

Infections bactériennes sévères non classant SIDA chez les personnes vivant avec le VIH : diagnostic microbiologique et profil de résistance aux antibiotiques

Peggy Blanc

▶ **To cite this version:**

Peggy Blanc. Infections bactériennes sévères non classant SIDA chez les personnes vivant avec le VIH : diagnostic microbiologique et profil de résistance aux antibiotiques. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01195911

HAL Id: dumas-01195911

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01195911

Submitted on 8 Sep 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2015 Thèse N°61

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 4 Juin 2015 par

Peggy BLANC

Née le 1er juillet 1986 à Bordeaux

Infections bactériennes sévères non classant SIDA chez les personnes vivant avec le VIH : diagnostic microbiologique et profil de résistance aux antibiotiques

Directrice de thèse

Madame le Docteur Marie-Anne VANDENHENDE

Rapporteur

Monsieur le Docteur Charles CAZANAVE

Jury

Monsieur le Professeur Michel DUPON	Président
Monsieur le Professeur François DABIS	Membre
Monsieur le Professeur Fabrice BONNET	Membre
Monsieur le Professeur associé Jean-Philippe JOSEPH	Membre
Madame le Docteur Émilie BESSEDE	Membre

Labor ímprobus omnía víncit.

(Virgile, Les Géorgiques, 29 avant JC)

Je dédie cette thèse à mon Tonton Domi qui nous a quittés bien trop tôt… C'est avec lui que j'ai fait mes premiers pas dans le monde des Sciences de l'Homme, dans son Laboratoire de Biologie Médicale à Thiviers en 2001.

J'aurais été honorée de te présenter ma thèse et j'espère que je serais à la hauteur de ce que tu m'as inculqué. Je sais que tu es là, quelque part, et que tu veuilles sur moi. Alors merci à toi, et bonne lecture…

REMERCIEMENTS

À NOTRE PRÉSIDENT

Monsieur Le Professeur Michel DUPON

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Chef de Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Pellegrin, Bordeaux

Vous nous faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. J'espère être digne de la confiance que vous m'accordez en acceptant d'évaluer ce travail.
J'ai été honorée de travailler à vos côtés durant mon stage dans votre service, qui m'a permis de confirmer mon grand intérêt pour les Maladies Infectieuses.
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

À « MA » DIRECTRICE DE THÈSE

Madame le Docteur Marie-Anne VANDENHENDE

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier
Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses, Hôpital Saint-André, Bordeaux

Les mots ne suffiront pas à décrire toute ma reconnaissance et mon admiration à ton égard…
Je te remercie 1000 fois pour ta patience et ton aide dans la réalisation de cette thèse, qui n'aurait certainement pas été la même sans toi.
Je te remercie pour ton exigence, ta rigueur et ton assiduité qui ont fait de moi un médecin passionné.
Tu es une femme admirable et je suis fière de t'avoir comme amie.
Marie-Anne, du plus profond de moi : merci, merci et encore merci…

AUX MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur François DABIS

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Institut de Santé Publique d'Épidémiologie et de Développement

Je vous remercie de nous faire l'honneur de juger ce travail.

J'ai été impressionnée par votre cours sur l'épidémiologie du VIH, où vous avez transformé « tous ces chiffres» en une histoire passionnante…

Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Fabrice BONNET

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses, Hôpital Saint-André, Bordeaux

Je ne te remercierai jamais assez pour l'aide que tu m'as apportée tout au long de mon internat…

Merci pour l'originalité de ce sujet de thèse et de ton aide précieuse dans ce travail, ce fut un privilège de travailler à tes côtés.

Tu incarnes un modèle de pédagogie et de savoir, avec tes qualités techniques et ta grande humanité.

J'espère avoir été à la hauteur de tes attentes…

Je tiens à te témoigner toute mon admiration et mon éternelle reconnaissance.

Monsieur le Professeur associé Jean-Philippe JOSEPH

Médecin Généraliste
Membre du Département de Médecine Générale, Coordonateur du DES

Je vous remercie de nous faire l'honneur de juger ce travail.

J'espère qu'il sera à la hauteur de vos attentes.

Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Madame le Docteur Émilie BESSEDE

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier
Laboratoire de Bactériologie, Hôpital Pellegrin, Bordeaux

Merci de nous faire l'honneur de juger ce travail.

Je te remercie vraiment pour ton aide dans cette thèse, pour ta disponibilité et ta gentillesse.

J'ai passé des heures dans ton bureau à récupérer ces données si précieuses qui, je l'espère, seront présentées à leur juste valeur.

Accepte l'expression de ma respectueuse gratitude.

À NOTRE RAPPORTEUR

Monsieur le Docteur Charles CAZANAVE

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Pellegrin, Bordeaux

Merci de nous faire l'honneur d'être le rapporteur de cette thèse.

Tu as été d'une grande aide dans la finition de ce travail, je te remercie sincèrement pour la pertinence et la justesse de tes remarques.

Merci pour ta bonne humeur et surtout pour ton humour teinté de ton magnifique accent…

Je tiens à te témoigner toute mon admiration et mon profond respect.

À mes parents

J'aimerais trouver les mots justes pour vous dire à quel point je vous suis reconnaissante de m'avoir offert tout ce dont j'ai toujours eu besoin… Votre amour, votre générosité et votre éducation m'ont toujours emmené à repousser les limites et à croire en moi. Merci pour votre soutien sans faille tout au long de ces études qui s'achèvent aujourd'hui (ouf !). Merci d'être là à chaque étape de ma vie. Maman, je resterai à jamais ton petit grain de sable… Avec tout mon amour.

À ma sœur

On dit qu'on ne choisit pas sa famille mais si j'avais eu le choix, je n'aurais pas pu espérer mieux tomber… Les 22 mois qui nous séparent s'estompent avec le temps mais tu resteras toujours mon modèle. Merci de m'avoir inspiré et soutenu tout au long de ce parcours. Je suis vraiment fière d'être ta petite sœur et j'espère être à la hauteur de tes attentes. Tous les moments partagés avec toi, Yoyo et Quentin, m'ont permis de me continuer à avancer dans les passages difficiles… Alors merci pour tout. Je vous aime.

À ma famille

Merci à Tatie Nicole, tout d'abord pour avoir corrigé les fautes d'orthographes de cette thèse (il n'y en avait pas beaucoup ;-)) et aussi pour son amour et son soutien sans faille.

Merci à Tatie Françoise et à Patrick pour m'avoir offert mon premier stéthoscope et pour leurs conseils avisés !

Merci à Tatie Marie-Françoise pour m'avoir donné le goût du métier et pour m'avoir soutenu dans les moments difficiles…

Merci à Tonton Jean-Luc et à Flo pour leur bonne humeur, leurs bons petits plats et leurs longues conversations endiablées !

Merci à Tonton Pierre et Tatie Michèle pour leur soutien et leurs truffes ;-) !

Merci à mes cousins et cousines, Cathy, Amaya, Manu, Marion et Céline pour tous ces fabuleux moments passés ensemble et à venir.

À ma Facky Team

Hugo, Flo, Seb, Guillaume et mes deux perles Emilie et Laura.

Tant de moments passés ensemble au long de ces 10 dernières années… Des révisions nocturnes, des sessions ski, en passant par des WEI mémorables, l'internat toulousain, Mayotte… ! C'était un plaisir de grandir à vos côtés, merci pour votre soutien et vos soirées sans faille ;-). Je resterai votre American Hystérie X !! Je vous aime les gars !

À mes amis de toujours

Bichon, Arnaud, Éva, Julia et Cloé (et leur tendre moitié).

18 ans que l'on se connait, et toujours fidèles au poste ! Merci à vous de m'avoir épaulé et encouragé dans ces longues études, merci d'être devenus mes piliers… Tous différents et tous unis pour la vie ! En plus, la famille s'agrandie… Je vous aime fort.

À Célia : mon petit ange gardien qui veille sur moi depuis de nombreuses années, merci de m'être là et de faire partie de ma vie. KML !!!

À mes amis tout court

À Amandine : merci 1000 fois ma belle pour ton aide si précieuse pour cette thèse, qui n'aurait pas été la même sans toi, et pour ton soutien tout au long de mon internat. Merci pour tout…

À Julie et Maj: merci les filles pour les milliers de souvenirs de la BU, les conversations passionnées et les soirées à l'Apolo… Merci ma Ju d'être là, encore et toujours…

À Nath, Élo : merci les filles pour tous ces bons moments passés et à venir… C'était bon de vous avoir à mes côtés.

À Katell et Anton : merci pour les souvenirs de DU et de fêtes de Dax endiablées, et merci de m'accueillir dans votre ville pour de nouvelles aventures…

À Heidi et Roch : merci pour cette belle rencontre ponctuée de discussions enflammées et de balades à la campagne ;-) !

À mes IDE

Ingrid, Lolo, Manu, Cécile, Popo, Manon et Steph.
Merci pour votre patience et vos conseils lors de l'apprentissage de mon métier. Je vous serais éternellement reconnaissante de votre aide…

À tous ceux que j'oublie et qui m'en voudront, merci… et pardon !

SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS ……..…12

INTRODUCTION ……13

LES CONNAISSANCES ACTUELLES ……...……15

1. Généralités sur le VIH ……..……...……..…….15

1.1. Définition et aspects virologiques ……...……..……..15

1.2. Diagnostic de l'infection ……..…….....17

1.3. Prise en charge thérapeutique des PVVIH ……...……..….18

1.4. Suivi …….…….….....20

1.5. Conclusion ……..…...20

2. Etat des lieux du VIH en France …….....21

3. Morbidité des personnes vivant avec le VIH ……..…..23

3.1. Evolution de l'incidence des hospitalisations ……..…….23

3.2. Evolution de la morbidité……..…....24

3.3. Les infections bactériennes non classant SIDA…….……...…26

3.4. Morbidité dans les pays du Sud…….…...…...28

3.5. Conclusion ...…….……....……28

4. Mortalité des patients vivant avec le VIH ……..…..29

4.1. Dans les pays du Nord ……..……....29

4.2. Dans les pays du Sud ……..……..31

4.3. Conclusion ……..……..32

5. Objectifs du travail ……...33

PATIENTS ET MÉTHODES ……...……34

1. Patients ……..……....34

1.1. Présentation de la cohorte ARNS CO3 Aquitaine et du GECSA …….....34

1.2. Population étudiée.....37

2. Méthodes …….....38

2.1. Description de l'étude …….……..38

2.2. Sélection de la population de l'étude ……....38

2.2.1. Récupération de la liste des patients ……38
2.2.2. Vérification des critères d'inclusion ……39
2.3. Variables étudiées ……39
2.3.1. Les caractéristiques des patients ……39
2.3.2. Les infections bactériennes ……41
2.3.3. Les profils de résistance ……42
2.4. Méthodes statistiques……43

RÉSULTATS……44

1. Population de l'étude ……44
2. Description de la population étudiée ……44
3. Analyse descriptive des infections bactériennes ……46
3.1. Description globale des résultats ……46
3.1.1. Répartition des sites infectieux ……46
3.1.2. Diagnostic microbiologique ……49
3.2. Analyse bactériologique par site infectieux ……53
3.2.1. Pneumopathies ……53
3.2.2. Infections urinaires……53
3.2.3. Bactériémies sans origine……54
3.2.4. Infections de la peau et des tissus mous ……55
3.2.5. Infections gastro-intestinales ……56
3.2.6. Infections de cathéters ……57
3.2.7. Infections ostéo-articulaires ……57
3.2.8. Autres infections ……58
3.3. Profils de résistance bactériologique aux antibiotiques ……60
3.3.1. *Staphylococcus aureus* ……60
3.3.2. Autres Staphylocoques ……62
3.3.3. *Streptococcus pneumoniae* ……65
3.3.4. Autres Streptocoques ……68
3.3.5. Entérocoques ……69
3.3.6. Entérobactéries ……69
3.3.6.1. *Escherichia coli* ……72
3.3.6.2. *Klebsiella spp*……75
3.3.6.3. *Enterobacter spp* ……77

3.3.7. Bacilles à Gram négatif non fermentaires ……...…...79
3.3.8. Bactéries anaérobies ……..83
3.3.9. Autres bactéries ……84

DISCUSSION ……..……...…...85

1. Pneumopathies……...…….……86

2. Infections urinaires…….……...…...….….....89

3. Bactériémies ……...…….…..……...…92

CONCLUSION ……...…….…….…….……98

RÉSUMÉ…….……..…….100

BIBLIOGRAPHIE ……...……...….….…….……...101

INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX…….……..109

ANNEXE…….……...112

SERMENT D'HIPPOCRATE…….……...…114

ABRÉVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AES : Accident d'Exposition au Sang
ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le SIDA
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produis de santé
ARC : Attachés de Recherche Clinique
ARN : Acide RiboNucléique
ARV: Anti RétroViraux
BGN : Bacilles à Gram Négatif
BGNNF : Bacilles à Gram Négatif non fermentaires
BLSE : BétaLactamase à Spectre Etendu
C3G : Céphalosporine de 3ème Génération
C4G : Céphalosporine de 4ème Génération
CD4 : cluster de différenciation 4 (glycoprotéine exprimée à la surface des lymphocytes T CD4+)
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIM-10: 10ème révision de la Classification Internationale des Maladies
CIP : Chambre Implantable Percutanée
CMIT : Collège des Universitaires de Maladies Infectieuse et Tropicales
CMV: CytoMégaloVirus
COHERE: Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe
COREVIH : COordination REgionale de la lutte contre le VIH
CV: Charge Virale
DMI : Dossier Médico-économique et épidémiologique de l'Immunodéficience humaine
ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FHDH: French Hospital Database on HIV
GECSA : Groupe d'Epidémiologie Clinique en Aquitaine
HLA: Human Leukocyte Antigen
HSH : Hommes ayant des rapports Sexuels avec des Hommes
IBS : Infections Bactériennes Sévères
IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%
IF : Inhibiteur de la Fusion
IIQ : Intervalle InterQuartile
INI : Inhibiteurs de l'Intégrase
INNTI : Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse
INTI: Inhibiteurs Nucléos(t)idiques de la Transcriptase Inverse
InVS : Institut National de Veille Sanitaire
IP : Inhibiteurs de la Protéase
IP/r : Inhibiteurs de la Protéase boostés par le Ritonavir
IPTM: Infections de la Peau et des Tissus Mous
ISPED : Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement
KT : Cathéter
PA : Personnes-Années
PCR: Polymerase Chain Reaction
PVVIH : Personne Vivant avec le VIH
SARM : *Staphylococcus Aureus* Résistant à la Méthicilline
SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
SPLIF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
TEC : Techniciens d'Etudes Cliniques
UDI : Usagers de Drogues Intraveineuses
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'Hépatite C
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

INTRODUCTION

Avec plus de 35 millions de personnes infectées à ce jour, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) reste un problème majeur de santé publique (1). Depuis l'avènement des multithérapies antirétrovirales en 1996, les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine ont vu leur avenir se modifier avec une amélioration aussi bien de leur espérance de vie que de leur qualité de vie (2). L'incidence des affections classant au stade du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) a considérablement diminué depuis la mise en pratique de ces thérapeutiques hautement actives (3), transformant cette pathologie anciennement mortelle à court terme en une maladie chronique. Cependant, les patients traités n'ont pas encore une santé pleinement restaurée. La prévalence des pathologies classant au stade SIDA a progressivement diminué au profit d'autres affections dont le développement s'est aussi observé chez des patients ayant maintenu une suppression virologique et obtenu une restauration immunitaire (4).

Les infections bactériennes non classant SIDA représentent une part croissante de la morbi-mortalité chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) dans les pays industrialisés (5) et leur incidence reste nettement plus élevée que dans la population générale (6). En France, elles représentent une des premières causes de morbidité sévère chez les PVVIH (5,7,8). Il est communément admis, dans la littérature internationale, qu'une morbidité sévère, incluant les infections bactériennes, se définit par un évènement ayant nécessité une hospitalisation d'au moins 48 heures (9).

Plusieurs études se sont intéressées aux pathologies non classant SIDA, notamment les maladies cardiovasculaires, les atteintes rénales et hépatiques et les cancers non classant SIDA (5,10–12). Néanmoins, il n'existe que peu de données sur ces infections bactériennes non classant SIDA dans la littérature internationale, et aucune en France, notamment concernant leur documentation bactériologique et leur profil de résistance aux antibiotiques (12–15). Des études observationnelles ont montré que l'introduction des traitements antirétroviraux a réduit l'incidence des pneumopathies bactériennes chez les PVVIH nécessitant une hospitalisation, mais que ce risque reste 6 à 8 fois plus important que celui retrouvé dans la population séronégative pour le VIH (16,17). Des résultats similaires ont été mis en évidence concernant les méningites bactériennes et les infections invasives à

pneumocoques (18,19). Les infections bactériennes survenant chez une autre population immunodéprimée que sont les transplantés d'organes solides et de moelle osseuse sont décrites dans la littérature et pourraient constituer un point de comparaison intéressant avec les infections survenant chez les PVVIH (20,21). Ainsi, de plus amples données sur l'épidémiologie des infections bactériennes survenant chez les PVVIH sont donc indispensables pour améliorer la prise en charge de ces patients en donnant aux cliniciens des indications précieuses quant au choix d'une antibiothérapie probabiliste.

Nous nous sommes donc intéressés aux infections bactériennes sévères (IBS) non classant SIDA chez les patients de la Cohorte Aquitaine de l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) CO3, en établissant une analyse descriptive des diagnostics microbiologiques et des profils de résistance aux antibiotiques entre le 01/01/2000 et le 01/06/2013.

LES CONNAISSANCES ACTUELLES

1. GÉNÉRALITÉS SUR LE VIH

1.1. Définition et aspect virologique

Le VIH est un virus humain, enveloppé, de la famille des rétrovirus, caractérisé par un génome ARN présentant une grande variabilité (22,23):

- Deux types : VIH-1 (le plus répandu, représentant 90% des souches circulantes à l'échelon mondial) et VIH-2 (surtout présent en Afrique de l'Ouest).
- Le VIH-1 est sous divisé en 4 groupes :
    - Le groupe M (Major), largement prédominant, subdivisé en 9 sous-types (A-D, F-H, J-K), le sous-type B étant prédominant en France, le sous-type C dans le monde.
    - Le groupe O (Outlier) : rare, principalement en Afrique Centrale.
    - Le groupe N (non-M, non-O) : rare, principalement en Afrique Centrale.
    - Le groupe P : dernier identifié en 2009.
- Les différents sous-types sont capables de se recombiner (Circulating Recombinant Forms).
- Le VIH-2 : transmissibilité et pathogénicité nettement moindres que celles des VIH-1, résistance intrinsèque aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (20).

Les cellules cibles du virus sont les cellules du système immunitaire exprimant le récepteur CD4, à savoir les lymphocytes T CD4, les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de Langerhans et les cellules de la microglie cérébrale.

Son cycle de réplication est composé de 4 étapes (**Figure 1**) :

- 1ère étape : pénétration du virus dans la cellule. Cette étape nécessite la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule hôte. Ceci passe par la reconnaissance spécifique de la protéine d'enveloppe virale gp120 par le récepteur primaire CD4 de la cellule hôte, entraînant une modification conformationnelle de la gp120 capable alors de se fixer au co-récepteur membranaire CXCR4 ou CCR5. Il

s'ensuit un réarrangement de la protéine d'enveloppe virale gp41 qui permet la fusion des membranes virale et cellulaire proprement dites.

- 2ème étape : la rétrotranscription. Rétrotranscription de l'ARN viral en ADN proviral, grâce à la transcriptase inverse qui est responsable d'erreurs fréquentes – 1 pour 10 000 copies de virus – à l'origine de la variabilité génétique du VIH.
- 3ème étape : l'intégration. Intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte, grâce à l'intégrase virale.
- 4ème étape : production de nouvelles particules virales avec successivement :
    - Transcription de l'ADN proviral en ARN messager et en ARN génomique assurée par l'ARN polymérase de la cellule hôte.
    - Traduction des ARN messagers en protéines virales.
    - Clivage puis assemblage des protéines virales après intervention de la protéase virale.
    - Formation de nouvelles particules virales libérées dans le secteur extracellulaire et prêtes à aller infecter d'autres cellules. La réplication du virus est intense : environ 1 à 10 milliards de virions sont produits chaque jour par une personne infectée, non traitée.

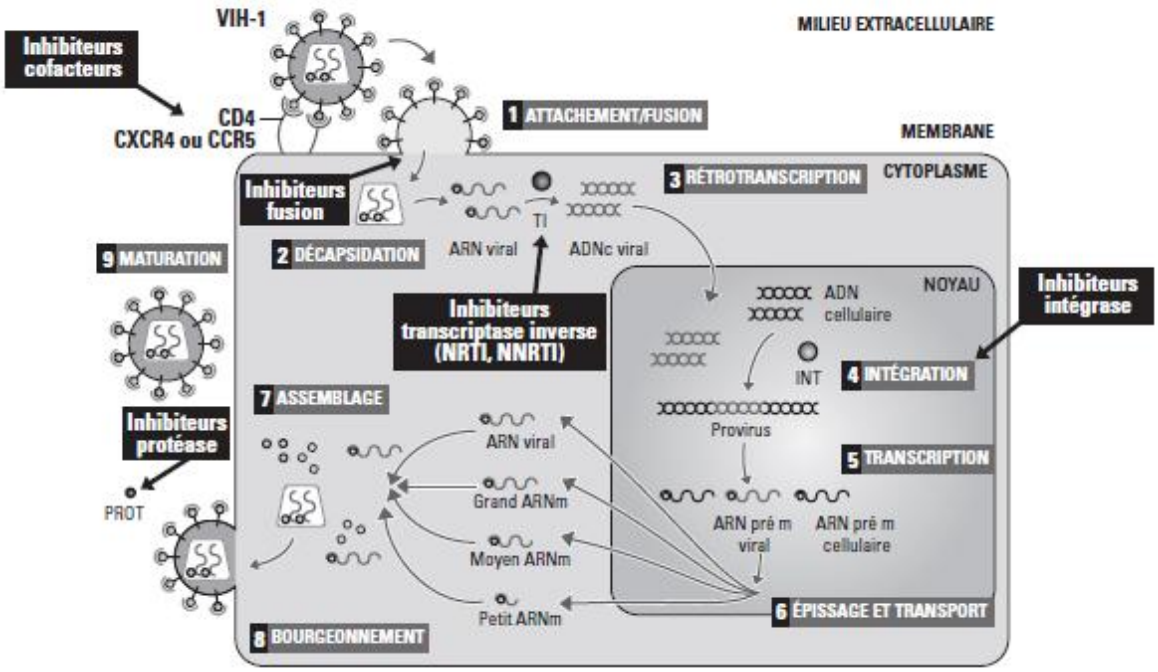


Figure 1. Cycle de réplication du VIH avec sites d'action des différents antirétroviraux (19)

La physiopathologie de l'infection à VIH est la suivante :

- Réplication active du virus, dès la contamination, avec diffusion dans l'organisme, établissement rapide de réservoirs viraux (ganglions, tissu lymphoïde du tube digestif, système nerveux central) avec intégration du VIH dans le génome des cellules hôtes.
- Induction de réponses immunes spécifiques humorale et cellulaire entraînant dans un premier temps une réduction et un contrôle de la production virale.
- Dans un second temps, destruction progressive du système immunitaire : directement en infectant les lymphocytes CD4 dont le nombre va diminuer progressivement (de 50 à 100/mm³ par an), et indirectement du fait d'une activation immunitaire contribuant à la perte des lymphocytes CD4 et responsable d'une inflammation délétère pour l'organisme.
- Le risque évolutif est le syndrome d'immunodéficience acquise, défini par l'ensemble des manifestations cliniques majeures liées à une immunodépression avancée, d'autant plus fréquentes que le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³.
- La médiane d'évolution entre primo-infection et SIDA est de 10 ans mais il existe une grande variabilité interindividuelle entre les patients dits « progresseurs rapides » (SIDA en 2 à 3 ans) et ceux appelés « non-progresseurs ».

1.2. Diagnostic de l'infection

Selon l'Article 1 de l'Arrêté du 28 mai 2010 du Journal Officiel (24) :

- Pour le diagnostic biologique du virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2), tout laboratoire de biologie médicale public ou privé […] analyse isolément le sérum ou le plasma de chaque individu au moyen d'un réactif, revêtu du marquage CE, utilisant une technique ELISA à lecture objective de détection combinée des anticorps anti-VIH 1 et 2 et de l'antigène p24 du VIH 1 avec un seuil minimal de détection de l'antigène p24 du VIH 1 de deux unités internationales par millilitre.
- En cas de résultat positif, une analyse de confirmation par western blot ou immunoblot est réalisée à l'initiative du biologiste médical sur le même échantillon sanguin et permet de différencier une infection à VIH 1 ou à VIH 2 [test positif s'il existe une réactivité vis-à-vis d'au moins 2 protéines d'enveloppe gp41, gp120, gp160] (19).
- Si le résultat de l'analyse de confirmation est négatif ou douteux, le biologiste médical effectue à son initiative sur le même échantillon sanguin une détection de l'antigène p24 du VIH 1, avec un réactif, revêtu du marquage CE, ayant un seuil minimal de

détection de l'antigène p24 du VIH 1 de deux unités internationales par millilitre, confirmée par un test de neutralisation en cas de positivité.

- Lorsqu'il en a la possibilité, le biologiste médical peut réaliser à la place de cette détection, une recherche d'ARN viral plasmatique du VIH 1 [par PCR, seuil de détection de 20 à 50 copies/mL] (19).
- La présence des anticorps anti-VIH 1 et 2 ou de l'antigène p24 du VIH 1 chez un individu n'est validée qu'après réalisation d'un diagnostic biologique sur un échantillon sanguin issu d'un second prélèvement au moyen d'un réactif, revêtu du marquage CE, identique ou différent.

Les délais d'apparition des différents éléments mesurés par les différents tests sont les suivants (19):

- ARN viral : 8-10 jours
- Ag p24 : 15 jours
- Anticorps sériques : 22-26 jours

1.3. Prise en charge thérapeutique des patients infectés par le VIH

La prise en charge d'un patient séropositif pour le VIH se doit d'être pluridisciplinaire (infectiologues, virologues, internistes, médecin généralistes, psychologues, etc.) et de prendre en compte les sphères biopsychosociales du patient.

A titre collectif, les traitements antirétroviraux (ARV) permettent le contrôle de l'infection et diminuent le risque de transmission (25).

A titre individuel, l'objectif principal du traitement est d'empêcher la progression vers le SIDA et le décès en maintenant ou en restaurant un nombre de CD4 > 500/mm3. Dans la collaboration européenne de cohortes COHERE, la mortalité des hommes ayant un nombre de CD4 > 500/mm3 depuis plus de 3 ans est comparable a celle des hommes de la population générale (26). Pour atteindre ce but et diminuer les effets pathogènes du VIH, le traitement ARV doit rendre la charge virale plasmatique (CV) indétectable (<50 copies/mL), ce qui maximalise la restauration immunitaire, minimalise le risque de sélection de virus résistants et réduit la morbidité associée au VIH.

L'initiation d'un traitement antirétroviral doit être faite par un spécialiste (25). Le choix initial de l'association thérapeutique repose sur la prise en compte de multiples paramètres liés à

l'hôte (âge, sexe, antécédents médicaux, typage HLA, observance prévisible, co-infections, …) et liés au virus lui-même (type viral, charge virale, mutation de résistance aux ARV, …) en prenant en compte la notion de coût. Même si l'efficacité virologique du traitement reste la priorité d'autant plus qu'elle diminue le risque de transmission, le choix des ARV doit s'orienter vers l'obtention de la meilleure tolérance possible et l'amélioration de la qualité de vie (25).

Initiation du traitement ARV (25,27): chez toute personne vivant avec le VIH, quel que soit le nombre de CD4, y compris s'il est > 500 /mm3.

Schéma thérapeutique de première ligne reposant sur l'actualisation des recommandations d'octobre 2014 du rapport Morlat 2013 (28):

- Six classes d'ARV existent à ce jour :
    - Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)
    - Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
    - Inhibiteurs de la protéase (IP, IP/r : IP boosté par le Ritonavir)
    - Inhibiteurs de la fusion (IF)
    - Inhibiteurs du CCR5
    - Inhibiteurs de l'intégrase (INI)
- Les recommandations sont basées sur des associations d'ARV dont le rapport efficacité/tolérance a été jugé satisfaisant conférant à ces recommandations un niveau de preuve I. La force de la recommandation repose, en plus du rapport efficacité/tolérance, sur la facilité d'administration, les interactions médicamenteuses, l'expérience d'utilisation du médicament et le coût : force de recommandation élevée (A) ou intermédiaire (B).
- Il est recommandé d'utiliser une association de 2 INTI avec un 3ème agent :
    - Deux associations fixes d'INTI sont recommandées préférentiellement en raison de leur efficacité, leur tolérance et leur simplicité d'emploi (un comprimé par jour) (29):
        - ténofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (Truvada®)
        - abacavir/lamivudine (Kivexa®)
    - Le 3ème agent doit préférentiellement être un INNTI, un IP/r (boosté par le ritonavir) ou un INI:
        - INNTI : éfavirenz (Sustiva®) ou rilpivirine (Edurant®)

- IP/r : atazanavir (Reyataz®) ou darunavir (Prezista®)
- INI : dolutégravir (Tivicay®) ou elvitégravir/c (boosté par le combisistat) ou raltégravir (Isentress®)

1.4. Suivi

La mise en place d'un suivi complet et adapté est une étape fondamentale de la prise en charge d'une PVVIH dès la découverte du diagnostic, et ce pour le restant de sa vie. Une approche multidisciplinaire globale et personnalisée est essentielle pour rétablir ou maintenir une qualité de vie satisfaisante qui repose aussi bien sur le contrôle virologique, la tolérance et l'observance du traitement que sur l'état de santé psychologique et social, en prenant en comptes les éventuelles addictions et comorbidités du patient (25).

L'éducation thérapeutique doit être proposée tout au long de la prise en charge de la PVVIH. Elle vise à rendre le malade plus autonome par l'appropriation de savoirs et de compétences afin qu'il devienne l'acteur de son changement de comportement, à l'occasion d'événements majeurs de la prise en charge (initiation du traitement, modification du traitement, événements intercurrents) mais aussi plus généralement tout au long du projet de soins, avec l'objectif de disposer d'une qualité de vie acceptable (30).

1.5. Conclusion

Ce rappel nous montre tout d'abord que la prise en charge d'une PVVIH se doit d'être pluridisciplinaire en prenant en compte les différentes sphères du patient. De plus, nous avons vu que toute personne infectée par le VIH doit être traitée quelque soit son niveau d'immunodépression. Le suivi et l'éducation thérapeutique sont deux notions essentielles de la prise en charge.

2. ÉTAT DES LIEUX DU VIH EN FRANCE

Au décours de la « Journée Nationale de lutte contre le sida » du 24 novembre 2014, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) a rendu publique les résultats des analyses épidémiologiques sur le VIH (31). En 2013, environ 150 000 personnes vivent avec le VIH en France et parmi elles près de 30 000 l'ignorent. Les personnes dont l'infection par le VIH n'est pas diagnostiquée seraient à l'origine de 60% des nouvelles contaminations (25).

Entre 2004 et 2007, le nombre de nouvelles contaminations a été estimé entre 7000 et 8000 par an [IC 95% = 5500-9300] soit un taux d'incidence de 17 à 19 pour 100 000 personnes-années (PA) pour la France entière (25).

Le nombre de découvertes de séropositivité au VIH est estimé à 6 200 (IC 95% : [5800-6700]) en 2013 (31); ce nombre est stable depuis 2007 (**Figure 2**).

