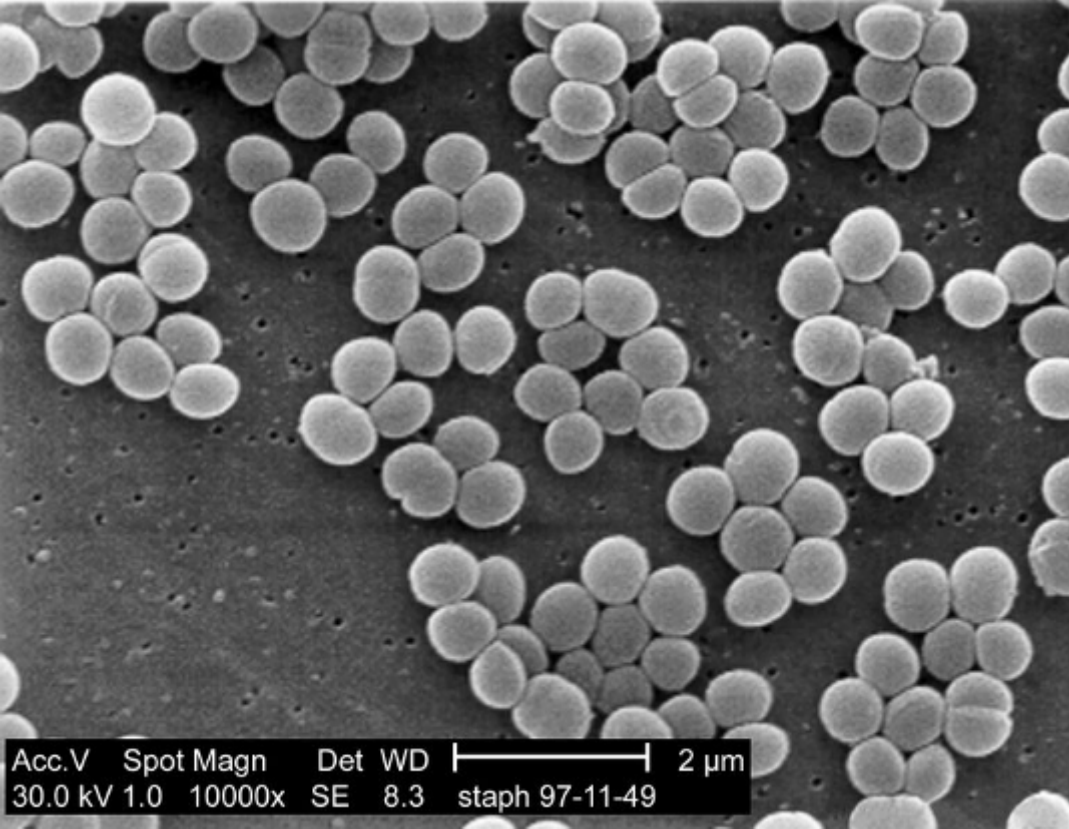
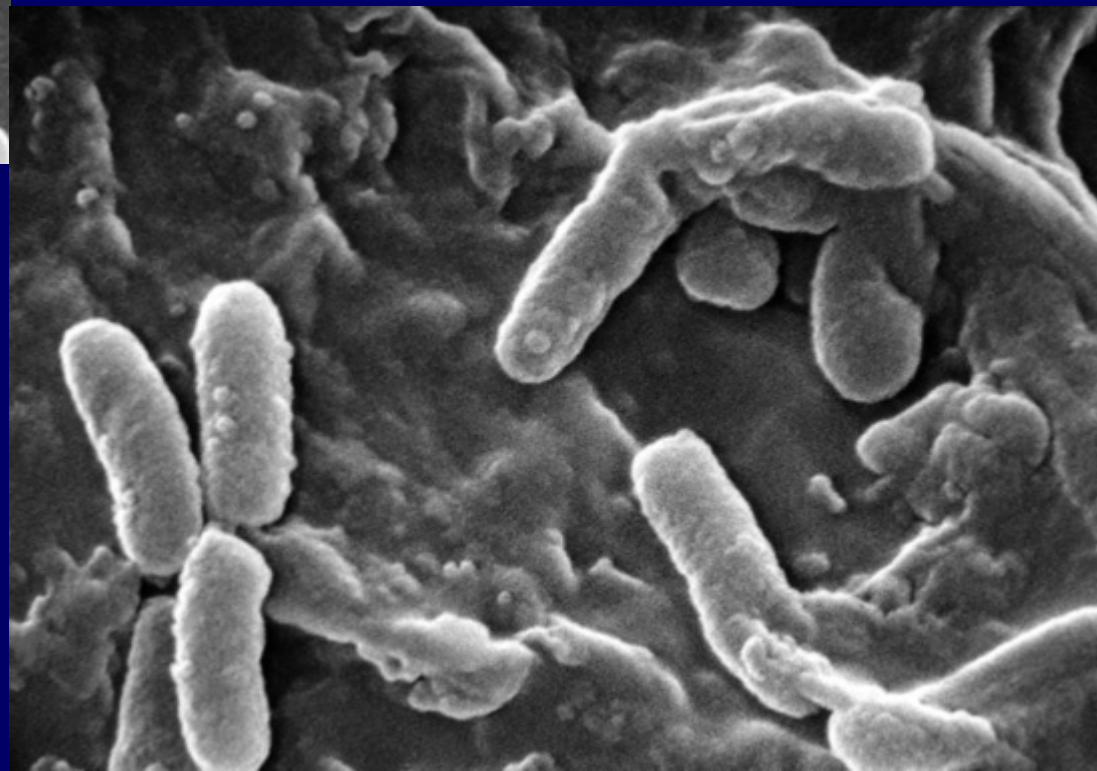


**Intérêt des mesures de  
décontamination vis-à-vis  
du SARM, des autres  
BMR, et des levures**



**Exemples appliqués à la  
réanimation**



# Définitions

- **Portage**
  - **Présence d'une bactérie particulière sur site non stérile**
    - Peau, muqueuse, tube digestif
    - La bactérie n'est pas l'hôte habituel du site
- **Colonisation**
  - **Présence de bactéries**
    - Sur un site normalement stérile sans caractère clinique de pathogénicité
    - Sur un site pathologique sans (tous) les signes cliniques d'infection.
- **Différencier portage et colonisation est difficile**
- **Infection**
  - **Présence de bactéries sur un site normalement stérile ou site anormal avec signes cliniques de pathogénicité = maladie**

# Moyens de lutte contre les infections nosocomiales

- **Désinfection**
- **Stérilisation des équipements**
- **Procédures d'isolement**
- **« Lavage » des mains (handwashing/handrubbing)**
- **Evacuation aseptique des déchets contaminés**
- **Mesures pharmacologiques : décontamination par des antibiotiques topiques et ou des antiseptiques**
  - **Exemple : décontamination digestive sélective (DDS)**

# DDS - Bases physiopathologiques (1)

- **Flore oropharyngée normale**
  - Anaérobies
  - Streptocoques
- **Un pourcentage variable d'individus est porteur de bactéries potentiellement pathogènes**
  - *S pneumoniae*
  - *H influenzae*
  - *B catarrhalis*
  - *S aureus*
  - *Candida sp.*
  - BGN (2-18%)

## DDS - Bases physiopathologiques (2)

- **Flore fécale : bactéries anaérobies ( $10^9$ - $10^{11}$ )**
- **Résistance à la colonisation**
- ***E. coli* résident habituel ( $10^6$ - $10^8$ )**
- **Portage**
  - **Plus rare (<5% des individus)**
  - **Concentration faible ( $\leq 10^5$ )**
  - **De certaines bactéries**
    - *Proteus*
    - *Klebsiella, Enterobacter, Serratia*
    - *Pseudomonas*

## **DDS - Bases physiopathologiques (3)**

- **A l'occasion d'une autre maladie**
- **Altération des flores bactériennes normales**
- **Déséquilibre de flore**
- **Les bactéries potentiellement pathogènes prolifèrent puis deviennent invasives**
- **➔ acquisition d'une nouvelle flore de colonisation**
- **➔ infections (surtout respiratoires)**  
**délai de survenue plutôt précoce**

## **DDS -Bases physiopathologiques (4)**

- **En réanimation**
- **Colonisation secondaire, intestinale, oropharyngée, par BGN multi-R**
- **Fait connu depuis 30 ans**
- **Colonisation par Gram + variable**
  - **Globalement en augmentation (SARM)**
  - **Sites différents**
    - **Nez**
    - **Oropharynx : occasionnel**
    - **Tube digestif : occasionnel**
    - **Peau : vaste site de colonisation mal connu**

# **Colonisation oro-pharyngée : mécanismes possibles**

- **Portage pharyngé préalable**
- **Colonisation rétrograde à partir du tube digestif**
- **Acquisition exogène**
- **Influence de la colonisation préalable sur d'autres sites**
  - **Estomac**
  - **Trachée**
  - **Ordre de colonisation discuté**
- **Influence de la colonisation oro-pharyngée sur les infections respiratoires bien établie**

