



**HAL**  
open science

**Entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamase à spectre étendu et déficits immunitaires primitifs de l'enfant : impact pronostique et thérapeutique en greffe de moelle osseuse**

Martin Castelle

► **To cite this version:**

Martin Castelle. Entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamase à spectre étendu et déficits immunitaires primitifs de l'enfant : impact pronostique et thérapeutique en greffe de moelle osseuse. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-01470191

**HAL Id: dumas-01470191**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01470191>**

Submitted on 17 Feb 2017

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2012

N° 171

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamase à spectre étendu et  
déficits immunitaires primitifs de l'enfant : impact pronostique et  
thérapeutique en greffe de moelle osseuse

Présentée et soutenue publiquement  
le 22 octobre 2012

Par

***Martin CASTELLE***

Né le 19 janvier 1985 à Versailles (78)

Dirigée par M. Le Docteur Fabien Touzot

Jury :

M. Le Professeur Stéphane Blanche ..... Président

M. Le Professeur Jean-Hugues Dalle

M. Le Professeur Dominique Gendrel

M. Le Docteur Jean-Ralph Zahar



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

# Remerciements

A Monsieur le Professeur Blanche, qui me fait l'honneur de présider cette thèse. Merci pour votre accueil dans le service et votre enseignement.

A Monsieur le Professeur Gendrel, qui a accepté de juger ce travail. Merci pour votre enseignement passionné et vivant de l'infectiologie pédiatrique.

A Monsieur le Professeur Dalle, qui a accepté de juger ce travail, et m'a fait découvrir la greffe de moelle osseuse à Robert Debré, toujours dans la bonne humeur.

Au Docteur Jean-Ralph Zahar. Merci de m'avoir fait découvrir une vision dynamique, moderne, et parfois même humoristique de l'hygiène hospitalière.

Au Docteur Fabien Touzot, mon directeur de thèse, merci pour m'avoir enseigné une partie de ton savoir en immunologie, et de m'avoir patiemment accompagné dans ce travail.

A tous les médecins, chefs de services, PH, chefs de cliniques, infirmières, internes, externes, qui m'ont enseigné mon métier durant toutes ces années.

A mes différents co-internes qui m'ont supporté durant ces 4 ans d'internat.

A mes amis qui m'ont accompagné, à l'hôpital mais surtout ailleurs, depuis 10 ans : Charlotte, Xavière, Caroline, Michaël, Paul, Mikael et les autres.

A mes parents et ma famille pour leur soutien.

A Noémie, pour tout le reste.

# Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>2</b>
<b>Abréviations</b> .....	<b>5</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>6</b>
<b>Généralités sur les entérobactéries productrices de <math>\beta</math>-lactamases</b> .	<b>7</b>
<b>I. Les <math>\beta</math>-lactamines</b> .....	<b>7</b>
<b>II. Historique et classification des <math>\beta</math>-lactamases</b> .....	<b>9</b>
II.1. Les pénicillinases .....	9
II.2. Les premières céphalosporinases .....	9
II.3. Les céphalosporinases à spectre étendu .....	11
II.4. Les carbapénèmases .....	14
<b>III. Résistance aux autres familles d'antibiotiques</b> .....	<b>15</b>
<b>IV. Epidémiologie des entérobactéries résistantes</b> .....	<b>15</b>
IV.1. BLSE .....	15
IV.2. Carbapénémases .....	17
IV.3. Perspectives .....	18
<b>Généralités sur les déficits immunitaires</b> .....	<b>21</b>
<b>I. Epidémiologie</b> .....	<b>22</b>
<b>II. Evolution et pronostic</b> .....	<b>23</b>
.....	<b>24</b>
<b>Généralités sur la greffe de moelle osseuse</b> .....	<b>24</b>
<b>I. Historique</b> .....	<b>24</b>
<b>II. Epidémiologie</b> .....	<b>25</b>
<b>Etude originale</b> .....	<b>27</b>
<b>I. Rationnel et objectifs de l'étude</b> .....	<b>27</b>
<b>II. Matériels et Méthodes</b> .....	<b>27</b>
II.1. Critères d'inclusion et d'exclusion .....	28
II.2. Définitions .....	30
II.3. Déroulement de l'étude.....	30
II.4. Déroulement d'une hospitalisation de greffe .....	31

<b>II.5. Données recueillies</b> .....	32
II.6. Définitions des groupes .....	33
<b>II.7. Critères de jugement principal et secondaires</b> .....	34
II.8. Analyse statistique .....	34
<b>III. Résultats</b> .....	<b>34</b>
III.1. Caractéristiques cliniques des groupes .....	34
III.2. Caractéristiques du portage d'entérobactérie BLSE.....	36
III.2.1. Portage à l'entrée .....	36
III.2.2. Evolution du portage.....	38
III.2.3. Résistance aux antibiotiques .....	39
III.3. Conséquences globales .....	40
III.4. Complications post-greffe non infectieuses .....	41
III.5. Infections virales et fongiques .....	42
III.6. Episodes infectieux bactériens .....	43
III.6.1. Consommation d'antibiotiques .....	45
III.6.2. Documentation microbiologique .....	45
III.7. Infections documentées à entérobactérie BLSE .....	47
III.8. Patients ayant un antécédent de portage .....	50
<b>IV. Discussion</b> .....	<b>51</b>
IV.1. Intérêts et limites de l'étude .....	51
IV.2. Interprétation et discussion des résultats .....	52
IV.2.1 Portage d'entérobactérie BLSE .....	52
IV.2.2. Décontamination digestive sélective .....	53
IV.2.3. Infections et consommation d'antibiotiques.....	56
IV.2.4. Acquisitions de souches BLSE.....	57
IV.2.5. Infections à entérobactérie BLSE .....	57
IV.2.6. Mortalité et durée d'hospitalisation.....	58
<b>Conclusion</b> .....	<b>59</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>60</b>

# Abréviations

- BLSE : Béta-lactamase à spectre étendu
- E.BLSE : entérobactérie productrice de BLSE
- DICS : Déficit Immunitaire Combiné Sévère
- LHF : Lympho-Histiocytose Familiale
- CID : Combined Immunodeficiency
- LAD : Leukocyte Adhésion Deficiency
- IPEX : Immunodeficiency, Polyendocrinopathie, Entéropathie lié à l'X
- ALPS : Autoimmune LymphoProliférative Syndrome
- CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- HLA : Human Leukocyte Antigens
- CEREDIH : Centre Reference des Deficits Immunitaires Hérititaires
- ESID : European Society for ImmunoDeficiencies
- WAAR : World Alliance Against Antibiotics Resistance
- GVH : Graft Versus Host disease
- MVO : Maladie Veino-Occlusive hépatique
- SHV : Sulfhydryl Variable
- CTX : Cefotaximase
- OXA : Oxacillinase
- KPC : Klebsielle Pneumonia Carbapenemase
- IMP : Imipenemase
- NDM : New-Delhi Metallobetalactamase
- DDS : Décontamination Digestive Selective

# Introduction

Les déficits immunitaires primitifs représentent un ensemble de pathologies génétiques rares, à expression majoritairement pédiatrique, induisant une susceptibilité infectieuse majeure, notamment bactérienne. La greffe de moelle osseuse allogénique reste pour de nombreux patients la seule thérapeutique curative. C'est une procédure lourde, responsable d'un sur-risque infectieux pour des raisons multiples : nécessité d'utilisation d'un conditionnement myélo-ablateur entraînant aplasie médullaire et toxicité muqueuse, utilisation de traitements immunosuppresseurs, durée prolongée d'hospitalisation et port de cathéters centraux. Malgré les progrès réalisés dans la prise en charge des patients, la morbi-mortalité liée aux infections bactériennes post-greffe reste importante. Le recours à l'antibiothérapie à large spectre dans cette population à risque est donc très fréquent, le plus souvent empirique, sans documentation bactériologique.

Les médecins s'occupant des patients allogreffés sont confrontés à un nouveau défi : intégrer dans leurs pratiques les évolutions écologiques, et notamment l'émergence de la résistance bactérienne. Nous assistons, en effet, depuis quelques années à l'émergence et à la diffusion de souches bactériennes résistantes, en grande partie liées à l'utilisation massive d'antibiotiques à large spectre, en médecine humaine comme vétérinaire. Les plus préoccupantes de ces bactéries résistantes sont les entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu, enzymes hydrolysant la majorité des  $\beta$ -lactamines, y compris les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. Ces souches résistantes, apparues dans les années 80, se sont répandues et réalisent désormais une situation de pandémie mondiale. L'émergence depuis moins de 10 ans de souches hautement résistantes, productrices de carbapénémases, laisse craindre pour l'avenir de réelles difficultés thérapeutiques.

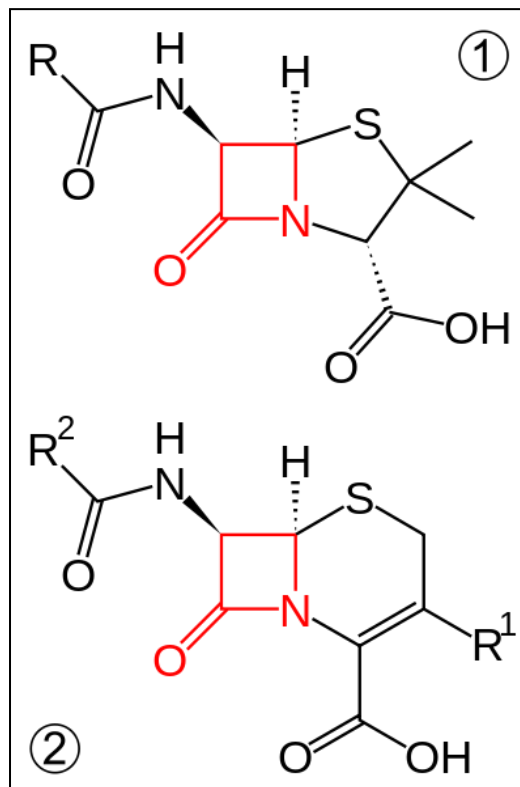
Une meilleure compréhension de cette épidémie et de ses conséquences peut permettre d'améliorer la prise en charge des patients, ainsi que l'utilisation rationnelle de l'antibiothérapie qui pourrait ainsi limiter l'évolution de la résistance bactérienne. Nous nous proposons donc d'étudier et de décrire l'impact de ces entérobactéries BLSE dans une population d'enfants allogreffés de moelle pour un déficit immunitaire primitif ou une dysfonction médullaire primitive.



# Généralités sur les entérobactéries productrices de $\beta$ -lactamases

## I. Les $\beta$ -lactamines

Les  $\beta$ -lactamines représentent la plus ancienne et la principale classe d'antibiotiques utilisée en médecine. Depuis la découverte de la pénicilline en 1928, de nombreuses molécules naturelles ou de synthèses ont été découvertes, ayant toutes en commun le noyau  $\beta$ -lactame (figure 1 *ci-dessous*).



**Figure 1.** Structure générale des pénicillines① et des céphalosporines②.

Les  $\beta$ -lactamines sont classées en différentes familles, qui diffèrent par leur spectre d'activité et de résistance bactérienne. Le tableau I (*ci-dessous*) donne un aperçu des différentes classes de  $\beta$ -lactamines actuellement disponibles.

<b>Tableau I</b>		
<b>Classification des <math>\beta</math>-lactamines</b>		
<b>groupes</b>	<b>sous-groupes</b>	<b>exemples de molécules</b>
<b>Pénicillines</b>	Pénicilline G et V	Pénicilline G et V
	Pénicilline A	Ampicilline, amoxicilline
	Pénicilline M	Oxacilline, cloxacilline
	Carboxypénicillines	Ticarcilline
	Uréidopénicillines	Pipéracilline
	Inhibiteurs $\beta$ -lactamases	Acide clavulanique, tazobactam, sulbactam
<b>Céphems</b>	Céphalosporines 1G	Céfalotine, céfazoline, céfaclor
	Céphalosporines 2G	Céfuroxime-axétil, céfamandole
	Céphalosporines 3G	Céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime
	Céphalosporines 4G	Céfépime
	Céphamycines	Cefoxitine, céfotetan
<b>Monobactame</b>	Monobactame	Aztréonam
		Imipenem, Meropenem, Doripenem,
<b>Carbapénèmes</b>	Carbapénèmes	Ertapenem

Il existe différents mécanismes de résistance aux  $\beta$ -lactamines :

- Modification des *Penicillin Linked Protein* (PLP), cible protéique des  $\beta$ -lactamines : essentiellement chez les bactéries cocci gram positif.
- Diminution de la perméabilité membranaire : exclusivement chez les bacilles gram négatifs.
- Mécanisme d'efflux membranaire : décrit notamment chez *Pseudomonas sp.*
- Production d'enzyme hydrolysant les  $\beta$ -lactamines : les  $\beta$ -lactamases, essentiellement chez les bacilles gram négatifs (mais aussi chez *Staphylococcus aureus* par exemple). Au sein des entérobactéries, la production de  $\beta$ -lactamases est le principal mécanisme de résistance, et celui ayant le plus grand impact clinique et épidémiologique.

## II. Historique et classification des $\beta$ -lactamases

### II.1. Les pénicillinases

En 1940, 12 ans après la découverte de la pénicilline et 3 ans avant sa production à large échelle, est décrit pour la première fois une enzyme bactérienne naturelle hydrolysant la pénicilline : la première pénicillinase(1). Dans les années 1940 et 1950, l'utilisation large des premiers antibiotiques est suivie par l'émergence des premières résistances bactériennes induites, liée à différents mécanismes. (Tableau II *ci-dessous*). La pénicillinase PC1 est responsable de la résistance à la pénicilline G chez *Staphylococcus aureus*.

**Tableau II**

**Emergence des premières résistances bactériennes**

<i>Antibiotiques</i>	Année d'apparition	Résistance observée
Sulfamides	années 1930	années 1940
<b>Penicilline</b>	1943	1946
Streptomycine	1943	1959
Chloramphenicol	1947	1959
Tétracycline	1948	1953
Erythromycine	1952	1988
Vancomycine	1956	1988
<b>Methicilline</b>	1960	1961
<b>Ampicilline</b>	1961	1973
<b>Céphalosporine</b>	1960	fin des années 1960

Tiré de *Palumbi SR. Science 2001(2)*

### II.2. Les premières céphalosporinases

Dans les années 1960, de nouvelles pénicillinases sont décrites chez des bacilles gram négatif. Celles-ci ont la propriété d'être transmissibles entre des souches de mêmes espèces, voire d'espèces différentes(3,4). On rattache cette propriété à l'existence chez certaines espèces de « *R-factors* » - pour facteurs de résistance - (5). Ces facteurs de résistances s'avéreront plus tard être codés par des gènes issus de plasmides, décrit dès 1952 (6). Au plan moléculaire, la

première  $\beta$ -lactamase plasmidique décrite, TEM-1, est une céphalosporinase issue d'une souche d'*Escherichia coli* isolée chez un patient Grecque dénommé Temoneira(5). De très nombreuses  $\beta$ -lactamases ont depuis été décrites et plusieurs classifications existent. La plus classique est la classification moléculaire d'Ambler(7), basée sur des homologies de structures des  $\beta$ -lactamases. Elle distingue 4 classes de  $\beta$ -lactamases, A,B,C et D, dont 3 sont composées de sérines-protéases (A,C,D), la classe B étant composée de métallo-protéases. La classification de Bush-Jacobi-Medeiros est plus récente, basée sur des homologies fonctionnelles(8). (Tableaux III et IV ci-dessous)

**Tableau III.** Classification des  $\beta$ -lactamases.

Tiré de *Bush K & al. Updated Functional Classification of  $\beta$ -Lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2010*

Bush-Jacoby group (2009)	Bush-Jacoby-Medeiros group (1995)	Molecular class (subclass)	Distinctive substrate(s)	Inhibited by		Defining characteristic(s)	Representative enzyme(s)
				CA or TZB <sup>a</sup>	EDTA		
1	1	C	Cephalosporins	No	No	Greater hydrolysis of cephalosporins than benzylpenicillin; hydrolyzes cephamycins	<i>E. coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	NI <sup>b</sup>	C	Cephalosporins	No	No	Increased hydrolysis of ceftazidime and often other oxyimino- $\beta$ -lactams	GC1, CMY-37
2a	2a	A	Penicillins	Yes	No	Greater hydrolysis of benzylpenicillin than cephalosporins	PC1
2b	2b	A	Penicillins, early cephalosporins	Yes	No	Similar hydrolysis of benzylpenicillin and cephalosporins	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2be	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams	Yes	No	Increased hydrolysis of oxyimino- $\beta$ -lactams (cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefepime, aztreonam)	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	2br	A	Penicillins	No	No	Resistance to clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam	TEM-30, SHV-10
2ber	NI	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams	No	No	Increased hydrolysis of oxyimino- $\beta$ -lactams combined with resistance to clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam	TEM-50
2c	2c	A	Carbenicillin	Yes	No	Increased hydrolysis of carbenicillin	PSE-1, CARB-3
2ce	NI	A	Carbenicillin, cefepime	Yes	No	Increased hydrolysis of carbenicillin, cefepime, and ceftiofame	RTG-4
2d	2d	D	Cloxacillin	Variable	No	Increased hydrolysis of cloxacillin or oxacillin	OXA-1, OXA-10
2de	NI	D	Extended-spectrum cephalosporins	Variable	No	Hydrolyzes cloxacillin or oxacillin and oxyimino- $\beta$ -lactams	OXA-11, OXA-15
2df	NI	D	Carbapenems	Variable	No	Hydrolyzes cloxacillin or oxacillin and carbapenems	OXA-23, OXA-48
2e	2e	A	Extended-spectrum cephalosporins	Yes	No	Hydrolyzes cephalosporins. Inhibited by clavulanic acid but not aztreonam	CepA
2f	2f	A	Carbapenems	Variable	No	Increased hydrolysis of carbapenems, oxyimino- $\beta$ -lactams, cephamycins	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	3	B (B1)	Carbapenems	No	Yes	Broad-spectrum hydrolysis including carbapenems but not monobactams	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1
		B (B3)					L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
3b	3	B (B2)	Carbapenems	No	Yes	Preferential hydrolysis of carbapenems	CphA, Sfh-1
NI	4	Unknown					

<sup>a</sup>CA, clavulanic acid; TZB, tazobactam.  
<sup>b</sup>NI, not included.

**Tableau IV.** Principales  $\beta$ -lactamases d'intérêt cliniqueTiré de *Bush K & al. Updated Functional Classification of  $\beta$ -Lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2010*

Enzyme family <sup>a</sup>	Functional group or subgroup	No. of enzymes <sup>b,c</sup>	Representative enzymes
CMY	1, 1e	50	CMY-1 to CMY-50
TEM	2b, 2be, 2br, 2ber	172	
	2b	12	TEM-1, TEM-2, TEM-13
	2be	79	TEM-3, TEM-10, TEM-26
	2br	36	TEM-30 (IRT-2), TEM-31 (IRT-1), TEM-163
	2ber	9	TEM-50 (CMT-1), TEM-158 (CMT-9)
SHV	2b, 2be, 2br	127	
	2b	30	SHV-1, SHV-11, SHV-89
	2be	37	SHV-2, SHV-3, SHV-115
	2br	5	SHV-10, SHV-72
CTX-M	2be	90	CTX-M-1, CTX-M-44 (Toho-1) to CTX-M-92
PER	2be	5	PER-1 to PER-5
VEB	2be	7	VEB-1 to VEB-7
GES	2f	15 <sup>d</sup>	GES-2 to GES-7 (IBC-1) to GES-15
KPC	2f	9	KPC-2 to KPC-10
SME	2f	3	SME-1, SME-2, SME-3
OXA	2d, 2de, 2df	158	
	2d	5	OXA-1, OXA-2, OXA-10
	2de	9	OXA-11, OXA-14, OXA-15
	2df	48 <sup>e</sup>	OXA-23 (ARI-1), OXA-51, OXA-58
IMP	3a	26	IMP-1 to IMP-26
VIM	3a	23	VIM-1 to VIM-23
IND	3a	8	IND-1, IND-2, IND-2a, IND-3 to IND-7

<sup>a</sup>Enzyme families include those for which numbers have been assigned based on primary amino acid structures (G. Jacoby and K. Bush, <http://www.lahey.org/Studies/>).

