



Identification des facteurs de risque de bactériémie à entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu chez les patients colonisés à ces mêmes bactéries

Matthieu Bendavid Ouyoussef

► To cite this version:

Matthieu Bendavid Ouyoussef. Identification des facteurs de risque de bactériémie à entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu chez les patients colonisés à ces mêmes bactéries. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01635579

HAL Id: dumas-01635579

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01635579>

Submitted on 15 Nov 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.

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 2016

N° 123

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Identification des facteurs de risque de bactériémie
à entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre
étendu chez les patients colonisés à ces mêmes bactéries

Présentée et soutenue publiquement
le 21 octobre 2016

Par

Matthieu BENDAVID OUYOUSSEF

Né le 10 juillet 1986 à Argenteuil (95)

Dirigée par Mme Le Docteur Mathie Lorrot, MCU-PH

Jury :

Mme Le Professeur Bénédicte Neven, PU-PH Président

M. Le Docteur Philippe Bidet, MCU-PH

M. Le Docteur Grégoire Benoist, PH



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

Table des matières

Remerciements	2
Introduction	4
Matériels et méthodes	9
Population et facteurs de risque.....	9
Dépistage et confirmation du portage à entérobactérie productrice de β -lactamase à spectre étendu	10
Diagnostic clinique et microbiologique des bactériémies à entérobactérie productrice de β -lactamase à spectre étendu.....	10
Analyse statistique	11
Résultats	12
Analyse univariée	14
Analyse multivariée.....	18
Caractéristiques cliniques des cas.....	18
Discussion	19
Conclusion.....	22
Bibliographie	23
Figure 1 – Diagramme des flux.....	27
Figure 2 – Antécédents chez les cas et les témoins.....	28
Tableau I – Caractéristiques des patients.....	29
Tableau II – Analyse univariée – Partie 1.....	30
Tableau II – Analyse univariée – Partie 2.....	31
Tableau III – Analyse multivariée	32
Annexe 1 : liste des variables recueillies	33

Remerciements

Au Madame le Dr. Lorrot Mathie, pour m'avoir fait l'honneur de son encadrement en tant que directrice de thèse et surtout pour avoir accepté de continuer à m'accompagner dans ce travail malgré mes erreurs. Merci aussi de m'avoir permis de travailler avec une équipe formidable et de vivre l'un de mes meilleurs stages d'internat. Merci d'avoir continuellement transmis votre savoir au cours de ces 6 mois et d'être dans le top 3 des médecins à avoir avec soi en astreinte de week-end. Je n'ai aucun doute sur le fait que toutes ces bonnes choses seront transmises à l'hôpital Trousseau. Bon courage pour la transition.

Au Madame le Pr. Neven Bénédicte, pour m'avoir fait l'honneur d'être ma présidente de Jury tout en sachant que vous devrez aussi me supporter dans les deux années à venir. J'ai hâte de reprendre mon activité dans ce merveilleux service qui est le vôtre et ainsi de pouvoir continuer à apprendre et partager auprès des patients, des familles et de l'équipe. Je ne doute pas que la tâche sera ardue, mais je suis prêt.

Au Monsieur le Dr. Bidet Phillipe, qui me fait l'honneur d'être membre de mon jury mais qui surtout m'a accompagné au cours de mon stage d'infectiologie. Vous et votre équipe représentez une famille formidable et j'ai pris énormément de plaisir à travailler avec vous mais aussi à partager plus que du travail dans le service de microbiologie de l'hôpital Robert Debré. Je promets d'essayer de vous appeler Phillipe mais je ne garantis rien.

A Monsieur le Dr. Benoist Grégoire, pour avoir été un CCA exceptionnel (mon 1^{er}, on ne pouvait pas mieux commencer), m'avoir permis d'accomplir un rêve en me permettant d'être conférencier de préparation à l'ECN et pour tout ton soutien apporté au cours de mon internat. Merci de m'avoir transmis la fibre de l'enseignement. Malgré toutes les épreuves, ta femme et toi formés désormais une magnifique famille. Un modèle.

A Madame le Dr. Caseris Marion, pour ton encadrement lors de la création de l'Equipe Opérationnelle d'Infectiologie, pour m'avoir supporté quasi en binôme pendant 6 mois, pour avoir accepté de continuer à m'encadrer pour ce travail et pour la relecture ainsi que tes critiques très constructives.

A Madame le Dr. Aupiais Camille, pour ton aide dans l'analyse statistiques et pour tous tes conseils.

A Monsieur le Pr. Faye Albert, vous qui avez aussi accepter de me continuer à me soutenir malgré mes défaillances. J'ai eu l'honneur de travailler dans votre service et d'avoir vécu une expérience exceptionnelle. On ne chôlait pas mais tout ce travail se déroulait dans une ambiance saine et formidable, et vous y êtes pour beaucoup.

A Céline, pour être à mes côtés en permanence, pour ta relecture de ce travail, pour avoir partagé avec moi cette magnifique expérience new-yorkaise et pour continuellement me supporter dans toutes mes activités même si celles-ci m'éloignent parfois de toi. J'adore t'écouter râler.

A ma mère pour son soutien tout au long de mes études.

A mon père pour m'avoir transmis son amour de la médecine.

A mon frère, ma sœur et ma famille qui m'ont toujours accompagné et ce malgré quelques errements.

A Alexiane, qui me poursuit depuis le lycée et qui ne m'a jamais laissé tomber.