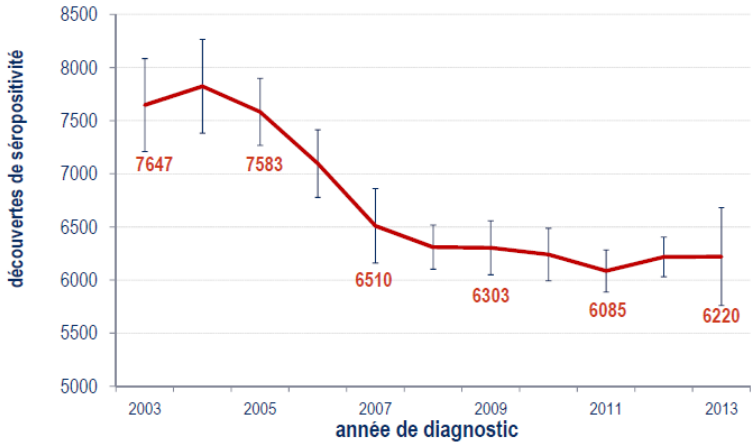


Figure 2. Évolution du nombre de découvertes de séropositivité au VIH (31)

Les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et les hétérosexuels nés à l'étranger (dont les ¾ sont nés dans un pays d'Afrique Subsaharienne) restent les deux groupes les plus touchés et représentent respectivement 43 % et 38 % des découvertes en 2013. Les hétérosexuels nés en France et les usagers de drogue (UDI) représentent respectivement 18 % et 1 % (**Figure 3**). Sur les 6200 découvertes de séropositivité VIH, 3400 sont hétérosexuels (55%), 2600 concernent des HSH (43%) et moins de 100 sont des UDI. Une stabilité des découvertes de séropositivité VIH est observée entre 2012 et 2013 dans tous les groupes, y compris chez les HSH.

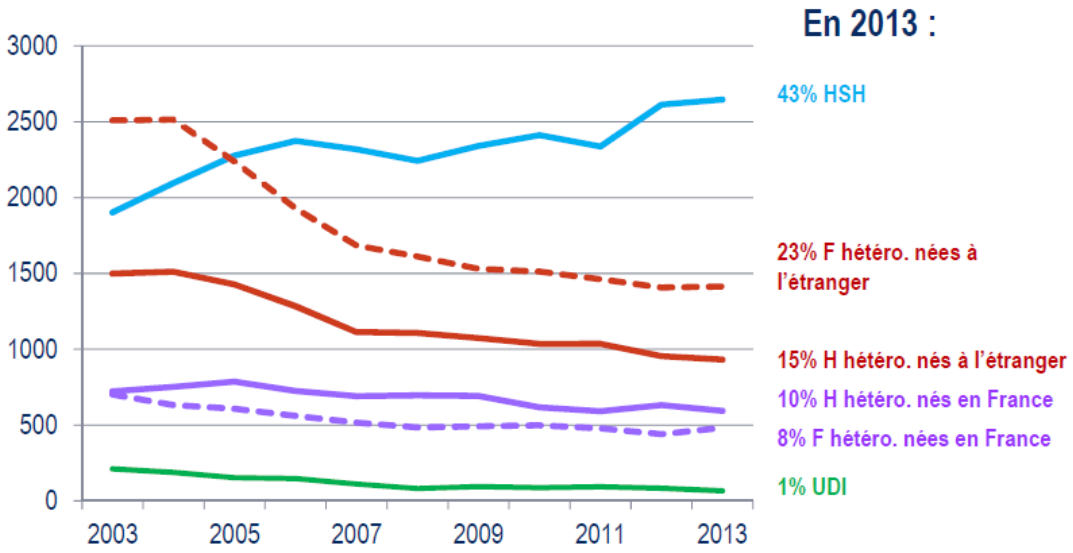


Figure 3. Découverte de séropositivité par mode de contamination en 2013 (31)

Concernant le stade clinique lors de la découverte de la séropositivité VIH, une diminution des diagnostics au stade SIDA a été mise en évidence en 2013 avec 11% de diagnostics contre 13% en 2011. Les diagnostics précoces (diagnostic de primo-infection ou CD4 > 500/mm³) augmentent avec 39% en 2013 contre 35% en 2011, surtout chez les HSH, et les diagnostics tardifs (diagnostic au stade SIDA ou CD4 < 200/mm³) diminuent avec 25% en 2013 contre 29% en 2011, surtout chez les hétérosexuels.

3. MORBIDITÉ DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

3.1. Évolution de l'incidence des hospitalisations

Dans la cohorte ANRS CO3 Aquitaine, entre 2000 et 2008, 1 473 patients (30%) ont été hospitalisés au moins une fois pour une morbidité sévère parmi 4 987 patients vus au moins une fois dans la même période (7). Le taux d'incidence d'hospitalisation a diminué de près de la moitié, de 147 hospitalisations pour 1 000 PA en 2000 à 77 hospitalisations pour 1 000 PA en 2008 (**Figure 4**). Globalement, les taux d'hospitalisation ont diminué pour les événements classant SIDA (de 47/1 000 PA à 20/1 000 PA, p<0.001), les infections bactériennes (de 39 à 21/1 000 PA, p<0.01) et les événements psychiatriques (de 27 à 16/1 000 PA) et doublé pour les événements cardiovasculaires (de 6 à 13/1 000 PA). Une augmentation du taux d'hospitalisation pour les cancers non-SIDA non-hépatiques a aussi été observée (7).

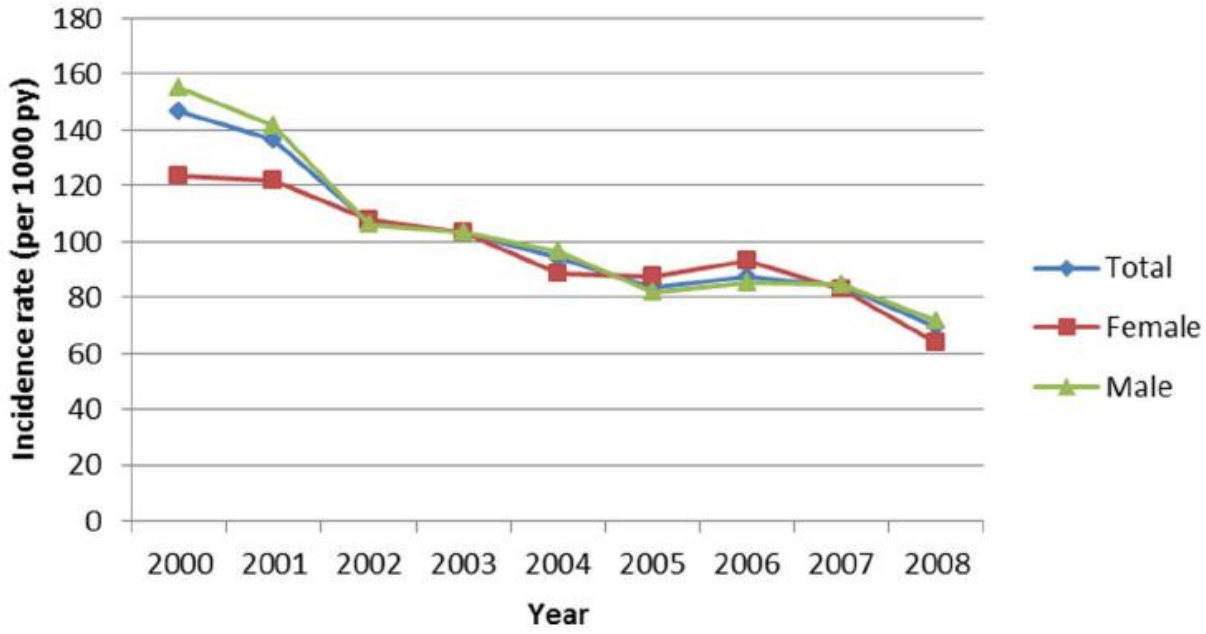


Figure 4. Évolution du taux d'incidence d'hospitalisation selon le sexe (Cohorte ANRS CO3 Aquitaine 2000-2008) (7)

Dans la cohorte FHDH ANRS CO4 de la base de données hospitalières Française sur l'infection à VIH (FHDH : French Hospital Database on HIV), composée en 2011 de 127 000 PVVIH, le taux d'hospitalisation a baissé de 6,8 pour 100 PA en 2008 à 6,3 pour 100 PA en 2011 (8).

Une étude rétrospective américaine a étudié l'évolution du nombre d'hospitalisations et la durée des séjours hospitaliers des PVVIH, de 1982 à 2010, dans tout le pays (32). Le nombre

de séjours hospitaliers a tout d'abord augmenté de 1982 à 1995, puis a diminué de 36% de 1995 à 1997 et enfin a continué à diminuer jusqu'en 2010.

3.2. Évolution de la morbidité

Une étude menée sur la cohorte ANRS CO3 Aquitaine entre 2000 et 2004 (5) a mis en évidence que la répartition des causes de morbidité sévère, résumée dans la **Figure 5**, s'est modifiée à travers le temps, avec une baisse du taux d'incidence des évènements SIDA de 60 à 20 pour 1000 PA ainsi qu'une baisse du taux d'infections bactériennes de 45 à 24 pour 1000 PA tandis que les évènements cardio-vasculaires et les cancers non classant SIDA restent stables.

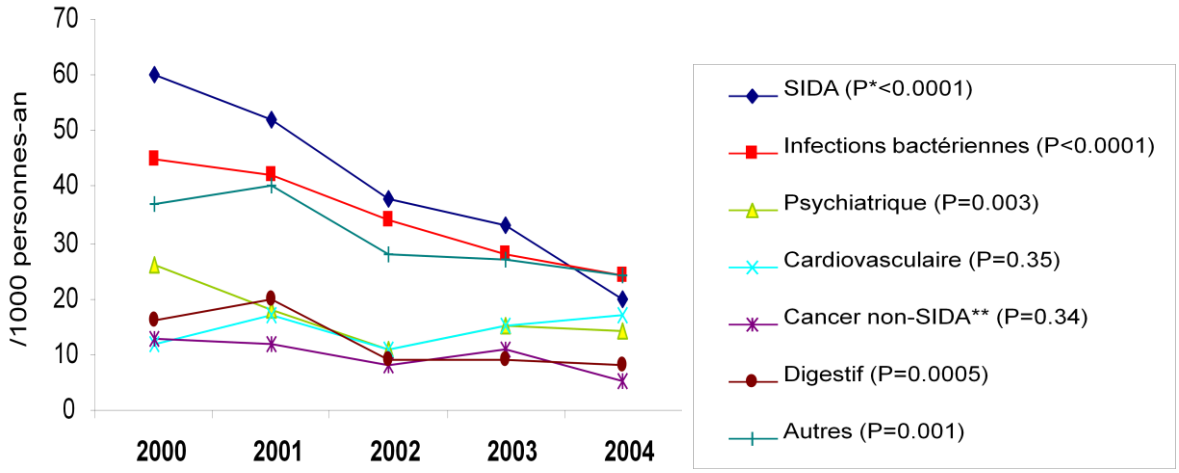


Figure 5. Taux d'incidence des évènements morbides sévères (ANRS CO3 2000-2004) (5)

Dans cette même étude entre 2000 et 2004, la première cause de morbidité sévère était représentée par les infections bactériennes (21%), suivie des pathologies classant SIDA (20%), des affections psychiatriques (10%) et des évènements cardiovasculaires (9%) (**Figure 6**).

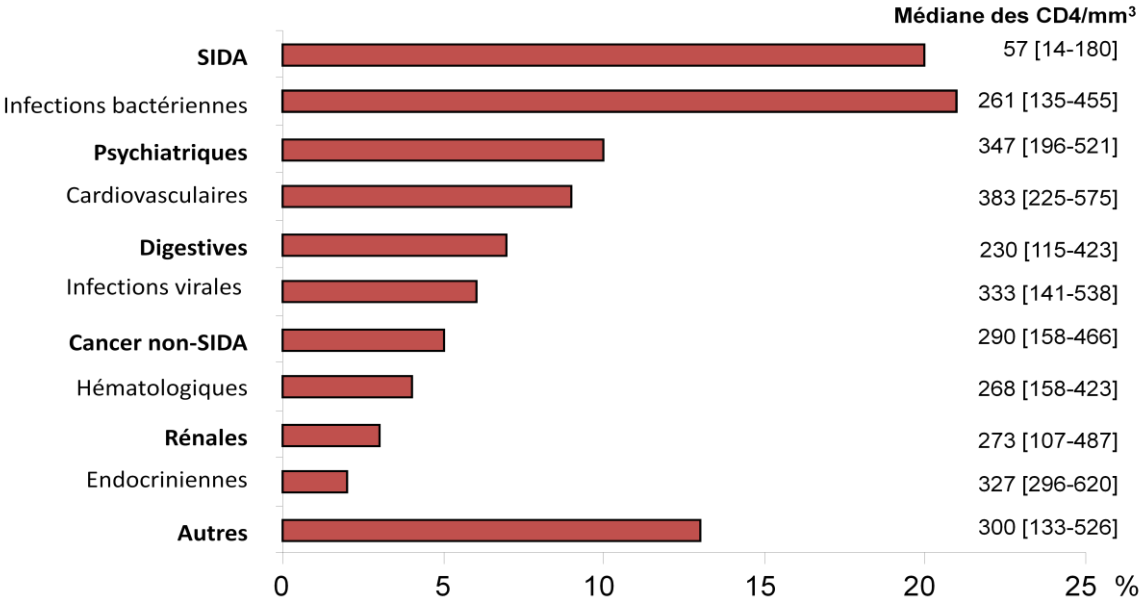


Figure 6. Répartition des causes de morbidité sévères (ANRS CO3 2000-2004) (5)

Cette tendance est retrouvée en 2008, dans cette cohorte ANRS CO3 Aquitaine (7). Un événement classant SIDA était l'évènement morbide le plus fréquent chez l'homme (16%, 12% chez la femme), alors que chez la femme il était représenté par une infection bactérienne non classant SIDA (14 % dans les 2 sexes). Les autres événements morbides sévères étaient une pathologie psychiatrique (11 %) ou hépatique (8 %) (**Figure 7**).

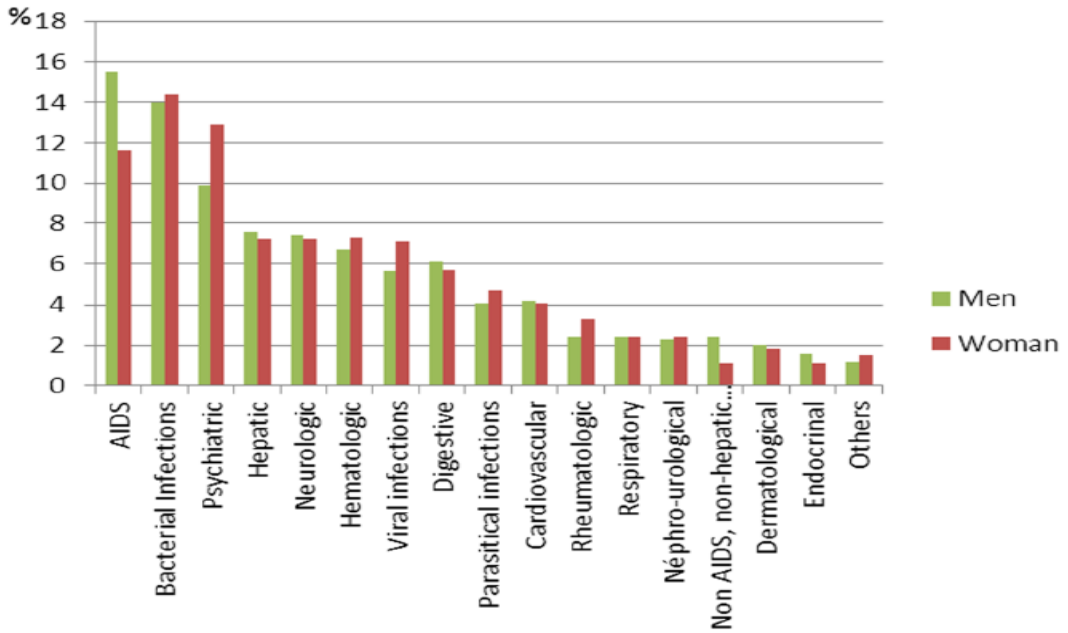


Figure 7. Distribution des évènements morbides sévères selon le sexe (ANRS CO3 2008) (7)

Une étude rétrospective, réalisée à Barcelone, s'est intéressée aux évènements morbides sévères ayant entrainé l'hospitalisation de PVVIH contaminées par usage de drogues injectables, de 2006 à 2010 (33). Trois cent soixante-quinze admissions ont été enregistrées sur cette période (ont été exclus les motifs d'hospitalisation concernant la chirurgie, l'obstétrique et les troubles mentaux), parmi lesquels 197 PVVIH. Les motifs d'hospitalisation étaient les suivants : infections bactériennes 59.2%, défaillance d'organe 16.8%, complications liées à l'injection de drogues 16.8%, cancers 9.1% et infections opportunistes 6.6%.

3.3. Les infections bactériennes non classant SIDA

Malgré une baisse d'incidence due aux thérapeutiques antirétrovirales et aux programmes vaccinaux antipneumococciques, la survenue d'infections bactériennes invasives reste encore significativement plus élevée chez les PVVIH que dans la population générale (25).

Les pneumopathies bactériennes sont les pathologies infectieuses les plus fréquentes chez les PVVIH (8,34–36). Le risque d'infection invasive à pneumocoque est 35 à 40 fois plus élevé chez les PVVIH (contre 100 fois à l'ère pré-antirétrovirale et pré-vaccinale) (37).

Les PVVIH ont un risque majoré de présenter une bactériémie comparativement à la population générale (38). L'incidence des bactériémies chez les PVVIH a diminué de presque 50% depuis l'avènement des multithérapies antirétrovirales, passant de 11,8 pour 100 PA en 1994 à 6,3 pour 100 PA en 1998 (39).

L'incidence des infections de la peau et des tissus mous (IPTM) à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) est 6 fois plus importante parmi les patients infectés par le VIH comparativement au reste de la population avec une incidence de 996 pour 100 000 PA et de 157 pour 100 000 PA respectivement aux Etats-Unis en 2007 (40).

Les infections bactériennes digestives sont essentiellement dues aux salmonelles et aux *Campylobacter*. Les PVVIH sont 20 à 100 fois plus à risque de développer une infection à salmonelles que la population générale (25).

Dans une étude menée dans la cohorte ARNS CO3 Aquitaine entre 2000-2008 (7), le taux d'incidence des infections bactériennes a diminué de 39 pour 1000 PA en 2000 à 18 pour 1000 PA en 2008 (**Figure 8**).



Figure 8. Taux d'incidence des infections bactériennes (ANRS CO3 2000-2008) (7)

Dans cette même étude, entre 2000 et 2008, 596 infections bactériennes ont été mises en évidence chez 5150 PVVIH suivies au moins une fois pendant la période. Les infections les plus fréquentes étaient les pneumopathies (36%), suivies des infections urinaires (12%), des IPTM (9%) et des bactériémies (9%). Cette analyse a retrouvé une majorité d'hommes (72%), d'un âge médian de 42,7 ans et ayant un taux moyen de CD4 de 232/mm³.

En 2011, dans la cohorte FHDH ANRS CO4 (25), l'incidence des pneumopathies bactériennes était de 7,5/1 000 PA et 1,0/1 000 PA d'infections récurrentes.

En 2013, *Søgaard et al.* ont publié une étude sur la cohorte EuroSIDA concernant les infections bactériennes sévères non classant SIDA (3). Pendant les 35 839 PA de suivi, 275 patients ont présenté une première infection bactérienne sévère (taux d'incidence : 7,67/1000 PA, [IC 95%= 6,79-8,64]). Les infections les plus fréquentes étaient les pneumopathies (taux d'incidence : 5,36/1000 PA, [IC 95%= 4,63-6,17]), les bactériémies (taux d'incidence : 1,14/1000 PA, [IC 95%= 0,82-1,55]) et les pyélonéphrites (taux d'incidence : 0,67, [IC 95%= 0,43-1,00]).

3.4. Morbidité dans les pays du Sud

Le taux estimé de prévalence du VIH est de 5% sur le continent Africain en 2012 chez les adultes de 15 à 49 ans, le taux global mondial s'établit à 0,9% (41). Le nombre de nouvelles infections par le VIH chez les adultes est estimé à 1,9 millions (1,6-2,3 millions) en 2012 dans le monde, ce qui représente une diminution de 30% depuis 2001 (42). Parmi ces nouvelles contaminations, 70% sont trouvées en Afrique Sub-saharienne.

Depuis la dernière décennie, des efforts considérables ont été faits pour permettre l'accès aux traitements ARV dans les pays à ressources limitées dans le but de réduire la morbidité et la mortalité relatives au VIH/SIDA (43). Le nombre de patients traités par ARV est passé de 400 000 en 2003 à 6,6 millions en 2010, mais ne représentait encore que 47% des besoins en traitement (44). En 2012, ce nombre est passé à 9,7 millions de patients.

Une étude prospective a été réalisée à Abidjan, Côte d'Ivoire, de 2003 à 2008, incluant 1008 PVVIH débutant un traitement ARV (67% de femmes, âge médian de 35 ans, médiane de CD4 de 186/mm³, 70% sous cotrimoxazole) (45). L'incidence globale des évènements morbides étaient de 11,5 pour 100 PA, 15,9 pour 100 PA dans la première année qui suivait l'introduction du traitement et 8,3 pour 100 PA par la suite. Pendant la période de l'étude, 278 évènements morbides ont été mis en évidence chez 192 patients : 90 maladies parasitaires (32,4%) dont 87 épisodes de paludisme, 47 décès (16,9%), 39 anomalies hématologiques (14%), 33 épisodes de tuberculose pulmonaire (11,9%), 14 infections bactériennes (5%) (dont 5 septicémies, 5 pneumopathies, 2 infections digestives, 2 pyélonéphrites) et 4 candidoses (1,4%). Cette étude montre donc l'importance des maladies infectieuses dans cette région du monde, avec notamment le paludisme, la tuberculose et les infections bactériennes invasives, qui représentent plus de la moitié de la morbidité (50,7%).

3.5. Conclusion

Malgré la réduction de l'incidence des hospitalisations et des pathologies classant SIDA depuis l'utilisation des traitements ARV hautement actifs, la morbidité des PVVIH reste un problème majeur. Les études mettent en évidence la responsabilité prépondérante des infections bactériennes que ce soit dans les pays occidentaux ou dans les pays du Sud.

4. MORTALITÉ DES PATIENTS VIVANT AVEC LE VIH

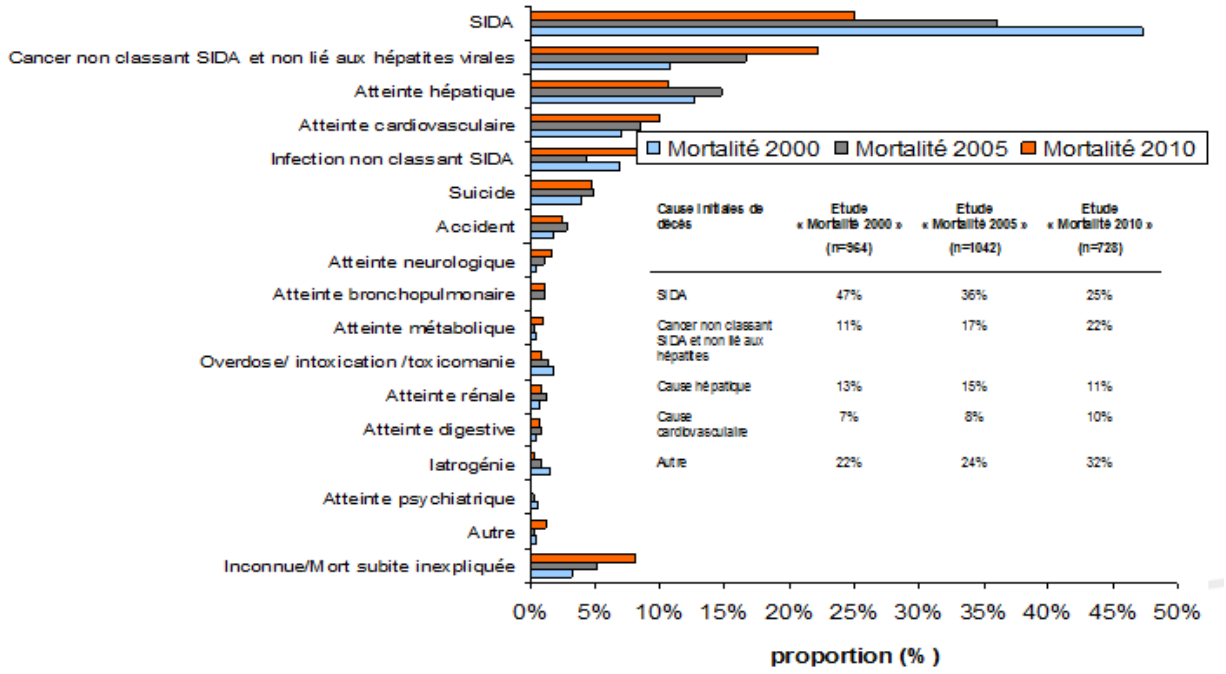
4.1. Mortalité dans les pays du Nord

Depuis l'avènement des multithérapies antirétrovirales, la mortalité des patients infectés par le VIH a fortement décru dans les pays industrialisés, comme décrit dans l'étude de *Pallela et al.* (2) avec 7,0 décès pour 100 PA en 1996 et 1,3 décès pour 100 PA en 2004 ($p<0,008$).

Une étude Européenne, incluant 80 642 PVVIH de 23 cohortes différentes à travers 31 pays Européens, a montré un taux de mortalité de 1,15 pour 100 PA en 2008 (1,29/100 PA chez les hommes et 0,86/100 PA chez les femmes), taux plus important que la population générale (Indice comparatif de mortalité = 4,2 [IC 95% = 3,5-5,2]) (26). Parmi les 35 316 patients ayant des CD4 $\geq$ 500/mm³, le taux de mortalité était de 0,37 pour 100 PA, ce qui montre l'importance de la restauration de l'immunité cellulaire.

Dans FHDH ANRS CO4, le taux de décès était estimé à 0,7 pour 100 PA en 2011 (8).

L'enquête Mortalité 2010 a permis le recueil prospectif des causes de décès en France en 2010 chez les PVVIH et leur évolution depuis 2000 (46). Les 90 centres participants ont notifié 728 décès survenus en 2010, contre 836 en 2005 et 783 en 2000. L'âge médian des patients au moment du décès était de 50 ans (vs 46 ans en 2005 et 41 ans en 2000), 75 % étaient des hommes. La durée médiane connue de l'infection par le VIH était de 14,5 ans (12 en 2005 et 8 en 2000) et 9% avaient une infection à VIH connue depuis moins de 6 mois. La médiane des lymphocytes CD4+ était de 243/mm³ (161 en 2005 et 94 en 2000) et 70% avaient une dernière mesure d'ARN VIH plasmatique inférieure à 500 copies/ml (47% en 2005 et 33% en 2000). Les principales causes initiales de décès, décrites dans la **Figure 9**, étaient le SIDA dans un quart des cas, les cancers non-SIDA non-liés aux hépatites, les hépatopathies (dont 92% des décès étaient liés à une hépatite virale B ou C), les pathologies cardiovasculaires, et les infections non classant SIDA. Les cancers toutes catégories confondues représentaient au total un tiers des causes de mortalité.



Cause initiales de décès	Etude « Mortalité 2000 » (n=964)	Etude « Mortalité 2005 » (n=1042)	Etude « Mortalité 2010 » (n=728)
SIDA	47%	36%	25%
Cancer non classant SIDA et non lié aux hépatites	11%	17%	22%
Cause hépatique	13%	15%	11%
Cause cardiovasculaire	7%	8%	10%
Autre	22%	24%	32%

Figure 9. Évolution entre 2000, 2005 et 2010 de la répartition des causes initiales de décès des adultes infectés par le VIH (46)**.**

Dans cette enquête, les infections classant SIDA et non classant SIDA représentent 46% des causes de décès en 2010. Parmi les 182 patients décédés d'une cause SIDA, 128 (70%) présentaient une maladie infectieuse. Les décès dus aux infections non classant SIDA représentaient 10% des causes de décès (**Figure 10**).

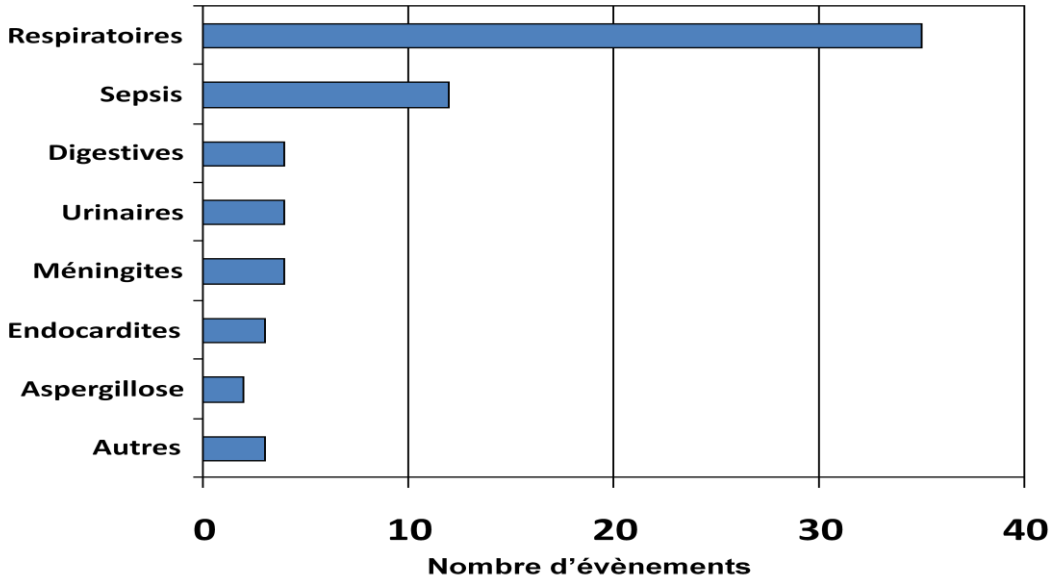


Figure 10. Répartition des causes de décès par infections non classant SIDA en 2010 (N=72) (46)

4.2. Mortalité dans les pays du Sud

Dans une étude rétrospective réalisée de 2006 à 2011 en Ethiopie, le taux de mortalité parmi les PVVIH était estimé à 3,2 décès pour 100 PA (47).

Une étude multicentrique, réalisée en Afrique et en Asie entre 1992 et 2012, a trouvé un taux de décès de 9 pour 1000 PA (48). Ce taux était variable en fonction des pays, allant de 3,9 pour 1000 PA au Vietnam à 18,5 pour 1000 PA au Kenya. Une grande partie de cette différence semblait reposer sur la plus grande proportion de décès par maladies infectieuses au Kenya (10,7/1000 PA) qu'au Vietnam (0,5/1000 PA). La répartition des causes de décès, en fonction des pays, est représentée dans la **Figure 11** et montre la prédominance des causes infectieuses.

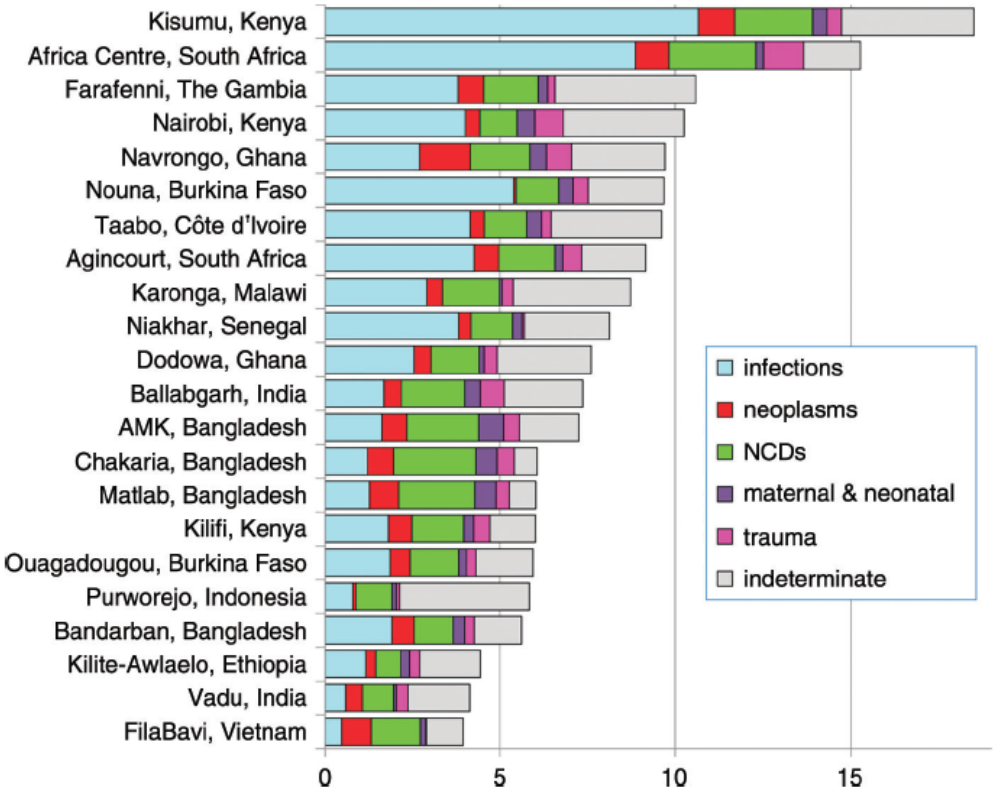


Figure 11. Taux de mortalité pour 1000 PA par causes et par sites (48)
(NCDs : maladies non transmissibles)

Kabudula et al ont étudié l'évolution de la mortalité en Afrique du Sud entre 1992 et 2011 (49). Un total de 12 209 décès a été enregistré sur cette période soit un taux de mortalité de 8,5 pour 1000 PA, en diminution depuis 2007. Les auteurs ont décrit l'évolution des causes de mortalité par tranches d'âge et par années (**Figure 12**).