<sup>b</sup>Compiled through December 2009.

<sup>c</sup>The sum of the subgroups in each family does not always equal the total number of enzymes in each family, because some enzyme numbers have been withdrawn, and some enzymes have not been assigned a functional designation by the investigators who provided the amino acid sequence.

<sup>d</sup>GES-1, unlike other members of the GES family, has little detectable interaction with imipenem (49).

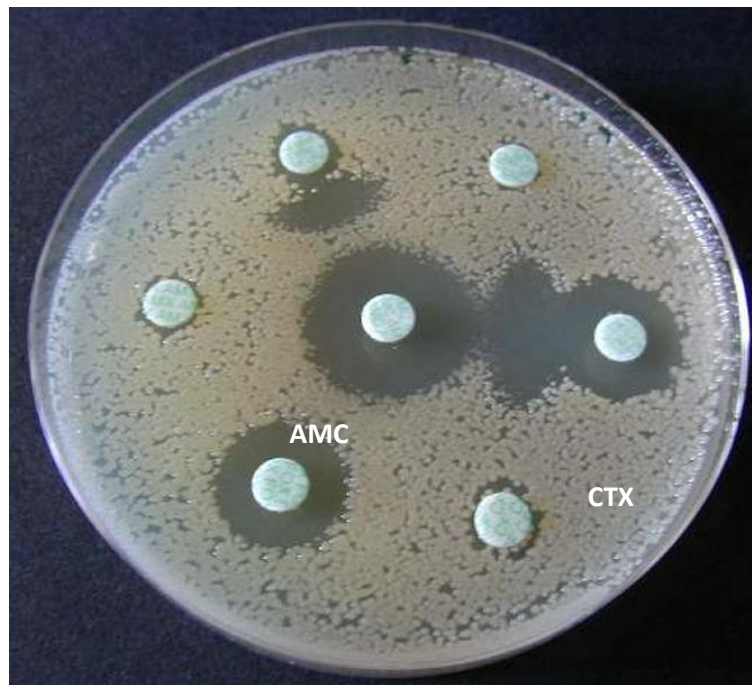
<sup>e</sup>Nine clusters of OXA carbapenemases with their individual members have been designated in Table 6 in reference 52.

### II.3. Les céphalosporinases à spectre étendu

Dans les années 1980, apparaissent les premières  $\beta$ -lactamases dites « à spectre étendu » (BLSE), par opposition aux  $\beta$ -lactamases à « spectre large » représentées par les enzymes TEM-1 et SHV-1 (pour *SulfHydryl Variable*). Ces enzymes sont capables d'hydrolyser toutes les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. La première BLSE décrite en Allemagne en 1983 est une enzyme dérivée de la  $\beta$ -lactamase SHV-1, qui sera nommée SHV-2(9). Rapidement des mutants des gènes TEM-1 et TEM-2 sont décrit, conférant également une résistance à toutes les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération(10). En 1987, en France, une nouvelle  $\beta$ -lactamase à spectre étendu est décrite. Il s'agit d'une enzyme hydrolysant préférentiellement le

céfotaxime, d'où son nom de *Cefotaximase* (CTX-M)(10). Cette enzyme est exprimée constitutionnellement par un bacille gram négatif, *Kluyvera spp*, au niveau de son chromosome. Un échange de matériel génétique via des plasmides a probablement permis sa propagation à d'autres espèces(11). De très nombreuses CTX-M sont depuis décrites, et ce mécanisme de résistance va rapidement supplanter les autres sur le plan épidémiologique.

Classiquement la qualification de  $\beta$ -lactamase « à spectre étendu » est donnée uniquement aux enzymes hydrolysant toutes les céphalosporines, les monobactames, mais ni les carbapénèmes ni les céphamycines - comme la céfoxitine. Ces enzymes sont inhibées par les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases comme l'acide clavulanique. Elles appartiennent toutes à la classe A d'Ambler, et correspondent au groupe 2be de la classification fonctionnelle de Bush-Jacobi-Medeiros. Ces enzymes sont essentiellement d'origine plasmidique et ont donc un pouvoir de dissémination important. Les souches exprimant des BLSE sont isolées simplement en routine grâce à leur phénotype de résistance et à la technique de double diffusion sur gélose (méthode dite des « bouchons de champagnes ») traduisant leur sensibilité aux inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases. (Figure 2 *ci-dessous*)



**Figure 2.** Antibiogramme d'une souche BLSE  
*Restauration de l'activité du céfotaxime (CTX) en présence d'acide clavulanique (AMC), image en « bouchon de champagne »*



Cette définition des BLSE, très microbiologique, est discutée par certains auteurs, qui proposent d'y inclure d'autres  $\beta$ -lactamases conférant également une résistance aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, mais ne satisfaisant pas à la définition classique, notamment par leur résistance aux inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases et leur hydrolyse parfois imparfaite des céphalosporines(12). On peut citer dans ce groupe : les enzymes *oxacillinase* OXA retrouvées notamment chez *Pseudomonas sp*, les enzymes de type AmpC du groupe 1 retrouvée chez *Enterobacter cloacae* notamment, et les métallo- $\beta$ -lactamase du groupe 3 retrouvée naturellement chez *Stenotrophomonas maltophilia*, qui hydrolysent également les carbapénèmes. Cette définition regroupe des germes engendrant une même problématique clinique - la résistance aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération - mais pas forcément les mêmes implications microbiologiques et épidémiologiques. (Figure 3 ci-dessous)

Acquired $\beta$ -lactamases with hydrolytic activity against extended-spectrum cephalosporins and/or carbapenems			
	ESBL <sub>A</sub>	ESBL <sub>M</sub>	ESBL <sub>CARBA</sub>
$\beta$ -Lactamase classes	High prevalent ESBL <sub>A</sub> CTX-M TEM-ESBLs SHV-ESBLs VEB PER	ESBL <sub>M,C</sub> (Plasmid-mediated AmpC) CMY FOX MIR MOX DHA LAT BIL ACT ACC	ESBL <sub>CARBA-A</sub> KPC GES-2, -4, -5, -6, -8 NMC SME IMI-1, -2
	Low prevalent ESBL <sub>A</sub> GES-1, -3, -7, -9 SFO-1 BES-1 BEL-1 TLA IBC CMT <sup>a</sup>	ESBL <sub>M,D</sub> (OXA-ESBL) OXA-10-group OXA-13-group OXA-2-group OXA-18 OXA-45	ESBL <sub>CARBA-B</sub> (MBL) IMP VIM SPM-1 GIM-1 SIM-1 AIM-1  ESBL <sub>CARBA-D</sub> (OXA-carbapenemases) OXA-23-group OXA-24-group OXA-48 <sup>b</sup> OXA-58-group
Operational definition	Non-susceptibility to extended-spectrum cephalosporins  AND clavulanate synergy	Non-susceptibility to extended-spectrum cephalosporins  AND phenotypic detection (ESBL <sub>M,C</sub> ) OR genotypic detection (ESBL <sub>M,D</sub> )	Non-susceptibility to extended-spectrum cephalosporins and at least one carbapenem  AND ESBL <sub>CARBA</sub> detected with phenotypic and/or genotypic methods

Figure 1. Proposal for classification of class A ESBLs (ESBL<sub>A</sub>), miscellaneous ESBLs (ESBL<sub>M</sub>) and ESBLs with hydrolytic activity against carbapenems (ESBL<sub>CARBA</sub>). <sup>a</sup>Resistant to clavulanic acid inhibition. <sup>b</sup>OXA-48 producing isolates may appear susceptible to cephalosporins *in vitro* (P. Nordmann, personal communication).

### Figure 3. Proposition de classification large des entérobactéries BLSE

Tiré de Giske CG et al. Redefining extended-spectrum beta-lactamases: balancing science and clinical need. J. Antimicrob. Chemother. 2009

## II.4. Les carbapénémases

Introduites en 1985, les carbapénèmes ont un spectre extrêmement large, et garde une activité même sur les souches productrices de BLSE(13). Ils représentent donc depuis la principale ressource thérapeutique contre ces espèces résistantes. Quinze ans plus tard, les premières  $\beta$ -lactamases hydrolysant les carbapénèmes, les carbapénémases, apparaissent au sein des entérobactéries. Elles appartiennent aux 4 classes de la classification d'Ambler, mais essentiellement aux classes A, B et D.

Carbapénémases de la classe A :

- *K.Pneumoniae Carbapenemase* (KPC), la plus largement répandue des carbapénémases.
- *Serratia Marcescens Enzyme* (SME), *Not Metalloenzyme Carbapenemase* (NMC), *Guiana Extended Spectrum* (GES) : enzymes mineures.

Carbapénémases de la classe B :

- *Imipenemase* (IMP)
- *Verona Integron Métallo- $\beta$ -lactamase* (VIM),
- *New Delhi Métallo- $\beta$ -lactamase* (NDM-1) décrite en 2008

Carbapénémases de la classe D :

- *Oxacillinase* (OXA)

Ces enzymes confèrent aux souches qui les produisent une résistance à la majorité des antibiotiques existant. Seuls certains anciens antibiotiques, parfois tombés en désuétude du fait de leur toxicité, comme la colimycine ou la tigécycline restent pleinement efficaces.



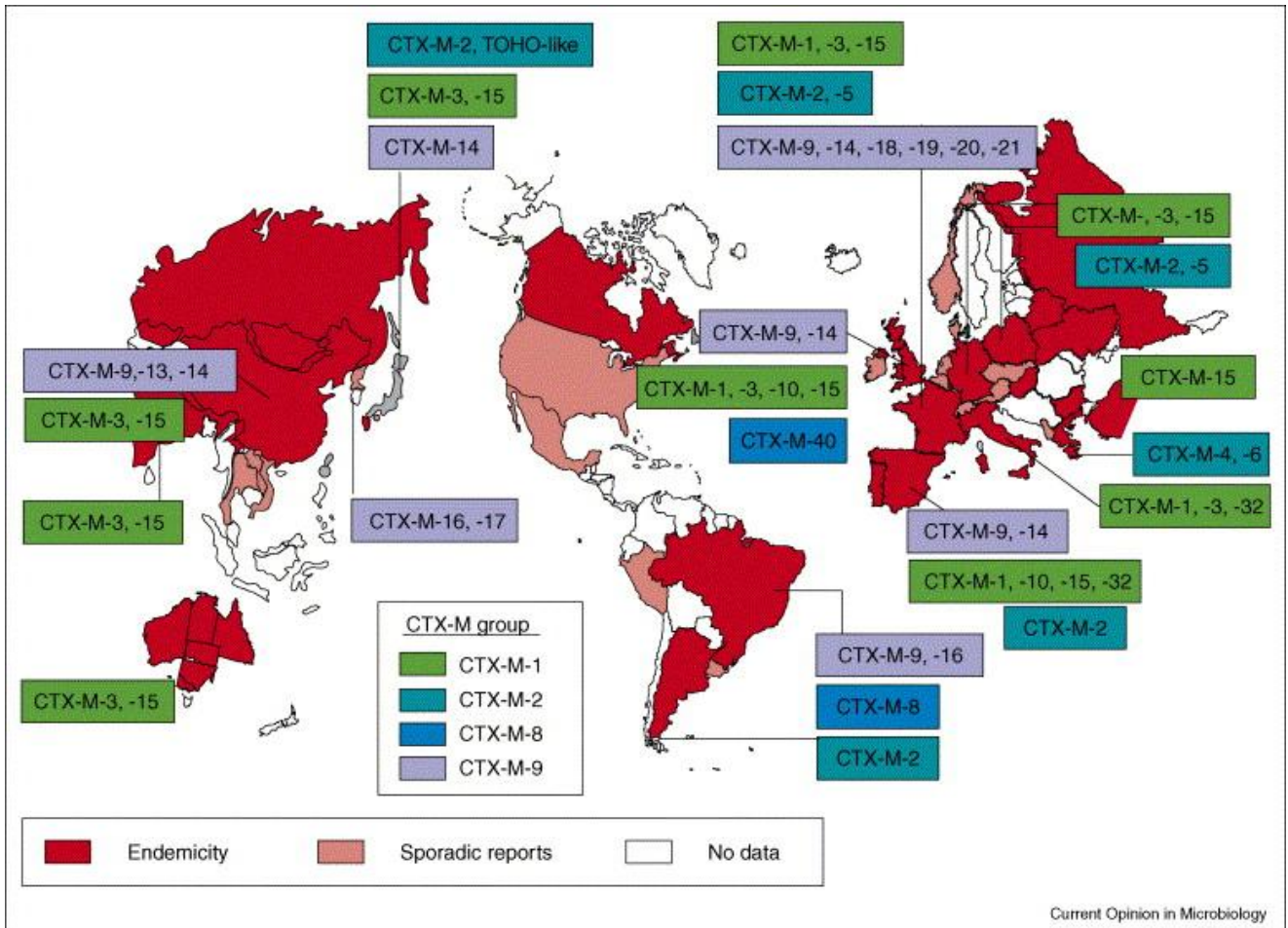
### **III. Résistance aux autres familles d'antibiotiques**

Les gènes codant pour les BLSE étant en majorité d'origine plasmidique, l'acquisition d'une BLSE peut s'accompagner d'acquisition d'autres gènes de résistance à divers antibiotiques. Les souches productrices de BLSE ont donc souvent un phénotype de multi-résistance, notamment aux aminosides et aux fluoroquinolones(14,15).

### **IV. Epidémiologie des entérobactéries résistantes**

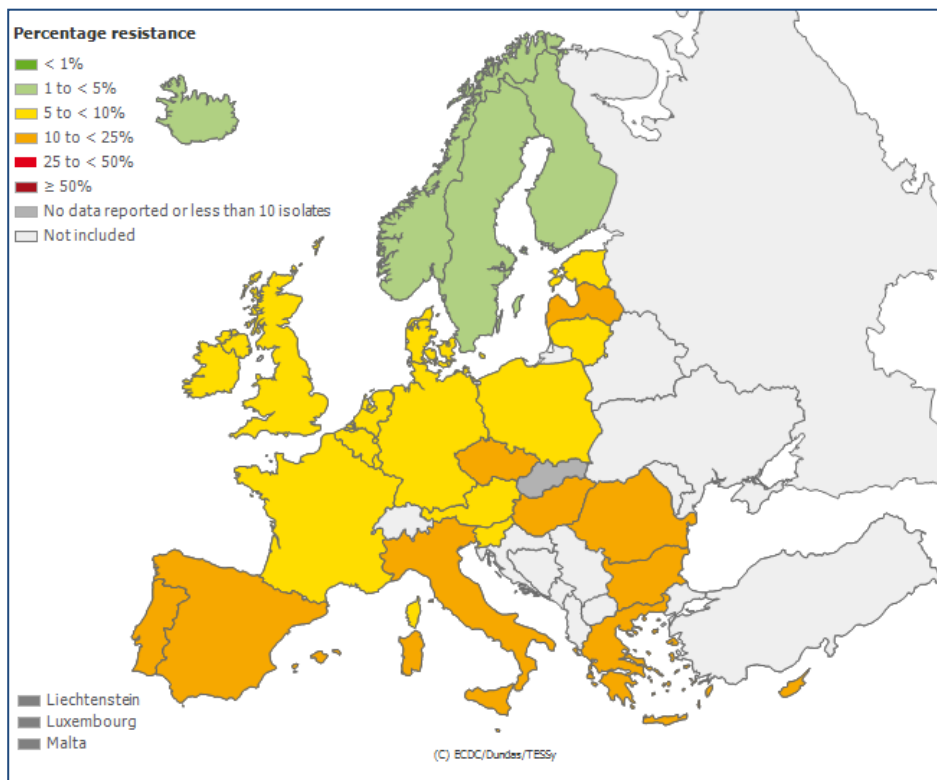
#### **IV.1. BLSE**

Les souches d'entérobactéries BLSE ont émergé en Europe et ont d'abord été responsables d'épidémies nosocomiales. La première a eu lieu en France en 1988 (16), puis d'autres ont été décrites partout à travers le monde, notamment aux Etats-Unis (17,18). En 25 ans, les entérobactéries BLSE se sont répandues à travers le monde, et réalisent une situation pandémique(19,20)(Figure 4 - 6 *ci-dessous*). Ayant dépassé le cadre de l'hôpital, ces souches sont maintenant largement répandues chez les patients communautaires (21,22), mais aussi dans l'environnement. Conséquences des antibiothérapies larges utilisées dans l'agriculture et la médecine vétérinaire, on les retrouve désormais aussi bien dans les fermes animalières (23), chez les animaux de compagnies (24), ou dans les rivières, notamment la Seine (25). En médecine humaine, 3 types de BLSE prédominent : celles de types TEM, SHV, et surtout CTX-M. Cette dernière est désormais la plus répandue à travers le monde.

