

**Titre :**

Etude de la décontamination oropharyngée dans la prévention des infections nosocomiales des patients sous ventilation mécanique invasive en réanimation : épidémiologie, pharmacodynamie, et génétique de la résistance à la chlorhexidine

**Résumé :**

Les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont une des premières causes de morbi-mortalité en réanimation. Les phénomènes de micro-inhalations des sécrétions oropharyngées en constituent un des principaux mécanismes physiopathologiques. Parmi les pathogènes responsables de PAVM, *Escherichia coli* est une espèce émergente. Cependant, malgré leur incidence croissante, peu de données existent quand aux isolats d'*E. coli* responsables de PAVM.

La colonisation oropharyngée est donc une cible clé pour réduire le risque de PAVM, par le biais de la décontamination oropharyngée, dont la chlorhexidine (CHX) est un des agents les plus utilisés. Cependant, son efficacité en soins oropharyngés est débattue, en raison de la discordance des résultats de différentes méta-analyses. De façon assez surprenante, il n'existe aucune validation microbiologique directe de l'efficacité de la CHX sur la colonisation oropharyngée de patients de réanimation sous ventilation mécanique.

Cette thèse présente un double objectif : décrire les caractéristiques génomiques et phylogénétiques des souches d'*E. coli* responsables de colonisation respiratoire ou de pneumonie en réanimation, puis aborder les phénomènes contribuant à une éventuelle inefficacité des soins de bouche à la CHX, chez les patients sous ventilation mécanique invasive.

Ainsi, dans un premier travail, une cohorte nationale de 307 isolats d'*E. coli* responsables de colonisation et d'infection respiratoire a été analysée. Les 260 isolats responsables de pneumonie, non différents de ceux responsables de colonisation respiratoire, étaient comparés à des isolats d'*E. coli* commensaux et responsables de bactériémies. Les isolats respiratoires, majoritairement de groupe phylogénétique B2, présentaient un profil singulier, avec une sur-représentation des sous-groupes III (Stc127) et IV (STc141), une sous-représentation du sous-groupe IX (Stc95), et un contenu particulier en facteurs de virulence.

Un second travail a permis d'objectiver une diminution de sensibilité à la CHX d'une partie de ces isolats respiratoires d'*E. coli*, corrélée à une résistance aux fluoroquinolones, aminosides, cyclines, et céphalosporines.

Dans un troisième travail, nous avons mis en évidence l'absence d'efficacité microbiologique des soins de bouche à la CHX chez les patients intubés, en partie expliquée par une faible concentration salivaire en CHX, associée à une moindre sensibilité de certains isolats oropharyngés à la CHX.

L'ensemble de ces données permet, d'une part, de définir la spécificité des isolats respiratoires d'*E. coli*, et d'autre part, d'éclairer les mécanismes conduisant à l'inefficacité des soins oropharyngés à la chlorhexidine. L'étude des mécanismes de moindre sensibilité à la CHX est en cours, et conduit à envisager, entre autres, un mécanisme d'efflux. Ainsi, ce travail souligne le besoin urgent de développer d'autres méthodes visant à prévenir les PAVM.

**Mots clés :**

*Escherichia coli* ; pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; décontamination oropharyngée ; chlorhexidine.

**Title:**

Oropharyngeal decontamination for prevention of nosocomial infection in mechanically ventilated patients in intensive care units: epidemiology, pharmacodynamics, and resistance genetics to chlorhexidine.

**Abstract:**

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is one of the leading causes of morbidity and mortality in intensive care units. Micro-inhalation of oropharyngeal secretions is one of the main pathophysiological mechanisms. Among the pathogens responsible for VAP, *Escherichia coli* is an emerging species. However, despite their increasing incidence, little data exist on *E. coli* isolates responsible for VAP.

Oropharyngeal colonization is therefore a key target for reducing the risk of VAP, through oropharyngeal decontamination. Chlorhexidine (CHX) is one of the most widely used agents. However, its effectiveness as an oropharyngeal care is challenged, due to the discrepancy between different meta-analyses results. Surprisingly, there is no direct microbiological validation of CHX effectiveness on the oropharyngeal colonization of mechanically ventilated ICU patients.

This thesis presents a twofold objective: to describe the genomic and phylogenetic characteristics of *E. coli* strains responsible for respiratory colonization or infection in intensive care units, and then to study phenomena contributing to the possible ineffectiveness of CHX oropharyngeal care in mechanically ventilated patients.

Thus, in a first work, a national cohort of 307 *E. coli* isolates responsible for colonization and respiratory infection was analysed. The 260 isolates responsible for pneumonia, not different from those responsible for respiratory colonization, were compared to commensal and bacteraemia *E. coli* isolates. Respiratory isolates, predominantly from B2 phylogenetic group, showed a singular profile with an over-representation of subgroups III (Stc127) and IV (STc141), an under-representation of subgroup IX (Stc95), and a distinct virulence factor gene content.

A second work identified a decreased CHX susceptibility of some of these *E. coli* respiratory isolates, correlated with resistance to fluoroquinolones, aminoglycosides, cyclins, and cephalosporins.

In a third work, we highlighted the microbiological ineffectiveness of CHX oral care in intubated patients, partly explained by a low CHX salivary concentration, along with a very low CHX susceptibility of some oropharyngeal isolates.

All these data help, firstly, to define the specificity of *E. coli* respiratory isolates, and, secondly, to enlighten the mechanisms leading to CHX oropharyngeal care ineffectiveness. The study of CHX resistance mechanisms is ongoing, and leads to consider, among others, an efflux mechanism. Thus, this work highlights the urgent need to develop other methods of VAP prevention.

**Keywords:**

*Escherichia coli*; ventilator-associated pneumonia; oropharyngeal decontamination; chlorhexidine