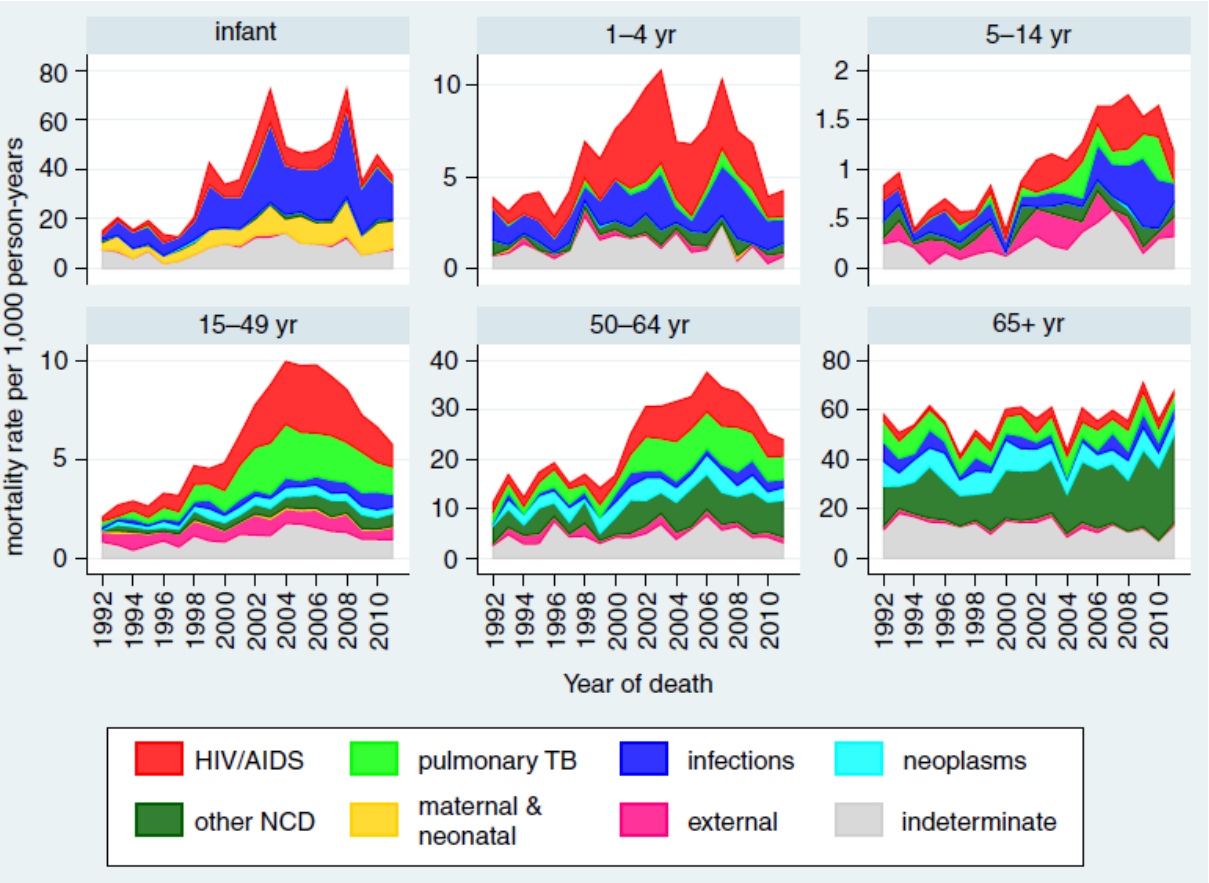


Figure 12. Taux de mortalité pour 1000 PA par causes et par tranches d'âge à travers le temps (49)

(NCD : maladies non transmissibles, TB : tuberculose)

On remarque l'importance des décès liés à une cause SIDA chez les enfants de 1 à 14 ans avec cependant une nette diminution depuis 2006, aux dépends des infections non classant SIDA, représentant la première cause de mortalité. La tuberculose pulmonaire était la première cause de mortalité pour les 15-49 ans, alors que les pathologies non transmissibles et les cancers étaient prédominants chez les plus de 50 ans.

4.3. Conclusion

Au Nord, on a noté une nette diminution des décès par causes SIDA depuis les 10 dernières années avec une progression des causes néoplasiques. Les infections non classant SIDA représentent 10% des décès attribués aux infections bactériennes avec en tête les infections respiratoires basses. Au Sud, une diminution globale des taux de mortalité a été mise en évidence depuis l'utilisation des multithérapies antirétrovirales avec un recul des causes SIDA. La tuberculose reste la cause principale de mortalité devant les infections non classant SIDA.

5. OBJECTIFS DU TRAVAIL

L'objectif principal de ce travail était de décrire, au sein d'une population de patients infectés par le VIH suivis dans la cohorte Aquitaine ANRS C03, les infections bactériennes sévères non classant SIDA (définies comme toute infection bactérienne sévère associée à une hospitalisation de 48 heures ou plus au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux ou bien dans un des Centres Hospitaliers Généraux d'Aquitaine), sur une période s'étendant de janvier 2000 à juin 2013. La description portait sur le diagnostic microbiologique de chaque infection présentée par les patients et sur la sensibilité aux antibiotiques des bactéries mises en évidence. Une analyse secondaire portait sur la comparaison des résultats obtenus en fonction du temps, donnant ainsi une indication sur l'évolution de l'écologie bactérienne et des profils de sensibilité aux antibiotiques, et en fonction des caractéristiques générales des patients.

PATIENTS ET MÉTHODES

1. PATIENTS

1.1. Présentation de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine et du GECSA

En octobre 1987, cinq services de Médecine Interne et de Maladies Infectieuses du CHU de Bordeaux et le Département d'Informatique Médicale de l'Université de Bordeaux Segalen ont décidé de la mise en place d'un système de surveillance épidémiologique et clinique de l'infection par le VIH (50).
Un groupe de travail multidisciplinaire, intitulé "Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine" (GECSA), associant cliniciens, épidémiologistes, statisticiens et biologistes a alors élaboré un protocole afin de recueillir systématiquement des données cliniques, biologiques et épidémiologiques sur tous les patients pris en charge dans ces services cliniques. Dès 1991, la collaboration s'est élargie avec la participation des services cliniques d'hôpitaux publics des trois départements d'Aquitaine les plus touchés par l'épidémie (Gironde, Landes, Pyrénées Atlantiques). En 2009, tous les départements d'Aquitaine sont impliqués dans le système d'information GECSA-COREVIH (Coordination Régionale de la lutte contre le VIH).

En 2015, les centres participants à la cohorte ANRS CO3 Aquitaine sont :

- Cinq services cliniques du CHU de Bordeaux.
- Huit hôpitaux publics du Sud-ouest de la France : Arcachon, Bayonne, Dax, Libourne, Mont-de-Marsan, Pau, Périgueux et Villeneuve-sur-Lot.

Les données de la Cohorte Aquitaine constituent la base de données du COREVIH d'Aquitaine, qui ont été intégrées en 2013 aux données de la base nationale des COREVIH. L'objectif général de la Cohorte Aquitaine est d'étudier les tendances temporelles de l'histoire naturelle et sous traitement de l'infection par le VIH-1.

La Cohorte ANRS CO3 Aquitaine est une cohorte ouverte depuis sa création et les inclusions, rétrospectives de 1985 jusqu'en octobre 1987, sont prospectives et sans interruption depuis lors.

Les critères d'inclusion dans la Cohorte Aquitaine sont au nombre de quatre :

- Infection confirmée par le VIH-1, quel que soit le stade clinique.
- Deux contacts au moins (en consultation ou en hospitalisation) avec les services participants, ou un premier contact à l'inclusion, suivi d'une date de décès documentée.
- Un âge supérieur ou égal à 13 ans.
- Un consentement écrit éclairé donné par le patient.

Un questionnaire permet la collecte confidentielle et standardisée des données cliniques, biologiques, thérapeutiques et épidémiologiques lors de chaque consultation ou hospitalisation. La collecte des données, leur codage et leur vérification sont la résultante d'un travail d'équipe entre les médecins cliniciens et les techniciens d'études cliniques (TEC), les attachés de recherche clinique (ARC) et les internes de santé publique (41). Le recueil est commun avec le dossier DMI2 national (Dossier Médico-économique et épidémiologique de l'Immunodéficience humaine) depuis avril 1991.

A l'inclusion, le dossier comprend des variables de type unique : caractéristiques sociodémographiques, facteurs de risque de l'infection par le VIH, mode de contamination, date de première sérologie positive, circonstances du diagnostic, antécédents personnels et familiaux.
Le dossier d'inclusion comprend aussi des variables évolutives, qui seront mises à jour durant le suivi :

- Données d'examen clinique
- Type de contact avec le système hospitalier (consultation, hospitalisation)
- Diagnostics principal et associés (raison du recours au soin)
- Stade de l'infection à VIH
- Pratiques sexuelles et de toxicomanie, habitudes de vie
- Facteurs de risque cardio-vasculaires
- Bilan biologique :
    - Numération formule sanguine (Hémoglobine), plaquettes
    - Charge virale plasmatique
    - Numération des CD4
    - Biochimie sanguine
    - Sérologies : hépatites B, D, C et A, Syphilis, CMV, Toxoplasmose
- Thérapeutiques ARV prescrites, antécédents thérapeutiques
- Date et causes de décès le cas échéant

Ces données sont recueillies par le médecin référent ou par un ARC et saisies dans la base de données du GECSA. Les données d'identification du patient sont codées sous la forme d'un numéro (code patient) et par ses initiales dans son centre de suivi, lui aussi numéroté (code centre). La saisie informatique des données est effectuée de façon centralisée et hebdomadaire. Une recherche des doublons est systématique avant l'inclusion.

Le rythme des contacts est basé sur la pratique clinique des services hospitaliers impliqués, le délai entre les visites de suivi tend à s'allonger depuis l'ère des multithérapies antirétrovirales hautement actives.
Une recherche systématique des patients perdus de vue, faisant appel aux dossiers hospitaliers du CHU de Bordeaux et des Centres Hospitaliers Généraux participants, et aux dossiers des médecins traitants libéraux ou hospitaliers, est entreprise annuellement. Elle vise à effectuer la mise à jour des données de tout patient non revu depuis plus d'un an.

Le diagnostic principal, les diagnostics associés, le diagnostic de la cause immédiate du décès et le diagnostic de la cause initiale du décès sont codés au GECSA à l'aide d'une version simplifiée de la 10ème révision de la classification internationale des maladies (CIM-10). A l'issue du recueil, les données récoltées sont codées à l'aide d'un logiciel standardisé, font l'objet d'une saisie informatique et sont importées dans la base de données.

Au 31 Octobre 2013, 8 480 patients étaient inclus dans la Cohorte Aquitaine. Un quart des patients inclus sont des femmes (26,1%). Les patients de cette cohorte sont issus de tous les groupes de contamination :

- 39,1% d'HSH,
- 22,0% d'UDI,
- 28,9% d'hétérosexuels.

Le suivi médian est de 6,5 ans après leur inclusion (intervalle interquartile (IIQ): 2,2 – 13,2 ans). Dans la cohorte Aquitaine, 1 552 patients (18,3%) ont été inclus au stade SIDA et 1 692 (20,0%) sont passés au stade SIDA au cours du suivi ; 2 509 patients (29,6%) sont décédés. Entre janvier 1996 et octobre 2013, c'est-à-dire à l'ère des multithérapies hautement actives, 4408 sujets ont été inclus dans la Cohorte Aquitaine soit plus de la moitié des inclusions.
Pour la dernière année calendaire complète (année 2012), la file active annuelle était de 3 662 patients dont 161 ont été inclus pendant l'année.

1.2. Population étudiée

La population étudiée répondait aux critères d'inclusion suivant :

- Personnes infectées par le VIH suivies au sein de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine,
- Présentant entre le 1er Janvier 2000 et le 1er Juin 2013 une infection bactérienne non classant SIDA,
- Associée à une hospitalisation d'au moins 48 heures dans un centre hospitalier d'Aquitaine dépendant du GECSA,
- Avec une documentation bactériologique de(s) l'épisode(s) infectieux.

Les critères d'exclusion étaient :

- Les évènements classant SIDA
- Les infections virales et fongiques
- Les infections bactériennes non documentées et/ou qui ne permettaient pas l'analyse de l'antibiogramme.

2. MÉTHODES

2.1. Description de l'étude

Au sein de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine, nous avons mené une étude épidémiologique descriptive des PVVIH ayant présenté une ou plusieurs infections bactériennes sévères, non classant pour le stade SIDA, sur une période de 13,5 ans du 1er Janvier 2000 au 1er Juin 2013.

2.2. Sélection des patients de l'étude

2.2.1. Récupération de la liste des patients

La sélection des patients a été réalisée à partir des données de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine, répertoriées dans la base de données du GECSA. Nous avons tout d'abord réalisé une extraction de tous les patients ayant été hospitalisés, au moins 48 heures, entre le 1er Janvier 2000 et le 1er Juin 2013, quel que soit le motif d'hospitalisation et pendant laquelle un épisode d'infection bactérienne non classant SIDA a été signalé (diagnostic principal ou diagnostic associé).

L'extraction de données dans la base du GECSA portait sur plusieurs paramètres d'identification des patients et des évènements bactériens : le numéro GECSA, le code centre, le code patient, la date de naissance, la date de l'évènement infectieux bactérien et le code de l'évènement correspondant à la classification du CIM-10. Les patients étaient répartis sur 14 centres différents en Aquitaine :

- 6 centres sur Bordeaux (2 services de Médecine Interne à l'hôpital Saint-André, 1 service de Médecine Interne à l'hôpital du Haut-Lévèque, 2 services de Maladies Infectieuses à l'hôpital Pellegrin et le centre de l'Etablissement Français du Sang)
- 1 centre à Libourne,
- 1 centre à Arcachon,
- 1 centre à Périgueux,
- 1 centre à Dax,
- 1 centre à Bayonne,
- 1 centre à Pau
- 1 centre à Mont-de-Marsan
- 1 centre à Villeneuve-sur-Lot

Après autorisation du GECSA et des Chefs de service, nous nous sommes rendus dans les établissements pour lever l'anonymat des dossiers à l'aide des classeurs de correspondance du GECSA, en vérifiant la date de naissance pour chaque code patient.

2.2.2. Vérification des critères d'inclusion

Avec les noms des patients ainsi récupérés et la date de l'infection bactérienne, nous nous sommes rendus dans les Laboratoires de Bactériologie des différents centres afin de récupérer la documentation bactériologique.
Après autorisation des Chefs de Service des Laboratoires de Bactériologie, nous avons, pour chaque patient, cherché s'il existait une identification bactérienne ainsi qu'un antibiogramme correspondant à la date de l'infection. Les patients pour lesquels nous ne disposions pas de l'identification ou bien de l'antibiogramme correspondant ont été exclus de l'analyse.
Cette recherche a été complétée par la collecte de toute la documentation bactériologique (identification bactérienne et antibiogramme) disponible pour chaque patient inclu, sur la période de 2000 à 2013. Dans le but d'adhérer aux critères d'inclusion, nous avons vérifié, pour chaque nouvelle documentation bactérienne récoltée en dehors des données fournies par le GECSA, que le patient était hospitalisé pendant au moins 48 heures lors de la survenue de l'infection. Une fois cette vérification faite, nous avons également considéré qu'un délai de 2 mois était nécessaire pour différencier 2 épisodes d'infection bactérienne à même germe afin de ne pas comptabiliser une éventuelle redondance de prélèvement ou la traduction d'un échec de traitement.

2.3. Variables étudiées

2.3.1. Caractéristiques des patients

Une seconde extraction de données a été demandée auprès du GECSA afin d'analyser les caractéristiques des patients de l'étude. Les variables fixes ont été demandées à la date de la première infection bactérienne et les variables évolutives à la date de chaque infection bactérienne.

Données à la date de la première infection bactérienne sévère:

- Groupe de transmission du VIH :
    - Hétérosexuels
    - HSH

    - UDI, quelle que soit la sexualité
    - Autres (hémophilie, AES, transfusion, maternofoetale, inconnu)
- Stade de l'infection par le VIH (stade C/SIDA oui ou non)
- Consommation de tabac :
    - oui (tabagisme actuel ou sevré depuis < 3 ans)
    - non (tabagisme sevré depuis > 3 ans ou pas de tabac)
- Présence d'un diabète (prise d'un traitement antidiabétique oral/injectable ou existence d'une glycémie à n'importe quel moment de la journée > 2g/dL).
- Nadir des lymphocytes CD4 : taux le plus bas avant la mise sous traitement antirétroviral, en valeur absolue.
- Date de la première sérologie VIH positive connue.
- Co-infection par le virus de l'hépatite B (présence de l'Antigène HBs ou ADN VHB au moins une fois pendant le suivi du patient ayant précédé l'IBS, quelle qu'en soit la date).
- Co-infection par le virus de l'hépatite C (présence de l'Anticorps anti-VHC ou de l'ARN VHC au moins une fois pendant le suivi du patient ayant précédé l'IBS, quelle qu'en soit la date).
- Date du premier traitement ARV.
- Traitement ARV pris à la date de l'IBS, si données manquantes, traitement ARV prescrit le plus proche de la date de l'IBS jusqu'à 6 mois antérieurement.

<u>Données à la date de la première IBS et à chaque nouvelle IBS :</u>

- Prise d'antibiothérapie prophylactique par cotrimoxazole contre la toxoplasmose et/ou la pneumocystose dans l'année précédant l'IBS.
- Charge virale plasmatique du VIH, en copies/mL (dernière valeur la plus proche de la date de l'IBS dans l'année précédant l'IBS en excluant les données à la date de l'IBS).
- Nombre de lymphocytes CD4+, en cellules/mm3 (dernière valeur la plus proche de la date de l'IBS dans l'année précédant l'IBS en excluant les données à la date de l'IBS).
- Hospitalisation > 24h dans l'année précédant l'IBS en excluant les données à la date de l'IBS.

La population étudiée a été décrite avec des résultats exprimés en termes de fréquence pour les variables qualitatives et de médiane et intervalles interquartiles (IIQ) pour les variables quantitatives.

2.3.2. Les infections bactériennes

Le GECSA nous a fourni le code de l'évènement bactérien correspondant au CIM-10 (Annexe 1) dont voici la description par atteinte d'organe :

- Pulmonaire, 20 codes CIM-10 : A48.1, J13.0, J14, J15.00, J15.10, J15.20, J15.40, J15.50, J15.60, J15.8, J15.9, J16.8, J18.0, J18.1, J18.9, J41.1, J69.0, J85.2, J90, J94.9
- Urinaire et génitale, 20 codes CIM-10 : A54.0, A54.8, B96.2, N11.9, N12, N30.0, N30.9, N34.2, N39.0, N41.0, N41.1, N41.9, N45.0, N45.9, N48.1, N70.9, N73.9, N77.1, O98.2, O98.8
- Cutanée, 12 codes CIM-10 : A46, H05.0, I89.1, L01.0, L02.2, L02.3, L02.9, L03.9, L04.9, L08.9, L66.9, R02
- Digestive, 13 codes CIM-10 : A02.0, A02.9, A09, K35.1, K35.9, K52.9, K61.2, K65.0, K65.9, K67.1, K75.0, K80.1, K81.0
- Bactériémie, 11 codes CIM-10 : A02.10, A02.11, A32.7, A40.2, A40.3, A40.9, A41.2, A41.5, A41.8, A41.9, A49.1
- Cardiaque, 6 codes CIM-10 : I33.0, I33.9, I38, I39.8, I41.0, J98.5
- Système nerveux central, 9 codes CIM-10 : G00.01, G00.10, G00.11, G00.3, G00.9, G01, G05.0, G05.2, G06.0
- ORL, 9 codes CIM-10 : H60.9, H66.0, H66.9, H70.9, J01.1, J01.9, J02.8, J39.0, K04.7
- Ostéo-articulaire, 4 codes CIM-10 : M00.0, M86.9, M93.9, T84.5
- Nosocomiale et post-opératoire, 2 codes CIM-10 : T81.4, Y95
- Autres, 4 codes CIM-10 : A32.1, A32.9, A49.0, A49.8

Le recueil de la documentation bactériologique nous a permis de réaliser une classification par groupes de bactéries afin de faciliter l'analyse : *Streptococcus pneumoniae*, autres streptocoques, *Staphylococcus aureus*, staphylocoques à coagulase négative (SCN), entérocoques, entérobactéries, bacilles à Gram négatif non fermentaires (BGNNF), bactéries anaérobies, autres bactéries.

Avec l'aide des codes CIM-10, le type de prélèvement et le recueil exhaustif de toute la documentation bactériologique disponible pour chaque patient, nous avons réalisé une classification par site d'infection, obtenant ainsi 12 catégories : pneumopathies, infections de la peau et des tissus mous, infections urinaires, bactériémies, infections osseuses, infections gastro-intestinales, infections ORL, infections neuro-méningées, infections génitales,

infections de cathéter centraux ou périphériques (CIP/KT), endocardites et infections ophtalmologiques.

2.3.3. Les profils de résistance

Chaque antibiogramme a été analysé et le choix des antibiotiques, comme référentiel de sensibilité, a été déterminé après discussion avec le Dr BESSEDE, bactériologiste du Laboratoire de Pellegrin au CHU de Bordeaux, et en se basant sur les recommandations de 2015 de la Société Française de Microbiologie (51).

Les antibiotiques choisis ont été les suivants :

- *S. pneumoniae* : pénicilline G, amoxicilline, céphalosporine de 3ème génération (C3G), érythromycine, lévofloxacine (les souches sensibles à l'ofloxacine ont été considérées comme sensibles à la lévofloxacine quand cette dernière n'a pas été testée).
- Autres streptocoques : amoxicilline, ofloxacine.
- Staphylocoques: oxacilline, gentamicine, ofloxacine ou ciprofloxacine, vancomycine, cotrimoxazole.
- Entérocoques : amoxicilline, érythromycine, vancomycine.
- Entérobactéries : amoxicilline-acide clavulanique, pipéracilline-tazobactam, C3G, céphalosporine de 4ème génération (C4G) (céfépime), imipenem, amikacine, ofloxacine. Précision de l'existence d'une bétalactamase à spectre étendu (BLSE).
- BGNNF :
    - *Pseudomonas aeruginosa* : ceftazidime, pipéracilline-tazobactam, imipenem, amikacine, ciprofloxacine.
    - *Acinetobacter spp.* : même antibiotiques avec le cotrimoxazole en plus.
    - *Stenotrophomonas maltophila* : ceftazidime, cotrimoxazole, existence ou non d'une bétalactamase.
- Bactéries anaérobies : amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, pipéracilline-tazobactam, imipenem, métronidazole.
- *Haemophilus spp., Moraxella spp.* : amoxicilline.
- *Neisseria gonorrhoeae* : C3G, ciprofloxacine.
- *Campylobacter spp.* : amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, érythromycine, ofloxacine.

A la lecture de l'antibiogramme, une souche de sensibilité intermédiaire ou résistante à un antibiotique donné était considérée comme résistante et considérée comme tel dans l'analyse.

2.4. Méthodes statistiques

Nous avons réalisé une étude descriptive des IBS en déterminant :

- les localisations des épisodes infectieux
- la documentation bactériologique
- les profils de résistance aux antibiotiques.

Nous avons décrit ces différents paramètres en fonction des caractéristiques des patients. Nous avons ensuite décrit l'évolution de la sensibilité des souches aux antibiotiques en fonction du temps, en scindant la période de l'étude en 3 parties distinctes:

- du 1er janvier 2000 au 31 décembre 2004
- du 1er janvier 2005 au 31 décembre 2008
- du 1er janvier 2009 au 1er Juin 2013

La description des évènements et des caractéristiques des patients a été réalisée à l'aide du logiciel STATA® (*Stata Statistical Software*) version 12.0, College Station, Texas.

RÉSULTATS

1. POPULATION DE L'ÉTUDE

L'extraction nous a fourni une liste de 1681 épisodes infectieux non classant SIDA survenus chez 747 patients entre 2000 et 2013. Parmi ces épisodes, il existait 693 pneumopathies (41,23%), 296 infections urinaires (17,61%), 203 bactériémies sans origine (12,08%), 195 IPTM (11,60%) et 104 infections gastro-intestinales (6,19%). Les autres infections étaient représentées par 41 infections de CIP/KT (2,44%), 42 infections ostéo-articulaires (2,50%), 40 infections ORL (2,38%), 28 infections neuro-méningées (1,67%), 25 infections génitales (1,49%), huit infections ophtalmologiques (0,48%) et six endocardites (0,36%).

Cinq centres n'ont pas été inclus dans l'analyse du fait du faible nombre de patients et d'évènements bactériologiques, retirant ainsi 14 patients et 16 épisodes infectieux : Périgueux (5 patients, 6 infections), Villeneuve sur Lot (4 patients, 5 infections), Pau (3 patients, 3 infections), Mont de Marsan (1 patient, 1 infection) et Arcachon (1 patient, 1 infection). Au Laboratoire de Bactériologie de Bayonne, aucune donnée antérieure à 2006 n'a pu être consultée, représentant une perte d'environ 100 épisodes infectieux.

Plus de la moitié des épisodes infectieux restant ont été documentés (52,41%) et pour 49,61% d'entre eux, un antibiogramme était disponible. Ainsi, la population étudiée finale comprenait 361 patients (48,33%) ayant présenté 834 épisodes infectieux documentés avec antibiogramme.

2. DESCRIPTION DE LA POPULATION ÉTUDIÉE

Les caractéristiques générales des 361 patients inclus dans l'étude, à la date de la première IBS, sont résumées dans le **Tableau 1**. L'étude comportait une majorité d'hommes (n=264, 73,13%). L'âge médian était de 44,2 ans [IIQ 25%-75% = 38,7-51,1]. Concernant les groupes de transmission du VIH, environ un tiers était des HSH (32,69%), un tiers des UDI (30,19%) et un tiers d'hétérosexuels (31,02%).

La durée médiane entre la découverte de la séropositivité pour le VIH et la survenue de la première IBS était de 7,1 ans [IIQ=3,4-11,4]. La médiane du nadir des CD4 était de 226,5 cellules/mm³ [IIQ=121-335].

POPULATION ÉTUDIÉE (N=361)			
		n	**Pourcentage (%)**
Sexe masculin		264	73,13
Age (en années)	Médiane [IIQ]		44,2 [38,7-51,1]
Groupes de transmission			
	HSH	118	32,69
	Usager de drogues intraveineuses (UDI)	109	30,19
	Hétérosexuel	112	31,02
	Autres	22	6,09
Durée depuis la découverte du VIH (en années)			
	Médiane, [IIQ]		12,2 [6,9-16,6]
Stade C/SIDA			
	Oui	193	54,29
	Non	165	45,71
Consommation de tabac			
	Oui	257	71,19
	Non	6	1,66
	Non renseigné	98	27,15
Présence d'un diabète		30	8,31
Co-infection par le VHB			
	Oui	25	6,93
	Non	284	78,67
	Non renseigné	52	14,40
Co-infection par le VHC			
	Oui	128	35,46
	Non	182	50,42
	Non renseigné	51	14,13
Hospitalisation dans l'année précédant l'IBS		176	48,75
Traitement antirétroviral			
	3 INTI	13	3,60
	2 INTI + 1 INNTI	54	14,96
	2 INTI + 1 IP	40	11,08
	2 INTI + 1 IP/r	98	27,15
	Autres schémas thérapeutiques	86	23,82
	Pas de traitement	70	19,39
Durée entre l'introduction du traitement ARV et la 1ère IBS			
	Médiane, [IIQ] (en années)		7,1 [3,4-11,4]
Prophylaxie par cotrimoxazole		89	24,65
Lymphocytes T CD4 (cellules /mm³)			
	Médiane, [IIQ]		268 [107-461]
	0 – 199	108	29,92
	200 – 349	64	17,73
	350 – 499	52	14,40
	≥ 500	57	15,79
	Non renseigné	80	22,16
	Nadir des CD4 : Médiane, [IIQ]		226,5 [121-335]
Charge virale du VIH (en copies par mL)			
	Médiane, [IIQ]		668 [1-50 819]
	< 50	117	32,41
	50 – 9 999	79	21,88
	10 000 – 499 999	97	26,87
	≥500 000	15	4,16
	Non renseigné	53	14,68

Tableau 1. Caractéristiques des patients (N=361) à la date de la première infection bactérienne sévère.

Un quart des patients avaient une prophylaxie par cotrimoxazole (24,65%). Un tabagisme actif, ou sevré depuis moins de 3 ans, était présent chez 71,19% des patients. Une co-infection par le virus de l'hépatite B a été mise en évidence chez 25 patients (6,93%) et par le virus de l'hépatite C chez plus d'un tiers des patients (35,46%). Un diabète a été répertorié chez 8,31% des patients. Dans l'année précédant l'étude, 48,75% des patients ont été hospitalisés au moins une fois, en excluant la date de l'IBS.

Concernant le statut immunitaire avant la 1ère IBS, le nombre médian de CD4 était de 268 cellules/mm³ [IIQ=107-461/mm³]. La charge virale du VIH était indétectable (< 50 copies/mL) chez 32,41% des patients (37,99% en retirant les données manquantes), mais l'évolution en fonction du temps montrait une augmentation régulière du nombre de patients indétectables. Dans notre étude, 54,29% des patients étaient au stade SIDA. De plus, 80, 61% des patients étaient sous ARV et le schéma thérapeutique le plus fréquent était l'association de 2 INTI et d'une IP (38,23%). Le **Tableau 2** détaille l'évolution de ces 4 paramètres en fonction du temps.

	Médiane des CD4 (en cellules/mm³) n [IIQ]	**CV indétectable (en %)**	**Patients sous ARV (en %)**	**Patients au stade C/SIDA (en %)**
2000-2004	184 [IIQ=29-364]	19,59%	75,51%	62,20%
2005-2008	347 [IIQ=128-506]	45,65%	79,35%	46,96%
2009-2013	329 [IIQ=151-521]	62,62%	87,70%	48,24%
Global	**268 [IIQ=107-461]**	**32,41%**	**80,61%**	**54,29%**

Tableau 2. Évolution de plusieurs caractéristiques des PVVIH en fonction du temps

3. ANALYSE DESCRIPTIVE DES INFECTIONS BACTÉRIENNES

3.1. Description globale des résultats

3.1.1. Répartition des sites infectieux

La répartition des épisodes infectieux au cours du temps était la suivante :

- 2000-2004 : 291 infections, 34.89%
- 2005-2008 : 230 infections, 27.58%
- 2009-2013 : 313 infections, 37.53%

La description de la répartition des infections bactériennes en fonction du site infectieux est précisée dans le **Tableau 3**. Les trois quarts des infections étaient représentés par les pneumopathies (31,29%), les infections urinaires (26,62%) et les bactériémies sans origine (15,35%). Les quatre autres sites infectieux les plus fréquents étaient représentés par les IPTM

(11,63%), les infections de CIP/KT (4,56%), les infections gastro-intestinales (5,04%) et les infections ostéo-articulaires (3,24%).