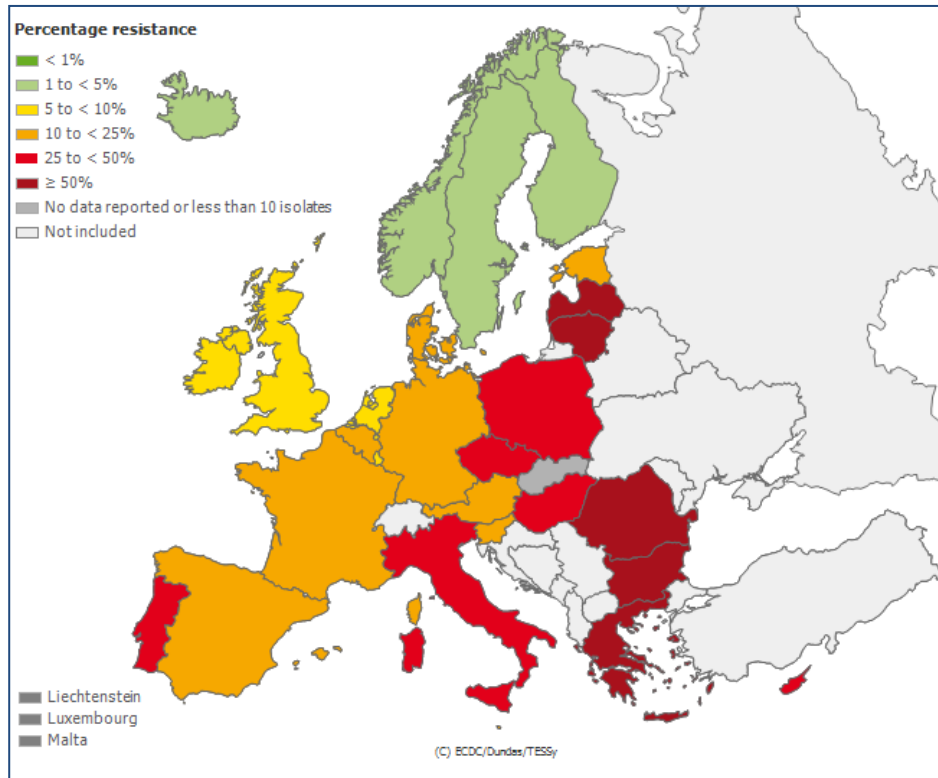


**Figure 4.** Pandémie de CTX-M

Tiré de Cantón et al. *The CTX-M beta-lactamase pandemic. Curr. Opin. Microbiol.* 2006



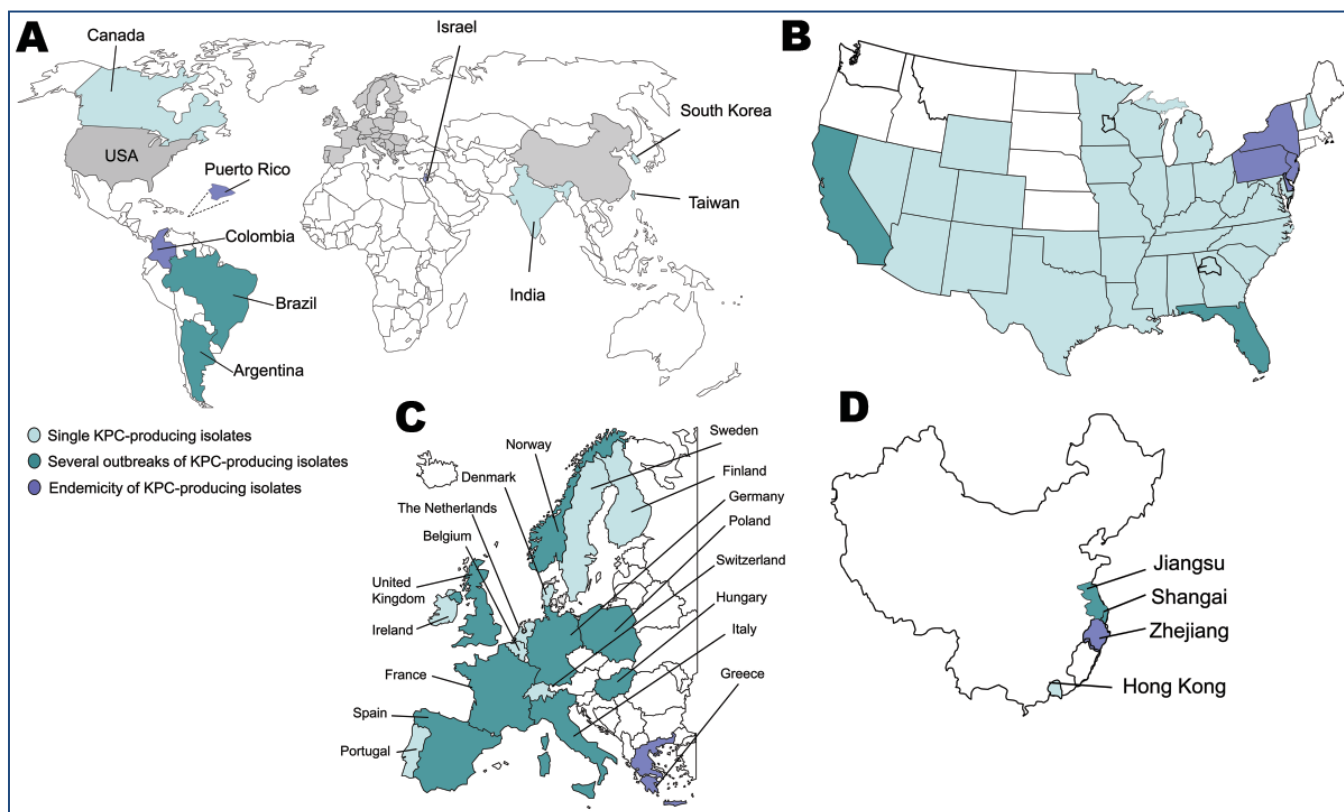
**Figure 5.** Prévalence des souches Résistantes aux C3G d'*E.Coli* en 2010  
Données European Center of Disease Control - EARSS



**Figure 6.** Prévalence des souches Résistantes aux C3G de *K.pneumoniae* en 2010  
Données *European Center of Disease Control - EARSS*

## IV.2. Carbapénémases

$\beta$ -lactamases émergentes, les carbapénémases sont retrouvées en 2012 essentiellement de manière sporadique, parfois lors d'épidémies groupées, un peu partout dans le monde (26). La carbapénémase KPC, la plus répandue, est endémique dans certaines régions de Chine et des Etats-Unis, en Colombie, et en Europe essentiellement en Grèce. (Figure 7 *ci-dessous*)



**Figure 7.** Prévalence de carbapénèmases KPC à travers : Le monde (A) les USA (B) l'Europe (C) et la Chine (D)

Tiré de Nordmann P et al. *Global Spread of Carbapenemase producing Enterobacteriaceae*, *Emerging Infectious Disease* 2011

Les Carbapénèmases de Type VIM, NDM-1, OXA sont également retrouvées de manière sporadique partout sur le globe. L'Inde, le Pakistan et le Bangladesh représentent un réservoir important de souches productrices de NDM-1, responsables de nombreux cas importés en Europe, notamment vers la Grande-Bretagne.

### IV.3. Perspectives

L'émergence rapide d'entérobactéries multi-résistantes, leur rapidité de diffusion géographique et la possible transmission à d'autres types de bactérie contraste avec le peu de perspectives pharmaceutiques en termes de nouveaux antibiotiques. Ceci laisse présager à l'avenir de possibles impasses thérapeutiques. Dans le but de sensibiliser à cette problématique, des articles aux noms volontairement alarmants sont désormais publiés. Citons

par exemple : « *Ready for a world without antibiotics?* » (27), « *Multi-drug resistant Pseudomonas aeruginosa: towards a therapeutic dead end?* »(28), « *Antibacterial agents: back to the future? Can we live with only colistin, co-trimoxazole and fosfomycin?* »(29). Des solutions sont discutées et envisagées : renforcement des politiques de santé publique sur la juste prescription d'antibiotiques, création de groupe de réflexion sur la résistance bactérienne, comme par exemple le groupe WAAR : World Alliance Against Antibiotics Resistance. Ce regroupement de professionnels de santé a récemment émis un certain nombre de mesures qu'il serait nécessaire d'appliquer (30) :

- Avoir une meilleure attention et une approche contrôlée de l'utilisation des antibiotiques.
- Prévenir de manière implacable la transmission croisée des bactéries multi-résistantes, à l'hôpital comme en ville.
- Développer de nouveaux antibiotiques, en ciblant notamment les mécanismes d'adhésion spécifiques de certains pathogènes.
- Développer des antibiotiques et des stratégies thérapeutiques vétérinaires ayant l'impact écologique le plus réduit.
- Accélérer le développement de nouveaux vaccins.
- Mieux utiliser les tests diagnostiques, dans le but de limiter l'utilisation des antibiotiques aux seules infections bactériennes prouvées.
- Bannir les antibiothérapies à large spectre sans tentative de diagnostic microbiologique.
- Augmenter la surveillance de la résistance bactérienne, avec un retour régulier vers les professionnels de santé et le public.
- Engager des programmes d'éducation et d'entraînement pour les professionnels de santé.

En France, ces propositions sont largement reprises par le **Plan National d'Alerte sur les antibiotiques 2011 – 2016** du Ministère de la Santé(31).

D'autres auteurs anticipent d'ores et déjà une limitation de l'utilisation des antibiotiques, et proposent d'axer les futures thérapeutiques sur la politique vaccinale (32), ou sur l'immunothérapie anti-bactérienne(33).

## **V. Problématiques en pratique clinique**

Au-delà de leur potentiel épidémique, les entérobactéries BLSE sont responsables de portage chronique asymptomatique, essentiellement digestif, mais aussi parfois urinaire, cutané (34). Leur niveau de résistance élevé aux  $\beta$ -lactamines - mais aussi aux aminosides et aux fluoroquinolones - complexifie les choix d'antibiothérapie. Dans de nombreux cas, les seuls antibiotiques utilisables sont les carbapénèmes. Une politique de dépistage des patients porteurs est désormais largement mise en œuvre par la pratique d'écouvillonnages rectaux. Néanmoins, portage d'entérobactérie BLSE et infection invasive à entérobactérie BLSE ne sont pas synonymes. Lors d'un épisode infectieux, il est parfois difficile de savoir comment intégrer ce portage à la réflexion anti-infectieuse, le risque étant soit de sur-traiter et d'induire une pression de sélection antibiotique, ou au contraire de sous-traiter et de prendre un risque de non efficacité. La pandémie de portage d'entérobactérie BLSE, aussi bien chez les adultes que chez les enfants, a induit des modifications de prise en charge, en particulier pour les malades chroniques, institutionnalisés ou fréquemment hospitalisés. Dans cette population, le recours à l'antibiothérapie empirique est fréquent, et la prise en compte ou non d'un portage de germe BLSE dans le choix de l'antibiothérapie est toujours discuté. En pédiatrie, ces bactéries sont responsables d'infections diverses, mais aussi d'épidémies dans les unités de soins intensifs, comme la réanimation ou la transplantation(35–38).

# Généralités sur les déficits immunitaires

Les déficits immunitaires primitifs regroupent un ensemble hétérogène de pathologies génétiques, entraînant une susceptibilité accrue aux infections bactériennes, virales et fongiques. En 1952, Ogden Bruton décrit le premier déficit immunitaire primitif : l'agammaglobulinémie liée à l'X(39). Depuis, près de 200 déficits immunitaires primitifs différents ont été répertoriés (40).

Ces déficits touchent tous les aspects de la réponse immune, on peut en citer quelques exemples :

- ❖ Déficits de l'immunité innée :
  - déficit quantitatifs : neutropénie congénitales (maladie de Kostmann)
  - Défauts fonctionnels : Granulomatose Septique Chronique (mutation des protéines du complexe de la NADPH oxydase), Déficit en molécule d'adhésion leucocytaire.
- ❖ Déficits de l'immunité adaptative :
  - anomalie de développement lymphocytaire : déficit immunitaire combiné sévère (DICS), agammaglobulinémie de Bruton
  - Anomalie fonctionnelles lymphocytaire : déficit immunitaire combiné (déficit CD40, déficit d'expression des molécules HLA de classe II)
  - dysrégulation de l'immunité : syndrome d'Immunodéficience Polyendocrinopathie Enteropathie lié à l'X (IPEX), Autoimmune Lymphoproliferative Disorder (ALPS)
- ❖ Déficits en molécules du complément
- ❖ Syndromes hémophagocytaires primitifs : lymphohistiocytose familiale, Maladie de Purtillo

On peut rapprocher de ces pathologies immunitaires, les atteintes médullaires primitives - maladie de Fanconi, ostéopétrose, amégakaryocytose congénitale - évoluant vers l'aplasie médullaire et conférant également une susceptibilité aux infections bactériennes et fongiques.

## I. Epidémiologie

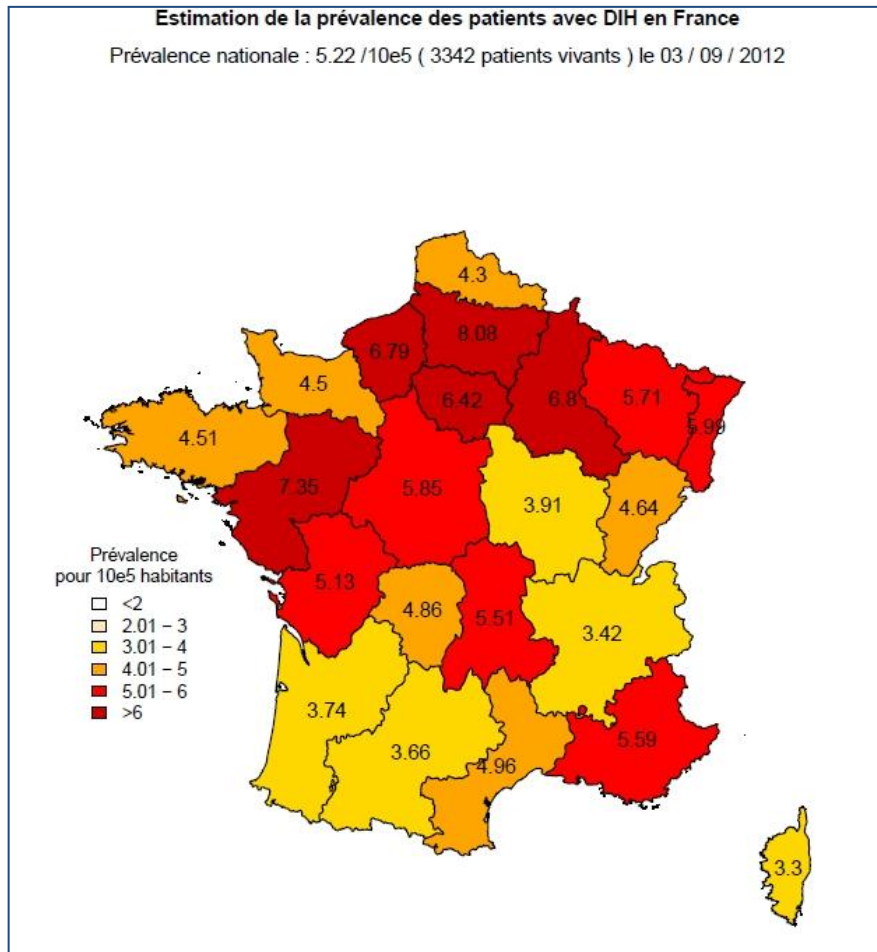
En France, le registre du Centre de Référence des Déficiets Héritaires (CEREDIH), créé en 2006, recense les patients, enfants et adultes, atteints de déficit immunitaires primitifs(41). Ce registre est reversé au niveau européen dans celui de l'European Society for ImunoDeficiencies (ESID). (Figures 8,9 *ci-dessous*)

	N	Gender (% male)	Status (% alive)	Consang. (%)	Known Mutations (%)
Total registry	3083	58.8	87.0	15.0	40.0
Total adaptive	2492	58.4	86.4	14.3	38.1
B-cell deficiencies	1319	57.7	97.6	2.9	15.8
Agammaglobulinemia	161	95.0	99.4	4.7	72.7
CVID	441	46.9	96.6	3.4	10.2
Other hypogammaglobulinemia	654	53.1	98.6	2.5	1.7
Hyper IgM syndrome	63	85.7	90.5	0	55.6
T-cell deficiencies	1173	59.3	73.7	26.4	63.2
SCID	219	62.6	61.2	35.8	90.0
Ataxia-telangiectasia	250	49.2	62.0	27.8	76.3
Wiskott-Aldrich syndrome	139	97.1	83.5	*22.4	82.7
Hyper IgE syndrome	45	44.4	95.6	8.8	48.9
HLH	141	58.2	69.5	30.2	52.5
Autoimmune	63	61.9	90.5	12.5	74.6
Other T-cell deficiencies	316	50.3	82.6	22.8	37.0
Total innate	591	60.6	89.5	20.8	48.2
Phagocytic disorders	575	61.4	89.2	20.5	49.6
CGD	159	89.3	84.3	16.4	75.5
LAD	15	53.3	80.0	57.1	66.7
SCN	374	49.7	92.2	17.2	40.1
MSMD	7	57.1	85.7	57.1	85.7
Other phagocytic disorders	20	65.0	80.0	18.2	NA
Complement	16	31.3	100	25.0	NA

CGD: Chronic granulomatous disease.  
 Consang.: Consanguinity.  
 CVID: Common variable immunodeficiency.  
 HLH: Hemophagocytic lymphohistiocytosis.  
 LAD: Leukocyte adhesion deficiency.  
 MSMD: Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases.  
 SCID: Severe combined immunodeficiency.  
 SCN: Severe congenital neutropenia.  
 NA: Not available.  
 \*18/28 of patients with consanguineous parents were part of 2 families.

**Figure 8.** Répartition des déficits immunitaires primitifs en France  
Données CEREDIH 2010





**Figure 9.** Prévalence des déficits immunitaires primitifs en France  
Données CEREDIH 2012

## II. Evolution et pronostic

Le pronostic des patients atteints de déficit immunitaire primitif est très variable selon le type de déficit. Les déficits les plus modérés (hypogammaglobulinémie par exemple) nécessitent une supplémentation à vie en immunoglobulines, une prévention et un traitement renforcé de tout épisode infectieux, et un suivi régulier. Pour les déficits les plus sévères, tels les DICS ou les LHF, le pronostic est sombre dès la petite enfance en l'absence de greffe de moelle. En 2011, Une étude rétrospective menée au Koweït, portant sur 176 patients suivi pendant 7 ans, retrouvait un taux de survie global de 72,7%, soit une mortalité de 77,53 /1 000 patients et par année. La mortalité variait selon le type de déficit, :de 8,6% pour les déficits de production d'anticorps isolés, à 52,8% pour les DICS (dont seuls 35,8% ont bénéficié d'une allogreffe de moelle)(42).

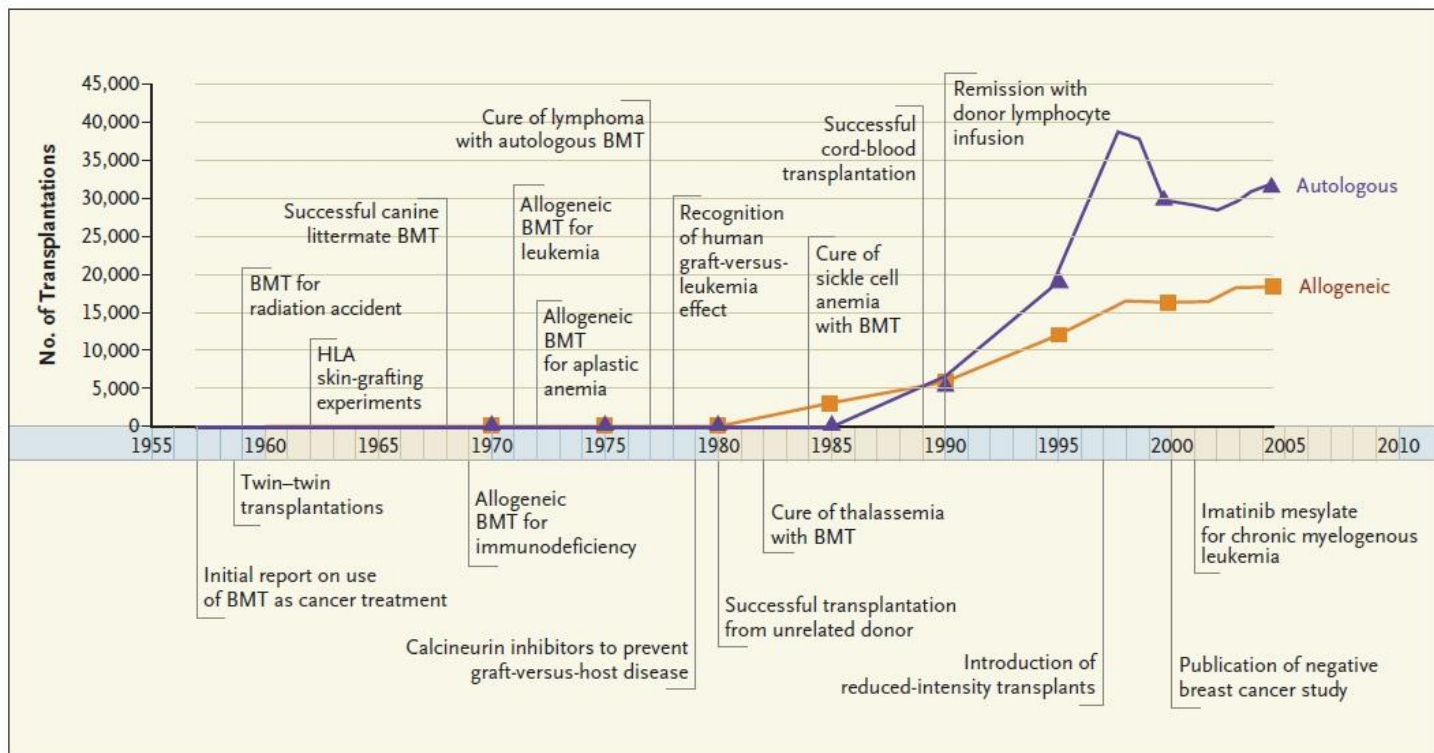
# Généralités sur la greffe de moelle osseuse

## I. Historique

La greffe de moelle osseuse, ou greffe de cellules souches hématopoïétiques, a maintenant plus de 50 ans d'histoire. Poursuivant les essais précurseurs d'E. Donnall Thomas en 1957(43), Georges Mathé et Jean Bernard obtiennent un premier succès en 1958, en traitant des ouvriers Yougoslaves, atteints d'aplasie médullaire secondaire à une irradiation lors d'un accident nucléaire civil(44). La même année Jean Bernard décrivait le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH), dont l'étude a permis d'établir les données de compatibilité, élément indispensable à toute greffe allogénique. En 1968, seulement 10 ans après la première greffe de moelle, 2 enfants sont allogreffés avec succès pour des déficits immunitaires primitifs : un enfant atteint d'un DICS, l'autre présentant un syndrome de Wiskott-Aldrich(45,46).

