

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE, MAIEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE

ANNEE : 2022

N° : 232

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention Santé Publique

PAR

GOETSCH Thibaut Julien
Né le 03 mars 1993 à Haguenau

Titre de la Thèse

Revue systématique de la littérature des antibiotiques sélectionnant
les entérocoques résistants aux glycopeptides

Président de thèse : Pr Erik-André SAULEAU

Directeur de thèse : Dr Thierry LAVIGNE

**FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET
SCIENCES DE LA SANTÉ**

 Édition MARS 2022
Année universitaire 2021-2022


- Président de l'Université M. DENEKEN Michel
- Doyen de la Faculté M. SIBILIA Jean
- Premier Doyen de la Faculté M. DERUELLE Philippe
- Doyens honoraires : (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUDES Bertrand
- Chargé de mission auprès du Doyen M. VICENTE Gilbert
- Responsable Administratif M. STEEGMANN Geoffroy


 HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

 BAHRAM Séïamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DÖLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre - Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
ARNAUD Laurent P0186	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Séïamak P0005	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas P0007	NRP0 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECKEUR François P0009	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BILANC Frédéric P0213	NRP0 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0009 / P0215	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	+ Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP0 CS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	+ Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP0 CS	+ Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	+ Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRP0 NCS	+ Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	+ Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 CS	+ Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXS / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP0 CS	+ Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP0 NCS	+ Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	+ Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP0 NCS	+ Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 CS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp.Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP0 NCS	+ Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP0 NCS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP0 NCS	+ Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	+ IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP0 CS	+ Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRP0 NCS	+ Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	+ Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP0 NCS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOCHOT Bernard P0066	NRP0 CS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	+ Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP0 NCS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP0 NCS	+ Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	+ Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	+ Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP0 CS	+ Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAILLIAC Benoit P0078	NRP0 CS	+ Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	+ Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd.BHIC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0067	NRP0 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	* Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0069	RP0 NCS	* Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence P0202	NRP0 CS	* Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0060	NRP0 NCS	* Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP0 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0302 / P0217	NRP0 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	* Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et Interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP0 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	* Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP0 NCS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP0 NCS	* Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'Onco-logie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	* Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP0 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP0 CS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MALVIEUX Laurent P0102	NRP0 CS	* Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP0 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRP0 NCS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RP0 CS	* Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRP0 NCS	* Institut de Physiologie / Faculté de Médecine * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRP0 NCS	* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP0 CS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP0 CS	* Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire-EAT295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 NCS	* Pôle Hépa-to-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	* Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP0 NCS	* Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP0 NCS	* Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP0 NCS	* Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
DELMANN Patrick P0115	RP0 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP0 NCS	* Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP0 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP0 NCS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	- Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	- ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP0 NCS	- ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 CS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	- Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	- Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP0 NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	- Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0081 / P0224	NRP0 NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP0 NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	- Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP0 NCS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Amaud P0183	NRP0 NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	- Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP0 CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRP0 NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRP0 CS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP0 CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil - Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP0 CS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	- Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRP0 NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP0 CS	- Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie
 * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)
 CU : Chef d'unité fonctionnelle
 P0 : Pôle RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)
 Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur
 (1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018
 (3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable → 31.08.2017
 (5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) → 31.08.2017
 (6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) → 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP0 CS	- Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	- Pôle Hépato-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	- Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

MO142	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie • Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
	Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie • Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
	Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
	Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie • Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
	BOUSIGES Olivier M0002		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie • Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie • Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
	CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie • Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option biologique)
	Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou • Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
	CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie • Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
	CHERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie • Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
	CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie • UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison • Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
	Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
	DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation • Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme DINKELACKER Vera M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD • Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
	DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique • Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
	Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie • Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
	FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD • Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
	FLISETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie • Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale • Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
	GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie • Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
	GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie • Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
	GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie • Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie • Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS • Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie • Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	KOCH Guillaume M0126		• Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
	Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation • Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
	Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie • Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
	LAVALUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		- Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît M0115		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFÄFF Alexander M0053		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		- Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		- Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emille M0142		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
TALHA Samy M0070		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		- Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		- Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0070		- Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Aniane ép. MARCANTONI M0116		- Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joff rey M0077		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAÏ Christian P0166

Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0064	Médecine générale (01.09.2017)
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLOU Philippe	M0069	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0060	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		53.03 Médecine générale

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0065	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0066	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0067	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0068	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0068	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Haute-pierre
Dr DE MARCHI Martin	+ Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	+ Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	+ Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	+ Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	+ Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	+ Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	+ Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	+ Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	+ Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	+ Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	+ Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Haute-pierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	+ Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	+ Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Haute-pierre
Mme Dre WEISS Anne	+ Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o de droit et à vie (membre de l'Institut)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)
DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
HERBRECHT Raoul (Hématologie)
STEB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	ORL / 01.09.10is (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHALVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACOMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.06
KÉHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
KREMER Michel / 01.05.98	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67
 HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : Nouvel Hôpital Civil : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : Hôpital Civil : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : Hôpital de HautePierre : Avenue Molère - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- Hôpital de La Robertsau : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- Hôpital de l'Esau : 15, rue Crnach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00
 C.C.D.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00
 E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
 DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
 DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
 QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
 A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

Remerciements

Merci au Professeur Érik-André Sauleau de me faire l'honneur de présider ce jury.

Merci aux Professeurs Yves Hansmann et Benoît Jaulhac de me faire l'honneur d'évaluer ce travail.

Merci au Docteur Thierry Lavigne pour la confiance accordée en me proposant ce sujet, et pour l'accompagnement dans sa réalisation. Et merci pour ton investissement quotidien dans la vie hospitalo-universitaire.

Merci à toute les équipes que j'ai pu rencontré au cours de cet internat de m'avoir transmis la passion de la discipline, et pour tous les bons moments passés en stage.

Merci à tous mes co-internes pour le soutien et l'entraide.

Merci à ma famille et à mes amis pour tout ce qu'ils m'ont transmis et m'apportent quotidiennement.

Abbréviations utilisées

BCFA : Branched Chain Fatty Acids

BHRe : Bactéries Hautement Résistantes émergentes

BMR : Bactéries Multi-Résistantes

CCLIN : Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNR : Centre National de Référence

CXG : Céphalosporines de Xème Génération

ECDC : European Centre for Disease Control and prevention

EOH : Équipe Opérationnelle d'Hygiène

ERG : Entérocoques résistants aux glycopeptides

EfRG : *Enterococcus faecium* résistants aux glycopeptides

EPC : Entérobactéries Productrices de Carbapénèmase

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HR : Hazard ratio

IAS : Infections associées aux soins

OR : Odds-ratio

PCC : Précautions Complémentaires Contact

PS : Précautions Standards

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistants à la Méricilline

SCFA : Short Chain Fatty Acids

TMF : Transplantation de Microbiote Fécal

Table des matières

I.	INTRODUCTION	22
1.	GENERALITES.....	22
a)	<i>Définitions et historique</i>	22
b)	<i>Épidémiologie</i>	26
c)	<i>Stratégies de lutte et de surveillance.....</i>	38
d)	<i>Conséquences du portage d'ERG.....</i>	44
e)	<i>Les familles d'antibiotiques</i>	49
2.	ÉTAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES SUR LE LIEN AVEC LES ANTIBIOTIQUES.....	55
a)	<i>Facteurs de risque d'acquisition</i>	55
b)	<i>Origine historique</i>	58
c)	<i>Microbiote et antibiotiques</i>	68
d)	<i>Histoire naturelle de la colonisation à ERG.....</i>	77
3.	LIMITES DES ETUDES OBSERVATIONNELLES.....	84
4.	OBJECTIFS.....	87
a)	<i>Objectif principal</i>	87
b)	<i>Objectifs secondaires.....</i>	87
II.	MATÉRIEL ET MÉTHODES	88
1.	PICOT.....	88
2.	CRITERES DE SELECTION DES ARTICLES.....	88
3.	STRATEGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	89
4.	ÉVALUATION DU RISQUE DE BIAIS.....	90
5.	EXTRACTION DES DONNEES.....	91
6.	ANALYSE STATISTIQUE	92
III.	RÉSULTATS.....	93

1.	SELECTION DES ARTICLES.....	93
2.	ÉVALUATION DE LA QUALITE	94
3.	DESCRIPTION DES ETUDES INCLUES.....	96
	a) <i>Caractéristiques générales</i>	96
	b) <i>Caractéristiques de la population</i>	98
4.	DONNEES ANTIBIOTIQUES	102
IV.	DISCUSSION	118
V.	CONCLUSION	132
VI.	ANNEXES.....	135
1.	ANNEXE 1 : ÉQUATION DE RECHERCHE <i>WEB OF SCIENCE</i>	135
2.	ANNEXE 2 : ÂGE MOYEN ET INTERVALLE DE CONFIANCE A 95%	136
3.	ANNEXE 3 : DIFFERENCE D'ÂGE MOYEN ENTRE LES CAS ET LES TEMOINS ET INTERVALLE DE CONFIANCE A 95 % ...	136
4.	ANNEXE 4 : DIFFERENCE DE DUREE DE SEJOUR MOYEN ENTRE LES CAS ET LES TEMOINS ET INTERVALLE DE CONFIANCE A 95 %	137
5.	ANNEXE 5 : DIFFERENCE ENTRE LE NOMBRE DE JOURS MOYEN SOUS VANCOMYCINE ENTRE LES CAS ET LES TEMOINS ET INTERVALLE DE CONFIANCE A 95 %	137
VII.	BIBLIOGRAPHIE	138

Table des figures et tableaux

Figures :

Figure 1 : Fréquence relative des entérocoques en pourcentage de tous les micro-organismes isolés des IAS, par pays (n=969), ECDC PPS 2011-2012(5)	23
Figure 2 : Nombre de patients et pourcentage d'hôpitaux positifs à ERG, New-York (19)27	
Figure 3: Nombre de cas estimés d'infections à ERG à l'hôpital et en communautaire* aux USA (24).....	28
Figure 4: Nombre d'hôpitaux au Royaume-Uni ayant reporté au moins un ERG de 1987 à 1996 (26)	29
Figure 5 : Fréquence relative de résistance aux glycopeptides parmi les Enterococcus faecium, par pays, 2005-2019, ECDC (28).....	30
Figure 6 : Nombre de nouveaux cas par mois de colonisations/infections à ERG en Lorraine entre septembre 2004 et juillet 2008 au CHU de Nancy et dans 36 autres établissements concernés par l'épidémie (30)	31
Figure 7 : Signalements d'ERG (N=1 440) et proportion de signalements rapportés à l'ensemble des signalements pour infection associée aux soins reçus via le dispositif e-SIN, France, 2001-2015 (33)	32
Figure 8 : Évolution des fréquences relatives des ERG dans les IAS à entérocoques par continent et par période de 1997 à 2016 (39).....	33
Figure 9 : Phylogénie des Enterococcus faecium (43).....	36

Figure 10 : Présence des gènes de résistance aux antibiotiques, des séquences d'insertion et de gènes divers par souches d' <i>E. faecium</i> regroupées par clade (43).....	37
Figure 11 : Probabilité de détection d'un ERG par frottis rectal en fonction de la densité d'ERG dans les selles (52)	39
Figure 12 : Nombre de recherches d'ERG réalisées aux HUS par année, 2015-2021	48
Figure 13 : Évolution des taux d'utilisation des antibiotiques par super-région du Global Burden of Disease et par niveau de revenus de la Banque Mondiale de 2000 à 2015 (65)....	49
Figure 14 : Consommation de vancomycine par million d'habitants par année et par pays (111,112)	60
Figure 15 : Consommation d'antibiotiques humaine et vétérinaire comparée au nombre de porcs (120).....	63
Figure 16 : Arbre phylogénétique des espèces d'entérocoques et de leurs lieux d'isolement (3)	65
Figure 17 : Épidémiologie de la résistance microbienne (132)	67
Figure 18 : Évolution de la richesse et de la diversité du microbiote intestinal humain avant (J0) et après (J4) un traitement antibiotique de 3 jours par meropenem, gentamicine et vancomycine (147)	74
Figure 19 : Effets de la vancomycine et de l'amoxicilline sur les concentrations de différentes espèces dans les selles, après traitement et à 8 semaines (148).....	75
Figure 20 : Concentration en ERG dans le mucus caecal et le contenu caecal (161)	79
Figure 21 : Comparaison de l'évolution de la concentration en ERG dans les selles chez la souris entre différents traitements antibiotiques sous-cutanés (165)	81

Figure 22 : Équation de recherche Pubmed par combinaison logique de termes MeSH..	90
Figure 23 : Diagramme de flux	94
Figure 24 : Répartition du score total de qualité de l'échelle de Newcastle-Ottawa.....	95
Figure 25 : Fréquence de différents antécédents chez les cas et les témoins.....	101
Figure 26 : Différence de pourcentage de différents antécédents (Cas - Témoins).....	101
Figure 27 : Fréquence d'exposition à différents antibiotiques chez les cas et les témoins	102
Figure 28 : Différence de pourcentage de la fréquence d'exposition à différents antibiotiques (Cas - Témoins).....	103
Figure 29 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à divers glycopeptides	104
Figure 30 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à la vancomycine	104
Figure 31 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à la Pipéracilline- tazobactam.....	106
Figure 32 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à divers pénicillines 1/2	106
Figure 33 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à divers pénicillines 2/2	107
Figure 34 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à divers céphalosporines 1/3	108
Figure 35 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à divers céphalosporines	

3/3	109
Figure 36 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à divers céphalosporines	
2/3	109
Figure 37 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition aux carbapénèmes....	110
Figure 38 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à divers carbapénèmes	
.....	111
Figure 39 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition aux aminoglycosides.	112
Figure 40 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à divers aminoglycosides	
.....	112
Figure 41 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition au métronidazole.....	113
Figure 42 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition aux fluoroquinolones	114
Figure 43 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à divers fluoroquinolones	
.....	114
Figure 44 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à la clindamycine	115
Figure 45 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à divers antibiotiques	116

Tableaux :

Tableau 1 : PICOT	88
Tableau 2 : Résultats de l'échelle de Newcastle-Ottawa par item	96
Tableau 3 : Caractéristiques générales des études incluses.....	97
Tableau 4: Nombre d'études fournissant des données par antécédent	100
Tableau 5: Nombre d'études fournissant des données par antibiotique	100
Tableau 6 : Résumé des familles d'antibiotiques testées et des résultats	117

I. INTRODUCTION

1. Généralités

a) Définitions et historique

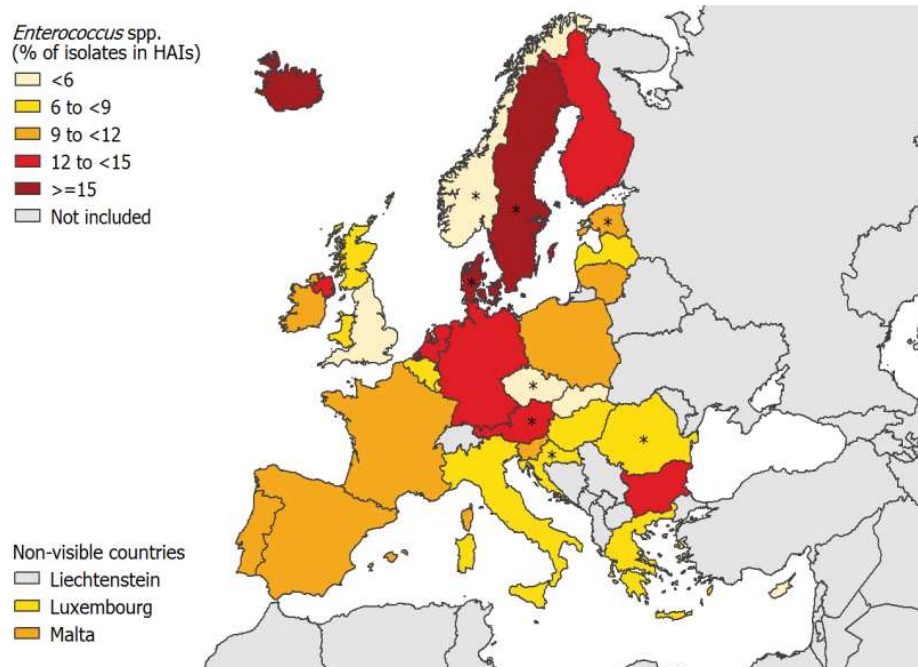
- *Les entérocoques*

Les entérocoques sont des cocci à gram positif, anaérobies facultatifs, saprophytes du tube digestif rencontrés chez de nombreuses espèces animales. En pathologie humaine, les principales espèces retrouvées sont d'abord *Enterococcus faecalis*, puis *Enterococcus faecium*, les autres espèces survenant de manière plus rare. Ce sont des pathogènes opportunistes infectant surtout les patients immunodéprimés ou nécessitant des soins invasifs. Ils possèdent des propriétés innées de résistance à l'environnement et aux antibiotiques, mais se montrent aussi capables d'en acquérir facilement. Leur capacité à acquérir des propriétés de survie dans l'environnement et de résistance aux antibiotiques en a fait des espèces très adaptées à l'environnement hospitalier (1,2). Le premier entérocoque a été isolé par Thiercelin en 1899 d'un patient décédé d'une endocardite. Il décrit cette espèce comme montrant un certain acharnement à survivre (3). Plus d'une quarantaine d'espèces ont depuis été isolées dans une grande variété d'environnement.

Les *Enterococcus faecium* ont la particularité de présenter plus de résistances aux antibiotiques, ainsi que plus de gènes de virulence. La combinaison des deux pouvant entraîner un retard à la mise en place d'une antibiothérapie efficace, dans le cas d'infections graves et chez des patients vulnérables. Les entérocoques sont principalement retrouvés dans les infections du tractus digestif, des voies urinaires, les bactériémies, les endocardites et les Infections de Site Opératoire (ISO) (2,4).

En Europe, l'European Centre for Disease Control and prevention (ECDC) a conduit une enquête de prévalence en 2011-2012 montrant une part relative des entérocoques dans les Infections Associées aux Soins (IAS) de 9,6 % (5). Cette part relative était de 14,5 % pour les ISO, 12,5 % pour les infections urinaires, 8,2 % pour les bactériémies et 7,5 % pour les infections du tractus digestif. La part relative dans les IAS montre quelques variations entre pays allant de moins de 5 % à plus de 20 % (Figure 1).

Figure 1 : Fréquence relative des entérocoques en pourcentage de tous les micro-organismes isolés des IAS, par pays (n=969), ECDC PPS 2011-2012(5)



**Mauvaise représentativité des données en Autriche, Croatie, Estonie, Norvège, République tchèque et Roumanie, et très mauvaise au Danemark et en Suède.*

En France, l'enquête nationale de prévalence 2017 estime la part relative dans les IAS des *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* et autres entérocoques ou espèce non spécifiée respectivement à 6,50 %, 1,51 % et 1,16 % (6). Par rapport à 2012, cela représente pour les deux premiers une augmentation respective de + 56 % et + 61 % de leur prévalence. Les entérocoques sont retrouvés dans 6,80 % des ISO, 7,24 % des bactériémies et 9,91 % des infections des voies urinaires.

- *Les glycopeptides*

Les glycopeptides sont une classe d'antibiotiques principalement représentée par la vancomycine et la teicoplanine. Ils inhibent la polymérisation du peptidoglycane, essentiel à la synthèse de la paroi bactérienne, en se fixant à l'extrémité C-terminale D-alanyl-D-alanine des précurseurs avec une forte affinité (7). D'abord utilisée par voie intraveineuse, la vancomycine a ensuite été utilisée par voie orale à haute concentration, sans passage systémique, pour le traitement des infections à *Clostridium difficile*, d'abord aux États-Unis (USA) puis en Europe. Après la découverte de la vancomycine dans les années 1950, son usage restait très limité à cause de ses effets secondaires qui nécessitent une surveillance étroite des concentrations sériques. Mais dans les années 1980 avec la propagation des *Staphylococcus aureus* Résistants à la Méthicilline (SARM), la vancomycine prit de l'importance dans le traitement des infections à cocci à Gram positif, y compris probabiliste (8). Elle était aussi prescrite en première ligne pour les infections à *Clostridium difficile* aux USA. Un usage dérivé en a été fait avec l'avoparcine, utilisée en Europe comme facteur de croissance dans l'élevage de porcs et de poulets, avant son interdiction en avril 1997 par la commission européenne (9).

- *Les Entérocoques Résistants aux Glycopeptides (ERG)*

Certaines espèces comme *Enterococcus galinarum* ou *Enterococcus cassiflavus* ont une résistance innée aux glycopeptides de phénotype VanC. Pour les ERG, il s'agit d'une résistance acquise chez des *E. faecium* en France, incluant des *E. faecalis* dans d'autres pays. Huit mécanismes de résistance acquise ont été décrits : VanA, VanB, VanC, VanD, VanE, VanF, VanG, VanL, VanM et VanN. Ces résistances fonctionnent par modification des extrémités D-alanyl-D-alanine des précurseurs du peptidoglycane par des extrémités D-

alanyl-D-lactate ou D-alanyl-D-sérine, empêchant la liaison des glycopeptides en réduisant son affinité d'un facteur mille. VanA et VanB sont les plus souvent retrouvés. Ces résistances sont codées par des ensembles de gènes appelés opérons, comportant des gènes codant des enzymes (*vanH*, *vanA* ou *vanX*), ainsi que des gènes régulateurs permettant d'en réguler l'activité (*vanS* ou *vanR*) (7,10). Ces opérons peuvent être présents dans l'ADN chromosomique ou dans des plasmides, lesquels peuvent être transmis par conjugaison bactérienne. Leur intégration dans des transposons facilite la mobilité de ces éléments génétiques. C'est cette intégration des opérons *vanA* et *vanB* dans les transposons respectifs Tn1546 et Tn1547 qui rend ces résistances particulièrement problématiques (11). Le phénotype VanB se distingue du phénotype VanA par l'absence de résistance à la teicoplanine.

Les premiers ERG ont été isolés à Londres en 1986 (12). Il y est décrit un phénomène épidémique avec 55 souches isolées (87 % d'*E. faecium*) pour 22 patients infectés en un peu plus d'un an. Les patients présentent tous des insuffisances rénales terminales ou des défaillances multiviscérales. La même année, deux souches sont isolés d'infections à Paris, pour lesquelles la résistance repose sur un plasmide (13). En 1989, Uttley prouve la transférabilité de la résistance entre entérocoques (14). Puis c'est la transférabilité de *E. faecalis* à *Staphylococcus aureus* qui est prouvée en 1992 (15). Des cas sporadiques de *Staphylococcus aureus* résistants à la vancomycine ont été isolés dans différents pays depuis 1996, et la transmission de ces gènes de résistance constitue un risque majeur (16). Il s'agit en effet d'une bactérie bien plus fréquente et plus pathogène que les entérocoques avec 13,83 % de part relative des IAS (6).

Seuls les *Enterococcus faecium* résistants aux glycopeptides (EfRG) ont été classés parmi

les Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe) en France par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) en 2013, car ils sont plus souvent porteurs de ces résistances (trois fois plus dans l'enquête de prévalence de l'ECDC), et plus souvent retrouvés dans des contextes épidémiques (5,17). Avec les Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC), les BHRe désignent des bactéries présentant des résistances aux antibiotiques préoccupantes, et ayant une capacité importante de transmission. Leur nature émergente ainsi que la possibilité de mettre en place des moyens pour lutter contre, justifient des stratégies de surveillance et de lutte renforcées, mises à jour par le HCSP en 2019 (18). D'une part par les précautions standards et complémentaires contact pour en prévenir la transmission, qui se fait essentiellement par les mains des soignants et par l'environnement. Et d'autre part par un système de surveillance pour suivre les patients porteurs et dépister ceux à risque de l'être.

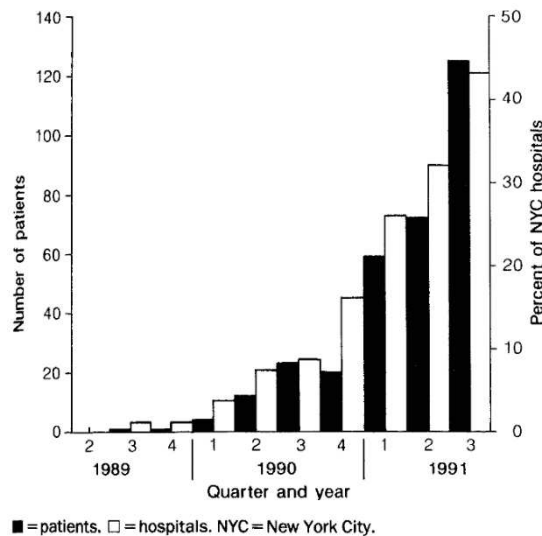
b) Épidémiologie

- *Émergence aux États-Unis*

Après leur isolement en Europe, les ERG sont rapidement devenus problématiques aux USA. Les laboratoires commencent à rechercher la résistance sur les entérocoques, et la trouvent de plus en plus fréquemment. À New-York, le pourcentage d'hôpitaux concernés par au moins un cas d'infection à ERG passe de 0 % en 1989 à plus de 40 % en 1991 (Figure 2) (19). Sur 23 souches d'ERG isolées de 5 hôpitaux, toutes portent le gène *vanA*, 22 sont des *faecium* et on distingue 14 clones. Des souches reliées sont trouvées dans plusieurs hôpitaux, et un des patients présente un *E. faecium* et un *E. faecalis* portant le même plasmide.

Une étude du système de surveillance des IAS américain montre une augmentation de la résistance aux glycopeptides chez les entérocoques de 0,3 % à 7,9 % de 1989 à 1993 (20). L'augmentation est de 0,4 % à 13,6 % en se limitant aux Unités de Soins Intensifs (USI). Les états du Nord-Est sont les plus touchés. Les hôpitaux universitaires sont plus touchés avec 3,0 % contre 0,6 % pour les autres. Les auteurs retrouvent une stratification en fonction de la taille de l'hôpital également avec 0,0 % pour ceux de moins de 200 lits, 1,8 % pour ceux de 200 à 500 lits, et 3,6 % au-delà de 500 lits.

Figure 2 : Nombre de patients et pourcentage d'hôpitaux positifs à ERG, New-York (19)

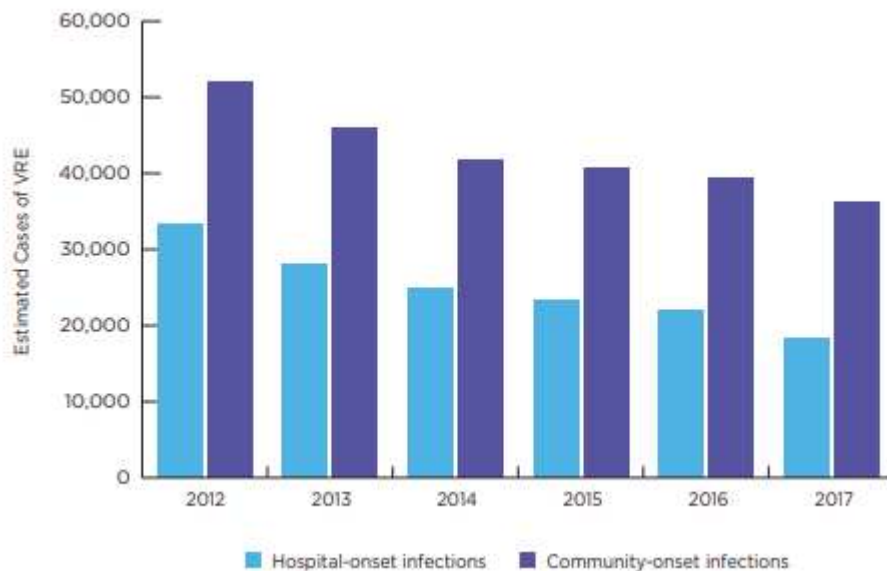


Dans ce contexte, les premières recommandations américaines sont publiées en 1994. Elles portent non seulement sur les précautions d'hygiène et de surveillance, mais définissent aussi des règles de bonne prescription de la vancomycine (21). L'augmentation de prévalence se poursuit néanmoins dans les années 1990 aux USA. En 1999, la prévalence de la résistance aux glycopeptides chez les entérocoques est de 24,7 %, représentant une augmentation de 40 % par rapport à la moyenne de la période 1994-1998. Cette augmentation est aussi de 40 % pour les SARM, qui atteignent 53,5 % en 1999 (22). Le

phénotype VanA (résistance à la vancomycine et à la teicoplanine) est majoritaire (23).

La part relative d'ERG aux USA se situe toujours autour de 30 % en 2019 sur les entérocoques isolés d'IAS, bien que les mesures prises aient pu la diminuer. De plus, une majorité de ces infections se sont déclarées en communautaire, montrant une fois de plus que la problématique ne se limite pas aux hôpitaux (Figure 3) (24). Enfin, la part relative d'*E. faecium* parmi les entérocoques résistants à la vancomycine isolés d'IAS était de 77 % en 2013 pour 10 000 infections et 650 décès attribuables (25).

Figure 3: Nombre de cas estimés d'infections à ERG à l'hôpital et en communautaire* aux USA (24)



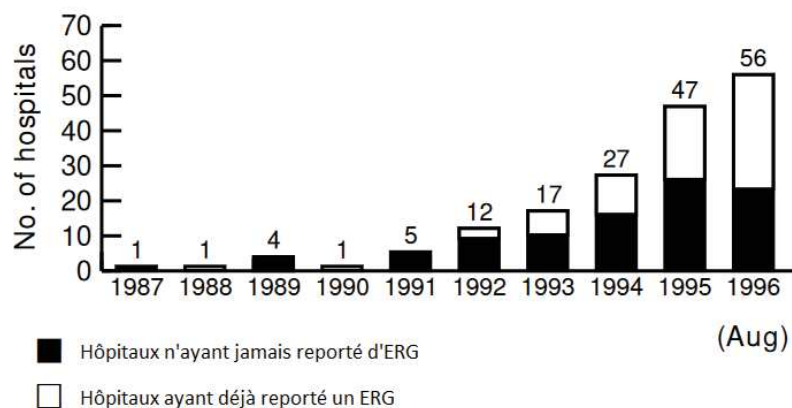
**Les infections communautaires incluent des patients ayant été exposés récemment aux établissements de santé ou non*

- *Émergence en Europe*

Dans les années 1990, les ERG se transmettent aussi en Europe et sont de plus en plus souvent isolés (Figure 4) (26). De janvier 1997 à juin 1999, ce sont 858 patients hospitalisés au Royaume-Uni ayant un ERG isolé sur un prélèvement clinique qui ont été rapportés par

135 hôpitaux (27). Les espèces étaient à 76 % *E. faecium* et à 21 % *E. faecalis*. Des épidémies sont décrites dans différents pays, majoritairement de phénotype VanA aussi. Des colonisations sont aussi retrouvées en communautaire, chez des animaux d'élevage ou sur des produits de consommation. Mais le problème de la dissémination des ERG ne semble pas prendre la même dimension qu'aux USA en termes de conséquences cliniques (23).

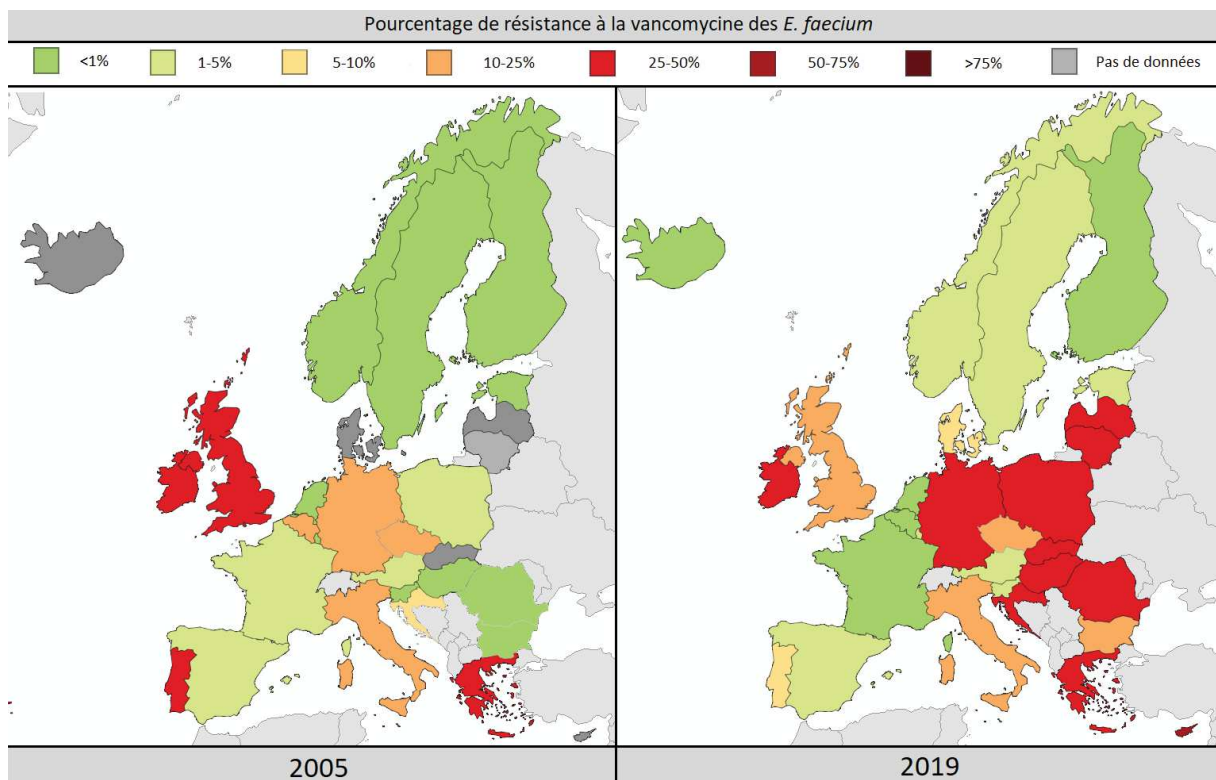
Figure 4: Nombre d'hôpitaux au Royaume-Uni ayant reporté au moins un ERG de 1987 à 1996 (26)



Dans les années 2000, les réseaux de surveillance se mettent en place, avec notamment l'*European Centre for Disease Control and prevention* (ECDC) en 2005. La situation européenne apparaît en réalité très contrastée entre les pays (Figure 5) (28). Le Royaume-Uni, l'Irlande, le Portugal et la Grèce présentent entre 25 à 50 % de résistance chez les *E. faecium* isolés de prélèvements cliniques. Ces pourcentages vont de 10 à 25 % pour la Belgique, l'Allemagne et l'Italie. Et les autres pays pour lesquels des données sont disponibles sont toujours dans une situation d'émergence avec des pourcentages inférieurs à 5 %. En 2019, l'évolution constatée de ces données montre plusieurs éléments importants. D'abord, on constate une situation endémique dans les pays d'Europe de l'Est. Ensuite on peut voir que des pays comme la France, le Portugal, la Belgique ou le Royaume-Uni ont pu

mettre en place des mesures pour réduire la fréquence relative des ERG. Si nous voyons bien qu'il y a des phénomènes de dissémination entre pays en Europe de l'Est, on voit aussi que ces phénomènes ont pu être contrôlés, comme dans le cas des voisins de l'Allemagne. Enfin les cas de l'Irlande, de la Grèce et de l'Allemagne montrent la difficulté qu'il y a à lutter contre les transmissions en situation d'endémie.

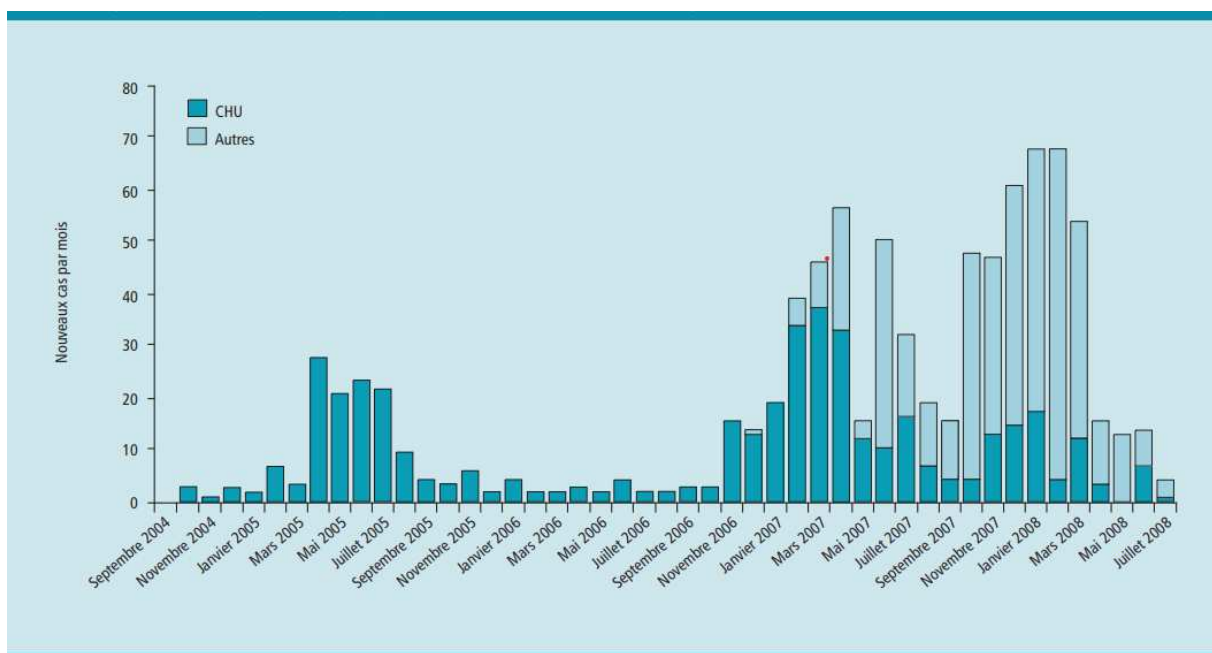
Figure 5 : Fréquence relative de résistance aux glycopeptides parmi les Enterococcus faecium, par pays, 2005-2019, ECDC (28)



- *Émergence en France*

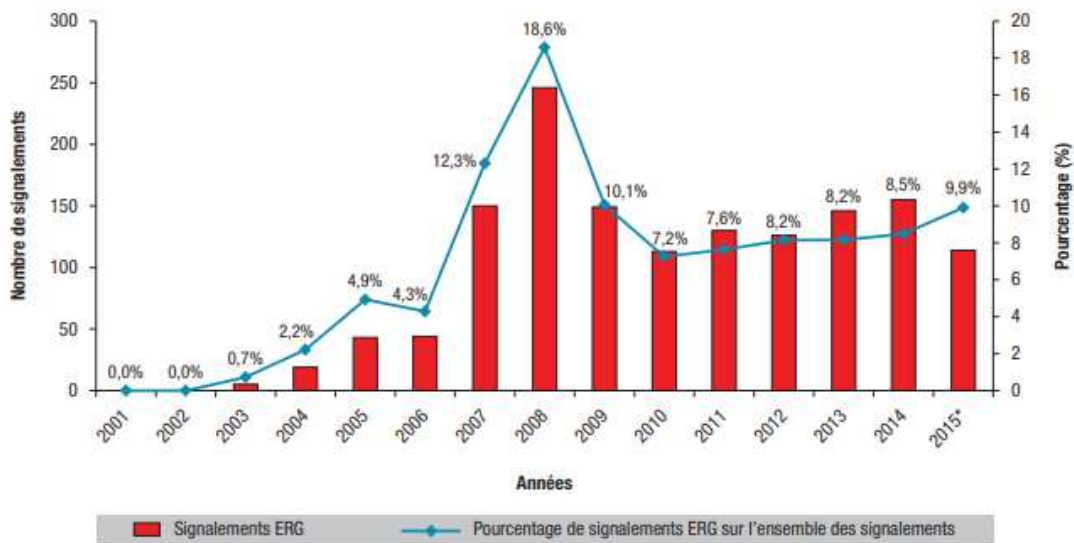
En France, le signalement externe des ERG est obligatoire pour les hôpitaux depuis 2001 (29). Ceci a permis de constater une situation d'émergence à partir de 2004, avec les premières épidémies difficiles à contrôler touchant principalement les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU). Le CHU de Nancy connaît par exemple un premier pic épidémique en 2005 et un second en 2007 (Figure 6) (30). Ce graphique montre bien comment les souches d'ERG se disséminent, comme elles l'ont fait aux USA. Les CHU concentrent les populations de patients nécessitant les soins les plus lourds et sont au cœur d'un réseau de soins. De plus, ils sont également plus connectés entre eux et avec l'étranger. L'épidémie a pu être contrôlée par le partage d'information entre établissements permettant d'identifier les patients porteurs et ceux à risque de l'être (31). Des épidémies similaires se sont produites aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) en 2012 et 2019. Le fait que le Nord-Est soit particulièrement touché pourrait être en lien avec la proximité avec l'Allemagne.

Figure 6 : Nombre de nouveaux cas par mois de colonisations/infections à ERG en Lorraine entre septembre 2004 et juillet 2008 au CHU de Nancy et dans 36 autres établissements concernés par l'épidémie (30)



Les phénotypes VanA restent majoritaires avec 74,9 % sur la période 2006-2020 bien que des épidémies à *E. faecium* VanB (résistance uniquement à la vancomycine) se soient déclarées aussi, notamment en région Grand Est qui est touchée par les deux phénotypes (32). Après un premier pic épidémique en 2008 où ils représentèrent 18,6 % des signalements, les signalements d'ERG augmentent graduellement d'année en année, avec un nouveau pic en 2019 (Figure 7) (32,33). Le nombre de souches envoyées au Centre National de Référence (CNR) sur les ERG était de près de 800 en 2008, pour près de 250 signalements externes, et de plus de 1000 signalements externes en 2019.

Figure 7 : Signalements d'ERG (N=1 440) et proportion de signalements rapportés à l'ensemble des signalements pour infection associée aux soins reçus via le dispositif e-SIN, France, 2001-2015 (33)



* Les six premiers mois de l'année 2015.