SITES INFECTIEUX (N=12)	Nombre d'infections avec antibiogramme	Fréquence (%)
Pneumopathies	261	31,29
Infections urinaires	222	26,62
Bactériémies sans origine	128	15,35
Infections peau et tissus mous	97	11,63
Infections gastro-intestinales	42	5,04
Infections de CIP/KT	38	4,56
Infections ostéo-articulaires	27	3,24
Infections génitales	5	0,60
Infections neuro-méningées	5	0,60
Infections ORL	4	0,48
Endocardites	3	0,36
Infections ophtalmologiques	2	0,24
TOTAL	**834**	**100,00**

Tableau 3. Répartition des infections bactériennes (N=834) par sites infectieux (N=12)
(CIP : chambre implantable percutanée, KT : cathéter)

La description de la répartition des bactériémies en fonction du site infectieux est présentée dans le **Tableau 4**. En dehors des 128 épisodes de bactériémies sans origine, 101 infections étaient associées à une bactériémie, avec au premier plan les infections liées aux cathéters (71,05% de bactériémies), suivies des pneumopathies (18,39%).

BACTÉRIÉMIES (N=229)			
	Oui n (%)	**Non n (%)**	**TOTAL (n)**
Bactériémies sans origine	128 (100)	-	**128**
Pneumopathies	48 (18,39)	213 (81,61)	**261**
Infections urinaires	15 (6,76)	207 (93,24)	**222**
Infections peau et tissus mous	3 (3,09)	94 (96,91)	**97**
Infections gastro-intestinales	4 (9,52)	38 (90,48)	**42**
Infections de CIP/KT	27 (71,05)	11 (28,95)	**38**
Infections ostéoarticulaires	1 (3,70)	26 (96,30)	**27**
Infections génitales	-	5 (100)	**5**
Infections neuro-méningées	-	5 (100)	**5**
Infections ORL	-	4 (100)	**4**
Endocardites	3 (100)	-	**3**
Infections ophtalmologiques	-	2 (100)	**2**
TOTAL (n)	**229**	**605**	**834**

Tableau 4. Description des épisodes de bactériémie en fonction du site infectieux

L'analyse des caractéristiques des patients en fonction des sites infectieux est décrite dans le **Tableau 5**. Parmi les patients ayant présenté une infection urinaire, 39,53% étaient des femmes, proportion plus importante que dans le reste des sites infectieux. Les IPTM et les infections urinaires survenaient plutôt chez les hétérosexuels (36,21% et 37,98% respectivement versus 31,02% pour la population globale de l'étude) et les diabétiques (13,79% et 10,08% respectivement versus 8,31%). Les patients ayant présenté une bactériémie avaient tendance à être au stade SIDA (67,78% versus 54,29%), avec une médiane de CD4 basse (148/mm³ [IIQ=59-325] versus 268/mm³ [IIQ=107-461]) et à consommer du tabac (76,67% versus 71,19%).

	Population de l'étude (N=361) n (%)	**Pneumo-pathies (n=160 patients) n (%)**	**Infections peau et tissus mous (n=58 patients) n (%)**	**Infections urinaires (n=129 patients) n (%)**	**Bactériémies sans origine (n=90 patients) n (%)**
Sexe					
Homme	264 (73,13)	118 (73,75)	44 (75,86)	78 (60,47)	68 (75,56)
Femme	97 (26,87)	42 (26,25)	14 (24,14)	**51 (39,53)**	22 (24,44)
Groupe de transmission					
HSH	118 (32,69)	55 (34,38)	17 (29,31)	34 (26,36)	28 (31,11)
UDI	109 (30,19)	52 (32,50)	18 (31,03)	38 (29,46)	28 (31,11)
Hétérosexuels	112 (31,02)	43 (26,88)	**21 (36,21)**	**49 (37,98)**	30 (33,33)
Autres	22 (6,09)	10 (6,25)	2 (3,45)	8 (6,20)	4 (4,44)
Stade C/SIDA					
Oui	193 (54,29)	74 (46,25)	27 (48,28)	66 (51,94)	**60 (67,78)**
Consommation de tabac					
Oui	257 (71,19)	115 (71,88)	41 (70,69)	90 (69,77)	**69 (76,67)**
Non	6 (1,66)	5 (3,13)	1 (1,72)	3 (2,33)	21 (23,33)
Non renseigné	98 (27,15)	40 (25,00)	16 (27,59)	36 (27,91)	-
Coinfection VHB					
Oui	25 (6,93)	14 (8,75)	4 (6,90)	5 (3,88)	**9 (10,00)**
Non	284 (78,67)	129 (80,63)	43 (74,14)	104 (80,62)	68 (75,56)
Non renseigné	52 (14,40)	17 (10,63)	11 (18,97)	20 (15,50)	13 (14,44)
Coinfection VHC					
Oui	128 (35,46)	**61 (38,13)**	20 (34,48)	43 (33,33)	33 (36,67)
Non	182 (50,42)	78 (48,75)	29 (50,00)	68 (52,71)	45 (50,00)
Non renseigné	51 (14,13)	21 (13,13)	9 (15,52)	18 (13,95)	12 (13,33)
Présence d'un diabète					
Oui	30 (8,31)	12 (7,50)	**8 (13,79)**	**13 (10,08)**	6 (6,67)
CV indétectable					
Oui	117 (32,41)	(38,31)	(49,48)	(48,65)	(45,31)
CD4 (cellules/mm³)					
Médiane, [IIQ]	268[107-461]	234[91-457]	375[235-649]	295[151-445]	**148[59-325]**

Tableau 5. Description des caractéristiques générales des patients (N=361) en fonction des principaux sites infectieux.

3.1.2. Diagnostic microbiologique

L'analyse de la documentation bactérienne a montré une prédominance d'*Escherichia coli* (154 infections, 18,47%), suivi du *S. aureus* (122 infections, 14,63%), du *P. aeruginosa* (83 infections, 9,95%) et du *S. pneumoniae* (76 infections, 9,11%). La **Figure 13** représente le diagnostic microbiologique par groupe de bactéries. Le nombre d'épisodes de bactériémie est précisé entre parenthèses :

- *S. pneumoniae* : 76 infections (9,11%), (42 bactériémies, 55,26%).
- Autres streptocoques : 41 infections (4,92%), (11 bactériémies, 26,83%).
- *S. aureus* : 122 infections (14,63%), (35 bactériémies, 28,69%).
- SCN : 58 infections (6,95%), (29 bactériémies, 50%).
- Entérocoques : 57 infections (6,83%), (7 bactériémies, 12,28%).
- Entérobactéries : 286 infections (34,29%), (61 bactériémies, 21,33%).
- BGNNF: 117 infections (14,03%), (33 bactériémies, 27,21%).
- Bactéries anaérobies : 23 infections (2,76%), (6 bactériémies, 26,09%).
- Autres bactéries : 54 infections (6,47%), (5 bactériémies, 9,26%).

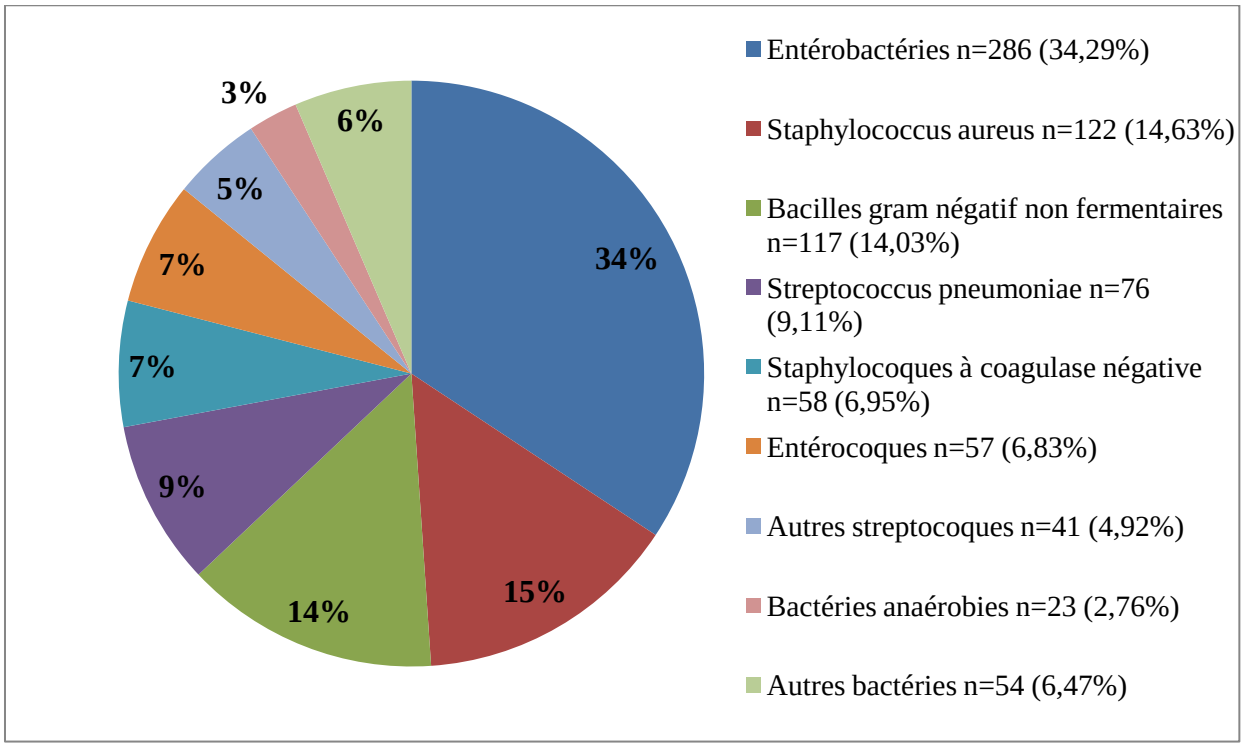


Figure 13. Diagnostic microbiologique par groupe de bactéries.

La description précise des diagnostics microbiologiques par ordre de fréquence est détaillée dans le **Tableau 6**.

BACTÉRIES (N=834)	Nombre d'évènements	Fréquence (%)	Fréquence cumulée (%)
Entérobactéries	**286**	**34,29**	**34,29**
Escherichia coli	154	18,47	
Klebsiella spp.	41	4,92	
Enterobacter spp.	40	4,80	
Proteus spp.	15	1,80	
Salmonella spp.	9	1,08	
Citrobacter spp.	6	0,72	
Serratia spp.	5	0,60	
Autres entérobactéries	16	1,92	
Staphylococcus aureus	**122**	**14,63**	**48,92**
BGN non fermentaires	**117**	**14,03**	**62,95**
Pseudomonas aeruginosa	83	9,95	
Acinetobacter spp.	14	1,68	
Stenotrophomonas maltophila	10	1,20	
Autres BGN non fermentaires	10	1,20	
Streptococcus pneumoniae	**76**	**9,11**	**72,06**
Staphylocoques à coagulase négative	**58**	**6,95**	**79,01**
Entérocoques	**57**	**6,83**	**85,84**
Autres streptocoques	**41**	**4,92**	**90,76**
Streptocoques viridans	19	2,28	
Streptocoques béta-hémolytiques	18	2,16	
Autres	4	0,48	
Bactéries anaérobies	**23**	**2,76**	**93,52**
Clostridium spp.	10	1,20	
Autres bactéries anaérobies	13	1,56	
Autres bactéries	**54**	**6,48**	**100,00**
Haemophilus influenzae	30	3,60	
Moraxella spp.	10	1,20	
Campylobacter spp.	8	0,96	
Neisseria gonorrhoeae	2	0,24	
Autres bactéries	4	0,48	
TOTAL	**834**	**100,00**	

Tableau 6. Diagnostic microbiologique de l'étude (N=834).
(BGN : bacilles à Gram négatif)

L’analyse des caractéristiques des patients en fonction des groupes de bactéries est décrite dans le **Tableau 7**.

Les infections à *S. pneumoniae* avaient tendance à survenir chez les UDI (35,21% versus 30,19% dans la population globale de l’étude) et les coinfectés par le VHC (45,07% versus 35,46%).

Parmi les 93 patients ayant eu une infection à *S. aureus*, 9,68% étaient diabétiques (versus 8,31% dans la population globale).

Les infections à SCN étaient caractérisées par une plus grande survenue chez les patients au stade SIDA (57,45% versus 54,29%).

Pour les entérobactéries, la proportion de femmes était plus importante que dans les autres groupes de bactéries (30,81% versus 26,87%). Les infections avaient tendance à survenir chez les hétérosexuels (37,79% versus 31,02%) et la proportion de patients ayant une charge virale indétectable était importante (50% versus 32,41% dans la population globale).

Enfin, les infections à *P. aeruginosa* ont eu tendance à se retrouver chez les patients au stade SIDA (60,32% versus 54,29%), avec une médiane de CD4 basse (220/mm³ [IIQ=59-476] versus 268/mm³ [IIQ=107-461]), les coinfectés par le VHC (41,27% versus 35,46%) et les diabétiques (14,29% versus 8,31%).

	Population de l'étude (N=361) n (%)	***Streptococcus pneumoniae* (n=71 patients) n (%)**	***Staphylococcus aureus* (n=93 patients) n (%)**	**Staphylocoques à coagulase négative (n=47 patients) n (%)**	**Entérobactéries (n=172 patients) n (%)**	***Pseudomonas aeruginosa* (n=63 patients) n (%)**
Sexe						
Homme	264 (73,13)	52 (73,24)	72 (77,42)	35 (74,47)	119 (69,19)	48 (76,19)
Femme	97 (26,87)	19 (26,76)	21 (22,58)	12 (25,53)	**53 (30,81)**	15 (23,81)
Groupe de transmission						
HSH	118 (32,69)	23 (32,39)	32 (34,41)	16 (34,04)	42 (24,42)	21 (33,33)
UDI	109 (30,19)	**25 (35,21)**	30 (32,26)	14 (29,79)	54 (31,40)	18 (28,57)
Hétérosexuels	112 (31,02)	21 (29,58)	25 (26,88)	14 (29,79)	**65 (37,79)**	19 (30,16)
Autres	22 (6,09)	2 (2,82)	6 (6,45)	3 (6,38)	11 (6,40)	5 (7,94)
Stade C/SIDA						
Oui	193 (54,29)	40 (56,34)	47 (50,54)	**27 (59,57)**	91 (53,49)	**38 (60,32)**
Consommation de tabac						
Oui	257 (71,19)	46 (64,19)	70 (75,27)	35 (74,47)	127 (73,84)	47 (74,60)
Non	6 (1,66)	2 (2,82)	23 (24,73)	-	2 (1,16)	3 (4,76)
Non renseigné	98 (27,15)	23 (32,39)	-	12 (25,53)	43 (25,00)	13 (20,63)
Coinfection VHB						
Oui	25 (6,93)	4 (5,63)	7 (7,53)	4 (8,51)	14 (8,14)	4 (6,35)
Non	284 (78,67)	61 (85,92)	70 (75,27)	39 (82,98)	134 (77,91)	52 (82,54)
Non renseigné	52 (14,40)	6 (8,45)	16 (17,20)	4 (8,51)	24 (13,95)	7 (11,11)
Coinfection VHC						
Oui	128 (35,46)	**32 (45,07)**	35 (37,63)	17 (36,17)	62 (36,05)	**26 (41,27)**
Non	182 (50,42)	34 (47,89)	42 (45,16)	27 (57,45)	88 (51,16)	30 (47,62)
Non renseigné	51 (14,13)	5 (7,04)	16 (17,20)	3 (6,38)	22 (12,79)	7 (11,11)
Présence d'un diabète						
Oui	30 (8,31)	4 (5,63)	**9 (9,68)**	3 (6,38)	16 (9,30)	**9 (14,29)**
CV indétectable						
Oui	117 (32,41)	(25,00)	(44,26)	(37,93)	**(50,00)**	(44,44)
CD4 (cellules/mm³)						
Médiane, [IIQ]	268[107-461]	250[112-429]	288[93-565]	247[120-475]	261[111-458]	**220[59-476]**

Tableau 7. Description des caractéristiques générales des patients en fonction des groupes de bactéries.

3.2. Analyse bactériologique par site infectieux

3.2.1. Pneumopathies

Parmi les 693 pneumopathies initialement décrites par le GECSA, 283 ont été documentées (41,84%) et 261 avaient un antibiogramme (37,66%). Dans cette étude, les pneumopathies documentées avec antibiogramme représentaient 31,29% des infections bactériennes. La bactérie la plus fréquemment retrouvée était le *S. pneumoniae* (73 infections, 27,97%), suivie du *P. aeruginosa* (39 infections, 14,94%) et de l'*H. influenzae* (27 infections, 10,34%). Le détail de la description microbiologique des pneumopathies est présenté dans le **Tableau 8**.

PNEUMOPATHIES (N=261)		
	Nombre d'infections	**Pourcentage (%)**
Streptococcus pneumoniae	73	27,97
Pseudomonas aeruginosa	39	14,94
Haemophilus influenzae	27	10,34
Staphylococcus aureus	25	9,58
Escherichia coli	20	7,66
Enterobacter spp.	15	5,75
Klebsiella spp.	13	4,98
Autres bactéries	49	18,78
TOTAL	**261**	**100,00**

Tableau 8. Description microbiologique des pneumopathies (N=261)

L'analyse a révélé la présence de 48 pneumopathies avec bactériémies (18,39%) contre 213 pneumopathies sans bactériémies (81,61%).

3.2.2. Infections urinaires

Dans la population initiale, 296 infections urinaires ont été répertoriées. Parmi celles-ci, 229 ont été documentées (77,36%) dont 222 avec un antibiogramme (75,00%). L'analyse a donc porté sur ces 222 épisodes d'infections urinaires, représentant 26,62% du total des infections. La bactérie la plus souvent mise en évidence était l'*E. coli* (95 infections, 42,79%), suivie des entérocoques (38 infections, 17,12%) et des *Klebsiella* (16 infections, 7,21%). Le détail de la description microbiologique des infections urinaires est présenté dans le **Tableau 9**. Parmi ces infections urinaires, 15 étaient associées à une bactériémie (6,76%).

INFECTIONS URINAIRES (N=222)		
	Nombre d'infections	**Pourcentage (%)**
Escherichia coli	95	42,79
Entérocoques	38	17,12
Klebsiella spp.	16	7,21
Pseudomonas aeruginosa	12	5,41
Enterobacter spp.	11	4,95
Autres entérobactéries	22	9,91
Autres bactéries	28	12,61
TOTAL	**222**	**100,00**

Tableau 9. Description microbiologique des infections urinaires (N=222)

3.2.3. Bactériémies

Dans l'étude, 229 épisodes de bactériémies ont été mis en évidence. N'ayant pas accès aux caractéristiques cliniques des patients lors de la survenue des différents épisodes infectieux, il n'a pas été possible de déterminer l'origine de toutes les bactériémies d'où le terme de bactériémie sans origine correspondant à 128 épisodes (15,35%). La bactérie la plus fréquemment mise en évidence était le *S. pneumoniae* (42 infections, 18,34%), suivi de l'*E. coli* (36 infections, 15,72%), du *S. aureus* (35 infections, 15,28%), des SCN (29 infections, 12,66%) et du P. *aeruginosa* (16 infections, 6,99%). Le détail de la description microbiologique des bactériémies est présenté dans le **Tableau 10**.

BACTÉRIÉMIES (N=229)		
	Nombre d'infections	**Pourcentage (%)**
Streptococcus pneumoniae	42	18,34
Escherichia coli	36	15,72
Staphylococcus aureus	35	15,28
Staphylocoques à coagulase négative	29	12,66
Pseudomonas aeruginosa	16	6,99
Autres entérobactéries	25	10,91
Autres BGN non fermentaires	17	7,42
Streptocoques (hors pneumocoque)	11	4,81
Autres bactéries	18	7,87
TOTAL	**229**	**100,00**

Tableau 10. Description microbiologique des bactériémies (N=229)

Le **Tableau 11** résume les caractéristiques des patients en fonction de la survenue d'une bactériémie. Les patients ayant eu une bactériémie étaient plus souvent au stade SIDA que la population globale de l'étude (60,37% versus 54,29%). Les autres caractéristiques n'étaient pas différentes de la population de l'étude.

	Population de l'étude (N=361) n (%)	**Bactériémies (n=164 patients) n (%)**
Sexe		
Homme	264 (73,13)	121 (73,78)
Femme	97 (26,87)	43 (26,22)
Groupe de transmission		
HSH	118 (32,69)	57 (34,76)
UDI	109 (30,19)	48 (29,27)
Hétérosexuels	112 (31,02)	52 (31,71)
Autres	22 (6,09)	7 (4,26)
Stade C/SIDA		
Oui	193 (54,29)	**99 (60,37)**
Consommation de tabac		
Oui	257 (71,19)	113 (68,90)
Non	6 (1,66)	2 (1,22)
Non renseigné	98 (27,15)	49 (29,88)
Coinfection VHB		
Oui	25 (6,93)	16 (9,76)
Non	284 (78,67)	124 (75,61)
Non renseigné	52 (14,40)	24 (14,63)
Coinfection VHC		
Oui	128 (35,46)	59 (35,98)
Non	182 (50,42)	83 (50,61)
Non renseigné	51 (14,13)	22 (13,41)
Présence d'un diabète		
Oui	30 (8,31)	12 (7,32)
CV indétectable		
Oui	117 (32,41)	96 (41,92)
CD4 (cellules/mm³)		
Médiane, [IIQ]	268[107-461]	234[74-446]

Tableau 11. Description des caractéristiques générales des patients en fonction des bactériémies.

3.2.4. Infections de la peau et des tissus mous

Dans notre étude, 97 épisodes d'IPTM ont été pris en compte dans l'analyse, représentant 11,63% du total des infections. La bactérie la plus fréquente était le *S. aureus* (46 infections, 47,42%), suivie du *P. aeruginosa* (10 infections, 10,31%), des streptocoques (7 infections, 7,22%) et de l'*E. coli* (6 infections, 6,19%). Trois épisodes infectieux ont été associés à une bactériémie (3,09%). Le détail de la description microbiologique des IPTM est présenté dans le **Tableau 12**. L'analyse a mis en évidence 18 épisodes polymicrobiens d'IPTM.

INFECTIONS DE LA PEAU ET DES TISSUS MOUS (N=97)		
	Nombre d'infections	**Pourcentage (%)**
Staphylococcus aureus	46	47,42
Pseudomonas aeruginosa	10	10,31
Streptocoques (hors pneumocoque)	7	7,22
Escherichia coli	6	6,19
Enterobacter spp.	6	6,19
Entérocoques	5	5,15
Autres entérobactéries	7	7,22
Autres BGN non fermentaires	3	3,09
Bactéries anaérobies	3	3,09
Autres bactéries	4	4,12
TOTAL	**97**	**100,00**

Tableau 12. Description microbiologique des infections de la peau et des tissus mous (N=97)

3.2.5. Infections gastro-intestinales

Moins de la moitié des infections gastro-intestinales ont été documentées (44,23%) et environ 40% présentaient un antibiogramme. Au total, 42 épisodes infectieux ont été analysés, représentant 5,04% des infections. Parmi ces 42 épisodes, 4 étaient associés à une bactériémie (9,52%). La bactérie la plus fréquente était le *Clostridium difficile* (9 infections, 21,43%), suivie des *Campylobacter* (7 infections, 16,67%), des entérocoques (6 infections, 14,29%) et des salmonelles (4 infections, 9,52%). Les autres entérobactéries ont représenté 7 épisodes infectieux (16,67%). Le détail de la description microbiologique des infections gastro-intestinales est présenté dans le **Tableau 13**.

INFECTIONS GASTRO-INTESTINALES (N=42)		
	Nombre d'infections	**Pourcentage (%)**
Clostridium difficile	9	21,43
Campylobacter spp.	7	16,67
Entérocoques	6	14,29
Salmonelles	4	9,52
Pseudomonas aeruginosa	4	9,52
Escherichia coli	3	7,14
Autres entérobactéries	4	9,52
Autres bactéries	5	11,90
TOTAL	**42**	**100,00**

Tableau 13. Description microbiologique des infections gastro-intestinales (N=42)

3.2.6. Infections liées aux cathéters

La quasi-totalité des infections liées aux cathéters ont été documentées (97,56%) et 92,68% des antibiogrammes étaient disponibles. Ainsi, 38 infections liées aux cathéters ont été analysées, représentant 4,56% des infections.

Plus de deux tiers de ces infections étaient associées à une bactériémie (27 infections, 70,15%). Les SCN ont représenté l'espèce la plus fréquente (15 infections, 39,47%), devant le *S. aureus* (8 infections, 21,05%), le *P. aeruginosa* (5 infections, 13,16%) et les *Enterobacter* (3 infections, 7,89%).

Le détail de la description microbiologique des infections liées aux cathéters est présenté dans le **Tableau 14**.

INFECTIONS LIÉES AUX CATHÉTERS (N=38)		
	Nombre d'infections	**Pourcentage (%)**
Staphylocoques à coagulase négative	15	39,47
Staphylococcus aureus	8	21,05
Pseudomonas aeruginosa	5	13,16
Enterobacter spp.	3	7,89
Escherichia coli	2	5,27
Autres BGN non fermentaires	3	7,89
Autres bactéries	2	5,27
TOTAL	**38**	**100,00**

Tableau 14. Description microbiologique des infections liées aux cathéters (N=38)

3.2.7. Infections ostéo-articulaires

Parmi les 42 infections ostéo-articulaires initiales, 27 infections ont été documentées et présentaient un antibiogramme, représentant 3,24% du total des infections. Environ la moitié des infections étaient dues au *S. aureus* (13 infections, 48,15%). Les autres bactéries étaient représentées par le *P. aeruginosa* (3 infections, 11,11%), les SCN (3 infections, 11,11%), les entérobactéries (3 infections, 11,11%) et les bactéries anaérobies (2 infections, 7,41%). Le détail de la description microbiologique des infections ostéo-articulaires est présenté dans le **Tableau 15**. L'analyse a mis en évidence 3 épisodes d'infection polymicrobienne.

INFECTIONS OSTÉO-ARTICULAIRES (N=27)		
	Nombre d'infections	**Pourcentage (%)**
Staphylococcus aureus	13	48,15
Pseudomonas aeruginosa	3	11,11
Staphylocoques à coagulase négative	3	11,11
Escherichia coli	2	7,41
Bactéries anaérobies	2	7,41
Enterobacter spp.	1	3,70
Autres bactéries	3	11,11
TOTAL	**27**	**100,00**

Tableau 15. Description microbiologique des infections ostéo-articulaires (N=27)

3.2.8. Autres infections

Infections génitales : Sur les 25 infections génitales initiales, cinq ont été documentées avec antibiogramme ce qui représentait 0,60% des infections. Le gonocoque était responsable de deux épisodes infectieux (40,00%). Les autres infections étaient dues aux bactéries suivantes : *Streptococcus agalactiae*, *E. coli* et *Gardnerella vaginalis*.

Infections neuro-méningées : Cinq épisodes d'infections neuro-méningées ont été documentées avec antibiogramme. Pour deux tiers d'entre elles, un SCN a été retrouvé (3 infections, 60,00%). Les deux autres bactéries responsables de l'infection étaient l'*E. coli* et le *Streptococcus agalactiae*.

Infections ORL : Quatre bactéries étaient responsables des 4 infections ORL documentées : le *S. pneumoniae*, une klebsielle, l'*H. influenzae* et le *P. aeruginosa*.

Endocardites : Trois endocardites ont été documentées lors de la recherche bactériologique. Les bactéries retrouvées étaient : le *S. aureus*, l'*H. influenzae* et le *Stenotrophomonas maltophila*.

Infections ophtalmologiques : Deux bactéries étaient responsables des 2 infections ophtalmologiques : une moraxelle et le *P. aeruginosa*.

Le **Tableau 16** résume la répartition des groupes de bactéries en fonction des différents sites infectieux.

	Streptococcus pneumoniae n (%)	Autres streptocoques n (%)	*Staphylococcus aureus* n (%)	Staphylocoques à coagulase négative n (%)	Entérocoques n (%)	Entérobactéries n (%)	BGN non fermentaires n (%)	Bactéries anaérobies n (%)	Autres bactéries n (%)	TOTAL (N)
Pneumopathies	**73 (27,97)**	11 (4,21)	25 (9,58)	2 (0,77)	2 (0,77)	61 (23,37)	49 (18,77)	2 (0,77)	36 (13,79)	**261**
Infections urinaires	-	9 (4,05)	6 (2,70)	11 (4,95)	38 (17,12)	**144 (64,86)**	14 (6,31)	-	-	**222**
Bactériémies sans origine	-	10 (7,81)	22 (17,19))	19 (14,84)	6 (4,69)	**39 (30,47)**	23 (17,97)	6 (4,69)	3 (2,34)	**128**
Infections peau et tissus mous	1 (1,03)	7 (7,22)	**46 (47,42)**	3 (3,09)	5 (5,15)	19 (19,59)	13 (13,40)	3 (3,09)	-	**97**
Infections gastro-intestinales	-	1 (2,38)	1 (2,38)	2 (4,76)	6 (14,29)	**11 (26,19)**	4 (9,52)	10 (23,81)	7 (16,67)	**42**
Infections de CIP/KT	-	1 (2,63)	8 (21,05)	**15 (39,47)**	-	6 (15,79)	8 (21,05)	-	-	**38**
Infections ostéo-articulaires	1 (3,70)	-	**13 (48,15)**	3 (11,11)	-	3 (11,11)	3 (11,11)	2 (7,41)	2 (7,41)	**27**
Infections génitales	-	1 (20,00)	-	-	-	1 (20,00)	-	-	**3 (60,00)**	**5**
Infections neuro-méningées	-	1 (20,00)	-	**3 (60,00)**	-	1 (20,00)	-	-	-	**5**
Infections ORL	1 (25,00)	-	-	-	-	1 (25,00)	1 (25,00)	-	1 (25,00)	**4**
Endocardites	-	-	1 (33,33)	-	-	-	1 (33,33)	-	1 (33,33)	**3**
Infections ophtalmologiques	-	-	-	-	-	-	1 (50,00)	-	1 (50,00)	**2**
TOTAL (N)	**76**	**41**	**122**	**58**	**57**	**286**	**117**	**23**	**54**	**834**

Tableau 16. Répartition des groupes de bactéries (N=9) en fonction des sites infectieux (N=12)

3.3. Profils de résistance bactériologique aux antibiotiques

3.3.1. Staphylococcus aureus

Le *S. aureus* a été responsable de 122 épisodes infectieux documentés avec antibiogramme. Après étude de ces derniers, il a été observé 28 souches résistantes à l'oxacilline (22,95%), 3 souches à la gentamicine (2,46%), 23 souches à la ciprofloxacine (18,85%) parmi lesquelles 22 souches étaient également résistantes à l'oxacilline, et 8 souches au cotrimoxazole (6,56%). Aucune résistance à la vancomycine n'a été mise en évidence dans l'analyse. Les souches responsables de bactériémies semblaient globalement plus sensibles que les souches retrouvées dans les infections sans bactériémies. Le détail de la sensibilité globale du *S. aureus* est précisé dans le **Tableau 17**.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS (N=122)			
	Sensibilité globale (N=122) n (%)	**Sans bactériémie (N=87) n (%)**	**Avec bactériémie (N=35) n (%)**
OXACILLINE			
Sensibles	94 (77,05)	65 (69,15)	29 (82,86)
Résistantes	28 (22,95)	22 (30,85)	6 (17,14)
GENTAMICINE			
Sensibles	119 (97,54)	84 (96,55)	35 (100)
Résistantes	3 (2,46)	3 (3,45)	-
CIPROFLOXACINE			
Sensibles	99 (81,15)	68 (78,16)	31 (88,57)
Résistantes	23 (18,85)	19 (21,84)	4 (11,43)
VANCOMYCINE			
Sensibles	122 (100)	87 (100)	35 (100)
Résistantes	-	-	-
COTRIMOXAZOLE			
Sensibles	114 (93,44)	82 (94,25)	32 (91,43)
Résistantes	8 (6,56)	5 (5,75)	3 (8,57)

Tableau 17. Sensibilité du *Staphylococcus aureus* (N=122)

L'analyse de la sensibilité du *S. aureus* en fonction des sites infectieux est décrite dans le **Tableau 18**. Une plus grande résistance à l'oxacilline et à la ciprofloxacine a été retrouvée dans les IPTM (30,43% et 26,09% pour l'oxacilline et la ciprofloxacine respectivement versus 22,95% et 18,85%) et dans les infections ostéo-articulaires (30,77% et 23,08% pour l'oxacilline et la ciprofloxacine respectivement). Les souches de *S. aureus* mises en évidence dans les pneumopathies et les bactériémies sans origine étaient globalement plus sensibles excepté pour le cotrimoxazole où elles étaient plus résistantes.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS (N=122)							
	Sensibilité globale (N=122) n (%)	**Pneumo-pathies (N=25) n (%)**	**Infections peau et tissus mous (N=46) n (%)**	**Bactérié-mies sans origine (N=22) n (%)**	**Infections ostéo-articulaires (N=13) n (%)**	**Infections de CIP/KT (N=8) n (%)**	**Endo-cardites (N=1) n (%)**
Oxacilline							
Sensibles	94 (77,05)	21 (84,00)	32 (69,57)	18 (81,82)	9 (69,23)	7 (87,50)	1 (100)
Résistantes	28 (22,95)	4 (16,00)	**14 (30,43)**	4 (18,18)	**4 (30,77)**	1 (12,50)	-
Gentamicine							
Sensibles	119 (97,54)	23 (92,00)	45 (97,83)	22 (100)	13 (100)	8 (100)	1 (100)
Résistantes	3 (2,46)	2 (8,00)	1 (2,17)	-	-	-	
Ciprofloxacine							
Sensibles	99 (81,15)	21 (84,00)	34 (73,91)	20 (90,91)	10 (76,92)	7 (87,50)	1 (100)
Résistantes	23 (18,85)	4 (16,00)	**12 (26,09)**	2 (9,09)	3 **(23,08)**	1 (12,50)	-
Vancomycine							
Sensibles	122 (100)	25 (100)	46 (100)	22 (100)	13 (100)	8 (100)	1 (100)
Résistantes	-	-	-	-	-	-	-
Cotrimoxazole							
Sensibles	114 (93,44)	22 (88,00)	44 (95,65)	19 (86,36)	13 (100)	8 (100)	1 (100)
Résistantes	8 (6,56)	**3 (12,00)**	2 (4,35)	**3 (13,64)**	-	-	-

Tableau 18. Description de la sensibilité du *Staphylococcus aureus* en fonction du site infectieux

L'évolution des résistances du *S. aureus* en fonction du temps est décrite dans la **Figure 14**. Dans la période 2000-2004, il y avait 26,19% de résistance à l'oxacilline. Le taux de résistance a diminué sur la période 2005-2009 à 21,43% et est resté stable par la suite.