Introduction

Chez l'Homme, le microbiote intestinal est composé de 10^{13} à 10^{14} bactéries. Les entérobactéries représentent une faible portion de ce microbiote intestinal (10^8 à 10^9 unité formant colonies par gramme de selle). La connaissance de la composition du microbiote intestinal et les effets néfastes des antibiotiques sur celui-ci sont de mieux en mieux connus notamment grâce à l'amélioration des techniques de séquençage ADN (1,2).

Un des bénéfices du microbiote est l'effet barrière responsable de la résistance à la colonisation par des bactéries exogènes. Cet effet barrière est surtout lié au fait que la flore intestinale endogène ne laisse que peu de niches (comprenant nutriments et sites de fixation) pour les bactéries exogènes. On parle alors de « résistome » intestinal. Celui-ci se divise en un « résistome résident » du microbiote intestinal (par exemple gène de la β -lactamase de *Bacteroides* sp.) et en un « résistome variable » comprenant les gènes exogènes présents dans les bactéries transitoires ou acquis par transfert horizontal (3). L'enrichissement de ce « résistome variable » est dû à l'ingestion de bactéries via la nourriture ou au péril fécal. Même en l'absence de colonisation du microbiote par ces bactéries exogènes grâce à l'effet barrière, leurs gènes de résistance peuvent être transférés de façon horizontale aux bactéries résidentes. Les antibiotiques ont alors un double effet négatif sur la flore intestinale : perte de la diversité bactérienne et expansion de bactéries résistantes dans les niches laissées vides par les bactéries détruites. En conséquence, un traitement antibiotique accroît la densité et l'abondance relative des bactéries résistantes au sein du microbiote intestinal créant une dysbiose au sein du microbiote intestinal.

Les antibiotiques ont été utilisés de façon extensive dès les années 1950 et de façon concomitante on a pu observer l'augmentation des bactéries résistantes (4). Il n'y a d'ailleurs pas moins de bactéries depuis l'introduction des antibiotiques mais il y a de plus en plus de résistance bactérienne. Entre 1950 et 1980, la découverte permanente de nouveaux antibiotiques plus efficaces a permis à la médecine d'avoir un ascendant constant sur la résistance bactérienne. Néanmoins, cette résistance bactérienne n'a jamais été ralentie et a profité des mouvements de population pour s'étendre de façon mondiale (5). Depuis, la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques a considérablement diminué (6). L'efficacité des β -

lactamines, la famille d'antibiotiques la plus utilisée au monde, est désormais contestée par l'émergence des « *bad bugs* » (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter Baumannii*) (7) qui produisent des β -lactamases à spectre étendu (BLSE). Au début des années 2000, de telles bactéries ne se rencontraient que dans le cadre d'une structure de soins. Désormais, la résistance aux β -lactamines est un problème de santé global touchant à la fois les milieux hospitalier et communautaire.

Depuis la première description de la production d'une β -lactamase à spectre étendu dans un isolat de *Klebsiella pneumoniae* en 1983 (8), de nombreuses études ont pointé la prévalence croissante des entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu (EPBLSE), résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération. L'activité d'inhibition des céphalosporines est conférée par des β -lactamases de classe A (CTX-M, TEM, SHV...) ou de classe C (AmpC). De plus, la plupart des EPBLSE sont résistantes à d'autres thérapeutiques antimicrobiennes. Par exemple, le plasmide comportant CTX-M est souvent porteur d'autres gènes de résistance pouvant conférer à la bactérie une résistance combinée aux fluoroquinolones, aux aminosides ou au triméthoprim-sulfaméthoxazole (9,10). Ces bactéries multi-résistantes sont connues pour coloniser différents sites, en particulier les tractus digestif et urinaire, ainsi que pour être responsables de diverses infections (bactériémie, pneumopathie, infection intra-abdominale, infection urinaire).

Le rapport annuel de l'*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net) pour l'année 2014, conduit dans 29 pays européens, a inclut 19 724 isolats de *Klebsiella pneumoniae* et 84 016 isolats d'*Escherichia coli*. Au total, 28% de tous les isolats de *Klebsiella pneumoniae* étaient résistants aux C3G et 85 à 100% d'entre eux étaient producteurs de BLSE. Concernant les isolats d'*Escherichia coli*, le taux de résistance aux C3G était de 12% avec 71.1% à 100% de ces souches produisant une BLSE. Une augmentation significative de la résistance aux C3G a été observée pour 11 des 28 pays analysés pour *Klebsiella pneumoniae* et pour 12 des 29 pays analysés pour *Escherichia coli* (11) dont la France. En détaillant plus précisément les résultats français, on observe un accroissement de la résistance aux C3G entre 2011 et 2014, passant de 25.3% en 2011 à 29.6% en 2014 pour les souches de *Klebsiella pneumoniae* et de 8.2 à 9.9% pour les souches d'*Escherichia coli*.

Bien que les premières souches d'EPBLSE ont émergé dans le cadre d'un milieu hospitalier, plusieurs études récentes ont aussi montré leur émergence dans le milieu communautaire. Une étude française (12) a analysé les prélèvements fécaux de nourrissons âgés de 6 à 24 mois suivis dans un cadre communautaire entre Octobre 2010 et Juin 2015. Sur 1886 enfants prélevés, 144 (7.6%) étaient porteurs d'une souche d'*Escherichia coli* productrice de BLSE. L'étude pédiatrique française sur la prévalence du portage fécal en ville d'*Escherichia coli* producteur de BLSE, réalisée par les pédiatres du groupe ACTIV (Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de Marne) (13) entre octobre 2010 et mars 2011, retrouvait la présence d'une colonisation par *Escherichia coli* producteur de BLSE chez 4,3% des nourrissons de 6 à 24 mois. Une autre étude réalisée chez des enfants consultant pour une diarrhée aux urgences des hôpitaux du sud de la France retrouvait un taux de portage fécal d'EPBLSE de 5,2% (14). D'autres études européennes ont montré des résultats similaires avec un portage fécal allant de 2.9% en Suède (15) jusqu'à 24% en Espagne (16).

