31 (±9.02)	18.4 (±12.3)	**<0.001**

Tableau 3. Caractéristiques selon l'acquisition ou non d'une EBLSE au dépistage

Nous avons donc procédé ensuite à l'appariement en 2:1 à partir des patients ayant acquis une EBLSE en se basant sur le diagnostic principal et la durée de séjour, pour nous retrouver avec un total de 51 patients. Parmi ces patients nous n'avons pas trouvé de différence significative en termes d'antécédents médicaux ou de point de départ infectieux (tableau 4). La durée d'antibiothérapie était un peu plus élevée dans le groupe des acquisitions mais non significative (12,4 jours Vs 9,4 dans le groupe n'ayant pas acquis d'EBLSE, $p = 0.36$).

La seule différence que nous ayons trouvée se trouve au niveau de l'usage des C3G, statistiquement plus important dans le groupe des acquisitions (59% Vs 21%, $p < 0.01$). Aucun patient n'a présenté de diarrhée à *Clostridium difficile*.

	Dépistage négatif (n = 34)	Acquisition d'une EBLSE (n = 17)	p
Antécédents			
Insuffisance cardiaque	4 (12%)	1 (5.9%)	0.65
Cirrhose	15 (44%)	6 (35%)	0.55
Diabète traité	6 (18%)	3 (18%)	1
Immunodépression	7 (21%)	4 (24%)	1
Insuffisance rénale	0 (0%)	2 (12%)	0.11
Insuffisance respiratoire	1 (2.9%)	2 (12%)	0.25
Durée d'antibiothérapie (j)	9.44 (±7.82)	12.4 (±9.53)	0.36
Classes d'antibiotiques			
Amoxicilline	10 (29%)	6 (35%)	0.67
C2G	1 (2.9%)	2 (12%)	0.25
C3G	7 (21%)	10 (59%)	**<0.01**
C4G	6 (18%)	2 (12%)	0.7
Pipéracilline-Tazobactam	14 (41%)	10 (59%)	0.23
Carbapenem	6 (18%)	2 (12%)	0.7
Métronidazole	3 (8.8%)	4 (24%)	0.2
Quinolone	3 (8.8%)	1 (5.9%)	1
Vancomycine	2 (5.9%)	3 (18%)	0.32
Aminoside	9 (26%)	3 (18%)	0.73
Point de départ infectieux			
Digestif	10 (29%)	6 (35%)	0.87
Pulmonaire	9 (26%)	7 (41%)	
Neurologique	1 (2.9%)	0 (0%)	
Cutanée	3 (8.8%)	1 (5.9%)	
Urinaire	3 (8.8%)	0 (0%)	
Endocardite	1 (2.9%)	0 (0%)	
NA	7 (21%)	3 (18%)	

Tableau 4. Antécédents médicaux et usage des antibiotiques

Après appariement, aucune différence n'a été retrouvée en analysant les durées de ventilation mécanique, nutrition entérale ou parentérale, et épuration extra rénale en réanimation (tableau 5).

	Dépistage négatif (n = 34)	Acquisition d'une EBLSE (n = 17)	p
Epuration extra rénale (j)	3.62 (±6.14)	1.18 (±1.67)	0.77
Nutrition entérale (j)	6.68 (±9.24)	5.18 (±7.39)	0.61
Nutrition parentérale (j)	9.53 (±7.18)	9.71 (±5.90)	0.56
Ventilation mécanique (j)	11.0 (±11.5)	7.47 (±7.60)	0.48

Tableau 5. Durées de ventilation, nutrition, et épuration extra rénale après appariement

Discussion

Dans cette étude rétrospective monocentrique sur un grand échantillon de patients, l'utilisation de probiotiques n'est pas associée à une diminution d'acquisition d'EBLSE sur le dépistage rectal réalisé hebdomadairement dans notre service. L'absence de résultat positif vis-à-vis de notre hypothèse peut s'expliquer par l'incidence très faible d'acquisition d'EBLSE rectale sur la période 2018-2019, presque la moitié de l'incidence rapportée par le rapport national REA REZO (1), et donc un manque de puissance de l'étude. Nous tenons à souligner également que les analyses ont été menées en intention de traiter, nous avons considéré que le LACTEOL® a été administré du premier au dernier jour dans le service, alors qu'en réalité l'instauration du traitement a pu être retardée, par oubli, ou par impossibilité d'administration de traitement entéral pendant un temps court.