De nombreux progrès ont été réalisés depuis : amélioration des conditionnements cytotoxiques, utilisation de différents types de greffons (cellules souches périphériques, unité de sang placentaire), organisation de banques nationales, européennes et mondiale de donneurs de moelle, amélioration de la compatibilité, prévention des complications immunologiques et infectieuses. Les grandes étapes du développement de la greffe sont résumées figure 10 (*ci-dessous*)(47). Cependant malgré tous les progrès réalisés, cette procédure reste très lourde, et la morbi-mortalité en est élevée.

Les infections bactériennes restent une cause importante de mortalité liée à l'allogreffe de moelle. Le risque infectieux est majoré par les conditionnements cytotoxiques - responsables de toxicités muqueuses et d'une période de neutropénie profonde -, la durée d'hospitalisation prolongée, et la présence de cathéters centraux. La période de neutropénie post-greffe est particulièrement à risque, et il est d'usage d'initier une antibiothérapie empirique large en cas de fièvre, couvrant aussi bien les Cocci Gram positif que les bacilles Gram négatif, en particulier *Pseudomonas aeruginosa* (48).

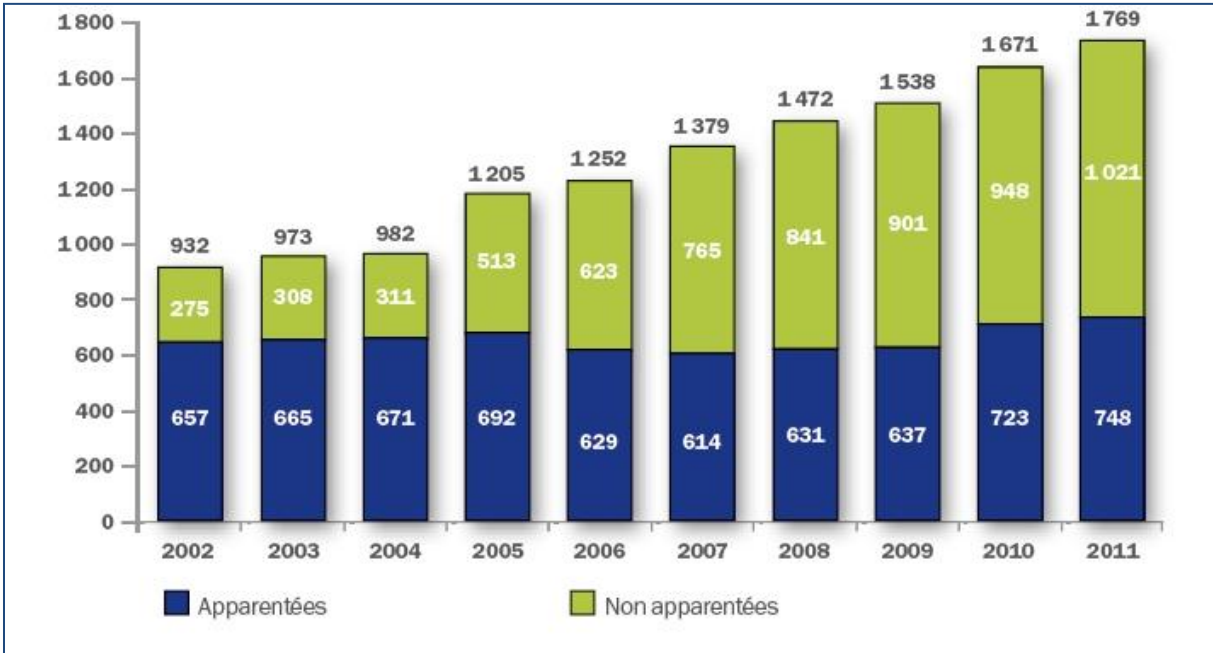


**Figure 10.** Grandes étapes de la greffe de moelle osseuse 1957 – 2007.

Tiré de *Hematopoietic-Cell Transplantation at 50*, Applebaum MD, *NEJM* 2007

## II. Épidémiologie

Près de 20 000 allogreffes de moelle osseuse ont été réalisées dans le monde en 2006. En France, l'Agence de la Biomédecine, via le registre France Greffe de Moelle, a recensé 1 769 allogreffes de moelle osseuse en 2011 (Figure 11 *ci-dessous*). Les indications principales sont les leucémies, les lymphomes non hodgkinien et les myélomes. Il s'agit essentiellement de patients adultes, les enfants de moins de 15 ans représentant 18,4% des greffes en 2011 (soit 325 greffes pédiatriques). Au sein de la population pédiatrique, la majorité (82,6%) des allogreffes sont indiquées par une pathologie maligne (essentiellement leucémies aiguës). Entre 50 et 60 allogreffes de moelle pédiatrique pour pathologie non maligne sont réalisés en France. Il s'agit de déficits immunitaires, mais également pour une part de drépanocytose, de maladie métabolique comme la maladie de Hurler ou l'adrénoleucodystrophie.



**Figure 11.** Evolution du nombre de greffes de moelle osseuse 2002 – 2011  
Données Agence de la Biomédecine 2012

# Etude originale

## I. Rationnel et objectifs de l'étude

L'émergence des entérobactéries BLSE impose une réflexion sur les thérapeutiques anti-infectieuses en greffe de moelle pédiatrique. La question de la prise en compte ou non du portage de germe BLSE dans l'antibiothérapie empirique n'est pas clairement établie. Peu d'études ont évalué l'impact d'un portage d'entérobactérie BLSE dans cette situation. L'objectif de ce travail est donc d'étudier les conséquences cliniques et thérapeutiques à court terme d'un portage d'entérobactérie BLSE au sein d'une population d'enfants allogreffés de moelle pour un déficit immunitaire primitif ou une atteinte médullaire primitive. L'objectif principal est d'évaluer si le portage d'entérobactérie BLSE au moment de la greffe de moelle a des conséquences en termes de mortalité, et de morbidité infectieuse. L'objectif secondaire est d'étudier l'évolution de deux catégories de patients : ceux s'infectant avec une entérobactérie BLSE, et les patients acquérant un portage d'entérobactérie BLSE durant la greffe. Une meilleure connaissance de l'évolution per-greffe de ces patients, est nécessaire. Elle permettrait, en effet, une utilisation plus raisonnée des antibiotiques, bénéfique aussi bien pour les patients concernés que pour la collectivité.

## II. Matériels et Méthodes

Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique, étudiant une cohorte d'enfants traitée par allogreffe de moelle osseuse pour un déficit immunitaire ou une pathologie médullaire primitive, sur une période de 2 ans.

## II.1. Critères d'inclusion et d'exclusion

### Critères d'inclusions :

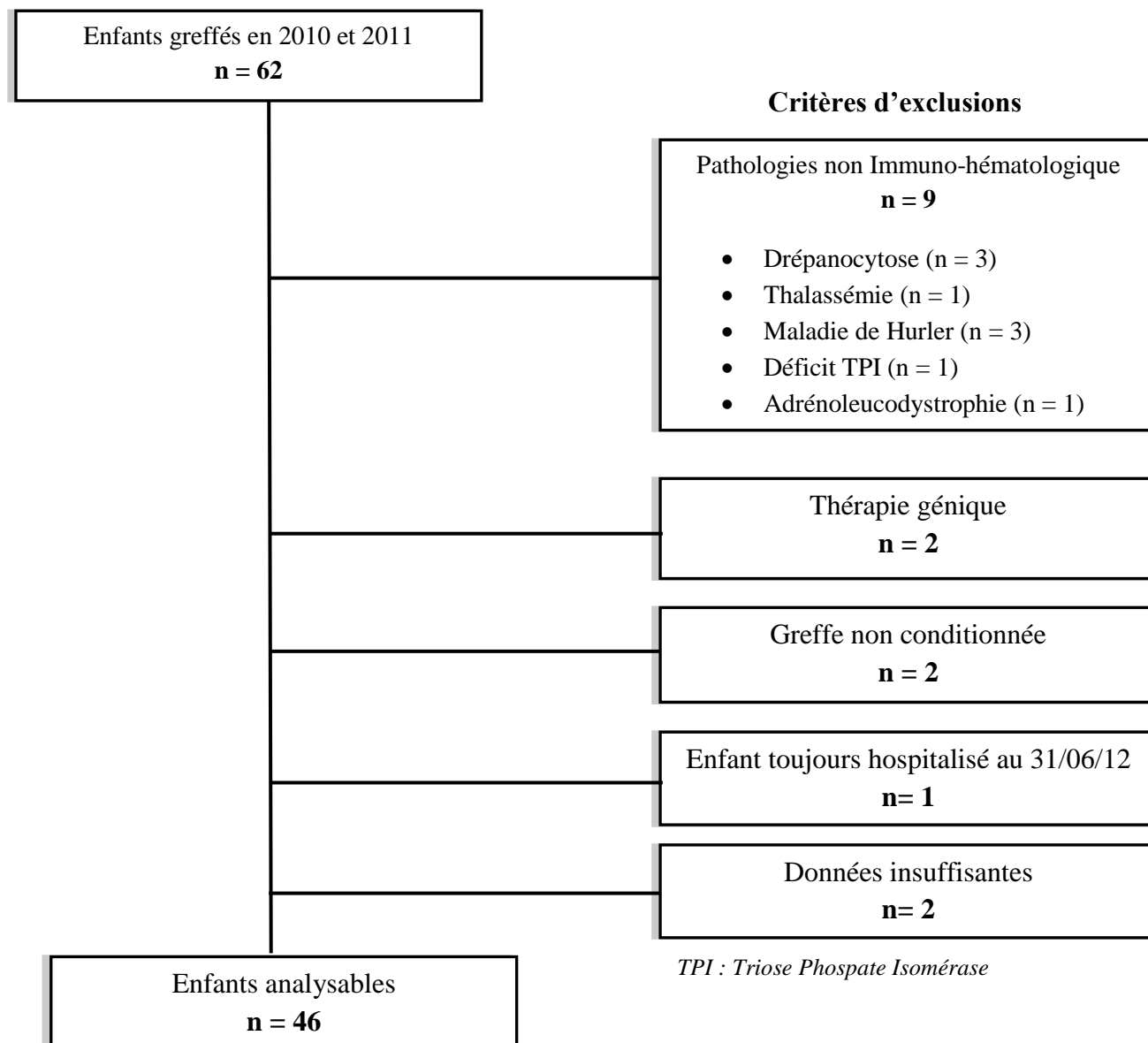
- Patients âgés de moins de 18 ans à la date de greffe.
- Hospitalisés et ayant reçu une greffe de moelle osseuse allogénique entre le 01/01/2010 et le 31/12/2011 dans l'Unité d'Immuno-Hématologie de l'Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades.
- Greffe indiquée par l'existence d'un déficit immunitaire primitif ou d'une pathologie hématologique primitive non maligne.
- Utilisation d'un conditionnement myélo-ablateur.

Cette population regroupe donc deux types d'enfants, d'une part des enfants atteints de déficit immunitaires sévères, le plus souvent documentés génétiquement (DICS, LHF par exemple) pour lesquels le pronostic à court ou moyen terme est extrêmement sombre en l'absence de traitement curateur, d'autre part des enfants atteints d'une pathologie médullaire primitive, d'origine génétique, ayant évolué vers l'aplasie médullaire et nécessitant une greffe de moelle.

On donc été exclus de notre étude :

- Les patients ayant reçu une allogreffe de moelle sans conditionnement cytotoxique, comme les DICS par mutation de la chaîne commune  $\gamma C$ , ces patients n'ayant aucune toxicité muqueuse ni période de neutropénie.
- Les autogreffes de moelle en vue de thérapie génique, ces patients ne recevant pas d'immunosuppresseurs en post-greffe et ne faisant pas de GVH post-greffe.
- Les greffes de moelle pour pathologie non immuno-hématologique (Drépanocytose, Maladie de Hurler)

46 patients ont finalement pu être analysés, comme résumé à la figure 12 (*ci-dessous*).



**Figure 12.** Inclusion des patients

## II.2. Définitions

- ❖ **Portage d'entérobactérie BLSE** : existence d'un prélèvement de dépistage positif en l'absence d'infection clinique, au niveau digestif, urinaire, cutané, pulmonaire.
- ❖ **Portage à l'entrée en greffe** : prélèvement de dépistage positif entre la date d'entrée jusqu'à la date de greffe au cours de l'hospitalisation pour allogreffe.
- ❖ **Antécédent de portage** : prélèvement de dépistage positif antérieur à l'hospitalisation de greffe, avec prélèvement de dépistage négatif à l'entrée en greffe.
- ❖ **Acquisition de portage** : prélèvement de dépistage positif après la date de greffe, avec dépistage à l'entrée négatif.
- ❖ **Infection bactérienne présumé** : tout nouvel épisode infectieux ayant conduit à l'initiation ou l'élargissement d'une antibiothérapie.
- ❖ **Aplasié** : période durant laquelle le chiffre de polynucléaires neutrophiles est inférieur à  $500/\text{mm}^3$
- ❖ **Aplasié fébrile** : fièvre en période de neutropénie profonde.

## II.3. Déroulement de l'étude

Le recueil des données a été effectué à partir des dossiers médicaux et des données de dépistages de germe multi-résistants du service de microbiologie. La stratégie du service consistait à dépister le portage digestif par écouvillonnage rectal à l'entrée en hospitalisation puis de manière hebdomadaire. Ont été également analysés d'autres sites de portage : la peau, les urines, les prélèvements pulmonaires.

La technique utilisée au laboratoire de microbiologie de l'hôpital Necker pour isoler les entérobactéries BLSE était la suivante :

1. Ensemencement de l'écouvillon rectal dans un milieu riche en cefpodoxime : isolement des souches résistantes aux C3G.
2. Antibiogramme sur gélose de diffusion avec mise en évidence du profil typique des entérobactéries BLSE : résistance aux C3G, monobactames, mais sensibilité aux



céphamycines (cefoxitine) et carbapénèmes, et aux inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases (bouchons de champagnes)

Ces entérobactéries BLSE ainsi isolées répondaient à la définition « classique » évoquée précédemment.

La période d'étude a porté sur toute l'hospitalisation encadrant la greffe, depuis l'admission pré-greffe, jusqu'à la sortie (au domicile ou dans un service de long séjour) ou au décès. Le passage en réanimation a été considéré comme partie intégrante de l'hospitalisation de greffe, afin de limiter les biais liés à une censure précoce des cas les plus graves. Les événements survenant après l'hospitalisation pour greffe n'ont pas été étudiés.

#### **II.4. Déroulement d'une hospitalisation de greffe**

Les patients sont généralement hospitalisés quinze jours avant la greffe dans le cas de procédure programmée. Dans le cas d'allogreffe urgente, notamment chez les nourrissons atteints de SCID ou de LHF, les patients sont hospitalisés au diagnostic et ne ressortent pas avant la greffe. Un conditionnement myélo-ablateur est administré sur 8 à 10 jours environ, avant la greffe elle-même. Tous les patients sont porteurs d'un cathéter central. Ils sont isolés en chambre à flux laminaire ou en bulle, et reçoivent une décontamination digestive composée de gélules contenant de la tobramycine et de la colimycine. Lors des épisodes de neutropénie fébrile, le protocole de service prévoit la mise en route d'une antibiothérapie large, couvrant *Pseudomonas sp* : pipéracilline-tazobactam en monothérapie, associée à l'amikacine en cas de mauvaise tolérance hémodynamique. En cas de portage connu d'entérobactérie BLSE, il est prévu de maintenir le traitement de première ligne par pipéracilline-tazobactam, associé systématiquement à l'amikacine à forte dose (25 à 30 mg/kg). Ce choix repose sur un double rationnel : premièrement le germe résistant n'est pas toujours le germe en cause en cas de sepsis, deuxièmement l'association pipéracilline-tazobactam conserve souvent une activité sur les souches BLSE en synergie avec l'amikacine. L'objectif étant une limitation de la pression de sélection antibiotique, l'utilisation empirique de carbapénèmes n'est prévue que dans trois situations : sepsis sévère chez un enfant porteur d'entérobactérie BLSE, échec de traitement de première ligne par pipéracilline-tazobactam

chez un enfant porteur, aplasie fébrile chez un enfant porteur en cas de résistance totale du germe BLSE à la pipéracilline-tazobactam.

La sortie d'hospitalisation ou le transfert vers un hôpital de proximité ou de soins de suite ne sont envisagés qu'après reconstitution hématologique, absence ou contrôle des complications post-greffe (GVH, infections intercurrentes, complications vasculaires ...).

## **II.5. Données recueillies**

Les caractéristiques cliniques prises en compte étaient l'âge à l'entrée, le sexe, la pathologie.

Les caractéristiques de greffe suivantes ont été recueillies :

- Degré de compatibilité :
  - donneur intra-familial HLA-identique (dit « géno-identique »)
  - donneur de fichier HLA-identique (dit « phéno-identique »)
  - donneur parental HLA-haplo-identique (dit « haplo-identique »)
  - greffe de cellules souches de cordon ombilical.
- Durée de neutropénie profonde : définie par le nombre de jours post-greffe durant lesquels le nombre de polynucléaires neutrophiles sanguins est inférieur à 500 /mm<sup>3</sup>.
- Nombre de greffe(s) durant l'hospitalisation.
- Nécessité d'une réinjection de cellules souches (boost).

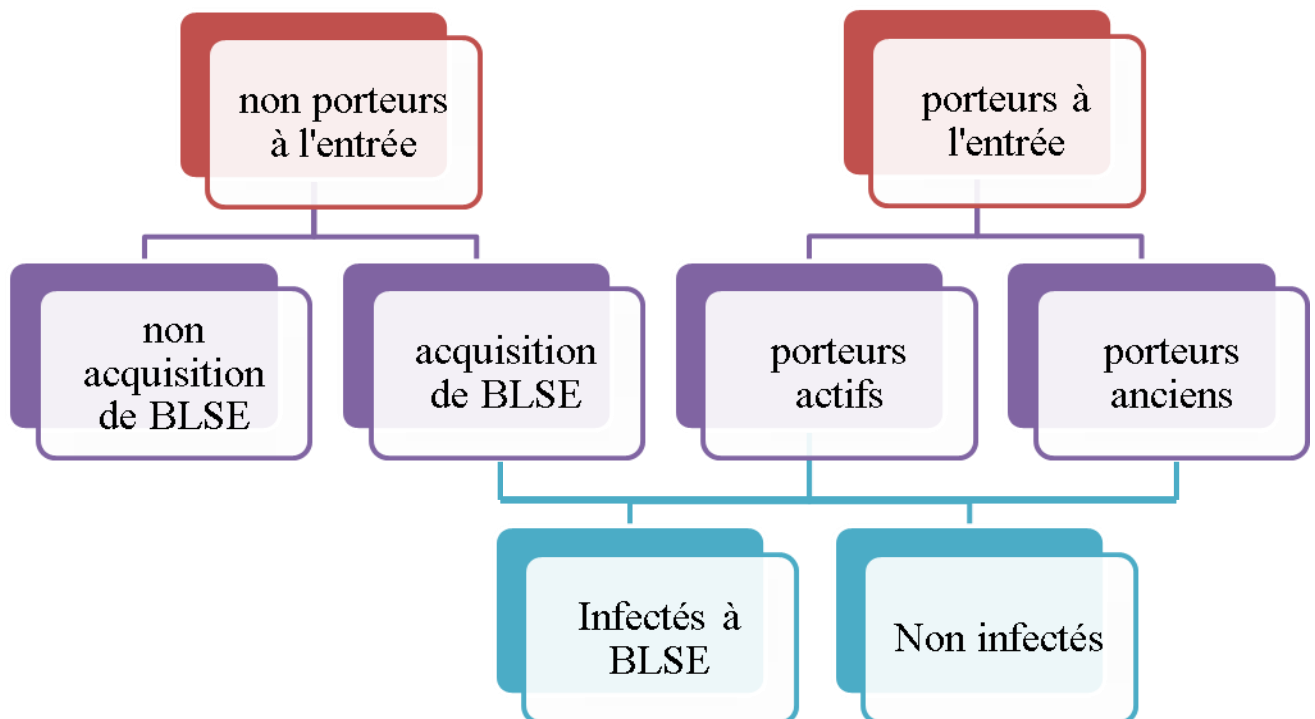
Deux types de complications post-greffe ont été recueillis. Premièrement les complications non infectieuses :

- Mucite
- Maladie veino-occlusive hépatique (MVO)
- Présence d'une GVH aigue et son grade, selon la classification de Glucksberg modifiée en 1995(25).