Concernant les facteurs de risque d'acquisition d'EPBLSE chez les nourrissons, l'étude de Birgy et al (12) montre que les principaux facteurs de risque d'acquisition d'une souche d'*Escherichia coli* productrice de BLSE sont une garde au domicile (OR = 1.8, IC 95% 1.1-2.9, $p=0.013$), une utilisation d'antibiotique dans les 7 jours à 3 mois précédents (OR = 1.5, IC 95% 1.0-2.1, $p=0.036$) et un voyage récent (OR = 1.7, IC 95% 1.1-2.6, $p=0.016$). L'étude du groupe ACTIV a quant à elle montré que la prescription d'une C3G orale dans les 3 mois précédents augmente le risque de portage (OR = 3.52, IC 95% 1.06-11.66, $p=0.04$)(13).

Les EPBLSE représentent une cause de plus en plus fréquente de bactériémie chez l'enfant et sont source d'une morbi-mortalité importante (17). Une étude israélienne de 2006 a montré, sur un faible effectif, que les porteurs d'EPBLSE étaient à plus haut risque de bactériémies comparativement aux patients non porteurs (4 (15.4%) vs. 1 (0.5%), OR = 38.9, $p < 0.01$) (18). Quant à la probabilité de survenue d'épisode infectieux dû à une EPBLSE chez les patients connus porteurs, elle a été évaluée entre 10 et 27% dans le cadre d'un suivi prospectif de patients d'une unité de soins intensifs (19). Une augmentation de la mortalité liée aux bactériémies à EPBLSE par ailleurs été attribuée au retard d'administration d'une antibiothérapie efficace (20,21) notamment chez des patients à haut risque (neutropénie, transplantation, hospitalisation en soins intensifs). Enfin, les données disponibles suggèrent

que dans le cas de ces patient, la présence d'une EPBLSE impacte négativement le pronostic des infections (traitement initial inadapté et mortalité plus importante)(22).

Compte tenu de ces éléments, les cliniciens peuvent alors être tentés de modifier une antibiothérapie probabiliste chez les patients colonisés et présentant des signes d'infection. Ceci a pour conséquence une prescription non contrôlée, et parfois non justifiée, de carbapénèmes expliquant l'émergence d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) qui posent de sérieux problèmes puisque l'arsenal thérapeutique est faible. De plus le gène codant pour la carbapénémase, enzyme majoritairement responsable de la résistance aux carbapénèmes, se situe dans un plasmide potentiellement transférable à d'autres bactéries. Dans le but de réduire l'émergence de la résistance aux carbapénèmes, une stratification basée sur les antécédents du patient, le foyer infectieux suspecté, l'utilisation préalable d'antibiotiques et les résultats microbiologiques récents peut être utilisée afin de guider l'antibiothérapie probabiliste. Le *Dutch Working Party* recommande spécifiquement l'utilisation de carbapénème ou de la combinaison β -lactamine et aminoside chez des patients adultes présentant un sepsis d'origine inconnue, connu comme étant colonisés à EPBLSE et ayant reçu des céphalosporines ou des fluoroquinolones dans les 30 jours précédents le sepsis (23). De plus, certaines études ont proposé des solutions alternatives afin de traiter les infections à EPC, telles que les fluoroquinolones, certains inhibiteurs de β -lactamases ou la céphamycine.

En France, les EPC restent rares en comparaison avec d'autres pays. Le premier épisode impliquant des EPC a été signalé à l'Institut de Veille Sanitaire en 2004. En date du 4 Septembre 2015, 2 026 épisodes de ce type ont été signalés par les établissements de santé et/ou le Centre National de Référence Résistance aux antibiotiques ou d'autres laboratoires experts. Le nombre d'épisodes impliquant des EPC a connu une augmentation très nette entre 2009 et 2013 (24). Le pronostic d'une bactériémie à EPC traitée initialement par carbapénèmes ou par une solution alternative varie d'une étude à l'autre (9,25,26). Cependant aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces études car la plupart d'entre elles n'incluent qu'un faible nombre de patients et manquent de puissance statistique. Afin d'améliorer la prescription empirique de carbapénèmes, les praticiens doivent pouvoir compter sur des facteurs prédictifs fiables d'infection à EPBLSE chez les patients connus

porteurs. Néanmoins de tels facteurs nécessitent une validation dans le cadre d'une large cohorte prospective.

Même si les facteurs de risque de portage et de bactériémie à EPBLSE dans un cadre hospitalier ont largement été rapportés (17,22,27), les données manquent concernant les facteurs de risque d'infection invasive chez les patients antérieurement connus comme colonisés à EPBLSE. Une seule étude cas-témoins française (28) réalisée de 2007 à 2010 a analysé les dossiers médicaux de 118 patients : 40 patients (26 adultes, 14 enfants) avec colonisation et infection et 78 patients (51 adultes, 27 enfants) avec colonisation seule. En analyse multivariée, les principaux facteurs de risque d'infection chez des patients colonisés sont : l'utilisation de β -lactamines et d'inhibiteur de β -lactamase dans les 6 mois précédents (OR = 3.2, IC95% 1.073-9.864, p=0.037) et la présence de cathétérisme urinaire (OR = 5.2, IC95% 1.984-13.569, p=0.0008).