C'est à notre connaissance la seule étude s'étant intéressée à l'association entre l'acquisition de portage d'EBLSE rectal en réanimation et l'usage des probiotiques. *Bumjo et al* (26) en s'intéressant à la composition qualitative et quantitative du microbiote sous probiotiques avait trouvé que les concentrations de bactéries résistantes dans les selles étaient moindre sous probiotiques, mais sans réussir à les éviter totalement.

Notre étude a l'intérêt d'avoir montré que l'incidence d'une acquisition de portage est très faible dans notre service (de l'ordre de 1,5%).

Un biais de sélection à prendre en compte sur le critère de jugement principal est l'absence de réalisation de dépistage rectal à la sortie du patient. Ainsi, il est possible qu'un patient sorte de notre service en ayant acquis une EBLSE depuis le dernier dépistage, celui-ci pouvant remonter jusqu'à 6 jours avant.

Nous pourrions discuter le critère de jugement lui-même, cibler l'acquisition d'un portage d'EBLSE pourrait ne pas être le meilleur marqueur d'efficacité des probiotiques. Déjà de par son incidence faible, et ensuite comme discuté par *Jalalzai et al* (27), le dépistage systématique n'est pas une mesure recommandée pour lutter contre les infections à EBLSE et n'ayant pas montré de bénéfice en terme de survenue d'infection ou de survie, bien qu'il soit couramment fait dans nos réanimations. Il semblerait plus pertinent cliniquement de s'intéresser à l'incidence des infections acquises en réanimation.

En ce qui concerne les critères de jugement secondaires nous avons trouvé que l'acquisition du portage d'EBLSE semble associée à la durée de séjour, et à la pression de sélection exercée par les céphalosporines de 3ème génération, données concordantes avec celles de *Keyvan Razazi et al* (4).

Nous n'avons pas retrouvé d'association avec les antécédents, mais cela peut être expliqué par le faible effectif de la base de données après appariement. Notre réanimation étant la référente sur les insuffisances hépato-cellulaires, nous avons un fort taux de patients aux antécédents de cirrhose (41%) et d'immunodépression (21%) sur l'appariement. Cette population particulière ne sera pas superposable à l'ensemble des patients au niveau national, et les spécificités du microbiote intestinal chez ces patients n'ont pas été étudiées.

Nous retrouvons un biais d'information avec ce recueil de données rétrospectif, les renseignements contenus dans les observations journalières et le compte rendu d'hospitalisation peuvent parfois être manquants ou inexacts. Le support de prescription papier ou fichier type Excel rendant la recherche de données plus difficile.

La posologie utilisée de LACTEOL® est similaire aux probiotiques d'études pré existantes (28) (14) et malgré que le médicament ne soit pas exactement le même les Lactobacillus reviennent fréquemment. Nous ne pouvons pas éliminer l'hypothèse que nous n'avons pas utilisé le bon probiotique et/ou qu'il n'ait pas été utilisé en quantité suffisante.

Les bactéries sont essentiellement « domiciliées » dans la partie la plus distale de l'intestin ; nous n'avons pas testé l'impact des résections digestives dans l'acquisition ou non d'EBLSE.

Nous n'avons pas relevé d'événement indésirable lié au LACTEOL®. Bien que l'innocuité des probiotiques soit reconnue (11), nous retrouvons quelques cas dans la littérature de bactériémies à lactobacilles après traitement (29) ou encore d'abcès hépatique (30) bien que l'origine commensale ou iatrogène n'ait pas été départagée.