- *Situation dans le monde*

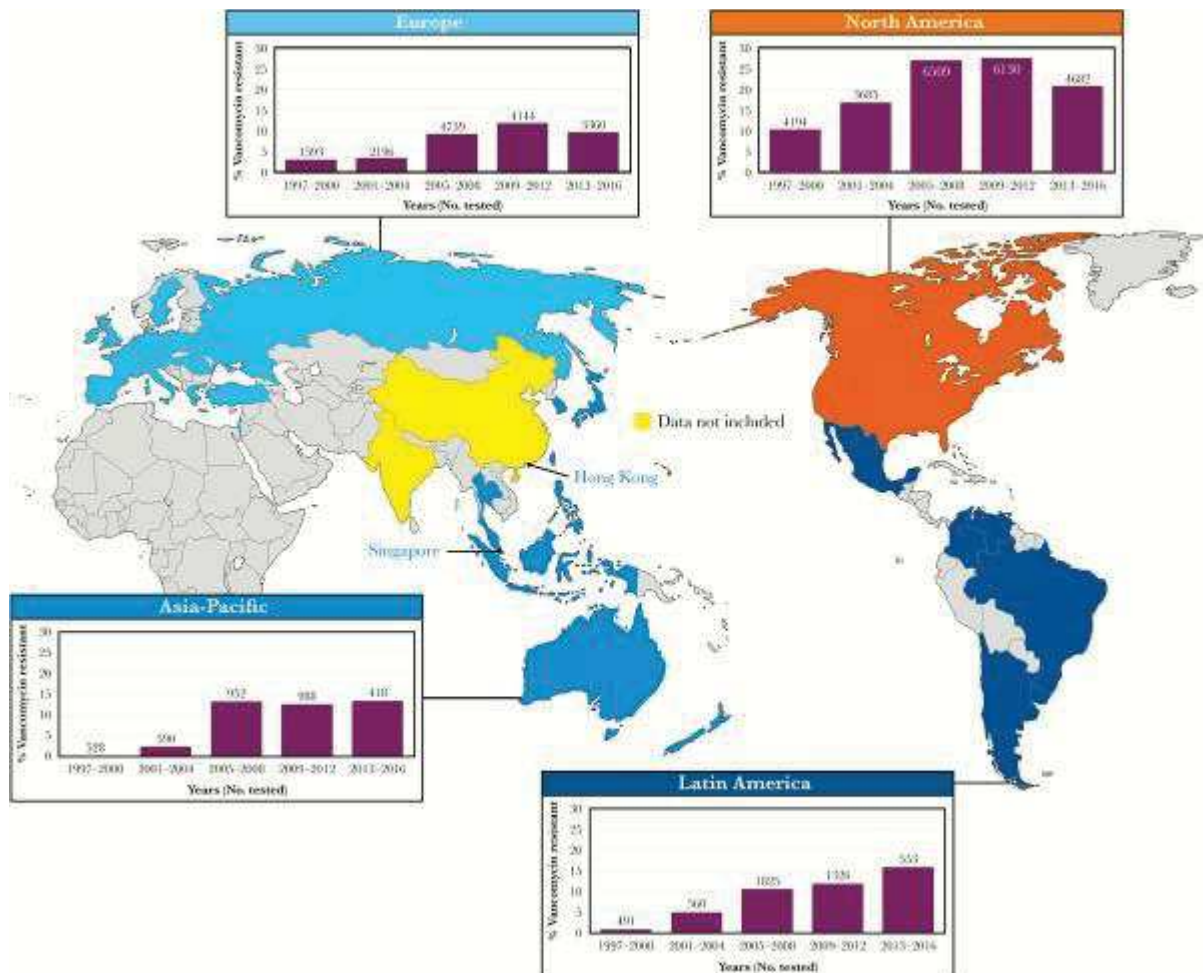
À partir de 1995, lorsque le premier ERG est isolé en Australie, les épidémies s'y multiplient et la prévalence augmente. En 2010, ce sont 36,5 % des *E. faecium* isolés d'IAS qui sont résistants à la vancomycine, dont 98 % portent l'opéron *vanB* (34). En Asie, la fréquence relative des EfRG était de 22,4 % de 2000 à 2020 avec une hétérogénéité

importante entre les pays. Les pays les plus touchés étant au Proche-Orient ou en Asie du Sud (35). Au Japon aussi des épidémies se déclarent à ERG VanA ou VanB dans des hôpitaux et se disséminent (36).

En Amérique latine, la fréquence relative d'EfRG atteint 34 % sur la période de 2003 à 2008, avec une augmentation marquée au Brésil notamment, qui a la particularité de présenter plus d'*E. faecalis* résistants aux glycopeptides (37). Au Canada aussi les ERG circulent dès les années 1990 et plus nettement à partir de 2005 (38).

Les chiffres concernant l'Amérique du Sud et l'Asie sont toutefois à prendre avec précautions selon les pays. Concernant l'Afrique nous manquons de chiffres fiables. La constitution de réseaux de surveillance demandant un investissement important, dont la

Figure 8 : Évolution des fréquences relatives des ERG dans les IAS à entérocoques par continent et par période de 1997 à 2016 (39)



qualité et la quantité des laboratoires biomédicaux sont un des éléments préalables. Le programme SENTRY estime la part relative des ERG dans les IAS à entérocoques, par continent, sur la période 1997-2016 (Figure 8) (39).

- *Le complexe clonal 17*

Plusieurs techniques de biologie moléculaire permettent d'analyser la proximité de souches isolées et donc aussi de retracer l'évolution des *E. faecium*. Le *Multilocus Sequence Typing* (MLST) permet d'analyser les variations de certains gènes clés du génome pour classer les souches en *Sequence Types* (ST). Le *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) permet de dater les ancêtres communs à différents clades à partir de l'estimation de la vitesse de mutation sur des régions non codantes du génome, donc en faisant l'hypothèse que les pressions de sélection ne peuvent en modifier la vitesse. Enfin à l'échelle d'une épidémie, c'est le plus souvent la *Pulsed Field Gel Electrophoresis* (PFGE) qui est utilisée, consistant en une extraction de l'ADN suivie d'une digestion par une enzyme de macro-restriction avant l'électrophorèse. Elle permet d'évaluer le caractère monoclonal ou polyclonal d'une épidémie, sans toutefois pouvoir fournir de quantification sur l'éloignement de souches distinctes (40).

Ces analyses ont permis d'évaluer la dissémination mondiale d'une population d'*E. faecium* baptisée Complexe Clonal 17 (CC17), dérivant d'une même souche appelée *Sequence Type 17* (ST17), et qui est responsable de la majorité des épidémies d'EfRG. Deux éléments caractérisent ce clade. Premièrement, des fréquences élevées de résistances à l'ampicilline, aux fluoroquinolones et à la vancomycine. Et deuxièmement, la présence d'un îlot de pathogénicité pouvant contenir plusieurs gènes codant des facteurs de virulence comme *esp*, codant une protéine de surface, ou *hyl*, codant une hyaluronidase (41). D'autres

analyses ont montré que cette distinction entre un clade hospitalier et un clade communautaire était pertinente (42).

Toutefois ces analyses ont apporté des nouveaux éléments de compréhension. D'abord, l'ancêtre commun à ces deux clades est daté selon les techniques d'estimation de 300 000 à 3 millions d'années, correspondant respectivement aux premiers *Homo sapiens* et à l'apparition du genre *Homo*. Ceci signifierait que le clade hospitalier n'est pas apparu avec l'utilisation des antibiotiques mais a pu s'appuyer sur l'apparition de ce nouvel environnement pour se développer. Ceci étant entre autres corroboré par le fait que les différences entre ces deux clades ne se limitent en réalité pas à l'acquisition de gènes accessoires (42).

Une théorie différente a émergé sur de nouvelles analyses et en ne faisant plus l'hypothèse de taux de mutation constants. Celle-ci distingue toujours un clade hospitalier (A1) et un clade commensal (B), mais nous y retrouvons en plus un clade mixte pour les animaux domestiques et des infections isolées (A2), plus proche de A1 que de B (Figure 9) (43). Dans l'hypothèse d'une modification des taux de mutation par les pressions de sélection, ce taux serait élevé pour A1, intermédiaire pour B et bas pour A2. Le principal avantage de cette théorie étant ses dates de bifurcation. La bifurcation entre A et B, il y a 2 776 ans, pourrait correspondre à une période d'intensification de l'urbanisation et de la domestication d'animaux. Et la bifurcation entre A1 et A2, il y a 74 ans, correspond relativement précisément à l'introduction des antibiotiques. Les auteurs analysent ensuite la prévalence de nombreux gènes de résistance aux antibiotiques entre ces clades. La plupart des gènes de résistance aux aminoglycosides et aux glycopeptides sont plus fréquents dans A1 que dans A2 et sont absents de B. Il faut toutefois distinguer la date estimée de

bifurcation entre A1 et A2, de celle du premier *E. faecium* appartenant au clade A1 qui ne fut isolé qu'en 1982. Enfin pour ce qui est du moteur de ces changements génétiques rapides, le génome de A1 comporte plus de séquences provenant de plasmides, de phages et d'îlots génomiques, ayant pu lui apporter des gains de fonctions utiles, notamment de résistances, ou d'inactiver l'expression de certains gènes. Certains gènes servant de protection contre l'acquisition de matériel génétique sont en revanche moins retrouvés dans A1 (Figure 10).

Figure 9 : Phylogénie des Enterococcus faecium (43)

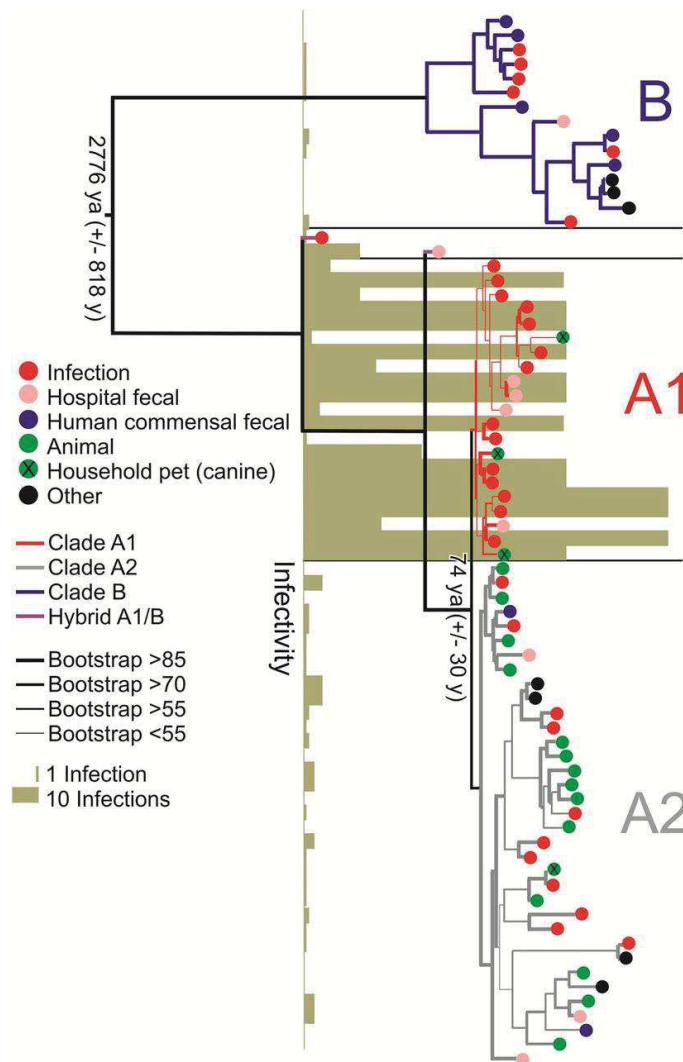
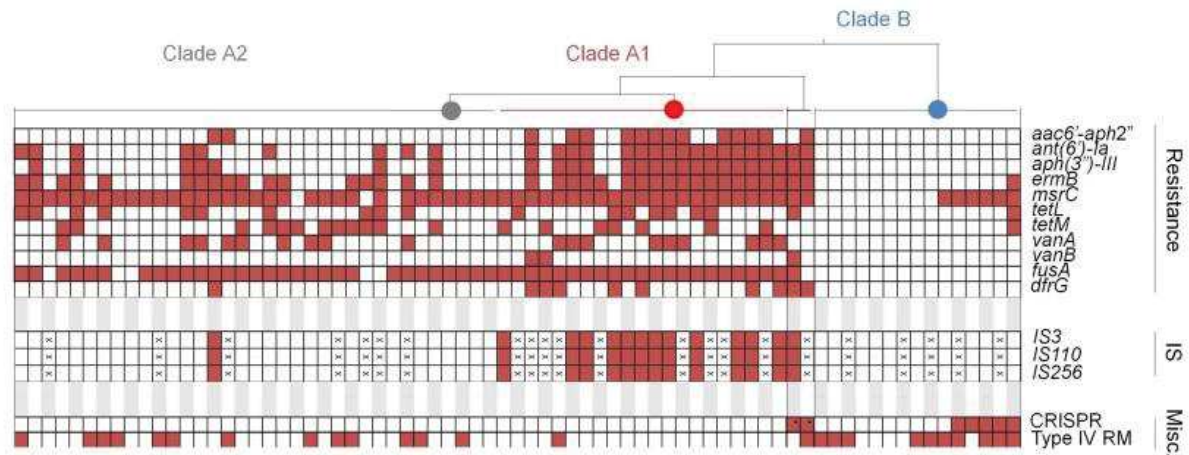


Figure 10: Présence des gènes de résistance aux antibiotiques, des séquences d'insertion et de gènes divers par souches d'*E. faecium* regroupées par clade (43)



Une autre étude a montré que les recombinaisons génétiques du clade A proviennent à 71 % du clade B, 20 % d'une autre espèce et seulement 8 % du clade A, mais que le clade A ne transmet que peu de gènes au clade B (44). De plus, si le taux de recombinaison dans les régions importantes du génomes était de 4,4 % en moyenne, il atteignait 26,9 % sur une des souches.

Ces deux études montrent donc bien qu'il semble y avoir un phénomène de mutations accélérées, et elles soulignent de plus que les transferts semblent porter préférentiellement sur des gènes codant pour des enzymes associées au métabolisme. Le clade A récupérerait ainsi les gènes ayant permis au clade B de coloniser durablement le tractus digestif de l'être humain. Ces taux de recombinaisons élevés doivent néanmoins conduire à une prudence sur ces conclusions. Au final la plupart des auteurs s'accordent pour rattacher l'ensemble de ces observations à un phénomène de spéciation. La dissémination du clade A1 illustrerait alors simplement l'adaptation d'*E. faecium* à l'apparition du nouvel environnement que constitue les microbiotes de certains patients.

c) Stratégies de lutte et de surveillance

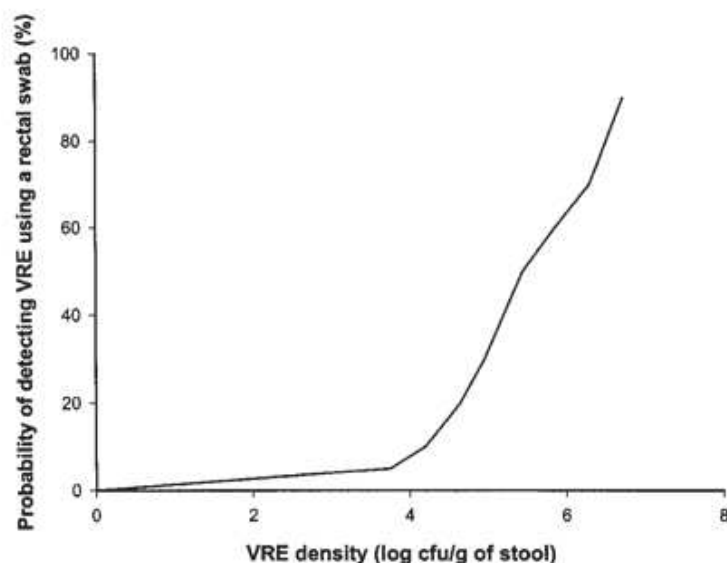
- *Méthodes de détection*

La détection d'un ERG peut se faire à partir d'un prélèvement clinique ou par un dépistage. La méthode de référence d'identification d'un ERG en France a été définie par le Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie et rappelée dans les recommandations du HCSP en 2013 (17). Elle repose d'abord sur la culture d'*E. faecium* sur milieux sélectifs, avant de rechercher la présence des gènes *vanA* ou *vanB* par *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Ceci suppose aussi de tester la résistance aux glycopeptides des *E. faecium* isolés de prélèvement cliniques. Les méthodes d'identification des ERG ont considérablement évolué avec leur épidémiologie, et doivent ainsi répondre à un compromis entre les question de coûts, de rapidité et de fiabilité du diagnostic. Une identification standard prend de 1 à 5 jours (45). Une PCR réalisée directement sur l'échantillon peut faire gagner un temps précieux dans un contexte épidémique pour identifier le portage d'un patient, mais s'accompagne d'un risque de faux positif, particulièrement important pour le génotype *vanB* qui peut être porté par d'autres bactéries. Un certain nombre de phénomènes ont été décrits pouvant compliquer l'identification comme la présence d'une résistance hétérogène, la présence d'une dépendance à la vancomycine des souches, une discordance entre le phénotype et le génotype, une résistance inductible, ou encore une sensibilité variable aux glycopeptides (46–50). Les souches présentant des résistances atypiques peuvent être envoyés au CNR des ERG. Le CNR peut aussi comparer différentes souches pour aider à l'investigation d'une épidémie par exemple.

Le dépistage d'un portage digestif se fait maintenant essentiellement par frottis périanal qui a montré des propriétés métrologiques équivalentes avec le frottis rectal, à condition

que l'écouvillon soit bien tâché de selles (51). Il est important de rappeler que le dépistage ne permet de détecter que des concentrations substantielles d'ERG dans les selles. Ainsi en-dessous de 10^4 UFC (Unités Formant Colonies) par gramme de selle, la probabilité de détection est presque nulle, puis elle augmente linéairement jusqu'à 10^7 UFC/g où elle atteint presque 100 % (Figure 11) (52). Le problème du risque de faux-négatifs est limité dans la gestion d'épidémie puisque le risque de transmission est lui aussi logiquement supposé augmenter avec la concentration d'ERG dans les selles. Il est ainsi plus important de rechercher les patients qui excrètent des ERG dans l'environnement, que ceux qui en porteraient à des concentrations sous le seuil de détection. Cependant en termes d'épidémiologie, nous ne savons que très peu de choses sur ces portages à basse concentration. Leur fréquence, la persistance de ces portages par rapport à ceux de haute concentration, ainsi que leur impact sur les transmissions hospitalières et communautaires nous sont inconnus. Le risque de faux négatif est en partie maîtrisé par la répétition de trois dépistages, espacés d'une semaine entre chaque dépistage.

Figure 11 : Probabilité de détection d'un ERG par frottis rectal en fonction de la densité d'ERG dans les selles (52)



- *Méthodes de surveillance*

La surveillance des patients porteurs est assurée en France par les Équipes Opérationnelles d'Hygiène (EOH). Elle se fait dans le cadre de la stratégie nationale définie par le HCSP, mais repose aussi sur une stratégie locale d'évaluation et de gestion des risques. Quand un patient est découvert porteur d'ERG, l'information doit être enregistrée dans un système de signalisation informatique afin de pouvoir rapidement informer les équipes soignantes du statut du patient. Son statut est également déclaré au Centre de Prévention des Infections Associées aux Soins (CPIAS) régional afin de partager l'information avec les établissements alentours susceptibles de prendre en charge ce patient. L'information du portage est également notifiée par un signalement externe via la plateforme e-sin de signalement des IAS, de manière anonyme. Le but de ce signalement externe étant de fournir des données de suivi national de l'épidémiologie des ERG, comme nous l'avons vu précédemment. Enfin, le CPIAS établit aussi avec l'aide des EOH la liste hebdomadaire de tous les services ayant accueilli des patients porteurs de BHR.

Quand un patient connu porteur présente un dépistage positif récent, il est qualifié d'excréteur. Les patients hospitalisés en même temps (partageant la même équipe soignante) qu'un patient excréteur sont appelés patients contacts. À l'admission d'un patient porteur, un frottis est réalisé afin de connaître son statut. Si le frottis est négatif, un nouveau frottis hebdomadaire doit être réalisé pendant toute la durée de l'hospitalisation. Si le frottis de dépistage est positif, ou qu'un patient est nouvellement découvert porteur, le HCSP distingue trois niveaux de risque :

- Risque faible : le patient a été pris en charge d'emblée en Précautions Complémentaires Contact (PCC). Il n'est alors pas recommandé d'enregistrer les

patients contacts dans le système informatique, mais simplement de réaliser un dépistage hebdomadaire de tout le service tant que le patient excréteur est présent, puis une fois à sa sortie.

- Risque moyen : le patient a été pris en charge en précautions standards (PS). L'évaluation du niveau de risque en fonction du service, de la souche circulante et de la durée sans PCC, détermine l'enregistrement ou non des patients comme contacts.
- Risque élevé : le patient nouvellement contaminé était connu contact d'un autre patient. Il s'agit d'une situation à potentiel épidémique avec au moins une transmission croisée. Le service de soins est considéré comme épidémique et les patients y sont enregistrés comme contact jusqu'à la levée de l'alerte.

Les patients contacts doivent ensuite avoir trois dépistages négatifs, avec au moins une semaine d'intervalle entre chaque dépistage pour lever le statut. En attendant, ils doivent être pris en charge en PCC. Pour des raisons de faisabilité ces PCC ne sont appliquées qu'en cas de transfert du patient ou de réadmission.

Enfin, les patients transférés depuis un hôpital de l'étranger sont considérés comme à risque indépendamment du pays d'où ils proviennent et doivent bénéficier d'un dépistage. C'est aussi le cas pour les patients ayant des antécédents d'hospitalisations à l'étranger ou y ayant séjourné longtemps (17,18). Le dépistage à l'admission est également recommandé en réanimation.

- *Lutte contre la transmission*

La transmission des ERG se fait essentiellement par les mains des soignants. Aussi la première mesure de lutte, commune à toutes les Bactéries Multi-Résistantes (BMR), est le respect des PS et le renforcement de l'hygiène des mains. Les PCC permettent de protéger la

tenue des soignants par l'utilisation de surblouses. Les gants ne sont en revanche pas recommandés en France en l'absence de contacts avec les muqueuses, la peau lésée ou les fluides biologiques du patient, comme pour tous les micro-organismes pour lesquels la solution hydro-alcoolique reste efficace. Une étude de 2001 a montré que sur 17 soignants ayant des gants positifs à ERG, 5 avaient également les mains contaminées après retrait des gants (53). La même étude montrait aussi que sur 50 soignants, 16 avaient les mains positives à ERG avant contact avec le patient. Plusieurs études de modélisation ont montré que le renforcement de l'hygiène des mains est une des clés de la lutte contre la transmission (54). La gestion des excréta est probablement une autre clé de cette lutte et les gants restent indiqués dans ce cas (port de gants pour manipuler les excréta). Cependant la colonisation de la peau est également fréquente bien que variable selon les localisations étudiées (55). La colonisation des soignants et des membres de leurs foyers a aussi pu être mise en évidence chez 3,9 % des personnes prélevées (56).

La contamination de l'environnement est souvent observée et peut se produire via les mains des soignants ou du patient lui-même. Une étude de 2005 a montré que dans 10,6 % des cas où un soignant touche une surface contaminée à ERG puis une surface propre, l'ERG est retrouvé sur cette dernière (57). En réanimation, où beaucoup d'épidémies sont survenues, cette contamination se fait presque exclusivement par les mains des soignants. Plusieurs des épidémies décrites mettent en évidence le rôle probable de dispositifs médicaux dans la transmission (58). Le renforcement du bionettoyage fait aussi partie des premières mesures à mettre en place et a montré son efficacité (59). La présence de diarrhées chez des patients porteurs augmente aussi le risque de contamination de l'environnement (60).

À l'échelle de l'établissement, le regroupement des patients porteurs d'ERG au sein d'une même unité permet de réduire la pression de transmission moyenne. De même que le « cohorting », où les patients porteurs d'ERG sont pris en charge par du personnel dédié.

Enfin l'ensemble des stratégies visant à une utilisation appropriée des antibiotiques est évidemment centrale dans la réduction des résistances aux antibiotiques et a pu montrer son efficacité dans la réduction de plusieurs évènements indésirables associés aux soins (61).

- *Levée des mesures*

Les critères pour la levée des mesures ont fait l'objet de nombreuses actualisations en France et à l'étranger. Initialement aux USA, l'obtention de trois dépistages consécutifs à une semaine d'intervalle permettait de lever les mesures. Néanmoins, plusieurs études ont mis en évidence le risque de portage prolongé ainsi que le risque élevé de faux négatifs (52). Une étude retrouvait ainsi 24 % de patients qui étaient en réalité toujours porteurs après trois dépistages négatifs (62). Les patients redevenant positifs étant plus souvent sous antibiotiques. En France, les mesures nationales proposées par le HCSP ne prévoient initialement pas de levée des mesures. La multiplication des épidémies dans l'Est ont conduit le Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales de l'Est (CCLIN-Est) à proposer une levée des mesures dans le cadre d'une antibiothérapie sélectionnante avec prélèvement négatif entre J2 et J7 après la fin du traitement, et après validation par le CCLIN-Est. Les antibiothérapies considérées comme sélectionnantes sont les céphalosporines de troisième génération, les carbapénèmes, les fluoroquinolones, les nitroimidazolés et les glycopeptides (63). À partir de 2019, une procédure nationale de levée des mesures est mise en place avec l'appui des CCLIN permettant la levée par l'obtention d'au moins cinq dépistages négatifs sur une période d'au moins un an entre le premier et le

dernier dépistage (18).

d) Conséquences du portage d'ERG

- *Mortalité associée et attribuable*

La question des conséquences des infections à ERG pour les patients est complexe, car comme nous l'avons vu, ce ne sont d'une part pas les mêmes patients qui font des infections à ERG ou à Entérocoques Sensibles aux Glycopeptides (ESG) ; et d'autre part, la résistance aux glycopeptides n'est pas non plus la seule différence entre ces souches d'entérocoques. L'acquisition de cette résistance est à la fois une cause en soi de retard à la mise en place d'une antibiothérapie efficace, ainsi que le marqueur de patients qui y ont été exposés et donc, présentant une certaine gravité dans leur état de santé. Celle-ci étant elle-même liée à la complexité de la prise en charge. L'évaluation de la mortalité attribuable à la résistance aux glycopeptides suppose toujours la comparabilité des groupes en termes d'espèces bactériennes et de causes d'infection afin de limiter l'impact de ces facteurs de confusion.

Nous savons également que la dangerosité d'une infection dépend en partie de l'expression de certains facteurs de virulence et de certaines résistances, dont la fréquence évolue dans le temps et dans l'espace. De plus, l'apparition de nouveaux antibiotiques peut changer le pronostic de ces infections. Ainsi aux USA, la *Food and Drug Administration* (FDA) approuve la quinupristin-dalfopristin en 1999, le linézolide en 2000 et la daptomycine en 2003 (64). Enfin, il faut souligner que ces nouveaux antibiotiques ont un coût important qui ne les rend pas accessibles partout dans le monde. La question des conséquences sanitaires des ERG doit s'envisager différemment selon le contexte.

Une méta-analyse publiée en 2015 retrouvait un excès de mortalité hospitalière, toutes

causes confondues, des bactériémies à ERG vs ESG parmi 11 études de cohortes, sans hétérogénéité constatée (OR = 1,80 [1,38 – 2,35] ; $I^2 = 0\%$). La même étude retrouvait un excès de durée de séjour moyen de 5,01 j [0,58 – 9,44] chez les patients infectés à ERG. En revanche cette étude ne tenait pas compte des espèces d'entérocoques, bien que la limitation aux bactériémies puisse diminuer ce biais. La mortalité attribuable n'était pas évaluable dans les articles sélectionnés. L'étude se limite par contre aux bactériémies à ERG traitées par une antibiothérapie efficace, excluant les études d'avant 2000 dont la mortalité n'est plus comparable (64). Une autre étude publiée en 2022 estime les prévalences, la mortalité associée et la mortalité attribuable pour de nombreuses bactéries et résistances. La résistance à la vancomycine des *E. faecium* serait ainsi responsable de 14 300 décès annuels dans le monde (65).

Le lien entre colonisation et mortalité est supposé être médié par le risque d'infection, qui survient prioritairement chez des patients vulnérables. Une étude de 2021 ne retrouvait pas de lien significatif entre colonisation chez des patients greffés non-hépatiques en période péri-transplantation et la mortalité à 90 jours, même si les effectifs étaient faibles (81 colonisés et 14 infectés sur 1767 patients) (66). Une autre étude de 2015 chez des patients greffés hépatiques retrouvait les risques d'infection et de mortalité les plus importants chez les patients se colonisant après la transplantation (67). Enfin, une étude de 2007 chez des patients greffés de cellules souches retrouve un pourcentage élevé d'infections chez les patients colonisés (34,2 % vs 1,8 %), et sur les 14 patients infectés, 7 sont décédés, dont 2 directement en lien avec l'infection et 3 pour lesquels l'infection a contribué au décès (68).

Au final, la question de la quantification précise du poids des ERG sur la survie des

patients est complexe, et certainement hétérogène entre les groupes de patients. Cependant nous disposons d'un modèle théorique expliquant cette contribution à la mortalité par un retard thérapeutique, ainsi que des séries de cas où les praticiens estiment que c'est l'infection à ERG qui a mené au décès. La plupart du temps, celle-ci est précédée d'une colonisation, qui peut parfois ne pas être détectée.

- *Conséquences sur l'organisation des soins*

Au-delà des conséquences sanitaires directes pour le patient, il est important d'évoquer la manière dont la prise en charge d'un patient peut changer en fonction de la connaissance que nous avons de son statut de porteur. Ces conséquences étant médiées par nos stratégies de lutte et de surveillance, elles sont aussi sujettes à beaucoup de variations.

Une revue de la littérature publiée en 2009 s'est intéressée aux conséquences des PCC et de nombreux effets y sont retrouvés. D'abord, une diminution de la fréquence des contacts des soignants avec ces patients. La nécessité de s'habiller (port d'équipements de protection individuelle) puis de se déshabiller incite à regrouper les soins et à éviter les passages courts. Ensuite, il est trouvé une augmentation des délais jusqu'au transfert dans un autre établissement, de 10,9 jours vs 4,3. En France un patient ne peut pas être refusé dans un établissement à cause de son statut, en revanche, son admission peut être retardée. Notamment car la nécessité de dépister tous les patients suppose la mise en place d'une organisation qui peut être complexe et trop coûteuse pour des petits hôpitaux. Les auteurs retrouvent également une augmentation des événements indésirables évitables comme les chutes, les ulcères ou les erreurs de prescription. Ces événements sont précisément ceux qui exigent des vérifications régulières pour être évités, pour lesquelles les PCC représentent un frein. Enfin les patients en PCC présentent plus de symptômes anxieux et dépressifs, et

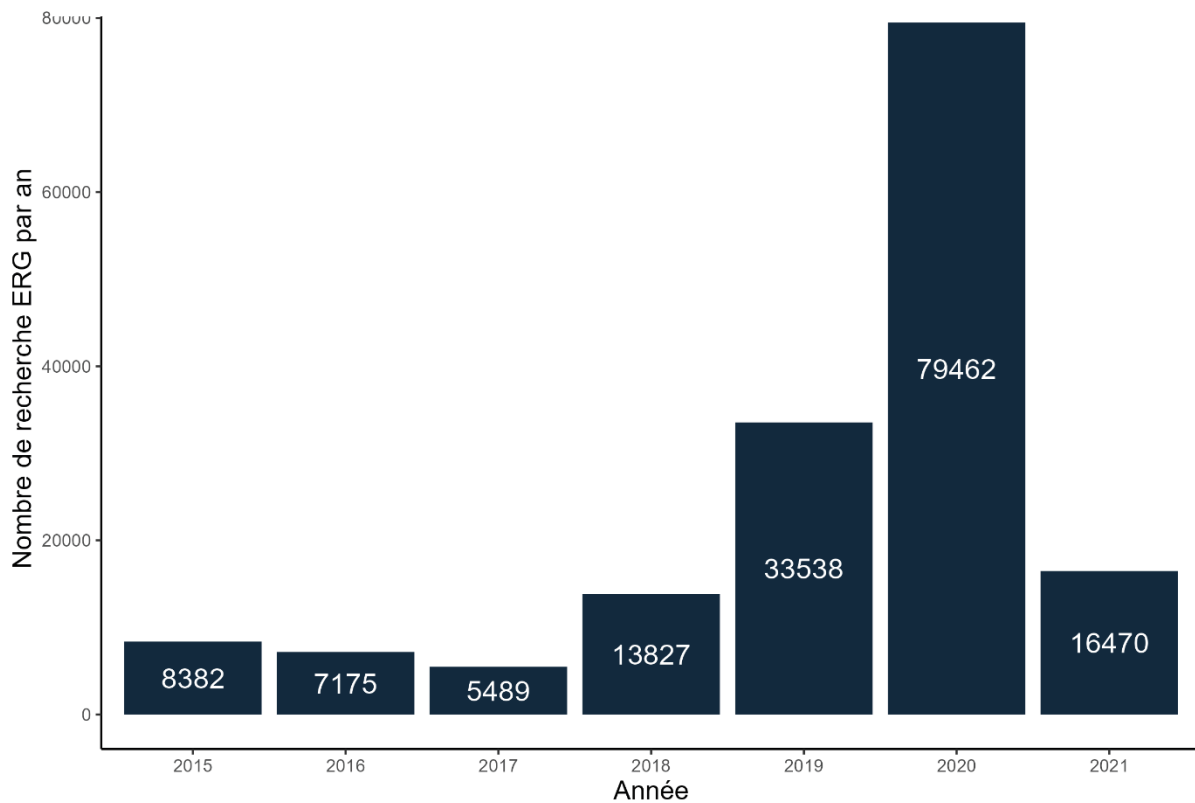
d'insatisfaction par rapport aux soins. Ceci peut reposer d'une part sur cette réduction des contacts, mais aussi sur la modification de la perception des risques liés aux soins, pour un patient qui se sait porteur d'un germe nosocomial. Les PCC peuvent donc modifier substantiellement la relation soignant-soigné (69).

Parmi les conséquences non citées dans cette revue nous pouvons aussi retrouver des délais prolongés dans la réalisation de certains examens et la réalisation de frottis rectaux de dépistage hebdomadaires chez les patients porteurs et les patients contacts. Il est également important de souligner que toutes ces contraintes s'exercent aussi sur les soignants et les EOH, et tout particulièrement à l'hôpital public. Dans le contexte de crise hospitalière actuelle, l'intensification de l'activité et le manque de personnel, combinés aux problématiques internes qu'un service peut rencontrer dans ce contexte, créent un climat particulièrement favorable aux infections nosocomiales. L'investigation de certaines épidémies difficiles à résoudre ouvre toujours la question de causes structurelles et le comportement individuel des soignants ne peut en être tenu pour entièrement responsable. En regard des faibles conséquences cliniques pour la population française à ce jour par exemple, cela peut conduire à une incompréhension quant à l'énergie déployée. Malgré la stratégie agressive de la France contre les BHR, l'augmentation du nombre de cas d'ERG et d'EPC se poursuit.

Enfin, il faut évoquer la question des coûts liés aux ERG. L'implémentation des stratégies évoquées précédemment s'accompagne d'un coût important. Celui-ci se répartit en coûts humains et matériels sur les laboratoires de biologie, sur le personnel soignant, sur les EOH et sur l'ensemble des acteurs de la stratégie nationale. De plus, chaque phénomène épidémique se traduit par une augmentation rapide des coûts. Ainsi, chaque fois qu'un

patient est découvert porteur d'une souche épidémique dans un service, ce sont plusieurs dizaines de dépistage qui doivent être réalisés. La Figure 12 présente l'évolution du nombre de dépistages réalisés aux HUS, lors d'un phénomène épidémique en 2019. Les années 2020 et 2021 ont été marquées par des interruptions des dépistages réalisés en lien avec la pandémie de SARS-Cov2. Dans le cas d'une épidémie impossible à contrôler, cela peut aboutir à l'arrêt temporaire des admissions qui représente une perte de chances pour les patients, ainsi qu'un coût important. Une analyse des coûts liés à la gestion des BMR dans trois CHU parisiens a ainsi montré que l'arrêt temporaire des admissions représente plus des trois quarts des coûts associés à l'implémentation de la stratégie nationale (70). Ainsi, bien que chaque étape vers la progression épidémique s'accompagne d'une augmentation des coûts, ces coûts restent efficaces dans le cadre de la stratégie nationale.

Figure 12 : Nombre de recherches d'ERG réalisées aux HUS par année, 2015-2021

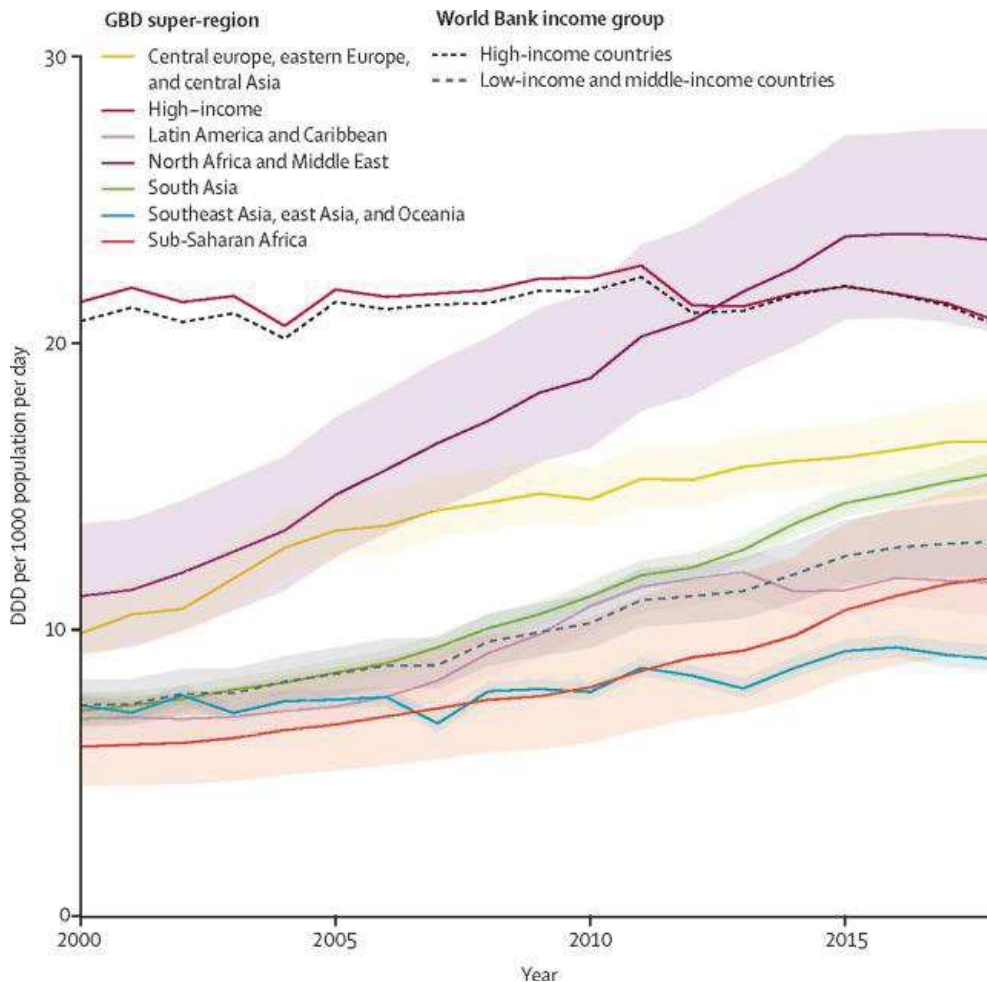


Les années 2020 et 2021 ont été marquées par des interruptions des dépistages en lien avec la pandémie de SARS-CoV2

e) Les familles d'antibiotiques

Avant d'aborder le lien entre ERG et antibiotiques, nous devons exposer quelques généralités sur les antibiotiques que nous étudierons dans ce travail. Tout d'abord en termes d'utilisation globale chez l'humain, les antibiotiques sont le plus prescrits dans un contexte de vieillissement de la population, d'amélioration des soins et de l'accès aux soins qui caractérisent les pays à haut niveau de revenus (Figure 13) (71). Peu de données sont malheureusement disponibles pour la consommation globale par famille d'antibiotiques. Les considérations épidémiologiques et économiques propres à chaque pays modifiant les pratiques.

Figure 13 : Évolution des taux d'utilisation des antibiotiques par super-région du Global Burden of Disease et par niveau de revenus de la Banque Mondiale de 2000 à 2015 (65)



- *Glycopeptides*

Nous avons déjà évoqué précédemment une partie de leur historique et de leur mode d'action. Ils possèdent une activité principalement bactériostatique, et en partie bactéricide dépendante du temps (45). La teicoplanine a été introduite en 1984 et a pu être préférée à la vancomycine par une moindre toxicité en cas de surdosage (72). La vancomycine reste néanmoins majoritaire. Les glycopeptides sont indiqués par voie parentérale dans le cas d'infections à bactéries à Gram positif cutanées, pulmonaires, ostéo-articulaires, d'endocardites, de bactériémies ou de méningites, pour des durées de 7 jours à 6 semaines (73). Leur clairance est alors essentiellement rénale bien qu'une excrétion biliaire soit présente avec des concentrations détectables. Elles sont nettement inférieures dans les selles, et possiblement liées à la durée de traitement (74). La vancomycine par voie orale est indiquée dans le traitement des infections à *Clostridium difficile* car sans passage systémique. L'utilisation des glycopeptides reste particulièrement hospitalière.