L'objectif principal de ce travail est d'identifier les facteurs de risque de bactériémie à EPBLSE dans une population pédiatrique suivie à l'hôpital Robert Debré (Paris) colonisés par ces mêmes bactéries.

Matériels et méthodes

Une étude cas-témoins a été réalisée à partir de la lecture des dossiers médicaux et paramédicaux d'enfants ayant été hospitalisés à l'hôpital Robert Debré (Paris, France) entre Janvier 2004 et Décembre 2014.

Population et facteurs de risque

Tous les cas d'écouvillonnage rectal positif à EPBLSE entre Janvier 2004 et Décembre 2014 présents dans la base de données de l'hôpital Robert Debré ont été repris. Tous les patients inclus dans cette étude étaient colonisés à EPBLSE au niveau digestif.

Les cas étaient définis comme tout enfant (âge < 18 ans) hospitalisé entre Janvier 2004 et Décembre 2014 dans les services de l'hôpital Robert Debré (Paris, France), colonisé à EPBLSE et ayant développé une bactériémie à EPBLSE dans les 6 mois suivant la colonisation. Si un patient avait présenté plusieurs bactériémies successives à EPBLSE, un seul épisode de bactériémie était inclut dans l'analyse statistique.

Les témoins étaient définis comme tout enfant (âge < 18 ans) hospitalisé entre Janvier 2004 et Décembre 2014 dans les services de l'hôpital Robert Debré (Paris, France), colonisés à EPBLSE mais n'ayant pas développé de bactériémie à ces mêmes bactéries dans les 6 mois suivant la colonisation et étant du même sexe et du même âge (+/- 6 mois) que les cas. Pour chaque cas, 2 témoins étaient sélectionnés.

Les données recueillies comprenaient les caractéristiques démographiques (date de naissance, âge au moment de l'étude, sexe), les antécédents, l'exposition aux antibiotiques (dans les 6 mois précédents l'infection ou suivant la colonisation), l'hospitalisation récente (dans les 3 mois précédents l'infection ou suivant la colonisation), la présence de matériel étranger au moment de l'infection ou suivant la colonisation ainsi qu'une chirurgie (dans les 3 mois précédents l'infection ou suivant la colonisation). L'exposition aux antibiotiques a été analysée séparément pour chaque classe d'antibiotique.

Les caractéristiques cliniques des bactériémies à EPBLSE comprenaient la description d'une infection multifocale (sang et un autre foyer infectieux), la sévérité d'une infection (définie par la nécessité d'une hospitalisation en soins intensifs, de 2 remplissages vasculaires ou de l'utilisation d'amines vasopressives), l'antibiothérapie initiale et si celle-ci était active sur l'entérobactérie retrouvée à postériori, la durée totale d'antibiothérapie et la mortalité à 30 et 90 jours.

Le détail précis des données recueillies peut être consulté en Annexe 1.

Dépistage et confirmation du portage à entérobactérie productrice de β -lactamase à spectre étendu

Les écouvillonnages rectaux ont été déposés sur des plaques de gélose et cultivés à 37° (Bio-Rad, Marnes-La-Coquette, France). Les isolats ont été identifiés grâce au système API 20E (bioMérieux, Marcy L'Etoile, France). La susceptibilité *in vitro* aux antibiotiques a été effectuée selon la méthode de diffusion sur disques en accord avec les recommandations de l'*EUCAST* (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

Diagnostic clinique et microbiologique des bactériémies à entérobactérie productrice de β -lactamase à spectre étendu

Un épisode de bactériémie à EPBLSE était défini comme la présence d'au moins un signe clinique (fièvre (température > 38°), frissons ou signes de sepsis) et d'au moins une hémoculture (périphérique ou centrale) positive à EPBLSE. L'antibiothérapie initiale était considérée comme adaptée si une carbapénème et/ou un aminoside était prescrit initialement.