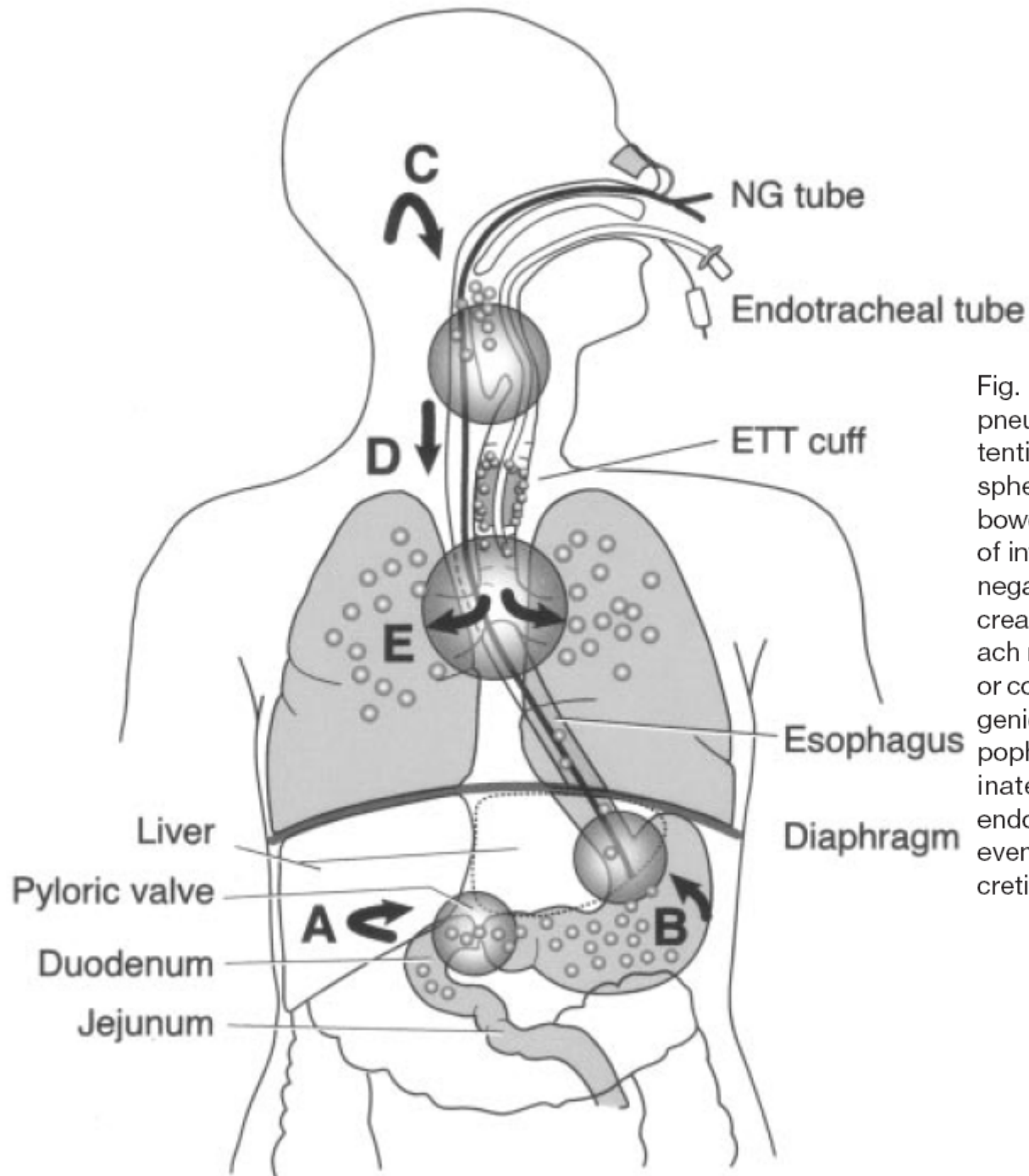


Fig. 1. The “gastropulmonary hypothesis” of ventilator-associated pneumonia posits that the stomach becomes colonized with potentially pathogenic microorganisms (represented by the tiny spheres) during critical illness. The most likely source is the small bowel, as when paralytic ileus results in duodenogastric reflux (A) of intestinal fluid. Typically, this fluid contains both aerobic Gram-negative bacteria and high concentrations of bilirubin (that increases gastric pH to nonbiocidal levels). Alternatively, the stomach may be colonized from a contaminated nasogastric (NG) tube, or contaminated liquids injected into the tube (B). Potentially pathogenic microorganisms then colonize the esophagus and the hypopharynx when gastric secretions are regurgitated (C). Contaminated oropharyngeal or gastric secretions pool above the endotracheal tube (ETT) cuff (D), and the lower respiratory tract is eventually colonized from continual microaspiration of these secretions around the ETT cuff and into the lungs (E).

# Principe de la DDS

- **Suppression sélective des flores bactériennes aérobies**
  - Oro-pharyngée
  - Intestinale
- **Par des antibiotiques non absorbables**
- **Élimination des bactéries potentiellement pathogènes**
- **Préservation de la flore anaérobie protectrice**
- **But primaire : suppression des pneumonies sous VM**
- **But plus large**
  - Suppression des infections acquises à l'hôpital
  - Chez les patients de réanimation soumis à la VM prolongée (les plus graves)

# Anti-infectieux utilisés : Principes

- **Association**
- **Bonne efficacité intra-luminale**
- **Pas d'inactivation dans les selles**
- **Peu ou pas d'action sur la flore anaérobie**
- **(Absorption digestive limitée ou nulle)**
- **Bonne tolérance clinique**
- **Nécessité d'adjoindre un antibiotique systémique**

## Choix des anti-infectieux

- **Polymyxine B ou E = colimycine**
- **Aminoglycoside**
  - **Notamment tobramycine**
  - **Permet de préserver l'activité dans les selles de la colimycine**
  - **Moins inactivée que d'autres aminoglycosides**
  - **Affecte moins la résistance à la colonisation**
  - **➡ colimycine + tobramycine**
- **AmB adjointe**
  - **Dans un but anti-fongique**
  - **Par analogie aux antibiotiques**
  - **Sur des bases similaires**

## **Description du protocole princeps (Stoutenbeek)**

- **Coli + tobra + AmB (Orabase), x4/j**
- **Coli + tobra + AmB 100 mg/80 mg/500 mg x4/j, sng**
- **Céfotaxime IV 4j**
  
- **Autres protocoles dérivés, très (trop) nombreux**
  - + vancomycine
  - Sans antibiotique systémique
  - + autre aminoglycoside (gentamicine)
  - + fluoroquinolone à la place de l'aminoglycoside

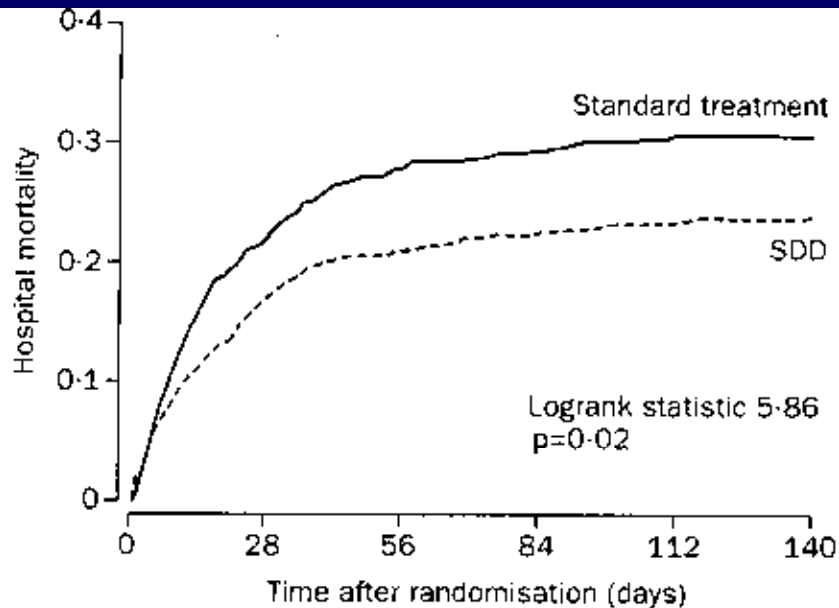
# Evaluation clinique de la DDS

- **Essais contrôlés jusqu'en 2006** **50**
- **Essais en double aveugle ou observateur aveugle** **19**
- **Méta-analyses ou revues systématiques** **12**
- **Protocoles différents de celui proposé par Stoutenbeek** **31**
- **DDS oropharyngée seule** **5**

# Données issues des méta-analyses

- **Bénéfice sur la prévention des infections suivantes**
  - **L'ensemble des pneumonies acquises sous VM**
    - **Notamment celles dues à Gram -**
    - **Pas pour celles dues à Gram +**
  - **Les bactériémies**
- **Bénéfice global sur la mortalité**
- **Ce bénéfice serait conditionnel et existerait si**
  - **Protocoles comportant des antibiotiques systémiques**
    - **L'action préventive serait plutôt due aux antibiotiques systémiques qu'aux antibiotiques topiques utilisés**
    - **Essais avec atb. topiques + systémiques : population plutôt chirurgicale**
    - **Essais avec atb. topiques seuls : population plutôt médicale**