Pour chaque épisode infectieux : le type d'infection, la documentation microbiologique, la durée d'antibiothérapie, les molécules utilisées- en particulier les carbapénèmes - ainsi que le statut hématologique (neutropénie profonde ou non) au moment de l'épisode ont été analysés.

## II.6. Définitions des groupes

Un portage d'entérobactérie BLSE à l'entrée a été défini selon les données microbiologiques : dépistage positif ou antécédent de dépistage positif, au niveau digestif, urinaire, cutané ou pulmonaire, avant la date de la greffe. L'ensemble des patients répondant à ces critères définit le groupe des patients porteurs, dit groupe « porteurs à l'entrée ». Pour chaque patient, le type de germe, les sites de portage, le phénotype de résistance et l'évolution du portage durant l'hospitalisation ont été analysés. L'ensemble des patients non porteurs a défini le groupe dit « non porteurs à l'entrée ». Les « porteurs actifs » sont définis par les patients ayant un dépistage positif à l'entrée en hospitalisation de greffe. Ils s'opposent aux « porteurs anciens » ayant un simple antécédent de portage, qui peut remonter à plusieurs mois ou années, mais qui sont tout de même considérés comme porteurs lors des décisions d'antibiothérapie.



**Figure 13. Définition des groupes**

Deux catégories de patients ont été plus particulièrement étudiées : les patients s'infectant à entérobactérie BLSE, comparés aux porteurs ne s'infectant pas, et les patients acquérant un portage d'entérobactérie BLSE durant la greffe (Figure 13 *ci-dessus*).

## **II.7. Critères de jugement principal et secondaires**

Le critère d'évaluation principal est la mortalité comparée des différents groupes. Les critères secondaires sont la durée d'hospitalisation, le nombre et le type d'épisodes infectieux bactériens, la consommation d'antibiotiques dont les carbapénèmes.

## **II.8. Analyse statistique**

Après analyse descriptive des données, une analyse statistique univariée a été effectuée sur certains paramètres afin de comparer les groupes porteurs à l'entrée et non porteurs à l'entrée, les patients ayant acquis une entérobactérie BLSE à ceux n'en ayant pas acquis, et les patients s'infectant à germe BLSE à ceux ne s'infectant pas. Le test exact de Fisher a été utilisé pour les analyses de données qualitatives, le test t de Student pour les données quantitatives. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel libre R. Le degré de significativité choisi est 0,05.

# **III. Résultats**

## **III.1. Caractéristiques cliniques des groupes**

46 patients ont été analysés. Un portage ou un antécédent de portage de germe BLSE avant la date de la greffe a été retrouvé chez 20 patients (43,5%). 15 de ces 20 patients ont un dépistage positif à l'entrée en hospitalisation. Les 5 autres ont un antécédent de portage ancien, avec un dépistage négatif à l'entrée en hospitalisation. Les caractéristiques cliniques et de greffe des différents groupes sont donnés dans le tableau V. (*ci-dessous*)

**Tableau V**  
**Caractéristiques cliniques et de greffe**

Groupe	porteurs à l'entrée				non porteurs à l'entrée				
	Nombre	20				26			
Sex ratio (H/F)	0,82				1,16				NS
Age moyen à l'entrée [25° p – 50° p – 75° p]	58,3 mois (39 jours – 14ans 8 mois) [6,2 – 43,7 – 89,6]				34,6 mois (30 jours - 14ans 5 mois) [4 – 18,4 – 39,6]				<i>p</i> = 0,15
Pathologie	décès				décès				
SCID	3	15,0%	1	33,3%	5	19,2%	1	33,3%	
CID étiqueté	4	20,0%	1	25,0%	3	11,5%	1	33,3%	
CID non étiqueté	6	30,0%	1	16,6%	3	11,5%	2	66,6%	
Granulomatose & LAD	4	20,0%	0	0,0%	4	15,4%	1	25,0%	
Ostéopétrose	0	0,0%	0		2	7,7%		0,0%	
HLH	1	5,0%	0		6	23,1%	2	33,3%	
Dysmyélopoïèse	2	8,0%	1	50,0%	3	11,5%		0,0%	
Greffes									
Haplo-identique	9	37,5%			9	30%			
Géno-identique	8	33,3%			6	20%			
Phéno-identique	6	25%			9	30%			
cordon Cordon géno-identique	1	4,2%			2	6,7%			
Cordon phéno-identique	0				0				
Multi-greffe	2				4				
Total	24				30				
Durée moyenne de neutropénie profonde (en jours post greffe)									
Haplo-identique	24,7				30,7				
Géno-identique	17,6				18,6				
Phéno-identique	16,6				14,3				
Cordon géno-identique	45,0				32,5				
Echec primaire	6				4				
Boost	4	16,0%			3	14,3%			

<sup>1</sup> : âge en années (âge minimal, âge maximal)

<sup>2</sup> : en jours post-greffe

SCID : Severe Combined ImmunoDeficiency ; CID : Combined ImmunoDeficiency

LAD : Leucocyte Adhesion Deficiency ; HLH : Hereditary Lympho-Histiocytosis

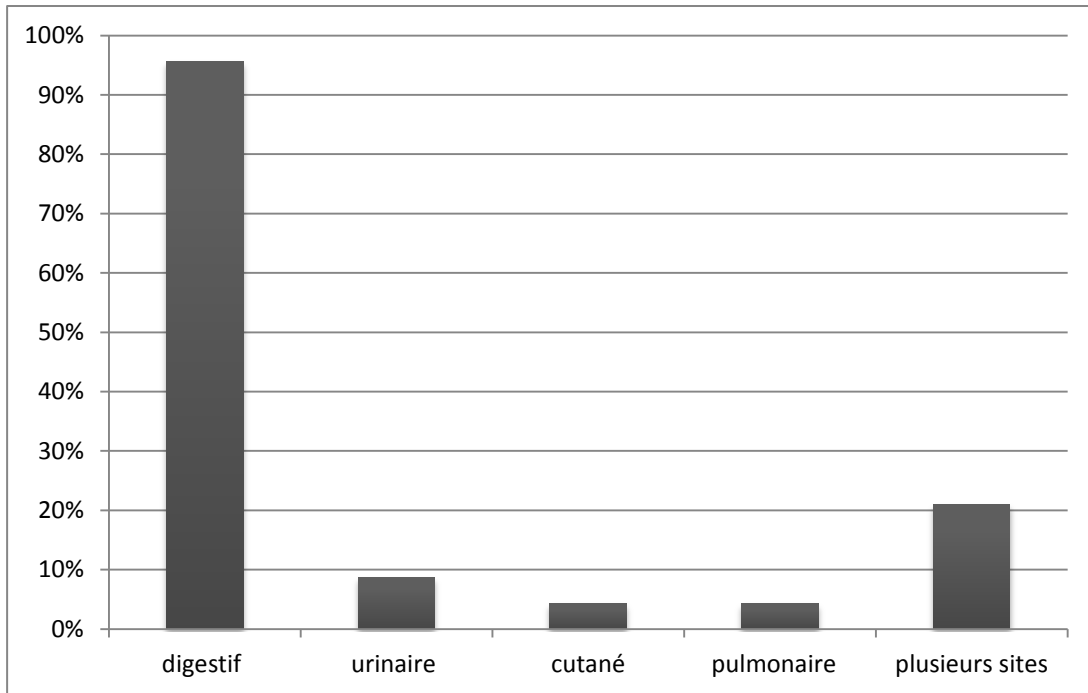
Les données démographiques retrouvent un âge à l'entrée comparable, sans différence significative du sex-ratio. On observe une répartition de pathologies équivalente dans les deux groupes. Les Déficits Immunitaires Combinés étiquetés sont, dans le groupe porteurs à l'entrée : un déficit d'expression des molécules HLA classe II, un déficit en ORAI1, un syndrome IPEX, un déficit en récepteur de l'Interleukine 10, et dans le groupe non porteurs à l'entrée : un syndrome de Wiskott-Aldrich, un déficit en molécule Lck et un déficit en CD40 ligand.

Pour le type de greffe, la durée d'aplasie, la nécessité de plusieurs greffes ou de boost de cellules souches, les groupes sont comparables.

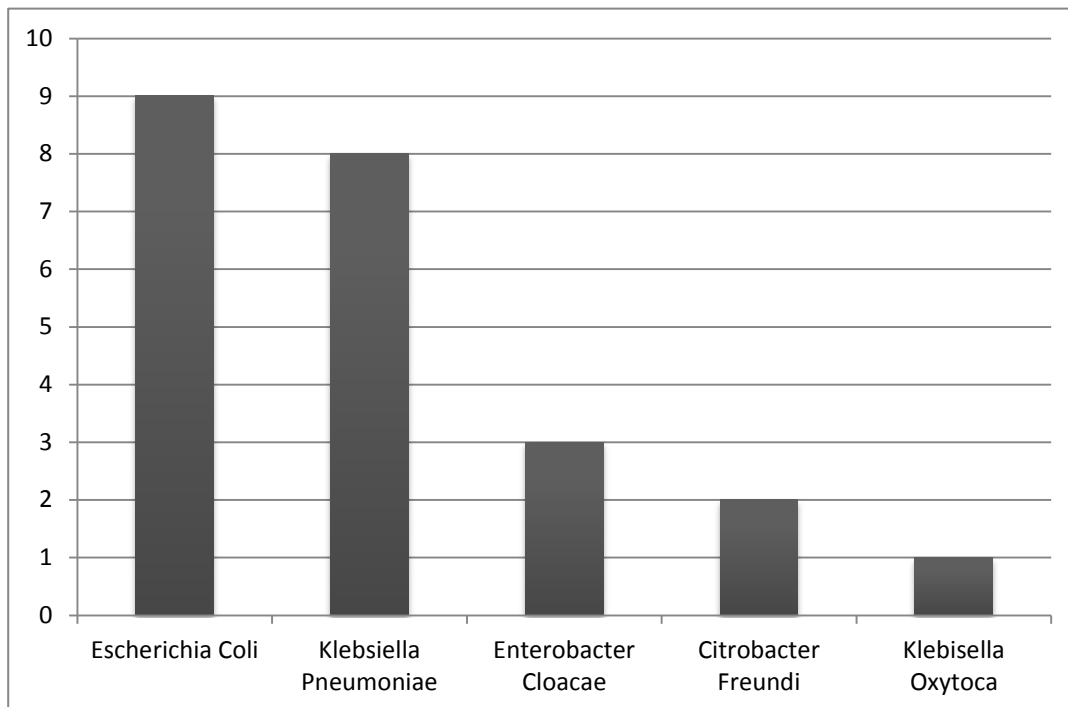
## **III.2. Caractéristiques du portage d'entérobactérie BLSE**

### **III.2.1. Portage à l'entrée**

Parmi ces 20 patients porteurs ou avec antécédent de portage de BLSE à l'entrée, 3 (15%), sont porteurs de souches de 2 espèces différentes. Ainsi, on retrouve au total 23 souches différentes d'entérobactérie BLSE. Les caractéristiques de portage et les différentes espèces sont résumées figures 14 et 15 (*ci-dessous*). Sur les 5 patients avec antécédent de portage mais dépistage négatif à l'entrée, 3 ont un dernier dépistage positif qui remonte à plus de 300 jours. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter cloacae* représentent 87% des souches retrouvées.



**Figure 14.** Sites de portages des entérobactéries BLSE dépistées à l'entrée  
23 souches dépistées chez 20 patients



**Figure 15.** Espèces d'entérobactéries BLSE dépistées à l'entrée

### III.2.2. Evolution du portage

Parmi les 17 souches retrouvées chez les 15 patients ayant un portage actif à l'entrée, 11 disparaissent des dépistages digestifs en post-greffe, 2 persistent durant toute l'hospitalisation, et 4 se négativent durant les périodes d'aplasie et de décontamination digestive, et réapparaissent secondairement. Parmi les 5 patients ayant un portage ancien, on retrouve 6 souches d'entérobactéries BLSE. Une seule est de nouveau retrouvée dans les selles après la greffe (tableau VI *ci-dessous*).

10 nouvelles souches sont acquises durant l'hospitalisation, chez 8 patients différents. 5 de ces patients n'étaient pas porteurs à l'entrée, ce qui représente 19% d'acquisition chez les patients arrivant à la greffe sans portage. Cette acquisition se fait tardivement durant l'hospitalisation, en moyenne 112 jours après la greffe. Les caractéristiques de ce sous-groupe de 5 patients ayant acquis une entérobactérie BLSE sont analysées plus loin. Les 3 autres patients étaient déjà porteurs d'une première souche BLSE à l'entrée en greffe. Parmi ces 10 souches acquises, on retrouve essentiellement des *K.pneumoniae* (5 souches) des *E.cloacae* (4 souches), ainsi qu'une souche d'*E.coli*.

**Tableau VI**  
**Evolution du portage par espèce**

	Porteurs à l'entrée					Non porteurs à l'entrée	
	Portage ancien	Repositivation	Acquisition	Portage actif	Disparition portage	Acquisition	Acquisition
	Nombre de patients : 20 Nombre de souches : 23					n = 26	
<b>Nombre de patients</b>	<b>5</b>	1	1	<b>15</b>	11	2	<b>5 (19%)</b>
<b>Nombre de souches</b>	<b>6</b>	1	1	<b>17</b>	11	<b>2</b>	<b>7</b>
<i>E.coli</i>	3	0		6	6		
<i>K.pneumoniae</i>	3	1		5	0	1	4
<i>E.cloacae</i>				3	3	1	3
<i>C.freundi</i>				2	1		
<i>K.oxytoca</i>			1	1	1		



### III.2.3. Résistance aux antibiotiques

Les phénotypes de résistance aux principaux antibiotiques d'intérêt des 33 souches d'entérobactéries BLSE retrouvées (23 à l'entrée, 10 acquisitions) sont donnés tableau VII (*ci-dessous*). Toutes les souches sont résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. Aucune souche n'est sensible à la pipéracilline-tazobactam, la majorité des souches étant intermédiaire à cet antibiotique. On retrouve une résistance élevée aux aminosides, particulièrement la gentamicine, et à la ciprofloxacine. Quasiment tous les germes restent sensibles à la colimycine et aux carbapénèmes. Ce phénotype reste assez constant parmi les différentes espèces. On note l'absence de résistance à la ciprofloxacine des souches d'*E.cloacae*, et la plus faible résistance aux aminosides et notamment à la tobramycine des souches d'*E.coli*, comparée aux autres espèces.

**Tableau VII**

#### **Résistance aux antibiotiques des souches d'entérobactérie BLSE**

		Pipe-Tazo	Amikacine	Gentamicine	Tobramycine	Colimycine	Imipenem	Ciprofloxacine
		R	R	R	R	R	I <sup>1</sup>	R
<b>germes</b>	33	6,1%	18,2%	48,5%	63,6%	3,0%	3,0%	45,5%
<i>K.pneumoniae</i>	13 (39,4%)	0,0%	15,4%	46,2%	84,6%	0,0%	0,0%	69,2%
<i>K.oxytoca</i>	2 (6,1%)	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%	0,0%	0,0%	50,0%
<i>Escherichia coli</i>	9 (27,3%)	11,1%	22,2%	11,1%	33,3%	0,0%	0,0%	44,4%
<i>E.cloacae</i>	7 (21,2%)	14,3%	28,6%	57,1%	71,4%	14%	14%	0,0%
<i>C.freundi</i>	2 (6,1%)	0,0%	0,0%	50,0%	100,0%	0,0%	0,0%	50,0%

<sup>1</sup> : aucune souche résistante aux carbapénèmes

Au total si l'on se rapporte à la totalité des 46 patients greffés, à la sortie d'hospitalisation 25 (54,3%) ont un portage actif ou un antécédent de portage de germe BLSE, contre 20 (43,5%) à l'entrée.

### III.3. Conséquences globales

La mortalité globale est de 23,9%. On ne retrouve pas de différence statistique entre les groupes porteurs à l'entrée (20%) et les non porteurs à l'entrée (26,9%). Les causes de décès sont variées : GVH réfractaire, détresse respiratoire post-greffe, micro-angiopathie thrombotique, lymphoprolifération EBV induite, poussée d'activation macrophagique. Une participation infectieuse bactérienne est souvent évoquée comme ayant participé au décès (63,6% des cas), dans la grande majorité des cas non documentée. Un seul cas de décès est directement lié à une infection bactérienne, en l'occurrence une infection pulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant (y compris aux carbapénèmes) chez un patient du groupe porteurs à l'entrée. A noter un sepsis à *K.pneumoniae* BLSE qui peut être considéré comme le déclencheur d'une poussée d'activation lymphohistiocytaire secondairement fatale. Les données sont résumés tableau VIII (ci-dessous).

**Tableau VIII**

#### Mortalité et durée d'hospitalisation

Groupe	Globale n = 46	Porteurs à l'entrée n = 20	Non porteurs à l'entrée n = 26	Non porteurs à l'entrée			
				Non acquisition n = 21	Acquisition n = 5		
décès	12 (26%)	5 (20%)	7 (26,9%)	NS	5 (23,8%)	2 (40%)	NS
cause bactérienne évoquée	7 (63,6%)	4 (57%)	4 (57%)		2 (40%)	2 (100%)	
infection documentée	1	1					
durée d'hospitalisation moyenne (jours) (minimal - maximal)		112,8 (41 - 258)	159 (40 - 450)	$p = 0,065$	125,3	300,8 (147 - 450)	$p = 0,045$ [6,7 - 344,2]
passage en réanimation	17 (36,9%)	6 (30%)	12 (46,2%)	NS	8 (38%)	4 (80%)	$p = 0,15$
décès en réanimation	8 (17,4%)	3 (13%)	5 (19,2%)	NS	3 (14,2%)	2 (40%)	$p = 0,24$

La durée moyenne d'hospitalisation est légèrement plus élevée chez les non porteurs que chez les porteurs, sans que cela ne soit significatif. En revanche, si l'on compare, parmi les 26 non porteurs à l'entrée, les 5 patients ayant acquis une entérobactérie BLSE aux 21 autres, on retrouve une durée d'hospitalisation plus de 2 fois supérieure, de manière significative. De

même, en prenant l'ensemble des patients, les 8 patients ayant acquis une première ou une nouvelle souche BLSE ont une durée d'hospitalisation (237,4 jours) significativement supérieure aux 38 autres (118,2 jours),  $p = 0,046$  [3,05 – 235,2]. Il n'y a pas de différence significative concernant le passage ou le décès en réanimation, même si le sous-groupe de patient ayant acquis une entérobactérie BLSE semble avoir une évolution plus défavorable.