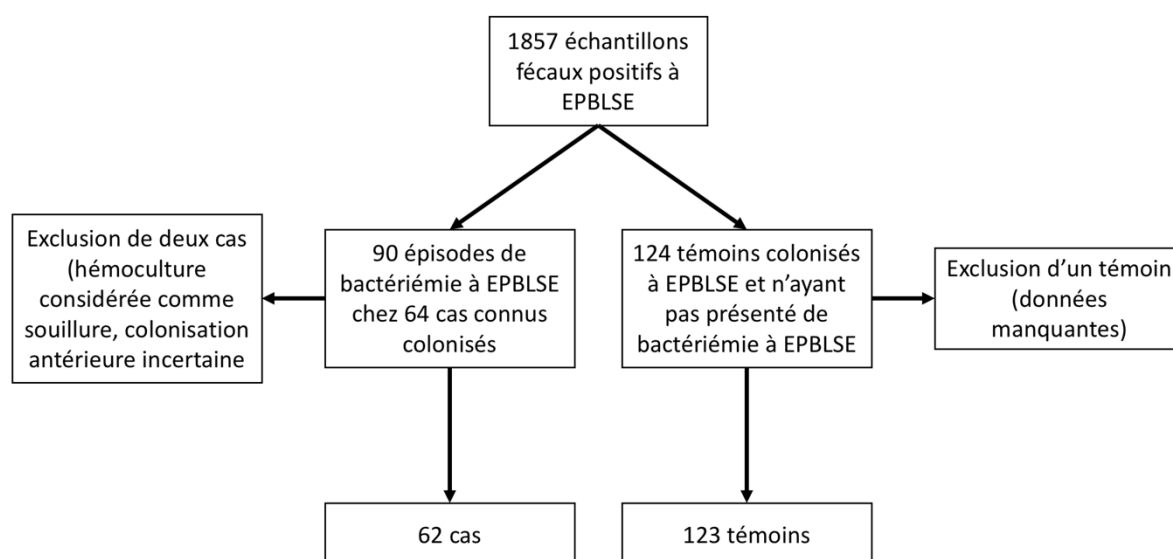
Analyse statistique

L'appariement des cas et des témoins a été réalisée grâce au logiciel Statistical Analysis Software (SAS) University Edition (SAS Institute Inc., Cary, USA). Afin d'évaluer les facteurs de risques associés aux bactériémies à EPBLSE, les variables catégorielles ont été comparées en utilisant soit le test du χ^2 soit le test exact de Fischer. Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance à 95% (IC95%) ont été calculés sur le site internet Open Epi Info, (www.openepi.com). L'analyse multivariée a été réalisée via un modèle de régression logistique conditionnelle (SAS University Edition, SAS Institute Inc., Cary, USA) en incluant les variables suggérées par l'analyse univariée ($p < 0.1$). Tous les tests étaient bilatéraux et $p < 0.05$ était considéré comme statistiquement significatif. Les antibiotiques ont été analysés par classe afin de mieux comprendre le rôle de l'antibiothérapie dans la survenue d'une bactériémie à EPBLSE.

Résultats

1857 échantillons fécaux positifs à EPBLSE ont été recensés entre Janvier 2004 et Décembre 2014. Quatre-vingt-dix épisodes de bactériémies à EPBLSE sont survenus chez 64 patients connus colonisés à EPBLSE. Deux cas ont été exclus de l'analyse finale : l'un parce que l'équipe en charge du patient a considéré l'hémoculture positive comme une contamination et l'autre car l'information sur une colonisation antérieure était incertaine. A partir des échantillons fécaux positifs à EPBLSE prélevés chez des patients n'ayant pas présenté de bactériémie, 124 témoins ont été sélectionnés. Un témoin n'a pu être inclus dans l'analyse finale à cause d'un manque d'informations cliniques (Figure 1). Les caractéristiques démographiques des patients sont résumées dans le Tableau I. L'âge médian de la population au moment de l'étude était de 3.05 ans. 40% de la population d'étude étaient de sexe féminin. Il n'a pas été retrouvé de différence entre les deux groupes en ce qui concernait un antécédent d'immunodépression, un antécédent de pathologie chronique ou maligne. Parmi les pathologies chroniques les plus fréquentes, on retrouvait une pathologie maligne (25%, leucémie aiguë, lymphome), une immunodépression (27%, traitement immunosuppresseur, transplantation d'organe ou de moelle osseuse, aplasie médullaire), une pathologie digestive chronique (21%, malformation digestive, complications post-opératoires), une pathologie rénale chronique (17%, malformation rénale, syndrome néphrotique, insuffisance rénale chronique), une pathologie neurologique chronique (12%, malformation neurologique, encéphalopathie convulsivante), une pathologie hépatique (2%, glycogénose) ou un diabète (1%). D'autres pathologies (prématurité, pathologie pulmonaire chronique, pathologie cardiaque chronique) concernaient 27% des patients dans les deux groupes (Figure 2).

Figure 1 – Diagramme de flux



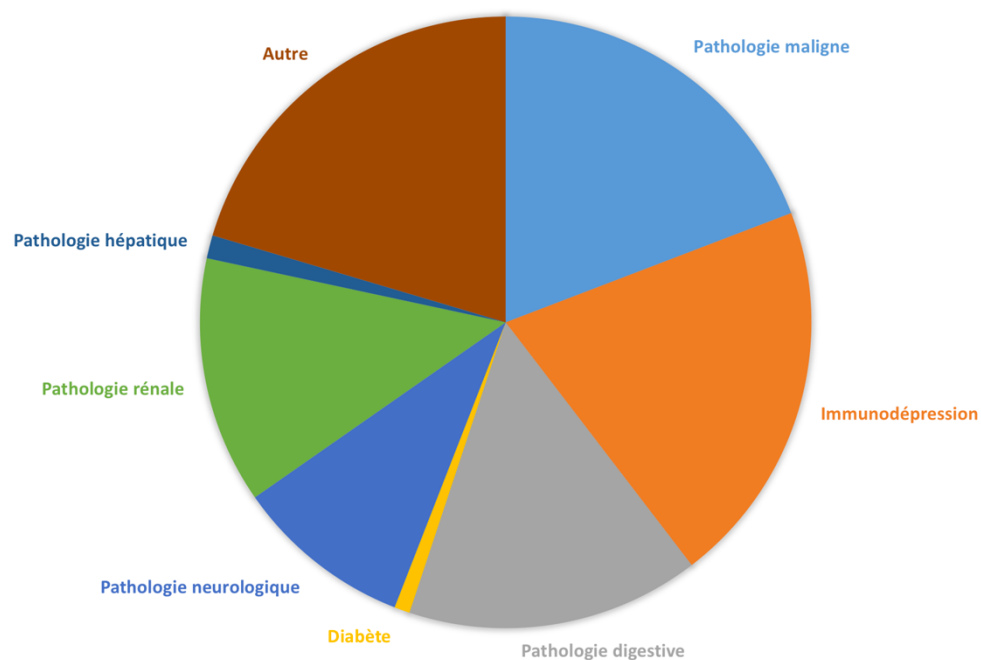
EPBLSE : entérobactérie productrice de β -lactamase à spectre élargi