# Effects of selective digestive decontamination of digestive tract on mortality and a acquisition of resistant bacteria in intensive care : a randomised controlled trial De Jonge, Lancet 2003;362:1011-16



### Numbers of patients at risk

	0	28	56	84	112	140
SDD	457	383	360	354	350	348
Non-SDD	460	363	331	324	318	318

Figure 2: Cumulative hospital mortality for SDD treatment and standard treatment

Variable	SDD (n/total [%])	Control (n/total [%])	Relative risk (95% CI)	p
<b>Death during intensive care</b>				
All patients	69/466 (14.8)	107/468 (22.9)	0.65 (0.49-0.85)	0.002
Reason for intensive care				
Elective surgery	16/167 (9.6)	22/151 (14.6)	0.66 (0.36-1.20)	0.22
Urgent surgery	13/113 (11.5)	29/120 (24.2)	0.48 (0.26-0.87)	0.02
Medical	40/186 (21.5)	56/197 (28.4)	0.76 (0.53-1.08)	0.12
<b>In-hospital death</b>				
All patients	113/466 (24.2)	146/468 (31.2)	0.78 (0.63-0.96)	0.02
Reason for intensive care				
Elective surgery	26/167 (15.6)	28/151 (18.5)	0.84 (0.52-1.37)	0.55
Urgent surgery	30/113 (26.5)	40/120 (33.3)	0.80 (0.54-1.19)	0.31
Medical	57/186 (30.6)	78/197 (39.6)	0.77 (0.54-1.02)	0.07

Table 2: Mortality

	Number of patients colonised*		Relative risk (95% CI)
	SDD group (n=378)	Control group (n=395)	
<b>Micro-organism and drug to which resistant</b>			
<i>P aeruginosa</i>			
Ceftazidime	2 (0.5%)	12 (3.0%)	0.2 (0.04–0.8)
Ciprofloxacin	1 (0.3%)	13 (3.3%)	0.1 (0.01–0.6)
Imipenem	1 (0.3%)	16 (4.1%)	0.1 (0.01–0.5)
Polymyxin	1 (0.3%)	0	
Tobramycin	13 (3.4%)	13 (3.3%)	1.0 (0.5–2.2)
Other gram-negative bacteria			
Ceftazidime	7 (1.9%)	9 (2.3%)	0.8 (0.3–2.2)
Ciprofloxacin	9 (2.4%)	31 (7.8%)	0.3 (0.1–0.6)
Imipenem	1 (0.3%)	10 (2.5%)	0.1 (0.01–0.8)
Polymyxin	3 (0.8%)	2 (0.5%)	1.5 (0.3–9.3)
Tobramycin	20 (5.3%)	47 (11.9%)	0.4 (0.3–0.7)
<i>Enterococcus</i> sp			
Vancomycin	4 (1.1%)	5 (1.3%)	0.8 (0.2–3.1)
<i>S aureus</i>			
Meticillin	0	0	

\*Patients could be colonised by bacteria resistant to more than one antibiotic.

**Table 4: Acquisition of resistant bacteria**

	Defined daily dose	SDD		Control	
		Defined daily dose*	Cost (€)	Defined daily dose*	Cost (€)
<b>Antibiotics</b>					
SDD suspension	20 mL†	3469	15 741	0	0
SDD orabase	2 g†	1978	3888	0	0
SDD suppositories	2 g†	161	453	0	0
Amphotericin-B suspension	2 g†	3209	6113	6	11
Cefotaxime	4 g	974	18 913	472	9165
Cefamandol	4 g	279	2662	296	2815
Ceftazidime	4 g	170	6024	397	14 144
Ciprofloxacin	0.5 g	720	26284	1259	46 248
Meropenem	2 g	8	457	26	1675
Imipenem	2 g	44	2259	204	10 450
Piperacillin or tazobactam	14 g	32	1266	37	1472
Polymyxin E intravenous or aerosol	0.32 g	123	1799	64	932
Amoxicillin	1 g	1748	1837	1480	1556
Flucloxacillin	2 g	402	1011	484	1221
Vancomycin	2 g	276	3837	296	4123
Amphotericin-B intravenous or aerosol	0.05 g†	296	2311	252	1976
5-flucytosine	10 g	25	4998	81	16 732
Fluconazole	0.2 g	500	13 938	872	24 648
Amphotericin-B lipid complex	0.2 g†	82	21 262	49	12 579
All other antibiotics			11 265		11 557

Antibiotics for intravenous administration unless otherwise stated. \*Units as in first defined daily dose column. †Normal daily doses used for some antibiotic formulas if defined daily doses not available.

**Table 6: Prescribed antibiotics per 1000 patients**

## **Autres mesures de décontamination**

- **Décontamination oropharyngée par antiseptiques**
  - **Chlorhexidine**
  - **Povidone iodée**
- **Prévention des pneumopathies sous VM**
  - **Efficace chez des patients chirurgicaux**
    - **Chirurgie cardiaque**
    - **Traumatisés crâniens**
- **Pas d'effet sur les IA sur d'autres sites**

# Influence sur les pratiques en réanimation

- **Méfiance vis à vis de la DDS**
  - USA > Europe
- **Risque théorique d'isolement de bactéries résistantes**
  - Mutants résistants
  - Bactéries résistantes *de novo* sélectionnées
- **Emergence des Gram + sur certains sites**
  - Staphylocoques
  - SA (SARM)
  - *S epidermidis*
  - *E faecalis*
- **Emergence de Gram - résistants non démontrée**
- **Pratiques thérapeutiques inchangées en 15 ans**

# **Limites attendues dans l'utilisation de la DDS**

- **Décolonisation effective n'est pas toujours obtenue**
  - Acquisition préalable de bactéries résistantes
  - Inactivation dans les selles des antibiotiques
  - Concentrations dans les selles trop faibles
  - Troubles majeurs du transit
- **Absence d'efficacité sur le SARM**
  - Explication plausible à certains essais négatifs,
  - Aux résultats spectaculaires d'autres essais
- **Est-ce "le bon usage" des antibiotiques?**

# Décontamination nasale par mupirocine (1)

- **Portage nasal de SA chez les sujets en bonne santé**
  - 20-30%
  - SASM
  - SARM exceptionnel
- **Al'hôpital (exemple de la réanimation)**
  - **Portage nasal de SASM** **20 %**
  - **Portage de SARM** **10 %**
    - **Nez +** **80 %**
    - **Nez - / périnée +** **10-20 %**
    - **Autres sites**
      - inguinal
      - axillaire
      - Site de colonisation : cicatrice op., orifice de cathéter/drain

## Décontamination nasale par mupirocine (2)

- **Colonisation à SARM = facteur de risque d'infection à SARM**
- **Infection bactériémique à SA**
  - **Portage nasal génotype identique : 82,2 %**
- **Suivi de 1278 pts avec portage nasal de SA**
  - **14 pts (1,1%) développent une bactériémie à SA**
  - **12 pts (0,9%) développent une bactériémie au même génotype (Von Eiff, N Engl J Med, 4 Janv 2001)**
- **Suggère que les bactériémies à SA sont endogènes dans >80% des cas**
- **Ceci est vrai chez les porteurs de SARM et SASM**