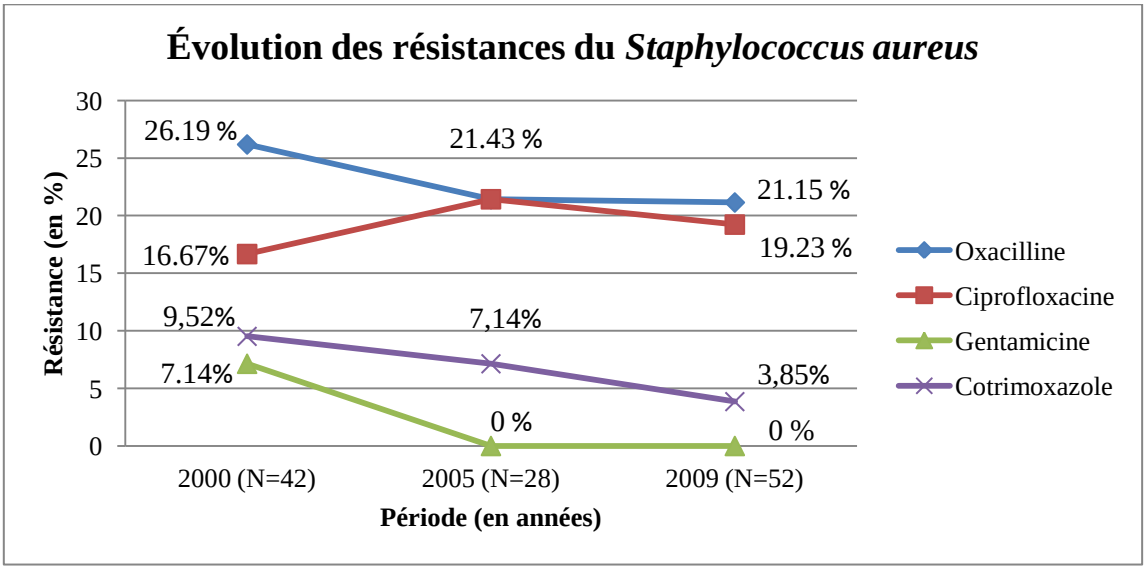


Figure 14. Évolution des résistances du *Staphylococcus aureus* (N=122) en fonction du temps

L'analyse comparant les principales caractéristiques des patients en fonction de la sensibilité du *S. aureus* est décrite dans le **Tableau 19**. Parmi les souches sensibles à l'oxacilline et à la ciprofloxacine, 38,30% et 37,37% respectivement étaient des HSH alors que parmi les souches résistantes, 53,57% et 47,83% étaient des hétérosexuels. De plus, parmi les patients infectés par des souches résistantes à l'oxacilline et à la ciprofloxacine, seulement 3,57% et 4,35% respectivement avaient une prophylaxie par cotrimoxazole au moment de la survenue de l'IBS. A l'inverse, parmi les patients infectés par des souches résistantes au cotrimoxazole, 62.50% étaient sous prophylaxie par cotrimoxazole. De plus, ils présentaient une médiane de CD4 signicativement plus basse que les patients infectés par des souches sensibles (93 cellules/mm³ [IIQ=15-332] versus 304 cellules/mm³ [IIQ=106-582] respectivement).

	Oxacilline		**Gentamicine**		**Ciprofloxacine**		**Cotrimoxazole**	
	S (N=94) n (%)	R (N=28) n (%)	S (N=119) n (%)	R (N=3) n (%)	S (N=99) n (%)	R (N=23) n (%)	S(N=144) n (%)	R (N=8) n (%)
Groupes de transmission								
HSH	**36 (38,30)**	7 (25,00)	43 (36,13)	-	**37 (37,37)**	6 (26,09)	39 (34.21)	4 (50,00)
UDI	31 (32,98)	5 (17,86)	35 (29,41)	1 (33,33)	31 (31,31)	5 (21,74)	35 (30,70	1 (12,50)
Hétérosexuels	20 (21,28)	**15 (53,57)**	34 (28,57)	1 (33,33)	24 (24,24)	**11 (47,83)**	34 (29,82)	1 (12,50)
Autres	7 (7,44)	1 (3,57)	7 (5,89)	1 (33,33)	7 (7,08)	1 (4,34)	6 (5,26)	
Prophylaxie par Cotrimoxazole								
Oui	21 (22,34)	**1 (3,57)**	22 (18,49)	-	21 (21,21)	**1 (4,35)**	17 (14.91)	**5 (62.50)**
CV indétectable								
Oui	40 (42,55)	14 (50,00)	53 (44,54)	1 (33,33)	42 (42,42)	12 (52,17)	51 (44,74)	3 (37,50)
Non	54 (57,45)	14 (50,00)	66 (55,46)	3 (66,67)	57 (57,58)	11 (47,83)	63 (55,26)	5 (62,50)
CD4 (cellules/mm³)								
Médiane, [IIQ]	234[66-492]	485[327-623]	292[93-567]	199[18-332]	226[63-492]	509[332-623]	304[106-582]	**93[15-332]**

Tableau 19. Description des caractéristiques des patients en fonction de la sensibilité du *Staphylococcus aureus* (N=122).
(S : sensibles, R : résistantes)

3.3.2. Autres Staphylocoques

Les SCN ont été mis en évidence dans 58 infections. Trente-quatre souches (58,62%) étaient résistantes à l'oxacilline, 25 souches (43,10%) à la gentamicine, 30 souches (51,72%) à la ciprofloxacine et 33 souches (56.90%) au cotrimoxazole. Toutes les souches étaient sensibles à la vancomycine.

Les souches associées à une bactériémie étaient globalement plus résistantes à l'oxacilline (72,41% de résistance), à la gentamicine (46,67% de résistance), à la ciprofloxacine (55,17% de résistance) et au cotrimoxazole (68.97% de résistance) que les souches retrouvées dans les infections sans bactériémies (44,83%, 41,38%, 48,28% et 44.83% pour l'oxacilline, la gentamicine, la ciprofloxacine et le cotrimoxazole respectivement).

Le **Tableau 20** décrit la sensibilité globale et en fonction des bactériémies des SCN.

STAPHYLOCOQUES À COAGULASE NÉGATIVE (N=58)			
	Sensibilité globale (N=58) n (%)	**Sans bactériémie (N=29) n (%)**	**Avec bactériémie (N=29) n (%)**
OXACILLINE			
Sensibles	24 (41,38)	16 (55,17)	8 (27,59)
Résistantes	34 (58,62)	13 (44,83)	21 (72,41)
GENTAMICINE			
Sensibles	33 (56,90)	17 (58,62)	16 (53,33)
Résistantes	25 (43,10)	12 (41,38)	14 (46,67)
CIPROFLOXACINE			
Sensibles	28 (48,28)	15 (51,72)	13 (44,83)
Résistantes	30 (51,72)	14 (48,28)	16 (55,17)
VANCOMYCINE			
Sensibles	58 (100)	29 (100)	29 (100)
Résistantes	-	-	-
COTRIMOXAZOLE			
Sensibles	25 (43,10)	16 (55,17)	9 (31,03)
Résistantes	33 (56,90)	13 (44.83)	20 (68.97)

Tableau 20. Sensibilité des Staphylocoques à coagulase négative (N=58)

Comparativement aux autres sites infectieux, les SCN retrouvés dans les 15 infections liées aux cathéters étaient globalement plus résistants à l'oxacilline (11 souches, 73,33% de résistance), à la ciprofloxacine (11 souches, 73,33% de résistance) et au cotrimoxazole (10 souches, 66.67%). Ceux responsables des bactériémies sans origine étaient également plus résistants à l'oxacilline et au cotrimoxazole (13 souches, 68,42%).

Les détails sont présentés dans le **Tableau 21**.

STAPHYLOCOQUES À COAGULASE NÉGATIVE (N=58)							
	Sensibilité globale (N=58) n (%)	**Infections urinaires (N=11) n (%)**	**Infections peau et tissus mous (N=3) n (%)**	**Bactérié-mies sans origine (N=19) n (%)**	**Infections ostéo-articulaires (N=3) n (%)**	**Infections de CIP/KT (N=15) n (%)**	**Infections neuro-méningées (N=3) n (%)**
Oxacilline							
Sensibles	24 (41,38)	5 (45,45)	3 (100)	6 (31,58)	3 (100)	4 (26,67)	2 (66,67)
Résistantes	34 (58,62)	6 (54,55)	-	**13 (68,42)**	-	**11 (73,33)**	1 (33,33)
Gentamicine							
Sensibles	33 (56,90)	5 (45,45)	3 (100)	10 (52,63)	3 (100)	8 (53,33)	2 (66,67)
Résistantes	25 (43,10)	6 (54,55)	-	9 (47,37)	-	7 (46,67)	1 (33,33)
Ciprofloxacine							
Sensibles	28 (48,28)	5 (45,45)	2 (66,67)	10 (52,63)	3 (100)	4 (26,67)	2 (66,67)
Résistantes	30 (51,72)	6 (54,55)	1 (33,33)	9 (47,37)	-	**11 (73,33)**	1 (33,33)
Vancomycine							
Sensibles	58 (100)	11 (100)	3 (100)	19 (100)	3 (100)	15 (100)	3 (100)
Résistantes	-	-	-	-	-	-	-
Cotrimoxazole							
Sensibles	25 (43,10)	5 (45,45)	2 (66,67)	6 (31,58)	3 (100)	5 (33,33)	2 (66,67)
Résistantes	33 (56,90)	6 (54,55)	1 (33,33)	**13 (68.42)**	-	**10 (66,67)**	1 (33,33)

Tableau 21. Description de la sensibilité des Staphylocoques à coagulase négative (N=58) en fonction du site infectieux

Les caractéristiques des patients en fonction de la sensibilité des souches de SCN sont décrites dans le **Tableau 22**.

Parmi les patients ayant présenté des infections à souches résistantes, l'étude a mis en évidence une majorité d'usagers de drogues injectables (35,29% pour l'oxacilline, 36,67% pour la ciprofloxacine).

Parmi les patients infectés par une souche résistante, une proportion plus importante avait une CV détectable et une médiane de CD4 basse comparativement aux patients infectés par une souche sensible. De plus, les patients infectés par une souche résistante étaient plus souvent sous prophylaxie par cotrimoxazole que les patients infectés par une souche sensible, ce qui était d'autant plus vrai pour la résistance au cotrimoxazole (16,00% des patients sous prophylaxie dans les souches sensibles versus 42,42% des patients sous prophylaxie dans les souches résistantes).

	Oxacilline		Gentamicine		Ciprofloxacine		Cotrimoxazole	
	S (N=24) n (%)	R (N=34) n (%)	S (N=33) n (%)	R (N=25) n (%)	S (N=28) n (%)	R (N=30) n (%)	S (N=25) n (%)	R (N=33) n (%)
Groupes de transmission								
HSH	13 (54,17)	10 (29,42)	15 (45,45)	8 (32,00)	14 (50,00)	9 (30,00)	11 (44,00)	12 (36,36)
UDI	3 (12,50)	**12 (35,29)**	7 (21,21)	8 (32,00)	4 (14,29)	**11 (36,67)**	5 (20,00)	10 (30,30)
Hétérosexuels	5 (20,83)	12 (35,29)	8 (24,24)	9 (36,00)	7 (25,00)	10 (33,33)	6 (24,00)	11 (33,34)
Autres	3 (12,50)	-	3 (9,10)	-	3 (10,71)	-	3 (12,00)	-
Prophylaxie par Cotrimoxazole								
Oui	7 (29,17)	**11 (32,35)**	9 (27,27)	**9 (36,00)**	8 (28,57)	**10 (33,33)**	4 (16,00)	**14 (42,42)**
CV indétectable								
Oui	10 (41,67)	12 (35,29)	15 (45,45)	7 (28,00)	13 (46,43)	9 (30,00)	13 (52,00)	9 (27,27)
Non	14 (58,33)	**22 (64,71)**	18 (54,55)	**18 (72,00)**	15 (53,57)	**21 (70,00)**	12 (48,00)	**24 (72,73)**
CD4 (cellules/mm³)								
Médiane, [IIQ]	305[74-491]	**209[128-382]**	294[123-456]	**202[111-475]**	373[120-475]	**186[127-341]**	409[177-498]	**179[74-271]**

Tableau 22. Description des caractéristiques des patients en fonction de la sensibilité des Staphylocoques à coagulase négative (N=58).
(S : sensibles, R : résistantes)

3.3.3. Streptococcus pneumoniae

Le pneumocoque a été responsable de 76 infections. L'analyse des antibiogrammes a montré que 45 souches (59,21%) étaient résistantes à la pénicilline G, 23 souches (30,26%) à l'amoxicilline, 49 souches (64,47%) à l'érythromycine, 10 souches (13,16%) aux C3G et 3 souches (3,95%) à la lévofloxacine (pour un quart des souches, nous n'avions pas de renseignement sur la sensibilité à la lévofloxacine).

Le **Tableau 23** décrit la sensibilité globale du *S. pneumoniae*. Parmi ces 76 épisodes infectieux, 42 étaient associés à une bactériémie (55,26%). La sensibilité des souches de pneumocoque responsables de bactériémies étaient globalement plus importante que celle des souches sans bactériémies.

Les 76 infections à pneumocoque étaient réparties en 73 pneumopathies, 1 IPTM, 1 infection ostéo-articulaire et 1 infection ORL. La souche responsable de cette dernière infection était résistante à la pénicilline G et à l'amoxicilline. Les 3 souches résistantes à la lévofloxacine étaient responsables de pneumopathies.

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE (N=76)			
	Sensibilité globale (N=76) n (%)	**Sans bactériémie (N=34) n (%)**	**Avec bactériémie (N=42) n (%)**
PENICILLINE G			
Sensibles	31 (40,79)	11 (32,35)	20 (47.62)
Résistantes	45 (59.21)	23 (67,65)	22 (52.38)
AMOXICILLINE			
Sensibles	53 (69,74)	20 (58,82)	33 (78,57)
Résistantes	23 (30,26)	14 (41,18)	9 (21,43)
ERYTHROMYCINE			
Sensibles	27 (35,53)	11 (32,35)	16 (38.10)
Résistantes	49 (64,47)	23 (67.65)	26 (61.90)
C3G			
Sensibles	66 (86,84)	29 (85,29)	37 (88,10)
Résistantes	10 (13,16)	5 (14,71)	5 (11,90)
LEVOFLOXACINE			
Sensibles	54 (71,05)	25 (73,53)	29 (69,05)
Résistantes	3 (3,95)	1 (2,94)	2 (4,76)
Non renseignées	19 (25,00)	8 (23,53)	11 (26,19)

Tableau 23. Sensibilité du *Streptococcus pneumoniae* (N=76)
(C3G : Céphalosporine de 3ème génération)

L'évolution des résistances du pneumocoque est décrite dans la **Figure 15**.

Les résistances à la pénicilline G, l'amoxicilline et l'érythromycine ont massivement diminué à travers le temps, passant de 70,73%, 36,59% et 78,05% respectivement de souches résistantes entre 2000-2004 à 27,78%, 11,11% et 33.33% respectivement de souches résistantes entre 2009-2013.

Pour les C3G, on a noté une majoration des résistances entre 2005-2008 à 29,41% (5 souches sur 17) alors que toutes les souches de pneumocoques étaient sensibles entre 2009-2013 (18 souches).

Les 3 souches résistantes à la lévofloxacine ont été mises en évidence pendant la période 2009-2013.

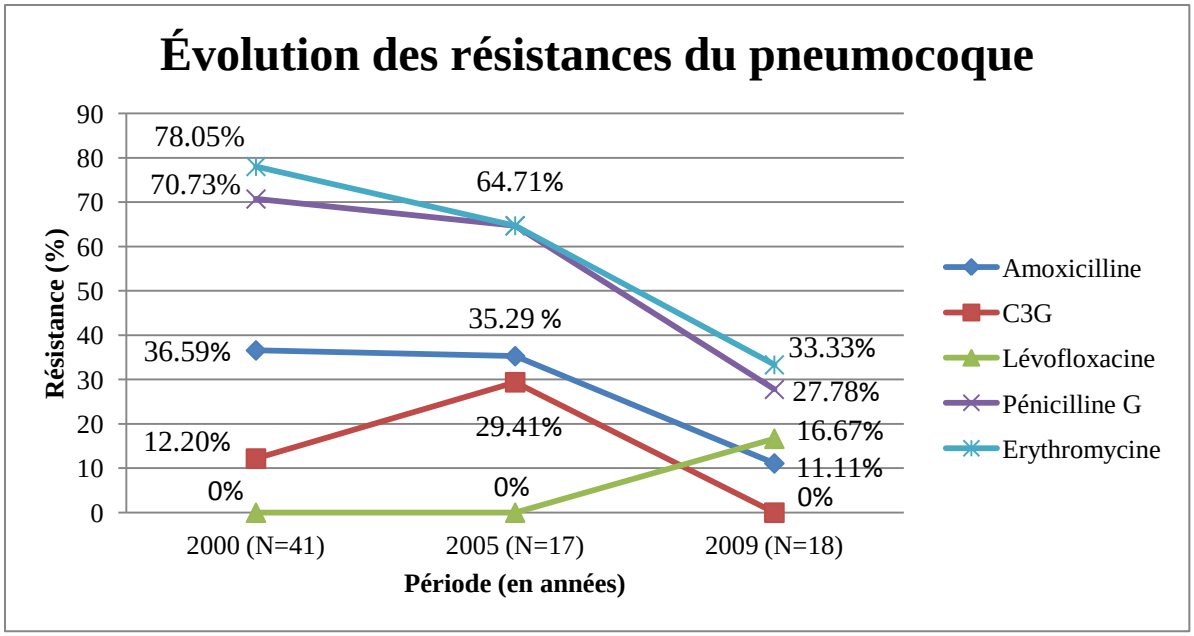


Figure 15. Évolution des résistances du *Streptococcus pneumoniae* (N=76) en fonction du temps.

Les caractéristiques des patients en fonction de la sensibilité des souches de pneumocoques sont décrites dans le **Tableau 24**.

On remarque que les souches résistantes à l'amoxicilline et à l'érythromycine ont préférentiellement été mises en évidence chez les usagers de drogues injectables (39,13% et 36,73% respectivement). De plus, les patients infectés par des souches résistantes à ces 2 antibiotiques et à la Pénicilline G étaient plus souvent sous prophylaxie par cotrimoxazole (43,48%, 32,65% et 31,11% respectivement) que les patients infectés par des souches sensibles (20,75%, 18,52% et 22,58% respectivement) et présentaient une médiane de CD4 basse.

Concernant les souches résistantes aux C3G, la tendance était à la survenue chez les hétérosexuels (50%) et chez les patients ayant une médiane de CD4 basse (169 cellules/mm³ IIQ= [103-224]).

	Pénicilline G		Amoxicilline		Erythromycine		C3G	
	S (N=31) n(%)	R (N=45) n(%)	S (N=53) n (%)	R (N=23) n (%)	S (N=27) n(%)	R (N=49) n(%)	S (N=66) n (%)	R (N=10) n (%)
Groupes de transmission								
HSH	9 (29,03)	15 (33,33)	18 (33,96)	6 (26,09)	8 (29,63)	16 (32,65)	23 (34,85)	1 (10,00)
UDI	12 (38,71)	15 (33,33)	18 (33,96)	**9 (39,13)**	9 (33,33)	**18 (36,73)**	24 (36,36)	3 (30,00)
Hétérosexuels	9 (29,03)	14 (31,11)	16 (30,19)	7 (30,43)	9 (33,33)	14 (28,57)	18 (27,27)	**5 (50,00)**
Autres	1 (3,23)	1 (2,23)	1 (1,89)	1 (4,35)	1 (3,71)	1 (2,05)	1 (1,52)	1 (10,00)
Prophylaxie par Cotrimoxazole								
Oui	7 (22,58)	**14 (31,11)**	11 (20,75)	**10 (43,48)**	5 (18,52)	**16 (32,65)**	18 (27,27)	3 (30,00)
CV indétectable								
Oui	8 (25,81)	11 (24,44)	12 (22,64)	7 (30,43)	9 (33,33)	10 (20,41)	17 (25,76)	2 (20,00)
Non	23 (74,19)	34 (75,56)	41 (77,36)	16 (69,57)	18 (66,67)	39 (79,59)	49 (74,24)	8 (80,00)
CD4 (cellules/mm³)								
Médiane, [IIQ]	266[114-415]	**235[103-443]**	278[119-443]	**226[29-395]**	266[123-465]	**235[103-408]**	285[114-446]	**169[103-224]**

Tableau 24. Description des caractéristiques des patients en fonction de la sensibilité du *Streptococcus pneumoniae* (N=58).
(S : sensibles, R : résistantes)

3.3.4. Autres Streptocoques

Les streptocoques, en dehors du pneumocoque, ont été retrouvés dans 41 infections, responsables principalement de pneumopathies (n=11), de bactériémies sans origine (n=10), d'infections urinaires (n=9) et d'IPTM (n=7). Toutes les souches étaient sensibles à l'amoxicilline et aux C3G. Quatre souches (9,76%) étaient résistantes à l'ofloxacine (2 souches de streptocoques béta-hémolytiques, 1 souche de streptocoques viridans et 1 souche de streptocoque non identifié). Nous n'avions pas de renseignement concernant la sensibilité à l'ofloxacine pour 7 souches (17,07%). Le **Tableau 25** montre l'évolution de la sensibilité des souches à l'ofloxacine.

	OFLOXACINE			
	Sensibles n (%)	**Résistantes n (%)**	**Non renseignées n (%)**	**TOTAL**
2000	14 (77,78)	2 (11,11)	2 (11,11)	**18**
2005	2 (22,22)	2 (22,22)	5 (55,56)	**9**
2009	14 (100,00)	-	-	**14**
TOTAL	**30**	**4**	**7**	**41**

Tableau 25. Évolution de la sensibilité des souches de Streptocoques (N=41) à l'Ofloxacine

3.3.5. Entérocoques

L'étude a révélé la présence de 57 infections à entérocoques dont 50 infections (87,72%) à *Enterococcus faecalis* et 7 infections (12,28%) à *Enterococcus faecium*.

Les souches d'*E. faecium* étaient toutes résistantes à l'amoxicilline et à l'érythromycine, et toutes sensibles à la vancomycine.

Le **Tableau 26** résume la sensibilité des souches d'*E. faecalis* aux antibiotiques en fonction des sites infectieux. Toutes les souches étaient sensibles à l'amoxicilline. Trois quarts d'entres elles étaient résistantes à l'érythromycine (37 souches, 74,00%) et une seule souche, responsable d'une infection urinaire, était résistante à la vancomycine.

ENTEROCOCCUS FAECALIS (N=50)						
	Sensibilité globale (N=50) n (%)	**Pneumo-pathies (N=2) n (%)**	**Infections urinaires (N=34) n (%)**	**Infections peau et tissus mous (N=5) n (%)**	**Bactériémies sans origine (N=6) n (%)**	**Infections gastro-intestinales (N=3) n (%)**
Amoxicilline						
Sensibles	50 (100)	2 (100)	34 (100)	5 (100)	6 (100)	3 (100)
Résistantes	-	-	-	-	-	-
Erythromycine						
Sensibles	13 (26,00)	1 (50,00)	9 (26,47)	1 (20,00)	-	2 (66,67)
Résistantes	37 (74,00)	1 (50,00)	25 (73,53)	4 (80,00)	6 (100)	1 (33,33)
Vancomycine						
Sensibles	49 (98,00)	2 (100)	33 (97,06)	5 (100)	6 (100)	3 (100)
Résistantes	1 (2,00)	-	1 (2,94)	-	-	-

Tableau 26. Description de la sensibilité de l'*Enterococcus faecalis* (N=50) en fonction du site infectieux

3.3.6. Entérobactéries

Les entérobactéries ont été mises en évidence dans 286 infections et représentaient plus d'un tiers de la totalité (34,29%) de la documentation bactérienne.

Parmi ces 286 infections, 154 étaient attribuées à *E. coli* (53,85%), 41 aux klebsielles (14,34%), 40 aux *Enterobacter* (13,99%) et 9 aux salmonelles (3,15%).

La sensibilité globale des entérobactéries est décrite dans le **Tableau 27**. Elle montrait 127 souches (44,41%) résistantes à l'amoxicilline-acide clavulanique, 49 souches (17,13%) à la

pipéracilline-tazobactam, 31 souches (10,84%) aux C3G, 18 souches (6,29%) aux C4G et 54 souches (18,88%) à l'ofloxacine.

ENTÉROBACTÉRIES (N=286)					
	Sensibilité globale (N=286) n (%)	***Escherichia coli* (N=154) n (%)**	***Klebsiella spp.* (N=41) n (%)**	***Enterobacter spp.* (N=40) n (%)**	***Salmonella spp.* (N=9) n (%)**
Amoxicilline-acide clavulanique					
Sensibles	159 (55,59)	107 (69,48)	30 (73,17)	-	7 (77,78)
Résistantes	127 (44,41)	47 (30,52)	11 (26,83)	40 (100,00)	2 (22,22)
Pipéracilline-tazobactam					
Sensibles	234 (81,82)	133 (86,36)	35 (85,37)	21 (52,50)	8 (88,89)
Résistantes	49 (17,13)	18 (11,69)	6 (14,63)	19 (47,50)	1 (11,11)
Non renseignés	3 (1,05)	3 (1,95)	-	-	-
Céphalosporine de 3eme génération					
Sensibles	255 (89,16)	149 (96,75)	36 (87,80)	21 (52,50)	9 (100)
Résistantes	31 (10,84)	5 (3,25)	5 (12,20)	19 (47,50)	-
Céphalosporine de 4eme génération					
Sensibles	268 (93,71)	150 (97,40)	36 (87,80)	31 (77,50)	9 (100)
Résistantes	18 (6,29)	4 (2,60)	5 (12,20)	9 (22,50)	-
Imipenem					
Sensibles	285 (99,65)	154 (100)	41 (100)	39 (97,50)	9 (100)
Résistantes	1 (0,35)	-	-	1 (2,50)	-
Amikacine					
Sensibles	266 (93,01)	149 (96,75)	37 (90,24)	32 (80,00)	9 (100)
Résistantes	20 (6,99)	5 (3,25)	4 (9,76)	8 (20,00)	-
Ofloxacine					
Sensibles	232 (81,12)	128 (83,12)	35 (85,37)	25 (62,50)	9 (100)
Résistantes	54 (18,88)	26 (16,88)	6 (14,63)	15 (37,50)	-
Bétalactamase à spectre étendu					
Absence	269 (94,06)	150 (97,40)	36 (87,80)	32 (80,00)	9 (100)
Présence	17 (5,94)	4 (2,60)	5 (12,20)	8 (20,00)	-

Tableau 27. Sensibilité des entérobactéries (N=286)

L'analyse a de plus mis en évidence 17 BLSE, principalement chez les *Enterobacter* (n=8) et les klebsielles (n=5), dans le cadre d'infections urinaires (n=7). La description de la répartition des BLSE en fonction des entérobactéries et des sites infectieux est disponible dans le **Tableau 28**.

BÉTA-LACTAMASES À SPECTRE ÉTENDU (N=17)					
	Escherichia coli (N=4)	**Enterobacter aerogenes (N=4)**	**Enterobacter cloacae (N=4)**	**Klebsiella pneumoniae (N=5)**	**TOTAL (N=17)**
Pneumopathies	1	2	1	0	**4**
Infections peau et tissus mous	0	0	1	0	**1**
Infections urinaires	1	2	1	3	**7**
Bactériémies sans origine	1	0	0	1	**2**
Infections gastro-intestinales	1	0	0	0	**1**
Infections CIP/KT	0	0	1	1	**2**
TOTAL (N=17)	**4**	**4**	**4**	**5**	**17**

Tableau 28. Répartition des Béta-lactamases à spectre étendu (N=17) en fonction des Entérobactéries et des sites infectieux.

L'évolution de la sensibilité des entérobactéries est décrite dans le **Tableau 29**. Sur la période 2000-2004, 25,97% des souches étaient résistantes à l'amoxicilline-acide clavulanique, 11,69% à la pipéracilline-tazobactam, 3,9% aux C3G et aux C4G, 2,6% à l'amikacine et 5,19% à l'ofloxacine. Une importante augmentation des résistances a été mise en évidence sur la période 2005-2008. La souche d'*Enterobacter* résistante à l'imipenem a été mise en évidence sur cette période. Enfin, l'analyse a montré une diminution des résistances sur la période 2009-2013.

RÉSISTANCE DES ENTÉROBACTÉRIES (N=286) (en %)							
	AMC	**TAZO**	**C3G**	**C4G**	**IMP**	**AMIK**	**OFLO**
2000-2004 (n=77)	25,97	11,69	3,90	3,90	0	2,60	5,19
2005-2008 (n=85)	60,00	24,71	16,47	8,24	1,18	11,76	27,06
20009-2013 (n=124)	45,16	15,32	11,29	6,45	0	6,45	21,77

Tableau 29. Évolution des résistances des Entérobactéries (N=286) en fonction du temps
(AMC : Amoxicilline-acide clavulanique, TAZO : Pipéracilline-tazobactam, C3G et C4G : Céphalosporines de 3ème et 4ème génération, IMP : Imipenem, AMIK : Amikacine, OFLO : Ofloxacine)

3.3.6.1. Escherichia coli

Le **Tableau 30** décrit la sensibilité de l'*E. coli* en fonction des sites infectieux.

Parmi les 154 souches d'*E. coli* mises en évidence, 30,52% étaient résistantes à l'amoxicilline-acide clavulanique, 11,69% à la pipéracilline-tazobactam et 16,88% à l'ofloxacine. Toutes les souches étaient sensibles à l'imipenem.

Trente-six épisodes de bactériémies (15,72%) ont été associés à l'*E. coli*. La résistance aux antibiotiques des souches responsables de bactériémie étaient globalement plus élevée concernant la pipéracilline-tazobactam et les C3G et C4G que celles des souches non responsables de bactériémies (13,89% pour la pipéracilline-tazobactam, 5,56% pour les C3G et les C4G pour les souches responsables de bactériémies versus 10,66%, 2,54% et 1,69% pour la pipéracilline-tazobactam, les C3G et les C4G respectivement pour les souches non responsables de bactériémies).

Les souches d'*E. coli* responsables des 20 pneumopathies avaient une résistance à la pipéracilline-tazobactam de 20,00% (n=4) alors que celles responsables d'infections urinaires avaient une résistance de 9,47% (n=9).