- *Bêta-lactamines*

Les bêta-lactamines représentent la classe d'antibiotiques la plus ancienne, la plus utilisée et la plus diverse. Elles ont un pouvoir bactéricide par inhibition de la synthèse du peptidoglycane nécessaire à la paroi bactérienne (75). Ceci se fait par la liaison aux transpeptidases, responsables de la synthèse du peptidoglycane et aussi appelées Protéines de Liaison à la Penicilline (PLP). Elles peuvent être dégradées par la production de bêta-lactamases, au spectre d'action pouvant être restreint, comme les pénicillinases, les céphalosporinases ou les carbapénèmases, ou élargi comme les Bêta-Lactamases à Spectre Étendu (BLSE). La progression épidémique de ces résistances est préoccupante chez les entérobactéries (76). Ces enzymes peuvent elle-mêmes être inhibées par des inhibiteurs de

bêta-lactamase prescrits en association. Les bactéries peuvent également devenir résistantes par des modifications de leurs PLP. Les entérocoques sont naturellement plus résistants que les streptocoques aux bêta-lactamines, et particulièrement les *E. faecium* (77). Les bêta-lactamines sont principalement métabolisées par les reins mais peuvent être excrétées dans la bile également.

- *Pénicillines*

Premiers antibiotiques découverts par Alexander Fleming en 1928, leur production industrielle commence à la fin des années 1940 avec les pénicillines G et V efficaces contre les cocci à Gram positif. Puis les pénicillines M, avec la méthycilline, et A avec l'ampicilline sont découvertes dans les années 1960. La première comme traitement de *Staphylococcus aureus* et la deuxième élargissant le spectre aux Gram négatif n'exprimant pas de bêta-lactamases. Dans les années 1970 sont découvertes les uréidopénicillines avec la pipéracilline (75). Les entérocoques y sont naturellement plus résistants, mais cette résistance pouvait être contournée par un effet synergique avec les aminosides (78). Des résistances acquises de haut niveau par bêta-lactamases ou surtout par modification des PLP se sont ensuite propagées (2). De 1997 à 1999 le pourcentage d'*E. faecium* sensibles à l'ampicilline variait ainsi de 40 à 80 % selon les régions (79). Les pénicillines peuvent être utilisées par voie orale ou parentérale, à l'hôpital ou en communautaire.

- *Céphalosporines*

Les céphalosporines ont été découvertes en 1948 et sont classées par génération. Chaque génération comporte de nombreuses molécules aux propriétés différentes. Les céphalosporines s'utilisent par voie orale et parentérale. Les Céphalosporines de 1^{ère} Génération (C1G) ont un spectre d'action pour les cocci à Gram positif aérobies tandis que

celui des C2G est plus orienté vers les Gram négatif, et les anaérobies pour certaines molécules (80). Les C3G et les C4G sont essentiellement utilisées à l'hôpital. Elles ont un spectre d'action large, principalement envers les Gram négatif. Les entérocoques y sont naturellement résistants.

- *Carbapénèmes*

L'imipenem a été la première carbapénème commercialisée en 1985 (75). Cette catégorie de bêta-lactamines est particulièrement résistante aux bêta-lactamases et a un spectre d'action très large des Gram positif aux Gram négatif. Ceci les a rapidement imposé comme une arme de dernière ligne dans le traitement des infections les plus graves ou des bactéries les plus résistantes. Elles sont principalement excrétée par les reins (81). La prévalence des EPC ne faisant qu'augmenter, ces BHRé représentent un risque majeur (82). Les *E. faecium* sont naturellement résistants à l'imipenem et certaines bactéries ont pu le devenir par la modification des PLP (83). Ils n'existent que par voie parentérale et sont particulièrement utilisés en réanimation.

- *Aminoglycosides*

Les aminoglycosides sont connus depuis la fin des années 1940. Les principales molécules sont la gentamicine découverte en 1963 et l'amikacine découverte en 1972 (84). Ils agissent par inhibition de la synthèse protéique en se fixant à l'ARN ribosomal 16S sur la sous-unité 30S. Ils ne s'administrent que par voie parentérale et ont un spectre d'action large contre les Gram positif et tout particulièrement contre les entérobactéries. Les entérocoques y ont une résistance naturelle de bas niveau, déjouable par l'effet synergique avec les pénicillines. Cependant une résistance de haut niveau s'est largement diffusée chez les *E. faecium* par la production d'enzymes modifiant les aminoglycosides (85). Découverte

en 1979, elle s'est rapidement propagée (86). De 1997 à 1999, seulement 21 % des entérocoques étaient sensibles à la gentamicine en Europe (87). Ils sont utilisés dans le cas d'infections sévères et en associations, en lien avec leur rapidité d'action et la toxicité de leur usage prolongé. La clairance est principalement rénale et l'excrétion biliaire faible (73).

- *Nitro-imidazolés*

Le métronidazole a été découvert en 1962 et représente l'essentiel de cette famille. Il est activé dans la bactérie et interagit avec l'ADN avec un effet bactéricide (88). Il est très efficace contre les anaérobies. Il s'administre par voie parentérale ou orale avec une très bonne biodisponibilité et est essentiellement éliminé par les reins. Son spectre en fait un traitement de choix pour les infections à *Clostridium difficile* d'une part et pour toutes les infections nécessitant de couvrir les anaérobies, comme les pneumopathies d'inhalation par exemple.

- *Fluroquinolones*

Les fluoroquinolones ont été introduites dans la pratique clinique au cours des années 1980 (89). Elles agissent en inhibant l'ADN gyrase impliquée dans la synthèse d'ADN avec un effet bactéricide. Elles s'administrent par voie parentérale ou orale avec une excellente biodisponibilité. Elles sont très efficaces contre les entérobactéries mais peu efficaces contre les anaérobies. Leur administration s'accompagne de hautes concentrations dans les urines et dans les selles, expliquant leur utilisation dans les infections urinaires ou comme antibioprophylaxie. Des mécanismes de résistance par mutation des cibles se sont rapidement propagés pour beaucoup de bactéries incluant *E. faecium* (90).

- *Lincosamides*

Nous nous intéresserons uniquement à la clindamycine ici. Introduite dans les années 1960, elle inhibe la synthèse protéique en se fixant à la sous-unité 50S du ribosome (91). Son spectre d'action couvre essentiellement les anaérobies. Elle est métabolisée par le foie et est éliminée en majorité par les reins et en partie par le foie. Elle entraîne des colites pseudo-membraneuses de manière fréquente (73).

2. État des lieux des connaissances sur le lien avec les antibiotiques

a) Facteurs de risque d'acquisition

- *Études cas-témoins*

Différentes familles d'antibiotiques ont été identifiées comme associées à l'acquisition d'ERG dans les études cas-témoins. Ce sont principalement les antibiotiques jugés sélectionnants dans la procédure de négativation proposée par le CCLIN-Grand Est : les C3G, les carbapénèmes, les nitro-imidazolés, les fluoroquinolones et les glycopeptides (63). Les associations sur ces familles se sont révélées relativement constantes. Néanmoins d'autres familles très utilisées comme les pénicillines ou les aminosides sont aussi suspectées. De plus, de nombreuses molécules antibiotiques ont aussi été testées. Certaines familles peuvent en effet avoir des différences substantielles en leur sein en termes de spectre d'action. Nous ne détaillons pas plus cette partie étant donné qu'elle est l'objet de ce travail. Parmi les autres médicaments, seuls ceux ayant un effet anti-acide ont également été identifiés comme associés à l'acquisition d'ERG (92,93).

La deuxième grande catégorie de facteurs de risque sont les variables associées à l'exposition aux ERG. La pression de colonisation (94–96) tout d'abord, qui représente la mesure la plus directe de la modification du risque d'acquisition au sein d'un service épidémique. Celle-ci doit évidemment tenir compte de la mise en place de PCC pour rester précise. De même, la durée de séjour peut aussi contenir une partie de l'information sur l'exposition à un service épidémique (97,98). Une autre mesure directe de l'exposition significativement associée à l'acquisition est la positivité du patient ayant occupé la chambre avant (59,99,100). Un certain nombre de mesures indirectes de l'exposition sont aussi

retrouvées comme facteurs de risque. Nous pouvons retrouver les antécédents d'hospitalisation, d'un séjour en réanimation, ou la durée de séjour de l'hospitalisation précédente (101).

Enfin la troisième grande catégorie de facteurs de risque est représentée par toutes les variables fortement associées à l'état clinique du patient. Ces variables impliquent souvent un mauvais état général chez le patient. Pour les dispositifs invasifs par exemple, ils signifient aussi que le patient a besoin de soins plus fréquents, pouvant être en soi un facteur de risque. Enfin ils sont aussi associés à un risque d'IAS plus important, elles-mêmes associées à l'utilisation d'antibiotiques. Les sondes naso-gastriques (93), la nutrition entérale (94), la ventilation mécanique (99), les cathéters centraux (102), les sondes urinaires (103) sont par exemple souvent retrouvés parmi les dispositifs invasifs. Les autres variables associées à l'état général sont par exemple un âge plus élevé (103), une insuffisance rénale (103), une albumine basse (103,104), l'hémodialyse (105), une chirurgie récente (105), des scores cliniques de gravité comme APACHE (99), McCabe (102) ou le score de comorbidité de Charlson (106).

Nous aborderons plus en détails cette dimension quand nous aborderons les limites des études observationnelles.

- *Études écologiques*

À côté des études sur données individuelles, de nombreuses études écologiques se sont intéressées à la corrélation entre l'évolution du taux d'incidence d'ERG au sein d'une population, et l'évolution des consommations d'antibiotiques. Nous ne discuterons pas ici en détails ces résultats car beaucoup d'études comportent des biais importants et une synthèse des résultats dans ce contexte s'avèrerait complexe. Néanmoins, la question du rôle des

pressions de sélection sur l'émergence des ERG ne peut évidemment pas être détachée de notre sujet. Nous nous limiterons donc à discuter les principaux biais rencontrés.

D'abord en ce qui concerne les études expérimentales de type avant-après, mettant en place un ensemble de mesures, dont des modifications des stratégies d'utilisation des antibiotiques. Les changements d'utilisation d'antibiotiques survenant dans ce contexte sont associés à beaucoup d'autres mesures mises en place. De la même manière, pour les études observationnelles examinant des données récoltées dans le contexte d'une épidémie ceci implique forcément un protocole de gestion de l'épidémie dans lequel l'effet mesuré ne peut pas être attribué à l'utilisation d'antibiotiques. Quand les études élargissent la période temporelle considérée, le principal problème vient de l'évolution de l'épidémiologie attendue en l'absence d'interventions. Il est ainsi probable que la situation épidémiologique des hôpitaux environnants à différentes échelles, ainsi que les mesures de lutte et de surveillance mises en place, contribuent plus fortement à l'évolution d'une prévalence qu'une rotation antibiotique. La question du lien entre pressions de sélections et émergence d'une résistance doit ainsi tenir compte de beaucoup d'autres éléments. Elle doit notamment s'insérer dans des modélisations spatio-temporelles de diffusion de la résistance. Celles-ci se font à l'aide de modèles hiérarchiques pouvant considérer plusieurs niveaux géographiques allant du service au pays, en passant par l'hôpital et la région. Nous devons d'ailleurs considérer le microbiote des patients comme le niveau le plus bas de ce modèle, étant donné qu'il s'y produit les phénomènes de sélection sur lesquels tous les niveaux supérieurs s'appuient.

- *Études de survie*

Les études de survie présentent des résultats intéressants et moins sujets aux biais. Ces

résultats nous intéressent particulièrement quand ils s'intéressent à la question de la durée de portage chez des patients positifs. Une étude s'appuyant sur un modèle de Cox, a ainsi trouvé sur 127 patients que la persistance de résultats positifs est associée à l'utilisation d'antibiotiques avec un Hazard Ratio (HR) à 3,60 (IC95 = [1,68 – 7,74]) (107). Une analyse par catégorie n'a montré un HR significatif que pour les fluoroquinolones à 2,15 (IC95 = [1,10 – 4,23]). Une autre étude s'est intéressée cette fois à l'acquisition d'ERG chez 200 patients ayant eu un diagnostic récent de leucémie aigüe, montrant un effet des carbapénèmes avec un HR à 2,3 (IC95 = [1,4 – 3,9]) (108).

b) Origine historique

- *Émergence d'une résistance*

La vancomycine a été extraite en 1952 d'une souche de *Streptomyces orientalis* (8). Par rapport à d'autres résistances aux antibiotiques, les plus de trente ans qui séparent cette date de celle de l'isolement de la première résistance acquise font figure d'exception. En effet, pour la plupart des autres antibiotiques, le début de leur utilisation ne précède en général que de quelques années l'isolement d'une résistance (109).

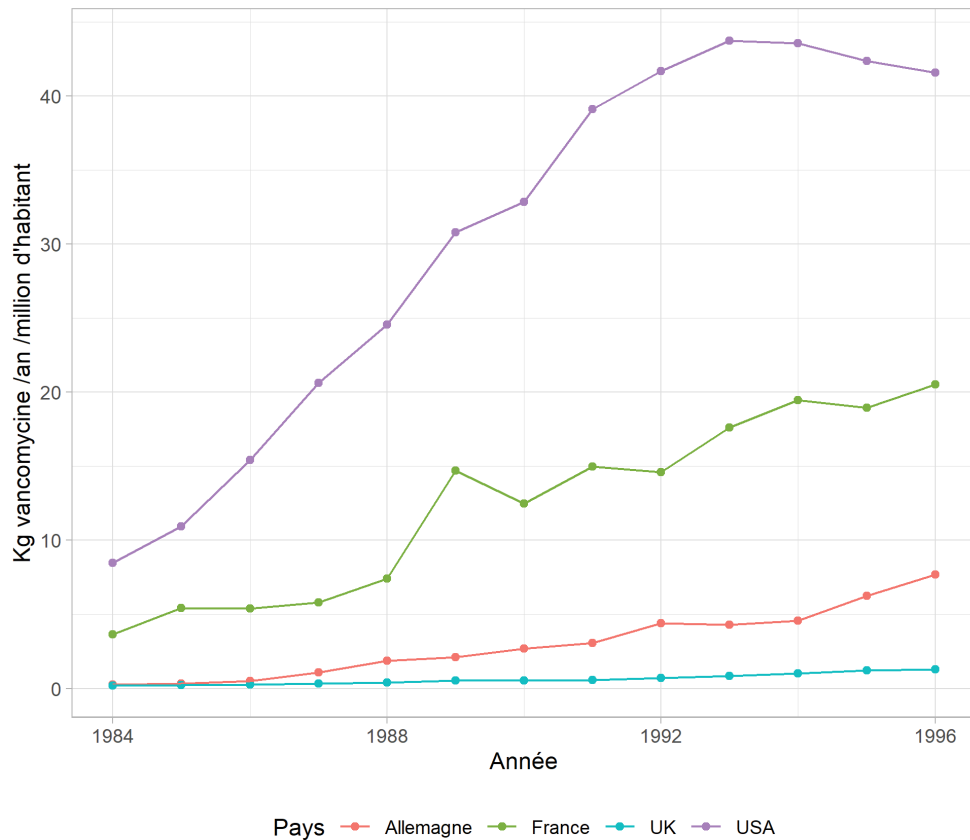
Le premier élément à prendre en compte pour expliquer ce phénomène est que les molécules antibiotiques utilisées en clinique sont isolées de micro-organismes. Même si elles sont ensuite modifiées chimiquement pour en changer certaines propriétés, la structure générale de la molécule et son mode d'action existent déjà depuis très longtemps. Donc le génome d'autres micro-organismes ayant évolué à son contact peut en porter la trace. Ainsi, une étude publiée en 2011 a retrouvé dans des sédiments vieux d'environ 30 000 ans dans le pergélisol, des gènes de résistance aux antibiotiques dont les glycopeptides, les bêta-

lactamines et la tétracycline (110). La résistance aux glycopeptides était portée par un opéron de type *vanHAX* comme les résistances modernes. Elle partageait avec les résistances modernes la même organisation génétique reposant sur trois enzymes, ainsi que la même structure tridimensionnelle en cristallographie.

Il s'agit ainsi, dans le cas de résistances complexes, plus souvent de l'émergence d'une résistance et de sa découverte par la communauté scientifique que d'une apparition. De plus, cette résistance émerge chez une souche qui présente déjà d'autres résistances. L'apparition des ERG serait donc l'adaptation du complexe clonal 17 dans un contexte d'utilisation croissante de la vancomycine (Figure 14) (111,112). Il est alors parfaitement logique de les retrouver prioritairement aux USA. L'utilisation croissante de vancomycine n'étant elle-même que le prolongement de l'utilisation croissante d'autres antibiotiques ayant entraîné l'épidémiologie des SARM, des infections à *Clostridium difficile* et des entérocoques résistants à l'ampicilline, à la gentamicine et aux fluoroquinolones.

De 1989 à 1991 en Belgique une expérience montre l'acquisition d'EfRG VanA chez 64 % des 22 volontaires sains après avoir suivi un traitement de 3 semaines par glycopeptides par voie orale, alors qu'ils étaient tous négatifs avant (113). Aucun n'avait été hospitalisé dans l'année précédente, soulignant la complexité de la circulation communautaire.

Figure 14 : Consommation de vancomycine par million d'habitants par année et par pays (111,112)



- *Dissémination d'une résistance*

Un deuxième élément important à prendre en compte, sont les réseaux de transmission de ces résistances. Au Portugal par exemple, des ERG ont été isolés, des eaux usées des hôpitaux et de rivières où sont rejetées les eaux usées (114). Cette étude a été réalisée au début des années 2000 où le Portugal présentait un des taux de prévalence les plus élevés d'Europe. De plus, ces ERG portent des traits de virulence, et l'analyse par PFGE montre des similitudes avec des souches hospitalières. Les entérocoques isolés en aval du rejet des eaux usées présentent plus de résistances qu'en amont. La présence d'ERG et d'entérocoques résistants à l'érythromycine dans les eaux usées a été attestée dans plusieurs pays d'Europe, et ils sont aussi retrouvés dans les eaux traitées et les eaux de surface (115). En Iran en 2010,

40 *E. faecium* ont été isolés des eaux usées de Téhéran. Tous portent l'opéron *vanA* et 5 portent également *vanB* (116). L'Iran présentant également des taux de prévalence d'ERG préoccupants. Une méta-analyse publiée en 2021 retrouvait en Iran des ERG dans 26,4 % des prélèvements d'environnement hospitalier et dans 13,1 % des prélèvements d'eaux (117). Les eaux usées constituent une des voies possibles de dissémination de l'hôpital à l'environnement. Elles pourraient de plus constituer une sorte d'incubateur où les gènes s'échangent.

Évidemment, l'environnement n'est pas la seule voie de transmission. Pour les patients porteurs d'ERG, il n'y a en général plus de PCC à la sortie de l'hôpital. Si certains patients vont pouvoir se débarrasser du portage en se reconstituant une flore digestive saine, ce sont pour la plupart des patients vulnérables. Ce qui signifie qu'ils risquent de revenir à l'hôpital ; les secteurs les plus touchés par les ERG étant les soins répétés, programmés et invasifs, comme les patients de dialyse ou d'oncohématologie. Le microbiote de ces patients constitue alors la navette idéale entre les milieux hospitaliers et communautaires, dans un sens comme dans l'autre.

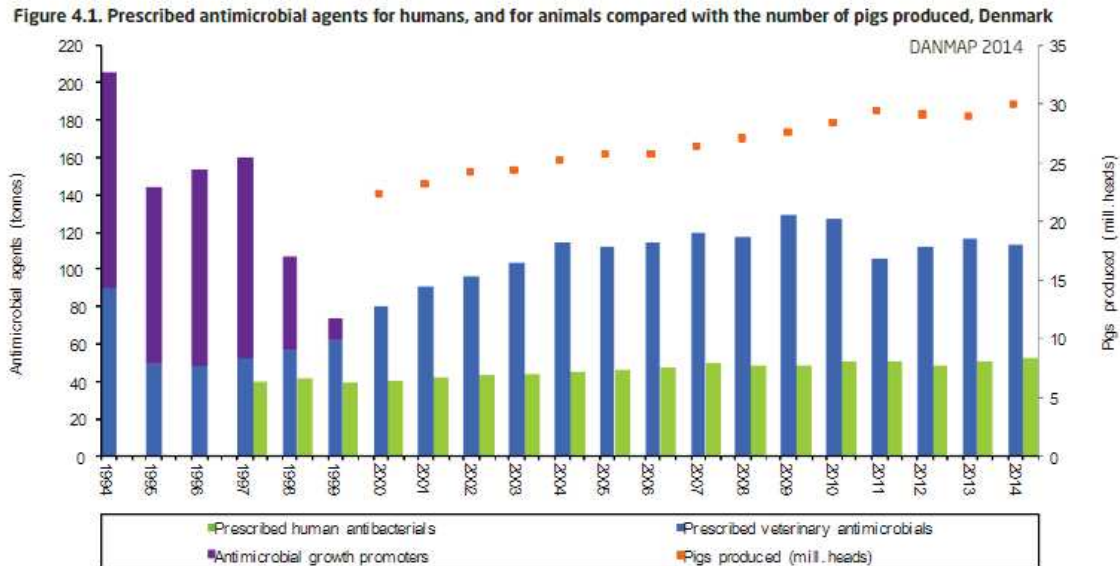
- *Place de l'élevage intensif dans l'émergence des ERG*

Le problème du rôle de l'élevage intensif sur l'émergence des ERG a d'abord fait débat dans la communauté scientifique autour des questions de la spécificité d'hôte des souches et de leur émergence aux États-Unis qui n'utilisaient pas d'avoparcine. L'interdiction de l'union européenne en 1997 a déclenché une réaction vive des scientifiques de l'industrie agro-alimentaire. Celle-ci avait pour buts à la fois d'empêcher la propagation de l'interdiction à d'autres régions du monde, et de suggérer de retirer l'interdiction car la persistance du problème chez l'être humain serait en fait une preuve de l'absence de lien.

Cet article par exemple, cité plus de mille fois, va jusqu'à avertir d'un danger pour la santé animale et humaine lié à cette interdiction (118). L'arrêt de l'utilisation de l'avoparcine entraînerait une augmentation de certaines maladies, sans que cela questionne les auteurs sur la viabilité écologique de leur modèle économique. L'argumentaire de ces auteurs étant toujours axé sur la non-scientificité du principe de précaution (119). Néanmoins les analyses génétiques évoquées précédemment, combinées à toutes les études communautaires, alimentaires et vétérinaires, pointent une responsabilité évidente.

Peu de données sont disponibles sur les consommations d'antibiotiques, mais quelques unes provenant du Danemark peuvent donner une idée de l'ordre de grandeur (Figure 15) (120). La quantité d'antibiotiques utilisés en 1994 au Danemark comme facteurs de croissance pour l'élevage représente plus du double de la consommation humaine en 2014. Nous pouvons aussi voir que l'utilisation vétérinaire a presque doublé depuis 1999 et représente au Danemark environ le double des prescriptions humaines. En s'intéressant spécifiquement aux glycopeptides, le Danemark en a utilisé presque deux fois plus comme facteur de croissance en 1994 (24 117 kg) que l'intégralité de l'usage humain en Europe et aux USA cette même année (13 716 kg), et 1000 fois plus que l'usage humain au Danemark (24 kg) (121). Ces chiffres sont évidemment très variables entre les pays selon la part de leur économie consacrée à l'élevage, néanmoins les ordres de grandeur restent sidérants.

Figure 15 : Consommation d'antibiotiques humaine et vétérinaire comparée au nombre de porcs (120)



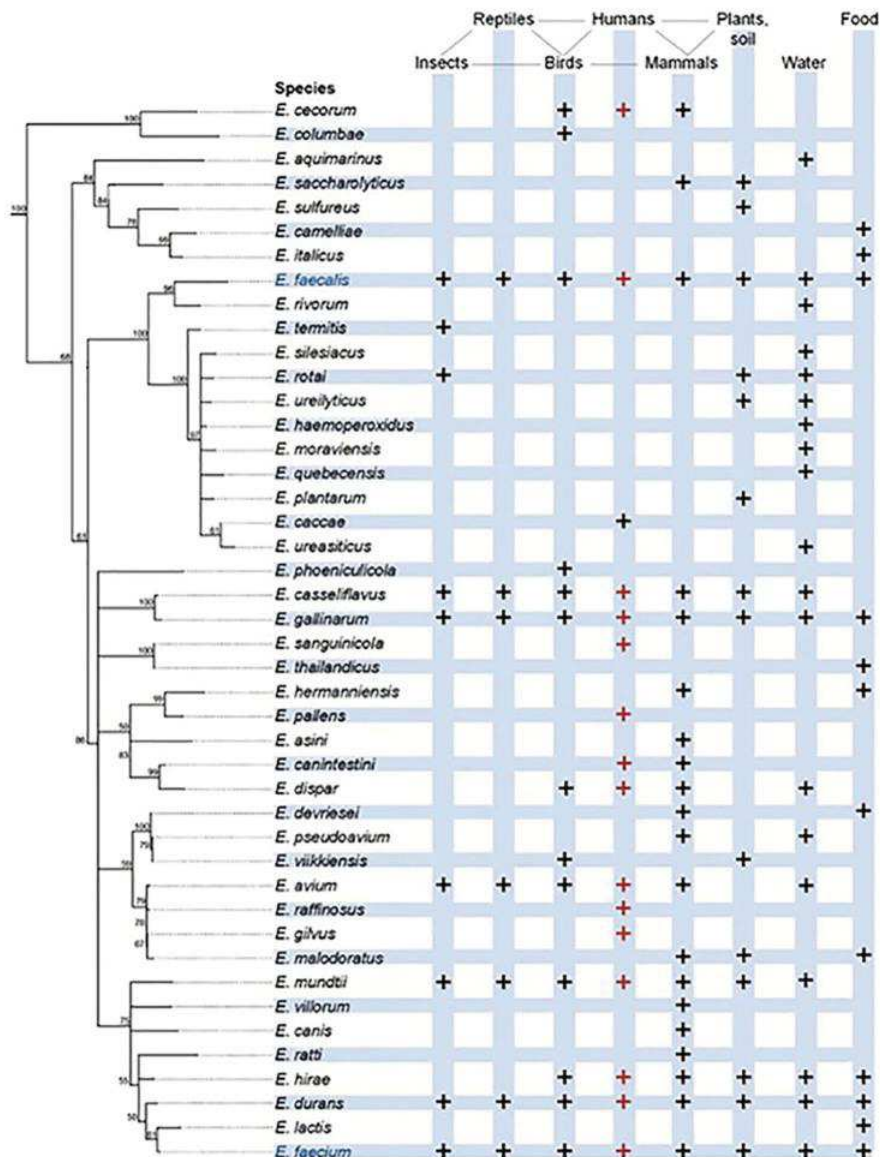
Les conséquences de cette utilisation sur l'isolement d'ERG chez les animaux ont pu être facilement prouvées autant dans des études expérimentales que dans des études écologiques. Les animaux traités avec l'avoparcine sont plus souvent porteurs d'ERG, et cette corrélation est aussi visible à l'échelle de la ferme et du pays (122). L'interdiction de l'avoparcine a entraîné une nette diminution de ce taux de prévalence chez les porcs mais une persistance est observée chez les poulets (121,123-125). De même, l'isolement d'ERG dans la viande et dans certains produits laitiers, fréquent auparavant, et montrant bien comment la dissémination peut se faire, est devenue plus rare après l'interdiction. C'est enfin aussi le cas pour le portage communautaire d'ERG.

Le seul point scientifique du débat reposait au final sur la question de savoir comment ce transfert a pu se produire. Nous pouvons voir d'abord que parmi les espèces d'entérocoques

identifiées, celles qui sont le plus impliquées en pathologie humaine ont aussi tendance à être les espèces les plus ubiquitaires (Figure 16) (3). Certaines études ont montré que la constitution de génogroupes classait les souches d'EfRG humaines communautaires et porcines ensemble (126). Comme pour le clade A1, nous pouvons voir ici que ces populations ne sont pas étanches entre elles. Plusieurs articles décrivent les mêmes souches chez des éleveurs et leur bétail. Par exemple cet article décrit une épidémie d'*E. faecium* en Chine ayant entraîné la mort de milliers de porcs ainsi que de douze éleveurs, quarante au total ayant été touché par ce syndrome (127). De plus, si un *E. faecium* de porc est potentiellement moins adapté pour coloniser le tube digestif d'un humain, il peut transmettre un gène de résistance à la population d'*E. faecium* résidente, et ceci a pu être observé (121,123). Et c'est également bien le transposon Tn1546 véhiculant l'opéron *vanA* qui est retrouvé chez l'animal (128). La découverte des origines du clade A1 a apporté la preuve manquante pour pouvoir affirmer que l'industrie agro-alimentaire a une responsabilité historique sur l'émergence de résistance aux antibiotiques.

Il est ainsi utile de rappeler que la famille des streptogramines, dont la quinupristin-dalfopristin fait partie, et qui constitue une des rares solutions thérapeutiques aux infections à ERG, a aussi été massivement utilisée comme facteur de croissance à travers la virginiamycine. C'est aussi le cas de l'enrofloxacin qui appartient aux fluoroquinolones et pour laquelle un lien a pu être établi avec la résistance aux fluoroquinolones chez *Campylobacter* chez l'homme et l'animal (129).

Figure 16 : Arbre phylogénétique des espèces d'entérocoques et de leurs lieux d'isolement (3)



Il faut également souligner que les facteurs de croissance sont administrés à dose infrathérapeutique, ce qui constitue un environnement de sélection des résistances idéal. Enfin, beaucoup de pays continuent d'utiliser des facteurs de croissance. Il est probable, étant donné la promotion agressive de ces produits par l'industrie, ainsi que le niveau d'utilisation vétérinaire, que d'autres scandales sanitaires soient associés à cette industrie. Notamment autour de la question de l'exportation des productions et donc des risques

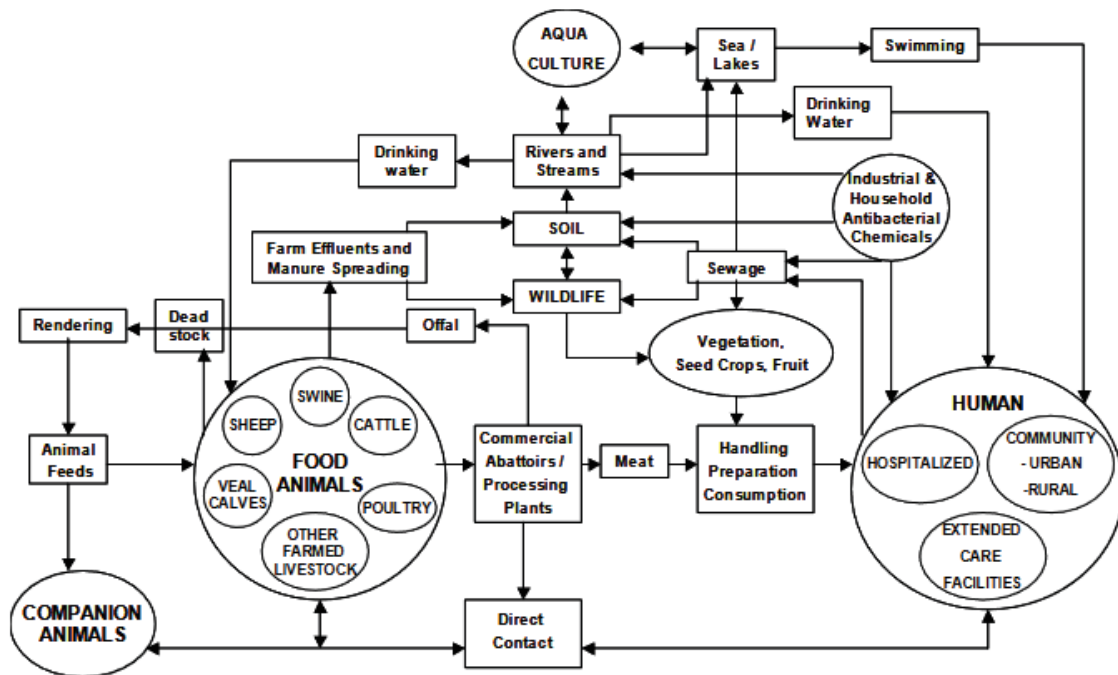
sanitaires vers des pays ayant peu légiféré à ce sujet. De manière plus générale, ce qui se passe dans l'industrie agro-alimentaire concernera toujours au plus haut degré la santé publique, et tout particulièrement sur les questions infectieuses et environnementales. L'histoire de la santé publique a toujours été marquée par celle de l'élevage qui présente des risques sanitaires proportionnels au degré de concentration des animaux et de leurs conditions d'hygiène. Or les industriels représentant le plus grand risque sanitaire sont aussi ceux dont la production est la plus importante et le bassin de distribution le plus large.

- *Les ERG dans la faune*

Le dernier volet que nous pouvons aborder sur la dissémination des ERG concerne les animaux chez lesquels des ERG ont pu être isolés en dehors des élevages. Ils sont notamment retrouvés chez les animaux domestiques (chats, chiens...) (130). De manière plus étonnante, des ERG porteurs de l'opéron *vanA* ont été isolés de nombreux animaux sauvages, et tout particulièrement chez les oiseaux et les mammifères. À titre d'exemple, sur 33 Goélands bourgmestres prélevés en Alaska lors d'une expédition polaire loin des zones habitées, 2 présentaient des EfRG *VanA*. Ces souches étaient de plus résistantes à l'ampicilline, aux fluoroquinolones, et porteuses du gène de virulence *esp*. De la même manière, sur 118 daurades royales pêchées au Portugal près de zones d'activités humaines, 7 contenaient des entérocoques porteurs de l'opéron *vanA* dont 2 *E. faecium* (131). Ce point souligne que la complexité réelle du modèle de diffusion d'une résistance excède de façon importante nos modèles de compréhension. Si l'émergence des ERG est dépendante des pressions de sélection antibiotiques, ils conservent une capacité d'adaptation remarquable à de nombreux environnements.

Le fait qu'il existe un répertoire très vaste de résistance aux antibiotiques qui peut être rapidement mobilisé précède donc de loin l'usage humain des antibiotiques, et les glycopeptides n'y font pas exception. Les phénomènes nouveaux sur lesquels reposent l'émergence des ERG seraient donc d'une part la constitution de nouveaux environnements exposés aux antibiotiques et donc soumis à une pression de sélection. Et d'autre part, l'agrandissement considérable des réseaux de transmission possibles dans lesquels sont enchâssés ces milieux : le développement des systèmes de soins avec de grands centres hospitaliers ainsi que la grande production et distribution. La complexité de ces réseaux est résumée sur la Figure 17 (132). Celle-ci demande de s'appuyer sur une approche *One Health* pour pouvoir intégrer les risques en termes de santé humaine, animale et environnementale (133).

Figure 17 : Épidémiologie de la résistance microbienne (132)



c) Microbiote et antibiotiques

- *Généralités sur le microbiote*

Le microbiote intestinal désigne tous les micro-organismes peuplant le tractus digestif, incluant bactéries, virus, champignons, archées et protozoaires. Ce n'est qu'avec le développement de techniques avancées comme la métagénomique que ce domaine commença à pouvoir être étudié au-delà des bactéries cultivables en laboratoire, comme ce fut le cas avec le « *Human Microbiome Project* » (134). 2172 espèces bactériennes ont ainsi pu être identifiées chez l'homme, réparties en 12 phyla. Les principaux phylas sont *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* et *Bacteroidetes*, représentant 93,5 % des espèces. L'identification de 9 879 896 gènes donne la mesure du niveau de complexité et de la quantité d'incompréhensions restantes dans ce domaine d'étude. Le régime alimentaire est le principal élément déterminant du microbiote d'un individu. De la naissance jusqu'à environ 2 ans celui-ci se diversifie avec l'alimentation. Puis il se modifie substantiellement lors du sevrage. Le microbiote reste assez stable pour un adulte sain conservant le même régime, et peut être grossièrement classé dans un des trois entérotypes décrit selon les habitudes alimentaires. Chez les personnes âgées, certains changements peuvent à nouveau être observés (135–137). La génétique ainsi que l'état de santé en sont d'autres déterminants importants.

Le microbiote n'est pas le même le long du tube digestif, chaque micro-organisme nécessitant certains paramètres comme le pH, la présence d'oxygène, d'éléments nutritifs ou d'autres micro-organismes. Les Lactobacilles et les *Proteobacteria* sont généralement majoritaires dans l'intestin grêle, tandis que dans le colon, ce sont plutôt les anaérobies stricts, comme *Bacteroides* et les Clostridiales. Le colon abrite aussi une plus grande densité

de bactéries. De même, de la lumière intestinale à la muqueuse et ses replis, le microbiote présente des différences. Certaines bactéries peuvent ainsi être en liaison étroite avec les cellules épithéliales, tandis que d'autres restent plus à distance. Ceci constitue l'intérêt de la génomique pour retrouver des traces de l'ADN de bactéries qui ne pourraient plus être cultivées. Enfin certaines bactéries ont la propriété de former des endospores afin de survivre à certaines perturbations dans un état végétatif (135,138).

- *Fonctions et physiologie du microbiote*

La muqueuse intestinale représente la plus grande surface d'échange avec l'environnement extérieur du corps humain, avec de 250 à 400 m² de surface. Le microbiote constitue un élément indispensable des fonctions de cet organe.

Il assure d'abord un rôle dans la digestion et l'absorption des nutriments. De nombreuses enzymes ne pouvant être produites par le corps humain, le microbiote vient compléter notre arsenal métabolique pour réaliser certaines étapes indispensables. Toutefois il faut noter qu'il semble y avoir une grande redondance entre ces enzymes. Nous retrouvons ainsi plusieurs bactéries pour assurer la même fonction, permettant de conserver chaque voie métabolique en cas de pertes de quelques espèces. Un microbiote sain sera ainsi d'abord caractérisé par sa diversité, qui est pour l'instant l'aspect le plus facile à quantifier. Cependant, certaines espèces ayant évolué avec l'hôte ont pu acquérir un intérêt particulier pour l'hôte. C'est notamment le cas de *Bacteroides thetaiotaomicron*, qui a été particulièrement étudié chez l'homme et la souris. Cette bactérie a acquis un statut privilégié puisqu'elle est capable à la fois d'induire la sécrétion de certains polysaccharides par l'hôte, et de séquestrer les nutriments produits par sa dégradation afin de ne pas en faire bénéficier d'autres bactéries environnantes (139). Si certaines espèces sont presque

ubiquitaires, le caractère physiologique du microbiote sera mieux abordé par ses fonctions que par les espèces le composant (136). Certaines voies métaboliques comme celles produisant les *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) ou les *Branch Chain Fatty Acids* (BCFA) jouent de plus un rôle complexe de voie de signalisation, pouvant moduler de nombreux paramètres, de la satiété aux populations de micro-organismes résidentes (140). L'analyse des concentrations de certains de ces produits permet aussi d'analyser les voies métaboliques actives au sein d'un microbiote (135). Le métabolisme des acides biliaires joue un rôle important dans la régulation de certaines populations. Ainsi, les acides biliaires primaires peuvent être transformés en acides biliaires secondaires par certaines bactéries dans le colon, pouvant avoir différents effets tels que l'inhibition de la formation de spores chez *C. difficile* (138). L'interconnexion de ces voies métaboliques peut ainsi former des associations ou des compétitions entre espèces pour occuper cette niche écologique.

Ensuite, le microbiote intestinal joue un rôle important dans l'immunité. D'abord en occupant autant que possible la niche écologique que notre système digestif constitue, par sa diversité. Notre microbiote est ainsi le plus adapté à cet environnement, ce qui constitue une première forme de résistance à la colonisation par de nouveaux micro-organismes. Comme nous l'avons vu précédemment avec *Bacteroides thetaiotaomicron*, une population résidente peut entraîner la déplétion de nutriments aux autres bactéries partageant ces besoins métaboliques. À l'inverse, le métabolisme (ainsi que d'autres mécanismes) peut aussi entraîner des phénomènes de coopération entre espèces complémentaires, qui ont parfois pu co-évoluer pour les renforcer. Le microbiote est aussi capable de résistance à la colonisation directe par la sécrétion de peptides antimicrobiens, comme les bactériocines, inhibant certaines bactéries. De plus, un dialogue immunitaire existe entre l'hôte et les bactéries résidentes, pouvant moduler le climat inflammatoire et l'activité des cellules

immunitaires. Ceci constitue une résistance à la colonisation indirecte. Ces bactéries résidentes participent, avec le mucus et l'épithélium, à constituer une barrière permettant de contenir ces micro-organismes dans la lumière intestinale. La translocation bactérienne correspond au passage d'une bactérie à travers la muqueuse, pouvant générer des complications infectieuses. Le rôle du microbiote intestinal est devenu central dans les pathologies digestives inflammatoires, mais des différences ont aussi pu être notées dans d'autres maladies inflammatoires, montrant que son rôle dans l'immunité ne se limite pas à cet organe. En tant que plus grande interface avec l'extérieur, l'intestin est un lieu privilégié d'éducation de notre système immunitaire (135,141–143).

- *Physiopathologie et dysbiose*

Le caractère globalement stable du microbiote intestinal au cours d'une vie est toutefois ponctué d'une certaine variabilité ainsi que d'évènements pouvant le déstabiliser en profondeur. Ainsi, si un microbiote sain comporte environ 200 souches bactériennes pour environ 100 espèces, 60 % de ces souches sont retrouvées 5 ans plus tard (137). La majorité des souches fait donc partie d'une population résidente. Parmi celles qui ne seront plus retrouvées, les trois quarts ont disparu au bout d'un an, caractérisant une population provisoire. Le microbiote semble donc posséder un cœur fonctionnel, représentant environ 40 % des gènes qui peuvent être retrouvés chez toute la population (142).