# **Efficacité de la mupirocine nasale et utilisation**

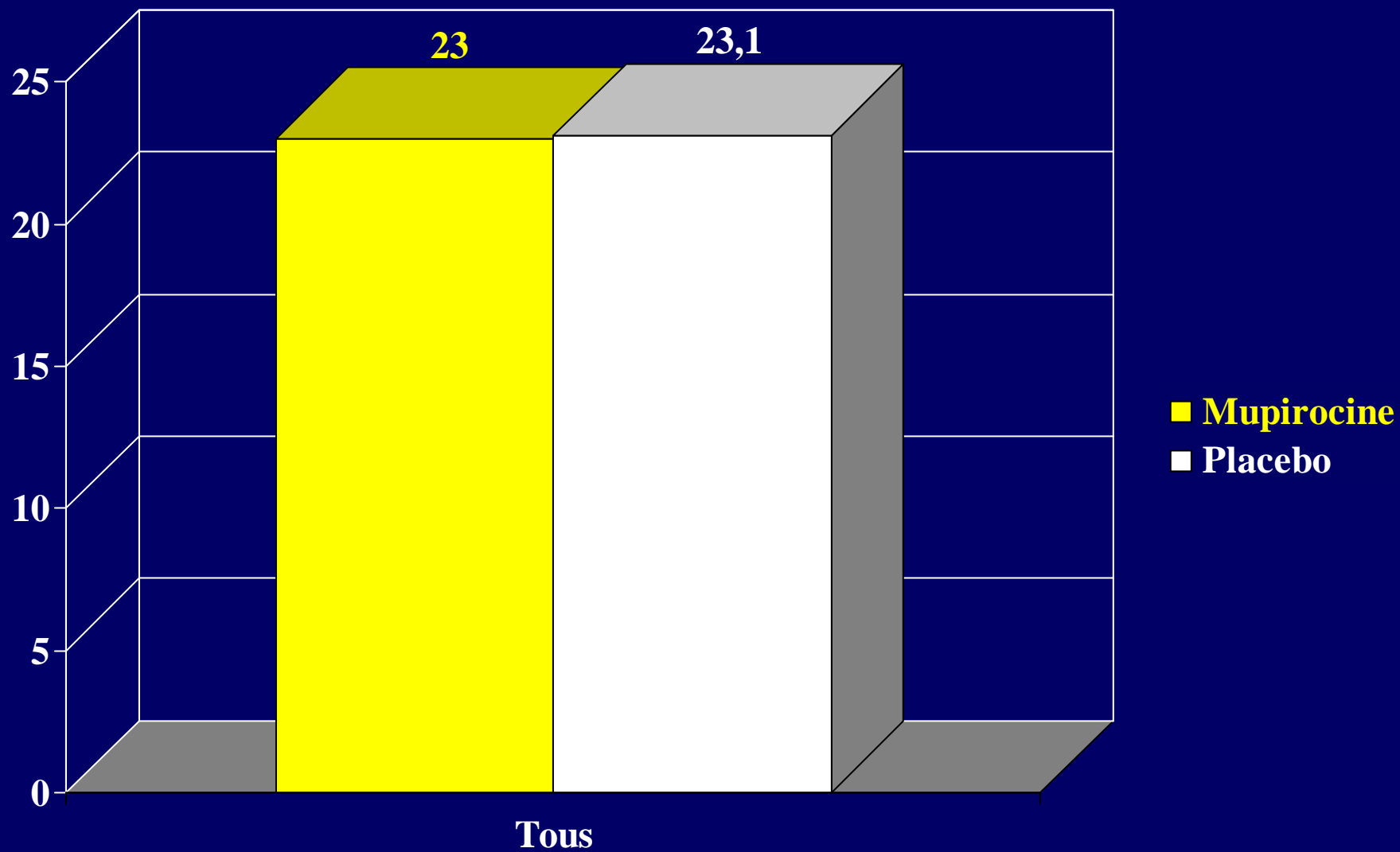
- **Décolonisation nasale efficace (personnel)**
- **Diminution du portage sur les mains**
- **Efficacité sur la prévention des infections à SA chez**
  - **Hémodialysés**
  - **Dialyse péritonéale**
- **Efficacité présumée en**
  - **Chirurgie cardiaque**
  - **Chirurgie orthopédique**
  - **Chirurgie digestive**
- **Utile (indispensable) au contrôle d'une épidémie**
- **Décolonisation de tout porteur nasal de SARM**  
**(recommandations de la British Society of**  
**Antimicrobial Agents and Hospital Infection Society)**

INTRANASAL MUPIROCIN TO PREVENT POSTOPERATIVE  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS* INFECTIONS

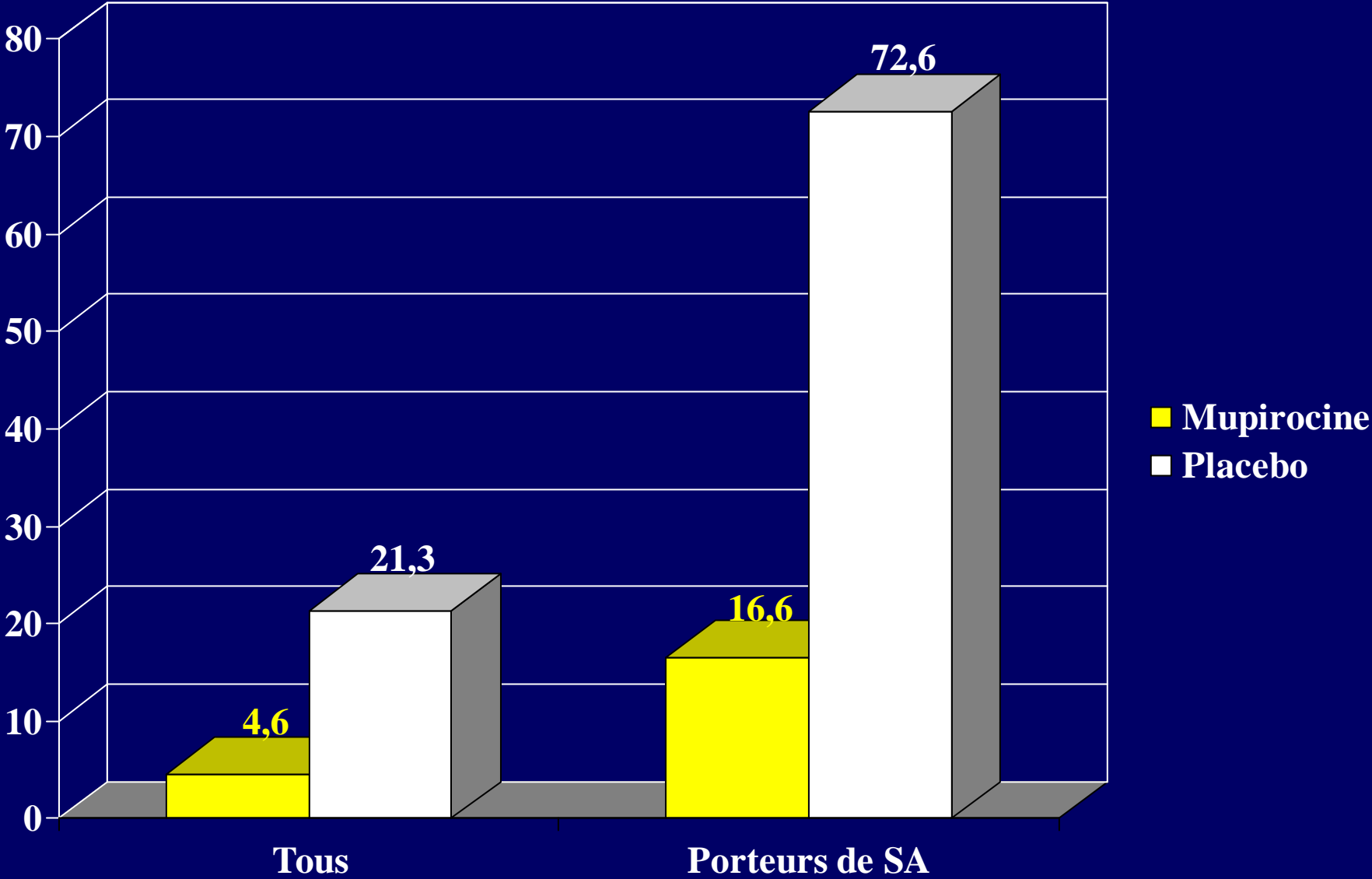
TRISH M. PERL, M.D., JOSEPH J. CULLEN, M.D., RICHARD P. WENZEL, M.D., M. BRIDGET ZIMMERMAN, PH.D.,  
MICHAEL A. PFALLER, M.D., DEBORAH SHEPPARD, JENNIFER TWOMBLEY, R.N., PAMELA P. FRENCH, M.D., M.P.H.,  
LOREEN A. HERWALDT, M.D., AND THE MUPIROCIN AND THE RISK OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* STUDY TEAM\*

(N Engl J Med 2002;346:1871-7.)