A l'inverse, les souches responsables des pneumopathies avaient une résistance à l'ofloxacine de 10,00% (n=2) alors que celles responsables d'infections urinaires avaient une résistance de 21,05% (n=20).

ESCHERICHIA COLI (N=154)				
	Sensibilité globale (N=154) n (%)	**Pneumopathies (N=20) n (%)**	**Infections urinaires (N=95) n (%)**	**Bactériémies sans origine (N=24) n (%)**
Amoxicilline-acide clavulanique				
Sensibles	107 (69,48)	13 (65,00)	66 (69,47)	17 (70,83)
Résistantes	47 (30,52)	7 (35,00)	29 (30,53)	7 (29,17)
Pipéracilline-tazobactam				
Sensibles	133 (86,36)	16 (80,00)	83 (87,37)	20 (83,33)
Résistantes	18 (11,69)	**4 (20,00)**	**9 (9,47)**	4 (16,67)
Non renseignés	3 (1,95)	-	3 (3,16)	-
Céphalosporine de 3eme génération				
Sensibles	149 (96,75)	19 (95,00)	93 (97,90)	23 (95,83)
Résistantes	5 (3,25)	1 (5,00)	2 (2,10)	1 (4,17)
Céphalosporine de 4eme génération				
Sensibles	150 (97,40)	19 (95,00)	94 (98,95)	23 (95,83)
Résistantes	4 (2,60)	1 (5,00)	1 (1,05)	1 (4,17)
Imipenem				
Sensibles	154 (100)	20 (100)	95 (100)	24 (100)
Résistantes	-	-	-	-
Amikacine				
Sensibles	149 (96,75)	19 (95,00)	93 (97,90)	23 (95,83)
Résistantes	5 (3,25)	1 (5,00)	2 (2,10)	1 (4,17)
Ofloxacine				
Sensibles	128 (83,12)	18 (90,00)	75 (78,95)	22 (91,67)
Résistantes	26 (16,88)	**2 (10,00)**	**20 (21,05)**	2 (8,33)
Béta-lactamase à spectre étendu				
Absence	150 (97,40)	19 (95,00)	94 (98,95)	23 (95,83)
Présence	4 (2,60)	1 (5,00)	1 (1,05)	1 (4,17)

Tableau 30. Description de la sensibilité de l'*Escherichia coli* (N=154) en fonction du site infectieux

L'évolution des résistances de l'*E. coli* est montrée dans la **Figure 16**. Pour l'amoxicilline-acide clavulanique, la résistance entre 2000 et 2004 était de 17,39% puis elle s'est majorée à 43,24% entre 2005 et 2008 et a enfin décru entre 2009 et 2013 à 32,39%. La résistance à la pipéracilline-tazobactam a suivi la même tendance, tout comme l'ofloxacine. Sur la période 2009-2013, la résistance aux C3G et C4G est apparue, ainsi que les 4 BLSE survenues chez *E. coli.*

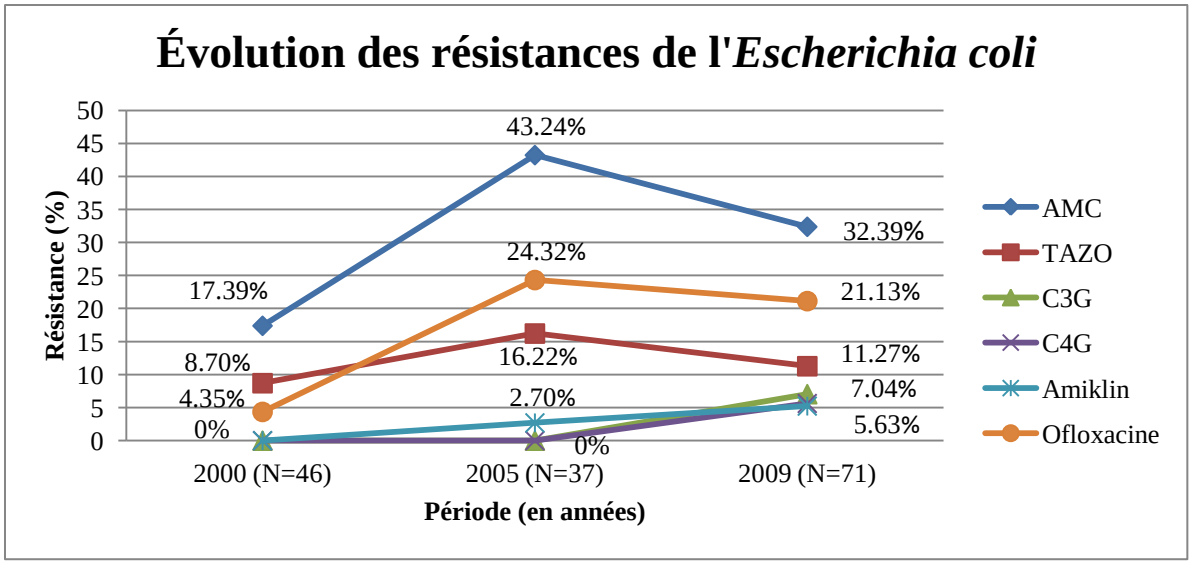


Figure 16. Évolution des résistances de l'*Escherichia coli* en fonction du temps
(AMC : Amoxicilline-acide clavulanique, TAZO : Pipéracilline-tazobactam, C3G : Céphalosporine de 3ème génération, C4G : Céphalosporine de 4ème génération)

La description des caractéristiques des patients en fonction de la sensibilité des *E. coli* est décrite dans le **Tableau 31**. L'étude a mis en évidence que les patients infectés par cette bactérie étaient principalement des hétérosexuels, que ce soit par des souches sensibles ou par des souches résistantes, excepté pour la résistance à la pipéracilline-tazobactam qui semblait être prédominante chez les HSH. Il n'existait pas de différence significative en fonction de la charge virale et des CD4.

	Amoxicilline-acide clavulanique		**Pipéracilline-tazobactam**			**Ofloxacine**	
	S (N=107) n (%)	R (N=47) n (%)	S (N=133) n (%)	R (N=18) n (%)	DM (N=3) n (%)	S (N=128) n (%)	R (N=26) n (%)
Groupes de transmission							
HSH	19 (17,76)	12 (25,53)	23 (17,29)	**8 (44,44)**	-	28 (21,88)	3 (11,54)
UDI	37 (34,58)	16 (34,04)	46 (34,59)	4 (22,22)	3 (100)	45 (35,16)	8 (30,77)
Hétérosexuels	**45 (42,06)**	**17 (36,17)**	**58 (43,61)**	4 (22,22)	-	**50 (39,06)**	**12 (46,15)**
Autres	6 (5,60)	2 (4,26)	6 (4,51)	2 (11,12)	-	5 (3,90)	3 (11,54)
Prophylaxie par Cotrimoxazole							
Oui	24 (22,43)	7 (14,89)	25 (18,80)	6 (33,33)	-	25 (19,53)	6 (23,08)
CV indétectable							
Oui	51 (47,66)	29 (61,70)	68 (51,13)	9 (50,00)	3 (100)	63 (49,23)	17 (65,38)
Non	56 (52,34)	18 (38,30)	65 (48,87)	9 (50,00)	-	65 (50,78)	9 (34,62)
CD4 (cellules/mm³)							
Médiane, [IIQ]	230[99-429]	296[183-486]	250[125-458]	243[100-373]	DM	229[120-431]	348[98-515]

Tableau 31. Description des caractéristiques des patients en fonction de la sensibilité de l'*Escherichia coli* (N=154). (S : sensibles, R : résistantes)

3.3.6.2. Klebsiella

Le **Tableau 32** décrit la sensibilité des klebsielles en fonction des différents sites infectieux.

Parmi les 41 souches de klebsielles retrouvées dans l'étude des antibiogrammes, un quart des souches (26,83%) étaient résistantes à l'amoxicilline-acide clavulanique et environ 1 souche sur 7 étaient résistantes à la pipéracilline-tazobactam (14,63%). La résistance aux C3G et C4G était de 12,20%, à l'amikacine de 9,76% et à l'ofloxacine de 14,63%. Toutes les souches étaient sensibles à l'imipenem.

Neuf infections à klebsielle étaient associées à une bactériémie dont les souches responsables étaient plus résistantes que les souches sans bactériémie concernant l'amoxicilline-acide clavulanique (33,23% versus 25,00%), la pipéracilline-tazobactam (22,2% versus 12,5%), les C3G et C4G (22,23% versus 9,37%) et l'ofloxacine (22,23% versus 12,50%).

Les 13 souches de klebsielles responsables de pneumopathies étaient sensibles à la pipéracilline-tazobactam, aux C3G, à la C4G et à l'amikacine. Une seule souche était résistante à l'amoxicilline-acide clavulanique et une autre à l'ofloxacine.

Concernant les infections urinaires, les souches étaient globalement plus résistantes avec 37,50% de résistance à l'amoxicilline-acide clavulanique, 25,00% de résistance à la pipéracilline-tazobactam et 18,75% de résistance aux C3G, à la C4G, à l'amikacine et à l'ofloxacine.

KLEBSIELLA SPP. (N=41)				
	Sensibilité globale (N=41) n (%)	**Pneumopathies (N=13) n (%)**	**Infections urinaires (N=16) n (%)**	**Bactériémies sans origine (N=6) n (%)**
Amoxicilline-acide clavulanique				
Sensibles	30 (73,17)	12 (92,31)	10 (62,50)	4 (66,67)
Résistantes	11 (26,83)	1 (7,49)	6 (37,50)	2 (33,33)
Pipéracilline-tazobactam				
Sensibles	35 (85,37)	13 (100)	12 (75,00)	5 (83,33)
Résistantes	6 (14,63)	-	4 (25,00)	1 (16,67)
Céphalosporine de 3eme génération				
Sensibles	36 (97,80)	13 (100)	13 (81,25)	5 (83,33)
Résistantes	5 (12,20)	-	3 (18,75)	1 (16,67)
Céphalosporine de 4eme génération				
Sensibles	36 (97,80)	13 (100)	13 (81,25)	5 (83,33)
Résistantes	5 (12,20)	-	3 (18,75)	1 (16,67)
Imipenem				
Sensibles	41 (100)	13 (100)	16 (100)	6 (100)
Résistantes	-	-	-	-
Amikacine				
Sensibles	37 (90,24)	13 (100)	13 (81,25)	6 (100)
Résistantes	4 (9,76)	-	3 (18,75)	-
Ofloxacine				
Sensibles	35 (85,37)	12 (92,31)	13 (81,25)	5 (83,33)
Résistantes	6 (14,63)	1 (7,49)	3 (18,75)	1 (16,67)
Bétalactamase à spectre étendu				
Absence	36 (97,80)	13 (100)	13 (81,25)	5 (83,33)
Présence	5 (12,20)	-	3 (18,75)	1 (16,67)

Tableau 32. Description de la sensibilité des klebsielles (N=41) en fonction du site infectieux

L'évolution des résistances des klebsielles est montrée dans le **Tableau 33**.

Aucune résistance n'a été mise en évidence sur la première période de l'étude. Entre 2005 et 2008, les taux de résistance étaient de 42,86% pour l'amoxicilline-acide clavulanique, 28,57% pour la pipéracilline-tazobactam, les C3G, les C4G et l'amikacine, et 35,71% pour l'ofloxacine. Il a été mis en évidence 4 BLSE pendant cette période. Puis une diminution de ces taux de résistance a été observée sur la période 2009-2013.

RÉSISTANCE DES KLEBSIELLES (N=41) (en %)							
	AMC	**TAZO**	**C3G**	**C4G**	**IMP**	**AMIK**	**OFLO**
2000-2004 (n=10)	0	0	0	0	0	0	0
2005-2008 (n=14)	42,86	28,57	28,57	28,57	0	28,57	35,71
2009-2013 (n=17)	29,41	11,76	5,88	5,88	0	0	5,88

Tableau 33. Évolution des résistances des klebsielles (N=41) en fonction du temps
(AMC : Amoxicilline-acide clavulanique, TAZO : Pipéracilline-tazobactam, C3G et C4G : Céphalosporines de 3ème et 4ème génération, IMP : Imipenem, AMIK : Amikacine, OFLO : Ofloxacine)

3.3.6.3. Enterobacter

Le **Tableau 34** décrit la sensibilité des *Enterobacter* en fonction des différents sites infectieux.

Environ la moitié des souches d'*Enterobacter* étaient résistantes à la pipéracilline-tazobactam et aux C3G (47,50%). Cette notion était d'autant plus vraie pour les souches d'*Enterobacter* responsables d'infections urinaires avec 63,64% de résistance aux deux antibiotiques.

Environ un quart des souches (n=9) étaient résistantes aux C4G et huit d'entre elles possédaient une BLSE.

Une souche était résistante à l'imipenem, souche responsable d'une IPTM.

Le taux de résistance à l'amikacine était de 20,00% et celui de l'ofloxacine était de 37,50%.

Il n'a pas été noté de différence de sensibilité entre les souches responsables ou non de bactériémie (n=8).

Les souches responsables d'infections urinaires étaient globalement plus résistantes à ces deux antibiotiques avec 27,27% et 45,45% respectivement.

ENTEROBACTER SPP. (N=40)				
	Sensibilité globale (N=40) n (%)	**Pneumopathies (N=15) n (%)**	**Infections urinaires (N=11) n (%)**	**Bactériémies sans origine (N=3) n (%)**
Amoxicilline-acide clavulanique				
Sensibles	-	-	-	-
Résistantes	40 (100)	15 (100)	11 (100)	3 (100)
Pipéracilline-tazobactam				
Sensibles	21 (52,50)	7 (46,67)	4 (36,36)	3 (100)
Résistantes	19 (47,50)	8 (53,33)	7 (63,64)	-
Céphalosporine de 3eme génération				
Sensibles	21 (52,50)	7 (46,67)	4 (36,36)	3 (100)
Résistantes	19 (47,50)	8 (53,33)	7 (63,64)	-
Céphalosporine de 4eme génération				
Sensibles	31 (77,50)	12 (80,00)	7 (63,64)	3 (100)
Résistantes	9 (22,50)	3 (20,00)	4 (36,36)	-
Imipenem				
Sensibles	39 (97,50)	15 (100)	11 (100)	3 (100)
Résistantes	1 (2,50)	-	-	-
Amikacine				
Sensibles	32 (80,00)	12 (80,00)	8 (72,73)	3 (100)
Résistantes	8 (20,00)	3 (20,00)	3 (27,27)	-
Ofloxacine				
Sensibles	25 (62,50)	9 (60,00)	6 (54,55)	3 (100)
Résistantes	15 (37,50)	6 (40,0)	5 (45,45)	-
Bétalactamase à spectre étendu				
Absence	32 (80,00)	12 (80,00)	8 (72,73)	-
Présence	8 (20,00)	3 (20,00)	3 (27,27)	-

Tableau 34. Description de la sensibilité des *Enterobacter* (N=40) en fonction du site infectieux

L'évolution des résistances des *Enterobacter* est montrée dans le **Tableau 35**. Il a été mis en évidence une augmentation des résistances sur la période 2005-2008 (sauf pour l'amikacine) puis une diminution des résistances sur la période 2009-2013 (sauf pour les C4G). La répartition des BLSE était équilibrée avec 3 épisodes entre 2000 et 2004, 3 entre 2005 et 2009 et 2 dans la dernière période de l'étude.

RÉSISTANCE DES *ENTEROBACTER* (N=40) (en %)							
	AMC	**TAZO**	**C3G**	**C4G**	**IMP**	**AMIK**	**OFLO**
2000-2004 (n=6)	100	50,00	50,00	50,00	0	33,34	33,34
2005-2008 (n=18)	100	55,56	55,56	16,67	5,56	22,22	44,44
2009-2013 (n=16)	100	37,50	37,50	18,75	0	12,50	31,25

Tableau 35. Évolution des résistances des *Enterobacter* (N=40) en fonction du temps
(AMC : Amoxicilline-acide clavulanique, TAZO : Pipéracilline-tazobactam, C3G et C4G : Céphalosporines de 3ème et 4ème génération, IMP : Imipenem, AMIK : Amikacine, OFLO : Ofloxacine)

3.3.7. Bacilles à Gram négatif non fermentaires

L'étude a révélé la présence de 117 infections à BGNNF. Plus des deux tiers des infections été dues au *P. aeruginosa* (70,94%). La répartition des bactéries est décrite dans le **Tableau 36**.

BACILLES À GRAM NÉGATIF NON FERMENTAIRES (N=117)	Nombre de documentations	Pourcentage (%)
Pseudomonas aeruginosa	83	70,94
Acinetobacter spp.	14	11,97
Stenotrophomonas maltophila	10	8,55
Burkholderia cepacia	2	1,71
Autres bacilles à Gram négatif non fermentaires	8	6,83
TOTAL	**117**	**100,00**

Tableau 36. Répartition des bacilles à Gram négatif non fermentaires (N=117)

Le **Tableau 37** décrit la sensibilité des 3 BGNNF principaux.

Quatorze infections étaient dues aux *Acinetobacter*. L'analyse de leurs antibiogrammes a montré 42,86% de résistance à la ceftazidime et 21,43% de résistance à la pipéracilline-tazobactam. Deux souches (14,29%) étaient résistantes à l'imipenem et plus d'un tiers des souches étaient résistantes au cotrimoxazole (35,71%).

Le *Stenotrophomonas maltophila* était responsable de 10 infections. La résistance à la ceftazidime était de 60,00% (n=6) et est apparue pendant la période 2009-2013 (7 épisodes infectieux dont 6 souches résistantes). La quasi-totalité des souches était sensible au cotrimoxazole (90,00%). Une béta-lactamase a été mise en évidence dans 4 souches (1 souche entre 2000 et 2004, 1 souche entre 2005 et 2008 et 2 souches entre 2009 et 2013).

BACILLES À GRAM NÉGATIF NON FERMENTAIRES (N=117)			
	***Pseudomonas aeruginosa* (N=83) n (%)**	***Acinetobacter spp.* (N=14) n (%)**	***Stenotrophomonas maltophila* (N=10) n (%)**
CEFTAZIDIME			
Sensibles	65 (78,31)	8 (57,14)	4 (40,00)
Résistantes	18 (21,69)	6 (42,86)	6 (60,00)
PIPERACILLINE-TAZOBACTAM			
Sensibles	60 (72,29)	11 (78,57)	
Résistantes	20 (24,10)	3 (21,43)	
Non renseignés	3 (3,61)	-	
IMIPENEM			
Sensibles	67 (80,72)	12 (85,71)	
Résistantes	16 (19,28)	2 (14,29)	
AMIKACINE			
Sensibles	75 (90,36)	14 (100)	
Résistantes	8 (9,64)	-	
CIPROFLOXACINE			
Sensibles	48 (57,83)	11 (78,57)	
Résistantes	35 (42,17)	3 (21,43)	
COTRIMOXAZOLE			
Sensibles		8 (57,14)	9 (90,00)
Résistantes		5 (35,71)	-
Non renseignées		1 (7,14)	1 (10,00)
BETALACTAMASE			
Absence			6 (60,00)
Présence			4 (40,00)

Tableau 37. Sensibilité des bacilles à Gram négatif non fermentaires (N=117)

Le **Tableau 38** décrit la sensibilité des 83 souches de *P. aeruginosa* en fonction des sites infectieux. Plus d'une souche sur 5 étaient résistantes à la ceftazidime (21,69%) et à la pipéracilline-tazobactam (24,10%). Seize souches (19,28%) étaient résistantes à l'imipenem. La résistance à l'amikacine était de 9,64% et à la ciprofloxacine de 42,17%.

L'étude a mis en évidence 16 épisodes de bactériémies (19,28%) dont les souches étaient plus résistantes que celles non responsables de bactériémies pour l'imipenem (25% de résistance versus 17,91% pour les souches non responsables de bactériémies) et l'amikacine (25% de résistance versus 5,97% pour les souches non responsables de bactériémies). Pour les autres antibiotiques, les souches responsables de bactériémies étaient plus sensibles que les souches non bactériémiques (12,5% versus 23,88% pour la ceftazidime, 18,75% versus 25,37% pour la pipéracilline-tazobactam, 31,25% versus 44,78% pour la ciprofloxacine).

La résistance à l'amikacine était augmentée dans les bactériémies sans origine où elle passait de 9,64% à 37,50% (3 souches sur 8) et celle à la ciprofloxacine augmentait de 42,17% à 75,00% dans les infections urinaires (9 souches sur 12).

PSEUDOMONAS AERUGINOSA (N=83)							
	Sensibilité globale (N=83) n (%)	**Pneumo-pathies (N=39) n (%)**	**Infections urinaires (N=12) n (%)**	**Infections peau et tissus mous (N=10) n (%)**	**Bactérié-mies sans origine (N=8) n (%)**	**Infections de CIP/KT (N=5) n (%)**	**Infections ostéo-articulaires (N=3) n (%)**
Ceftazidime							
Sensibles	65 (78,31)	31 (79,49)	8 (66,67)	7 (70,00)	8 (100)	4 (80,00)	1 (33,33)
Résistantes	18 (21,69)	8 (20,51)	4 (33,33)	3 (30,00)	-	1 (20,00)	2 (66,67)
Pipéracilline-tazobactam							
Sensibles	60 (72,29)	28 (71,79)	6 (50,00)	8 (80,00)	6 (75,00)	5 (100)	1 (33,33)
Résistantes	20 (24,10)	11 (28,21)	3 (25,00)	2 (20,00)	2 (25,00)	-	2 (66,67)
Non renseignées	3 (3,61)	-	3 (25,00)	-	-	-	-
Imipenem							
Sensibles	67 (80,72)	31 (79,49)	10 (83,33)	8 (80,00)	7 (87,50)	3 (60,00)	2 (66,67)
Résistantes	16 (19,28)	8 (20,51)	2 (16,67)	2 (20,00)	1 (12,50)	2 (40,00)	1 (33,33)
Amikacine							
Sensibles	75 (90,36)	36 (92,31)	11 (91,67)	9 (90,00)	5 (62,50)	5 (100)	3 (100)
Résistantes	8 (9,64)	3 (7,69)	1 (8,33)	1 (10,00)	3 (37,50)	-	-
Ciprofloxacine							
Sensibles	48 (57,83)	23 (58,94)	3 (25,00)	6 (60,00)	5 (62,50)	5 (100)	2 (66,67)
Résistantes	35 (42,17)	16 (41,03)	9 (75,00)	4 (40,00)	3 (37,50)	-	1 (33,33)

Tableau 38. Description de la sensibilité du *Pseudomonas aeruginosa* (N=83) en fonction du site infectieux

L'évolution des résistances du *P. aeruginosa* est montrée dans la **Figure 17**. La pipéracilline-tazobactam et l'imipenem ont vu leur taux de résistance diminuer à travers le temps, passant de 37,04% et 25,93% respectivement entre 2000 et 2004 à 7,69% et 11,54% respectivement entre 2009 et 2013.

Le taux de résistance à la ceftazidime et à la ciprofloxacine a lui augmenté entre la première et la deuxième période, passant de 18,52% et 48,15% respectivement à 40,00% et 50,00% respectivement, avant de diminuer à 3,85% et 26,92% respectivement entre 2009 et 2013.

Pour l'amikacine, la tendance était à l'augmentation du taux de résistance passant de 3,33% entre 2005 et 2008 à 11,54% entre 2009 et 2013.

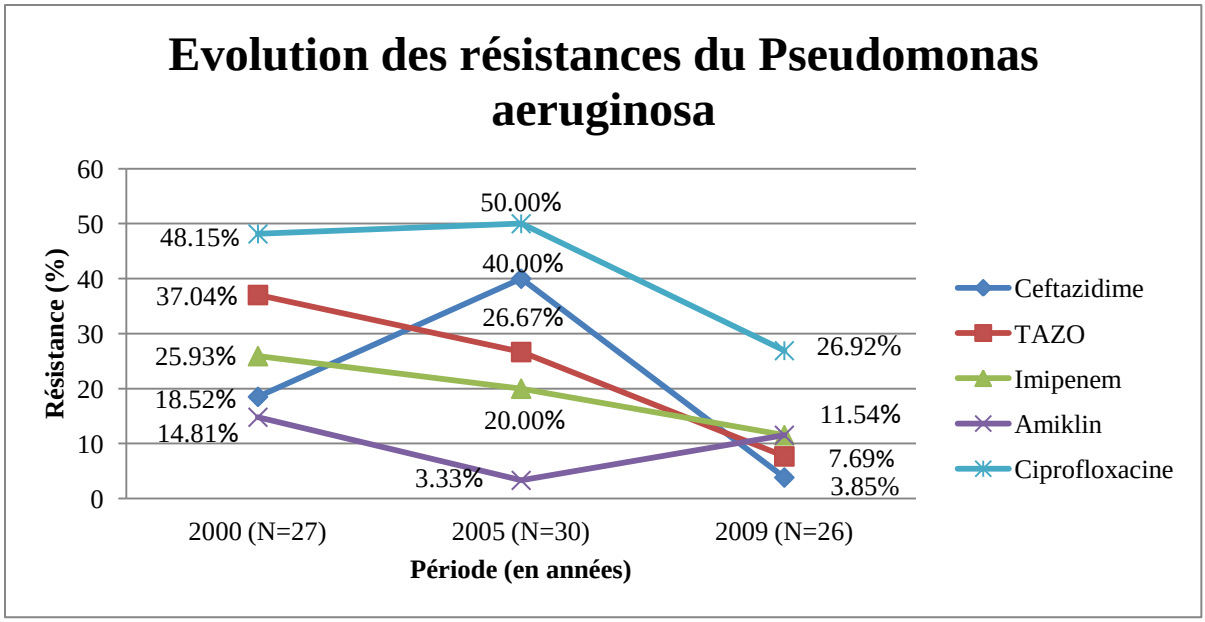


Figure 17. Évolution des résistances du *Pseudomonas aeruginosa* en fonction du temps
(TAZO : Pipéracilline-tazobactam)

L'analyse des caractéristiques des patients en fonction de la sensibilité du *P. aeruginosa* est décrite dans le **Tableau 39**. Les patients ayant présenté une infection à *P. aeruginosa* étaient principalement des HSH que ce soit concernant les souches sensibles ou les souches résistantes. Les patients infectés par une souche résistante avaient une médiane de CD4 plus basse que les patients infectés par une souche sensible, notamment pour les souches résistantes à l'imipenem.

	CEFTAZIDIME		**IMIPENEM**		**CIPROFLOXACINE**	
	S (N=65) n (%)	**R (N=18) n (%)**	**S (N=67) n (%)**	**R (N=16) n (%)**	**S (N=48) n (%)**	**R (N=35) n (%)**
Groupes de transmission						
HSH	**24 (36,92)**	**7 (38,89)**	**23 (34,33)**	**8 (50,00)**	**18 (37,50)**	**13 (37,14)**
UDI	19 (29,23)	6 (33,33)	22 (32,84)	3 (18,75)	13 (27,08)	12 (34,29)
Hétérosexuels	17 (26,15)	5 (27,28)	17 (25,37)	5 (31,25)	14 (29,17)	8 (22,86)
Autres	5 (7,70)	-	5 (7,46)	-	3 (6,25)	2 (5,71)
Prophylaxie par Cotrimoxazole						
Oui	14 (21,54)	5 (27,28)	15 (22,39)	4 (25,00)	11 (22,92)	8 (22,86)
CV indétectable						
Oui	31 (47,69)	8 (44,44)	31 (46,27)	8 (50,00)	23 (47,92)	16 (45,71)
Non	34 (52,31)	10 (55,56)	36 (53,73)	8 (50,00)	25 (52,08)	19 (54,29)
CD4 (cellules/mm³)						
Médiane, [IIQ]	271[77-495]	225[59-461]	295[59-476]	**184[60-359]**	284[59-565]	225[71-461]

Tableau 39. Description des caractéristiques des patients en fonction de la sensibilité du *Pseudomonas aeruginosa* (N=83).
(S : sensibles, R : résistantes)

3.3.8. Bactéries anaérobies

Les bactéries anaérobies ont été responsables de 23 infections, parmi lesquelles 10 infections gastro-intestinales et 6 bactériémies sans origine. Cinq espèces bactériennes ont été mises en évidence et sont décrites dans le **Tableau 40**.

BACTÉRIES ANAÉROBIES (N=23)	Nombre de documentations	Pourcentage (%)
Bacteroïdes spp.	3	13,04
Clostridium perfringens	1	4,36
Clostridium difficile	9	39,13
Peptostreptocoques	3	13,04
Prevotella spp.	4	17,39
Propionibacterium acnes	3	13,04
TOTAL	**23**	**100,00**

Tableau 40. Répartition des bactéries anaérobies (N=23)

Le **Tableau 41** décrit la sensibilité des bactéries anaérobies. Toutes les souches de *Clostridium* étaient sensibles au métronidazole et à la vancomycine.

BACTÉRIES ANAÉROBIES (N=23)					
	***Clostridium spp.* (N=10) n (%)**	***Bacteroïdes spp.* (N=3) n (%)**	***Prevotella spp.* (N=4) n (%)**	***Propioni-bacterium acnes* (N=3) n (%)**	***Peptostrep-tococcus spp.* (N=3) n (%)**
AMOXICILLINE					
Sensibles	-	-	-	3 (100)	3 (100)
Résistantes	-	3 (100)	4 (100)	-	-
AMOXICILLINE-ACIDE CLAVULANIQUE					
Sensibles	-	2 (66,67)	3 (75,00)	-	-
Résistantes	-	1 (33,33)	1 (25,00)	-	-
PIPERACILLINE-TAZOBACTAM					
Sensibles	-	2 (66,67)	3 (75,00)	-	-
Résistantes	-	-	-	-	-
Non renseignés	-	1 (33,33)	1 (25,00)	-	-
METRONIDAZOLE					
Sensibles	10 (100)	3 (100)	4 (100)	-	3 (100)
Résistantes	-	-	-	3 (100)	-
IMIPENEM					
Sensibles	-	3 (100)	4 (100)	-	-
Résistantes	-	-	-	-	-
VANCOMYCINE					
Sensibles	10 (100)	-	-	-	-
Résistantes	-	-	-	-	-

Tableau 41. Sensibilité des bactéries anaérobies (N=23)

3.3.9. Autres bactéries

Cinquante-quatre autres bactéries ne rentraient pas dans les précédentes classifications, parmi lesquelles l'*H. influenzae* (n=30), la *Moraxella catarrhalis* (n=10), les *Campylobacter* (n=8) et le *Neisseria gonorrhoeae* (n=2). Le **Tableau 42** décrit leur répartition.

AUTRES BACTÉRIES (N=54)	Nombres de documentations	Pourcentage (%)
Haemophilus influenzae	30	47,62
Moraxella catarrhalis	10	15,87
Campylobacter spp.	8	12,70
Neisseria gonorrhoeae	2	3,17
Autres bactéries	4	6,35
TOTAL	**54**	**100,00**

Tableau 42. Répartition des autres bactéries (N=54)

Plus d'un tiers des souches d'*H. influenzae* étaient résistantes à l'amoxicilline (36,67%).

Pour la *Moraxella catarrhalis*, 8 souches sur 10 étaient résistantes à ce même antibiotique.

Les 2 souches de gonocoques étaient sensibles aux C3G et aux fluoroquinolones.

Concernant les *Campylobacter*, 3 souches (37,50%) étaient résistantes à l'amoxicilline, aucune souche n'était résistante à l'amoxicilline-acide clavulanique (3 souches non renseignées sur cet antibiotique), 2 souches (25%) étaient résistantes aux macrolides (2 souches non renseignées sur ces antibiotiques) et 6 souches (75%) étaient résistantes aux fluoroquinolones.