Les oscillations autour de ce cœur fonctionnel se produisent à des fins d'adaptation aux changements légers qui peuvent survenir sur l'alimentation, les traitements médicamenteux ou certaines pathologies. Elles sont caractérisées par une élasticité qui permet un retour à un état proche de l'état initial. En revanche, en cas de perturbations majeures, les changements deviennent plastiques et un état durablement pathologique peut s'installer,

appelé dysbiose. S'il est complexe de définir un état sain du microbiote, c'est aussi logiquement le cas pour un état pathologique. La description de différences de microbiote entre personnes obèses ou non ne pose pas formellement le microbiote comme cause première de la pathologie. La transplantation de microbiote peut modifier la maladie, tout comme le changement de régime alimentaire peut modifier le microbiote. Ceci suffit néanmoins pour dire que les différences de microbiote ne sont pas simplement une conséquence, mais jouent un rôle dans la physiopathologie, comme l'identification de différents mécanismes moléculaires le laissaient suspecter (142).

Les états pathologiques du microbiote regroupés sous le terme de dysbiose, sont le plus souvent caractérisés par la présence de certaines espèces indésirables en grande quantité ou le défaut d'autres espèces, de manière durable et participant à une pathologie (144). L'étude du lien entre microbiote intestinal et diverses maladies a pu considérer de nombreux microbiotes comme pathologiques (142). Nous allons nous intéresser plus spécifiquement aux perturbations provoquées par les traitements antibiotiques.

- *Effets des traitements antibiotiques*

L'effet des antibiotiques a permis de mettre en évidence le concept de résistance à la colonisation dans les années 1960 (145). Ainsi la dose minimale infectante de *Salmonella enterica* était 10 000 fois inférieure chez la souris qui recevait d'abord un traitement par streptomycine. Les dégâts collatéraux des antibiotiques sur le microbiote peuvent ainsi provoquer une chute drastique des mécanismes de résistance à la colonisation par tous les mécanismes évoqués précédemment. C'est ceci qui expliquent les infections à *Clostridium difficile* (ICD) après des traitements antibiotiques. La résistance à la colonisation de *C. difficile* a été étudiée sur un modèle murin en testant plusieurs traitements antibiotiques.

Par exemple, une des combinaisons de traitements entraînait une division par 20 de la densité bactérienne, mais cet aspect quantitatif n'était pas bien corrélé avec la gravité de la maladie développée. Par contre, l'évolution des espèces dominant le microbiote est à la fois corrélée au traitement reçu et à la gravité de la maladie. Les souris non traitées présentent un microbiote dominé par *Firmicutes*. L'administration d'une combinaison d'antibiotiques (kanamycine, gentamicine, colistine, métronidazole, vancomycine) est associée à une dominance de *Lactobacillacea*, et l'administration de clindamycine est associée à une dominance de *Proteobacteria* (146).

Une autre étude a examiné l'effet d'une combinaison de meropenem, de gentamicine et de vancomycine sur le microbiote de sujets jeunes et sains, montrant bien que la richesse (nombre d'espèces) et la diversité (refletée par l'indice de Shannon) s'effondrent à J4 après le traitement, puis remontent (Figure 18) (147). Nous pouvons citer une autre étude, ayant analysé les modifications du microbiote après sept jours de traitement par amoxicilline, vancomycine ou placebo, chez des patients obèses en pré-diabète (148). Les résultats montrent que par rapport à l'amoxicilline, la vancomycine induit de profonds changements dans la composition du microbiote, toujours visibles à 8 semaines (Figure 19). Ces changements se traduisent par des modifications de l'activité des voies métaboliques des SCFA, bien que celles-ci n'induisent pas de modifications mesurables du pré-diabète.

Enfin, il faut évoquer la notion de résistome pour illustrer que les résistances ne peuvent pas formellement être réduites à l'espèce qui les porte. D'une part les pressions de sélection exercées par les traitements antibiotiques sélectionnent des souches porteuses de gènes de résistance qui peuvent être échangés y compris avec d'autres espèces bactériennes. Et d'autre part, il a été démontré, par exemple dans le cas de bêta-lactamases, des mécanismes

de coopération entre espèces rendant certaines résistantes en présence d'autres, alors qu'elles restent sensibles si elles sont isolées (149).

Figure 18 : Évolution de la richesse et de la diversité du microbiote intestinal humain avant (J0) et après (J4) un traitement antibiotique de 3 jours par meropenem, gentamicine et vancomycine (147)

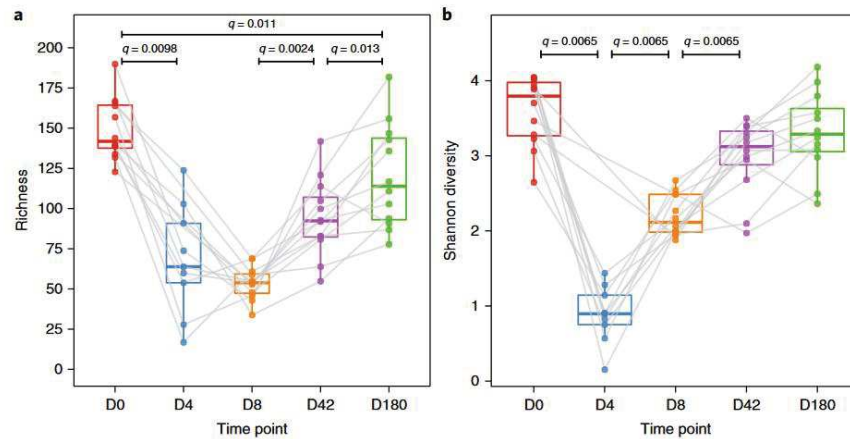


Fig. 1 | Gut microbial diversity recovers after a broad-spectrum antibiotic intervention. a,b, Microbial richness (a) and Shannon diversity (b) based on mOTU relative abundances. The boxplots represent the diversity measures for the 12 volunteers (centre line, median; box limits, first and third quartiles; whiskers, 1.5 × interquartile range), which are also represented as points connected across time by grey lines. Samples are coloured according to time point ($n = 57$). The FDR-adjusted P values are shown between consecutive time points (two-sided Wilcoxon signed-rank test).

- *Interventions sur le microbiote*

Il est intéressant de relever que l'imposition du microbiote comme sujet central a pu conduire à des changements de paradigme en microbiologie médicale. Il s'y est produit le même élargissement vertigineux qu'en génétique médicale, où l'identification d'un gène responsable d'une maladie, a progressivement ouvert la voie à la question de l'interaction de très nombreux gènes avec un environnement complexe. La différence avec la génétique étant que l'on disposait de moyens d'action sur le microbiote avec les antibiotiques. Ainsi, un des premiers moyens d'action explorés fut celui de la décolonisation par traitement antibiotique. Celle-ci se pratiquait avec succès pour des décontaminations transitoires de SARM, mais rencontrait plus de difficultés face à la question du portage à long-terme (150). Les plus employés pour les ERG furent la bacitracine et la ramoplanine, mais d'autres

antibiotiques comme la doxycycline, la gentamicine, voire même la vancomycine à hautes doses ont été utilisés (151–153).

Figure 19: Effets de la vancomycine et de l'amoxicilline sur les concentrations de différentes espèces dans les selles, après traitement et à 8 semaines (148)

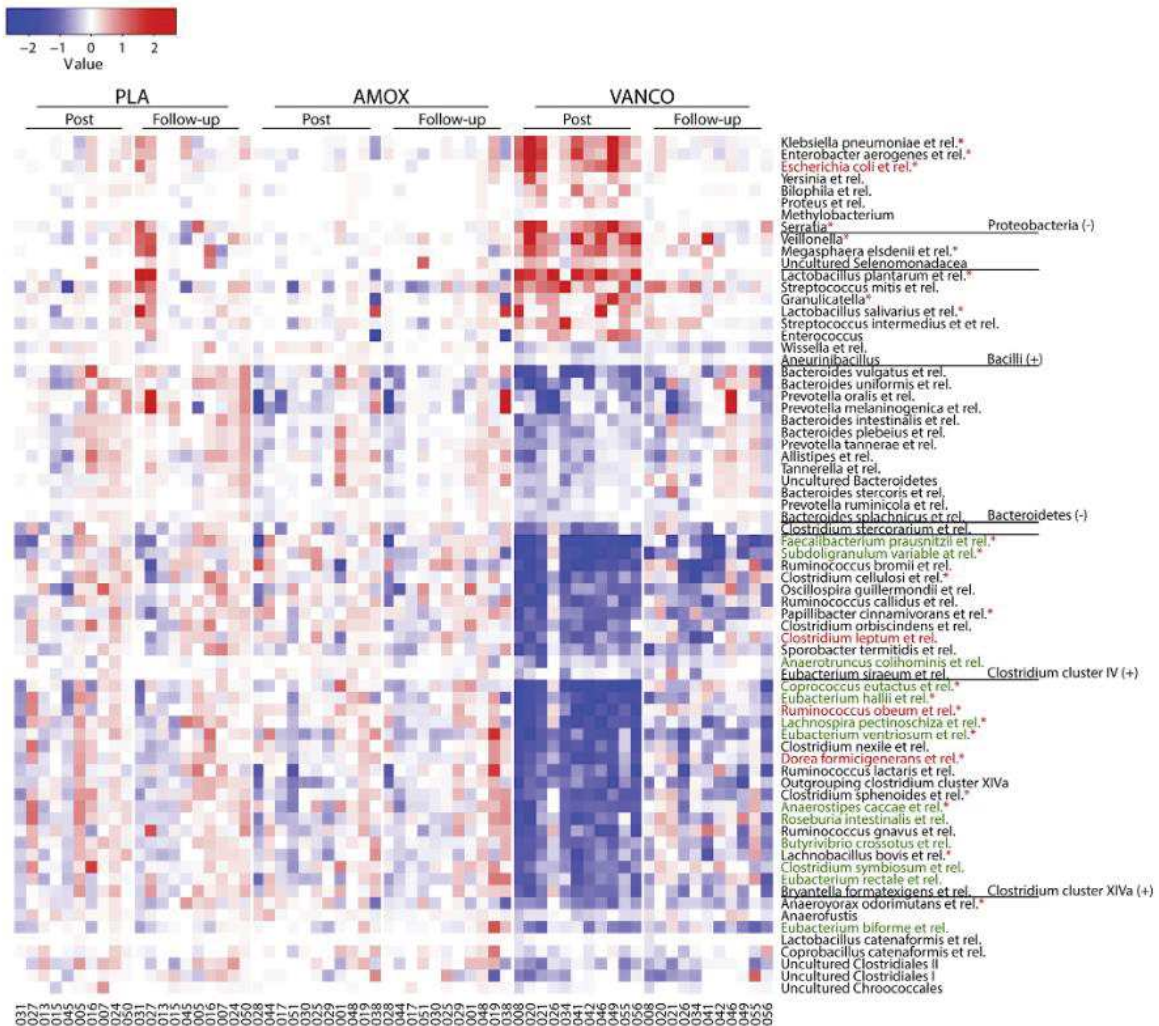


Figure 1. The Effect of Vancomycin and Amoxicillin Treatment on Microbiota Composition

Heatmap of bacterial groups (at genus and order like level with Gram staining between brackets) whose relative abundance was significantly different ($q < 0.05$) post-treatment within the VANCO group. Color value shows \log_{10} fold changes compared to baseline. Genus like groups containing known butyrate producing and BA dehydroxylating species are depicted in green and red, respectively. * Groups that exhibited a significant difference between VANCO and PLA treatments. See also Figure S1 and Tables S1 and S2.

Ces décontaminations ont montré une efficacité à court terme qui disparaît au bout de quelques semaines. Leur utilisation potentielle se résumerait à tenter de baisser la quantité d'ERG pendant une période à risque, comme une greffe de moelle, pour diminuer le risque de complications infectieuses, comme cela peut être fait pour les SARM en période pré-

opératoire. Cependant aucune étude bien menée n'a pour l'instant pu montrer d'intérêt à ces stratégies. Certains auteurs publient toujours à ce sujet, mais l'évolution de la compréhension du microbiote a progressivement conduit à penser que le portage d'ERG, ainsi que les infections à ERG, se produisent en général dans le contexte d'une dysbiose que ces stratégies risqueraient plus d'aggraver que de traiter.

Le second moyen exploré a été l'administration de traitements visant justement à restaurer un microbiote sain pour accélérer la clairance d'ERG. Ce fut notamment le cas des probiotiques, bactéries commensales du tube digestif comme *Lactobacillus rhamnosus* GG (bactérie modifiée par génie génétique), visant à restaurer ou augmenter la taille de ces populations au sein du microbiote. Là encore des effets à court-termes sur la concentration d'ERG ont pu être observés mais plus incertains à long-terme (154). Le portage de ces bactéries pouvant être transitoire.

Enfin la Transplantation de Microbiote Fécal (TMF) a été utilisée chez quelques patients à risque avec succès bien que cette technique demeure floue du point de vue de sa reproductibilité (155). Nous avons en effet vu qu'il est compliqué de définir ce que serait un microbiote sain hormis dans sa diversité. Cette technique comportant aussi des risques en termes d'hygiène et d'IAS. Les *E. faecium* ont eux-mêmes été envisagés comme probiotiques initialement avant que l'idée soit abandonnée. Les progrès récents sur la compréhension de la résistance à la colonisation dans des modèles murins ouvre des perspectives intéressantes entre ces deux approches. Il devient ainsi possible d'envisager l'administration de combinaison d'espèces opérant en synergie pour une plus grande efficacité, et évitant certaines des incertitudes liées à la TMF. De manière plus générale, la prise en compte du microbiote intestinal et des pressions qui s'y exercent de manière préventive deviendra

probablement un pilier de la lutte contre l'antibiorésistance avec la prévention des transmissions.

d) Histoire naturelle de la colonisation à ERG

- *Implantation*

Les entérocoques ont évolué et se sont diversifiés en colonisant les microbiotes des mammifères, des reptiles, des oiseaux et des insectes. Cette implantation large fait remonter leur origine à plus de 400 millions d'années, ce qui en fait des membres privilégiés des microbiotes avec lesquels ils ont évolué (3). La colonisation du tractus digestif par des entérocoques commence dès l'accouchement et le premier jour de vie. Ainsi sur 274 nouveaux-nés admis en réanimation néonatale, 23 % étaient déjà colonisés par des entérocoques dans le méconium ou des prélèvements de peaux, dont une majorité d'*E. faecium* et d'entérocoques multirésistants (156). Le caractère multirésistant étant associé à l'administration d'antibiotiques récente. Une étude a montré que certains acides biliaires secondaires sont essentiels à la formation de chaîne d'entérocoques, elle-même associée à la persistance de la colonisation (157).

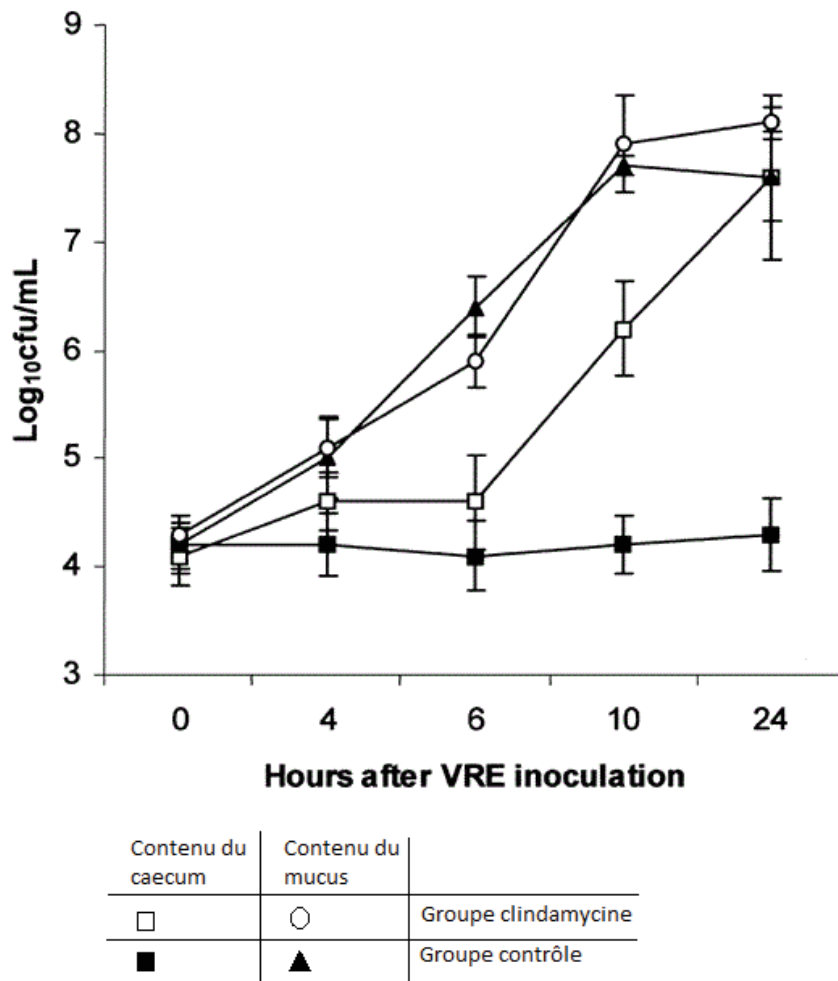
Les entérocoques ont une capacité d'adhésion au mucus intestinal, que partagent d'autres bactéries comme *L. rhamnosus GG*, expliquant en partie les mécanismes de résistance à la colonisation que peuvent apporter certaines espèces (158). De plus, ils ne disposent pas des enzymes permettant de dégrader certains polysaccharides présents dans l'alimentation ou sécrétés par l'hôte, comme la mucine (159). Une étude s'intéressant à la colonisation par ERG et EPC montre qu'il n'y a pas de phénomène de résistance à la colonisation entre ces espèces bien qu'elles occupent la même niche écologique (160). Ceci

s'explique d'une part par des besoins métaboliques différents, et d'autre part par des densités microbiennes qui restent bien inférieures à celles observées avant traitement antibiotique pré-implantatoire. En analysant l'épaisseur du mucus, les auteurs montrent que le traitement antibiotique est associé à une perte d'épaisseur du mucus. L'épaisseur normale est restaurée en cas de colonisation à EPC mais pas à ERG. Enfin ils retrouvent aussi un essaimage constant d'EPC dans les nœuds lymphatiques qui n'est pas retrouvé avec les ERG. L'interaction avec l'épithélium et le mucus joue ainsi un rôle fondamental à la fois dans la colonisation, et dans les mécanismes menant à une infection.

Une étude a comparé la colonisation à ERG dans le mucus ou le contenu caecal, chez des souris ayant été traitées par clindamycine, avec des souris contrôles (Figure 20) (161). La clindamycine est connue pour son spectre anti-anaérobie strict épargnant des anaérobies facultatifs comme les ESG. Les résultats montrent que seule la colonisation du contenu caecal est en réalité dépendante du traitement antibiotique mais que la colonisation du mucus survient dans les deux groupes. Les auteurs mettent ce résultat en lien avec une déplétion du contenu caecal en certains SCFA et BCFA qui joueraient un rôle inhibiteur direct et non avec une compétition pour les éléments nutritifs. Toutefois, en microscopie, les auteurs montrent cette fois que l'association avec le mucus est plus importante dans le groupe traité par clindamycine. Il pourrait donc y avoir aussi une question de compétition pour l'accès à cette niche que constitue le mucus du colon. C'est ce que semble confirmer une étude qui montre la corrélation entre des hautes densités d'ERG et de faibles densités de *Barnesiella* (162).

Enfin la question de la temporalité entre le colonisation et le traitement antibiotique a peu été explorée. Une étude a par exemple montré que les anti-anaérobies n'entraînaient une prolifération des ERG que dans les cas où la colonisation survenait 2 ou 5 jours après le traitement, mais pas après 10 jours (163).

Figure 20 : Concentration en ERG dans le mucus caecal et le contenu caecal (161)



- *Durée de portage*

La durée de portage d'ERG observée peut atteindre plusieurs années et est très variable selon les populations étudiées (62,164). La persistance de traitements antibiotiques joue probablement un rôle central sur cette question, bien que d'autres facteurs susceptibles de modifier en profondeur le microbiote, comme le mode de nutrition par exemple, participent

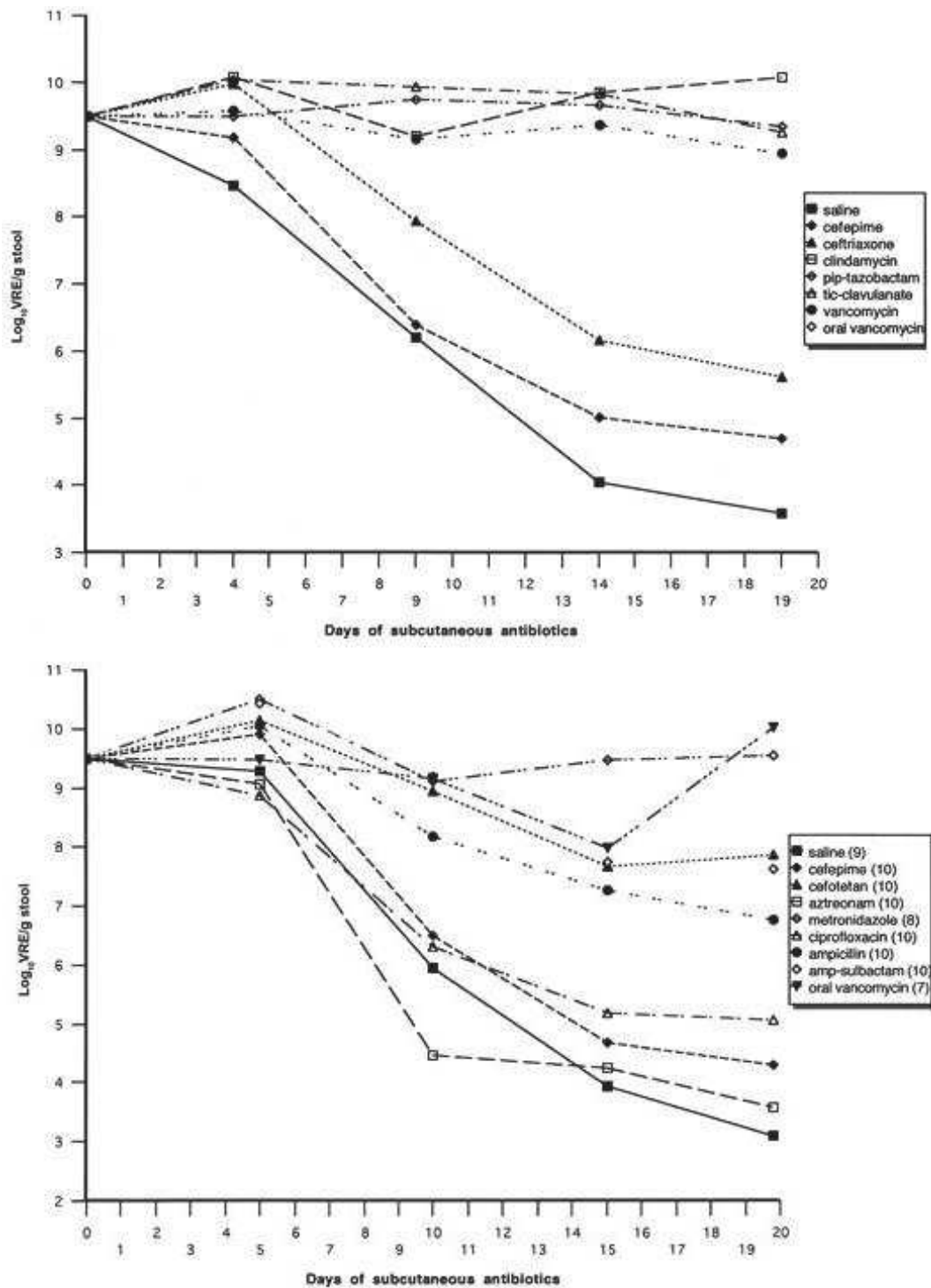
sans doute à ce phénomène.

L'effet des traitements antibiotiques a été mis en évidence dans plusieurs études sur des modèles murins qui concluent souvent à un rôle clé du spectre d'action des traitements sur les anaérobies. Ainsi, dans une étude, après avoir établi une colonisation à ERG par l'administration concomitante d'ERG et de vancomycine orale, l'évolution des concentrations est variable selon les traitements antibiotiques (Figure 21) (165). De plus, les résultats expérimentaux ne sont pas toujours concordants. Nous voyons ici que la pipéracilline-tazobactam semble promouvoir une haute concentration d'ERG alors que le même auteur publiait des résultats montrant le contraire l'année d'avant sur la résistance à la colonisation (166). Une des explications possibles de la variabilité des effets en étant le caractère médié par le microbiote, qui peut aussi jouer un rôle différent sur la colonisation ou sur la persistance.

Ces variations de concentrations ont aussi pu être mises en évidence chez l'humain, et s'axent aussi prioritairement sur le caractère anti-anaérobie ou non du spectre d'activité (167). Ces études restent néanmoins très limitées sur le plan qualitatif et quantitatif, et la transposition chez l'être humain de ce qui a pu être observé chez l'animal reste problématique. L'absence d'expérimentations possibles laisse toutefois un champ très large d'études observationnelles possibles, encore peu exploré.

L'acquisition de résistance aux glycopeptides est associée à un coût d'adaptation variable, représentant le désavantage des souches l'exprimant en l'absence de pression de sélections (168,169). Certaines souches sont parvenues à éliminer ce coût en rendant l'expression de cette résistance inductible par la présence de glycopeptides (50).

Figure 21 : Comparaison de l'évolution de la concentration en ERG dans les selles chez la souris entre différents traitements antibiotiques sous-cutanés (165)



- *De la colonisation à l'infection*

Les infections à ERG sont principalement survenues sur un mode épidémique chez les patients atteints d'hémopathies malignes, et particulièrement chez les greffés de moelle. Elles peuvent survenir de manière plus sporadique chez des patients présentant d'autres comorbidités, comme les greffés, les grands brûlés, et surtout chez les patients ayant des dispositifs invasifs de type cathéters centraux ou sondes urinaires. Dans ce cas il est bien sûr possible que l'ERG vienne directement infecter le dispositif sans colonisation digestive.

Mais la plupart du temps la source est endogène, et une colonisation digestive est retrouvée dans un délai variable avant l'infection. L'analyse du microbiote de deux patients ayant développé une infection à ERG dans les suites d'une greffe de moelle montre que leur microbiote était dominé à plus de 97 % par des entérocoques, 3 jours avant pour l'un et 18 jours avant pour l'autre (170). Dans une autre étude, tous les patients sont colonisés avant infection, en moyenne 14 jours avant (171). Une troisième étude compare les souches retrouvées lors d'une infection avec celles d'une colonisation isolées avant (172). Sur 19 patients, 13 ont des paires concordantes. Les discordances peuvent s'expliquer soit par une source exogène de l'infection, soit par une colonisation par plusieurs souches, dont la probabilité varie considérablement entre les situations épidémiques et les situations endémiques.

En ce qui concerne les facteurs de risque, il faut d'abord évoquer que les bactériémies ont des taux d'incidence bien supérieurs chez les patients d'onco-hématologie, avec des taux variables selon l'hémopathie (173). Ceci s'explique d'une part par l'effet direct des chimiothérapies sur la muqueuse intestinale entraînant des mucites dont la sévérité est associée au développement d'une bactériémie (174). D'autre part, et en particulier chez les

patients greffés de moelle, la neutropénie et la durée de neutropénie augmentent le risque d'infection (175). Enfin, différents antibiotiques sont là aussi retrouvés comme facteurs de risque comme les aminosides (171), les céphalosporines et les carbapénèmes (176), ou la vancomycine (147).

3. Limites des études observationnelles

Les chapitres précédents mettent en avant la grande complexité du sujet étudié. Toutefois nous avons aussi vus certains points de consensus importants à rappeler avant d'évoquer le contenu des études observationnelles.

Tout d'abord, l'émergence de novo de résistance aux glycopeptides est considérée comme négligeable au niveau individuel. L'épidémiologie des ERG est celle d'une bactérie transmissible asymptomatique dans la grande majorité des cas. L'immense complexité de ces réseaux de transmission fait que le niveau d'exposition d'un patient n'est qu'imparfaitement connu. Nous pouvons donc parler d'un modèle de transmission pour estimer, à partir des caractéristiques d'un patient, la probabilité qu'il ait été en contact avec une dose suffisante d'ERG pour amorcer une colonisation.

Ce modèle de transmission pose deux problèmes principaux. Premièrement, il n'est estimable que par la réalisation de dépistages qui sont très imparfaits pour estimer l'exposition aux ERG. Nous avons vu en effet que la sensibilité des dépistages par frottis périanal dépend de la concentration d'ERG dans les selles. Cette concentration est variable, et dépend notamment des traitements antibiotiques reçus. Appelons modèle de promotion l'estimation que nous pouvons produire, à partir des caractéristiques d'un patient, et en particulier de l'historique de ses traitements, de la probabilité qu'il ait développé une haute concentration d'ERG, si il a effectivement été exposé. Deuxièmement, si certaines routes de transmission se retrouvent à différents endroits du monde, comme la contamination en hémodialyse par exemple, aucun des paramètres du modèle de transmission ne peut être supposé avoir une vraie valeur commune à toutes ces études. Ce modèle obéit à une logique locale qui fait que si la souche épidémique a circulé via un certain dispositif médical non

décontaminé dans une épidémie, le paramètre associé peut y être très élevé. Les résultats discordants d'autres études n'apporteront que des éléments pour se faire une idée des mécanismes de transmission les plus fréquents, mais ne peuvent pas remettre en question les résultats de la première étude. Pour le modèle de promotion, nous ne pouvons pas nous faire une idée précise de son hétérogénéité entre les études. Ceci est en lien avec la complexité des questions de microbiote, de la répartition des pressions de sélection antibiotiques et de la prévalence des résistances. Néanmoins, nous avons vu précédemment qu'il n'est pas aberrant de considérer les EFRG comme une seule entité. Cette hétérogénéité sera dans tous les cas supposée inférieure à celle du modèle de transmission.

La distinction en deux modèles correspond donc bien à une analyse de la situation et non à une simple prédiction du statut des patients. Nous cherchons ici à savoir dans quelles conditions le modèle de promotion peut être isolé du modèle de transmission pour l'étudier. La situation idéale correspondrait à une saturation du modèle de transmission. Tous les patients seraient exposés massivement aux ERG et le résultat du dépistage ne porterait que sur le niveau de concentration atteint. De la même manière, une situation idéale pour étudier le modèle de transmission serait celle où tous les patients seraient soumis à de fortes pressions de sélection antibiotiques. Le résultat du dépistage ne porterait alors que sur la circulation des souches. À défaut de situations idéales, nous souhaiterions a minima qu'il y ait une stratification sur le niveau d'exposition pour étudier le modèle de promotion. Cependant dans la pratique, peu d'études font cette distinction puisque les deux modèles n'aboutissent qu'à un seul événement.

Au-delà du modèle de représentation de la situation, nous devons aussi questionner les modélisations statistiques. Des variables décrites dans plusieurs autres études et ayant des

explications physiopathologiques solides ne sont pas incluses dans certains modèles, et des variables jamais décrites, sans explications physiopathologiques, sont en revanche souvent incluses sur la base d'une significativité statistique. Si nous ajoutons à cela les faibles effectifs, l'hétérogénéité des échantillons d'étude et des démarches de modélisation, les résultats des analyses multivariées sont sujets à des biais très importants qui leur sont propres, et qui nécessitent de clarifier plus souvent ce qui est entrepris dans une analyse multivariée.

Ces différentes considérations posent une succession de problèmes pour notre sujet d'étude. D'abord, les caractéristiques du patient doivent être vu comme un ensemble de variables qui sont rarement indépendantes. Ainsi, il y a de nombreuses variables qui participent à la fois au modèle de transmission et au modèle de promotion créant une confusion importante. Et au sein de chaque modèle certaines variables concentrent des informations contenues dans beaucoup d'autres. C'est par exemple le cas de la durée de séjour. Celle-ci fournit à la fois une information précieuse sur la durée d'exposition du malade aux ERG, bien que pouvant avoir une certaine hétérogénéité en lien avec la prévalence locale, notamment dans le cas de situations épidémiques. Mais elle fournit aussi une information précieuse sur l'exposition aux antibiotiques, et plus généralement sur l'état de santé du patient. La distinction entre modèle de transmission et modèle de promotion impose donc la même distinction sur l'effet mesuré lié à la durée de séjour. Sa participation au modèle de transmission correspond en partie à un authentique effet lié à l'exposition, tandis que sa participation au modèle de promotion est en partie liée à un biais de confusion. Nous savons donc que c'est un facteur de confusion important sans savoir précisément ce qui se passe si nous ajustons l'effet d'un antibiotique sur cette variable, étant donné ses corrélations importantes avec beaucoup d'autres.

Nous choisissons pour ces raisons dans ce travail de nous intéresser aux résultats univariés précisément puisque nous savons que les biais qu'ils contiennent sont uniquement en lien avec la situation observée, tandis que les résultats multivariés contiennent également des artéfacts d'origine statistique. Nous citerons néanmoins les résultats multivariés sans trop nous y attarder. Ce choix n'insinue pas que les résultats univariés sont peu biaisés. Ils le sont probablement beaucoup, en revanche ils sont méthodologiquement comparables.

4. Objectifs

a) Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'identifier les traitements antibiotiques associés à un prélèvement clinique ou de dépistage positif à EfRG.

b) Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de ce travail sont :

- Évaluer la pertinence des critères de sélection et de l'échelle d'évaluation de la qualité
- Trouver des facteurs expliquant l'hétérogénéité des études

II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. PICOT

Tableau 1 : PICOT

PATIENTS	Tous patients hospitalisés
INTERVENTION	Traitement antibiotique
CONTROLE	Pas de traitement par cet antibiotique
EVENEMENT	Prélèvement clinique ou prélèvement de surveillance (frottis rectal, frottis périanal, frottis d'iléostomie ou coproculture) positif à Entérocoque Résistant aux Glycopeptides (ERG)
TEMPS	Exposition recherchée jusqu'à 6 mois avant le prélèvement positif, ou le prélèvement négatif ayant servi à définir le patient comme indemne de la maladie

2. Critères de sélection des articles

Les études sélectionnées doivent porter sur des patients hospitalisés. Elles doivent comparer des patients ayant une concentration élevée d'ERG à des patients n'étant pas

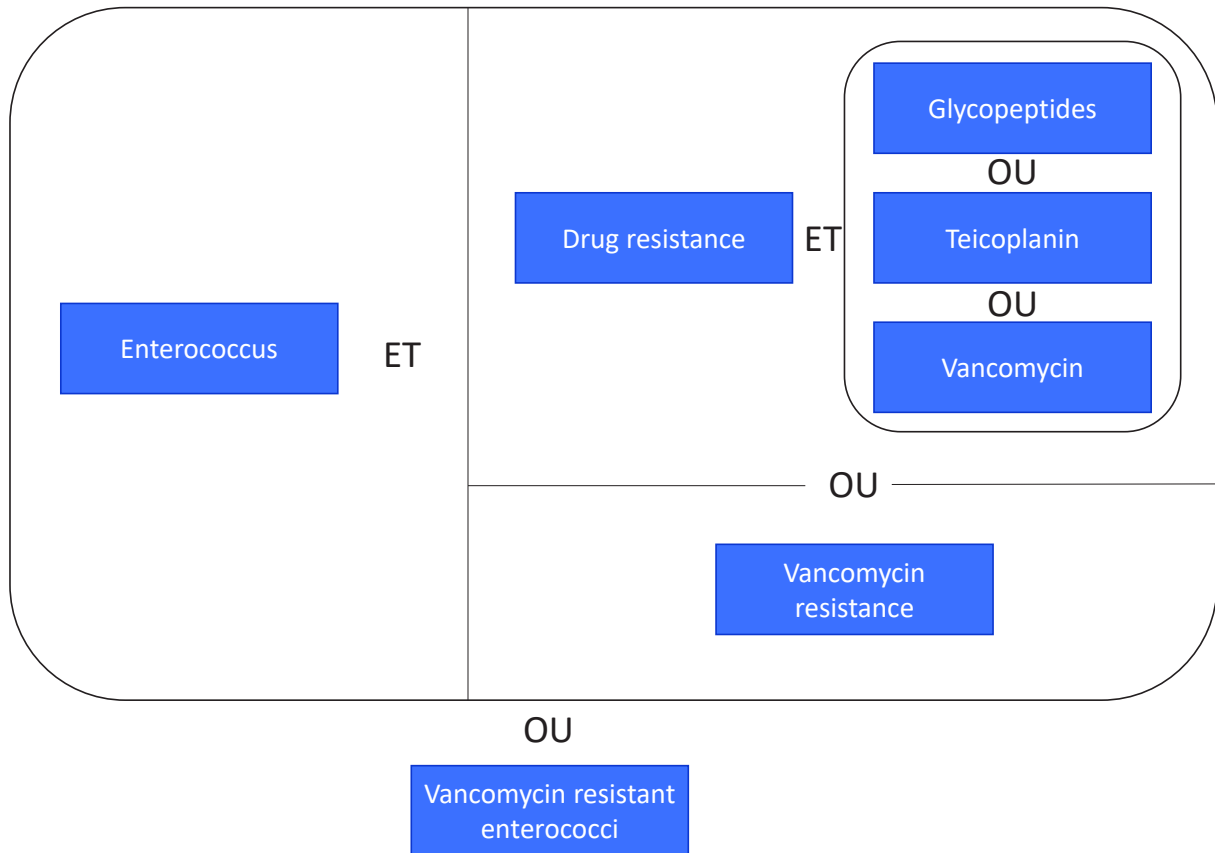
porteurs, ou l'étant, mais sous le seuil de détection. Une estimation de cette concentration étant établie comme haute par un prélèvement clinique ou de surveillance positif à ERG. Elles doivent comprendre au moins 80 % d'*E. faecium*. Les articles doivent être écrits en anglais, en français, en espagnol ou en allemand. Des données brutes doivent être fournies pour au moins une famille ou molécule antibiotique permettant le calcul d'un OR. Les études analysant les facteurs de risque de passage de la colonisation à l'infection ont été exclues. Les posters ont été exclus.

3. Stratégie de recherche bibliographique

Les bases de données bibliographiques *Medline* et *Web of Science* ont été utilisées pour conduire la recherche d'articles. La période de recherche allait du 01/01/1988 au 01/12/2021. L'équation de recherche pour *Pubmed* est présentée sur la Figure 22. L'équation de recherche pour *Web of Science* était plus large par l'absence de termes MeSH. Elle portait sur la recherche d'éléments lexicaux à proximité les uns des autres sur le sujet renseigné d'étude, et autorisant différentes orthographe. Puis ces résultats ont été filtrés sur l'ensemble des disciplines médicales. Son écriture complète est disponible en annexe (Annexe 1) mais son principe reste le même que la précédente en recherchant tous les articles ayant pour sujet les ERG.

Les résultats de ces recherches, la fusion des résultats, le repérage et le retrait des doublons, ainsi que les différentes étapes du tri et de la gestion bibliographique ont été réalisés grâce à Zotero.

Figure 22 : Équation de recherche Pubmed par combinaison logique de termes MeSH



4. Évaluation du risque de biais

L'évaluation du risque de biais des articles a été réalisée grâce à l'échelle de Newcastle-Ottawa pour études cas-témoins (178,179). Celle-ci propose de décomposer un score total sur neuf en trois axes principaux. Chaque item a été adapté pour être axé autant que possible sur le risque de biais liés à notre sujet :

- Sélection des cas et des témoins (/4) :
 - Définition des cas (/1) : 1 point si définition des cas compatible avec l'identification d'un ERG

- Définition des témoins (/1) : 1 point si présence d'un dépistage négatif dans le cas de colonisations à ERG chez les cas ; 1 point si présence d'un prélèvement clinique positif à ESG dans le cas d'infections chez les cas
- Sélection des cas (/1) : 1 point si sélection d'au moins 90 % des cas ; 1 point si sélection aléatoire
- Sélection des témoins (/1) : 1 point si issus de la même population que les cas ou si des efforts jugés suffisants ont été faits dans ce sens
- Comparabilité des deux groupes (/2) : 1 point pour la présence d'un tableau comparatif des groupes et 1 point pour la réalisation d'une analyse multivariée et/ou d'un appariement des cas et des témoins sur des variables pertinentes.
- Exposition (/3) :
 - Définition de l'exposition (/1) : 1 point si définition de la période considérée pour l'exposition ; 1 point si quantification en termes de doses d'antibiotiques
 - Même définition de l'exposition (/1) : 1 point si la définition de l'exposition est la même pour les cas et les témoins
 - Taux de non-réponse (/1) : 1 point si les données manquantes sont rapportées et n'excèdent pas 10 %

5. Extraction des données

Les données extraites ont été enregistrées dans un tableau excel. Les généralités et les scores de risque de biais ont été extraits sur tous les articles soumis à l'évaluation, tandis que les autres données n'ont été extraites que sur les articles inclus :

- Généralités : titre, premier auteur, journal de publication, année de publication, pays d'étude, population d'étude, ville d'étude, dates de début et de fin de la période

d'étude, effectifs, types de cas

- Scores de Newcastle-Ottawa : scores pour chaque item et commentaires
- Population (pour les cas et pour les témoins séparément pour chaque variable) : paramètres de distribution de l'âge, de la durée de séjour, du score APACHE II, du score de Charlson ; fréquence des antécédents les plus souvent rapportés
- Effet des antibiotiques :
 - Critères binaires : Effectifs permettant le calcul de l'OR et de son intervalle de confiance à 95 %
 - Critères continus : Paramètres de distribution des variables quantitatives d'exposition

6. Analyse statistique

Les OR ont été recalculés grâce aux effectifs extraits, et leurs intervalles de confiance à 95 % ont été calculés par la méthode de Woolf (avec a, b, c, d les effectifs du tableau de contingence) :

$$\sigma(\ln(OR)) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Les graphiques ont été réalisés grâce à R v.4.2.0 et au package « ggplot2 ». Lorsque la moyenne et l'écart-type n'étaient pas fournis pour une variable, mais que les quartiles avaient pu être extraits, ils étaient estimés par l'utilisation de la méthode de Box-Cox implémentée dans le package « estmeansd ».