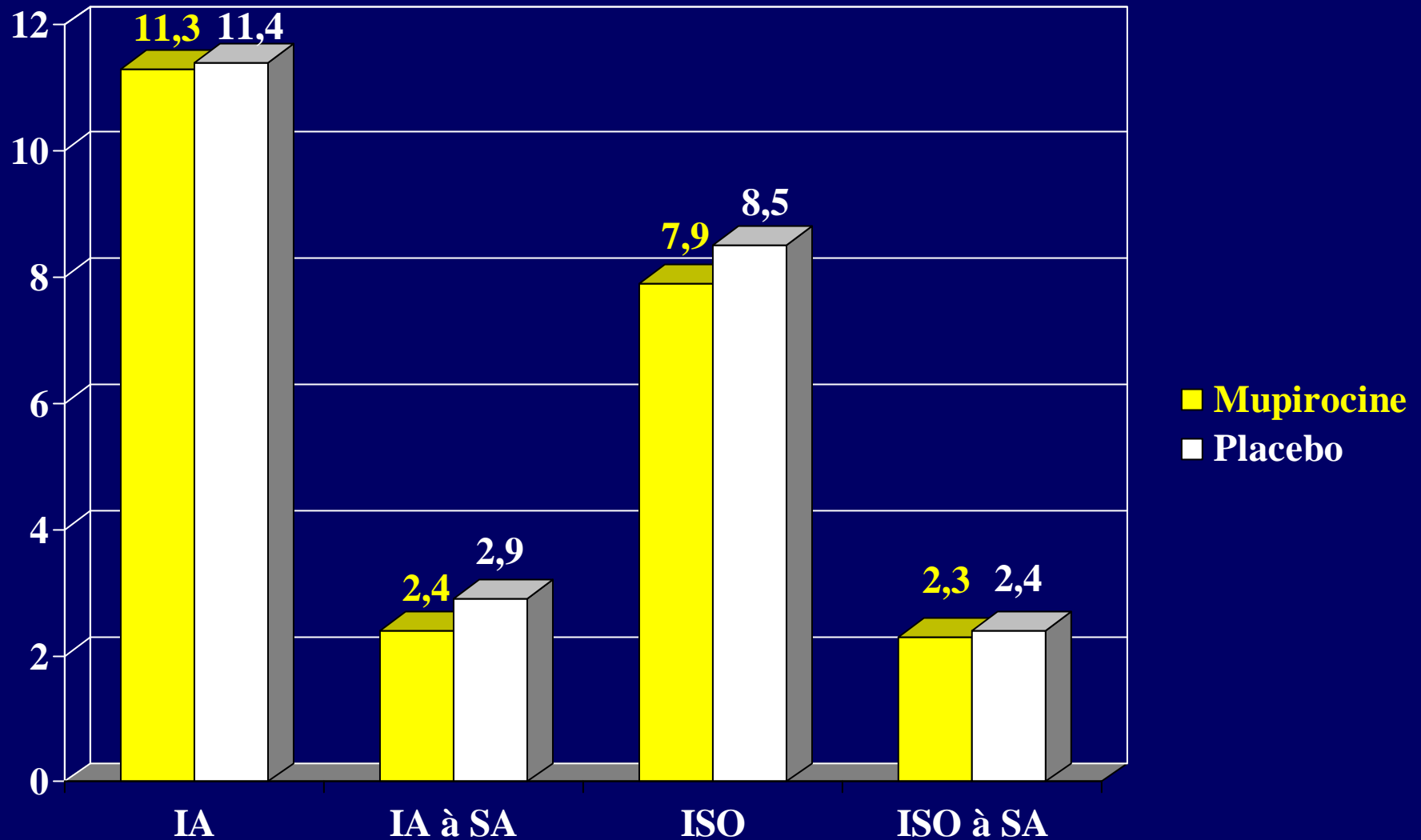
## Portage nasal de SA préopératoire (pourcentage de patients)



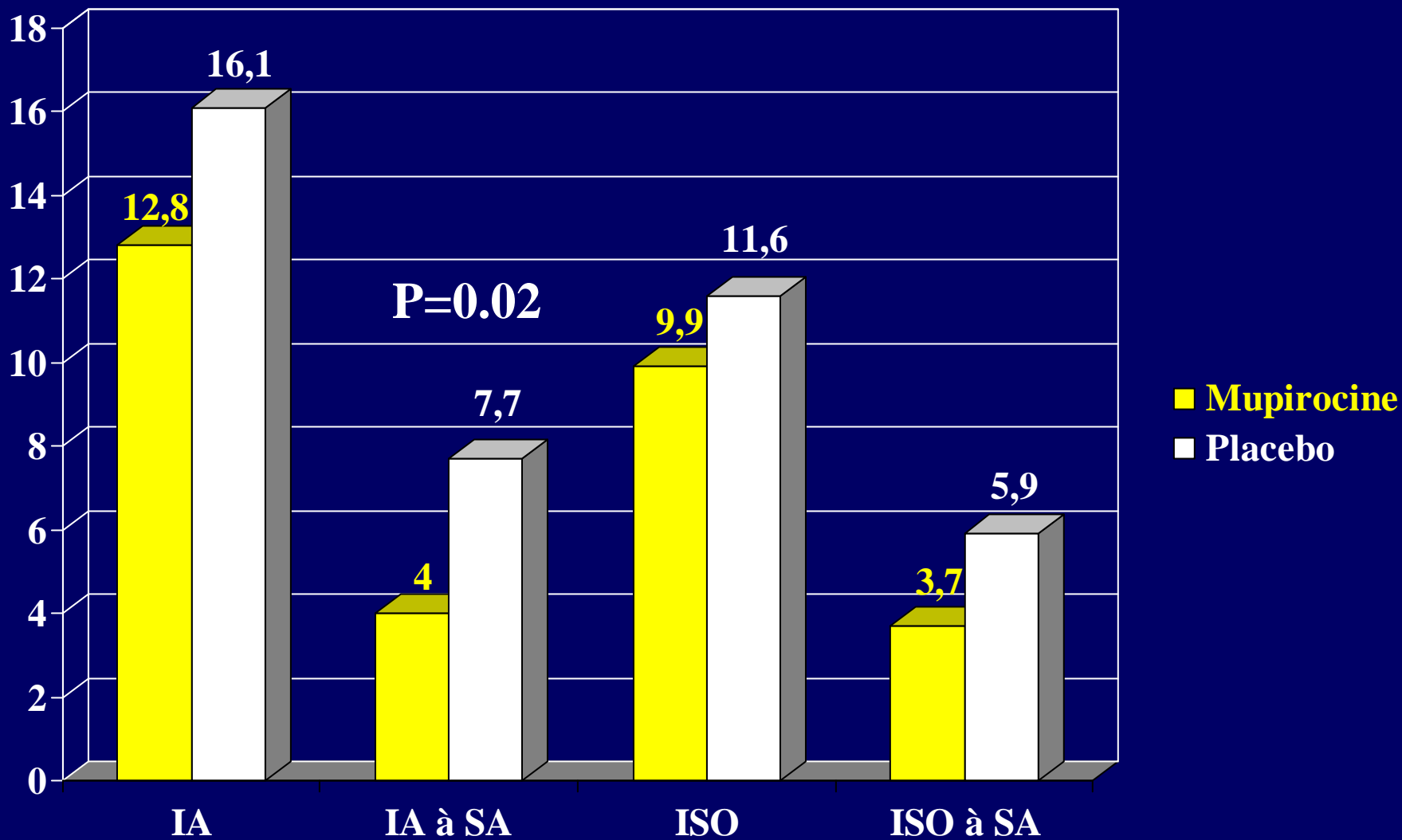
# Portage de SA post-opératoire (pourcentage de patients)



# Infections post-opératoires (pourcentage de patients) : tous les patients (Mupirocine 1933; Placebo 1931)



**Infections post-opératoires (pourcentage de patients) :**  
**patients porteurs de SA en préopératoire**  
**(Mupirocine 444; Placebo 447)**



# Impact de la décontamination par mupirocine sur les infections à *S aureus*

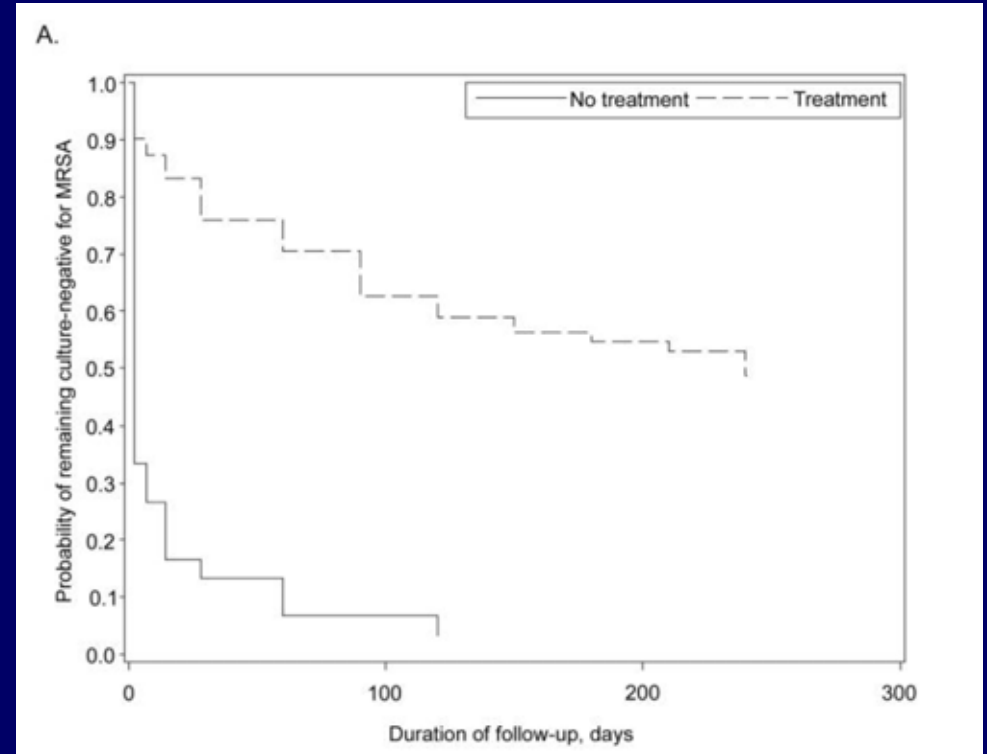
- Pas d'impact sur l'ensemble des individus (avec ou sans portage de SA)
- Décolonisation obtenue chez >80% des porteurs
- Réduction des IA totales à *S aureus* chez les porteurs (d'environ 50%)
  - Chirurgie programmée
  - Chirurgie orthopédique (tendance)
  - Pas d'incidence sur les ISO en chirurgie cardiaque
- Pas d'impact sur les patients médicaux « simples » à faible risque d'infection