Tableau I – Caractéristiques des patients

	Cas (%) – Bactériémie à EPBLSE	Témoins (%) – Colonisation à EPBLSE	Total (%)	p
Nbre de patients	62	123	185	-
Sexe féminin	25 (40%)	49 (40%)	74 (40%)	-
Pathologie maligne	21 (34%)	26 (21%)	47 (25%)	0.27
Immunosuppression	22 (35%)	28 (23%)	50 (27%)	0.26
Pathologie digestive chronique	15 (24%)	23 (19%)	38 (21%)	0.51
Pathologie neurologique chronique	8 (13%)	15 (12%)	23 (12%)	0.52
Pathologie rénale chronique	14 (23%)	18 (15%)	32 (17%)	0.79
Pathologie hépatique chronique	2 (3%)	1 (1%)	3 (2%)	1

EPBLSE : entérobactérie productrice de β -lactamase à spectre élargi.

Figure 2 – Antécédents chez les cas et les témoins



Autre : prématurité, pathologie pulmonaire ou cardiaque chronique.

Analyse univariée

Les principales données sont résumées dans le Tableau II. 98% des cas ont été exposés à une antibiothérapie dans les 6 mois précédents l'infection contre 59% des témoins qui ont reçu une antibiothérapie dans les 6 mois suivant leur colonisation sans pour autant présenter de bactériémie (OR 2.26, IC 95% 1.15 – 4.46; $p < 0.018$). Les principales classes d'antibiotiques utilisées dans les 6 mois précédents l'infection chez les cas et dans les 6 mois suivant la colonisation chez les témoins étaient les inhibiteurs de β -lactamase (44% vs 22%, OR 5.00, IC 95% 2.1 – 11.88 ; $p = 0.0003$) et les carbapénèmes (75% vs 45%, OR 3.53, IC 95% 1.84 – 6.77 ; $p = 0.0001$). Il n'existait pas de différence entre les deux groupes concernant l'utilisation de β -lactamine sans inhibiteur de β -lactamase, de céphalosporine, d'aminosides, de glycopeptides, de fluoroquinolones, d'azolés ou de macrolides. Une hospitalisation récente (3 mois avant l'infection pour les cas et 3 mois après la colonisation chez les témoins) était aussi fréquente chez les cas que chez les témoins (98% vs. 85%, OR 1.09, IC95% 0.39 – 3.03 ; $p = 0.96$).

Il n'existait pas de différence entre les cas et les témoins concernant l'hospitalisation en centre de long séjour, la présence d'un matériel étranger, la réalisation récente d'un geste chirurgical ou endoscopique, l'utilisation récente d'une ventilation mécanique, d'une nutrition entérale ou parentérale.

Tableau II – Analyse univariée – Partie 1

Variables	Cas (%) – Bactériémie à EPBLSE	Témoins (%) – Colonisation à EPBLSE	Total (%)	OR (IC95%)	p
Exposition aux antibiotiques dans les 6 mois précédents l'infection ou suivant la colonisation	59 (98%)	73 (59%)	132 (72%)	2.26 (1.15 – 4.46)	0.018
β-lactamine	12 (20%)	9 (12%)	21 (16%)	2.1 (0.82 – 5.45)	0.12
Inhibiteur de β-lactamase	26 (44%)	16 (22%)	42 (32%)	5.00 (2.10 – 11.88)	0.0003
Céphalosporine	32 (54%)	33 (45%)	55 (49%)	1.41 (0.73 – 2.72)	0.31
Carbapénème	31 (53%)	29 (40%)	60 (45%)	3.53 (1.84 – 6.77)	0.0001
Fluoroquinolone	19 (32%)	15 (21%)	34 (26%)	0.97 (0.41 – 2.30)	0.94
Aminoside	44 (75%)	33 (45%)	78 (59%)	0.70 (0.34 – 1.45)	0.34
Glycopeptides	36 (61%)	31 (42%)	67 (51%)	0.91 (0.47 – 1.76)	0.78
Azolé	10 (17%)	10 (14%)	20 (15%)	0.92 (0.34 – 2.48)	0.87
Macrolide	5 (8%)	6 (8%)	11 (8%)	1.16 (0.32 – 4.22)	0.82
Hospitalisation dans les 3 mois précédents l'infection ou suivant la colonisation	61 (98%)	104 (85%)	165 (89%)	1.09 (0.39 – 3.03)	0.86
Hospitalisation de long séjour dans les 3 mois précédents l'infection ou suivant la colonisation	14 (23%)	16 (13%)	30 (16%)	1.03 (0.45 – 2.36)	0.94

OR : odds ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; EPBLSE : entérobactérie productrice de β-lactamase à spectre élargi.