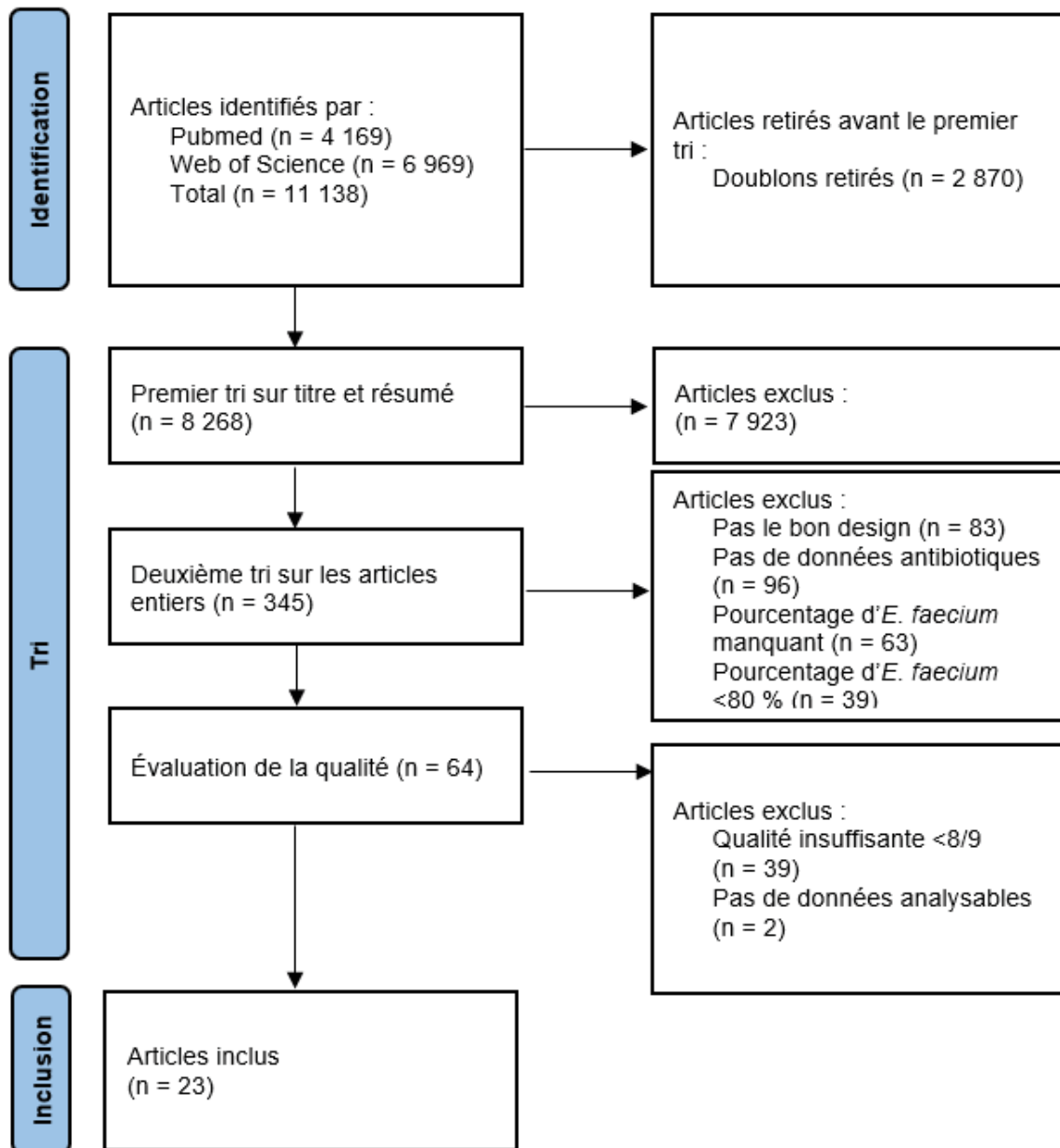
III. RÉSULTATS

1. Sélection des articles

La recherche d'articles sur *Pubmed* a identifié 4 169 articles et celle sur *Web of Science* 6 969 articles (Figure 23). Sur un total de 11 138 articles, 2 870 étaient des doublons. Après retrait, le total d'articles identifiés était de 8 268 articles. Ils ont ensuite été soumis à un premier tri sur titre et résumé pour exclure 7 923 articles. Les deux raisons principales à ce stade étant des articles s'intéressant à d'autres BMR ou évaluant d'autres aspects concernant les ERG. Ils étaient exclus si le résumé ne laissait aucun doute sur la nécessité de les exclure. Dans le cas contraire ils étaient inclus pour être évalués en intégralité à l'étape suivante.

Le deuxième tri a porté sur les 345 articles issus de ce premier tri. Il consistait à consulter les articles en intégralité pour chercher des critères d'exclusion. La première raison d'exclusion, pour 96 articles, était l'absence de données exploitables concernant les antibiotiques. La deuxième raison d'exclusion, pour 83 articles, était de ne pas présenter le bon type de design de l'étude, ne pouvant conduire à des analyses de facteurs de risque. Pour 63 articles, le pourcentage d'*E. faecium* n'était pas présenté, et pour 39 articles il était inférieur à 80 %. Au final, 64 articles ont été inclus pour l'évaluation de la qualité.

Figure 23 : Diagramme de flux



2. Évaluation de la qualité

Au terme de l'évaluation de la qualité sur les 64 articles, 9 (14 %) présentaient un score total de 9/9, et 16 (25 %) un score total de 8/9 (Figure 24). Un score total de 7/9 était le plus fréquent avec 21 articles (33 %). Enfin, 18 articles (28 %) avaient un score total entre 3 et

6/9. Les items les plus inconstamment reportés concernaient la définition de l'exposition et les taux de non-réponse (Tableau 2). Ainsi seuls 55 % des articles définissent l'exposition et 42 % des articles appliquent la même définition de l'exposition pour les cas et les témoins. Le plus souvent cette différence venait du fait que l'exposition était recherchée jusqu'à positif chez les cas et durant tout le séjour chez les témoins.

Sur les 25 articles inclus, 2 ont été exclus car ils ne présentaient aucune donnée analysable par rapport aux autres données extraites. Sur ces 23 articles, 14 avaient un score total de 8/9. Parmi ces derniers, 7 ont perdu un point par rapport au taux de non-réponse, 5 par rapport à une différence de définition de l'exposition entre les groupes, et 2 par rapport à la définition des témoins.

Figure 24 : Répartition du score total de qualité de l'échelle de Newcastle-Ottawa

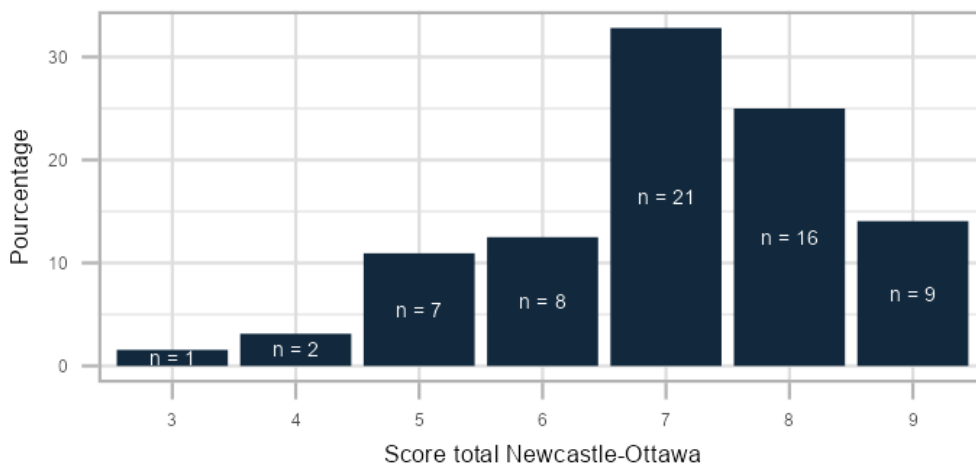


Tableau 2 : Résultats de l'échelle de Newcastle-Ottawa par item

Variable	Points	Total		23 articles inclus	
		Effectif	%	Effectif	%
Définition des cas	1	58	91	23	100
Définition des témoins	1	58	91	21	91
Sélection des cas	1	62	97	23	100
Sélection des témoins	1	63	98	23	100
Comparabilité des groupes	1	14	22	0	0
	2	43	67	23	100
Définition de l'exposition	1	35	55	23	100
Même définition pour les 2 groupes	1	27	42	18	78
Taux de non-réponse	1	47	73	16	70

3. Description des études incluses

a) Caractéristiques générales

Les 23 études incluses (104,180–201) ont été publiées de 1995 à 2021 (Tableau 3). La majorité des études, 17, ont étudié la colonisation en comparant des cas positifs à des témoins négatifs. Les infections à ERG sont l'objet de 5 autres études, avec deux types de groupes témoins. Pour 3 articles les témoins sont des patients infectés à ESG, et pour 2 autres ce sont d'autres patients du service n'ayant pas été infectés à ERG. Enfin une étude compare parmi des patients porteurs ceux qui restent positifs avec ceux qui deviennent négatifs.

Concernant la population étudiée, 8 études (35 %) portaient sur tous les patients hospitalisés, 8 (35 %) sur des patients de réanimation adulte (chirurgicale, médicale ou spécialisée), 3 (13 %) sur des patients d'onco-hématologie, 2 (9 %) sur des patients de néphrologie et 2 (9 %) sur des nouveaux-nés de réanimation néonatale.

Tableau 3 : Caractéristiques générales des études incluses

Auteur	Année	Population	Contexte	Type de cas	Effectifs		Durée d'étude	Durée d'exposition	Échelle de Newcastle-Ottawa		
					Cas	Témoins			Sélection	Comparabilité	Exposition
Shay	1995	Hôpital	Rétrospective	Infection	46	46	130	Séjour			
Garbutt	1999	Hôpital	Prévalence	Colonisation	41	174	4	Séjour			
Loeb	1999	Hôpital	Épidémie	Colonisation	20	60	9	90			
Ostrowsky	1999	Réanimation	Prospective	Colonisation	35	255	22	30			
Tokars	1999	Hôpital	Prévalence	Colonisation	42	105	7	120			
Timmers	2002	Onco-hématologie	Épidémie	Colonisation	24	49	48	Séjour			
Martinez	2003	Réanimation	Rétrospective	Colonisation	30	60	38	Séjour			
Lesens	2006	Hôpital	Épidémie	Colonisation	16	48	30	90			
Worth	2007	Onco-hématologie	Épidémie	Infection	14	45	100	30			
D'Agata	2008	Néphrologie	Prospective	Colonisation	6	26	13	Séjour			
Sakka	2008	Hôpital	Épidémie	Colonisation	53	106	6	180			
Song	2009	Réanimation	Prospective	Colonisation	34	34	44	90			
Yoon 1	2011	Réanimation	Rétrospective	Colonisation	58	36	152	15			
Pan	2012	Réanimation	Rétrospective	Colonisation	46	184	52	15			
Yoon 2	2012	Réanimation	Rétrospective	Colonisation	115	230	130	90			
Iosifidis	2013	Néonatalogie	Épidémie	Colonisation	33	33	30	Séjour			
Alatorre	2016	Onco-hématologie	Rétrospective	Infection	23	35	261	90			
Chotiprasitsakul	2016	Réanimation	Épidémie	Colonisation	18	30	4	Séjour			
Yeung	2017	Néphrologie	Épidémie	Colonisation	28	138	52	90			
Gouliouris	2018	Hôpital	Rétrospective	Infection	235	235	365	30			
Andersson	2019	Néonatalogie	Épidémie	Colonisation	14	77	23	Séjour			
Hughes	2021	Réanimation	Épidémie	Colonisation	52	104	43	Séjour			
Lopez	2021	Hôpital	Rétrospective	Infection	107	85	543	90			

Les observations se sont déroulées dans différents contextes. Pour 10 articles (43 %) il y a un contexte épidémique au premier plan. Dans ce cas nous pouvons observer que les durées de l'étude sont pour la plupart de un mois à un an, et l'analyse des facteurs de risque vise alors aussi à apporter un éclairage à la résolution locale de l'épidémie. Les nombres de cas vont alors de 14 à 53. Pour 8 articles (35 %) le contexte est celui d'une analyse rétrospective de données préalablement collectées, avec des durées d'études très variables, de moins d'un an à plus de dix ans. C'est dans cette catégorie que nous retrouvons la majorité des études sur les cas d'infections. L'incidence étant rare, l'analyse des facteurs de risque nécessite de longues durées d'étude. Les nombres de cas vont alors de 23 à 235. Pour 3 articles (13 %) le design est prospectif, ce qui suppose de mettre en place une logistique en amont pour étudier les facteurs de risque. Enfin pour 2 articles (9 %), l'analyse cas-témoin est réalisée dans le cadre d'une étude de prévalence. En ce qui concerne les durées d'exposition aux antibiotiques considérées, elles étaient évaluées durant le séjour pour 9 études (39 %), sur 2 semaines pour 2 études (9 %), sur un mois pour 3 études (13 %), sur 3 mois pour 7 études (30 %), sur 4 mois pour 1 étude (4 %) et sur 6 mois pour 1 étude (4 %).

L'analyse de ces premières variables montre donc déjà une hétérogénéité importante et multidimensionnelle entre les études. En tenant compte des antibiotiques différents évalués dans chaque étude, les analyses en sous-groupes pour explorer cette hétérogénéité risquent de conduire à des effectifs trop faibles, et à des résultats trop dépendants de certaines études.

b) Caractéristiques de la population

Sur les 21 études se déroulant hors de néonatalogie, 17 fournissent des données sur l'âge. Il est de 52 ans en moyenne chez les cas comme chez les témoins avec une variance

importante. Les graphiques sur la répartition de l'âge et de sa différence sont disponibles en Annexe 2 et Annexe 3. Les durées de séjour moyennes des patients et leurs écart-types sont rapportés dans 11 études. Cette différence tend vers une durée de séjour plus longue chez les cas, de quelques jours à 2 semaines en moyenne. La figure disponible en Annexe 4 montre la répartition de la différence des durées assorties de son intervalle de confiance.

Un certain nombre d'articles fournissent des données sur les antécédents et comorbidités de leurs patients (Figure 25, Figure 26). Il est important avant de commenter ces résultats de considérer les faibles effectifs disponibles (Tableau 4). Pour les antécédents d'hospitalisation conventionnelle ou en réanimation, les durées considérées sont les mêmes que celles pour l'exposition aux antibiotiques, et donc largement variables. De même, l'antécédent de cancer semble inclure hémopathies malignes dans certaines études, et d'autres légères variations de définition (ou non définition) peuvent survenir. Nous pouvons déjà voir que les antécédents de cancer, d'insuffisance rénale et de diabète sont les plus fréquemment rapportés. Les antécédents d'hospitalisations sont en revanche peu rapportés étant donné l'impact déterminant de ce facteur sur l'exposition du patient aux ERG. Les antécédents observés sont tous plus fréquents chez les cas que chez les témoins dans les études où ils sont rapportés, sauf l'antécédent de cancer. Cette différence est particulièrement marquée pour les antécédents d'hospitalisation, la neutrophilie et la dialyse.

Tableau 4: Nombre d'études fournissant des données par antécédent

Antécédent	Effectif
Hospitalisation	7
Réanimation	6
Neutrophilie	6
Cancer	10
Cancer hémato	5
Insuffisance rénale	10
Diabète	10
Hépatique	7
Gastro-intestinal	3
BPCO	5
Immunosuppression	5
Dialyse	4

Tableau 5: Nombre d'études fournissant des données par antibiotique

Familles d'antibiotiques	Effectif
Antibiotiques	8
Vancomycine	17
céphalosporines	6
C3G	8
Pénicillines	4
Inhibiteurs de bêta-lactamase	5
Pipéracilline-Tazobactam	7
Carbapénèmes	9
Aminosides	9
Fluoroquinolones	12
Métronidazole	12
Clindamycine	6

Figure 25 : Fréquence de différents antécédents chez les cas et les témoins

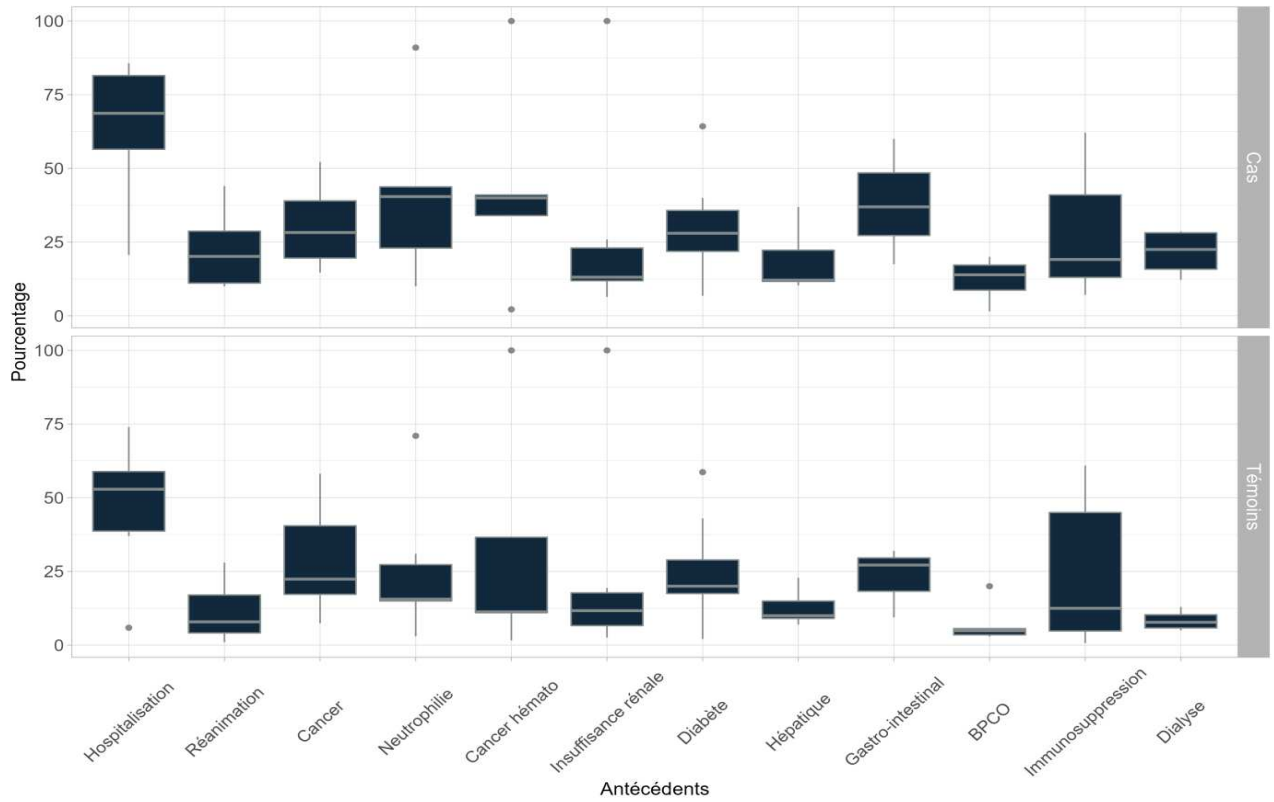
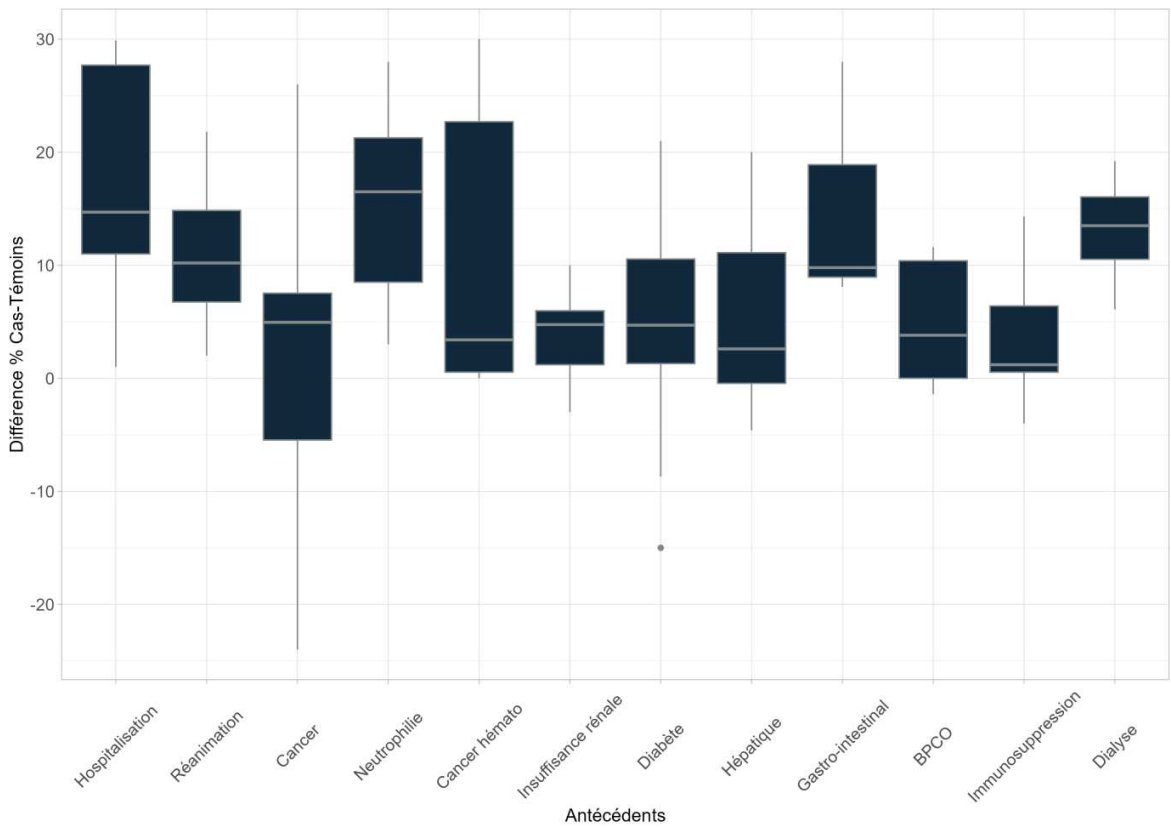


Figure 26 : Différence de pourcentage de différents antécédents (Cas - Témoins)



4. Données antibiotiques

- *Généralités*

Le Tableau 5 présente les résultats disponibles par molécule ou famille d'antibiotiques.

La Figure 27 présente la fréquence d'exposition aux différentes familles d'antibiotiques chez les cas et les témoins, et la Figure 28 présente la différence entre ces pourcentages. Nous pouvons voir que, comme pour les antécédents, les cas ont en moyenne des fréquences d'exposition plus élevées aux antibiotiques. C'est particulièrement le cas pour l'exposition tous antibiotiques confondus (88,6 % vs 53,9 %), pour la vancomycine (42,6 % vs 17,1 %) et pour les C3G (51,2 % vs 30,5 %).

Figure 27 : Fréquence d'exposition à différents antibiotiques chez les cas et les témoins

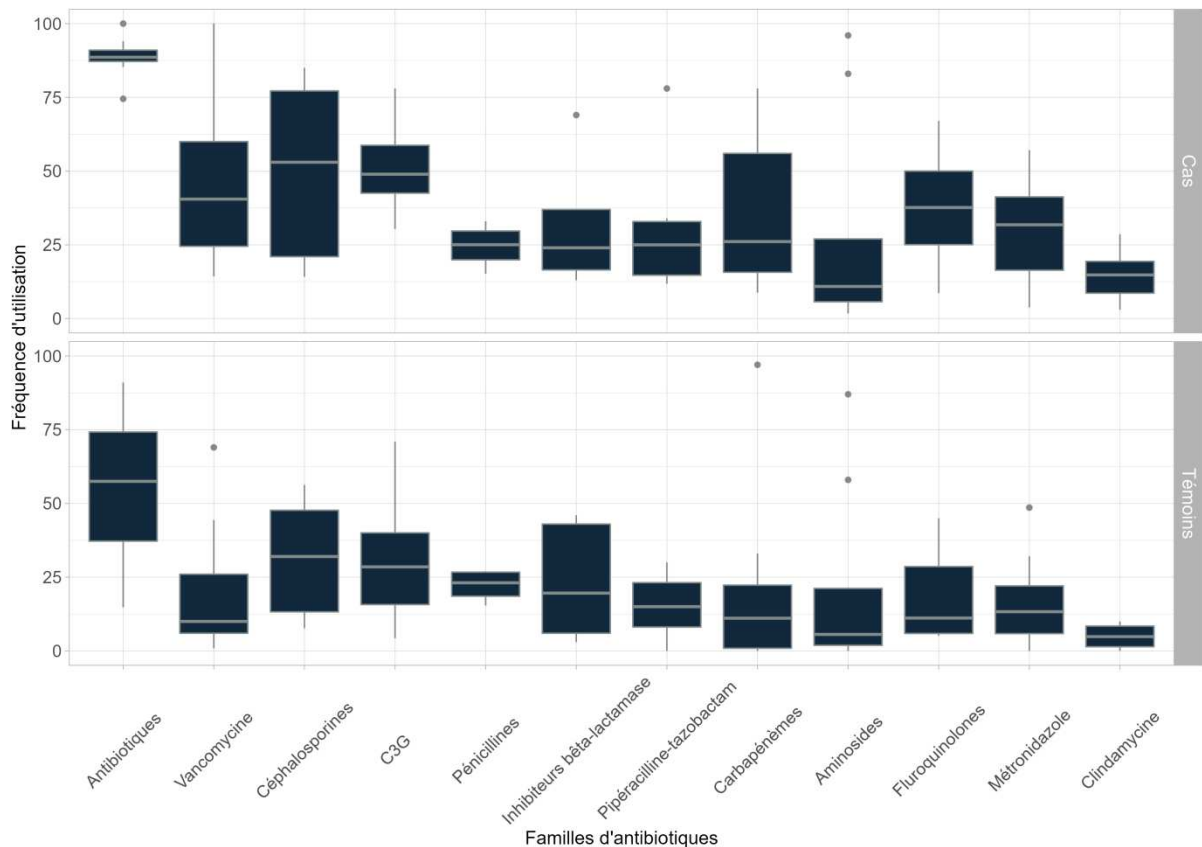
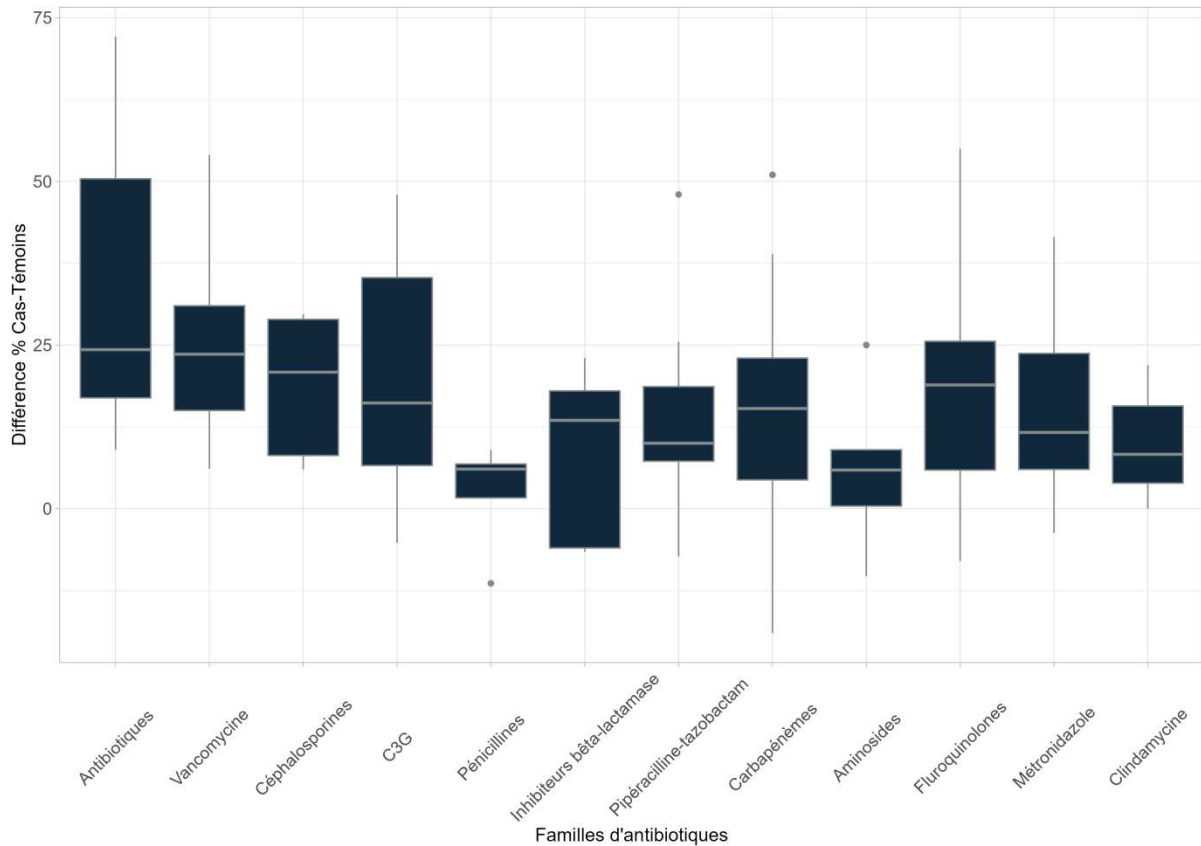


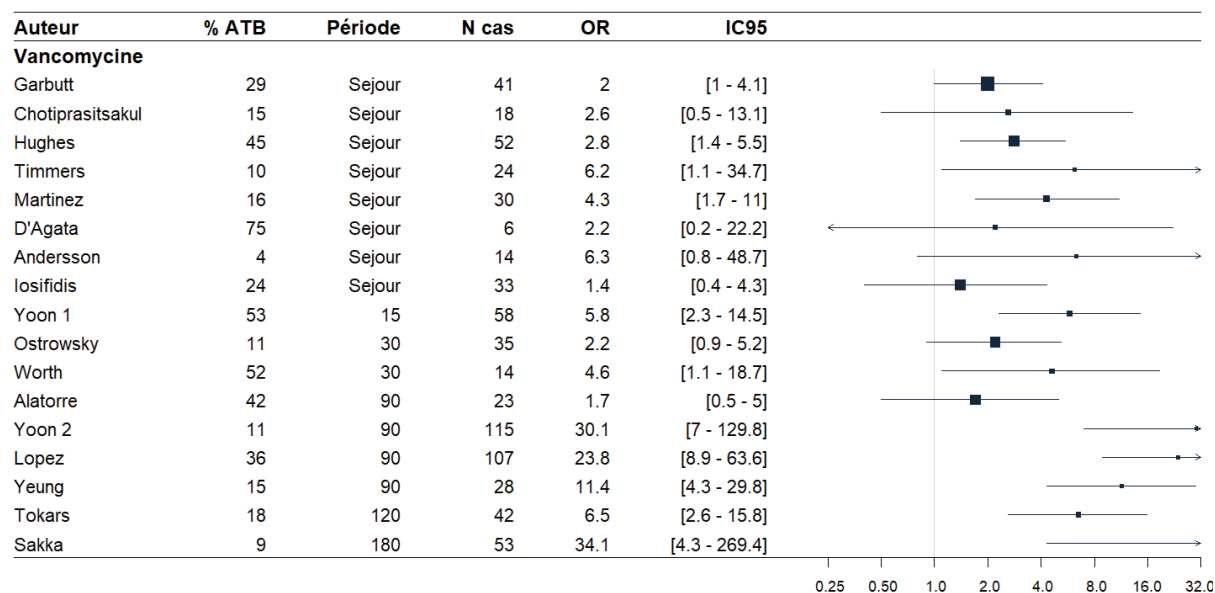
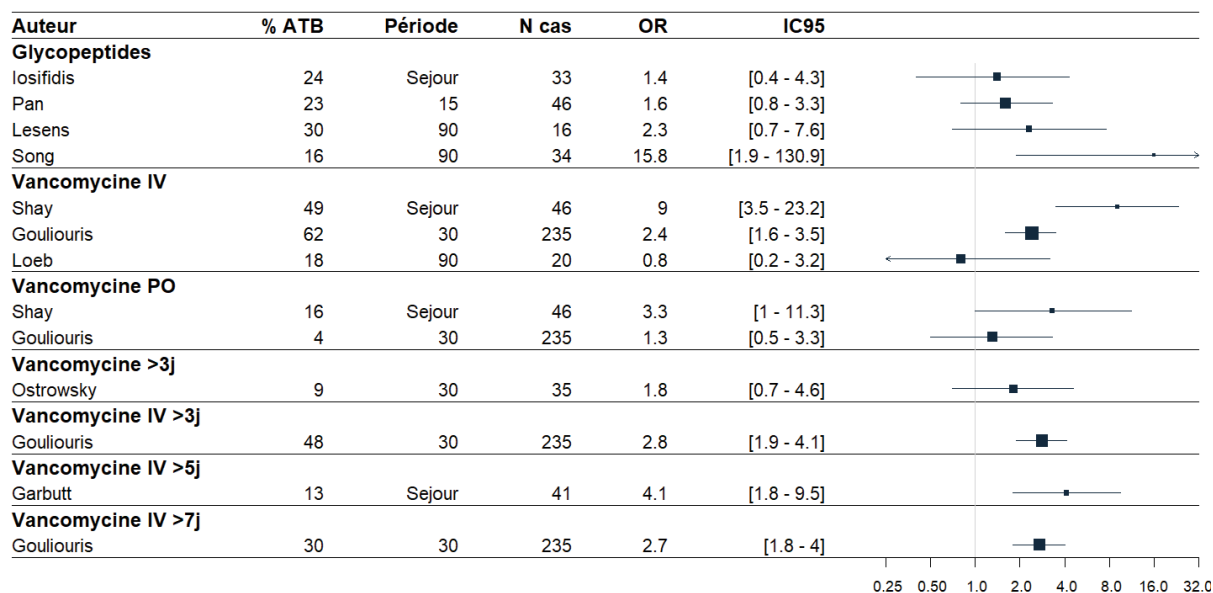
Figure 28 : Différence de pourcentage de la fréquence d'exposition à différents antibiotiques (Cas - Témoins)



- *Glycopeptides*

La principale donnée évaluable pour les glycopeptides était la prescription de vancomycine avec 17 études, ce qui en fait le critère le mieux renseigné. La fréquence d'exposition va de 4 à 75 % et l'odds-ratio brut est toujours supérieur à 1 (Figure 30). L'OR est significativement supérieur à 1 pour 11 études. Graphiquement, nous pouvons voir une hétérogénéité avec treize OR entre 1 et 10 et quatre au-delà de 10.

Les autres définitions de glycopeptides considérées sont présentées sur la Figure 29. Elle comporte quatre études pour les glycopeptides, trois pour la vancomycine intraveineuse (IV), deux pour la vancomycine per os (PO) et d'autres définitions ne comportant qu'une étude. Les résultats sont là aussi globalement en faveur avec pour sept études sur treize un OR significativement supérieur à 1. L'hétérogénéité est toujours importante.

Figure 30 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à la vancomycine**Figure 29 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à divers glycopeptides**

Enfin le dernier critère évaluable était le nombre de jours de thérapie par vancomycine avec trois études (Annexe 5). C'est la seule molécule ou famille d'antibiotiques pour laquelle des données d'exposition quantitatives suffisantes ont été extraites. Néanmoins, là aussi

l'hétérogénéité est importante entre les études avec deux où la durée de traitement est supérieure, chez les cas et une où elle est supérieure chez les témoins.

La deuxième étude de Yoon intègre la vancomycine dans leur modèle de régression logistique. L'OR de la vancomycine passe de 30,1 [7,0 – 129,8] à 6,1 [1,3 – 27,7]. Dans l'étude de Garbutt, un traitement par vancomycine IV d'au moins 5 jours passe de 2,4 [1,6 – 3,5] à 4,1 [1,5 – 10,7]. L'OR multivarié pour un antécédent d'infection à *Clostridium difficile* est de 15,2, lequel peut être lié à une prescription de vancomycine PO. Dans l'étude de Shay, l'OR associé à la vancomycine IV passe de 9,0 [3,5 – 23,2] en univarié à 11,0 [5,5 – 21,0]. Dans l'étude de Hughes, l'OR associé à la vancomycine passe de 2,5 [1,3 – 4,8] en univarié à 2,1 [0,9 – 4,7] en multivarié. Dans l'étude de Lopez, cet OR passe de 23,8 [8,9 – 63,6] en univarié à 7,6 [0,2 – 259]. Dans l'étude de Yeung, l'OR associé à la vancomycine passe de 11,4 [4,3 - 29,8] en univarié à 130 [5 – 3 176] en multivarié. Dans la première étude de Yoon, l'OR associé à la vancomycine passe de 5,8 [2,3 - 14,5] en univarié à 4,0 [1,3 – 12,8] en multivarié. Dans l'étude de Martinez, l'OR associé à la vancomycine passe de 4,7 [3,3 – 11,0] en univarié à 6,3 [1,2 – 34,0] en multivarié. Dans l'étude d'Ostrowsky, l'OR associé à la vancomycine passe de 2,2 à 1,2 (non significatif) en multivarié après ajustement sur la durée de séjour.

- *Pénicillines*

Pour les pénicillines, la principale spécialité investiguée était la pipéracilline-tazobactam avec sept études (Figure 31). Parmi celles-ci six ont un OR supérieur à 1, dont trois significativement supérieurs, et une a un OR inférieur à 1. Les OR vont de 0,6 à 8,2.

Pour la catégorie des pénicillines seules quatre études sont retrouvées, dont trois présentent un OR autour de 1,5, tandis qu'il est de 0,5 pour la 4^{ème} (Figure 32). Pour les pénicillines d'une durée supérieure à 3 jours, l'ampicilline et les benzylpénicillines les OR

sont supérieurs à 1, tandis qu'il est à nouveau inférieur à 1 pour les pénicillines anti-pseudomonas.