## Limites dans l'utilisation de la mupirocine

- **Effacité sur la prévention des infections à SARM non démontrée, seulement suggérée**
- **Absence de décolonisation extra-nasale**
- **Risque d'échec si site extra-nasal persistant ou sites multiples de colonisation**
- **Souches résistantes (<1% des souches de SA)**
- **Epidémies à SARM mupi-R rapportées**
  - Ces souches témoigneraient plus de la dissémination clonale d'une souche épidémique, que de l'utilisation de la mupirocine elle-même
  - Facteurs de risque d'acquisition de SARM mupi-R restent à déterminer

# Décontamination cutanée

- Chlorhexidine (Hibiscrub, 4%)
- Povidone iodée (Bétadine)
- Association Chlorhexidine cutanée à la mupirocine nasale
  - Diminution des pneumonies sous VM à SARM
  - Expérience non favorable de l'hôpital de Genève sur la décolonisation du SARM
- Efficacité sur l'éradication de SARM en association à rifampicine + minocycline (7 j)



# **Exemple d'une stratégie de prévention combinatoire**

- **Isolement**
- **Recherche portage SARM**
  - Pts , personnel
- **Décolonisation des porteurs (pts, personnel)**
- **Utilisation des antiseptiques**
  - Lavage des mains (personnel)
  - Toilette des patients (décontamination des patients)
- **A permis de contrôler une épidémie de SARM GISA dans le service de réanimation médicale à Rennes**

# **Association de plusieurs protocoles de décontamination par antibiotiques topiques/antiseptiques:**

## **mupirocine/chlorhexidine + polymyxine/tobramycine**

**Prevention of acquired infections in intubated patients with the  
combination of two decontamination regimens**

Christophe Camus, MD; Eric Bellissant, MD, PhD; Véronique Sebille, PhD; Dominique Perrotin, MD;  
Bernard Garo, MD; Annick Legras, MD; Anne Renault, MD; Pascal Le Corre, PharmD, PhD;

Table 3A. Distribution of patients according to the number of acquired infections<sup>a</sup>

Variables	No. of Patients (%)			
	Neither Regimen ( <i>n</i> = 126)	Mupirocin/ Chlorhexidine ( <i>n</i> = 130)	Polymyxin/ Tobramycin ( <i>n</i> = 130)	Both Regimens ( <i>n</i> = 129)
No. of acquired infections				
0	73 (58)	76 (58)	77 (59)	99 (77)
1	33 (26)	34 (26)	33 (25)	20 (16)
≥2	20 (16)	20 (15)	20 (15)	10 (8)
2	13	13	16	5
3	2	3	1	4
4	4	3	1	1
5	0	0	1	0
6	1	1	1	0

	Regression Coefficient ( $\beta$ )	Standard Error	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	<i>p</i> Value
Both regimens vs. polymyxin/tobramycin alone <sup>b</sup>	-0.814	0.270	0.443 (0.261-0.753)	.003
Both regimens vs. mupirocin/chlorhexidine alone <sup>c</sup>	-0.842	0.270	0.431 (0.254-0.731)	.002
Both regimens vs. neither regimen <sup>d</sup>	-0.865	0.271	0.421 (0.247-0.717)	.001
Polymyxin/tobramycin alone vs. neither regimen <sup>e</sup>	-0.050	0.246	0.951 (0.588-1.539)	.839
Mupirocin/chlorhexidine alone vs. neither regimen <sup>f</sup>	-0.025	0.245	0.975 (0.603-1.577)	.919

<sup>a</sup>Because of rounding, total of percentages is not 100 in all groups; score test for proportional odds assumption: <sup>b</sup>*p* = .89; <sup>c</sup>*p* = .82; <sup>d</sup>*p* = .86; <sup>e</sup>*p* = .96; <sup>f</sup>*p* = .96.

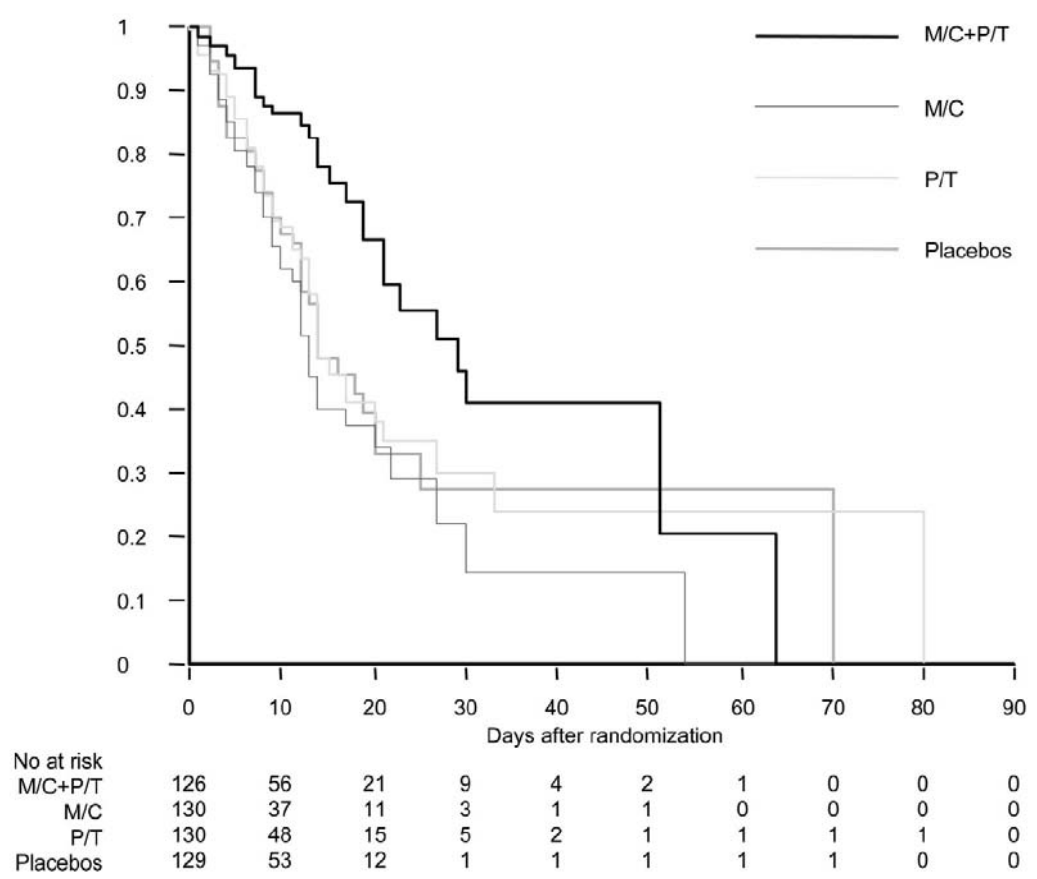
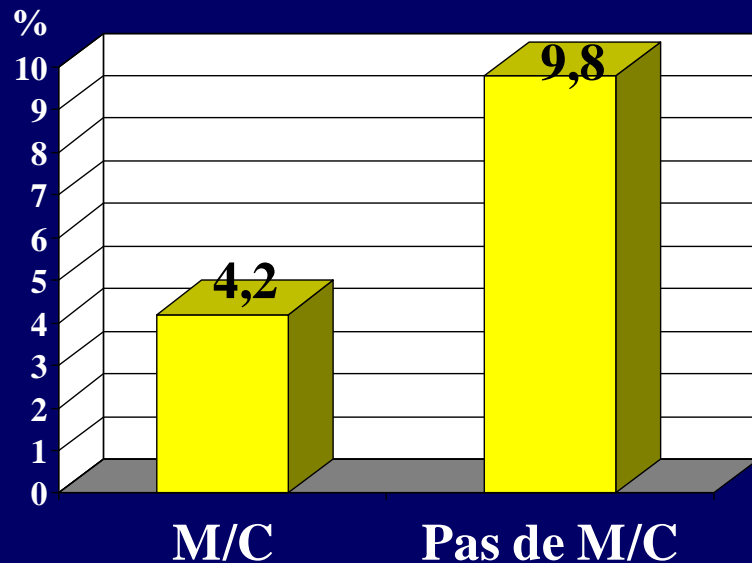


Figure 2. Probability of freedom from acquired infection. Distributions were compared using the Cox model. Interaction between the two regimens: *p* = .006. Mupirocin/chlorhexidine + polymyxin/tobramycin (M/C+P/T) vs. P/T: *p* = .002; M/C+P/T vs. M/C: *p* < .001; M/C+P/T vs. placebos: *p* < .001; M/C vs. placebos: *p* = .40; P/T vs. placebos: *p* = .62.