### III.4. Complications post-greffe non infectieuses

Les principales complications post-greffe : mucite, maladie veino-occlusive hépatique (MVO), réaction du greffon contre l'hôte (GVH), sont résumées tableau IX (*ci-dessous*). La mucite est une complication quasiment constante. En comparant les porteurs et les non porteurs à l'entrée, on ne note pas de différence notable, en dehors d'un taux significativement supérieur de GVH multipolaire dans le groupe porteurs à l'entrée. Les patients ayant acquis une entérobactérie BLSE présentent un taux de MVO, de GVH sévère (grade II et III) plus important, sans différence significative comparée à ceux n'acquérant pas d'entérobactérie BLSE. Un taux plus élevé de GVH digestives, à la limite de la significativité, est retrouvé chez les patients ayant acquis une entérobactérie BLSE, ce qui peut favoriser les translocations bactériennes.

**Tableau IX**

#### Complications non infectieuses

Groupe	Porteurs à l'entrée n = 20	Non porteurs à l'entrée n = 26	Non porteurs à l'entrée		
			Non acquisition n = 21	Acquisition n = 5	
Mucite	16 (80%)	26 (100%)	21 (100%)	5 (100%)	
MVO	5 (25%)	11 (42,3%)	8 (38,1%)	3 (60%)	
GVH aigu	8 (40%)	14 (53,8%)	10 (47,6%)	4 (80%)	
GVH multipolaire	0	6 (23,6%)	3 (14,3%)	3 (60%)	$p = 0,029$ [0-0,99]
GVH cutanée	8 (40%)	9 (34,6%)	9 (42,9%)	4 (80%)	
GVH digestive	3 (15%)	6 (23,1%)	3 (14,3%)	3 (60%)	$p = 0,062$
GVH hépatique	1 (5%)	1 (3,8%)	1 (4,8%)	0	
GVH grade I	4 (20%)	6 (23,1%)	6 (28,6%)	0	
GVH grade II	3 (15%)	4 (15,4%)	2 (9,5%)	2 (40%)	
GVH grade III	1 (5%)	3 (11,5%)	1 (4,8%)	2 (40%)	$p = 0,08$
GVH grade IV	0	1 (3,8%)	1 (4,8%)	0	

### **III.5. Infections virales et fongiques**

Les infections virales et fongiques sont des complications fréquentes en allogreffe de moelle, du fait de l'immunosuppression liée à la pathologie sous-jacente, de la période de neutropénie post-conditionnement myélo-toxique et des éventuels immunosuppresseurs utilisés en post-greffe. Cette série ne déroge pas à la règle, 45 infections virales étant documentées chez 28 patients, soit chez 60,9% des patients. Trois virus, le cytomégalovirus (CMV), le virus d'Epstein Barr (EBV) et l'adénovirus, représente à eux trois 67,4% des infections virales. (Tableau X *ci-dessous*). On ne retrouve pas de différence significative entre porteurs à l'entrée et non porteurs à l'entrée. Les patients ayant acquis une entérobactérie BLSE semblent avoir un surnombre d'infections virales, sans que cela soit statistiquement significatif.

Une infection fongique est fréquemment évoquée en greffe de moelle. Cependant, la documentation mycologique reste rare. La crainte d'une infection fongique a justifié un traitement empirique chez 15 patients (32,6%), sans documentation mycologique. Les deux situations prédominantes sont les fièvres prolongées en aplasie, et les pneumopathies résistantes aux antibiotiques. Seules 5 infections fongiques ont été documentées dans cette série. Il n'y a pas de différence entre les différents groupes étudiés.

**Tableau X****Infection virales et fongiques**

Groupe	Non porteurs à l'entrée			Non porteurs à l'entrée		
	Porteurs à l'entrée n = 20	non porteurs à l'entrée n = 26		Non acquisition n = 21	Acquisition n = 5	
<b>Infection virales</b>						
Nombre d'enfants infectés	12 (60%)	16 (61,5%)	NS	11 (52,3%)	5 (100%)	$p = 0,12$
ADV	3	7		5	2	
EBV	3	4		4	0	
CMV	7	7		6	1	
VRS	1	1			1	
HSV1	1	0				
VZV	1	1		1		
Metapneumovirus	1	1		0	1	
Para-influenza	0	2		2	0	
Norovirus	0	2			2	
HHV6	1	1			1	
BK virus	1	1		1		
Nombre total d'infection	19	27		19	8	
<b>Infections fongiques</b>						
Suspectées <sup>1</sup>	7 (35%)	8 (40%)				
Documentées	2 <sup>b</sup>	3 <sup>a</sup>				

ADV : adénovirus ; EBV : Epstein Barr Virus ; CMV : cytomégalovirus ; VRS : virus respiratoire syncytial ;

HSV1 : virus Herpès type 1 ; VZV : Varicelle Zoster Virus ; HHV6 : human Herpès Virus 6

<sup>1</sup> : suspectée et ayant justifié un traitement empirique ; <sup>a</sup> : Candida Glabrata, Aspergillus Fumigatus, Pneumocystis Jiroveci ; <sup>b</sup> : Aspergillus terreus, Scedosporium Apiospermium

### III.6. Episodes infectieux bactériens

Le recours à l'antibiothérapie est la règle, tous les patients sauf un ayant reçu des antibiotiques durant leur hospitalisation pour greffe. En moyenne, on compte près de 4 infections bactériennes présumées par patient. 37,4% de ces épisodes sont documentés

microbiologiquement. Les épisodes d'aplasie fébrile - 45 sur 46 patients - représentent 45% du total des épisodes infectieux, et sont documentés dans seulement 26,8%. Il n'y a pas de différence significative entre les porteurs et les non porteurs. Si l'on s'intéresse au cas particuliers des patients acquérant une souche BLSE, on constate un nombre significativement supérieur d'épisodes infectieux moyen par enfant, 9,7 contre 3,2 chez les patients n'acquérant pas de BLSE. Cette différence reste significative si l'on s'intéresse uniquement aux épisodes documentés. (Tableau XI ci-dessous). Le taux d'infections invasives pour 100 jours d'hospitalisation est de 1,22, et le taux de bactériémies pour 100 jours d'hospitalisation est de 1,10.

**Tableau XI**  
**Infections bactériennes**

Groupe	porteurs à l'entrée n = 20	non porteurs à l'entrée n = 26	non porteurs à l'entrée			
			non acquisition n = 21	acquisition n = 5		
<b>Episode infectieux</b>						
nombre total épisodes infectieux (moyenne)	66 (3,3)	116 (4,5)	NS	67 (3,2)	49 (9,8)	<i>p=0,021</i>
(minimum - maximum)	(1 - 9)	(0 - 16)		(0-9)	(6 - 16)	
Episodes infectieux documentés (nombre de patients)	29 (13)	39 (18)	NS	11 (13)	28 (5)	<i>p=0,047</i>
Infection documentées /100 jours d'hospitalisation	1,29	1,18		0,80	1,86	
Episodes infectieux en aplasie (nombre de patients)	36 (20)	46 (25)		38(20)	8 (5)	
Episodes documentés en aplasie (nombre de patients)	10 (6)	12 (10)		10(8)	2 (2)	
Infection à germe BLSE total (nombre de patients)	4 (4)	6(3)		0	6 (3)	
Infection à germe BLSE en aplasie (nombre de patients)	1	0		0	0	
<b>Consommation d'antibiotiques</b>						
Nombre de patients ayant reçu des antibiotiques	20 (100%)	25 (96,2%)		14 (93,3%)	5 (100%)	
Nombre de jours d'antibiothérapie total	1070	1753		1178	575	
Moyenne / patient	53,5	67,4	NS	56	115	<i>p=0,055</i>
% du temps d'hospitalisation	47,4%	42,4%		44,8%	38,2%	
Nombre de jours de carbapénèmes	543	434		316	118	
Moyenne / patient	27,2	16,7	NS	15	23,6	NS
% du temps d'hospitalisation	24%	10,5%		12%	7,8%	
Recours aux carbapénèmes <sup>1</sup> (nombre de patients)	35 (14)	28 (15)	NS	15 (10)	13 (5)	<i>p=0,26</i>
Recours aux carbapénèmes en aplasie (nombre de patients)	22 (10)	11 (9)	NS	9 (7)	2 (2)	NS

<sup>1</sup> : nombre d'épisodes infectieux avec utilisation de carbapénèmes

### III.6.1. Consommation d'antibiotiques

La durée moyenne d'antibiothérapie est de 53,5 jours chez les porteurs de bactérie BLSE, 67,4 chez les non porteurs. 70% des patients porteurs à l'entrée reçoivent des carbapénèmes, contre 57,7% des non porteurs à l'entrée. Cette consommation importante chez les non porteurs n'est pas expliquée par l'acquisition pour 5 patients de souches BLSE, puisque, regardés séparément, 47,6% des 21 patients n'acquérant pas de BLSE reçoivent des carbapénèmes. Les raisons principales motivant leur utilisation sont les aplasies fébriles prolongées, les dégradations cliniques, souvent respiratoires, non documentées. Parmi les non porteurs à l'entrée, ceux qui acquièrent une BLSE reçoivent en moyenne près de deux fois plus d'antibiotiques (résultat à la limite de la significativité).

### III.6.2. Documentation microbiologique

Les espèces bactériennes documentées sont variées. On retrouve une prédominance de staphylocoque à coagulase négative, lié au nombre important d'infection de cathéter central qu'engendre l'hospitalisation prolongée. Les bacilles Gram négatifs, représentent 32% des documentations au total, et 15% des épisodes documentés en aplasie. La répartition des espèces retrouvées est donnée tableau XII (*ci-dessous*).

**Tableau XII**

**Documentation microbiologique**

	porteurs à l'entrée n = 20		non porteurs à l'entrée n = 26	
	total	en aplasie <sup>1</sup>	total	en aplasie <sup>1</sup>
<b>Nombre de germe</b>	<b>31</b>	<b>10</b>	<b>57</b>	<b>10</b>
<b>Cocci gram positif</b>	<b>64,5%</b>		<b>64,9%</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i> méti-S			1	
<i>Staphylococcus aureus</i> méti-R	1			
Staphylocoque coagulase négative	12	3	28	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0		1	1
Streptocoques oraux	2	1	4	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	0		1	
<i>Enterococcus faecium</i>	5	4	2	1
<b>Bacille gram négatif</b>	<b>35,5%</b>		<b>29,8%</b>	
<i>Escherichia coli</i>	1	1	4	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	1	8	
<i>Enterobacter cloacae</i>	2		1	
<i>Pseudomonas aeruginosas</i>	5		2	
<i>Haemophilus influenzae</i>			1	
<i>Acinetobacter lwoffii</i>			1	
<b>Autres</b>			<b>5,3%</b>	
<i>Clostridium difficile</i>			2	
<i>Brevibacterium sp.</i>			1	
<b>Type de prélèvement</b>				
Hémoculture	26	12	44	10
ECBU	2	1	2	
Cutané	1		0	
Prélèvement ORL	1		0	
Point de ponction de cathéter	1		3	
Liquide péritonéal	0		1	
LBA	1		1	
ECBC	1		1	
LCR	0		0	
Coproculture	0		2	
<b>Bactériémie / 100 jours d'hospitalisation</b>	1,15		1,06	

ECBU : examen cytot bactériologique des urines ; LBA : lavage broncho-alvéolaire

ECBC : examen cytot bactériologique des crachats ; LCR : liquide céphalo-rachidien

<sup>1</sup> : infection documentée en période de neutropénie < 500/mm<sup>3</sup>



### III.7. Infections documentées à entérobactérie BLSE

Dix infections à entérobactéries BLSE sont documentées chez 7 patients (1 patient ayant présenté 4 infections à entérobactérie BLSE). Ceci représente 11,4% des infections documentées. 28% des enfants porteurs d'entérobactérie BLSE durant leur hospitalisation s'infectent avec leur germe de portage. Parmi les 7 patients s'étant infectés à un germe BLSE, 3 n'étaient pas porteurs à l'entrée en greffe mais l'on acquit en cours d'hospitalisation. Les caractéristiques de ces 10 infections sont résumés tableau XIII (*ci-dessous*).

**Tableau XIII**

#### Infections à entérobactérie BLSE

Patient	Statut à l'entrée	Espèce	Jour de greffe	Aplasia	type d'infection	documentation	évolution	
1	1	Non porteur	<i>K.pneumoniae</i>	258	Non	Infection cathéter	Hémoculture	Favorable
2			<i>K.pneumoniae</i>	340	Non	Infection cathéter	Hémoculture	Favorable
3			<i>K.pneumoniae</i>	357	Non	Infection cathéter	Hémoculture	Favorable
4			<i>K.pneumoniae</i>	373	Non	Infection cathéter	Hémoculture	Passage réanimation
5	2	Porteur	<i>K.pneumoniae</i>	75	Non	Néphrite / bactériémie	Hémoculture	Favorable
6	3	Porteur	<i>K.pneumoniae</i>	1	Oui	Ulcère périnéal / bactériémie	Hémoculture & cutané	Favorable <sup>1</sup>
7	4	Porteur	<i>E.Cloacae</i>	-51	Non	Choc septique / cathéter	Hémoculture	Favorable
8	5	Porteur	<i>K.pneumoniae</i>	46	Non	Pneumopathie / Bactériémie	Hémoculture	Passage réanimation
9	6	Non porteur	<i>E.cloacae</i>	327	Non	Infection cathéter	Point ponction KT	Favorable
10	7	Non porteur	<i>K.pneumoniae</i>	32	Non	Bactériémie isolé	Hémoculture	Favorable

*1 : transfusion de concentrés de granuleux d'aphérèse*

**Tableau XIV**
**Comparaison des patients infectés à BLSE et porteurs non infectés**

porteurs BLSE n = 25	patients infectés n = 7	porteurs non infectés n = 18	
âge moyen entrée (mois)	6,53	63,12	$p = 0,0012$ [25,68 - 87,50]
Percentiles [25 <sup>e</sup> - 50 <sup>e</sup> - 75 <sup>e</sup> ]	[3,26 - 6,08 - 6,33]	[9,08 - 47,58 - 91,47]	
<1 an à l'entrée n (%)	6 (85,7%)	5 (27,7%)	$p = 0,021$ $OR = 13,7$ [1,22 - 766,6]
DICS	3 (42,9%)	3 (16,7%)	$p = 0,30$
Donneurs géno-identique	2 (28,5%)	8 (44%)	
Donneurs phéno-identique	2 (28,5%)	6(33,3%)	
Donneurs haplo-identique	3 (42,9%)	4 (44%)	
Greffes T-déplétées	3 (42,9%)	3 (16,7%)	$p = 0,30$
MVO	3 (42,9%)	5 (27,8%)	NS
GVH	3 (42,9%)	9 (50%)	NS
GVH digestive	3 (42,9%)	3 (16,7%)	$p = 0,30$
Infections virales	6 (85,7%)	11 (61%)	NS
infections Entérobactérie non BLSE (n patients)	2(1)	3(3)	
Moyenne décontamination digestive (jours)	23	17	NS
porteurs à l'entrée (n)	4	11	NS
souches tobra R à l'entrée	75%	54,5%	NS
durée moyenne d'aplasie (jours)	26,43	26,72	
recours aux carbapénèmes avant greffe	2 (28,5%)	3 (16,7%)	NS
infections précoces avant greffe	3 (42,9%)	7 (38,8%)	NS
mortalité	57%	16,7%	$p = 0,066$
durée moyenne d'hospitalisation (jours)	212,4	126,3	$p = 0,21$
nombre de jours de carbapénèmes / patients	30,6	23,7	NS

Ces 7 patients ont été comparés aux patients porteurs mais non infectés (Tableau XIV, *ci-dessus*). La mortalité est supérieure chez les patients infectés, 57% versus 16,66%, résultat au seuil de la significativité. De même la durée d'hospitalisation est plus longue, de manière non significative. On note une légère prédominance – non significative - de DICS : 42,9% chez les patients infectés, contre 16,7% chez les porteurs non infectés. Un seul des 7 patients infectés avait une pathologie intestinale préexistant à la greffe. En étudiant les facteurs ayant pu favoriser le passage du portage à l'infection, on ne constate pas de différence concernant les complications post-greffe (GVH, infections virales). Le nombre d'infections précoces qui aurait pu - par l'initiation d'une antibiothérapie - favoriser la sélection de souches BLSE, est similaire entre les groupes. De même pour la durée d'aplasie et de décontamination digestive. Les souches des patients s'étant infectés sont légèrement plus résistantes à la tobramycine, sans significativité. Dans le groupe des patients infectés on retrouve paradoxalement une nette

prédominance de greffes T-déplétées, et donc de non utilisation d'immunosuppresseurs en post-greffe.

On constate une franche différence concernant l'âge des patients infectés, significativement beaucoup plus jeunes que les porteurs non infectés. Il s'agit en effet essentiellement de nourrissons, les patients de moins de 1 an porteurs d'entérobactérie BLSE ont 13,7 fois plus de chance de s'infecter avec leur germe de portage que les patients de plus de 1 an.

Cette statistique se confirme si l'on s'intéresse à l'ensemble des infections à entérobactéries, BLSE et non BLSE (tableau XV, *ci-dessous*).

<b>Tableau XV</b>			
<b>Infections à entérobactéries (BLSE &amp; non BLSE)</b>			
	<b>Population totale n = 46</b>		
	infectés n = 13	non infectés n = 33	
âge moyen entrée (mois)	16,71	56,05	$p = 0,008 [10,9 - 67,78]$
percentiles [25° - 50° - 75°]	[4,27 - 5,56 - 6,38]	[17,20 - 41,01 - 88,69]	
<1 an à l'entrée n (%)	10 (76,9%)	7 (21,2%)	$p = 0,0014$ $OR = 11,53 [2,21 - 83,49]$
mortalité n (%)	4 (30,7%)	8 (24,24%)	NS

31 patients ont eu au moins une infection documentée au cours de leur hospitalisation. La moyenne d'âge à l'entrée de ces patients est de 37,8 mois (3 ans et 2 mois), globalement comparable à celle de l'ensemble de la population à l'entrée. Si l'on sépare les patients s'infectant à entérobactérie des patients s'infectant à d'autres germes, on constate de nouveau une nette différence dans l'âge des patients. (Tableau XVI *ci-dessous*) Les infections à entérobactérie touchent donc préférentiellement les patients les plus jeunes, essentiellement les nourrissons de moins de 1 an.

**Tableau XVI**  
**Infections à entérobactéries ou autres germes**

	n = 31		
	infectés n = 13	autres germes n = 18	
âge moyen entrée (mois)	16,71	53,11	$p = 0,045 [0,82 - 71,97]$
percentile [25e - 50e - 75e]	[4,27 - 5,56 - 6,38]	[6,87 - 28,43 - 59,50]	
<1 an à l'entrée n (%)	10 (76,9%)	2 (11,1%)	$p = 0,011$ $OR = 7,98 [1,34 - 65,53]$
mortalité n (%)	4 (30,7%)	6 (33,3%)	NS

Les 2 autres caractéristiques prédominantes chez les patients infectés – T-déplétion et DICS – peuvent ainsi s'expliquer par l'âge : en effet les patients ayant reçu une greffe T-déplétée sont significativement plus jeune que les autres (9,7 mois contre 59,1 mois  $p = 0,003$ ), de même pour les DICS (3,5 mois contre 61 mois  $p = 0,0006$ ).

### III.8. Patients ayant un antécédent de portage

5 des 20 patients porteurs à l'entrée ont un antécédent de portage, non retrouvé lors du dépistage à l'entrée en hospitalisation. Ces patients évoluent sensiblement différemment des porteurs « actifs » à l'entrée, comme le montre le tableau XVII (*ci-dessous*).