Tableau II – Analyse univariée – Partie 2

Variables	Cas (%) – Bactériémie à EPBLSE	Témoins (%) – Colonisation à EPBLSE	Total (%)	OR (IC95%)	p
Présence de matériel dans les 3 mois précédents l'infection ou suivant la colonisation					
Cathéter veineux central	40 (65%)	86 (70%)	126 (68%)	0.95 (0.50 – 1.81)	0.87
Sonde urinaire à demeure ou cathéter sus-pubien	4 (6%)	3 (2%)	7 (4%)	0.68 (0.12 – 3.96)	0.67
Cathéter de dialyse	5 (8%)	1 (1%)	6 (3%)	3.00 (0.5 – 17.95)	0.23
Sonde naso-gastrique	14 (23%)	24 (20%)	38 (21%)	0.79 (0.36 – 1.74)	0.56
Chirurgie ou endoscopie dans les 3 mois précédents l'infection ou suivant la colonisation	41 (70%)	49 (41%)	90 (50%)	1.37 (0.70 – 2.68)	0.37
Endoscopie digestive	9 (22%)	13 (27%)	22 (24%)	1.00 (0.37 – 2.72)	1.00
Chirurgie digestive	13 (32%)	10 (20%)	23 (26%)	0.81 (0.23 – 2.91)	0.75
Chirurgie urologique	7 (17%)	6 (12%)	13 (14%)	0.26 (0.03 – 2.1)	0.21
Ventilation mécanique dans les 3 mois précédents l'infection ou suivant la colonisation	4 (6%)	17 (14%)	21 (11%)	1.04 (0.40 – 2.68)	0.94
Nutrition entérale dans les 3 mois précédents l'infection ou suivant la colonisation	15 (24%)	32 (26%)	47 (25%)	0.85 (0.42 – 1.71)	0.64
Nutrition parentérale dans les 3 mois précédents l'infection ou suivant la colonisation	12 (19%)	14 (11%)	25 (14%)	0.91 (0.39 – 2.12)	0.83

OR : odds ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; EPBLSE : entérobactérie productrice de β -lactamase à spectre élargi.

Analyse multivariée

Les principaux résultats sont résumés dans le Tableau III. En analyse multivariée, l'utilisation récente d'inhibiteurs de β -lactamase (OR 5.43, IC95% 1.88 – 15.66; $p = 0.0018$) ou de carbapénèmes (OR 3.60, IC95% 1.48 – 8.77; $p = 0.0047$) se sont avérés être des facteurs de risque de bactériémie à EPBLSE chez les patients antérieurement connus colonisés.

Tableau III – Analyse multivariée

Variable	OR	IC95%	p
Exposition aux antibiotiques dans les 6 mois précédents l'infection ou suivant la colonisation	0.47	0.16 – 1.32	0.15
Inhibiteur de β-lactamase	5.43	1.88 – 15.66	0.0018
Carbapénèmes	3.60	1.48 – 8.77	0.0047

OR : odds ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ;

Caractéristiques cliniques des cas

La durée moyenne entre la colonisation et la bactériémie chez les cas était de 23.1 jours. Un foyer infectieux multiple était retrouvé dans 27.5% des cas. Les principaux foyers secondaires étaient : urologique (14.5%), digestif (6%), ostéo-articulaire (5%) et neurologique (2%). La bactériémie à EPBLSE a été considérée comme sévère dans 21% des cas, nécessitant un transfert en USI dans 13% des cas, l'administration d'au moins 2 remplissages vasculaires dans 18% des cas et l'utilisation d'amines dans 8% des cas. L'antibiothérapie probabiliste a été considérée comme étant adaptée (active sur l'EPBLSE en fonction de son antibiogramme) dans 73% des situations. Concernant les 27% des cas où l'antibiothérapie initiale n'était pas adaptée, une infection sévère survenait dans 50% des cas contre 15% des cas si l'antibiothérapie initiale était adaptée. La durée médiane d'antibiothérapie pour une bactériémie à EPBLSE était de 13.5 jours (entre 2 et 42 jours).

Discussion

Dans cette étude, les 2 facteurs associés au risque de survenue d'une bactériémie à EPBLSE étaient l'utilisation dans les 6 mois suivant une colonisation à EPBLSE d'inhibiteurs de β -lactamase ou de carbapénèmes.

Ces résultats peuvent être expliqués par l'impact de ces différentes classes d'antibiotiques sur la flore fécale, tel que décrit par d'autres auteurs (29,30). La pression antibiotique est un déterminant majeur de l'émergence et de la dissémination de bactéries multi-résistantes (31). Néanmoins, le risque associé avec les inhibiteurs de β -lactamase varie. Certaines études ont montré que la prescription d'inhibiteur de β -lactamase représentait le principal facteur de risque d'apparition d'isolats d'EPBLSE (32,33) bien que ce risque semble réduit en cas d'utilisation de pipéracilline-tazobactam (à la différence de l'utilisation d'une céphalosporine large spectre) (34). Ceci est expliqué en partie par la persistance d'une sensibilité *in vitro* et *in vivo* des souches d'EPBLSE à l'association pipéracilline-tazobactam. Dans une étude récente, une équipe de Singapour a évalué de façon rétrospective la mortalité à 30 jours de patients souffrant d'une bactériémie à EPBLSE et traités initialement soit par carbapénèmes soit par pipéracilline-tazobactam (35). Trois cent quatre-vingt quatorze patients ont été analysés. En analyse multivariée, la mortalité à 30 jours était identique entre ceux ayant été traités empiriquement par carbapénème ou par pipéracilline-tazobactam (29.8% vs 30.8%, $p = 0.89$). De plus, le risque d'acquisition d'autres bactéries multi-résistantes (bactéries résistantes aux carbapénèmes ou à l'association pipéracilline-tazobactam, staphylocoque aureus résistant à la méthicilline, entérocoque résistant à la vancomycine...) était moins fréquente chez les patients traités par pipéracilline-tazobactam que ceux traités par carbapénèmes (7.4% vs 24.6%, $p < 0.01$). D'autres études ont montré des résultats similaires (26,36).