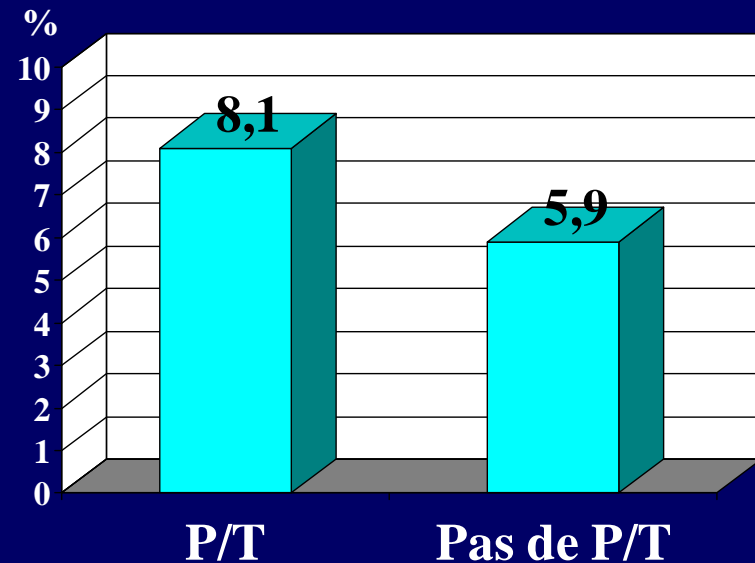
# Effet de la double décontamination sur les infections à *S aureus*

- Proportion de patients avec  $\geq 1$  IA à *S aureus*
- Interaction :  $P=0,95$

M/C : 11/259 vs 25/256;  $P=0,01$   
OR : 0,41 (0,20-0,84)



P/T : 21/259 vs 15/256;  $P=0,32$   
OR : 1,41 (0,71-2,82)



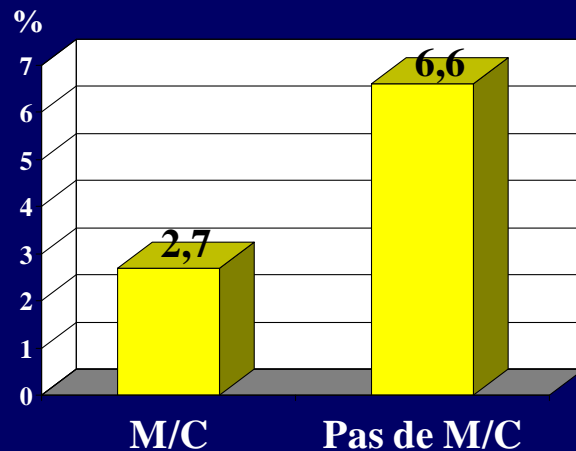
# Impact de la décontamination sur l'émergence de bactéries résistantes

- **Sur 36 études:**

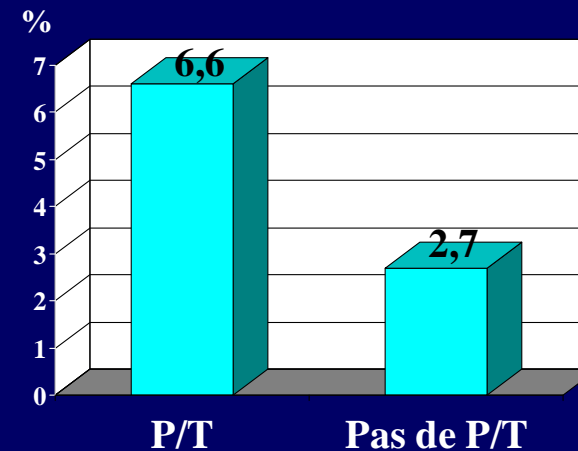
- Augmentation du % de patients colonisés à SARM, SE, ou ERV sous DDS : 1 étude
- Augmentation du % de patients avec IA à SARM sous DDS : 1 étude

- Proportion de patients avec  $\geq 1$  IA à SARM
- Interaction :  $P=0,43$

M/C : 7/259 vs 17/256;  $P=0,03$   
OR : 0,39 (0,16-0,94)

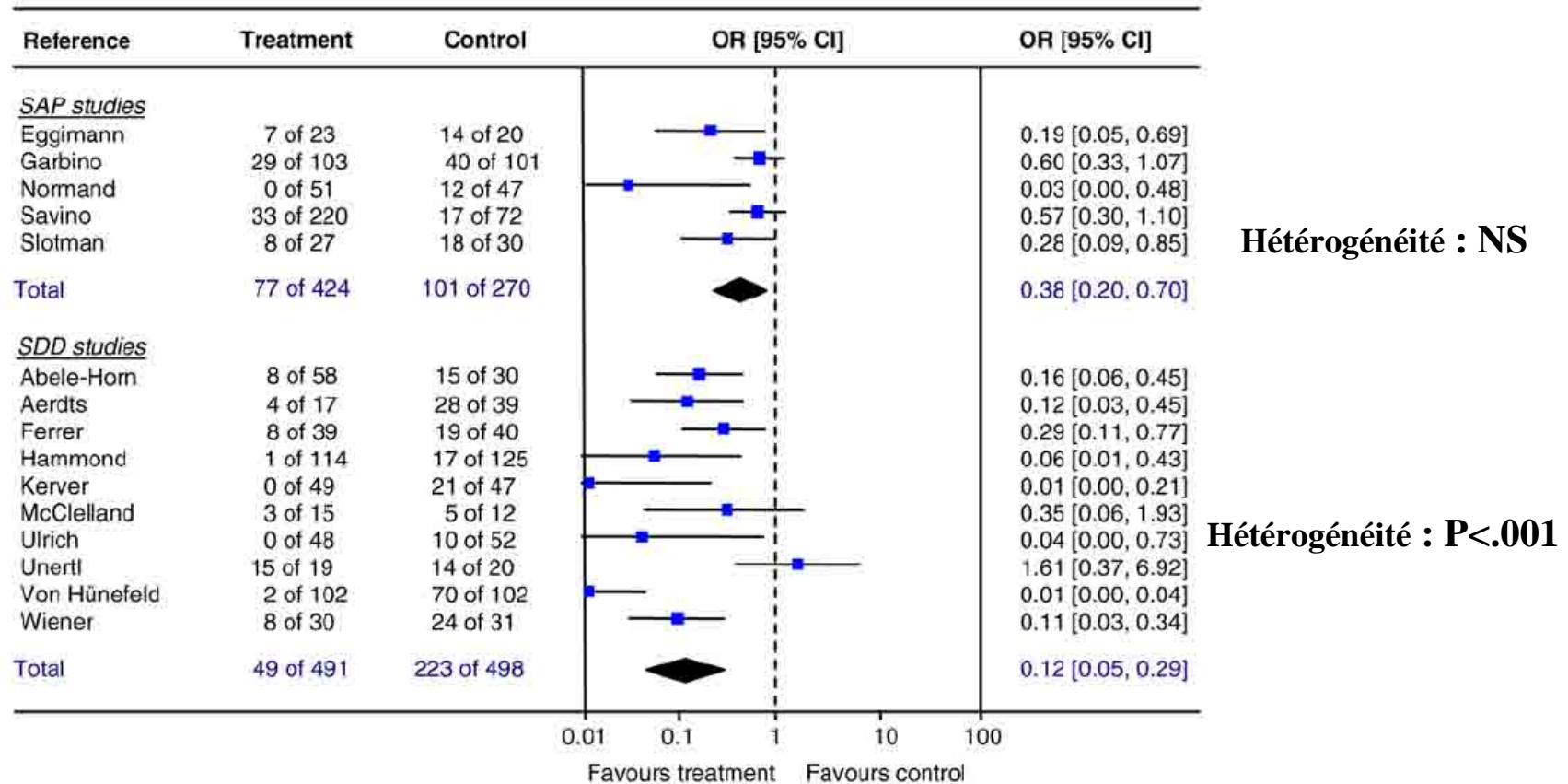


P/T : 17/259 vs 7/256;  $P=0,04$   
OR : 2,50 (1,04-6,00)