Figure 31 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à la Pipéracilline-tazobactam

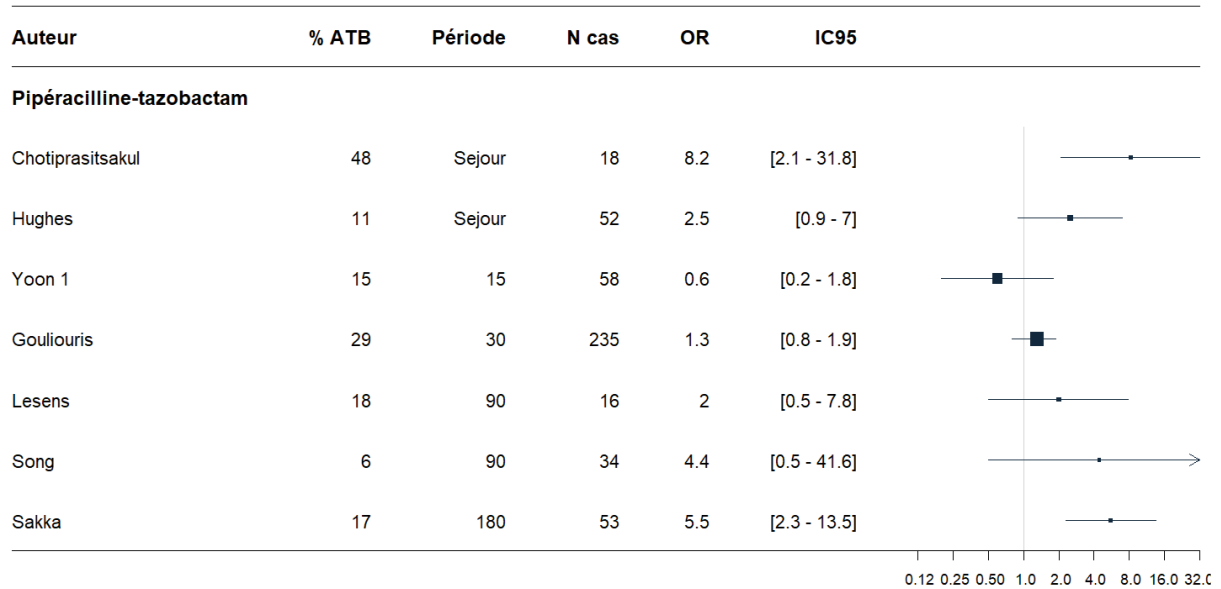
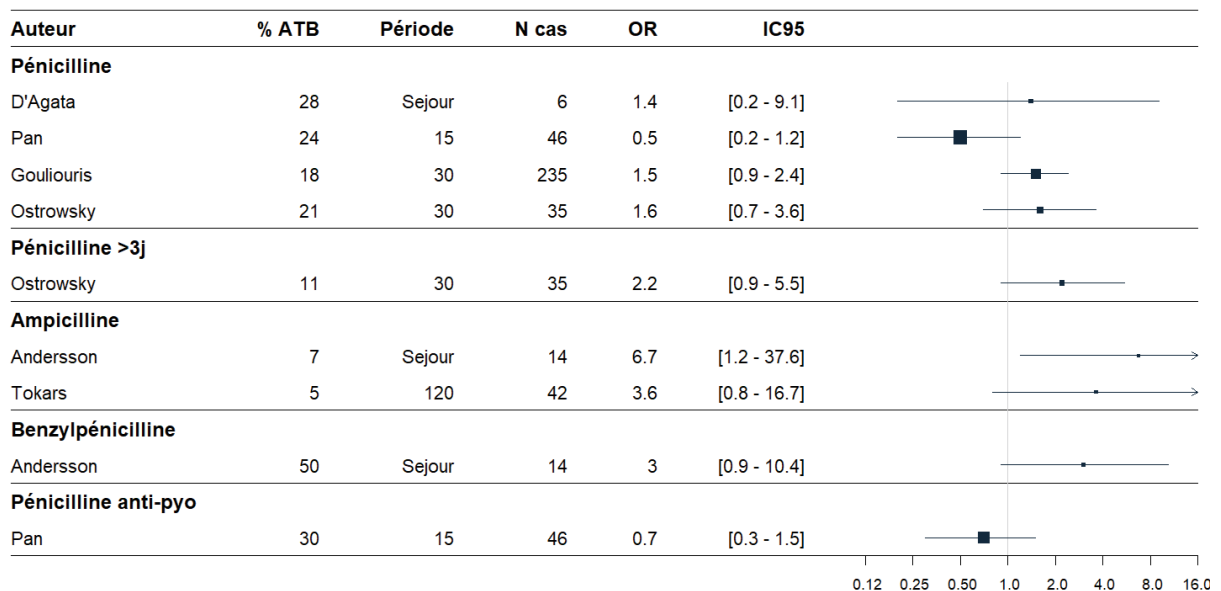


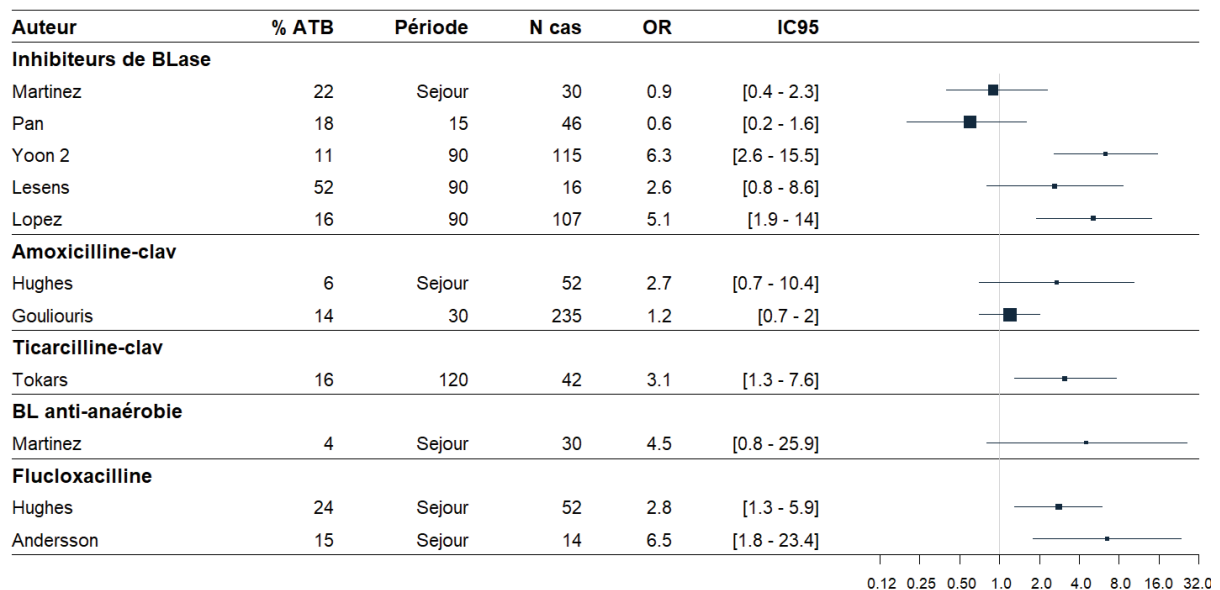
Figure 32 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à divers pénicillines 1/2



Pour les inhibiteurs de bêta-lactamase les résultats de cinq études sont à nouveau hétérogènes avec des OR de 0,6 à 6,3 (Figure 33), mais deux significativement supérieurs. Les OR des deux études évaluant la flucloxacilline et de celle évaluant la ticarcilline-acide clavulanique sont aussi significativement supérieurs. Les deux OR de l'amoxicilline-acide clavulanique sont supérieurs à 1 sans être significatifs. Enfin un OR pour les bêta-lactamines anti-anaérobies est également retrouvé supérieur à 1 sans significativité.

Dans l'étude de Hughes, l'OR associé à la flucloxacilline passe de 2,8 [1,3 – 5,9] en univarié à 2,0 [0,8 – 5,1] en multivarié.

Figure 33 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à divers pénicillines 2/2

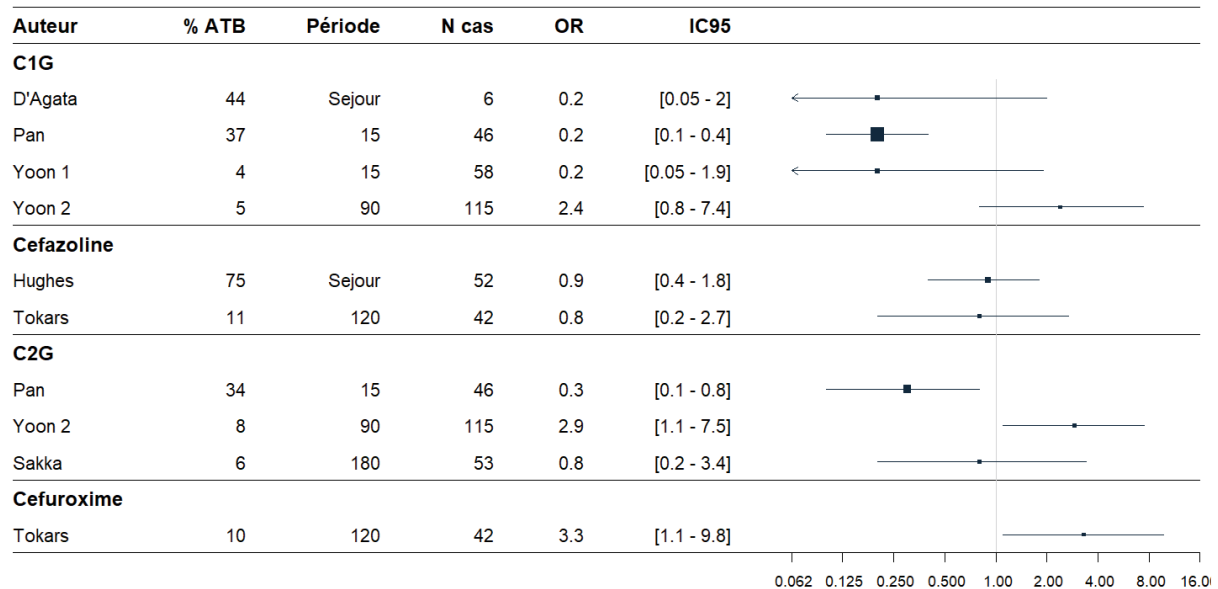


- *Céphalosporines*

Pour les C1G, trois études sur quatre montrent un facteur protecteur dont une de manière statistiquement significative (Figure 34). Deux études évaluent la céfazoline et trouvent aussi un OR inférieur à 1 bien qu'il ne soit pas du même ordre de grandeur que les OR précédents. Pour les C2G, deux études sur trois mesurent un effet protecteur avec beaucoup d'hétérogénéité. Le cefuroxime est identifié comme un facteur de risque

statistiquement significatif par une étude.

Figure 34 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à divers céphalosporines 1/3



Les C3G sont évaluées par 8 études, avec une hétérogénéité très importante et des OR de 1,2 à 18,0 (Figure 35). L'effet est statistiquement significatif pour quatre études. La ceftriaxone et le ceftazidime sont chacun évalué par deux études qui retrouvent un OR significativement supérieur à 1. Enfin une étude évalue les C3G anti-pseudomonas incluant le ceftazidime et qui retrouve aussi un effet statistiquement significatif.

Les C4G sont évaluées par trois études dont les OR vont de 1,6 à 6,2 sans être significativement supérieurs à 1 (Figure 36). Le ceftazidime est évalué par une étude qui retrouve un OR à 4,6 significativement supérieur à 1. Le ceftazidime est aussi évalué par une étude avec un OR non significatif à 1,8. Enfin les céphalosporines dans leur ensemble sont étudiées par six études avec des OR de 1,7 à 6,5 dont quatre sont statistiquement significatifs.

Figure 35 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à divers céphalosporines 2/3

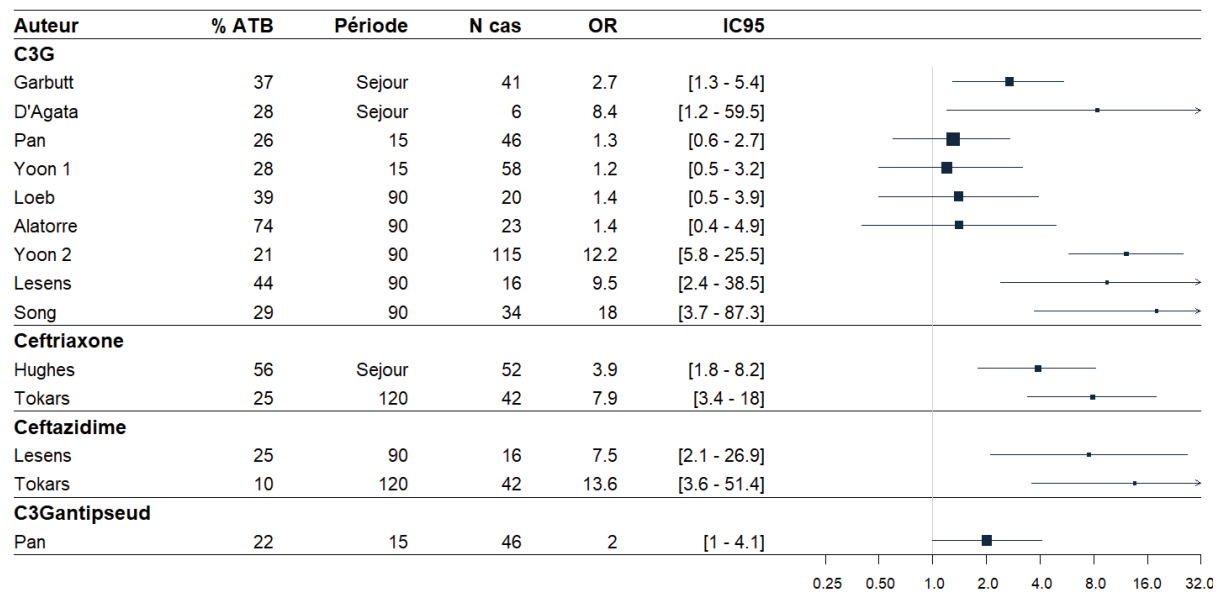
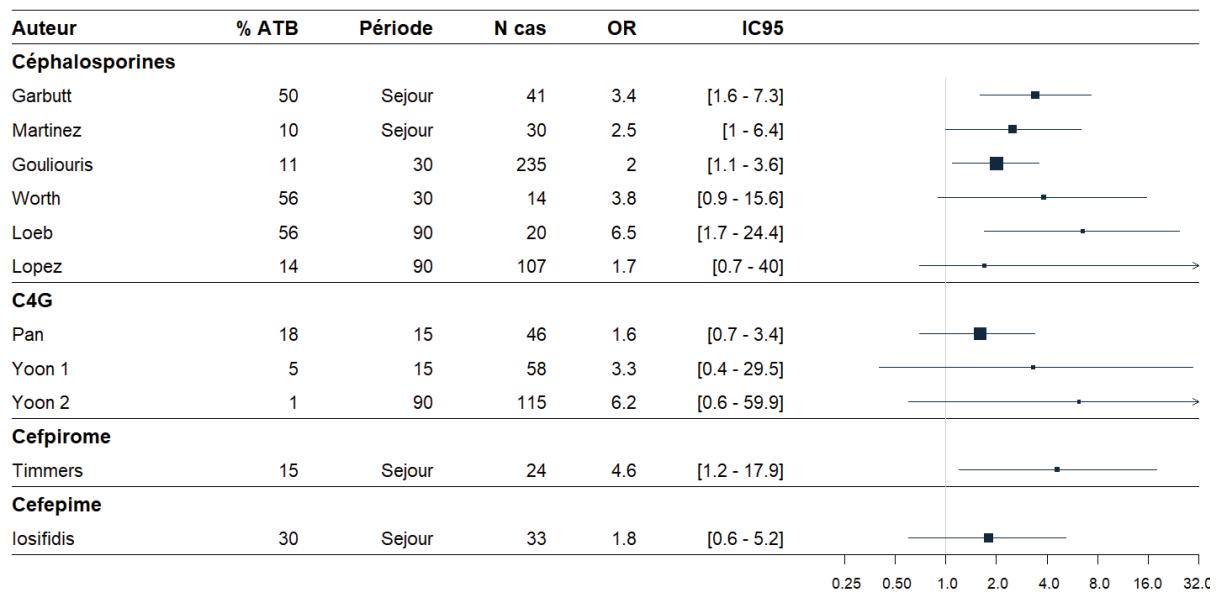


Figure 36 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à divers céphalosporines 3/3

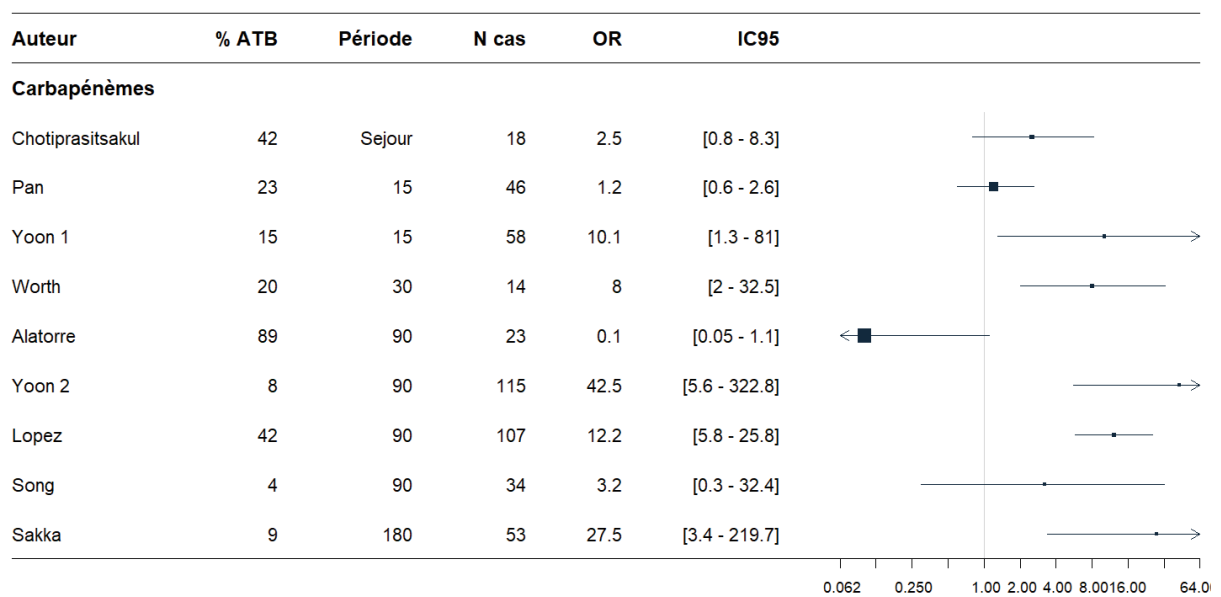


Dans l'étude de Loeb, l'OR associé aux céphalosporines passe de 6,5 [1,7 – 24,4] en univarié à 13,8 [2,5 – 76,3] en multivarié après ajustement sur le service. Dans l'étude de Hughes, l'OR associé à la Ceftriaxone passe de 3,9 [1,8 – 8,2] en univarié à 4,1 [1,3 – 13,5] en multivarié. Dans l'étude de Pan, l'OR associé aux C1G passe de 0,2 [0,1 – 0,4] en univarié à 0,2 [0,1 – 0,5] en multivarié. Dans l'étude de Lesens, l'OR associé aux C3G passe de 9,5 [2,4 – 38,5] en univarié à 22 [3 – 152] en multivarié.

- *Carbapénèmes*

Les carbapénèmes sont évalués par neuf études avec une hétérogénéité importante (Figure 37). Les OR vont ainsi de 0,1 à 42,5, mais seul un est inférieur à 1, et cinq sont significativement supérieurs à 1. L'étude d'Alatorre diffère particulièrement, avec 89 % d'utilisation des carbapénèmes, pour des cas d'infections à entérocoques.

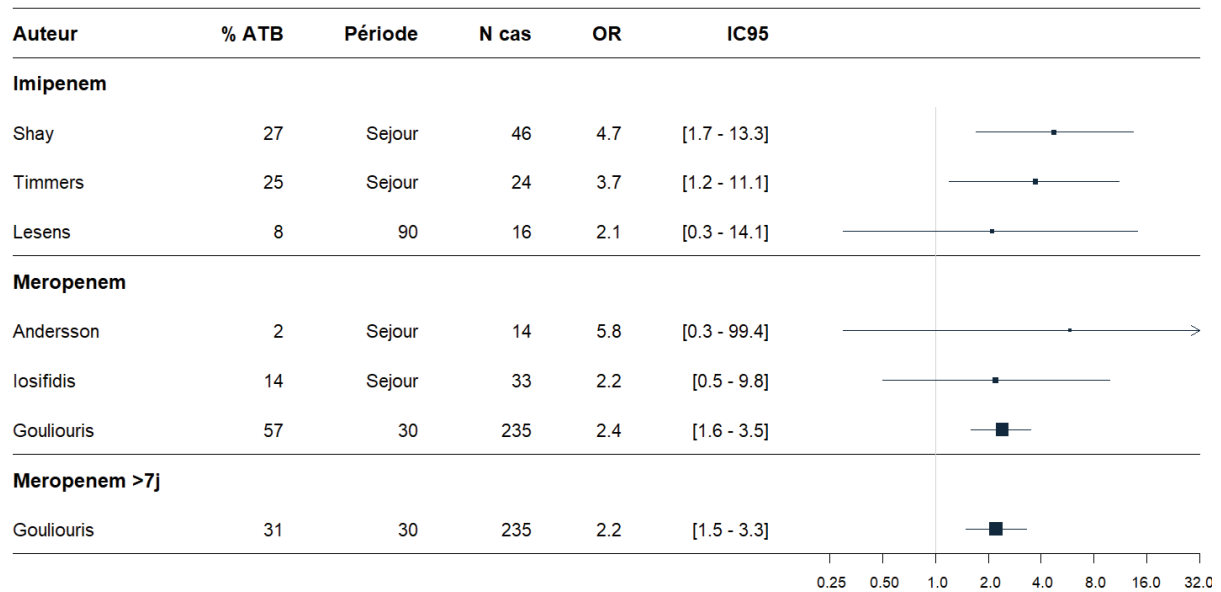
Figure 37 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition aux carbapénèmes



Trois études évaluent l'imipenem-cilastatine avec des OR de 2,1 à 4,7 dont deux significativement supérieurs à 1. Et trois études évaluent également le meropenem avec des OR de 2,2 à 5,8 dont une significativement supérieure à 1. Enfin une étude évalue l'effet de thérapies d'au moins 7 jours de meropenem avec un OR de 2,2 significativement supérieur à 1.

Dans l'étude de Lopez l'OR associé aux carbapénèmes passe de 12,2 [5,8 – 25,8] en univarié à 1,4 [0,1 – 21,2] en multivarié. Dans la première étude de Yoon, cet OR passe de 10,1 [1,3 – 81] en univarié à 5,7 [0,6 – 51.9] en multivarié.

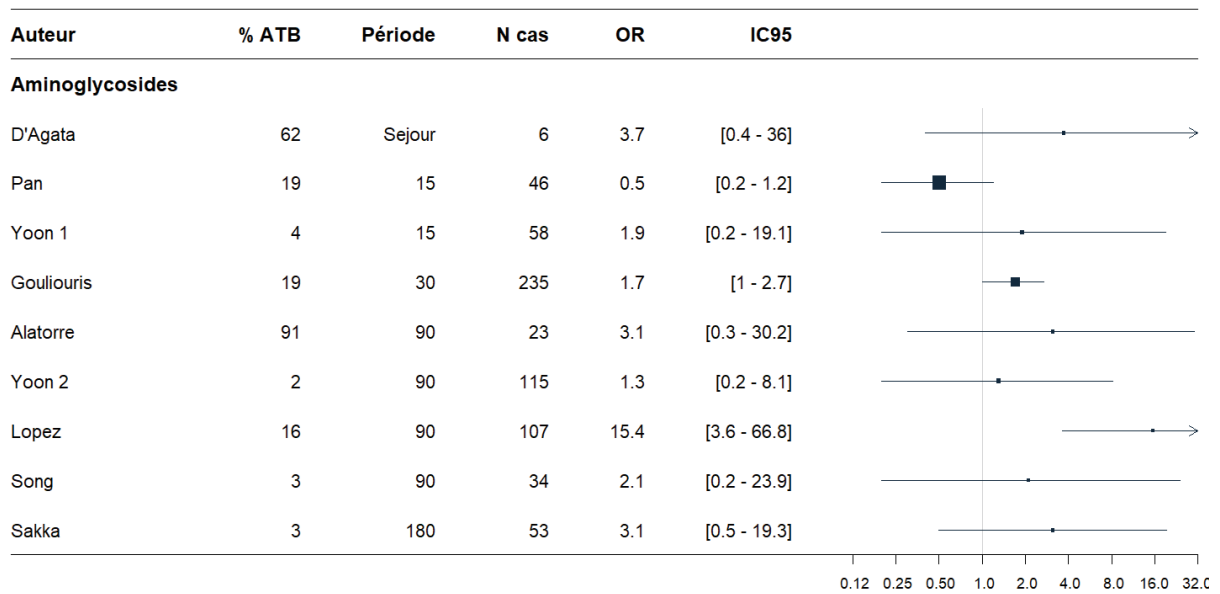
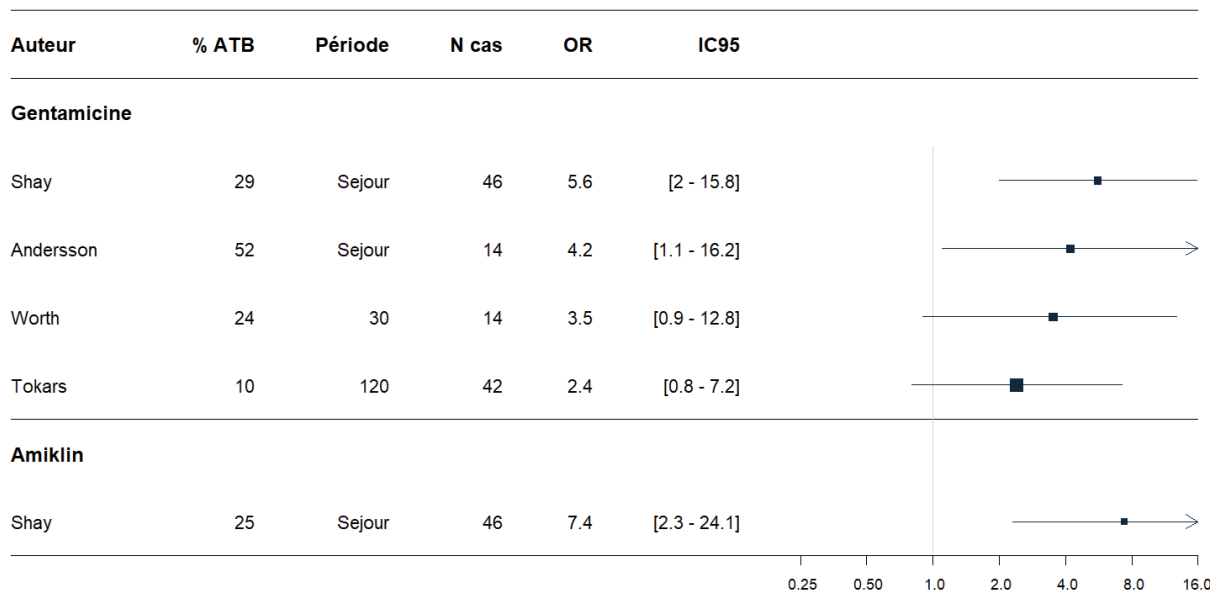
Figure 38 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à divers carbapénèmes



- *Aminoglycosides*

Les aminoglycosides ont été évalués par neuf études avec des OR de 0,5 à 15,4, dont huit supérieurs à 1 mais seulement deux significativement supérieurs à 1 (Figure 39). L'hétérogénéité est moindre pour la gentamicine évaluée par quatre études pour des OR allant de 2,4 à 5,6 dont deux significativement supérieurs à 1 (Figure 40). L'amiklin n'est évalué que par une étude avec un OR statistiquement significatif à 7,4.

Dans l'étude de Lopez, l'OR associé aux aminoglycosides passe de 15,4 [3,6 – 66,8] en univarié à 0,7 [0,1 – 8,7] en multivarié.

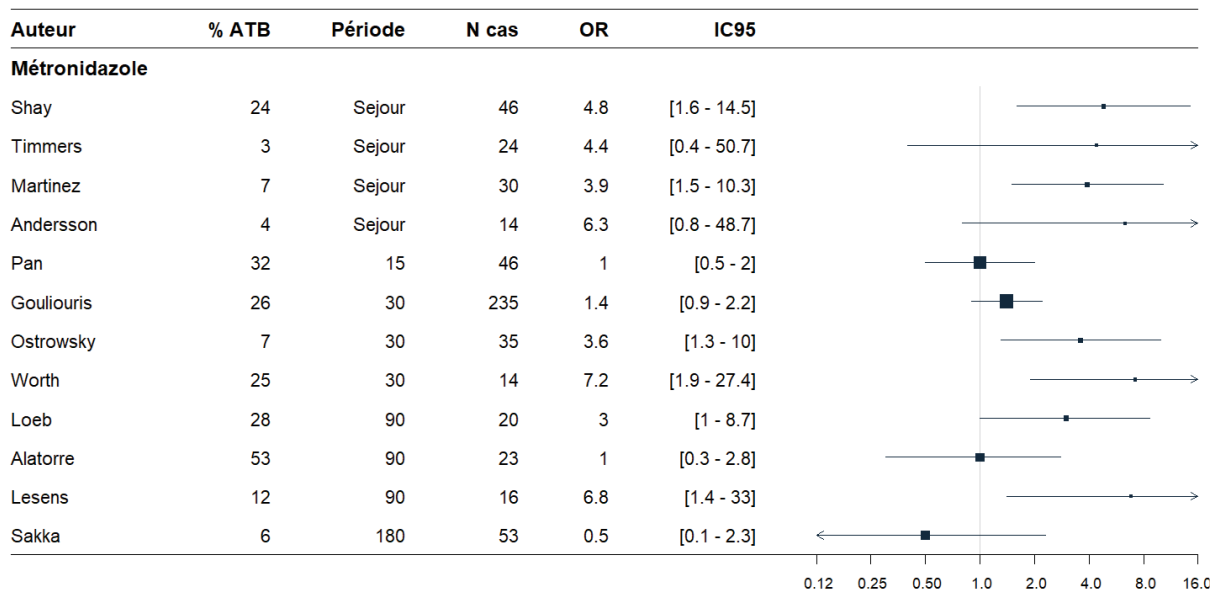
Figure 39 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition aux aminoglycosides**Figure 40 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à divers aminoglycosides**

- *Métronidazole*

Le métronidazole est évalué par douze études avec des OR variant de 0,5 à 7,2, dont dix supérieurs à 1 et six significativement supérieurs à 1 (Figure 41). L'hétérogénéité est importante.

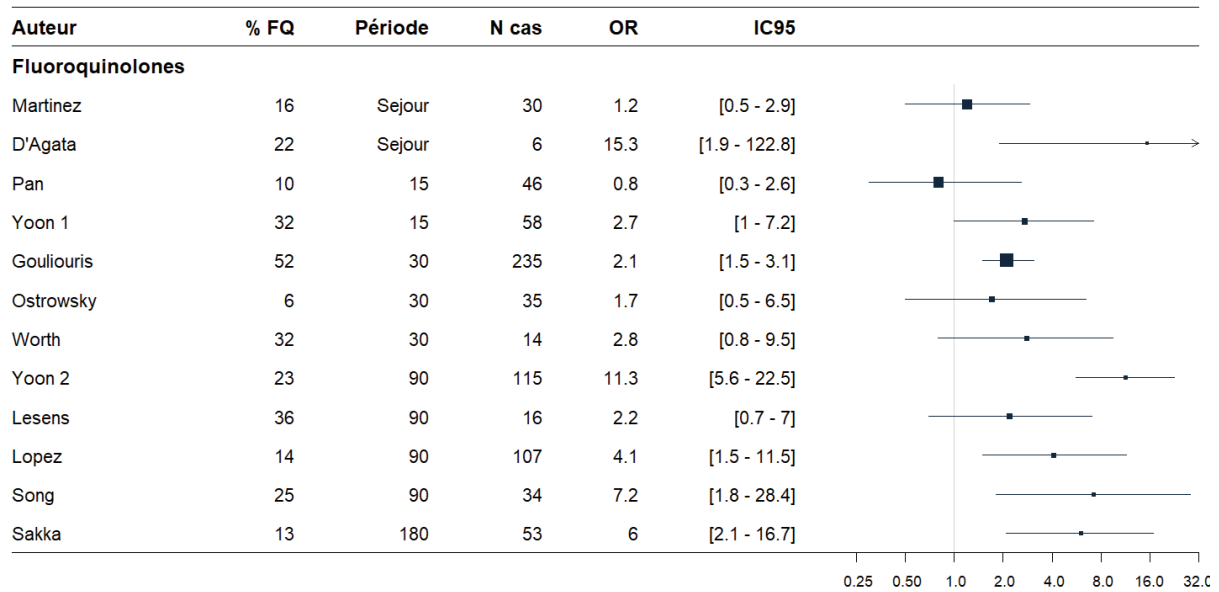
Dans l'étude d'Ostrowsky, l'OR associé au métronidazole passe de 3,6 en univarié à 1,8 (non significatif) en multivarié.

Figure 41 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition au métronidazole

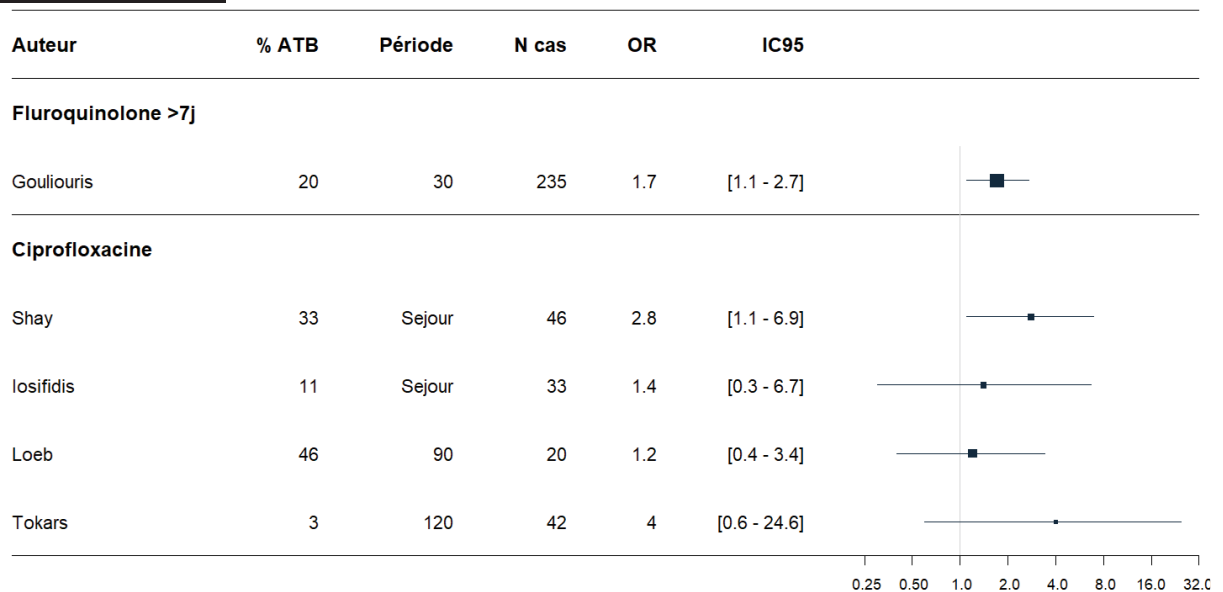


- *Fluoroquinolones*

Les fluoroquinolones sont évaluées par douze études avec une hétérogénéité importante (Figure 42). Les OR vont de 0,8 à 15,3 dont dix supérieurs à 1 et sept sont significativement supérieurs à 1. Une étude a évalué l'effet d'une thérapie par fluoroquinolones d'au moins sept jours avec un OR à 1,7 statistiquement significatif (Figure 43). Enfin la ciprofloxacine est évaluée par quatre études avec des OR de 1,2 à 4,0 dont un statistiquement significatif.

Figure 42 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition aux fluoroquinolones

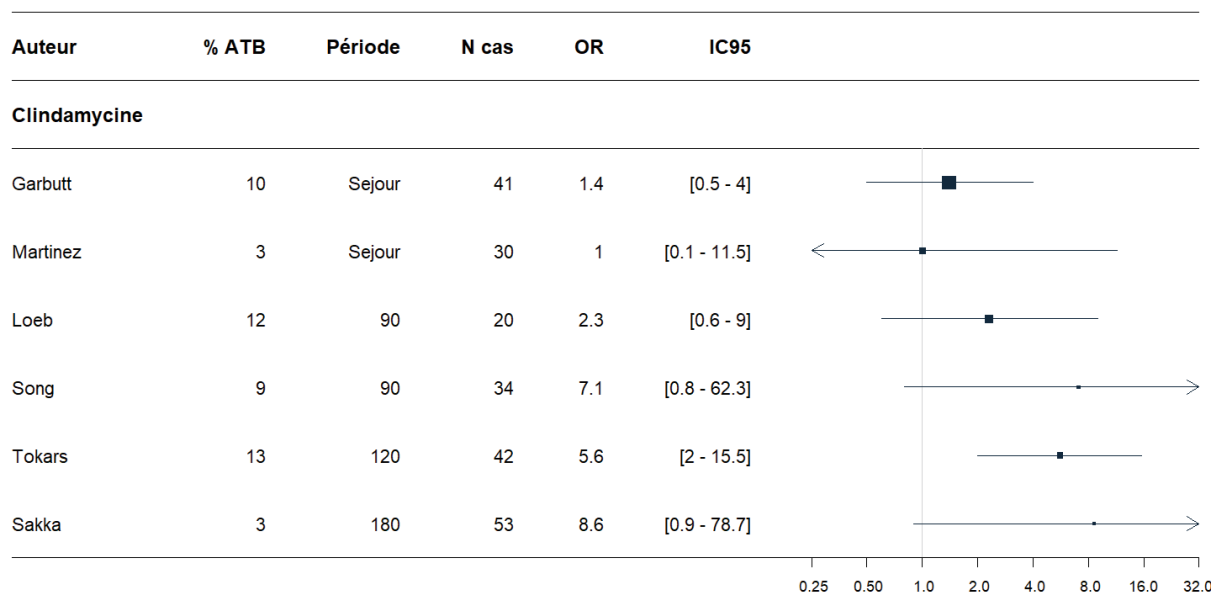
Dans la première étude de Yoon, l'OR associé aux fluoroquinolones passe de 2,7 [1,0 – 7,2] en univarié à 2,6 [0,8 – 8,6] en multivarié. Dans l'étude de Sakka, cet OR passe de 6,0 [2,1 – 16,7] en univarié à 4,1 [1,1 – 15,3] en multivarié. Dans l'étude de Martinez, l'OR associé aux fluoroquinolones passe de 1,2 [0,5 – 2,9] en univarié à 14,8 [1,2 – 180,0] en multivarié.

Figure 43 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à divers fluoroquinolones

- *Clindamycine*

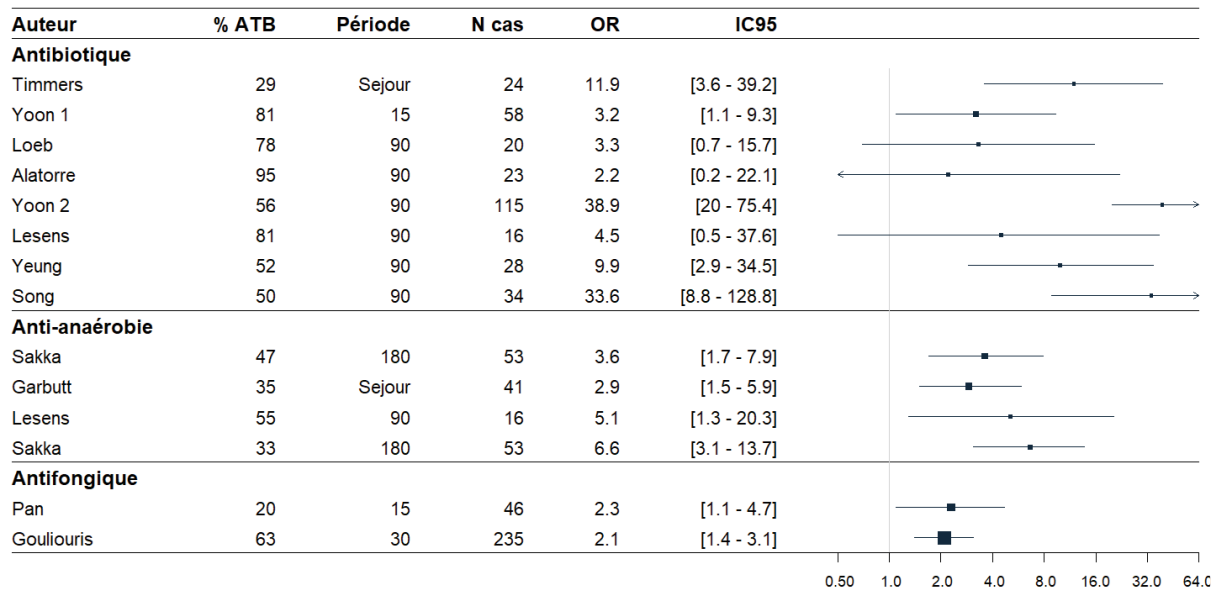
Le clindamycine est évaluée par six études avec des OR allant de 1,0 à 8,6 dont un seul statistiquement significatif (Figure 44).

Figure 44 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à la clindamycine



- *Divers*

L'exposition tous antibiotiques confondus est évaluée par huit études avec beaucoup d'hétérogénéité, pour des OR allant de 2,2 à 38,9, dont cinq sont significativement supérieurs à 1 (Figure 45). Les antibiotiques anti-anaérobie sont étudiés par trois études qui retrouvent des OR entre 2,9 et 6,6 et tous significativement supérieurs à 1. Enfin, des données sur l'exposition aux antifongiques ont été collectées par deux études qui retrouvent des effets significativement supérieurs à 1.

Figure 45 : Forestplot des OR univariés de l'effet de l'exposition à divers antibiotiques

Dans la deuxième étude de Yoon, l'OR associé à l'utilisation d'antibiotiques passe de 38,9 [20,0 – 75,4] en univarié à 31,0 [14,9 – 64,7] en multivarié. Dans l'étude de Timmers, cet OR passe de 11,9 [3,6 – 39,2] en univarié à 13,0 [2,1 – 80,5] en multivarié. Dans l'étude de Song, cet OR passe de 33,6 [8,8 – 128,8] en univarié à 31,9 [2,3 – 436,8] en multivarié. Dans l'étude de Garbutt, la prescription d'antibiotiques ciblant les Gram négatifs est associée à un OR de 3,3 [1,5 – 7,1] en univarié passant à 3,4 [1,2 – 9,9] en multivarié. Dans l'étude de Lesens, l'OR associé aux anti-anaérobies passe de 5,1 [1,3 – 20,3] en univarié à 11 [1,5 – 88] en multivarié. Dans l'étude de Sakka, cet OR passe de 6,6 [3,1 – 13,7] en univarié à 4,8 [1,9 – 12,0] en multivarié.

Le Tableau 6 fournit un résumé des principaux résultats.