**Tableau XVII**  
**Patients ayant un antécédent de portage**

porteurs à l'entrée (n = 20)	Antécédent de portage	Porteurs à l'entrée	
	n = 5	n = 20	
Age moyen à l'entrée (mois)	87	48,7	$p = 0,24$
<1 an à l'entrée n (%)	0	6 (30%)	$p = 0,28$
mortalité	0%	33,3%	$p = 0,26$
durée moyenne d'hospitalisation (jours)	77,4	124,6	$p = 0,078$
Nombre de jours d'antibiothérapie / patients	24,4	63,2	$p = 0,025$ $[5,62 - 72]$
nombre de jours de carbapénèmes / patients	3	35,2	$p = 0,02$ $[5,2 - 55,4]$
Episodes infectieux / patient	1,8	3,8	$P = 0,046$ $[0,04 - 3,96]$
Episodes documentés / patient	0,6	1,7	$p = 0,16$
Infection à E.BLSE	0	4	NS
MVO	2 (20%)	4 (26,7%)	NS
GVH	1 (20%)	7 (46,7%)	NS
Infections virales	1 (20%)	11 (73%)	$p = 0,10$

L'évolution de ces 5 patients est significativement plus favorable, en termes de durée d'hospitalisation, de nombre d'épisode infectieux, de consommation d'antibiotiques dont les carbapénèmes. Aucun de ces patients n'est décédé, contre 30% des patients porteurs actifs à l'entrée. A noter que ces 5 patients sont parmi les plus âgés, avec une moyenne d'âge à l'entrée de 87 mois, allant de 3 ans et 10 mois pour le plus jeune, 12 ans ½ pour le plus âgé.

## **IV. Discussion**

L'émergence d'entérobactéries BLSE impose une réflexion dans tous les domaines médicaux. En pédiatrie, de nombreuses études commencent à s'intéresser à cette problématique (36). On retrouve dans la littérature des études générales étudiant les infections à BLSE dans des populations pédiatriques(38,49), des études rapportant des épidémies dans des populations plus spécifiques - en réanimation(36), lors d'infections urinaires(22), au cours de bactériémies (50). Une littérature existe aussi sur le portage chronique d'entérobactérie BLSE chez l'enfant (34). Cependant, il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude s'intéressant spécifiquement à la problématique des entérobactéries BLSE en allogreffe de moelle pédiatrique. Des études sur la greffe de moelle et plus généralement les situations de neutropénie fébrile existent, mais concernent exclusivement des patients adultes. *Arnan et al.* ont étudié les facteurs de risques de colonisation à *E.coli* BLSE et ses conséquences, chez des patients adultes présentant une neutropénie fébrile au cours du traitement de leucémies aiguës ou d'allogreffe de moelle (51). Concernant spécifiquement la greffe de moelle, au-delà de nombreux cas rapportés d'infections sévères à entérobactérie BLSE en post-greffe, il existe peu d'études portant sur les entérobactéries BLSE (52).

### **IV.1. Intérêts et limites de l'étude**

L'étude que nous avons menée est originale car elle étudie une population pédiatrique à forte prévalence de portage de germes BLSE - 43,5% de portage à l'entrée - et à très fort risque infectieux. Il s'agit de plus d'une étude de cohorte, permettant d'avoir une vision complète et comparative de cette population. L'analyse rétrospective, la durée limitée d'étude et la petite taille de la population sont cependant autant d'entraves à la réalisation d'une analyse statistique solide et à l'établissement de lien de causalité. La grande spécificité de la population étudiée rend difficile toute extrapolation à d'autres types de patients. Néanmoins,

l'incidence très élevée d'infections bactériennes dans cette population peut permettre d'en faire un modèle intéressant dans l'étude du portage et de l'infection à BLSE chez l'enfant.

## **IV.2. Interprétation et discussion des résultats**

### **IV.2.1 Portage d'entérobactérie BLSE**

Le taux de portage d'entérobactérie BLSE à l'entrée en greffe, 43,5%, est extrêmement élevé. En comparaison, *Vidal-Navarro et al*, retrouvait 15,8% de portage digestif chez des patients français, ambulatoires(53). Chez des patients adultes traités pour un cancer et neutropéniques fébriles, *Arnan et al*. retrouvent 29% de portage fécal d'*E.coli* BLSE(51). Une autre série, étudiant 53 enfants à l'admission aux urgences en Chine, pays de forte endémie, retrouve 37,5% de portage digestif (34). Les principaux facteurs de risques connus d'acquisition de portage - à savoir : antibiothérapie préalable, durée d'hospitalisation prolongée - pourraient rendre compte de cette prévalence élevée.

La prédominance de *Klebsiella pneumoniae* est contraire aux chiffres rapportés en 2010 par le CCLIN Paris-Nord sur la même aire géographique : 61,3% d'*E.coli* pour 15,3% de *Klebsiella pneumoniae*(54).

Le taux de multi-résistance aux antibiotiques – notamment aux aminosides et aux fluoroquinolones – est comparable dans notre série aux données du CCLIN Paris-Nord 2010. Dans sa thèse sur les Entérobactéries BLSE en pédiatrie, *E. Chavane* retrouvaient un taux de multi-résistance plus élevé chez les patients ayant une pathologie sous-jacente que chez les patients communautaires dans le cadre d'infection nosocomiales(38), ce qui correspond bien à notre population. La sensibilité partiellement conservée aux aminosides - dont la tobramycine - d'*E.coli* constatée dans notre série est également retrouvée dans la littérature(51,54).

Trois patients porteurs à l'entrée ont acquis une nouvelle souche productrice de BLSE d'une autre espèce durant la greffe. Cependant, il ne s'agit probablement pas de « réelles » acquisitions. Ce mécanisme de résistance étant de type plasmidique, échangeable entre espèces, un patient porteur d'une souche BLSE d'une espèce peut ainsi devenir porteur d'une souche BLSE d'une autre espèce. Par ailleurs, chez les 5 patients arrivés non porteurs et ayant

acquis un germe BLSE, on retrouve les facteurs de risque décrit d'acquisition, à savoir : durée d'hospitalisation prolongée, antibiothérapie itératives (51).

Trois des 5 patients ayant un portage ancien à l'entrée ont un dépistage positif datant de plus de 300 jours. Pour ces patients, savoir s'ils doivent toujours être considérés comme porteurs au moment de la greffe est difficile. En effet, la durée de portage digestif de ces souches BLSE n'est pas claire. *Kola et al.* ont montré sur une série de 147 adultes porteurs que seuls 6,8% n'étaient plus porteurs à 3 ans (55). Etudiant 58 adultes dépistés à l'occasion d'une diarrhée du voyageur, *Tham et al.* retrouvent 24% de portage persistant 5 à 8 mois après le dépistage, et 10% à 3 ans (56). Dans notre série, les patients ayant un antécédent de portage ont une évolution significativement meilleure que les porteurs à l'entrée, et semble beaucoup moins s'infecter. On ne retrouve notamment aucune infection à entérobactérie BLSE. Ils sont également notablement plus âgés que les porteurs à l'entrée.

Un élément important à prendre en compte est la limite de la technique de dépistage utilisée. L'écouvillonnage rectal, expose au risque de faux négatif en cas de mauvaise réalisation de la technique. De plus, la sensibilité du test est liée à l'inoculum bactérien. Un porteur dont l'inoculum est faible aura un test négatif, qui deviendra positif au décours d'une antibiothérapie qui aura sélectionné le germe résistant. Nous ne savons pas actuellement si un inoculum important se traduit par une pathogénicité accrue, et si la réalisation systématique de coprocultures dites « quantitatives », permettant d'évaluer cet inoculum, pourrait avoir un intérêt en pratique clinique.

#### IV.2.2. Décontamination digestive sélective

La décontamination digestive sélective (DDS) a été décrite en 1980, initialement en prévention des infections nosocomiales chez des adultes neutropéniques atteints de leucémies (57). Partant du concept que la source principale de souches pathogènes chez ces patients est endogène, cette méthode vise à éliminer du tractus digestifs les entérobactéries, *Pseudomonas sp*, les cocci gram positif et les champignons pathogènes, tout en maintenant une flore anaérobie intacte – d'où le terme de sélectif – dans un but de prévention de la colonisation ultérieure. Classiquement le régime de décontamination comporte :

- ❖ Une antibiothérapie orale comportant un aminoside, de la polymyxine ou de la colimycine, un antifongique, un anti-cocci gram positif, typiquement de la vancomycine.
- ❖ Une antibiothérapie parentérale de quelques jours type céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération.
- ❖ Une désinfection oro-pharyngée.

Il existe de nombreux protocoles différents, parfois sans antibiothérapie parentérale, sans antifongique ou avec différentes molécules.

La DDS a été largement utilisée et étudiée dans 2 domaines : en soins intensifs et hématologique lourde, principalement en greffe de moelle osseuse. Un débat existe toujours autour de leur utilisation. Dans les services de soins intensifs adultes, la DDS a fait la preuve de son efficacité en termes de réduction du nombre d'infection, notamment pulmonaire (pneumopathies d'inhalations et pneumopathies acquises sous ventilation mécanique), et même en terme de réduction de la mortalité dans certaines méta-analyses (58). Les détracteurs avancent un risque d'émergence de la résistance bactérienne liée à cette procédure. Les études en ce sens sont partagées, certaines décrivant une émergence de germe résistants (59), quand d'autres se veulent plus rassurantes (60). Les études en réanimation pédiatrique existantes non pas permis d'établir clairement la même efficacité chez l'enfant (61–65). Très largement utilisée en greffe de moelle, la DDS a prouvé son efficacité en termes de réduction du nombre d'infections, mais pas en termes de mortalité(66,67). *Mitsui et al.* ont comparés l'efficacité d'une décontamination digestive sélective et d'une décontamination digestive dite totale (comprenant de la vancomycine, mais pas d'anti-anaérobie), sur 235 adultes greffés de moelle. Une infection bactérienne était retrouvée chez 15% des patients ayant reçu une décontamination sélective - essentiellement des cocci gram positif - contre 4% des patients ayant reçu une décontamination totale(68). *Vossen et al.* ont rapporté en 1990 une série de 65 enfants greffés de moelle pour des leucémies, chez qui ils ont comparé l'efficacité d'une décontamination digestive sélective ou totale(69). Ils concluent à une supériorité de la décontamination digestive totale en termes d'infection invasive et de prévention de la GVH. Il n'existe cependant pas de bonne étude comparant décontamination digestive versus témoin, en termes d'infection et de mortalité.



Le débat sur l'utilisation et l'efficacité de la DDS a ressurgi récemment, depuis l'émergence des entérobactéries BLSE. En effet, certains auteurs proposent, au-delà du contexte de la réanimation ou de l'hématologie, la DDS pour éradiquer le portage d'entérobactérie BLSE. *Buehlmann et al.* ont proposé une décontamination digestive par paronomycine associée à une décontamination orale par chlorhexidine. Sur les 100 patients adultes de leur série, 76 n'ont plus de portage retrouvé à 12 mois (70). *Abecasis et al.* ont testé l'efficacité d'une décontamination digestive associant colimycine et tobramycine chez 39 enfants porteurs actifs ou anciens admis en réanimation(71). 23 avait une souche résistante à la tobramycine. Une efficacité a été notée chez 54% des patients, dont toutes les souches sensibles à la tobramycine. La durée de suivi était cependant limitée au séjour en réanimation. Plus récemment, *Oostdijk et al.* ont utilisé en réanimation adulte une décontamination digestive chez 2 959 patients(72). Parmi eux, 507 (17%) étaient porteurs d'entérobactérie au niveau digestif dont 77 souches d'entérobactérie BLSE. L'efficacité microbiologique a été constatée chez 73% des patients porteurs d'entérobactérie BLSE contre 80% chez les patients porteurs d'entérobactérie non BLSE. Dans toutes ces études, l'efficacité n'est jugée qu'en terme microbiologique, pas en terme de prévention d'infection à entérobactérie BLSE.

Dans notre étude, la totalité des enfants a reçu durant la greffe une décontamination digestive par colimycine et tobramycine, généralement poursuivie durant toute l'aplasie et interrompue seulement en cas d'initiation d'une antibiothérapie large spectre. On note une disparition de 11 des 17 souches dépistées avant la greffe chez les porteurs actifs, soit 64,7%. On note une efficacité chez 100% des souches sensibles à la tobramycine, contre 30% pour les souches résistantes. L'efficacité est particulièrement marquée sur *E.coli*, germe le plus sensible à la tobramycine, ce qui confirme les données rapportées par *Abecasis et al.* Il pourrait être discuté de ne décontaminer que les porteurs de germe sensible, ou d'adapter la composition de la décontamination digestive en cas de dépistage de germe résistant. Concernant l'efficacité clinique, parmi les 7 patients infectés à BLSE, un s'est infecté durant la période d'aplasie, donc en cours de décontamination digestive. Les autres se sont infectés avant (1 patient) ou à distance de la décontamination digestive (5 patients). Parmi ces 5 patients, 3 ont acquis leur portage après la greffe, les 2 autres – porteurs à l'entrée - ont négativé leur portage durant la décontamination pour le repositiver par la suite, avant la date de l'infection. Si la décontamination digestive a un effet préventif sur l'infection, celui-ci n'est sans doute que transitoire. Ces résultats sont à mettre en balance avec la durée limitée de suivi qui ne permet pas de conclure à une efficacité durable. L'intérêt d'une attitude de décontamination digestive

systematique reste donc en suspens, d'autant plus que d'autres auteurs ont décrit une acquisition accrue de résistance bactérienne après décontamination digestive(59).

#### IV.2.3. Infections et consommation d'antibiotiques

Le nombre total d'épisodes infectieux et d'infections invasives documentées observés dans notre étude est important. On note en moyenne 4 épisodes infectieux par patient durant la greffe, ainsi qu'un taux de bactériémie moyen de 1,10 par 100 jours d'hospitalisation. En comparaison, *Castagnola et al*, retrouvaient un taux allant de 0,11 à 0,43 bactériémies par 100 jours d'hospitalisation, chez des enfants recevant une auto ou allogreffe de moelle. Cette série comportait une majorité d'autogreffes, 114, contre 55 allogreffes (73). Il n'est pas indiqué la proportion de déficits immunitaires parmi les patients greffés. Notre série est composée exclusivement d'allogreffes de moelle à haut risque infectieux, ce qui peut expliquer cette incidence comparativement plus élevée. En ce sens, *Sarashina et al*, dans une étude portant sur 277 enfants greffés de moelle (74), retrouvaient comme facteur de risque indépendant de bactériémie la greffe pour pathologie non maligne, notamment l'aplasie médullaire et le syndrome de Wiskott-Aldrich.

L'écologie bactérienne observée est comparable aux données de la littérature, avec une prédominance de staphylocoque coagulase négative, des entérobactéries et de *Pseudomonas sp*(75). De même, la très grande majorité des épisodes infectieux documentés s'accompagnent de bactériémie.

Le portage d'entérobactérie BLSE ne semble pas avoir de conséquence sur le nombre d'épisodes infectieux et la consommation d'antibiotiques. La consommation de carbapénèmes notamment, est comparable entre les enfants porteurs et non porteurs, et cela même si on exclut les patients ayant acquis un germe BLSE. Ce résultat est contradictoire avec la politique menée de restriction de l'utilisation des carbapénèmes et les protocoles de services. Plusieurs explications peuvent être avancées. La médecine pédiatrique n'a souvent pas le niveau de preuve dont dispose la médecine adulte. Certaines pratiques couramment utilisées chez l'adulte : limitation de l'utilisation et de la durée des antibiotiques, « fenêtre antibiotiques » en l'absence de documentation, sont peu appliquées en pédiatrie faute d'un niveau de preuve suffisant. La tolérance vis-à-vis de l'enfant fébrile est limitée, chez les parents, les soignants, mais aussi les médecins. Cette « phobie de la fièvre » a été très bien

documentée, essentiellement chez les parents, mais aussi chez les pédiatres (76–79). La fièvre et l'inconfort de l'enfant inquiètent parfois plus que l'existence de troubles hémodynamiques. La formation des médecins en matière de prescription raisonnée d'antibiotiques n'est également pas toujours optimale. Pour finir, la grande fragilité des patients, la crainte d'une infection fatale, prennent souvent rapidement le pas sur les réflexions écologiques.

#### IV.2.4. Acquisitions de souches BLSE

19% des patients arrivant naïfs de portage acquièrent un portage durant la greffe. Même si peu de résultats sont significatifs, ces patients apparaissent comme les plus sévères. Il est difficile d'établir une relation de causalité. L'acquisition étant tardive durant l'hospitalisation, il s'agit probablement d'un marqueur de la gravité des malades, qui sont ceux le plus longuement hospitalisé et recevant le plus d'antibiotiques, plus que d'un facteur de risque indépendant de mauvaise évolution.

#### IV.2.5. Infections à entérobactérie BLSE

L'infection à entérobactérie BLSE concerne 15,2% des patients, et 28% des porteurs. 43% des patients s'étant infecté à entérobactérie BLSE n'étaient pas porteurs à l'entrée. Un dépistage positif à l'entrée n'est donc absolument pas prédictif d'infection à germe BLSE au cours de l'hospitalisation. Les patients infectés semblent avoir une mortalité plus élevée que les porteurs non infectés. Dans une étude menée chez des adultes suivis pour des cancers et infectés à *E.coli* BLSE, *Gudiol et al.* ne retrouvaient pas de surmortalité, hormis chez les patients profondément neutropéniques (80). Il est nécessaire d'étudier les facteurs favorisant le passage du portage à l'invasivité. Dans notre série, l'élément majeur différenciant les porteurs non infectés des porteurs infectés est l'âge. En effet les infections à entérobactéries, BLSE ou non, sont statistiquement associées au très jeune âge, essentiellement les moins de 1 an. 58,8% des patients de moins de 1 an s'infectent à entérobactérie, contre 10,3% des plus de 1 an. Le portage est lui indépendant de l'âge, mais les patients de moins de 1 an s'infectant plus à entérobactérie, il s'infecte plus à entérobactérie BLSE. Cette donnée n'est pas classiquement décrite dans la littérature. Au-delà du port de couches chez les nourrissons qui pourrait favoriser l'auto-infection à entérobactérie, il est difficile d'apporter une explication précise à ces chiffres. Un dépistage positif de portage d'entérobactérie BLSE a donc plus

d'importance chez un patient de moins de 1 an que chez un plus grand. Si ce résultat est confirmé par d'autres études, cette donnée pourrait être intégrée dans la réflexion sur l'utilisation des carbapénèmes en cas de portage à l'entrée en greffe.

#### IV.2.6. Mortalité et durée d'hospitalisation

On ne constate pas de surmortalité ou d'augmentation de la durée d'hospitalisation chez les patients porteurs à l'entrée. Ce résultat est conforme à ceux de *Arnan et al*, qui ne retrouvaient pas dans leur population de conséquence clinique d'un portage d'*E.coli* BLSE(51). Cependant, nous pouvons confirmer qu'une durée d'hospitalisation prolongée est associée à l'acquisition de germe BLSE. L'infection à entérobactérie BLSE semble être un facteur de surmortalité, sans réelle significativité.

## Conclusion

L'incidence du portage d'entérobactérie BLSE en greffe de moelle pédiatrique est importante, et traduit l'évolution de la résistance bactérienne ainsi que l'utilisation large des antibiotiques depuis plus de 60 ans. Il est urgent de comprendre cette pandémie, et d'étudier ses conséquences dans des spécialités comme les soins intensifs d'immuno-hématologie où la morbidité infectieuse et la consommation d'antibiotiques sont majeures. Au-delà des mesures d'hygiène et d'isolement indispensables, une parfaite maîtrise de l'antibiothérapie, de ses indications et de ses risques est plus que jamais nécessaire. En effet les perspectives à venir en l'absence d'action correctrice, diffusion des carbapénèmases, émergence de *Pseudomonas sp.* multi voire toti-résistant, risquent de conduire à des situations d'impasse thérapeutique.

Le portage d'un germe BLSE à l'entrée d'une hospitalisation pour allogreffe de moelle ne semble pas avoir de conséquence en termes de mortalité, d'épisodes infectieux, de consommation d'antibiotiques, de durée d'hospitalisation chez les enfants présentant un déficit immunitaire primitif ou une atteinte médullaire primitive. La consommation de carbapénèmes s'avère aussi élevée chez les patients porteurs et non porteurs, fait marquant, qui doit induire une réflexion sur leur utilisation dans cette situation.