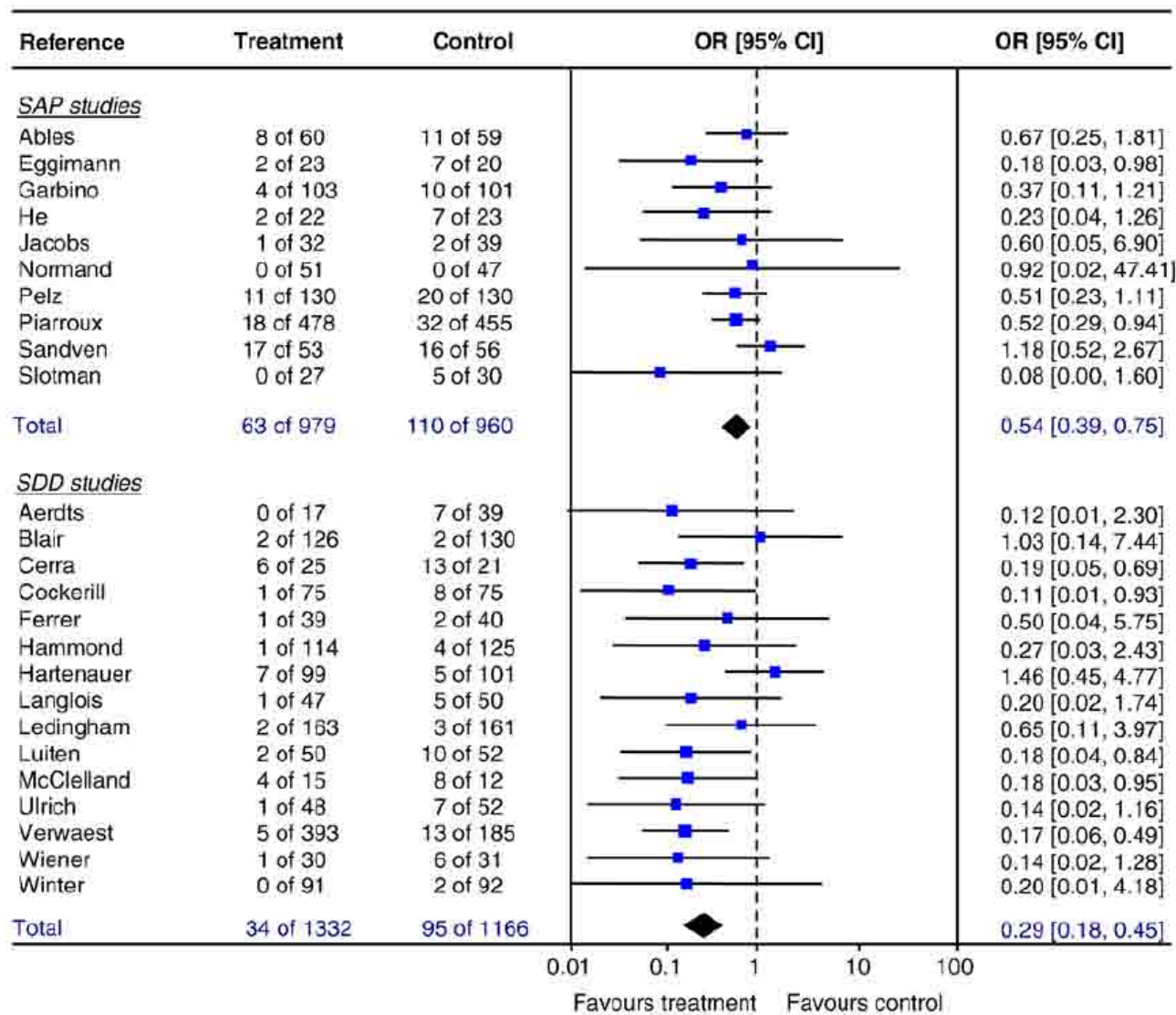
# Prophylaxie des infections fongiques en réanimation

Figure 2



**Yeast colonisation.** Individual and pooled odds ratios (ORs) for yeast colonisation from studies comparing single-drug antifungal prophylaxis (SAP) versus control (upper part) and selective decontamination of the digestive tract (SDD) versus control (lower part) in adult non-neutropenic patients. The model used is a random effects meta-analysis. Test for overall effect: SAP:  $Z = 3.09$  ( $p = 0.002$ ); SDD:  $Z = 4.58$  ( $p < 0.001$ ). Difference in pooled ORs between SAP and SDD studies, test for interaction  $p = 0.020$ . CI, confidence interval.

**Figure 3**

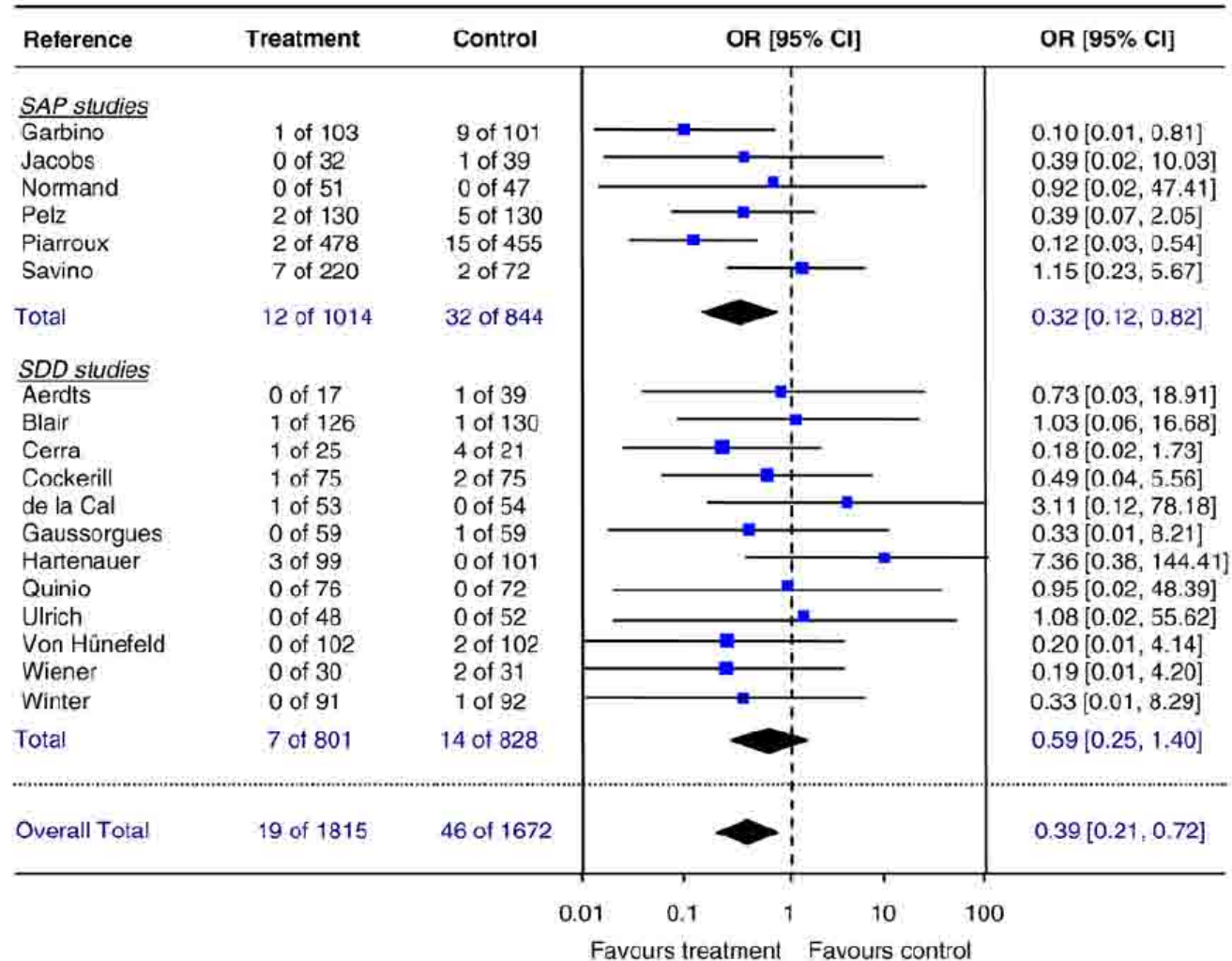


**Hétérogénéité : NS**

**Hétérogénéité : NS**

**Invasive yeast infection.** Random effects meta-analysis of the effect of single-drug antifungal prophylaxis (SAP) and selective decontamination of the digestive tract (SDD) on invasive yeast infection (per patient) in adult non-neutropenic patients. Test for overall effect: SAP:  $Z = 3.44$  ( $p < 0.001$ ); SDD:  $Z = 5.28$  ( $p < 0.001$ ). Difference in pooled odds ratios (ORs) between SAP and SDD studies, test for interaction  $p = 0.036$ . CI, confidence interval.

**Figure 4**



**Hétérogénéité : NS**

**Hétérogénéité : NS**

**Candidemia.** Random effects meta-analysis of the effect of single-drug antifungal prophylaxis (SAP) and selective decontamination of the digestive tract (SDD) on candidemia (per patient) in adult non-neutropenic patients. Test for overall effect: SAP:  $Z = 2.47$  ( $p = 0.01$ ); SDD:  $Z = 1.26$  ( $p = 0.21$ ); both groups combined:  $Z = 3.04$  ( $p = 0.002$ ). Difference in pooled odds ratios (ORs) between SAP and SDD studies, test for interaction  $p = 0.34$ . CI, confidence interval.

# Conclusion

- **Décontamination...**
- **Moyen de prévention controversé**
- **Pour des raisons « dogmatiques »**
- **Veut-on vraiment prévenir les infections?**
  - Avec l'isolement et le lavage des mains uniquement?
  - Compliance insuffisante on le sait...
- **Pourquoi ne pas adjoindre une méthode de prévention différente dont l'effet est démontré?**
- **Utilisation sélective souhaitable**
- **Définir les patients à risque**

# Conclusion

- **DDS prévient les IA majeures chez des patients sélectionnés**
- **Effet sur la mortalité si Atb systémiques associés**
- **Risque : SARM**
- **Mupirocine intranasale seule**
  - **Effet sur la prévention des IA à S aureus dans certains cas**
  - **N'a pas le même effet sur le SARM**
- **Mupirocine+chlorhexidine**
  - **Effet de décolonisation insuffisant en général**
  - **Prévient les IA à S aureus et à SARM chez les pts sous VM**