DISCUSSION

Cette étude, réalisée entre 2000 et 2013, a donc mis en évidence 834 infections bactériennes sévères non classant pour le stade SIDA survenues chez 361 personnes vivant avec le VIH. Les caractéristiques des patients de notre étude ont montré 73% d'hommes, proportion similaire à la Cohorte Aquitaine ANRS CO3 (74%), d'âge médian de 44,2 ans [IIQ=38.7-51.1] à la 1ère IBS. Concernant les groupes de transmission, l'étude de notre population a mis en évidence une part moindre d'HSH et supérieure d'UDI comparativement à la Cohorte Aquitaine (33% d'HSH et 30% d'UDI dans notre étude versus 39% et 22% respectivement dans la Cohorte Aquitaine). Concernant le statut immunitaire, la médiane du nadir des CD4 de nos patients étaient de 227 cellules/mm³ [IIQ=38.7-51.1] alors qu'elle était de 340 cellules/mm³ dans la Cohorte Aquitaine. De plus, seulement 32% (38% sans les données manquantes) de nos patients, à la 1ère IBS, avaient une CV indétectable. L'augmentation du nombre de patients ayant une CV indétectable à travers le temps a été observée aussi bien dans notre population que dans la Cohorte Aquitaine. Ainsi, sur la période 2000-2004, 20% de nos patients avaient une CV indétectable contre 37% dans la Cohorte Aquitaine, 46% entre 2005 et 2008 contre 60% dans la Cohorte Aquitaine et 63% entre 2009 et 2013 contre 82% dans la Cohorte Aquitaine. Dans notre étude, 81% des patients étaient sous traitement ARV, passant de 76% entre 2000 et 2004 (88% dans la Cohorte Aquitaine sur la même période) à 88% entre 2009 et 2013 (94% la Cohorte Aquitaine sur la même période) (52). Enfin, 25% de nos patients étaient sous prophylaxie par cotrimoxazole.

PNEUMOPATHIES

Les pneumopathies ont représenté la première localisation infectieuse dans notre étude avec 261 épisodes représentant 31% de toutes nos infections. Ce résultat est en accord avec les données de la littérature qui placent les pneumopathies en tête des infections bactériennes survenant chez les PVVIH (3,34,35,53). La bactérie la plus souvent mise en évidence dans notre analyse était le *S. pneumoniae* (28%), suivi du *P. aeruginosa* (15%) et de l'*H. influenzae* (10%).

Dans la littérature internationale, les données sont assez homogènes concernant la documentation bactériologique des pneumopathies survenant chez le PVVIH. Ainsi, une revue de la littérature réalisée en 2002 par *Mayaud et al*. a mis en évidence la prédominance du pneumocoque devant l'*H. influenzae* dans les pneumopathies communautaires et le *P. aeruginosa* suivi du *S. aureus* et des entérobactéries dans les pneumopathies nosocomiales (34). L'équipe de *Kohli et al*, étudiant la microbiologie des pneumopathies communautaires survenant chez 885 femmes séropositives pour le VIH aux Etats-Unis, a également montré la suprématie du pneumocoque, devant l'*H. influenzae*, le *S. aureus*, le *P. aeruginosa* et les autres BGNNF (16).

Concernant les populations immunodéprimées non VIH après transplantation d'organes solides, la tendance semble être différente avec une prédominance des BGNNF. En effet, une étude menée par *Ikegami et al.* en 2012, sur les pneumopathies bactériennes après transplantation hépatique, a montré que 84% des infections, survenues chez 50 patients, étaient dues à un BGNNF avec comme chef de file le *P. aeruginosa*, suivi du *Stenotrophomonas maltophila* et des *Acinetobacter*. Les autres bactéries mises en évidence étaient le *S. aureus* et les klebsielles (54). De la même façon, l'équipe de *Shih et al,* étudiant les pneumopathies post-transplantation rénale chez 33 patients en 2014, a montré une prédominance des BGNNF (55). Cependant, l'épidémiologie bactérienne semble différente chez les sujets immunodéprimés non VIH après transplantation de moelle osseuse ou de cellules hématopoïétiques avec une prédominance des cocci à Gram positif (56,57), avec en premier lieu les staphylocoques suivis des entérocoques.

Dans la population générale, le pneumocoque reste également la première cause de pneumopathies bactériennes suivi par les bactéries intracellulaires et les BGN (58).

L'étude des antibiogrammes des 76 souches de *S. pneumoniae* mises en évidence dans notre étude a montré 59% de résistance à la pénicilline G, 30% à l'amoxicilline, 64% à l'érythromycine, 13% aux C3G et 4% à la lévofloxacine (3 souches). L'étude des caractéristiques des patients en fonction de la sensibilité des souches de pneumocoques a mis en évidence une proportion plus importante de résistance à la pénicilline G et à l'amoxicilline chez les patients sous prophylaxie par cotrimoxazole que chez les patients sans prophylaxie. Cette tendance est discutée dans la littérature : des études montrent que le cotrimoxazole entraîne une augmentation des résistances du pneumocoque aux pénicillines (59,60) et d'autres montrent le contraire (61,62). Aucune différence significative de sensibilité des souches de pneumocoque n'a été mise en évidence en fonction de la charge virale. Concernant le statut immunitaire, la médiane des CD4 avait tendance à être plus basse chez les patients infectés par une souche de pneumocoque résistante que chez les patients infectés par une souche sensible, notamment en cas de souche résistante aux C3G.

Les données de la littérature sont pauvres en ce qui concerne les études de sensibilité des pneumocoques chez les immunodéprimés et notamment chez les PVVIH. En Espagne, *Grau et al.* ont étudié la sensibilité des souches de pneumocoques responsables d'infections invasives chez 71 PVVIH entre 2002 et 2007, retrouvant 42% de résistance aux pénicillines, 25% à l'érythromycine et 9% aux C3G (19). Contrairement à notre analyse, aucune distinction n'a été faite entre la pénicilline G et l'amoxicilline ce qui rend difficile la comparaison des résistances. Concernant l'érythromycine, les souches de notre étude étaient 2,5 fois plus résistantes.

Chez les immunodéprimés non VIH, la sensibilité du pneumocoque semble supérieure avec un taux de résistance aux pénicillines allant de 8% à 20% pour les transplantés d'organe solide et de moelle osseuse respectivement et un taux de résistance nul à la lévofloxacine (63,64).

Le Centre National de Référence du Pneumocoque a rendu son rapport sur la sensibilité des souches de pneumocoques de 2012 dans la population générale, montrant 23% de résistance à la pénicilline G, 8% à l'amoxicilline, 30% à l'érythromycine, 1,4 à 1,7% aux C3G et 0,1% à la lévofloxacine (65). La résistance globale des souches de notre étude était donc 2,5 fois plus importante pour la pénicilline G, 5 fois plus importante pour l'amoxicilline, 2 fois plus importante pour l'érythromycine et 8 fois plus importante pour les C3G que la population générale Française. Cependant, l'évolution des résistances à travers le temps mène à une

conclusion différente. En effet, dans notre étude, il a été noté une diminution des résistances du pneumocoque pour la pénicilline G (71% de résistance entre 2000-2004, 65% entre 2005-2008), l'amoxicilline (37% de résistance entre 2000-2004, 35% entre 2005-2009) et l'érythromycine (78% de résistance entre 2000-2004, 65% entre 2005-2009). Sur la dernière période de notre étude, s'étendant de 2009 à 2013, il existait 28% de résistance à la pénicilline G, 11% à l'amoxicilline, 33% à l'érythromycine et 0% aux C3G, ce qui tend à être comparable aux valeurs de résistance de la population générale. Notons, tout de même, que les souches résistantes à la lévofloxacine, dans notre étude, ont été mises en évidence entre 2009 et 2013. La diminution des résistances du pneumocoque à travers le temps a aussi été observée dans la population générale pour la pénicilline G (46% de résistance en 2001, 36% en 2005 et 26% en 2009), l'amoxicilline (28% en 2001, 20% en 2005 et 16% en 2009), l'érythromycine (45% en 2001, 42% en 2005 et 28% en 2009) et les C3G (14% en 2001, 8% en 2005 et 8% en 2009) (65).

Cette diminution globale de la résistance du pneumocoque pourrait s'expliquer d'une part par les programmes de vaccinations antipneumococciques, et d'autre part par l'efficacité des différents plans d'alerte sur les antibiotiques et des campagnes de prévention comme la campagne « *Préservons l'efficacité des antibiotiques* » mise en place par le gouvernement en 2001-2002 (66), qui incitait à la restriction de la prescription d'antibiotiques limitant ainsi la pression de sélection et l'émergence de nouvelles résistances. De plus, l'émergence de souches de pneumocoques résistantes aux fluoroquinolones antipneumococciques pourraient s'expliquer par leur large utilisation en médecine de ville. En effet, 95% des prescriptions de lévofloxacine sont faites par les Médecins Généralistes et 4% par les ORL libéraux (67). En Septembre 2012, l'HAS a modifié les indications de prescription de la lévofloxacine en limitant son utilisation, pour les sinusites aigües, exacerbations aigües de bronchite chronique et les IPTM compliquées, seulement lorsque les antibiotiques recommandés dans les traitements initiaux sont jugés inappropriés (68). La lévofloxacine conserve cependant une indication pour les pyélonéphrites non compliquées, les infections urinaires masculines et prostatites aigües (69).

Pour les pneumopathies communautaires peu sévères des PVVIH, les recommandations du rapport d'expert de 2013 (25) préconisent l'utilisation d'amoxicilline-acide clavulanique en traitement probabiliste pour couvrir le pneumocoque et l'*H. influenzae*. Pour les pneumopathies sévères ou survenant chez une PVVIH ayant des CD4 < 200 cellules/mm³, l'utilisation d'une bithérapie est la règle, associant une C3G ou l'amoxicilline-acide

clavulanique avec un macrolide. Selon les résultats de notre étude, en se basant sur l'amélioration de la sensibilité des souches du pneumocoque qui représente la première cause de pneumopathie communautaire, l'utilisation de l'amoxicilline-acide clavulanique en traitement probabiliste semble donc être adaptée.

Notre étude montre bien l'importance du pneumocoque en terme de morbidité dans cette population et la nécessité d'inciter nos patients à se faire vacciner contre cette bactérie. Nous n'avions malheureusement pas de renseignement quant à l'éventuelle vaccination antipneumococcique de nos patients de la cohorte Aquitaine, données qui seraient intéressantes à analyser.

Dans notre étude, la proportion des sujets fumeurs était majeure (71%), mais n'était pas plus importante chez les patients ayant présenté une pneumopathie que celle des patients ayant présenté une autre localisation infectieuse, malgré 25% de données manquantes. Comme l'a montré l'équipe Bordelaise de *Bénard et al*, le sevrage tabagique réduit considérablement l'incidence des pneumopathies chez les PVVIH (70) et doit être un axe essentiel pris en compte dans le suivi des patients.

INFECTIONS URINAIRES

Les infections urinaires ont représenté 27% du total des infections (N=222). Cette grande proportion peut être interprétée par la relative facilité d'obtenir une documentation bactériologique au décours d'un examen d'urines.
Les entérobactéries ont été retrouvées au premier plan puisque responsables de 65% des infections avec en chef de file l'*E. coli* (43%). Les entérocoques représentaient la deuxième cause (17%), suivis des klebsielles (7%). Ces infections ont touché plus d'une femme sur deux de notre étude (n=52, 53%).

L'*E. coli* présentait 31% de résistance à l'amoxicilline-acide clavulanique, 12% de résistance à la pipéracilline-tazobactam, 3% de résistance aux C3G et 17% de résistance à l'ofloxacine allant jusqu'à 21% dans les infections urinaires. La sensibilité globale des entérobactéries était

la suivante : 44% de résistance à l'amoxicilline-acide clavulanique, 17% de résistance à la pipéracilline-tazobactam, 11% de résistance aux C3G et 19% de résistance à l'ofloxacine. Aucune différence significative de sensibilité des souches de colibacilles n'a été mise en évidence en fonction des CD4 et de la charge virale.

Très peu de données existent dans la littérature sur la documentation bactériologique des infections urinaires chez les PVVIH et encore moins concernant les profils de résistance. Malgré tout, dans une étude Croate réalisée en 1999, les entérocoques étaient la cause principale des infections urinaires chez les PVVIH (71). Une autre étude, menée en Ethiopie en 2012 (481 PVVIH ayant présenté 56 épisodes d'infections urinaires), a mis en évidence 54% d'*E. coli*, 13% d'*Enterobacter aerogenes* et 7% de *S. aureus*, les infections étant principalement retrouvées chez les femmes. Les souches de colibacilles avaient 88% de résistance à l'amoxicilline-acide clavulanique, ce qui était bien plus élevé que dans notre étude, 4% de résistance aux C3G et 16% de résistance aux fluoroquinolones ce qui est tout à fait comparable à notre analyse (72). Notre étude apporte donc des informations importantes concernant la documentation des infections urinaires chez les PVVIH dans les pays industrialisés avec notamment un grand nombre d'épisodes (N=222).

Les infections urinaires avec ou sans bactériémie représentent la première cause d'infection chez les patients transplantés rénaux (73). L'étude menée par *Rice et al*. a trouvé une prédominance d'*E. coli* (35%), suivi par les entérocoques (20%), le *P. aeruginosa* (13%) et les SCN (9%), mais malheureusement aucune analyse de sensibilité des souches n'a été faite dans leur étude (73).

Dans la population générale, les bactéries les plus souvent mises en évidence sont très largement représentées par les entérobactéries avec l'*E. coli* (90% des cas), suivi du *Proteus mirabilis* et du *S. saprophyticus* (SCN) chez la jeune femme. L'épidémiologie bactérienne se modifie en cas d'infection à risque de complications avec diminution de la fréquence d'*E. coli* (65% des cas) et apparition d'autres espèces bactériennes (*P. aeruginosa*, entérocoques) (69).

Le laboratoire de Bactériologie du CHU de Bordeaux publie chaque année un document appelé « Batério_Info », étudiant la sensibilité de plusieurs bactéries dont les entérobactéries, au sein des 4 centres hospitaliers qui composent le CHU (Pellegrin, Haut-Lévèque, Saint-André et l'Hôpital des Enfants) (74). Entre 2005 et 2008, en retirant de l'analyse les résultats

obtenus à l'Hôpital des Enfants, 43% des souches d'entérobactéries étaient résistantes à l'amoxicilline-acide clavulanique, 18% à la pipéracilline-tazobactam, 12% aux C3G et 15% à l'ofloxacine. En comparaison avec la période 2009-2012, on a noté une stabilité de la sensibilité moyenne des souches d'entérobactéries au CHU de Bordeaux (41% entre 2009-2012 versus 43% entre 2005-2008, 16% versus 18%, 13% versus 12% et 15% versus 15% de résistance respectivement pour les antibiotiques cités ci-dessus). Néanmoins, ces résultats, représentant les résistances moyennes sur les 2 périodes, doivent être nuancés pour l'amoxicilline-acide clavulanique car les résistances avaient diminué en 2011 à 39% avant de ré-augmenter en 2012 à 49%. L'évolution de la sensibilité des souches d'entérobactéries de notre analyse était différente car présentait une diminution des résistances entre les périodes 2005-2008 et 2009-2013 (amoxicilline-acide clavulanique : 60% de résistance sur la période 2005-2008 versus 45% sur la période 2009-2013, pipéracilline-tazobactam : 25% versus 15%, C3G : 16% versus 11%, ofloxacine : 27% versus 22%). Au final, la sensibilité des souches d'entérobactéries de notre population de PVVIH en Aquitaine était donc comparable à la population générale de la région excepté pour l'ofloxacine qui présentait plus de résistance dans notre étude (22% versus 15% dans la population générale).

Quatre BLSE ont été mises en évidence chez les colibacilles dans notre analyse (3%), entre 2009 et 2013 exclusivement. Dans une étude Française menée en population générale, il a été mis en évidence une augmentation des souches d' *E. coli* productrices de BLSE de 3% en 2004 à 15% en 2012 avec un maximum atteint en 2009 à 18% (75) ce qui est bien plus élevé que dans notre étude, bien que notre analyse n'ait porté que sur 4 souches.

Les entérocoques représentaient la deuxième bactérie la plus fréquente dans les infections urinaires de notre étude, principalement représentés par l'*E. faecalis* (88%) dont toutes les souches étaient sensibles à l'amoxicilline. Une souche d'*E. faecalis* (2%) était résistante à la vancomycine au cours d'une infection urinaire. Une étude Ethiopienne sur le portage de souches d'entérocoques Résistants à la Vancomycine (ERV) a montré que 8% des PVVIH de l'étude étaient porteurs contre 3% des patients non VIH mais sans différence statistique significative (76). Dans cette étude, seulement 37% des souches d'entérocoques (65 souches sur 103) étaient sensibles à l'amoxicilline chez les PVVIH, ce qui est bien plus faible que dans notre analyse, mais aucune distinction entre les *E. faecalis* et *faecium* n'a été faite. Dans la population générale, l'étude de *Cattoir et al*, réalisée entre 2004 et 2012, analyse la sensibilité des principales bactéries d'intérêt en France dans la population générale. Parmi les souches d'*E. faecalis*, 0,7% étaient résistantes à la vancomycine (passant de 0% en 2004 à

1,3% en 2012) et 5,4% des souches d'*E. faecium* (75). La sensibilité à l'amoxicilline des souches *d'E. faecalis* était de 98%, ce qui est tout à fait comparable avec les résultats de notre étude. De plus, une étude Canadienne, analysant la sensibilité de 1927 souches d'entérocoques responsables d'infections en population générale de 2007 à 2013, a mis en évidence 4.2% d'ERV, tous des *E. faecium* (77).

Le choix d'une antibiothérapie probabiliste devant la découverte d'une infection urinaire sévère survenant chez un PVVIH se doit donc, comme attendu, de couvrir de façon préférentielle les entérobactéries, qui représentent 65% des infections. Comme énoncé dans les recommandations en population générale de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française en 2014 (69), l'utilisation des C3G semblerait la solution de premier choix, associée à l'amikacine dans les infections graves, même si elle exposerait, dans notre population de PVVIH, à une résistance bactérienne dans 1 cas sur 10 en cas d'infection par une entérobactérie (et à un échec de traitement en cas d'entérocoque).

BACTÉRIÉMIES

Les bactériémies ont constitué 27% du total des infections (N=229) dont 101 épisodes de bactériémies sans origine (12%). La bactérie la plus souvent mise en évidence était le *S. pneumoniae* (18%), suivi de l'*E. coli* (16%), du *S. aureus* (15%), des SCN (13%) et du *P. aeruginosa* (7%).

L'étude réalisée par *Søgaard et al.* entre 2006 et 2011 sur la cohorte EUROSIDA (regroupant 100 centres Européens, des centres Israéliens et Argentins) a placé les bactériémies en seconde position, représentant 15% des infections, après les pneumopathies (70% des infections) (3). Aucune description microbiologique n'a malheureusement été réalisée. Nos résultats sont en adéquation avec cette étude en plaçant les bactériémies au second plan derrière les pneumopathies mais avec une fréquence moindre.

Les bactériémies ont été plus étudiées dans la littérature chez les PVVIH comparativement aux autres localisations infectieuses mais les données restent pauvres notamment concernant les profils de résistance aux antibiotiques. L'équipe de *Huson et al.* a réalisé une revue de la

littérature internationale sur les bactériémies communautaires survenant chez les PVVIH (38). Leurs résultats mettent en évidence la diversité des documentations bactériologiques en fonction des régions du monde. Globalement, les bactériémies à Salmonelle non typhique sont les plus fréquentes (notamment en Asie mais peu fréquente en Europe et aux USA), suivies du *S. pneumoniae* (peu fréquent en Asie), de l'*E. coli* et du *S. aureus* (peu fréquent en Afrique mais très présent en Asie, Europe et USA). Leurs résultats concernant les populations européennes de PVVIH sont ainsi globalement comparables aux nôtres en termes de documentation bactérienne.

Une autre étude réalisée en Espagne, entre 1991 et 2006, a comparé la documentation bactériologique des bactériémies communautaires à celle des bactériémies nosocomiales chez des PVVIH (14). Pour les communautaires, le pneumocoque était en tête (30%), suivi du *S. aureus* (15%), de l'*E. coli* (14%), des salmonelles (10%) et des SCN (5%) ce qui est globalement comparable à notre étude. Pour les bactériémies nosocomiales, leur étude retrouvait les SCN (31%), suivis du *P. aeruginosa* (13%), de l'*E. coli* (10%), du *S. aureus* (8%) et des entérocoques (8%). Les profils de résistance de seulement 3 bactéries étaient disponibles dans leur analyse, le pneumocoque (13% de résistance aux Pénicillines), le *S. aureus* (8% de SARM dans les souches responsables d'infections communautaires et 13% dans les souches responsables d'infections nosocomiales) et *l'E. coli* (15% de résistance à la ciprofloxacine dans les souches responsables d'infections communautaires et 33% dans les souches responsables d'infections nosocomiales). Les résultats de notre analyse sur les souches responsables de bactériémies montraient une résistance supérieure pour les pneumocoques (52% de résistance à la pénicilline G, 21% à l'Amoxicilline) et le *S. aureus* (17% de SARM) et était comparable pour l'*E. coli* (17% de résistance à l'ofloxacine).

L'équipe Américaine d'*Yehia et al*. a réalisé une étude sur 2000 bactériémies survenues chez 39 000 PVVIH entre 2000 et 2008 qui a mis en évidence 51% de bactériémies sans étiologie retrouvée (la population de l'étude a été sélectionnée à partir de la classification du CIM-9 comportant l'item « Bactériémies non classées ailleurs » et non pas sur la recherche de la documentation bactériologique aux laboratoires, comme réalisé dans notre étude), 16% de *S. aureus*, 5% de SCN et d'*E. coli*, 4% de pneumocoques et 2% de *P. aeruginosa* (15). De part leur méthodologie, aucune étude des profils de résistance aux antibiotiques n'a été réalisée.

Dans la population immunodéprimée non VIH, les cocci à Gram positif semblent dominer la documentation des bactériémies. *Moreno et al.* ont étudié les bactériémies survenant chez les

patients transplantés d'organes solides et de moelle osseuse/cellules hématopoïétiques de 2003 à 2005 (78). Leur analyse a mis en évidence 37% de SCN, 17% d'*E. coli*, 15% de BGNNF, 6% d'entérocoques et 5% de *S. aureus*. La prédominance des SCN et l'absence de pneumocoques (contrairement à notre étude) s'expliquent principalement par le fait que la première cause de bactériémie de leur étude était les infections liées aux cathéters. Une étude de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée retrouvant pour les entérobactéries 15% de résistance aux C3G (11% dans notre étude) et 16% de SARM (17% dans notre étude) ce qui est comparable à notre analyse. De la même façon, *Dettenkofer et al*, étudiant les bactériémies survenues chez les transplantés de moelle osseuse, ont mis en évidence 57% de SCN, suivis des streptocoques et d'*E. coli* (8%), des entérocoques (7%) et des *S. aureus* et *P. aeruginosa* (3%) (57). Aucune analyse de la sensibilité des souches aux antibiotiques n'a été réalisée dans cette étude.

Dans la population générale, les bactériémies communautaires sont le plus souvent causées par l'*E. coli*, le *S. aureus*, les klebsielles, les SCN, le pneumocoque et les entérocoques. Les bactériémies nosocomiales sont elles dominées par le *S. aureus* suivi des SCN, des entérocoques, de l'*E. coli* et du *P. aeruginosa* (79).

Dans notre étude, 124 souches de *S. aureus* ont été mises en évidence. L'étude des antibiogrammes disponibles a montré 23% de SARM, 2% de résistance à la gentamicine, 19% à la ciprofloxacine, 7% au cotrimoxazole et toutes les souches étaient sensibles à la vancomycine. Les souches responsables de bactériémies étaient globalement plus sensibles que celles non responsables de bactériémies, retrouvant seulement 17% de SARM et 11% de résistance à la ciprofloxacine. Les souches responsables d'IPTM, quant à elles, étaient plus résistantes montrant 30% de SARM et 23% de résistance à la ciprofloxacine. Notre étude a révélé une influence de la prophylaxie par cotrimoxazole sur la sensibilité des *S. aureus* à ce même antibiotique. En effet, parmi les patients infectés par une souche de *S. aureus* résistante au cotrimoxazole, 63% étaient sous prophylaxie avant la survenue de l'IBS versus 15% chez les patients infectés par une souche sensible au cotrimoxazole. Cette association entre résistance et cotrimoxazole est également retrouvée dans l'article de *Wininger et al*, montrant que les patients sous prophylaxie par cotrimoxazole avaient plus de risque d'être infectés par une souche résistante que les patients sans prophylaxie (80), bien que d'autres équipes ne retrouvent pas cette association (81,82).

La littérature reste pauvre concernant la sensibilité des *S. aureus* chez les PVVIH. *Larsen et al.* ont étudié les bactériémies à *S. aureus* chez 4871 PVVIH au Danemark, entre 1995 et 2007, mettant en évidence 169 épisodes chez 132 PVVIH (83). Seulement 0,7% des souches de *S. aureus* était résistantes à l'oxacilline, ce qui est extrêmement faible. A l'opposé, *McNeil et al*, en réalisant une revue de la littérature de la sensibilité du *S. aureus* chez les enfants immunodéprimés, a montré 70 à 80% de SARM et 48% de résistance à la ciprofloxacine chez les enfants infectés par le VIH (84). Enfin, une étude réalisée en Italie en 2000 sur les bactériémies chez les PVVIH a montré 32% de SARM et 49% de résistance aux fluoroquinolones (81).

Dans la population générale, *Benoit et al* ont étudié l'antibiorésistance de plusieurs bactéries dans les centres hospitaliers limitrophes de la frontière entre les Etats-Unis et le Mexique, révélant 46% de SARM (85).

Le Laboratoire de Bactériologie du CHU de Bordeaux surveille chaque année l'évolution de la sensibilité des souches de *S. aureus*. Pour la période 2005-2008, on comptait 32% de SARM au CHU contre 21% dans notre étude, 5% de résistance à la gentamicine contre 0% dans notre étude, 29% à la ciprofloxacine contre 21% dans notre étude et 2% au cotrimoxazole contre 7% dans notre étude. L'évolution lors de la période 2009-2012 a été marquée par une diminution des résistances au CHU et une stabilité des résistances dans notre étude (oxacilline : 24% de résistance au CHU versus 21% dans notre étude, gentamicine : 3% versus 0%, ciprofloxacine : 21% versus 19%, cotrimoxazole : 2% versus 4%). Aucune souche résistante à la vancomycine n'a été mise en évidence à Bordeaux depuis 2004 (nous ne disposions pas des données antérieures). Au final, la sensibilité globale des souches de *S. aureus* de notre population étudiée de PVVIH en Aquitaine était donc comparable à la population générale de la région.

La comparaison des résultats de notre étude sur la sensibilité des souches de *S. aureus* avec les autres populations immunodéprimées est difficile du fait du peu d'informations disponibles dans la littérature. Néanmoins, nos résultats semblent montrer une plus grande résistance de nos souches comparativement aux autres populations de PVVIH mais une résistance comparable voire inférieure à la population générale. L'utilisation de l'oxacilline en traitement probabiliste devant la survenue d'une infection à *S. aureus* exposerait à un risque d'échec de 20 à 30%.

Les 59 souches de SCN présentaient 59% de résistance à l'oxacilline, 43% à la gentamicine et 52% à la ciprofloxacine. Les résistances étaient augmentées dans les souches responsables de bactériémies avec 72% de résistance à l'oxacilline contre 45% pour les souches non responsables de bactériémies, 47% de résistance à la gentamicine contre 41% et 56% de résistance à la ciprofloxacine contre 49%. En analysant les caractéristiques des patients en fonction de la sensibilité des SCN, une tendance s'est dessinée retrouvant une part importante d'UDI dans les patients infectés par une souche résistante (de 35 à 37%) et de patients sous prophylaxie par cotrimoxazole (32 à 36% contre 27 à 29% chez les patients infectés par une souche sensible) ce qui pourrait expliquer l'importante résistance présentée par les SCN. De plus, les patients infectés par une souche résistante avaient une médiane de CD4 plus basse que les patients infectés par une souche sensible et une CV moins souvent indétectable.

Le *P. aeruginosa* a été mis en évidence dans 87 infections et présentait 22% de résistance à la ceftazidime, 24% à la pipéracilline-tazobactam, 19% de résistance à l'imipenem, 10% de résistance à l'amikacine et 42% de résistance à la ciprofloxacine. Les résistances étaient plus importantes dans les infections urinaires (33% de résistance à la ceftazidime, 75% de résistance à la ciprofloxacine). Les souches associées à une bactériémie étaient globalement plus résistantes à l'imipenem (25% de résistance) et à l'amikacine (25% de résistance) que les souches retrouvées dans les infections sans bactériémies (18% et 6% pour l'imipenem et la gentamicine respectivement). De plus, les patients infectés par une souche résistante à l'imipenem avaient une médiane de CD4 plus basse (184 cellules/mm³ [IIQ=60-359]) que ceux infectés par une souche sensible à l'imipenem (295 cellules/mm³ [IIQ=59-476]).

La description de la sensibilité du *P. aeruginosa* est quasi inexistante dans la littérature s'intéressant au VIH, la seule retrouvée est l'étude de *Musiime et al.* étudiant les bactériémies chez les enfants en Uganda (13). L'analyse n'a porté que sur 2 souches de *P. aeruginosa* ne permettant aucune comparaison possible.

Dans une population immunodéprimée non VIH transplantée d'organes solides, *Al-Hasan et al.* ont étudié l'incidence des bactériémies à BGN (86). Leurs résultats montraient 37% d'*E. coli*, 14% de klebsielles et 13% de *P. aeruginosa* dont l'étude de la sensibilité indiquait 14% de résistance à la ceftazidime, 21% de résistance à la pipéracilline-tazobactam et 28% de résistance à la ciprofloxacine. Ces résistances sont inférieures à celles retrouvées dans notre étude (22% pour la Ceftazidime, 24% pour la pipéracilline-tazobactam et 42% pour la ciprofloxacine).

En population générale, une revue de la littérature menée aux USA en 2009 a montré 13% de résistance à la ceftazidime, 12% de résistance à la pipéracilline-tazobactam, 15% de résistance à l'imipenem et 24% de résistance à la ciprofloxacine (87) ce qui est très en deçà des taux de résistance mis en évidence dans notre étude.

Le CHU de Bordeaux surveille également l'évolution de la sensibilité des *P. aeruginosa*. Entre 2005 et 2008, les souches de notre analyse étaient globalement plus résistantes que celles du CHU excepté pour l'imipenem. Il existait 23% de résistance à la ceftazidime au CHU contre 40% dans notre étude (où nous avions noté une importante augmentation de la résistance depuis la période 2000-2004 puisqu'elle était à 19%), 24% de résistance à la pipéracilline-tazobactam contre 27% dans notre étude, 23% de résistance à l'imipenem contre 20% dans notre étude et 35% de résistance à la ciprofloxacine contre 50% dans notre étude. Sur la période 2009-2012, une diminution globale des résistances est décrite au CHU ainsi que dans notre étude et il apparait que les souches de nos PVVIH soient devenues plus sensibles que celles mises en évidence dans la population générale du CHU, excepté pour la ciprofloxacine qui est identique (ceftazidime : 16% au CHU versus 4% dans notre étude, pipéracilline-tazobactam : 20% versus 8%, imipenem : 22% versus 12%, ciprofloxacine : 27% versus 27%).

CONCLUSION

L'émergence progressive des thérapeutiques antirétrovirales hautement actives a considérablement modifié le profil des personnes infectées par le VIH qui doivent maintenant, et depuis plusieurs années déjà, apprendre à vivre (longtemps) avec leur maladie.

Dans les pays industrialisés, les infections bactériennes sont devenues l'une des premières causes de morbidité chez le PVVIH et la 5ème cause de mortalité. Notre étude souligne la nécessité de mettre en œuvre et de renforcer les mesures préventives dans le but de réduire la part de ces infections non classant SIDA dans cette population vieillissante.

Notre analyse, mettant en évidence 834 épisodes d'IBS survenus chez 361 PVVIH, apporte des données importantes sur la documentation bactérienne, les profils de résistance des infections survenant chez les PVVIH et leur évolution au cours du temps. A notre connaissance, aucune autre étude similaire n'a été réalisée en France sur cette population. De plus, la littérature internationale ne propose pas d'étude de l'ensemble des infections bactériennes sévères, quel que soit le site infectieux, analysant la documentation bactériologique et les profils de résistance aux antibiotiques sur une aussi large population que la notre.

Les pneumopathies, représentant la 1ère localisation infectieuse dans notre étude, restent dominées par le pneumocoque, dont les résistances, marquées par une importante diminution à travers le temps, ont rejoint celle de la population générale. Le taux de résistance des entérobactéries, responsables des deux tiers des infections urinaires de notre étude, a lui aussi rejoint celui de la population générale en 2012. Cette tendance à la diminution des résistances a également été observée, dans notre étude, pour le *S. aureus* et le *P. aeruginosa*, dont les résistances ont également rejoint celles de la population générale.

La prophylaxie par cotrimoxazole semble avoir un impact sur la sensibilité des cocci à Gram positif de notre étude (le pneumocoque, le *S. aureus* et les SCN) concernant leur résistance

aux autres antibiotiques ainsi qu'au cotrimoxazole lui-même. Une étude plus approfondie serait nécessaire pour confirmer ou non cette tendance.