Si toutefois le maintien d'un microbiote intestinal intègre est bien une piste intéressante pour diminuer les infections acquises en réanimation, il faudrait considérer les autres moyens décrits par *Psychowiak et al* (10) (greffe fécale, riboxomase…), et pas seulement les probiotiques.

Conclusion

Au vu des connaissances scientifiques actuelles, montrant un intérêt grandissant pour le microbiote intestinal, et des résultats de cette étude, nous proposerions un autre modèle de recherche. Il faudrait sans doute rechercher l'impact de l'utilisation de probiotiques sur l'incidence des infections acquises pendant le séjour, sans cibler uniquement les EBLSE, et en ciblant les patients à risque de translocation bactérienne digestive. Une étude randomisée prospective serait plus appropriée afin de maitriser les biais de sélection et d'information dont nous avons souffert.

Bibliographie

1. Lepape A, Savey A, Machut A. Infections associées aux soins en réanimation adulte - Rapport annuel 2020 [Internet]. REA-REZO; 2020. Disponible sur: http://rearezo.chu-lyon.fr

2. Rottier WC, Ammerlaan HSM, 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. juin 2012;67(6):1311-20.

3. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase–Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. Clin Infect Dis. 1 août 2016;63(3):310-8.

4. Razazi K, Derde LPG, 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. nov 2012;38(11):1769-78.

5. Alves M, Lemire A, Decré D, Margetis D, Bigé N, Pichereau C, et al. Extended-spectrum beta-lactamase--producing enterobacteriaceae in the intensive care unit: acquisition does not mean cross-transmission. BMC Infect Dis. 13 avr 2016;16:147.

6. Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. The Lancet. févr 2003;361(9356):512-9.

7. Wischmeyer PE, McDonald D, Knight R. Role of the microbiome, probiotics, and « dysbiosis therapy » in critical illness. Curr Opin Crit Care. août 2016;22(4):347-53.

8. Kim S, Covington A, Pamer EG. The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. Immunol Rev. sept 2017;279(1):90-105.

9. Shimizu K, Ogura H, Hamasaki T, Goto M, Tasaki O, Asahara T, et al. Altered Gut Flora Are Associated with Septic Complications and Death in Critically Ill Patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome. Dig Dis Sci. 1 avr 2011;56(4):1171-7.

10. Szychowiak P, Villageois-Tran K, Patrier J, Timsit J-F, Ruppé É. The role of the microbiota in the management of intensive care patients. Ann Intensive Care. 5 janv 2022;12(1):3.

11. Guarner F, Sanders ME. Probiotiques et prébiotiques [Internet]. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines; 2017 [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-french-2017.pdf

12. Shimizu K, Ogura H, Asahara T, Nomoto K, Morotomi M, Tasaki O, et al. Probiotic/Synbiotic Therapy for Treating Critically Ill Patients from a Gut Microbiota Perspective. Dig Dis Sci. 1 janv 2013;58(1):23-32.

13. Shimizu K, Yamada T, Ogura H, Mohri T, Kiguchi T, Fujimi S, et al. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. Crit Care. 27 sept 2018;22:239.

14. Batra P, Soni KD, Mathur P. Efficacy of probiotics in the prevention of VAP in critically ill ICU patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized control trials. J Intensive Care. 2020;8:81.

15. Zhao J, Li L-Q, Chen C-Y, Zhang G-S, Cui W, Tian B-P. Do probiotics help prevent ventilator-associated pneumonia in critically ill patients? A systematic review with meta-analysis. ERJ Open Res. janv 2021;7(1):00302-2020.

16. Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, Wischmeyer PE. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Lond Engl. 19 août 2016;19:262.

17. Gutiérrez-Castrellón P, Gandara-Martí T, Abreu Y Abreu AT, Nieto-Rufino CD, López-Orduña E, Jiménez-Escobar I, et al. Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. Gut Microbes. déc 2022;14(1):2018899.