L'acquisition d'un portage d'entérobactérie BLSE au cours de la procédure d'allogreffe témoigne d'une durée d'hospitalisation prolongée par les complications post-greffe, et de nombreuses antibiothérapies. Près d'un tiers des patients porteurs s'infecte à entérobactérie BLSE, et semble avoir un plus mauvais pronostic. Ce sont les patients les plus jeunes, essentiellement les moins de 1 an, qui s'infectent majoritairement à entérobactérie BLSE. Cette donnée pourrait-être utilisée pour limiter l'utilisation des carbapénèmes chez les patients porteurs si elle venait à être confirmée.

Les observations faites sur l'efficacité partielle de la décontamination digestive méritent d'être approfondies, afin d'établir sa réelle efficacité microbiologique, et surtout si elle apporte un bénéfice clinique ainsi qu'écologique en terme de transmissions de germes et d'émergence de la résistance. D'autres études sont nécessaires afin de définir au mieux la prise en charge du portage et des infections à entérobactérie BLSE chez les enfants greffés de moelle.

# Bibliographie

1. Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. Rev. Infect. Dis. 1988 Aug;10(4):677–8.
2. Palumbi SR. Humans as the world's greatest evolutionary force. Science. 2001 Sep 7;293(5536):1786–90.
3. WATANABE T. Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria. Bacteriol Rev. 1963 Mar;27:87–115.
4. ANDERSON ES, DATTA N. RESISTANCE TO PENICILLINS AND ITS TRANSFER IN ENTEROBACTERIACEAE. Lancet. 1965 Feb 20;1(7382):407–9.
5. Datta N, Kontomichalou P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae. Nature. 1965 Oct 16;208(5007):239–41.
6. Lederberg J. Plasmid (1952-1997). Plasmid. 1998;39(1):1–9.
7. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci. 1980 May 16;289(1036):321–31.
8. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of  $\beta$ -Lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Mar;54(3):969–76.
9. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, ceftazidime, ceftiofur, cefepime and ceftazidime-avibactam in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. Infection. 2012 Dec;40(6):915–21.
10. Brun-Buisson C, Legrand P, Philippon A, Montravers F, Ansquer M, Duval J. Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. Lancet. 1987 Aug 8;2(8554):302–6.
11. Zhao W-H, Hu Z-Q. Epidemiology and genetics of CTX-M extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in Gram-negative bacteria. Critical reviews in microbiology [Internet]. 2012 Jun 15 [cited 2012 Sep 16]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22697133>

12. Giske CG, Sundsfjord AS, Kahlmeter G, Woodford N, Nordmann P, Paterson DL, et al. Redefining extended-spectrum beta-lactamases: balancing science and clinical need. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009 Jan;63(1):1–4.
13. Lyon JA. Imipenem/cilastatin: the first carbapenem antibiotic. *Drug Intell Clin Pharm.* 1985 Dec;19(12):895–9.
14. Lee CC, Lui G, Ip M, Ling TKW, Lee N. Frequent detection of plasmid-mediated quinolone resistance (qnr) genes in multidrug-resistant Enterobacteriaceae blood isolates, Hong Kong. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology* [Internet]. 2012 Jun 29 [cited 2012 Sep 16]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22744730>
15. Schultsz C, Geerlings S. Plasmid-mediated resistance in Enterobacteriaceae: changing landscape and implications for therapy. *Drugs.* 2012 Jan 1;72(1):1–16.
16. Buré A, Legrand P, Arlet G, Jarlier V, Paul G, Philippon A. Dissemination in five French hospitals of *Klebsiella pneumoniae* serotype K25 harbouring a new transferable enzymatic resistance to third generation cephalosporins and aztreonam. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1988 Dec;7(6):780–2.
17. Medeiros AA. Nosocomial outbreaks of multiresistant bacteria: extended-spectrum beta-lactamases have arrived in North America. *Ann. Intern. Med.* 1993 Sep 1;119(5):428–30.
18. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann. Intern. Med.* 1993 Sep 1;119(5):353–8.
19. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Euro Surveill.* [Internet]. 2008 Nov 20 [cited 2012 Aug 5];13(47). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021958>
20. Cantón R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr. Opin. Microbiol.* 2006 Oct;9(5):466–75.

21. Reuland EA, Overdeest ITMA, Al Naiemi N, Kalpoe JS, Rijnsburger MC, Raadsen SA, et al. High prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae carriage in Dutch community patients with gastrointestinal complaints. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* [Internet]. 2012 Jun 11 [cited 2012 Sep 16]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22757622>
22. Kizilca O, Siraneci R, Yilmaz A, Hatipoglu N, Ozturk E, Kiyak A, et al. Risk Factors for Community-Acquired Urinary Tract Infection with ESBL-Producing Bacteria in Children. *Pediatr Int* [Internet]. 2012 Aug 13 [cited 2012 Sep 16]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22882781>
23. Horton RA, Randall LP, Snary EL, Cockrem H, Lotz S, Wearing H, et al. Fecal carriage and shedding density of CTX-M extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in cattle, chickens, and pigs: implications for environmental contamination and food production. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011 Jun;77(11):3715–9.
24. Meyer E, Gastmeier P, Kola A, Schwab F. Pet animals and foreign travel are risk factors for colonisation with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Infection* [Internet]. 2012 Sep 13 [cited 2012 Sep 16]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22971936>
25. Girlich D, Poirel L, Nordmann P. Diversity of clavulanic acid-inhibited extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in *Aeromonas* spp. from the Seine River, Paris, France. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011 Mar;55(3):1256–61.
26. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerging Infect. Dis.* 2011 Oct;17(10):1791–8.
27. Carlet J, Jarlier V, Harbarth S, Voss A, Goossens H, Pittet D. Ready for a world without antibiotics? The Pensières Antibiotic Resistance Call to Action. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2012;1(1):11.
28. Barbier F, Wolff M. [Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: towards a therapeutic dead end?]. *Med Sci (Paris).* 2010 Nov;26(11):960–8.



29. Carlet J, Mainardi J-L. Antibacterial agents: back to the future? Can we live with only colistin, co-trimoxazole and fosfomycin? *Clin. Microbiol. Infect.* 2012 Jan;18(1):1–3.
30. Carlet J, Rambaud C, Pulcini C. WAAR (World Alliance against Antibiotic Resistance): Safeguarding antibiotics. *Med Mal Infect* [Internet]. 2012 Sep 4 [cited 2012 Sep 19]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22959239>
31. Ministère de la Santé. Plan National Alerte sur les Antibiotiques 2011 - 2016. 2011.
32. Mishra RP, Oviedo-Orta E, Prachi P, Rappuoli R, Bagnoli F. Vaccines and antibiotic resistance. *Curr. Opin. Microbiol.* [Internet]. 2012 Sep 11 [cited 2012 Sep 19]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22981392>
33. Roux D, Pier GB, Skurnik D. Magic bullets for the 21st century: the reemergence of immunotherapy for multi- and pan-resistant microbes. *J. Antimicrob. Chemother.* [Internet]. 2012 Aug 16 [cited 2012 Sep 19]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22899807>
34. Lo W-U, Ho P-L, Chow K-H, Lai EL, Yeung F, Chiu SS. Fecal carriage of CTXM type extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms by children and their household contacts. *J. Infect.* 2010 Apr;60(4):286–92.
35. Macrae MB, Shannon KP, Rayner DM, Kaiser AM, Hoffman PN, French GL. A simultaneous outbreak on a neonatal unit of two strains of multiply antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* controllable only by ward closure. *J. Hosp. Infect.* 2001 Nov;49(3):183–92.
36. Rebuck JA, Olsen KM, Fey PD, Lagnas AN, Rupp ME. Characterization of an outbreak due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric intensive care unit transplant population. *Clin. Infect. Dis.* 2000 Dec;31(6):1368–72.
37. Chandramohan L, Revell PA. Prevalence and molecular characterization of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing Enterobacteriaceae in a pediatric patient population. *Antimicrobial agents and chemotherapy* [Internet]. 2012 Jun 25 [cited 2012 Aug 5]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22733062>

38. Chavane de Dalmassy Prioux E. Infections invasives à bactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu chez l'enfant Etude rétrospective dans un Centre Hospitalier Universitaire parisien.
39. BRUTON OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952 Jun;9(6):722–8.
40. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2011;2:54.
41. The French national registry of primary immunodeficiency diseases. *Clin. Immunol*. 2010 May;135(2):264–72.
42. Al-Herz W, Moussa MAA. Survival and predictors of death among primary immunodeficient patients: a registry-based study. *J. Clin. Immunol*. 2012 Jun;32(3):467–73.
43. THOMAS ED, LOCHTE HL Jr, LU WC, FERREBEE JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N. Engl. J. Med*. 1957 Sep 12;257(11):491–6.
44. MATHE G, HARTMANN L, LOVERDO A, BERNARD J. [Attempt at protection against radiogold-induced mortality by injection of isologous or homologous bone marrow cells]. *Rev Fr Etud Clin Biol*. 1958 Dec;3(10):1086–7.
45. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet*. 1968 Dec 28;2(7583):1366–9.
46. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet*. 1968 Dec 28;2(7583):1364–6.
47. Appelbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N. Engl. J. Med*. 2007 Oct 11;357(15):1472–5.
48. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with

- Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):e56–e93.
49. Demir S, Soysal A, Bakir M, Kaufmann ME, Yagci A. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in paediatric wards: a nested case-control study. *J Paediatr Child Health*. 2008 Oct;44(10):548–53.
  50. Kim Y-K, Pai H, Lee H-J, Park S-E, Choi E-H, Kim J, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2002 May;46(5):1481–91.
  51. Arnan M, Gudiol C, Calatayud L, Liñares J, Dominguez MÁ, Batlle M, et al. Risk factors for, and clinical relevance of, faecal extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) carriage in neutropenic patients with haematological malignancies. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2011 Mar;30(3):355–60.
  52. Abbassi MS, Torres C, Achour W, Vinué L, Sáenz Y, Costa D, et al. Genetic characterisation of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains isolated from stem cell transplant patients in Tunisia. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2008 Oct;32(4):308–14.
  53. Vidal-Navarro L, Pfeiffer C, Bouziges N, Sotto A, Lavigne J-P. Faecal carriage of multidrug-resistant Gram-negative bacilli during a non-outbreak situation in a French university hospital. *J. Antimicrob. Chemother*. 2010 Nov;65(11):2455–8.
  54. CCLIN Paris Nord. SURVEILLANCE DES BACTERIES MULTIRESISTANTES A PARTIR DU LABORATOIRE DANS LES HOPITAUX DE L'INTER-REGION PARIS-NORD (hors Assistance Publique-Hôpitaux de Paris). 2010.
  55. Kola A, Holst M, Chaberny IF, Ziesing S, Suerbaum S, Gastmeier P. Surveillance of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and routine use of contact isolation: experience from a three-year period. *J. Hosp. Infect*. 2007 May;66(1):46–51.
  56. Tham J, Walder M, Melander E, Odenholt I. Duration of colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with travellers' diarrhoea. *Scand. J. Infect. Dis*. 2012 Aug;44(8):573–7.

57. Sleijfer DT, Mulder NH, de Vries-Hospers HG, Fidler V, Nieweg HO, van der Waaij D, et al. Infection prevention in granulocytopenic patients by selective decontamination of the digestive tract. *Eur J Cancer*. 1980 Jun;16(6):859–69.
58. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Telaro E. Antibiotic prophylaxis in intensive care units: meta-analyses versus clinical practice. *Intensive Care Med*. 2000;26 Suppl 1:S38–44.
59. Al Naiemi N, Heddema ER, Bart A, de Jonge E, Vandenbroucke-Grauls CM, Savelkoul PHM, et al. Emergence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria during selective decontamination of the digestive tract on an intensive care unit. *J. Antimicrob. Chemother*. 2006 Oct;58(4):853–6.
60. Bonten MJM, Grundmann H. Selective digestive decontamination and antibiotic resistance: a balancing act. *Crit. Care Med*. 2003 Aug;31(8):2239–40.
61. Zobel G, Kuttig M, Grubbauer HM, Semmelrock HJ, Thiel W. Reduction of colonization and infection rate during pediatric intensive care by selective decontamination of the digestive tract. *Crit. Care Med*. 1991 Oct;19(10):1242–6.
62. Barret JP, Jeschke MG, Herndon DN. Selective decontamination of the digestive tract in severely burned pediatric patients. *Burns*. 2001 Aug;27(5):439–45.
63. Ruza F, Alvarado F, Herruzo R, Delgado MA, García S, Dorao P, et al. Prevention of nosocomial infection in a pediatric intensive care unit (PICU) through the use of selective digestive decontamination. *Eur. J. Epidemiol*. 1998 Oct;14(7):719–27.
64. Smith SD, Jackson RJ, Hannakan CJ, Wadowsky RM, Tzakis AG, Rowe MI. Selective decontamination in pediatric liver transplants. A randomized prospective study. *Transplantation*. 1993 Jun;55(6):1306–9.
65. Leclerc F, Noizet O. [Does selective digestive decontamination prevent nosocomial infections?]. *Arch Pediatr*. 2004 Feb;11(2):175–9.
66. Guiot HF, van Furth R. Selective decontamination in bone marrow transplant recipients. *Epidemiol. Infect*. 1992 Dec;109(3):349–60.

67. Rhodes LE, van Saene HK, White S, Fairclough S, Ball LM, Martin J. Microbial carriage, sepsis, infection and acute GVHD in the first 25 BMT at the Royal Liverpool Children's Hospital. *Bone Marrow Transplant.* 1993 Apr;11(4):261–9.
68. Mitsui H, Karasuno T, Santo T, Fukushima K, Matsunaga H, Nakamura H, et al. Analysis of sepsis in allogeneic bone marrow transplant recipients: a single-center study. *J. Infect. Chemother.* 2003 Sep;9(3):238–42.
69. Vossen JM, Heidt PJ, van den Berg H, Gerritsen EJ, Hermans J, Dooren LJ. Prevention of infection and graft-versus-host disease by suppression of intestinal microflora in children treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1990 Jan;9(1):14–23.
70. Buehlmann M, Bruderer T, Frei R, Widmer AF. Effectiveness of a new decolonisation regimen for eradication of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J. Hosp. Infect.* 2011 Feb;77(2):113–7.
71. Abecasis F, Sarginson RE, Kerr S, Taylor N, van Saene HKF. Is selective digestive decontamination useful in controlling aerobic gram-negative bacilli producing extended spectrum beta-lactamases? *Microb. Drug Resist.* 2011 Mar;17(1):17–23.
72. Oostdijk EAN, de Smet AMGA, Kesecioglu J, Bonten MJM. Decontamination of cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae during selective digestive tract decontamination in intensive care units. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012 Sep;67(9):2250–3.
73. Castagnola E, Faraci M, Moroni C, Bandettini R, Caruso S, Bagnasco F, et al. Bacteremias in children receiving hemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Jun;41 Suppl 2:S104–106.
74. Sarashina T, Yoshida M, Iguchi A, Okubo H, Toriumi N, Suzuki D, et al. Risk Factor Analysis of Bloodstream Infection in Pediatric Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* [Internet]. 2012 Sep 19 [cited 2012 Sep 22]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995926>

75. Poutsiaka DD, Price LL, Ucuzian A, Chan GW, Miller KB, Snyderman DR. Blood stream infection after hematopoietic stem cell transplantation is associated with increased mortality. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Jul;40(1):63–70.
76. Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics*. 2001 Jun;107(6):1241–6.
77. Karwowska A, Nijssen-Jordan C, Johnson D, Davies HD. Parental and health care provider understanding of childhood fever: a Canadian perspective. *CJEM*. 2002 Nov;4(6):394–400.
78. Purssell E. Fever phobia revisited. *Arch. Dis. Child*. 2004 Jan;89(1):89–90.
79. Enarson MC, Ali S, Vandermeer B, Wright RB, Klassen TP, Spiers JA. Beliefs and Expectations of Canadian Parents Who Bring Febrile Children for Medical Care. *Pediatrics* [Internet]. 2012 Sep 10 [cited 2012 Sep 23]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22966028>
80. Gudiol C, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Lora-Tamayo J, Cisnal M, Duarte R, et al. Bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome. *J. Antimicrob. Chemother*. 2010 Feb;65(2):333–41.



« Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu et déficits immunitaires primitifs de l'enfant : impact pronostique et thérapeutique en greffe de moelle osseuse »

#### RESUME

**Introduction :** Les déficits immunitaires primitifs représentent un ensemble de pathologies pour lesquelles la greffe de moelle osseuse est parfois la seule thérapeutique curative. Ces patients présentent un risque infectieux majeur. La pandémie d'entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (E.BLSE) complexifie leur prise en charge. Une meilleure compréhension de son impact clinique est nécessaire pour la prise en charge de ces patients.

**Matériels et Méthodes :** Nous avons mené une étude de cohorte, rétrospective, monocentrique incluant 46 enfants greffés de moelle pour un déficit immunitaire primitif ou une aplasie médullaire primitive. Les porteurs d'E.BLSE à l'entrée sont comparés aux non porteurs. Le critère de jugement principal est la mortalité. Les critères de jugement secondaires sont la durée d'hospitalisation, les épisodes infectieux, la consommation d'antibiotiques.

**Résultats :** 43,5% des patients sont porteurs à l'entrée. On ne constate pas de différence entre les porteurs et les non porteurs sur les critères étudiés. Une majorité des patients reçoivent des carbapénèmes, dans les deux groupes. L'acquisition d'un portage d'E.BLSE survient chez les patients les plus graves. Les patients s'infectant à E.BLSE semblent avoir un plus mauvais pronostic et sont significativement plus jeunes. La décontamination digestive a un effet microbiologique partiel.

**Conclusions :** Nous ne retrouvons pas d'impact du portage d'E.BLSE. L'infection à E.BLSE est retrouvée chez les patients les plus jeunes, et semble de mauvais pronostic. Une réflexion doit être menée sur l'utilisation des carbapénèmes. L'efficacité de la décontamination digestive mérite d'être précisée.

“Extended spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriae and child primary immune deficiencies, outcome and therapeutic implication during bone marrow transplantation”

#### RESUME

**Introduction:** Primary immunodeficiencies are a group of diseases in which bone marrow transplantation is sometimes the only curative therapy. These patients present a major risk of infection. The pandemic of Enterobacteriaceae producing  $\beta$ -lactamases (E.ESBLs) complicates their care. A better understanding of its clinical impact is necessary to improve the outcome of these patients.

**Materials and Methods:** We conducted a retrospective, monocentric, cohort study, including 46 children bone marrow transplanted for primary immunodeficiency or primitive bone marrow failure. Carriers of E. ESBLs at the entrance are compared with noncarriers. The primary endpoint is mortality. The secondary endpoints were duration of hospitalization, infectious episodes, and antibiotic consumption.

**Results:** 43.5% of patients are carriers at the entrance. No difference between carriers and non carriers are found according to the criteria studied. A majority of patients receive carbapenems in both groups. The acquisition of a carriage of E. ESBLs occurs in the most severe patients. Infected patients with E.BLSE seem to have a worse outcome and are significantly younger. Digestive decontamination has a partial microbiological effect.

**Conclusions:** We find no impact of E. ESBLs carriage at the entrance. E.BLSE infection is found in younger patients and seems have poor outcome. A study should be conducted on the use of carbapenems. The efficacy of digestive decontamination should be clarified.

**Mots-clés :** allogreffe de moelle, entérobactérie productrices de  $\beta$ -lactamase à spectre étendu, carbapénémase, déficits immunitaire primitifs, pédiatrie

**Key Words :** Bone marrow transplantation, Extended Spectrum beta-lactamase producing enterobacteriaceae, carbapenemase, primary immunodeficiencies, pediatric

#### ECOLE DOCTORALE :

Faculté de Médecine Paris Descartes – Université Paris Descartes  
15 rue de l'école de médecine 75006 Paris