Cette étude, bien que descriptive, permet de dégager des priorités d'antibiothérapie probabiliste pour les Médecins Généralistes et les Urgentistes, qui représentent le premier maillon de la prise en charge des infections bactériennes sévères survenant chez les PVVIH.

RÉSUMÉ

Introduction : Les infections bactériennes sont devenues une cause importante de morbidité chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH). L'objectif de l'étude, menée au sein de la Cohorte Aquitaine ANRS CO3, était d'analyser la documentation bactérienne et les profils de résistance aux antibiotiques des infections bactériennes sévères (IBS) non classant SIDA.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude descriptive des épisodes d'IBS survenus chez des PVVIH inclus dans la cohorte Aquitaine, du 1er janvier 2000 au 1er juin 2013. La documentation bactériologique et les profils de résistance aux antibiotiques ont été analysés.

Résultats : 834 épisodes d'IBG documentées ont été mis en évidence chez 361 PVVIH dont 73% d'hommes, d'âge médian de 44 ans et 54% étaient au stade SIDA. Parmi les infections, 31% étaient des pneumopathies (*Streptococcus pneumoniae* 28%, *Pseudomonas aeruginosa* 15%, *Haemophilus influenzae* 10%), 27% des infections urinaires (*Escherichia coli* 43%, entérocoques 17%, klebsielles 7%), 27% de bactériémies (*S. pneumoniae* 18%, *E. coli* 16%, *Staphylococcus aureus* 15%), et 12% d'infections de la peau et des tissus mous (*S. aureus* 47%, *P. aeruginosa* 10%, streptocoques 7%). Le taux de résistance du pneumocoque était de 59% à la pénicilline G, 30% à l'amoxicilline, 13% aux céphalosporines de 3ème génération et 4% à la lévofloxacine. Le *S. aureus* avaient 23% de résistance à l'oxacilline, 3% à la gentamicine, 19% à la ciprofloxacine et 7% au cotrimoxazole. Le *P. aeruginosa* avait 22% de résistance à la ceftazidime, 19% à l'imipenem et 42% à la ciprofloxacine. Enfin, l'*E. coli* avaient 31% à l'amoxicilline-acide clavulanique, 12% à la pipéracilline-tazobactam et 17% à l'ofloxacine.

Conclusion : Cette étude apporte des données importantes concernant l'écologie bactérienne des PVVIH, en ayant, de plus, un impact sur les recommandations d'antibiothérapies probabilistes.

Mots clés : VIH, infections bactériennes sévères, morbidité, résistance aux antibiotiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation Mondiale de la Santé. Aide-mémoire n°360: VIH/sida. Line [Internet]. 2014 Dec; Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/fr/ consulté le 17/05/2015.

2. Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. J Acquir Immune Defic Syndr 1999. 2006 Sep;43(1):27–34.

3. Søgaard OS, Reekie J, Ristola M, Jevtovic D, Karpov I, Beniowski M, et al. Severe bacterial non-aids infections in HIV-positive persons: incidence rates and risk factors. J Infect. 2013 May;66(5):439–46.

4. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. BMJ. 2009;338:a3172.

5. Bonnet F, Chêne G, Thiébaut R, Dupon M, Lawson-Ayayi S, Pellegrin J, et al. Trends and determinants of severe morbidity in HIV-infected patients: the ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000–2004. HIV Med. 2007 Nov 1;8(8):547–54.

6. Kumar A, Kilaru KR, Sandiford S, Forde S. Trends in the HIV related hospital admissions in the HAART era in Barbados, 2004–2006. AIDS Res Ther. 2007;4(1):4.

7. Hessamfar M, Colin C, Bruyand M, Decoin M, Bonnet F, Mercié P, et al. Severe morbidity according to sex in the era of combined antiretroviral therapy: the ANRS CO3 Aquitaine Cohort. PloS One. 2014;9(7):e102671.

8. Unité mixte de recherche en Santé n°943. FHDH-ANRS CO4. Retour d'Informations Clinico-Epidémiologiques [Internet]. 2011. Available from: http://www.ccde.fr/_fold/fl-1309770710-517.pdf consulté le 17/05/2015.

9. Luz PM, Bruyand M, Ribeiro S, Bonnet F, Moreira RI, Hessamfar M, et al. AIDS and non-AIDS severe morbidity associated with hospitalizations among HIV-infected patients in two regions with universal access to care and antiretroviral therapy, France and Brazil, 2000–2008: hospital-based cohort studies. BMC Infect Dis. 2014 May 21;14:278.

10. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. Lancet. 2007 Jul 7;370(9581):59–67.

11. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. Arch Intern Med. 2006 Aug 14;166(15):1632–41.

12. Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, Ledergerber B, Kowalska J, Chiesi A, et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. J Acquir Immune Defic Syndr 1999. 2010 Oct;55(2):262–70.

13. Musiime V, Cook A, Bakeera-Kitaka S, Vhembo T, Lutakome J, Keishanyu R, et al. Bacteremia, causative agents and antimicrobial susceptibility among HIV-1-infected children on antiretroviral therapy in Uganda and Zimbabwe. Pediatr Infect Dis J. 2013 Aug;32(8):856–62.

14. Ortega M, Almela M, Soriano A, Marco F, Martínez JA, Muñoz A, et al. Bloodstream infections among human immunodeficiency virus-infected adult patients: epidemiology and risk factors for mortality. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 2008 Oct;27(10):969–76.

15. Yehia BR, Fleishman JA, Wilson L, Hicks PL, Gborkorquellie TT, Gebo KA, et al. Incidence of and risk factors for bacteraemia in HIV-infected adults in the era of highly active antiretroviral therapy. HIV Med. 2011 Oct;12(9):535–43.

16. Kohli R, Lo Y, Homel P, Flanigan TP, Gardner LI, Howard AA, et al. Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV epidemiologic research (HER) study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2006 Jul 1;43(1):90–8.

17. Sogaard OS, Lohse N, Gerstoft J, Kronborg G, Ostergaard L, Pedersen C, et al. Hospitalization for pneumonia among individuals with and without HIV infection, 1995-2007: a Danish population-based, nationwide cohort study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2008 Nov 15;47(10):1345–53.

18. Domingo P, Suarez-Lozano I, Torres F, Pomar V, Ribera E, Galindo MJ, et al. Bacterial Meningitis in HIV-1-Infected Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Aug;51(5):582–7.

19. Grau I, Pallares R, Tubau F, Schulze MH, Llopis F, Podzamczer D, et al. Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. Arch Intern Med. 2005 Jul 11;165(13):1533–40.

20. Kim SI. Bacterial infection after liver transplantation. World J Gastroenterol WJG. 2014 May 28;20(20):6211–20.

21. Burguete SR, Maselli DJ, Fernandez JF, Levine SM. Lung transplant infection. Respirol Carlton Vic. 2013 Jan;18(1):22–38.

22. Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Item n°85: Infection à VIH. E Pilly [Internet]. 24e ed. 2014. Available from: http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/ECN/ECN.PILLY2014_item85web.pdf consulté le 17/05/2015.

23. Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Partie 4: Maladies. Infections par le VIH et SIDA. e-Pilly TROP [Internet]. Edition web. 2012. p. 580–628. Available from: http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/ePillyTROP/ePillyTROP.pdf consulté le 17/05/2015.

24. Ministère de la Santé et des Sports. Arrêté du 28 mai 2010 fixant les conditions de réalisation du diagnostic biologique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine

(VIH 1 et 2) et les conditions de réalisation di test rapide d'orientation diagnostique dans les situations d'urgence. J Off Répub Fr. 2010 Jun;n°31:10572.

25. Morlat P. Prise en charge médicale des patients vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013. [Internet]. 2013. Available from: http://issuu.com/ministere-sante/docs/rapport_morlat_2013_mise_en_ligne?e=2487729/5166461 consulté le 17/05/2015.

26. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord, Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 ≥500/mm3 compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. Int J Epidemiol. 2012 Apr;41(2):433–45.

27. HIV-CAUSAL Collaboration, Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JAC, Sabin C, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. Ann Intern Med. 2011 Apr 19;154(8):509–15.

28. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Actualisation 2014 du rapport 2013. [Internet]. 2014 Oct. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/experts-vih_actualisations2014.pdf consulté le 17/05/2015.

29. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. AIDS Lond Engl. 2009 Jul 31;23(12):1547–56.

30. Saout C B-NR. Pour une politique nationale d'éducation thérapeutique du patient [Internet]. 2008 Sep. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_therapeutique_du_patient.pdf consulté le 17/05/2015.

31. Cazein F, Le Strat Y, Sarr A, Ramus C, Bouche N, Le Vu S, et al. Dépistage de l'infection par le VIH en France, 2003-2013. Bull Epidémiologique Hebd. 2014;32-33:534–40.

32. Tai M, Liu T, Merchant RC. Hospitalizations in the United States among HIV-Infected Individuals in Short-Stay Hospitals, 1982 to 2010. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2015 Feb 5;

33. Vallecillo G, Mojal S, Torrens M, Muga R. Antiretroviral Therapy (ART) Use, Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 RNA Suppression, and Medical Causes of Hospitalization Among HIV-Infected Intravenous Drug Users in the Late ART Era. Open Forum Infect Dis. 2014 Mar;1(1):ofu010.

34. Mayaud C, Parrot A, Cadranel J. Pyogenic bacterial lower respiratory tract infection in human immunodeficiency virus-infected patients. Eur Respir J. 2002 Jul 1;20(36 suppl):28s – 39s.

35. Benito N, Moreno A, Miro JM, Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. Eur Respir J. 2012 Mar;39(3):730–45.

36. Segal LN, Methe BA, Nolan A, Hoshino Y, Rom WN, Dawson R, et al. HIV-1 and Bacterial Pneumonia in the Era of Antiretroviral Therapy. Proc Am Thorac Soc. 2011 Jun 1;8(3):282–7.

37. Kyaw MH, Rose CE, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. J Infect Dis. 2005 Aug 1;192(3):377–86.

38. Huson MAM, Stolp SM, Poll T van der, Grobusch MP. Community-Acquired Bacterial Bloodstream Infections in HIV-Infected Patients: A Systematic Review. Clin Infect Dis. 2014 Jan 1;58(1):79–92.

39. Tumbarello M, Tacconelli E, Donati KG, Citton R, Leone F, Spanu T, et al. HIV-associated bacteremia: how it has changed in the highly active antiretroviral therapy (HAART) era. J Acquir Immune Defic Syndr 1999. 2000 Feb 1;23(2):145–51.

40. Popovich KJ, Weinstein RA, Aroutcheva A, Rice T, Hota B. Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus and HIV: Intersecting Epidemics. Clin Infect Dis. 2010 Apr 1;50(7):979–87.

41. GECSA, COREVIH Aquitaine. La contamination par le virus de l'immunodéfience humaine en Aquitaine en 2012 [Internet]. 2013. Available from: http://www.ors-aquitaine.org/upload/publications/2013/Sida2013_Gecsa_Corevih_Orsa_Dec2013 consulté le 17/05/2015.

42. Joint United Nation Programme on HIV/AIDS. Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013 [Internet]. Geneva, Switzerland; 2013. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf consulté le 17/05/2015.

43. Jahn A, Floyd S, Crampin AC, Mwaungulu F, Mvula H, Munthali F, et al. Population-level effect of HIV on adult mortality and early evidence of reversal after introduction of antiretroviral therapy in Malawi. Lancet. 2008 May 10;371(9624):1603–11.

44. World Health Organization. Global HIV/AIDS response. Epidemic update and health sector progress towards universal access. Progress report 2011. [Internet]. Geneva, Switzerland; 2011. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/progress_report2011/summary_en.pdf?ua=1 consulté le 17/05/2015.

45. Abo Y, Minga A, Menan H, Danel C, Ouassa T, Dohoun L, et al. Incidence of serious morbidity in HIV-infected adults on antiretroviral therapy in a West African care centre, 2003-2008. BMC Infect Dis. 2013 Dec 27;13:607.

46. Roussillon C, Hénard S, Hardel L, Rosenthal E, Aouba A, Bonnet F, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France en 2010. ANRS EN20 Mortalité 2010 Survey. Bull Epidémiologique Hebd. 2012 Dec;46-47:541–5.

47. Tadesse K, Haile F, Hiruy N. Predictors of mortality among patients enrolled on antiretroviral therapy in Aksum hospital, northern Ethiopia: a retrospective cohort study. PloS One. 2014;9(1):e87392.

48. Streatfield PK, Khan WA, Bhuiya A, Alam N, Sié A, Soura AB, et al. Cause-specific mortality in Africa and Asia: evidence from INDEPTH health and demographic surveillance system sites. Glob Health Action. 2014;7:25362.

49. Kabudula CW, Tollman S, Mee P, Ngobeni S, Silaule B, Gómez-Olivé FX, et al. Two decades of mortality change in rural northeast South Africa. Glob Health Action. 2014;7:25596.

50. GECSA. Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaire. Cohorte ANRS CO3 Aquitaine [Internet]. Available from: http://gecsa.isped.u-bordeaux2.fr/ consulté le 17/05/2015.

51. Société Française de Microbiologie. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Recomandations 2015. [Internet]. 2015. Available from: http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM_EUCAST_V1_2015.pdf consulté le 17/05/2015.

52. GECSA, COREVIH Aquitaine. Cohorte ANRS CO3 Aquitaine. Système d'information GECSA – DMI2. Rapport d'activité N°22. Septembre 2011. [Internet]. 2011 Sep. Available from: http://www.corevih-aquitaine.org/sites/corevih.cpm.aquisante.priv/files/u27/Rapport%20d%27activit%C3%A9%20GECSA%202010_0.pdf consulté le 17/05/2015.

53. Godet C, Beraud G, Cadranel J. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients (excluding mycobacterial infection). Rev Mal Respir. 2012 Oct;29(8):1058–66.

54. Ikegami T, Shirabe K, Matono R, Yoshizumi T, Soejima Y, Uchiyama H, et al. Etiologies, risk factors, and outcomes of bacterial pneumonia after living donor liver transplantation. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. 2012 Sep;18(9):1060–8.

55. Shih C-J, Tarng D-C, Yang W-C, Yang C-Y. Immunosuppressant dose reduction and long-term rejection risk in renal transplant recipients with severe bacterial pneumonia. Singapore Med J. 2014 Jul;55(7):372–7.

56. Krüger W, Rüssmann B, Kröger N, Salomon C, Ekopf N, Elsner HA, et al. Early infections in patients undergoing bone marrow or blood stem cell transplantation--a 7 year single centre investigation of 409 cases. Bone Marrow Transplant. 1999 Mar;23(6):589–97.

57. Dettenkofer M, Wenzler-Röttele S, Babikir R, Bertz H, Ebner W, Meyer E, et al. Surveillance of nosocomial sepsis and pneumonia in patients with a bone marrow or peripheral blood stem cell transplant: a multicenter project. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2005 Apr 1;40(7):926–31.

58. Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Item n°86: Infections bronchopulmonaires du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte. E Pilly [Internet]. 24° ed.

2014. Available from: http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/ECN/ECN.PILLY2014_item86web.pdf consulté le 17/05/2015.

59. Meynard JL, Barbut F, Blum L, Guiguet M, Chouaid C, Meyohas MC, et al. Risk factors for isolation of Streptococcus pneumoniae with decreased susceptibility to penicillin G from patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1996 Mar;22(3):437–40.

60. Jordano Q, Falcó V, Almirante B, Planes AM, del Valle O, Ribera E, et al. Invasive pneumococcal disease in patients infected with HIV: still a threat in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2004 Jun 1;38(11):1623–8.

61. Hamel MJ, Greene C, Chiller T, Ouma P, Polyak C, Otieno K, et al. Does cotrimoxazole prophylaxis for the prevention of HIV-associated opportunistic infections select for resistant pathogens in Kenyan adults? Am J Trop Med Hyg. 2008 Sep;79(3):320–30.

62. Sibanda EL, Weller IVD, Hakim JG, Cowan FM. Does trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for HIV induce bacterial resistance to other antibiotic classes? Results of a systematic review. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2011 May;52(9):1184–94.

63. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Green K, Prasad GVR, Siegal D, et al. Invasive pneumococcal disease in solid organ transplant recipients--10-year prospective population surveillance. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2007 May;7(5):1209–14.

64. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Siegal D, Franke N, Green K, et al. Invasive pneumococcal disease in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: a decade of prospective population-based surveillance. Bone Marrow Transplant. 2008 Apr;41(8):743–7.

65. Varon E, Janoir C, Gutmann L. CNRP. Rapport d'activité 2013. Epidémiologie 2012. [Internet]. 2013. Available from: http://cnr-pneumo.com/docs/rapports/CNRP2013.pdf consulté le 17/05/2015.

66. Organisation Mondiale de la Santé. Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les antibiotiques sont-ils encore "automatiques" en France? [Internet]. 2011 Jan. Report No.: Volume 89. Available from: http://www.who.int/bulletin/volumes/89/1/11-030111/fr/ consulté le 17/05/2015.

67. Haute Autorité de Santé. Commission de transparence. Avis du 21 Juillet 2010. TAVANIC. [Internet]. 2010. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/tavanic_-_ct-8099.pdf consulté le 17/05/2015.

68. ANSM. Modification des indications de la Lévofloxacine et mise à jour des informations relatives à la sécurité d'emploi. [Internet]. 2012 Oct. Available from: http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Modification-des-indications-de-la-levofloxacine-TAVANIC-R-et-mise-a-jour-des-informations-relatives-a-la-securite-d-emploi-Lettre-aux-professionnels-de-sante consulté le 17/05/2015.

69. Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Infections urinaires de l'adulte. Pilly ECN 2016 [Internet]. p. 13–27. Available from: http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/ECN/ECN_Pilly2016_UE6157.pdf consulté le 17/05/2015.

70. Bénard A, Mercié P, Alioum A, Bonnet F, Lazaro E, Dupon M, et al. Bacterial pneumonia among HIV-infected patients: decreased risk after tobacco smoking cessation. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2007. PloS One. 2010;5(1):e8896.

71. Schönwald S, Begovac J, Skerk V. Urinary tract infections in HIV disease. Int J Antimicrob Agents. 1999 May;11(3-4):309–11.

72. Debalke S, Cheneke W, Tassew H, Awol M. Urinary Tract Infection among Antiretroviral Therapy Users and Nonusers in Jimma University Specialized Hospital, Jimma, Ethiopia. Int J Microbiol. 2014;2014:968716.

73. Rice JC, Safdar N, AST Infectious Diseases Community of Practice. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2009 Dec;9 Suppl 4:S267–72.

74. Pereyre S., Mégraud F, Bébéar CM, Peuchant O, de Barbeyrac B, Dubois V, Lehours P, Béssède E, Goret J. Bactério_Info. 2004-2012. n°10-18.

75. Cattoir V, Dowzicky MJ. A longitudinal assessment of antimicrobial susceptibility among important pathogens collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) in France between 2004 and 2012. Antimicrob Resist Infect Control. 2014;3(1):36.

76. Abebe W, Endris M, Tiruneh M, Moges F. Prevalence of vancomycin resistant Enterococci and associated risk factors among clients with and without HIV in Northwest Ethiopia: a cross-sectional study. BMC Public Health. 2014;14:185.

77. Simner PJ, Adam H, Baxter M, McCracken M, Golding G, Karlowsky JA, et al. Epidemiology of Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) in Canadian Hospitals: CANWARD 2007-2013. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Apr 20;

78. Moreno A, Cervera C, Gavaldá J, Rovira M, de la Cámara R, Jarque I, et al. Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2007 Nov;7(11):2579–86.

79. Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Item 104: Septicémie. E Pilly [Internet]. 2014. Available from: http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/ECN/ECN.PILLY2014_item104web.pdf consulté le 17/05/2015.

80. Wininger DA, Fass RJ. Impact of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis on etiology and susceptibilities of pathogens causing human immunodeficiency virus-associated bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2002 Feb;46(2):594–7.

81. Tumbarello M, de Gaetano Donati K, Tacconelli E, Citton R, Spanu T, Leone F, et al. Risk factors and predictors of mortality of methicillin-resistant Staphylococcus aureus

(MRSA) bacteraemia in HIV-infected patients. J Antimicrob Chemother. 2002 Sep;50(3):375–82.

82. Cotton MF, Wasserman E, Smit J, Whitelaw A, Zar HJ. High incidence of antimicrobial resistant organisms including extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in nasopharyngeal and blood isolates of HIV-infected children from Cape Town, South Africa. BMC Infect Dis. 2008;8:40.

83. Larsen M, Harboe Z, Ladelund S, Skov R, Gerstoft J, Pedersen C, et al. Major but differential decline in the incidence of Staphylococcus aureus bacteraemia in HIV-infected individuals from 1995 to 2007: a nationwide cohort study. HIV Med. 2012 Jan 1;13(1):45–53.

84. McNeil JC. Staphylococcus aureus - antimicrobial resistance and the immunocompromised child. Infect Drug Resist. 2014;7:117–27.

85. Benoit SR, Ellingson KD, Waterman SH, Pearson ML. Antimicrobial resistance in eight US hospitals along the US-Mexico border, 2000-2006. Epidemiol Infect. 2014 Nov;142(11):2378–87.

86. Al-Hasan MN, Razonable RR, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Incidence rate and outcome of Gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2009 Apr;9(4):835–43.

87. Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant Pseudomonas aeruginosa: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. Clin Microbiol Rev. 2009 Oct;22(4):582–610.

INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1. Cycle de réplication du VIH avec sites d'action des différents antirétroviraux.

Figure 2. Évolution du nombre de découverte de séropositivité au VIH.

Figure 3. Découverte de séropositivité par mode de contamination en 2013.

Figure 4. Evolution du taux d'incidence d'hospitalisation selon le sexe (Cohorte ANRS CO3 Aquitaine 2000-2008).

Figure 5. Taux d'incidence des évènements morbides sévères (ANRS CO3 2000-2004).

Figure 6. Répartition des causes de morbidité sévères (ANRS CO3 2000-2004).

Figure 7. Distribution des évènements morbides sévères selon le sexe (ANRS CO3 2008).

Figure 8. Taux d'incidence des infections bactériennes (ANRS CO3 2000-2008).

Figure 9. Évolution entre 2000, 2005 et 2010 de la répartition des causes initiales de décès des adultes infectés par le VIH.

Figure 10. Répartition des causes de décès par infections non classant SIDA en 2010 (N=72).

Figure 11. Taux de mortalité pour 1000 PA par causes et par sites.

Figure 12. Taux de mortalité pour 1000 PA par causes et par tranches d'âge à travers le temps.

Figure 13. Diagnostic microbiologique par groupe de bactéries.

Figure 14. Évolution des résistances du *Staphylococcus aureus* (N=122) en fonction du temps.

Figure 15. Évolution des résistances du *Streptococcus pneumoniae* (N=76) en fonction du temps.

Figure 16. Évolution des résistances de l'*Escherichia coli* en fonction du temps.

Figure 17. Évolution des résistances du *Pseudomonas aeruginosa* en fonction du temps.

Tableau 1. Caractéristiques des patients (N=361) à la date de la première infection bactérienne sévère.

Tableau 2. Évolution de plusieurs caractéristiques des PVVIH en fonction du temps.

Tableau 3. Répartition des infections bactériennes (N=834) par sites infectieux (N=12).

Tableau 4. Description des épisodes de bactériémie en fonction du site infectieux.

Tableau 5. Description des caractéristiques générales des patients (N=361) en fonction des principaux sites infectieux.

Tableau 6. Diagnostic microbiologique de l'étude (N=834).

Tableau 7. Description des caractéristiques générales des patients en fonction des groupes de bactéries.

Tableau 8. Description microbiologique des pneumopathies (N=261).

Tableau 9. Description microbiologique des infections urinaires (N=222).

Tableau 10. Description microbiologique des bactériémies (N=229).

Tableau 11. Description des caractéristiques générales des patients en fonction des bactériémies.

Tableau 12. Description microbiologique des infections de la peau et des tissus mous (N=97).

Tableau 13. Description microbiologique des infections gastro-intestinales (N=42).

Tableau 14. Description microbiologique des infections liées aux cathéters (N=38).

Tableau 15. Description microbiologique des infections ostéo-articulaires (N=27).

Tableau 16. Répartition des groupes de bactéries (N=9) en fonction des sites infectieux (N=12).

Tableau 17. Sensibilité du *Staphylococcus aureus* (N=122).

Tableau 18. Description de la sensibilité du *Staphylococcus aureus* en fonction du site infectieux.

Tableau 19. Description des caractéristiques des patients en fonction de la sensibilité du *Staphylococcus aureus* (N=122).

Tableau 20. Sensibilité des Staphylocoques à coagulase négative (N=58).

Tableau 21. Description de la sensibilité des Staphylocoques à coagulase négative (N=58) en fonction du site infectieux.

Tableau 22. Description des caractéristiques des patients en fonction de la sensibilité des Staphylocoques à coagulase négative (N=58).

Tableau 23. Sensibilité du *Streptococcus pneumoniae* (N=76).

Tableau 24. Description des caractéristiques des patients en fonction de la sensibilité du *Streptococcus pneumoniae* (N=58).

Tableau 25. Évolution de la sensibilité des souches de Streptocoques (N=41) à l'Ofloxacine.

Tableau 26. Description de la sensibilité de l'*Enterococcus faecalis* (N=50) en fonction du site infectieux.

Tableau 27. Sensibilité des entérobactéries (N=286).

Tableau 28. Répartition des Béta-lactamases à spectre étendu (N=17) en fonction des Entérobactéries et des sites infectieux.

Tableau 29. Évolution des résistances des Entérobactéries (N=286) en fonction du temps.

Tableau 30. Description de la sensibilité de l'*Escherichia coli* (N=154) en fonction du site infectieux.

Tableau 31. Description des caractéristiques des patients en fonction de la sensibilité de l'*Escherichia coli* (N=154).

Tableau 32. Description de la sensibilité des klebsielles (N=41) en fonction du site infectieux.

Tableau 33. Évolution des résistances des klebsielles (N=41) en fonction du temps**.**

Tableau 34. Description de la sensibilité des *Enterobacter* (N=40) en fonction du site infectieux.

Tableau 35. Évolution des résistances des *Enterobacter* (N=40) en fonction du temps

Tableau 36. Répartition des bacilles à Gram négatif non fermentaires (N=117).

Tableau 37. Sensibilité des bacilles à Gram négatif non fermentaires (N=117).

Tableau 38. Description de la sensibilité du *Pseudomonas aeruginosa* (N=83) en fonction du site infectieux.

Tableau 39. Description des caractéristiques des patients en fonction de la sensibilité du *Pseudomonas aeruginosa* (N=83).

Tableau 40. Répartition des bactéries anaérobies (N=23).

Tableau 41. Sensibilité des bactéries anaérobies (N=23).

Tableau 42. Répartition des autres bactéries (N=54).

ANNEXE

CODES CIM-10 retenus

A02.0 Salmonellose, gastro-entérite
A02.10 Salmonellose, septicémie simple
A02.9 Salmonellose NP
A02.11 Septicémie à Salmonelle
A09 Colite infectieuse
A32.1 Infection à listeria
A32.7 Septicémie à corynebactérie (à listéria)
A32.9 Listériose SAI
A40.2 Septicémie à streptocoques D
A40.3 Septicémie à pneumocoques SAI
A40.9 Septicémie à streptocoques NP
A41.2 Septicémie à staphylocoques SAI
A41.5 Septicémie à Gram Neg (Escherichia Coli - Klebsiella pneumoniae, entérobactér etc…)
A41.8 Septicémie à pyocyanique
A41.9 Choc septique sans précision (septicémie sans précision)
A46 Erysipèle
A48.1 Légionellose pulmonaire
A49.0 Infection à staphylocoque
A49.1 Septicémie sans précision (DMI2)
A49.8 Infections bactériennes autres (klebsiella, pseudomonas)
A54.0 Infection génitale à gonocoques
A54.8 Infection à gonoccoque autres localisations
B96.2 Escherichia Coli, voies urinaires
G00.01 Méningite réccurente à haemophilus
G00.10 Méningite à pneumocoque
G00.11 Méningite réccurente à pneumocoques
G00.3 Staphylocoque, méningite
G00.9 Méningite bactérienne SAI
G01 Méningites au cours d'affections bactériennes classées ailleurs
G05.0 Encéphalite avec infections bactériennes classées ailleurs
G05.2 Encéphalite avec d'autres maladies infectieuses et parasitaires
G06.0 Abcès du cerveau
H05.0 Cellulite infectieuse, orbite
H60.9 Otite SAI oreille externe
H66.0 Otite moyenne aigüe suppurée
H66.9 Otite SAI oreille moyenne
H70.9 Mastoïdite
I33.0 Endocardite NP et bactérienne
I33.9 Endocardite aigüe sans précision
I38 Endocardite sans precision
I39.8 Endocardite, valvule non précisée
I41.0 Myocardite au cours de maladies bact classées ailleurs
I89.1 Lymphangite
J01.1 Sinusite frontale aigüe
J01.9 Pneumocoque, Staphylocoque, Sinusite aiguë SAI
J02.8 Staphylocoque, angine (ORL)
J13.0 Pneumopathie à pneumoccoques
J14 Pneumopathie due à haemophilus influenzae
J15.00 Pneumonie à Klebsiele - Pneumoniae (DMI2)
J15.10 Pneumonie à pseudomonas (DMI2)
J15.20 Pneumopathie à staphyloccoques
J15.40 Pneumonie à streptoccoques (DMI2)
J15.50 Pneumopathie à eschérichia
J15.60 Pneumopathie à gram négatif (hors eschérichia)
J15.8 Pneumopathies bactériennes autres
J15.9 Pneumopathie bactérienne SAI dont Germes gram+
J16.8 Pneumopathie sévère
J18.0 Bronchopneumopathie
J18.1 Pneumopathie lobaire sans précision
J18.9 Pneumopathie SAI
J39.0 Abcès + oedème du pharynx et rhino-pharynx
J41.1 Bronchite chronique mucopurulente
J69.0 Pneumopathie due a des aliments et des vomissements
J85.2 Abcès NP, poumon

J90 Pleurésie,épanchement pleural
J94.9 Pleurésie purulente
J98.5 Médiastinite (sans abcès)
K04.7 Abcès périapical sans fracture (dentaire)
K35.1 Appendicite aigüe sans abcès
K35.9 Appendicite aigüe sans précision
K52.9 Gastro-entérite rectosigmoïdite
K61.2 Abcès ano-rectal
K65.0 Péritonite aigüe
K65.9 Péritonite
K67.1 Syndrome de Fitz Hugh Curtis (péritonite à gonoccoque)
K75.0 Abcès NP, foie
K80.1 Calcul de la vésicule biliaire avec cholécystite aigüe
K81.0 Cholécystite aiguë
L01.0 Impétigo
L02.2 Abcès cutané, furoncle ou anthrax du tronc
L02.3 Abcès cutané, furoncle ou anthrax de la fesse
L02.9 Abcès cutané sans précision (furoncle, staphylococcie cutanée)
L03.9 Abcès ou Cellulite infectieuse (localisation NP ou dentaire)
L04.9 Lymphadénite aigüe sans présicion
L08.9 Infection cutanée et sous-cutanée sans précision
L66.9 Folliculite
M00.0 Staphylocoque : ostéite (arthrite septique)
M86.9 Ostéite
M93.9 Ostéochondrite non précisée
N11.9 Pyélonéphrite chronique
N12 Pyélonéphrite SAI
N30.0 Cystite aigüe
N30.9 Cystite
N34.2 Urétrites Autres
N39.0 Infection Urinaire hors cystite
N41.0 Prostatite aigüe
N41.1 Prostatite chronique
N41.9 Prostatite SAI
N45.0 Orchite, epididymite et épididymo-orchite avec abcès
N45.9 Orchi-épididymite SAI
N48.1 Balano-posthite
N70.9 Salpingite ou ovarite SAI
N73.9 Infection génitale autre et non précisée chez la femme
N77.1 Vaginite, vulite et vulvovaginite au cours de maladies infectieuses et parasitaires
O98.2 Gonnococcie complicant la grossesse, l'accouchement et la puerpéralité
O98.8 Maladie infectieuse ou parasitaire de la mère compliquant la grossesse
R02 Gangrène non classée ailleurs
T81.4 Infection post-opératoire
T84.5 Infection et réaction inflammatoire due à une prothèse articulaire interne
Y95 Infection nosocomiale

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise 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 leurs 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.