Tableau 6 : Résumé des familles d'antibiotiques testées et des résultats

Auteur	Année	Population	Type de cas	Effectifs		Durée d'exposition	Antibiotiques	Vancomycine	Céphalosporines	C3G	Pénicillines	Inhibiteurs de bêta-lactamase	Pipéracilline-Tazobactam	Carbapénèmes	Aminosides	Fluoroquinolones	Métronidazole	Clindamycine
				Cas	Témoins													
Shay	1995	Hôpital	Infection	46	46	Séjour											Sup	
Garbutt	1999	Hôpital	Colonisation	41	174	Séjour		Sup	Sup	Sup								NS
Loeb	1999	Hôpital	Colonisation	20	60	90	NS		Sup	NS							Sup	NS
Ostrowsky	1999	Réanimation	Colonisation	35	255	30		Sup		NS						NS	Sup	
Tokars	1999	Hôpital	Colonisation	42	105	120		NS										Sup
Timmers	2002	Onco-hématologie	Colonisation	24	49	Séjour		Sup										NS
Martinez	2003	Réanimation	Colonisation	30	60	Séjour		Sup	Sup			NS				NS	Sup	NS
Lesens	2006	Hôpital	Colonisation	16	48	90	NS					NS	NS			NS	Sup	
Worth	2007	Onco-hématologie	Infection	14	45	30		Sup	NS				Sup			NS	Sup	
D'Agata	2008	Néphrologie	Colonisation	6	26	Séjour		NS		Sup	NS				NS	Sup		
Sakka	2008	Hôpital	Colonisation	53	106	180	Sup	Sup					Sup	Sup	NS	Sup	NS	NS
Song	2009	Réanimation	Colonisation	34	34	90	Sup			Sup			NS	NS	NS	Sup		NS
Yoon 1	2011	Réanimation	Colonisation	58	36	15	Sup	Sup		NS			NS	Sup	NS	Sup		
Pan	2012	Réanimation	Colonisation	46	184	15				NS	NS	NS		NS	NS	NS	NS	
Yoon 2	2012	Réanimation	Colonisation	115	230	90	Sup	Sup		Sup		Sup		Sup	NS	Sup		
Iosifidis	2013	Néonatalogie	Colonisation	33	33	Séjour		NS										
Alatorre	2016	Onco-hématologie	Infection	23	35	90	NS	NS		NS				NS	NS		NS	
Chotiprasitsakul	2016	Réanimation	Colonisation	18	30	Séjour		NS					Sup	NS				
Yeung	2017	Néphrologie	Colonisation	28	138	90	Sup	Sup										
Gouliouris	2018	Hôpital	Infection	235	235	30			Sup		NS		NS		Sup	Sup	NS	
Andersson	2019	Néonatalogie	Colonisation	14	77	Séjour		NS									NS	
Hughes	2021	Réanimation	Colonisation	52	104	Séjour		Sup					NS					
Lopez	2021	Hôpital	Infection	107	85	90		Sup	NS			Sup		Sup	Sup	Sup		

IV. DISCUSSION

Les différents résultats présentés dans ce travail confirment l'association statistique retrouvée entre l'exposition à différentes familles d'antibiotiques, et le fait d'avoir un prélèvement clinique ou de dépistage positif à ERG. Cette association est visible pour la vancomycine, les pénicillines, les C3G, les C4G, les carbapénèmes, les aminosides, le métronidazole, les fluoroquinolones et la clindamycine. Les C1G semblent associées à un effet protecteur et l'effet est indéterminé pour les C2G. Le sens de cette association est relativement constant à travers différentes circonstances expérimentales et différentes familles d'antibiotiques. En revanche une estimation plus précise de l'effet de chacun de ces antibiotiques reste difficile. L'hétérogénéité, variable mais visible pour toutes les catégories, était attendue en accord avec le caractère naturellement plus sujet aux biais des études observationnelles. Ceci nous interdit d'établir une causalité pour les associations observées sur cette seule base, mais elle peut être suspectée en tenant compte de l'ensemble des connaissances microbiologiques et épidémiologiques rappelées en introduction.

En allant un peu plus loin dans l'interprétation nous pouvons formuler différentes hypothèses. D'abord il nous faut discuter le fait que très peu d'OR sont inférieurs à 1. Comme nous l'avons vu, ceci peut être lié à des phénomènes de confusion par certaines variables comme la durée de séjour. Ceci peut aussi être lié à des corrélations entre traitements antibiotiques qui ne sont pas prescrits indépendamment. Une autre hypothèse s'appuierait simplement sur les connaissances biologiques et épidémiologiques rappelées en introduction pour estimer que, les EFRG ayant émergé dans un contexte de prescription fréquente de ces différentes familles à l'hôpital, il est probable que peu de ces familles exercent une pression de sélection négative forte sur eux. Les résultats obtenus pour les C1G

et les C2G sont à ce titre rassurants quant à notre capacité à mettre en évidence des effets différents. Le deuxième point important concerne la structure de l'hétérogénéité. Nous avons en effet souligné qu'elle était visible dans tous les résultats. Néanmoins elle ne prend pas toujours la même forme. Nous pouvons en distinguer plusieurs caractéristiques comme l'étendue des valeurs, leur tendance à se regrouper en un ou en plusieurs groupes, ou encore l'existence de valeurs extrêmes. À titre d'exemple nous pouvons citer les résultats pour les C3G. Une analyse plus précise de cette hétérogénéité supposerait aussi de considérer les résultats par article et non seulement par famille d'antibiotiques.

Toutefois ce travail comporte plusieurs limites. Tout d'abord, notre étude s'écarte d'un certain nombre de règles de bonnes pratiques des revues systématiques pour des raisons de temps et de faisabilité dans le contexte d'une thèse (202). Nous n'avons pas pu réaliser une double lecture ce qui rend notre évaluation subjective. Ce n'est qu'à la condition de cette double lecture que nos résultats obtiendront une valeur scientifique. D'une part à cause des nombreux biais qu'une subjectivité seule introduit dans cette cotation. Et d'autre part, en lien avec notre nombre d'articles. La cotation de 64 articles ne peut pas se passer sans phénomènes d'apprentissage et de modifications même inconscientes de la manière de coter. Ceci suppose que la deuxième lecture devra être réalisée après randomisation de la liste d'articles pour que l'effet de séquence ne soit pas le même. Nous n'avons pas pu mener des stratégies complémentaires de recherche comme la recherche manuelle dans des abstracts de congrès, ou la recherche de proche en proche dans les bibliographies d'articles. Nous n'avons pas contacté les auteurs pour la demande d'informations complémentaires et nous n'avons pas non plus contacté les auteurs de posters récents sur le sujet pour récupérer plus de données.

En ce qui concerne la recherche bibliographique nous n'avons interrogé que deux bases de données. *Embase* n'est pas accessible à l'Université de Strasbourg nous conduisant à utiliser *Web of Science*, qui est une base de données plus biologique que médicale. Celle-ci ne possède pas d'équivalent au mécanisme de *Medline* d'indexation par des termes Mesh permettant de retrouver plus facilement les articles. Aussi nous avons conduit une recherche très large manquant de spécificité, ce qui a augmenté substantiellement le nombre d'articles. Ceci a pu conduire à des erreurs dans le processus de tri. Une recherche complémentaire via Google Scholar a été abandonnée en lien avec une impossibilité technique d'extraire les références de manière automatisée. Au terme de ce processus, sur les 23 articles inclus, deux n'étaient retrouvés que par *Web of Science* et un n'était retrouvé que par *Medline*. Ces chiffres ne sont qu'indicatifs d'une bonne exhaustivité de la recherche. Une étude avait retrouvé une sensibilité d'environ 80 % pour les études observationnelles en utilisant deux bases de données (203). Ceci doit nous rappeler que les études observationnelles sont nettement moins bien référencées que les essais cliniques, et sont particulièrement sujettes aux biais de publication.

Les études observationnelles sont intrinsèquement sujettes à plus de biais. La qualité de rédaction des articles pour rapporter ces biais et les mesures de contrôle prises constitue un des combats mené pour l'amélioration de la recherche (204). La présence de facteurs de confusion importants contribue d'autant plus à l'hétérogénéité importante entre les études. Nos conclusions portent sur les associations statistiques observées en univarié. Or nous avons vu que des facteurs de confusion sont fortement associés à ces résultats. Le fait que l'immense majorité des antibiotiques aient des OR supérieurs à 1, ou bien que certains OR atteignent des valeurs très élevées, vont également dans le sens d'une confusion importante. La lecture des articles ne permet pas toujours d'anticiper ces biais. Ici les Figures

26 et 28 montrent bien que les cas sont certes plus exposés aux antibiotiques que les témoins, mais qu'ils présentent aussi plus de comorbidités et d'antécédents. De plus, l'hétérogénéité entre les études est très importante en termes de population et d'objectifs. Le nombre de dimensions pouvant expliquer cette hétérogénéité rend de plus impossible de l'explorer convenablement sans avoir d'hypothèses plus précises sur la nature de ces biais et donc sur les moyens à notre disposition pour les contrôler. Cette hétérogénéité n'a été explorée ici que par des stratégies simples de visualisations ordonnées ou en sous-groupes, et n'ont pas laissé voir de structure simple à celle-ci parmi les facteurs envisagés. Ensuite, au-delà du sujet d'étude, la qualité méthodologique des études observationnelles doit conduire à beaucoup de prudence sur l'interprétation. L'analyse des facteurs de risque ne correspond pas toujours à l'objectif principal de l'étude, et la mise en place de stratégies méthodologiques innovantes pour apporter des connaissances sur ces facteurs de risque reste rare. Quand l'effectif est très réduit, ces stratégies (sélection des patients, appariement, ou analyse multivariée notamment) deviennent techniquement impossibles.

La valeur méthodologique de l'échelle de Newcastle-Ottawa, et au-delà, de toute échelle d'évaluation de la qualité dans les revues systématiques de la littérature, est régulièrement interrogée. L'échelle a été publiée sur le site du *Ottawa Health Research Institute* via un fichier powerpoint de 39 diapositives et avec un manuel d'utilisation. Ce powerpoint est probablement l'un des plus cités au monde avec 17 260 citations à ce jour. L'échelle comporte une version pour les études cas-témoins et une pour les études de cohorte. Cette échelle a été élaborée par la méthode Delphi, en réunissant un concile d'experts sur le sujet. Elle avait donc une légitimité par son origine et dans son contenu, et venait répondre à un besoin de la communauté scientifique. En 2003, une étude dénombre 60 échelles de qualité retenues sur les 194 utilisées dans la littérature pour les études non-randomisées, et place

celle de Newcastle-Ottawa dans les 14 meilleures sur la base de critères internes à l'échelle (205). Sur 511 revues systématiques incluant des études non-randomisées, les auteurs n'ont retrouvé que 33 % d'évaluation de la qualité, et 15 % rapportant cette évaluation en détail par article. Parmi toutes les échelles, l'échelle de Newcastle-Ottawa se distingue par son nombre réduit d'items qui la rend en théorie plus facile à appliquer. En 2010, un commentaire est publié sur cette échelle mettant en garde contre son utilisation, en rappelant que sa validation et sa fiabilité sont toujours en cours d'évaluation, et que certaines de ses définitions ne sont pas toujours pertinentes (206). Par exemple, la définition des cas exige au minimum une double validation. Ce que nous avons retiré dans notre adaptation pour ne retirer des points qu'aux articles ayant réalisé une PCR directement sur prélèvement, sans réaliser de culture avec identification de l'espèce. Ce choix était motivé par le fait qu'il s'agisse de la seule situation qui représente un risque non négligeable de faux positif, particulièrement pour les ERG *vanB*.

Le cas de l'échelle de Newcastle-Ottawa est d'ailleurs particulièrement problématique et met en lumière certains mécanismes tendant vers l'absurde de la publication scientifique actuelle. Une recherche *Medline* montre que la citation du terme « Newcastle-Ottawa » était présente dans 58 articles de 2004 à 2010. De 2010 à 2019, ce sont 2 757 articles qui comportent ce terme, et ce nombre est déjà de 3 294 pour 2020, 2021 et le premier semestre de 2022. Si nous menons le même type de recherche en utilisant les termes « Meta-analysis » et « Observational studies » nous pouvons voir que nous retrouvons 84 articles avant 2000, 883 articles de 2000 à 2009, 9 838 articles de 2010 à 2019 et déjà 5 438 articles pour 2020, 2021 et le premier semestre de 2022. Si nous calculons un ratio entre ces deux grandeurs en divisant la première par la deuxième, nous pouvons voir qu'il est de 0,07 de 2000 à 2009, de 0,28 de 2010 à 2019, et de 0,61 depuis 2020. Parmi la grande variété

d'échelles des risques de biais existantes pour les méta-analyses sur études observationnelles, celle de Newcastle-Ottawa a donc acquis une certaine hégémonie. Or ce processus ne s'est en rien déroulé sur la base d'une validation, mais bien au contraire, l'échelle a été supposée validée par son usage massif, lui-même motivé par le caractère simplifié de l'échelle par rapport aux autres. Ceci a été remarquablement mis en avant par un article publié en 2018 s'étant intéressé aux erreurs de citation portant sur le commentaire publié en 2010 (206), du même auteur, qui pointait les limites importantes de cette échelle et n'en recommandait pas l'usage (207). Ce commentaire avait déjà été cité 1 250 fois fin 2016, principalement en Chine et dans d'autres pays d'Asie, ce qui a intrigué l'auteur et l'éditeur. Sur un échantillon de 96 revues de la littérature le citant effectivement, seuls 2 rapportent le sens réel de l'article et les 94 autres se servent de la citation comme validation de l'échelle. Le titre du commentaire suffit pourtant à lui seul pour infirmer cette idée. L'auteur décrit aussi un phénomène de contagion où une mauvaise citation est répliquée par imitation.

En 2013 une étude est enfin publiée pour évaluer la validité de cette échelle (208). Elle fait évaluer 131 études de cohortes par 16 chercheurs ayant une expertise variable dans les revues systématiques. Les kappas de Cohen montrent globalement une mauvaise concordance entre les évaluateurs, et vont de -0,06 à 0,68 selon les items. Le kappa pondéré est de 0,29 pour le score total. Les participants ont aussi souligné la difficulté à utiliser l'échelle. Une autre étude publiée en 2014 a cette fois comparé l'évaluation des reviewers et des auteurs (209). Les résultats montrent un score supérieur de 1 point en moyenne chez les reviewers, et les auteurs de l'article soulignent l'importance de contacter les auteurs d'un article pour récupérer les informations manquantes. Ceci nous amène à la critique majeure que nous pouvons formuler à l'encontre de cette échelle et de l'évaluation de la qualité de

manière globale. Il est important de distinguer l'évaluation du risque de biais, celle de la qualité méthodologique de l'étude, et celle de la qualité avec laquelle elle est rapportée dans l'article. Ces domaines ne sont pas indépendants mais sont aussi loin d'être équivalents. Une étude de mauvaise qualité a plus de chances de contenir des biais et que cela transparaisse dans l'article. Or les outils pour évaluer la qualité n'ont de sens dans les revues systématiques que comme estimation des risques de biais. Les biais sont évidemment multiples et il serait absurde d'estimer un risque moyen tous biais confondus. Certaines études sont très à risque d'un biais de confusion mais n'ont que très peu de risque d'un biais de mesure. Ceci a conduit le groupe Cochrane à ne pas recommander l'utilisation d'échelles ou de checklists (210). À la place, ils recommandent une évaluation du risque de biais par domaine, permettant ainsi de distinguer les différents biais.

Encore bien plus que les essais cliniques contrôlés randomisés, les études observationnelles sont par définition situées dans un environnement expérimental non contrôlé. Les biais y sont inhérents et chercher à contrôler un biais peut en exacerber d'autres. C'est bien la multiplication de points de vue différents sur une question qui permet d'en effectuer une synthèse. Les méta-analyses d'essais cliniques convergent en théorie vers une forme d'étude idéale et unique, là où les études observationnelles de bonne qualité conservent un caractère multiple. L'application du même niveau d'exigence de qualité méthodologique pousserait à exclure la totalité des études observationnelles. Une étude publiée en 1999 montrait ainsi que même pour une méta-analyse sur essais cliniques randomisés, le choix de l'échelle pouvait entièrement renverser le sens de l'effet (211). Il est évident que si une étude possède de nombreux biais surestimant l'effet du traitement ainsi que de nombreux biais le sous-estimant, cela ne nous donne aucune idée de l'effet traitement qui sera mesuré. Et c'est à ce niveau que les mesures de qualité et du risque de

biais se rejoignent pour exclure ce type d'études qui ne sont pas exploitables. En revanche, comme les risques de biais sont en moyenne plus élevés pour les études observationnelles, le lien entre la variabilité de l'effet mesuré et l'évaluation de différents risques de biais par domaine est particulièrement intéressante.

Notre échelle nous fournit ainsi un critère binaire pour inclure les articles, mais ne nous fournit pas de méta-variables pertinentes pour explorer l'hétérogénéité. La question d'une nouvelle évaluation avec une nouvelle échelle se pose donc. Celle-ci ne remettrait probablement pas en cause tous ces résultats mais offrirait des leviers pour explorer cette hétérogénéité dont nous ne disposons pas ici. Éventuellement, cette hétérogénéité pourrait être explorée sur un nombre d'articles plus large avec une autre échelle, ce qui faciliterait les méta-régressions et les analyses en sous-groupes. Le groupe ROBINS-E a publié une première version de leur évaluation du risque de biais pour études de cohorte en juin 2022 et une version pour études cas-témoins est en cours de développement (212,213). Cet outil comprend sept domaines de biais, comprenant chacun plusieurs questions. Les réponses de l'utilisateur sont ensuite synthétisées par un algorithme évaluant le risque global de ce domaine. De manière intéressante, l'utilisateur renseigne également la magnitude suspectée du biais, ainsi que sa capacité à remettre en question les résultats de l'étude. Là encore cette dimension manque à notre échelle, où la même perte d'un point pour deux articles n'est pas forcément associée à la même inquiétude pour le lecteur en lien avec sa représentation de l'impact potentiel des biais.

Enfin il faut évoquer l'expérience et le ressenti à l'utilisation de cette échelle. Comme beaucoup d'auteurs l'ont décrit, je n'ai pas toujours eu le sentiment d'une mesure fiable et reproductible. Au contraire, j'étais persuadé sur certains items que quelqu'un d'autre

noterait autrement, et que moi-même je pourrais aussi le noter autrement à un autre moment. Ce que j'ai d'ailleurs pu expérimenté en revenant sur certains articles. Ceci nous a poussé à modifier l'échelle pour n'évaluer que les aspects les plus objectifs, ainsi qu'à extraire d'autres variables correspondant à une évaluation du risque de biais par domaine qui ne sont pas présentées dans ce travail. Par exemple pour la comparabilité des groupes, nous souhaitions initialement évaluer le risque de biais associé aux différences entre les groupes. Mais nous avons finalement accordé 1 point pour la présentation d'un tableau de comparaison et 1 point pour une analyse multivariée ou un appariement. Nous voyons bien ici ce glissement du risque de biais vers la qualité, comme prix à payer pour rendre la cotation réalisable et reproductible. Notre échelle manquait aussi de sensibilité pour détecter des biais moins importants. Deux articles pouvaient ainsi avoir le même score bien qu'une lecture approfondie des deux donnait le sentiment que l'un était bien plus sujet aux biais.

Un autre aspect problématique concerne le lien entre qualité de l'article et qualité de l'étude, et la question des données manquantes pour passer du premier au deuxième. Les recommandations sur ce point restent de contacter l'auteur pour obtenir les informations manquantes. Cela dit cette démarche est impossible pour les études les plus anciennes, et est chronophage. La stratégie que nous avons utilisé ici est celle d'une imputation par le « worst-case scenario » ou l'absence de preuve est assimilée à la preuve de l'absence. Cette stratégie génère également des biais et peut pénaliser inutilement certaines études. Son application est d'ailleurs particulièrement désagréable quand tout dans un article nous laisse à penser qu'un point précis est validé, mais que rien ne nous l'affirme. D'autant que nous savons que la place est limitée dans un article scientifique. C'est d'ailleurs cette question des données manquantes qui a soutenu la décision du paragraphe précédent puisque les articles

présentant les tableaux de comparaison les plus détaillés étaient les plus susceptibles d'afficher des différences significatives entre les groupes. Ainsi, une évaluation précise du risque de biais en lien avec les différences observées entre les groupes ne peut ignorer la question des données manquantes.

Concernant nos critères d'inclusion, ils peuvent aussi constituer une limite importante. Là aussi nos choix étaient guidés par des conditions de faisabilité dans les délais impartis pour une thèse. Le choix d'avoir au moins 80 % d'*E faecium* par exemple est totalement arbitraire et nous savons là aussi que nous ne nous attendons pas à trouver des différences substantielles entre un article à 75 % et un autre à 85 %. Mais nous devons fixer une limite pour définir statistiquement ce que nous appelons une majorité. Nous avons choisi d'inclure à la fois des études comparant des patients colonisés à des témoins indemnes, et des études comparant des sujets infectés à ERG à des sujets non-infectés ou infectés à ESG. La comparaison à des sujets non-infectés est un premier point de débat qui n'a pas conduit à l'exclusion de ces articles car ce point était évalué par l'échelle de qualité. Ce qui revient à dire que nous n'avons pas d'élément formel pour affirmer que le biais serait plus grand dans ce cas-ci que dans d'autres situations. Une autre question concerne la non inclusion des études analysant les facteurs de risque d'infection chez les patients colonisés. Dans ce cas nous avons vu dans l'introduction que les patients infectés semblent bien passer par une phase de domination intestinale qui correspondrait à l'augmentation de concentration d'ERG qui nous intéresse. Cet événement pourrait même permettre une analyse du modèle de promotion plus pure que dans le cas des colonisations. Le problème est que les infections à ERG concernent une sous-population des patients hospitalisés plus difficilement généralisable à l'ensemble des patients. De la même manière, la comparaison des patients infectés à ERG et ceux infectés à ESG concerne une population différente de patients.

Notre étude présente aussi certaines forces. D'abord, comme le montrent les dates de publication, des auteurs continuent de publier à ce sujet et aucune synthèse fiable de ces travaux n'est disponible. De plus, beaucoup de la littérature à ce sujet met l'accent sur l'effet anti-anaérobie, qui comme nous l'avons vu, repose surtout sur des expérimentations sur modèle murin. Acquérir cette connaissance dans le champ médical suppose soit de pouvoir conduire une méta-analyse rigoureuse, soit de mener de nouvelles études observationnelles en ayant appris des erreurs des autres, et ce travail peut contribuer aux deux. Ensuite, si la recherche d'articles a pu manquer de spécificité, elle ne manquait pas de sensibilité, qui était le principal critère ici. Même si nos critères d'inclusion acceptent une certaine hétérogénéité sur les types d'études, celle-ci n'a pas pu être mise en lien avec des différences substantielles dans les résultats. Bien que nous ne présentons que des résultats univariés ici, ces résultats vont dans le sens de l'état actuel des connaissances. Une des manières d'aborder ces données dans une méta-analyse serait de conduire des simulations pour observer comment la variation de certains paramètres modifient les résultats sous certaines hypothèses.

Une méta-analyse publiée en 1999 s'était intéressée à l'association entre la vancomycine et l'isolement d'ERG sur prélèvement de dépistage ou clinique (214). Elle retrouvait des résultats pour 20 études correspondant à 15 articles. Les OR sont tous supérieurs à 1 mais l'hétérogénéité est très importante. Les auteurs montrent ensuite que l'effet est supérieur pour les études comparant des cas infectés à ERG à des témoins infectés à ESG, par rapport aux études sur colonisation. Puis ils montrent que l'ajustement sur la durée de séjour est aussi associée à un effet moindre. Enfin ils mettent en évidence ce qui s'apparente à un biais de publication sur le funnel-plot. Cette étude est intéressante et un certain nombre de ses analyses devront être répétées sur nos données. La principale différence entre leurs critères

de sélection et les nôtres portent sur les espèces d'ERG. Ils sélectionnent indifféremment *E. faecium* et *E. faecalis*. Ceci remet en question leur première conclusion sur le type de cas et de témoin, puisque nous avons vu que sélectionner les deux indifféremment peut conduire à comparer des *E. faecium* résistants à des *E. faecalis* sensibles, ce qui peut effectivement amener des biais importants. D'autre part, il n'y a pas de raisons de penser que nous devrions nous attendre à retrouver les mêmes effets entre ces deux groupes. De manière générale, beaucoup des études incluses dans cette étude ont été exclues de notre étude. Les études des années 1990 ne sont d'ailleurs pas celles ayant la meilleure qualité. Enfin sur la question du funnel plot, un biais de publication n'est pas le seul phénomène pouvant expliquer cette apparence. La question du biais de publication et de sa manière de le détecter est loin d'être établie pour les revues systématiques sur études observationnelles. Nous ne l'avons pas présenté ici pour cette raison.

Nous avons postulé en introduction que les résultats des études écologiques comportent trop de biais par rapport à notre question de recherche. Néanmoins leur intégration dans l'analyse des données individuelles est une stratégie prometteuse. Un article publié en 2014, qui n'a été cité que 11 fois, propose pourtant une stratégie d'analyse originale et permet d'analyser de manière conjointe la promotion de différentes résistances (215). Dans une stratégie d'analyse bayésienne, les auteurs élicitent leurs hypothèses sur les différents effets suspectés selon l'antibiotique et le type de résistance. Ils font d'abord la distinction entre un antibiotique sélectionnant principal (la vancomycine dans notre cas) et les autres antibiotiques, et distinguent également l'utilisation individuelle et celle du service. Pour les ERG, ils retrouvent une association significative entre l'utilisation de vancomycine dans le service, ainsi qu'avec l'utilisation de C3G chez le patient et dans le service. Les auteurs concluent que leur étude a permis de tester et conforter leurs hypothèses mais nécessite

d'approfondir ces modélisations, et n'était pas conçue comme une « chasse aux facteurs de risque ». Or la plupart des études analysant les facteurs de risque laissent précisément ce sentiment nébuleux autour de leur démarche, qu'il y a peu d'hypothèses et de leur mise à l'épreuve par les données, mais qu'il est attendu des régressions logistiques de faire directement parler les données.

De manière plus générale, il est important de se questionner sur la pertinence de l'organisation actuelle de la recherche, en lien avec les problèmes que nous avons vu sur les études observationnelles ainsi que sur les revues systématiques portant dessus. La stratégie d'incitation à une multiplication des publications d'études observationnelles a tendance à faire participer à la recherche des personnes qui n'y sont pas toujours suffisamment formées. Faute de formation il est logique que l'imitation des pairs devienne une des clés de la publication pouvant faire de certaines publications un assemblage manquant de cohérence. Le travail de recherche nécessite l'adoption d'un certain nombre de principes directeurs que les chercheurs doivent appliquer jusque dans les moindres détails de leur travail. C'est justement le caractère insignifiant de chacun de ces détails qui fait que les principes doivent être intégrés dans le dispositif psychologique du chercheur lors de sa formation, et ne peuvent se résumer à une liste de normes à répliquer. Il est certain que certains sujets simples, sans trop de confusion, peuvent être abordés par plusieurs petites études observationnelles, mais il y a beaucoup de raisons de douter que cela soit le cas de notre sujet. Enfin il faut souligner que notre sujet est extrêmement vaste et que le travail de bibliographie est très long pour qu'un chercheur s'y tienne à jour, ce que notre travail n'a en aucun cas la prétention d'atteindre. La lecture d'articles requérant aussi de nombreuses connaissances méthodologiques. Nous pensons néanmoins que l'analyse des données doit toujours être guidée par une connaissance du sujet. Les premières études permettent,

même sans garanties méthodologiques fortes, de donner des pistes à explorer. Par contre, passée cette phase d'exploration ces études ne permettent pas d'aller plus loin. Si les enjeux économiques de l'industrie pharmaceutique ont garanti un investissement important dans les essais cliniques, les déterminants structurels d'une recherche observationnelle de qualité restent à construire. Ceci doit passer notamment par une critique des dérives du marché de la publication.

Si la plupart des scientifiques ont une navigation qualitative dans la littérature scientifique, les revues systématiques de la littérature renvoient justement à l'état réel de la production scientifique dans sa globalité, telle qu'elle est pratiquée de nos jours. Et il est flagrant qu'une minorité seulement correspond à une démarche hypothético-déductive basée sur une connaissance approfondie du sujet. Il faut distinguer la démarche de reproduction, qui reste un principe de la science, avec celle d'imitation que nous dénonçons ici, et qui n'en reproduit que l'apparence. Les incitations à la publication pour la publication, que ce soit par des récompenses individuelles sur la carrière, par des contraintes administratives, ou par des incitations économiques, nuisent à la clarté du dialogue scientifique. En effet, les revues systématiques de la littérature ont constitué un outil précieux pour établir des recommandations tenant compte de l'ensemble de la littérature. Néanmoins, les publications de mauvaise qualité se multiplient actuellement beaucoup plus vite que celles de bonne qualité et rendent ces travaux de plus en plus complexes. Nous souhaitons mettre en avant, pour conclure cette discussion, que si les publications scientifiques ne correspondent pas à un effort coordonné pour apporter les meilleures réponses possibles à des questions de recherche, les revues de la littérature et les méta-analyses effectuées dessus n'ont pas, et n'auront jamais les moyens de rétablir cela a posteriori.

V. CONCLUSION

Ce travail confirme l'association statistique forte entre l'exposition à plusieurs familles d'antibiotiques et le fait d'avoir un prélèvement de dépistage ou clinique positif à ERG. Cette association est retrouvée dans la plupart des études pour les glycopeptides (par voie orale ou intraveineuse), les aminoglycosides, le métronidazole, les pénicillines, les céphalosporines de troisième et quatrième génération, les carbapénèmes, les fluoroquinolones et la clindamycine. Seuls les résultats pour les céphalosporines de première génération sont en faveur d'une diminution du risque, et ils sont indéterminés pour les céphalosporines de deuxième génération.

Ces résultats viennent donc confirmer la liste d'antibiotiques considérés comme sélectionnants par le CCLIN-Est. S'y ajoutent également les céphalosporines de quatrième génération et la clindamycine. L'ajout des pénicillines et des aminosides à cette liste pose problème par leur effet synergique. Leur ajout à la liste doit être débattue en tenant compte de la fréquence de leur co-prescription, ainsi que des données locales de prévalence de résistance de haut niveau aux aminosides parmi les souches d'ERG circulantes.

Ce travail confirme également la difficulté de synthèse des résultats d'études observationnelles. Dans ce cas, ceci ouvre deux perspectives principales. En premier lieu, la pertinence de l'échelle de Newcastle-Ottawa devra être interrogée. Il est possible d'élargir l'extraction de données aux articles de moindre qualité pour observer si les différentes dimensions mesurées par cette échelle sont en lien avec la valeur des paramètres mesurés, et si non, s'il est possible d'en construire de meilleures plus en lien avec les biais spécifiques à ce sujet. Mais ceci correspond à un travail de recherche spécifique. Dans tous les cas, ce n'est qu'avec la seconde lecture (double lecture) que ces mesures pourront être débattues.

En second lieu, la faisabilité d'une méta-analyse sur ces données doit nécessairement faire appel à des techniques de modélisation plus complexes que celles d'une méta-analyse sur essais cliniques randomisés. Dans ce contexte nous ne chercherions pas forcément ici à mesurer le vrai effet de ces antibiotiques, mais à savoir si la variabilité des résultats reste compatible avec nos hypothèses. Les statistiques bayésiennes offriraient le double avantage de pouvoir modéliser certaines hypothèses sur les facteurs de confusion, et d'en tirer une quantification relative de l'effet mesuré, en termes de probabilité a posteriori.

Enfin, la complexité du sujet étudié doit aussi rappeler qu'il restera impossible de quantifier précisément ce qui relèverait d'un effet causal sur la base d'études observationnelles, et surtout d'études cas-témoins. La réalisation d'études de survie pour suivre le portage des patients fournit par exemple des données précieuses pour analyser les questions de temporalité autour de ces effets. Or, c'est bien l'hypothèse d'un effet causal, qu'il soit direct ou indirect, qui soutient le principe de l'antibiothérapie sélectionnante, au sens où la prescription précède et entraîne l'augmentation de la concentration d'ERG. Celle-ci amène à considérer que le dépistage réalisé dans ces conditions est donc de plus haute sensibilité. En considérant le nombre très important de dépistages réalisés en France et dans le monde, la question de l'antibiothérapie sélectionnante doit interroger la problématique de la sensibilité de chacun de ces tests. L'enjeu n'est donc pas seulement de pouvoir lever des mesures dès que possible chez des patients porteurs, mais aussi d'améliorer les stratégies de dépistage par une meilleure compréhension des mécanismes de la fin de portage. Celle-ci ne pourra s'inscrire que dans le cadre plus large d'une compréhension approfondie du microbiote intestinal et de ses liens avec l'exposition aux antibiotiques, à l'échelle individuelle et populationnelle.

VU

Strasbourg, le 20/09/2022

Le président du jury de thèse

Professeur Erik-André Sauleau



VU et approuvé

Strasbourg, le 20 SEP 2022

Le Doyen de la Faculté de

Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



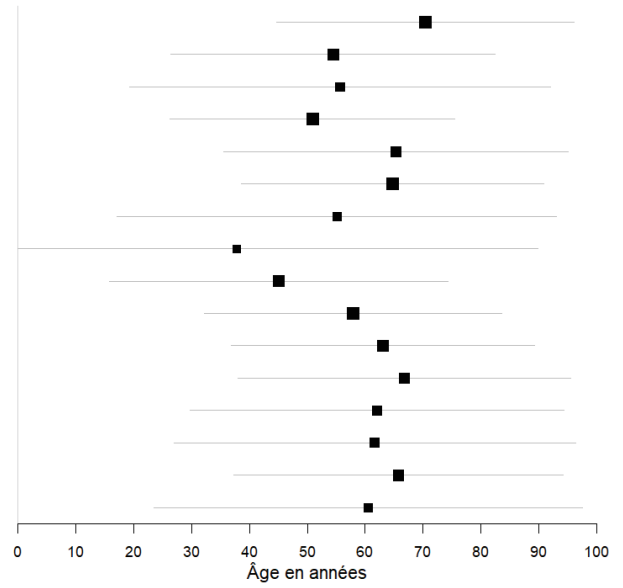
VI. ANNEXES

1. Annexe 1 : Équation de recherche *Web of Science*

TS=(((ent\$roco) NEAR/3 ((glycopeptid*) OR (vancomycin*) OR (teicoplanin*)) NEAR/3
 (resistan*)) OR (vancomycin-resistant enteroco*) OR (ent\$roco* r\$sistan* glycopeptid*))
 AND SU=((Allergy) OR (Anesthesiology) OR (Cardiovascular System & Cardiology) OR (Critical
 Care Medicine) OR (Dermatology) OR (Emergency Medicine) OR (Endocrinology &
 Metabolism) OR (Gastroenterology & Hepatology) OR (General & Internal Medicine) OR
 (Genetics & Heredity) OR (Geriatrics & Gerontology) OR (Health Care Sciences & Services) OR
 (Hematology) OR (Immunology) OR (Infectious Diseases) OR (Microbiology) OR (Mycology)
 OR (Neurosciences & Neurology) OR (Nursing) OR (Nutrition & Dietetics) OR (Obstetrics &
 Gynecology) OR (Oncology) OR (Ophtalmology) OR (Orthopedics) OR (Otorhinolaryngology)
 OR (Parasitology) OR (Pathology) OR (Pediatrics) OR (Psychiatry) OR (Public, Environmental &
 Occupational Health) OR (Rehabilitation) OR (Research & Experimental Medicine) OR
 (Respiratory System) OR (Rheumatology) OR (Substance Abuse) OR (Surgery) OR (Toxicology)
 OR (Transplantation) OR (Tropical Medicine) OR (Urology & Nephrology) OR (Virology))*

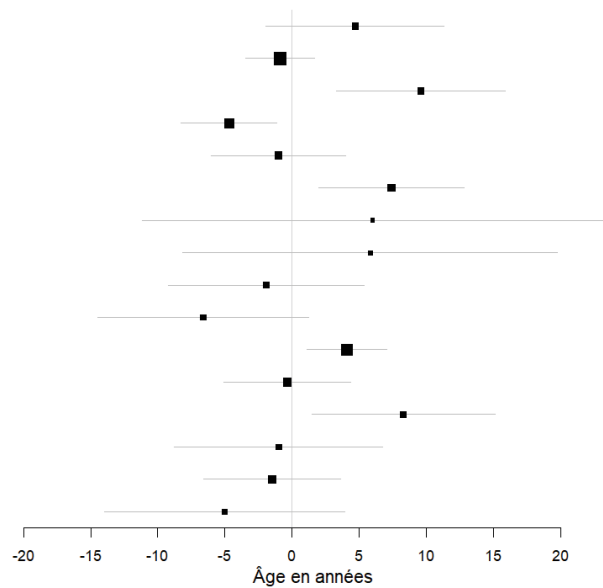
2. Annexe 2 : Âge moyen et intervalle de confiance à 95%

Loeb	Colonisation	20	Hopital
Gouliouris	Infection	235	Hopital
Garbutt	Colonisation	41	Hopital
Lopez	Infection	107	Hopital
Sakka	Colonisation	53	Hopital
Yeung	Colonisation	28	Néphrologie
D'Agata	Colonisation	6	Néphrologie
Alatorre	Infection	23	Onco-hématologie
Timmers	Colonisation	24	Onco-hématologie
Worth	Infection	14	Onco-hématologie
Yoon 2	Colonisation	115	Réanimation
Pan	Colonisation	46	Réanimation
Yoon 1	Colonisation	58	Réanimation
Martinez	Colonisation	30	Réanimation
Ostrowsky	Colonisation	35	Réanimation
Song	Colonisation	34	Réanimation

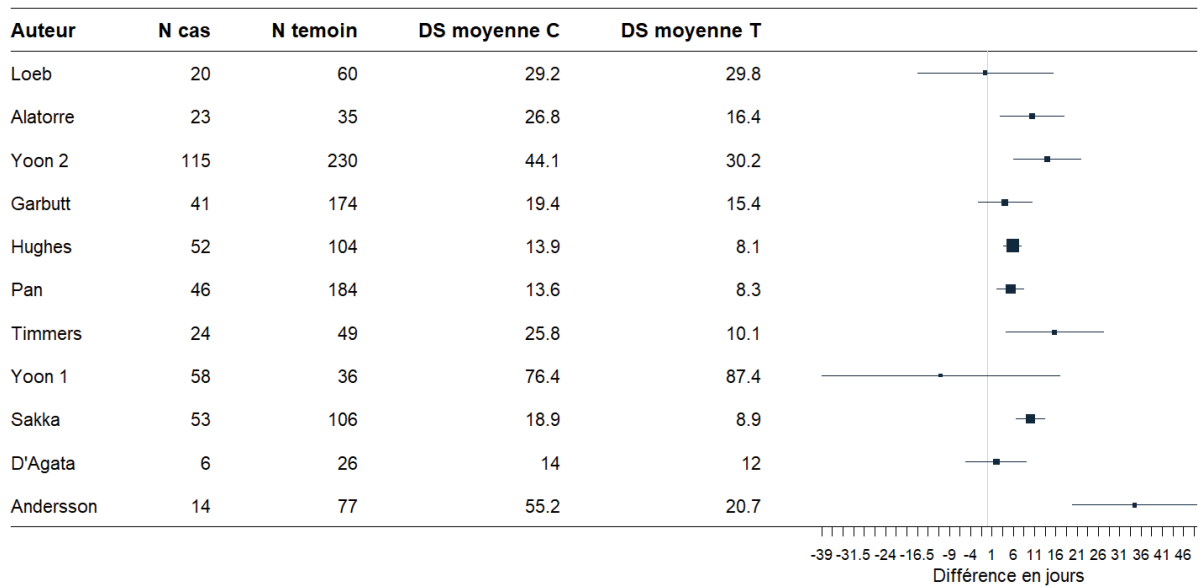


3. Annexe 3 : Différence d'âge moyen entre les cas et les témoins et intervalle de confiance à 95 %

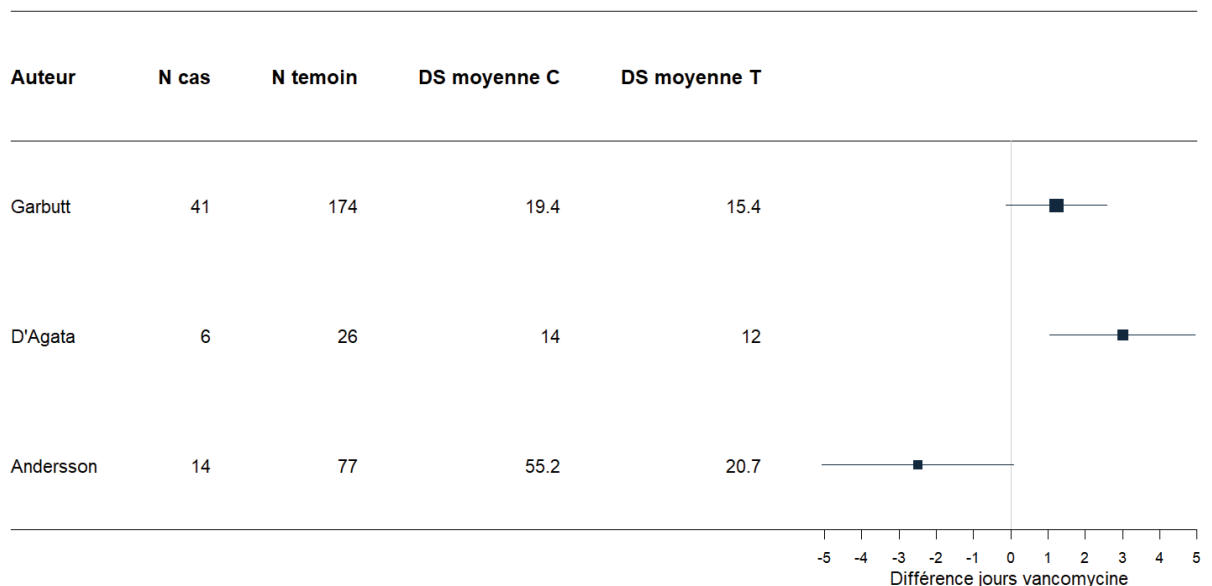
Loeb	Colonisation	20	Hopital
Gouliouris	Infection	235	Hopital
Garbutt	Colonisation	41	Hopital
Lopez	Infection	107	Hopital
Sakka	Colonisation	53	Hopital
Yeung	Colonisation	28	Néphrologie
D'Agata	Colonisation	6	Néphrologie
Alatorre	Infection	23	Onco-hématologie
Timmers	Colonisation	24	Onco-hématologie
Worth	Infection	14	Onco-hématologie
Yoon 2	Colonisation	115	Réanimation
Pan	Colonisation	46	Réanimation
Yoon 1	Colonisation	58	Réanimation
Martinez	Colonisation	30	Réanimation
Ostrowsky	Colonisation	35	Réanimation
Song	Colonisation	34	Réanimation



4. Annexe 4 : Différence de durée de séjour moyen entre les cas et les témoins et intervalle de confiance à 95 %



5. Annexe 5 : Différence entre le nombre de jours moyen sous vancomycine entre les cas et les témoins et intervalle de confiance à 95 %



VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Ranotkar S, Kumar P, Zutshi S, Prashanth K, Bezbaruah B, Anand J, et al. Vancomycin-resistant enterococci: Troublemaker of the 21st century. *J Glob Antimicrob Resist*. déc 2014;2(4):205-12.
2. Murray BE. The life and times of the Enterococcus. *Clin Microbiol Rev*. janv 1990;3(1):46-65.
3. Lebreton F, Willems RJL, Gilmore MS. Enterococcus Diversity, Origins in Nature, and Gut Colonization. In: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, éditeurs. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection* [Internet]. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014 [cité 19 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190427/>
4. Agudelo Higueta NI, Huycke MM. Enterococcal Disease, Epidemiology, and Implications for Treatment. In: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, éditeurs. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection* [Internet]. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014 [cité 25 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190429/>
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011-2012. 2013.
6. Santé Publique France. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, mai-juin 2017. 2019.
7. Cattoir V, Leclercq R. Les entérocoques résistants aux glycopeptides. *médecine/sciences*. 1 nov 2010;26(11):936-42.
8. Levine DP. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 janv 2006;42 Suppl 1:S5-12.
9. van den Bogaard AE, Bruinsma N, Stobberingh EE. The effect of banning avoparcin on VRE carriage in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother*. 1 juill 2000;46(1):146-8.
10. Stogios PJ, Savchenko A. Molecular mechanisms of vancomycin resistance. *Protein Sci Publ Protein Soc*. mars 2020;29(3):654-69.
11. Cattoir V, Leclercq R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? *J Antimicrob Chemother*. avr 2013;68(4):731-42.
12. Uttley AH. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet*. 1988;2:57-8.
13. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-Mediated Resistance to Vancomycin

- and Teicoplanin in *Enterococcus Faecium*. *N Engl J Med*. 21 juill 1988;319(3):157-61.
14. Uttley AH, George RC, Naidoo J, Woodford N, Johnson AP, Collins CH, et al. High-level vancomycin-resistant enterococci causing hospital infections. *Epidemiol Infect*. août 1989;103(1):173-81.
 15. Noble WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett*. 1 juin 1992;72(2):195-8.
 16. Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis*. 1 oct 2001;1(3):147-55.
 17. Haut Conseil de la Santé Publique. Prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe). 2013.
 18. Haut Conseil de la Santé Publique. Actualisation des recommandations relatives à la maîtrise de la diffusion des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe). 2019.
 19. Frieden TR, Munsiff SS, Low DE, Willey BM, Williams G, Faur Y, et al. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in New York City. *Lancet Lond Engl*. 10 juill 1993;342(8863):76-9.
 20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nosocomial enterococci resistant to vancomycin--United States, 1989-1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 6 août 1993;42(30):597-9.
 21. Lancaster AD. Draft guideline published on preventing the spread of VRE infections. *Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Asepsis*. 1994;16(3):19-22.
 22. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000. *Am J Infect Control*. déc 2000;28(6):429-48.
 23. Bonten MJ, Willems R, Weinstein RA. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? *Lancet Infect Dis*. déc 2001;1(5):314-25.
 24. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States. 2019.
 25. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States. 2013.
 26. Morrison D, Woodford N, Cookson B. Enterococci as emerging pathogens of humans. *Soc Appl Bacteriol Symp Ser*. 1997;26:89S-99S.
 27. Johnson AP, Warner M, Hallas G, Livermore DM. Susceptibility to quinupristin/dalfopristin and other antibiotics of vancomycin-resistant enterococci from the UK, 1997 to mid-1999. *J Antimicrob Chemother*. juill 2000;46(1):125-8.