18. Kang H-J, Im S-H. Probiotics as an Immune Modulator. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2015;61 Suppl:S103-105.

19. Maldonado Galdeano C, Cazorla SI, Lemme Dumit JM, Vélez E, Perdigón G. Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. Ann Nutr Metab. 2019;74(2):115-24.

20. Wang X, Zhang P, Zhang X. Probiotics Regulate Gut Microbiota: An Effective Method to Improve Immunity. Mol Basel Switz. 8 oct 2021;26(19):6076.

21. Tuo Y, Song X, Song Y, Liu W, Tang Y, Gao Y, et al. Screening probiotics from Lactobacillus strains according to their abilities to inhibit pathogen adhesion and induction of pro-inflammatory cytokine IL-8. J Dairy Sci. juin 2018;101(6):4822-9.

22. Piewngam P, Zheng Y, Nguyen TH, Dickey SW, Joo H-S, Villaruz AE, et al. Pathogen elimination by probiotic Bacillus via signalling interference. Nature. oct 2018;562(7728):532-7.

23. Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. Nature. 27 janv 2011;469(7331):543-7.

24. Asahara T, Shimizu K, Takada T, Kado S, Yuki N, Morotomi M, et al. Protective effect of Lactobacillus casei strain Shirota against lethal infection with multi-drug resistant Salmonella enterica serovar Typhimurium DT104 in mice. J Appl Microbiol. janv 2011;110(1):163-73.

25. Asahara T, Takahashi A, Yuki N, Kaji R, Takahashi T, Nomoto K. Protective Effect of a Synbiotic against Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii in a Murine Infection Model. Antimicrob Agents Chemother. mai 2016;60(5):3041-50.

26. Oh B, Kim B-S, Kim JW, Kim JS, Koh S-J, Kim BG, et al. The Effect of Probiotics on Gut Microbiota during the Helicobacter pylori Eradication: Randomized Controlled Trial. Helicobacter. juin 2016;21(3):165-74.

27. Jalalzaï W, Boutrot M, Guinard J, Guigon A, Bret L, Poisson D-M, 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. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. avr 2018;24(4):429.e7-429.e12.

28. Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, et al. Effect of a Probiotic Preparation on Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients Admitted to the Intensive Care Unit: A Prospective Double-Blind Randomized Controlled Trial. Nutr Clin Pract. févr 2019;34(1):156-62.

29. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. Pediatrics. janv 2005;115(1):178-81.

30. Sherid M, Samo S, Sulaiman S, Husein H, Sifuentes H, Sridhar S. Liver abscess and bacteremia caused by lactobacillus: role of probiotics? Case report and review of the literature. BMC Gastroenterol. 18 nov 2016;16(1):138.

Annexes

Liste des chapitres de la classification CIM 10

I. Certaines maladies infectieuses et parasitaires
II. Tumeurs
III. Maladies du sang et des organes hématopoïétiques et certains troubles du système immunitaire
IV. Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques
V. Troubles mentaux et du comportement
VI. Maladies du système nerveux
VII. Maladies de l'œil et de ses annexes
VIII. Maladies de l'oreille et de l'apophyse mastoïde
IX. Maladies de l'appareil circulatoire
X. Maladies de l'appareil respiratoire
XI. Maladies de l'appareil digestif
XII. Maladies de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané
XIII. Maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif
XIV. Maladies de l'appareil génito-urinaire
XV. Grossesse, accouchement et puerpéralité
XVI. Certaines affections dont l'origine se situe dans la période périnatale
XVII. Malformations congénitales et anomalies chromosomiques
XVIII. Symptômes, signes et résultats anormaux d'examens cliniques et de laboratoire, non classés ailleurs
XIX. Lésions traumatiques, empoisonnements et certaines autres conséquences de causes externes
XX. Causes externes de morbidité et de mortalité
XXI. Facteurs influant sur l'état de santé et motifs de recours aux services de santé
XXII. Codes d'utilisation particulière

Grille de calcul de l'IGS II

Variables Points:	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Age (années)											40 - 69	< 40						40 - 59				60 - 69	70 - 74	75 - 79		≥ 80
F.C (batt/min-1)				< 40								70 -119		≥ 200		120 - 159		≥ 160								
T.A. systolique (mmHg)		< 70					70 - 99					100 - 199														
Température (C°)												< 39			≥ 39											
Seulement si V.M. ou CPAP, PaO2 (mmHg) /FIO2																										
Diurèse (l/jour)				< 0,500	100 - 199		≥ 200																			
Urée (mmol/l) (g/l)									0,500 - 0,999			≥ 1,000					10,0 - 29,9 0,60 - 1,79			≥ 30,0 ≥ 1,80						
Globules blancs (103/mm3)			< 1,0									< 10,0 < 0,60			≥ 20,0											
Kaliémie (mEq/l)										< 3,0		1,0 - 19,9			≥ 5,0											
Natrémie (mEq/l)								< 125				3,0 - 4,9														
HCO3- (mEq/l)							< 15			15 - 19		125 - 144	≥ 145													
Bilirubine (µmol/l) (mg/l)												≥ 20				68,4 - 102,5 40,0 - 59,9				≥ 102,6 ≥ 60,0						
Score de Glasgow (Pts)	< 6	6 - 8				9 - 10		11 - 13				<68,4 <40,0														
Maladies chroniques												14 - 15														
Type d'admission												Chir. prog.					Méd.		Chir. urg.	Cancer méta.	Hem. mal.				SIDA	

Vu, le Directeur de Thèse

Dr M. Ferrandière

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le

CHARRIERE David

32 Pages – 5 tableaux – 1 figure

Résumé

Introduction : L'émergence d'EBLSE en réanimation est un enjeu de santé publique depuis plusieurs années, dont la prévention repose actuellement sur l'isolement des patients porteurs et l'épargne antibiotique. Le microbiote intestinal, sévèrement altéré en réanimation, joue un rôle majeur dans la protection de l'organisme contre les agents pathogènes. Le rétablissement de ce microbiote en utilisant des probiotiques est une piste de recherche dans la lutte contre l'émergence d'EBLSE.

Matériel et Méthode : Nous avons réalisé une étude monocentrique rétrospective observationnelle type avant/après la mise en place de LACTEOL® dans notre service de réanimation. La durée d'inclusion était de 18 mois pour chaque période. Etaient éligibles tous les patients majeurs admis en réanimation, pour un seul séjour sur la période, et pour des séjours d'au moins 2 jours. Le critère de jugement principal était l'acquisition d'un dépistage rectal positif à EBLSE. Les objectifs secondaires étaient d'analyser les différences entre les patients ayant acquis une EBLSE et les autres.

Résultats : 1433 patients étaient éligibles, 82 exclus pour un portage d'EBLSE pré existant et 219 exclus pour une durée de séjour inférieure à 2 jours. Le nombre d'acquisition dans la période avant LACTEOL® était de 9 (1,5%) contre 8 (1,5%) dans la période après (p=0,92). Les seules données présentant des différences significatives entre les groupes étaient la durée de séjour (8,31 (±9.02) Vs 18,4 (±12.3) p<0,001) et une antibiothérapie par C3G (21% Vs 59% p<0,01).

Conclusion : Dans cette étude rétrospective observationnelle, nous n'avons pas mis en évidence de différence d'incidence d'acquisition d'EBLSE rectale avec l'utilisation de probiotiques.

Mots clés : probiotiques, réanimation, soins intensifs, EBLSE, dépistage rectal, microbiote, facteurs de risque

Jury :

Président du jury :	Professeur Francis REMERAND
Directeur de thèse :	Docteur Martine FERRANDIERE
Membres du jury :	Professeur Marc LAFFON
	Docteur Mathias RETORET

Date de soutenance : Mardi 29 mars 2022