28. European Centre for Disease Prevention and Control. Atlas ECDC : <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>. 2022.
29. Thiolet JM. Le signalement des infections nosocomiales : un outil pour la détection et le suivi des infections émergentes en établissements de santé en France. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire.
30. Fournier S, Brossier F, Fortineau N, Akpabie A, Aubry A, Barbut F. Contrôle des épidémies d'entérocoques résistants aux glycopeptides à l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris: trois ans d'expérience, 2004thomamper. 4 nov 2008;400-4.
31. Henard S, Cao-Huu T, Loos-Ayav C, Chanut P, Kessler M, Rabaud C. Conduite adoptée face à une épidémie à ERG (ERV) dans un établissement de santé. Néphrologie Thérapeutique. 1 juin 2009;5:S265-71.
32. Zouari A. Caractéristiques et évolution des souches cliniques d'entérocoques résistantes aux glycopeptides et/ou au linézolide isolées en France, 2006-2020. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire. 2021;
33. Subiros M. Entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé en France : données épidémiologiques du signalement des infections nosocomiales, juillet 2001 - juin 2015. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire. 2016;
34. Coombs G, Pearson J, Daley D, Le T, Robinson O, Gottlieb T, et al. Molecular Epidemiology of Enterococcal Bacteremia in Australia. J Clin Microbiol. mars 2014;52(3):897-905.
35. Shrestha S, Kharel S, Homagain S, Aryal R, Mishra SK. Prevalence of vancomycin-resistant enterococci in Asia—A systematic review and meta-analysis. J Clin Pharm Ther. 2021;46(5):1226-37.
36. Matsushima A, Takakura S, Yamamoto M, Matsumura Y, Shirano M, Nagao M, et al. Regional spread and control of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* in Kyoto, Japan. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. juin 2012;31(6):1095-100.
37. Sader HS, Moet GJ, Jones RN. Antimicrobial Resistance among Gram-Positive Bacteria Isolated in Latin American Hospitals. J Chemother. 1 déc 2009;21(6):611-20.
38. Ofner-Agostini M, Johnston BL, Simor AE, Embil J, Matlow A, Mulvey M, et al. Vancomycin-Resistant Enterococci in Canada: Results from the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program, 1999–2005. Infect Control Hosp Epidemiol. mars 2008;29(3):271-4.
39. Pfaller M, Cormican M, Flamm R, Mendes R, Jones R. Temporal and Geographic Variation in Antimicrobial Susceptibility and Resistance Patterns of Enterococci: Results From the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2016. OPEN FORUM Infect Dis. mars 2019;6:S54-62.

40. Lee T, Pang S, Abraham S, Coombs GW. Antimicrobial-resistant CC17 *Enterococcus faecium*: The past, the present and the future. *J Glob Antimicrob Resist*. mars 2019;16:36-47.
41. Leavis HL, Bonten MJ, Willems RJ. Identification of high-risk enterococcal clonal complexes: global dispersion and antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol*. 1 oct 2006;9(5):454-60.
42. Galloway-Peña J, Roh JH, Latorre M, Qin X, Murray BE. Genomic and SNP Analyses Demonstrate a Distant Separation of the Hospital and Community-Associated Clades of *Enterococcus faecium*. *PLOS ONE*. 26 janv 2012;7(1):e30187.
43. Lebreton F, van Schaik W, McGuire A, Godfrey P, Griggs A, Mazumdar V, et al. Emergence of Epidemic Multidrug-Resistant *Enterococcus faecium* from Animal and Commensal Strains. *MBIO*. juill 2013;4(4).
44. de Been M, van Schaik W, Cheng L, Corander J, Willems R. Recent Recombination Events in the Core Genome Are Associated with Adaptive Evolution in *Enterococcus faecium*. *GENOME Biol Evol*. 2013;5(8):1524-U1.
45. Grare M. Des ERG et des hommes... Et le bactériologiste dans tout ça ? 2008.
46. Kirkpatrick BD, Harrington SM, Smith D, Marcellus D, Miller C, Dick J, et al. An outbreak of vancomycin-dependent *Enterococcus faecium* in a bone marrow transplant unit. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. nov 1999;29(5):1268-73.
47. Hammerum AM, Justesen US, Pinholt M, Roer L, Kaya H, Worning P, et al. Surveillance of vancomycin-resistant enterococci reveals shift in dominating clones and national spread of a vancomycin-variable *vanA* *Enterococcus faecium* ST1421-CT1134 clone, Denmark, 2015 to March 2019. *Eurosurveillance*. 22 août 2019;24(34):1900503.
48. Park IJ, Lee WG, Shin JH, Lee KW, Woo GJ. VanB Phenotype-*vanA* Genotype *Enterococcus faecium* with Heterogeneous Expression of Teicoplanin Resistance. *J Clin Microbiol*. sept 2008;46(9):3091-3.
49. Naas T, Fortineau N, Snanoudj R, Spicq C, Durrbach A, Nordmann P. First nosocomial outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* expressing a VanD-like phenotype associated with a *vanA* genotype. *J Clin Microbiol*. août 2005;43(8):3642-9.
50. Foucault ML, Depardieu F, Courvalin P, Grillot-Courvalin C. Inducible expression eliminates the fitness cost of vancomycin resistance in enterococci. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 28 sept 2010;107(39):16964-9.
51. Weinstein JW, Tallapragada S, Farrel P, Dembry LM. Comparison of rectal and perirectal swabs for detection of colonization with vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Microbiol*. janv 1996;34(1):210-2.
52. Agata EMCD, Gautam S, Green WK, Tang YW. High Rate of False-Negative Results of the Rectal Swab Culture Method in Detection of Gastrointestinal Colonization with

- Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clin Infect Dis*. 15 janv 2002;34(2):167-72.
53. Tenorio AR, Badri SM, Sahgal NB, Hota B, Matushek M, Hayden MK, et al. Effectiveness of gloves in the prevention of hand carriage of vancomycin-resistant enterococcus species by health care workers after patient care. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 mars 2001;32(5):826-9.
 54. Deboscker S. Les entérocoques résistants aux glycopeptides : épidémiologie et modélisation de leur transmission hospitalière [Internet] [These de doctorat]. Strasbourg; 2019 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2019STRAJ106>
 55. Beezhold DW, Slaughter S, Hayden MK, Matushek M, Nathan C, Trenholme GM, et al. Skin colonization with vancomycin-resistant enterococci among hospitalized patients with bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. avr 1997;24(4):704-6.
 56. Baran JJ, Ramanathan J, Riederer KM, Khatib R. Stool colonization with vancomycin-resistant enterococci in healthcare workers and their households. *Infect Control Hosp Epidemiol*. janv 2002;23(1):23-6.
 57. Duckro AN, Blom DW, Lyle EA, Weinstein RA, Hayden MK. Transfer of vancomycin-resistant enterococci via health care worker hands. *Arch Intern Med*. 14 févr 2005;165(3):302-7.
 58. Porwancher R, Sheth A, Remphrey S, Taylor E, Hinkle C, Zervos M. Epidemiological study of hospital-acquired infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: possible transmission by an electronic ear-probe thermometer. *Infect Control Hosp Epidemiol*. nov 1997;18(11):771-3.
 59. Datta R, Platt R, Yokoe DS, Huang SS. Environmental Cleaning Intervention and Risk of Acquiring Multidrug-Resistant Organisms From Prior Room Occupants. *Arch Intern Med*. 28 mars 2011;171(6):491-4.
 60. Ford CD, Lopansri BK, Gazdik MA, Webb B, Snow GL, Hoda D, et al. Room contamination, patient colonization pressure, and the risk of vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization on a unit dedicated to the treatment of hematologic malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Infect Control*. 1 oct 2016;44(10):1110-5.
 61. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 1 juin 2011;66(6):1223-30.
 62. Baden LR, Thiemke W, Skolnik A, Chambers R, Strymish J, Gold HS, et al. Prolonged colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in long-term care patients and the significance of « clearance ». *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 nov 2001;33(10):1654-60.
 63. C-CLIN EST. Guide pratique pour la prise en charge d'une épidémie à ERG.

64. Prematunge C, MacDougall C, Johnstone J, Adomako K, Lam F, Robertson J, et al. VRE and VSE Bacteremia Outcomes in the Era of Effective VRE Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* janv 2016;37(1):26-35.
65. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet.* 12 févr 2022;399(10325):629-55.
66. McFarlane AC, Kabbani D, Bakal JA, Smith SW. Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci colonization in nonliver solid organ transplantation and its implications for infection control strategies: A single-center, 10-year retrospective study. *Transpl Infect Dis.* 2021;23(6):13747.
67. Kim YJ, Kim SI, Choi JY, Yoon SK, You YK, Kim DG. Clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci colonization in liver transplant recipients. *Korean J Intern Med.* sept 2015;30(5):694-704.
68. Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, Aubrey T, Gudiol C, Riedel E, et al. Colonization, bloodstream infection, and mortality caused by vancomycin-resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* mai 2007;13(5):615-21.
69. Morgan DJ, Diekema DJ, Sepkowitz K, Perencevich EN. Adverse outcomes associated with contact precautions: A review of the literature. *Am J Infect Control.* 1 mars 2009;37(2):85-93.
70. Birgand G, Leroy C, Nerome S, Nguyen L, Lolom I, Armand-Lefevre L, et al. Costs associated with implementation of a strict policy for controlling spread of highly resistant microorganisms in France. *BMJ OPEN.* 2016;6(1).
71. Browne AJ, Chipeta MG, Haines-Woodhouse G, Kumaran EPA, Hamadani BHK, Zarea S, et al. Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000–18: a spatial modelling study. *Lancet Planet Health.* 1 déc 2021;5(12):e893-904.
72. Trautmann M, Wiedeck H, Ruhnke M, Oethinger M, Marre R. Teicoplanin: 10 years of clinical experience. *Infection.* déc 1994;22(6):430-6.
73. Base de données publique du médicament <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. 2022.
74. Currie BP, Lemos-Filho L. Evidence for biliary excretion of vancomycin into stool during intravenous therapy: potential implications for rectal colonization with vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2004;48(11):4427-9.
75. Lima LM, Silva BNM da, Barbosa G, Barreiro EJ. β -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. *Eur J Med Chem.* 15 déc 2020;208:112829.
76. Ghafourian S, Sadeghifard N, Soheili S, Sekawi Z. Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Issues Mol Biol.* janv 2015;17(1):11-22.

77. Gutmann L. Résistance des entérocoques aux bêta-lactamines et conséquences sur les synergies. *Médecine Mal Infect.* 1 févr 1994;24:165-71.
78. Kristich CJ, Rice LB, Arias CA. Enterococcal Infection—Treatment and Antibiotic Resistance. In: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, éditeurs. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection* [Internet]. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014 [cité 26 août 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190420/>
79. Low DE, Keller N, Barth A, Jones RN. Clinical prevalence, antimicrobial susceptibility, and geographic resistance patterns of enterococci: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 mai 2001;32 Suppl 2:S133-145.
80. Marshall WF, Blair JE. The Cephalosporins. *Mayo Clin Proc.* 1 févr 1999;74(2):187-95.
81. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2011;55(11):4943-60.
82. Agnès B. Jousset. Caractéristiques et évolution des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) isolées en France, 2012-2020. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire.*
83. Ono S, Muratani T, Matsumoto T. Mechanisms of Resistance to Imipenem and Ampicillin in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 2005;49(7):2954-8.
84. Kevin M. Krause. Aminoglycosides: An Overview. [cité 26 août 2022]; Disponible sur: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/6/6/a027029.short>
85. Chow JW. Aminoglycoside Resistance in Enterococci. *Clin Infect Dis.* 1 août 2000;31(2):586-9.
86. Patterson JE, Zervos MJ. High-Level Gentamicin Resistance in *Enterococcus*: Microbiology, Genetic Basis, and Epidemiology. *Rev Infect Dis.* 1 juill 1990;12(4):644-52.
87. Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC, The SENTRY Participants Group. Prevalence of Aminoglycoside Resistance in 20 European University Hospitals Participating in the European SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1 juill 1999;18(6):414-21.
88. Löfmark S, Edlund C, Nord CE. Metronidazole Is Still the Drug of Choice for Treatment of Anaerobic Infections. *Clin Infect Dis.* 1 févr 2010;50(Supplement_1):S16-23.
89. J S Wolfson. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews* [Internet]. [cité 26 août 2022]; Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/CMR.2.4.378>
90. Hooper DC. Fluoroquinolone resistance among Gram-positive cocci. *Lancet Infect Dis.* 1 sept 2002;2(9):530-8.

91. Spížek J, Řezanka T. Lincomycin, clindamycin and their applications. *Appl Microbiol Biotechnol.* 1 mai 2004;64(4):455-64.
92. Deboscker S, Schneider P, Severac F, Gaudart J, Lavigne T, Meyer N. Factors associated with acquisition of glycopeptide-resistant enterococci during a single-strain outbreak. *Int J Infect Dis.* déc 2016;53:135-135.
93. Falk PS, Winnike J, Woodmansee C, Desai M, Mayhall CG. Outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a burn unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* sept 2000;21(9):575-82.
94. Bonten M, Slaught S, Hayden M, Nathan C, Weinstein RA. The effect of infection control compliance, prevalence of colonization, and other risk factors on spread of vancomycin-resistant enterococci (VRE). *Neth J Med.* 1997;5(50):A38.
95. Bonten MJ, Slaughter S, Amberg AW, Hayden MK, van Voorhis J, Nathan C, et al. The role of « colonization pressure » in the spread of vancomycin-resistant enterococci: an important infection control variable. *Arch Intern Med.* 25 mai 1998;158(10):1127-32.
96. Ajao AO, Harris AD, Roghmann MC, Johnson JK, Zhan M, McGregor JC, et al. Systematic review of measurement and adjustment for colonization pressure in studies of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococci, and *Clostridium difficile* acquisition. *Infect Control Hosp Epidemiol.* mai 2011;32(5):481-9.
97. Kampmeier S, Kossow A, Clausen LM, Knaack D, Ertmer C, Gottschalk A, et al. Hospital acquired vancomycin resistant enterococci in surgical intensive care patients - a prospective longitudinal study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:103.
98. Suntharam N, Lankford MG, Trick WE, Peterson LR, Noskin GA. Risk factors for acquisition of vancomycin-resistant enterococci among hematology-oncology patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* juill 2002;43(3):183-8.
99. Drees M, Snyderman DR, Schmid CH, Barefoot L, Hansjosten K, Vue PM, et al. Prior environmental contamination increases the risk of acquisition of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mars 2008;46(5):678-85.
100. Huang SS, Datta R, Platt R. Risk of Acquiring Antibiotic-Resistant Bacteria From Prior Room Occupants. *Arch Intern Med.* 9 oct 2006;166(18):1945-51.
101. Papadimitriou-Olivgeris M, Drougka E, Fligou F, Kolonitsiou F, Liakopoulos A, Dodou V, et al. Risk factors for enterococcal infection and colonization by vancomycin-resistant enterococci in critically ill patients. *Infection.* déc 2014;42(6):1013-22.
102. Fossi Djembi L, Hodille E, Chomat-Jaboulay S, Coudrais S, De Santis N, Gardes S, et al. Factors associated with Vancomycin-resistant Enterococcus acquisition during a large outbreak. *J Infect Public Health.* avr 2017;10(2):185-90.
103. Zhou Q, Moore C, Eden S, Tong A, McGeer A. Factors associated with acquisition of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in roommate contacts of patients colonized or

- infected with VRE in a tertiary care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* mai 2008;29(5):398-403.
104. Timmers GJ, van der Zwet WC, Simoons-Smit IM, Savelkoul PHM, Meester HHM, Vandenbroucke-Grauls CMJE, et al. Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a haematology unit: risk factor assessment and successful control of the epidemic. *Br J Haematol.* mars 2002;116(4):826-33.
 105. Zhou MJ, Li J, Salmasian H, Zachariah P, Yang YX, Freedberg DE. The local hospital milieu and healthcare-associated vancomycin-resistant enterococcus acquisition. *J Hosp Infect.* janv 2019;101(1):69-75.
 106. McGregor J, Kim P, Perencevich E, Bradham D, Furuno J, Kaye K, et al. Utility of the Chronic Disease Score and Charlson Comorbidity Index as comorbidity measures for use in epidemiologic studies of antibiotic-resistant organisms. *Am J Epidemiol.* 1 mars 2005;161(5):483-93.
 107. Byers KE, Anglim AM, Anneski CJ, Farr BM. Duration of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* avr 2002;23(4):207-11.
 108. Ford CD, Lopansri BK, Haydoura S, Snow G, Dascomb KK, Asch J, et al. Frequency, risk factors, and outcomes of vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization and infection in patients with newly diagnosed acute leukemia: different patterns in patients with acute myelogenous and acute lymphoblastic leukemia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* janv 2015;36(1):47-53.
 109. Rice LB. The complex dynamics of antimicrobial activity in the human gastrointestinal tract. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2013;124:123-32.
 110. D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WWL, Schwarz C, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature.* sept 2011;477(7365):457-61.
 111. Kirst HA, Thompson DG, Nicas TI. Historical yearly usage of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 1998;42(5):1303-4.
 112. Organisation de Coopération et de Développement Économiques. Données OCDE : <https://data.oecd.org/pop/population.htm>.
 113. Van der Auwera P, Pensart N, Korten V, Murray BE, Leclercq R. Influence of oral glycopeptides on the fecal flora of human volunteers: selection of highly glycopeptide-resistant enterococci. *J Infect Dis.* mai 1996;173(5):1129-36.
 114. Novais C, Coque TM, Ferreira H, Sousa JC, Peixe L. Environmental Contamination with Vancomycin-Resistant Enterococci from Hospital Sewage in Portugal. *Appl Environ Microbiol.* juin 2005;71(6):3364-8.
 115. Blanch A r., Caplin J l., Iversen A, Kühn I, Manero A, Taylor H d., et al. Comparison of enterococcal populations related to urban and hospital wastewater in various climatic and geographic European regions. *J Appl Microbiol.* 2003;94(6):994-1002.

116. Borhani K, Ahmadi A, Rahimi F, Pourshafie MR, Talebi M. Determination of Vancomycin Resistant *Enterococcus faecium* Diversity in Tehran Sewage Using Plasmid Profile, Biochemical Fingerprinting and Antibiotic Resistance. *Jundishapur J Microbiol.* 2014;7(2):e8951.
117. Hasanpour F, Neyestani Z, Arzanlou M, Moradi-Asl E, Sahebkar A, Khademi F. Vancomycin-resistant enterococci in Iran: A systematic review and meta-analysis of non-clinical studies. *GENE Rep.* sept 2021;24.
118. Casewell M, Friis C, Marco E, McMullin P, Phillips I. The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. *J Antimicrob Chemother.* août 2003;52(2):159-61.
119. Phillips I, Casewell M, Cox T, De Groot B, Friis C, Jones R, et al. Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. *J Antimicrob Chemother.* 1 janv 2004;53(1):28-52.
120. Borck B, Korsgaard H, Sönksen U, Hammerum A, Bager F, Birk T, et al. DANMAP Annual Report: Use of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Bacteria from Food Animals, Food and Humans in Denmark. 2015.
121. Wegener HC. Historical yearly usage of glycopeptides for animals and humans: the American-European paradox revisited. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 1998;42(11):3049.
122. Bager F, Madsen M, Christensen J, Aarestrup FM. Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Prev Vet Med.* 1 juill 1997;31(1):95-112.
123. Heuer O, Hammerum A, Collignon P, Wegener H. Human health hazard from antimicrobial-resistant enterococci in animals and food. *Clin Infect Dis.* 1 oct 2006;43(7):911-6.
124. Heuer O e., Pedersen K, Jensen L b., Madsen M, Olsen J e. Persistence of Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) in Broiler Houses after the Avoparcin Ban. *Microb Drug Resist.* déc 2002;8(4):355-61.
125. Heuer O e., Pedersen K, Andersen J s., Madsen M. Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) in Broiler Flocks 5 Years after the Avoparcin Ban. *Microb Drug Resist.* juin 2002;8(2):133-8.
126. Willems RJ, Top J, van Den Braak N, van Belkum A, Endtz H, Mevius D, et al. Host specificity of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Infect Dis.* sept 2000;182(3):816-23.
127. Lu H, Weng X, Li H, Yin Y, Pang M, Tang Y. *Enterococcus faecium*-related outbreak with molecular evidence of transmission from pigs to humans. *J Clin Microbiol.* mars 2002;40(3):913-7.

128. Freitas AR, Coque TM, Novais C, Hammerum AM, Lester CH, Zervos MJ, et al. Human and swine hosts share vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* CC17 and CC5 and *Enterococcus faecalis* CC2 clonal clusters harboring Tn1546 on indistinguishable plasmids. *J Clin Microbiol.* mars 2011;49(3):925-31.
129. Bates J. Epidemiology of vancomycin-resistant enterococci in the community and the relevance of farm animals to human infection. *J Hosp Infect.* 1 oct 1997;37(2):89-101.
130. Damborg P, Top J, Hendrickx APA, Dawson S, Willems RJL, Guardabassi L. Dogs Are a Reservoir of Ampicillin-Resistant *Enterococcus faecium* Lineages Associated with Human Infections. *Appl Environ Microbiol.* 15 avr 2009;75(8):2360-5.
131. Barros J, Andrade M, Radhouani H, López M, Igrejas G, Poeta P, et al. Detection of vanA-containing *Enterococcus* species in faecal microbiota of gilthead seabream (*Sparus aurata*). *Microbes Environ.* 2012;27(4):509-11.
132. Health Canada. Uses of Antimicrobials in Food Animals in Canada: Impact on Resistance and Human Health.
133. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol Spectr.* 29 mars 2018;6(2):6.2.10.
134. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The Human Microbiome Project. *Nature.* oct 2007;449(7164):804-10.
135. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 16 mai 2017;474(11):1823-36.
136. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* sept 2012;489(7415):220-30.
137. Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, Subramanian S, Seedorf H, Goodman AL, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science.* 5 juill 2013;341(6141):1237439.
138. Kim S, Covington A, Pamer EG. The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunol Rev.* 2017;279(1):90-105.
139. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How Host-Microbial Interactions Shape the Nutrient Environment of the Mammalian Intestine. *Annu Rev Nutr.* 2002;22(1):283-307.
140. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions. *Science.* 8 juin 2012;336(6086):1262-7.
141. Abt M, Artis D. The dynamic influence of commensal bacteria on the immune response to pathogens. *Curr Opin Microbiol.* févr 2013;16(1):4-9.
142. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis.* 1 janv 2015;26(s2):26191.

143. Buffie C, Pamer E. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol.* nov 2013;13(11):790-801.
144. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaïss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* avr 2017;17(4):219-32.
145. Bohnhoff M, Drake BL, Miller CP. Effect of Streptomycin on Susceptibility of Intestinal Tract to Experimental Salmonella Infection. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1 mai 1954;86(1):132-7.
146. Reeves AE, Theriot CM, Bergin IL, Huffnagle GB, Schloss PD, Young VB. The interplay between microbiome dynamics and pathogen dynamics in a murine model of *Clostridium difficile* Infection. *Gut Microbes.* 28 mai 2011;2(3):145-58.
147. Palleja A, Mikkelsen K, Forslund S, Kashani A, Allinm K, Nielsen T, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol.* nov 2018;3(11):1255-65.
148. Reijnders D, Goossens GH, Hermes GDA, Neis EPJG, van der Beek CM, Most J, et al. Effects of Gut Microbiota Manipulation by Antibiotics on Host Metabolism in Obese Humans: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Cell Metab.* 12 juill 2016;24(1):63-74.
149. Caballero S, Kim S, Carter RA, Leiner IM, Sušac B, Miller L, et al. Cooperating Commensals Restore Colonization Resistance to Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. *Cell Host Microbe.* 10 mai 2017;21(5):592-602.e4.
150. Simor AE. Staphylococcal decolonisation: an effective strategy for prevention of infection? *Lancet Infect Dis.* 1 déc 2011;11(12):952-62.
151. Wong MT, Kauffman CA, Standiford HC, Linden P, Fort G, Fuchs HJ, et al. Effective suppression of vancomycin-resistant *Enterococcus* species in asymptomatic gastrointestinal carriers by a novel glycolipodepsipeptide, ramoplanin. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 nov 2001;33(9):1476-82.
152. Mondy KE, Shannon W, Mundy LM. Evaluation of zinc bacitracin capsules versus placebo for enteric eradication of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 août 2001;33(4):473-6.
153. Weinstein MR, Dedier H, Brunton J, Campbell I, Conly JM. Lack of efficacy of oral bacitracin plus doxycycline for the eradication of stool colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* août 1999;29(2):361-6.
154. Kim A. Using the Good to Beat Out the Bad Probiotics for Eliminating Vancomycin-resistant *Enterococci* Colonization. *J Clin Gastroenterol.* nov 2011;45(10):844-5.
155. Davido B, Batista R, Fessi H, Michelon H, Escaut L, Lawrence C, et al. Fecal microbiota transplantation to eradicate vancomycin-resistant enterococci colonization in case of an

- outbreak. *Med Mal Infect.* mai 2019;49(3):214-8.
156. Hufnagel M, Liese C, Loescher C, Kunze M, Proempeler H, Berner R, et al. Enterococcal colonization of infants in a neonatal intensive care unit: associated predictors, risk factors and seasonal patterns. *BMC Infect Dis.* 16 sept 2007;7(1):107.
 157. McKenney PT, Yan J, Vaubourgeix J, Becattini S, Lampen N, Motzer A, et al. Intestinal Bile Acids Induce a Morphotype Switch in Vancomycin-Resistant Enterococcus that Facilitates Intestinal Colonization. *Cell Host Microbe.* 8 mai 2019;25(5):695-705.e5.
 158. Pultz NJ, Vesterlund S, Ouwehand AC, Donskey CJ. Adhesion of vancomycin-resistant enterococcus to human intestinal mucus. *Curr Microbiol.* mars 2006;52(3):221-4.
 159. Pultz NJ, Hoskins LC, Donskey CJ. Vancomycin-resistant Enterococci may obtain nutritional support by scavenging carbohydrate fragments generated during mucin degradation by the anaerobic microbiota of the colon. *Microb Drug Resist Larchmt N. Spring* 2006;12(1):63-7.
 160. Caballero S, Carter R, Ke X, Sušac B, Leiner IM, Kim GJ, et al. Distinct but Spatially Overlapping Intestinal Niches for Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium and Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae. *PLoS Pathog.* sept 2015;11(9):e1005132.
 161. Pultz NJ, Stiefel U, Subramanyan S, Helfand MS, Donskey CJ. Mechanisms by which anaerobic microbiota inhibit the establishment in mice of intestinal colonization by vancomycin-resistant Enterococcus. *J Infect Dis.* 15 mars 2005;191(6):949-56.
 162. Ubeda C, Bucci V, Caballero S, Djukovic A, Toussaint NC, Equinda M, et al. Intestinal microbiota containing *Barnesiella* species cures vancomycin-resistant Enterococcus faecium colonization. *Infect Immun.* mars 2013;81(3):965-73.
 163. Stiefel U, Pultz NJ, Helfand MS, Donskey CJ. Increased susceptibility to vancomycin-resistant Enterococcus intestinal colonization persists after completion of anti-anaerobic antibiotic treatment in mice. *Infect Control Hosp Epidemiol.* mai 2004;25(5):373-9.
 164. Patel R, Allen SL, Manahan JM, Wright AJ, Krom RA, Wiesner RH, et al. Natural history of vancomycin-resistant enterococcal colonization in liver and kidney transplant recipients. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* janv 2001;7(1):27-31.
 165. Donskey CJ, Hanrahan JA, Hutton RA, Rice LB. Effect of parenteral antibiotic administration on persistence of vancomycin-resistant Enterococcus faecium in the mouse gastrointestinal tract. *J Infect Dis.* août 1999;180(2):384-90.
 166. Donskey CJ, Hanrahan JA, Hutton RA, Rice LB. Effect of parenteral antibiotic administration on the establishment of colonization with vancomycin-resistant Enterococcus faecium in the mouse gastrointestinal tract. *J Infect Dis.* mai 2000;181(5):1830-3.
 167. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, Hoyen CK, Hanrahan JA, Hujer AM, et al. Effect

- of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med.* 28 déc 2000;343(26):1925-32.
168. Ramadhan AA, Hegedus E. Survivability of vancomycin resistant enterococci and fitness cost of vancomycin resistance acquisition. *J Clin Pathol.* juill 2005;58(7):744-6.
169. Tedim AP, Lanza VF, Rodríguez CM, Freitas AR, Novais C, Peixe L, et al. Fitness cost of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* plasmids associated with hospital infection outbreaks. *J Antimicrob Chemother.* 1 nov 2021;76(11):2757-64.
170. Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, Equinda MJ, Son T, Samstein M, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest.* déc 2010;120(12):4332-41.
171. Campos PA, Batista DWF, Gontijo-Filho PP, Ribas RM. A sustained endemic outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: A 30-month surveillance study. *Scand J Infect Dis.* août 2014;46(8):547-54.
172. Rubin IMC, Pedersen MS, Mollerup S, Kaya H, Petersen AM, Westh H, et al. Association between vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonization and subsequent infection: a retrospective WGS study. *J Antimicrob Chemother.* 1 juill 2020;75(7):1712-5.
173. Mayo JW, Wenzel RP. Rates of hospital-acquired bloodstream infections in patients with specific malignancy. *Cancer.* 1 juill 1982;50(1):187-90.
174. Kuehnert M, Jernigan J, Pullen A, Jarvis W. Association between mucositis severity and vancomycin-resistant enterococci (VRE) bacteremia in VRE-colonized cancer patients. *Infect CONTROL Hosp Epidemiol.* sept 1998;19(9):693-693.
175. Husni R, Hachem R, Hanna H, Raad I. Risk factors for vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) infection in colonized patients with cancer. *Infect Control Hosp Epidemiol.* févr 2002;23(2):102-3.
176. Kaya A, Kaya SY, Balkan II, Bayramlar OF, Mete B, Saltoglu N, et al. Risk factors for development of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia among VRE colonizers : A retrospective case control study. *Wien Klin Wochenschr.* mai 2021;133(9-10):478-83.
177. Zaas AK, Song X, Tucker P, Perl TM. Risk factors for development of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in patients with cancer who are colonized with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 nov 2002;35(10):1139-46.
178. GA Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2000.
179. Sanderson S, Tatt ID, Higgins JP. Tools for assessing quality and susceptibility to bias

- in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography. *Int J Epidemiol.* 1 juin 2007;36(3):666-76.
180. Loeb M, Salama S, Armstrong-Evans M, Capretta G, Olde J. A case-control study to detect modifiable risk factors for colonization with vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol.* nov 1999;20(11):760-3.
181. Alatorre-Fernández P, Mayoral-Terán C, Velázquez-Acosta C, Franco-Rodríguez C, Flores-Moreno K, Cevallos MÁ, et al. A polyclonal outbreak of bloodstream infections by *Enterococcus faecium* in patients with hematologic malignancies. *Am J Infect Control.* 1 mars 2017;45(3):260-6.
182. Yoon YK, Kim HJ, Lee WJ, Lee SE, Yang KS, Park DW, et al. Clinical prediction rule for identifying patients with vancomycin-resistant enterococci (VRE) at the time of admission to the intensive care unit in a low VRE prevalence setting. *J Antimicrob Chemother.* déc 2012;67(12):2963-9.
183. Gouliouris T, Warne B, Cartwright EJP, Bedford L, Weerasuriya CK, Raven KE, et al. Duration of exposure to multiple antibiotics is associated with increased risk of VRE bacteraemia: a nested case-control study. *J Antimicrob Chemother.* 1 juin 2018;73(6):1692-9.
184. Garbutt JM, Littenberg B, Evanoff BA, Sahm D, Mundy LM. Enteric carriage of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in patients tested for *Clostridium difficile*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* oct 1999;20(10):664-70.
185. Chotiprasitsakul D, Santanirand P, Thitichai P, Rotjanapan P, Watcharananan S, Siriarayapon P, et al. Epidemiology and control of the first reported vancomycin-resistant enterococcus outbreak at a tertiary-care hospital in Bangkok, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* mai 2016;47(3):494-502.
186. Shay DK, Maloney SA, Montecalvo M, Banerjee S, Wormser GP, Arduino MJ, et al. Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. *J Infect Dis.* oct 1995;172(4):993-1000.
187. Hughes A, Sullivan S, Marshall C. Factors associated with vanA VRE acquisition in Cardiothoracic Surgery patients during an acute outbreak. *Infect Dis Health.* nov 2021;26(4):258-64.
188. Pan SC, Wang JT, Chen YC, Chang YY, Chen ML, Chang SC. Incidence of and risk factors for infection or colonization of vancomycin-resistant enterococci in patients in the intensive care unit. *PloS One.* 2012;7(10):e47297.
189. Lesens O, Mihaila L, Robin F, Baud O, Romaszko JP, Tourniac O, et al. Outbreak of colonization and infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a French university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* sept 2006;27(9):984-6.
190. Lopez-Luis B, Sifuentes-Osornio J, Lambrano-Castillo D, Ortiz-Brizuela E, Ramirez-Fontes A, Tovar-Calderon Y, et al. Risk factors and outcomes associated with

- vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and ampicillin-resistant *Enterococcus faecalis* bacteraemia: A 10-year study in a tertiary-care centre in Mexico City. *J Glob Antimicrob Resist*. mars 2021;24:198-204.
191. Yeung CS, Cheung CY, Chan YH, Chak WL. Risk Factors and Outcomes of Vancomycin-Resistant *Enterococcus* Colonization in Patients on Peritoneal Dialysis: A Single-Center Study in Hong Kong. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial*. oct 2017;37(5):556-61.
 192. Yoon YK, Lee SE, Lee J, Kim HJ, Kim JY, Park DW, et al. Risk factors for prolonged carriage of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* among patients in intensive care units: a case-control study. *J Antimicrob Chemother*. août 2011;66(8):1831-8.
 193. Sakka V, Tsiodras S, Galani L, Antoniadou A, Souli M, Galani I, et al. Risk-factors and predictors of mortality in patients colonised with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. janv 2008;14(1):14-21.
 194. Martínez JA, Ruthazer R, Hansjosten K, Barefoot L, Snyderman DR. Role of environmental contamination as a risk factor for acquisition of vancomycin-resistant enterococci in patients treated in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med*. 8 sept 2003;163(16):1905-12.
 195. Tokars JI, Satake S, Rimland D, Carson L, Miller ER, Killum E, et al. The prevalence of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus* at a Veterans' Affairs institution. *Infect Control Hosp Epidemiol*. mars 1999;20(3):171-5.
 196. D'Agata EM, Green WK, Schulman G, Li H, Tang YW, Schaffner W. Vancomycin-resistant enterococci among chronic hemodialysis patients: a prospective study of acquisition. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. janv 2001;32(1):23-9.
 197. Ostrowsky BE, Venkataraman L, D'Agata EM, Gold HS, DeGirolami PC, Samore MH. Vancomycin-resistant enterococci in intensive care units: high frequency of stool carriage during a non-outbreak period. *Arch Intern Med*. 12 juill 1999;159(13):1467-72.
 198. Andersson P, Beckingham W, Gorrie CL, Kennedy K, Daveson K, Ballard SA, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) outbreak in a neonatal intensive care unit and special care nursery at a tertiary-care hospital in Australia-A retrospective case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. mai 2019;40(5):551-8.
 199. Song JY, Cheong HJ, Jo YM, Choi WS, Noh JY, Heo JY, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization before admission to the intensive care unit: a clinico-epidemiologic analysis. *Am J Infect Control*. nov 2009;37(9):734-40.
 200. Worth LJ, Thursky KA, Seymour JF, Slavin MA. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection in patients with hematologic malignancy: patients with acute myeloid leukemia are at high-risk. *Eur J Haematol*. sept 2007;79(3):226-33.
 201. Iosifidis E, Evdoridou I, Agakidou E, Chochliourou E, Protonotariou E, Karakoula K, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* outbreak in a neonatal intensive care unit: epidemiology, molecular analysis and risk factors. *Am J Infect Control*. oct

- 2013;41(10):857-61.
202. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 19 avr 2000;283(15):2008-12.
203. Lemeshow AR, Blum RE, Berlin JA, Stoto MA, Colditz GA. Searching one or two databases was insufficient for meta-analysis of observational studies. *J Clin Epidemiol*. 1 sept 2005;58(9):867-73.
204. Vandembroucke JP, Elm E von, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med*. 16 oct 2007;147(8):W-163.
205. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess [Internet]*. 10 sept 2003 [cité 13 sept 2022];7(27). Disponible sur: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta7270/>
206. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 1 sept 2010;25(9):603-5.
207. Stang A, Jonas S, Poole C. Case study in major quotation errors: a critical commentary on the Newcastle-Ottawa scale. *Eur J Epidemiol*. 1 nov 2018;33(11):1025-31.
208. Hartling L, Milne A, Hamm MP, Vandermeer B, Ansari M, Tsertsvadze A, et al. Testing the Newcastle Ottawa Scale showed low reliability between individual reviewers. *J Clin Epidemiol*. 1 sept 2013;66(9):982-93.
209. Lo CKL, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Med Res Methodol*. 1 avr 2014;14(1):45.
210. Higgins J, Thomas J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.
211. Jüni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA*. 15 sept 1999;282(11):1054-60.
212. Bero L, Chartres N, Diong J, Fabbri A, Gherzi D, Lam J, et al. The risk of bias in observational studies of exposures (ROBINS-E) tool: concerns arising from application to observational studies of exposures. *Syst Rev*. 21 déc 2018;7(1):242.
213. ROBINS-E Development Group (Higgins J, Morgan R, Rooney A, Taylor K, Thayer K, Silva R, Lemeris C,..., Sterne J). Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Exposure (ROBINS-E). Launch version, 1 June 2022. Available from: <https://www.riskofbias.info/welcome/robins-e-tool>.
214. Carmeli Y, Samore MH, Huskins C. The association between antecedent vancomycin treatment and hospital-acquired vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 8 nov 1999;159(20):2461-8.

215. Ascioğlu S, Samore M, Lipsitch M. A New Approach to the Analysis of Antibiotic Resistance Data from Hospitals. *Microb DRUG Resist.* 1 déc 2014;20(6):583-90.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : GOETSCH..... Prénom : Thibaut.....

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

À Strasbourg....., le 13/05/2022.....

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.