En ce qui concerne les autres classes d'antibiotiques évaluées, aucune d'entre elles n'a été associée à un risque de survenue d'une bactériémie à EPBLSE chez les patients porteurs bien que certaines études montrant notamment que la l'administration récente de céphalosporine (17,37,38) ou de fluoroquinolone (9,39) représente un facteur de risque de survenue d'une bactériémie à EPBLSE. D'autres études ont montré que d'autres antibiotiques

étaient associés à une sur-risque de bactériémie à EPBLSE. Il existe néanmoins une importante hétérogénéité entre les différentes études, certaines montrant l'impact spécifique d'une ou plusieurs classes d'antibiotique, impact non démontré par d'autres auteurs. Au final, c'est bien la pression de sélection antibiotique qui reste, d'une façon globale, l'un des facteurs majeurs de survenue de bactériémie à EPBLSE.

Concernant la population d'étude, celle-ci est représentative d'une population hospitalière et non communautaire puisque 87% des patients de l'étude souffraient au moins d'une pathologie chronique et 33% d'entre eux étaient porteurs d'au moins deux pathologies chroniques. Ceci est corrélé au fort taux d'hospitalisation récente, à la présence fréquente de cathéter veineux central et à réalisation fréquente de chirurgie ou d'endoscopie à la fois chez les cas et les témoins. Aucune conclusion ne peut être tirée quant au risque lié à la présence d'un cathéter de dialyse ou bien à l'utilisation de ventilation mécanique compte tenu du faible nombre de patients concernés. La similarité dans la fréquence d'une nutrition entérale ou parentérale chez les cas et les témoins est un reflet des caractéristiques démographiques de la population d'étude.

Une antibiothérapie probabiliste initiale non adaptée dans cette cohorte de patients fragiles semblerait être un facteur de risque d'infection sévère ce qui suggérerait d'utiliser une antibiothérapie large spectre dès les premiers signes d'infection chez ces patients même si le faible nombre de patients concernés (12) par une antibiothérapie initiale non adaptée ne permet pas de conclusion définitive. Cependant, c'est cette même prescription d'antibiotiques à large spectre qui représente un facteur de risque de survenue de bactériémie dans les 6 mois suivant son administration. Par conséquent, l'importance du sens clinique du praticien dans la décision de mise en route d'une antibiothérapie (large spectre d'emblée, antibiothérapie ciblée ou attente armée) et l'utilisation dans ces situations spécifiques d'une antibiothérapie probabiliste n'impactant pas la flore (aminosides par exemple) doit être étudiée de façon prospective.

Les cliniciens sont constamment confrontés à l'augmentation de l'incidence des EPBLSE en milieu hospitalier mais aussi communautaire. De point de vue du praticien, deux perspectives sont indissociables : l'importance de l'individu et la préoccupation pour la

collectivité. D'un côté, sous-estimer le risque de bactériémie à EPBLSE chez un patient antérieurement connu comme colonisé à EPBLSE risque de conduire à un sous-traitement, ce qui expose au risque d'échec thérapeutique et augmente la morbi-mortalité du patient. De l'autre côté, la surestimation du risque de bactériémie à EPBLSE chez un patient antérieurement connu comme colonisé entraîne une sur-prescription d'antibiotiques à large spectre d'action tels que les carbapénèmes. Ceci conduit en définitive à une augmentation de la pression de sélection et à l'émergence de souches résistantes. L'explosion mondiale de la résistance aux antibiotiques contribue grandement à ce cercle vicieux (40). Il existe deux façons de combattre la propagation la résistance antimicrobienne : diminuer l'incidence des bactéries multi-résistantes grâce aux consignes d'hygiène et éviter les infections chez les patients connus comme colonisés.

Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec précaution en raison de sa nature monocentrique et rétrospective ainsi que du nombre relativement faible de patients. Tout d'abord, des facteurs de risque de sélection de bactéries résistantes n'ont peut-être pas tous été retrouvés dans les dossiers médicaux. Deuxièmement, de nombreux cas ont reçus différentes classes d'antibiotiques dans les 6 mois précédents la bactériémie et il n'a pas été possible de savoir si une association d'antibiotiques était associée à un risque plus élevé par rapport à une autre association. Troisièmement, plus que le type d'antibiotique administré dans les 6 mois précédents l'infection ou suivant la colonisation, la durée d'administration de cet antibiotique n'a pas été évaluée et cela pourrait jouer un rôle dans la survenue d'une bactériémie. Enfin, il a été supposé que les souches de bactéries retrouvées dans les écouillons rectaux ou dans les prélèvements urinaires étaient identiques à celles retrouvées dans les hémocultures en se basant sur des critères de susceptibilité aux antibiotiques mais aucune analyse de biologie moléculaire n'a été réalisée pour confirmer cette hypothèse. Néanmoins, du point de vue de la pratique clinique, le but de cette étude étant d'aider le clinicien à identifier les facteurs de risque de bactériémie à EPBLSE chez un patient antérieurement colonisé, le typage moléculaire ne semble pas essentiel pour répondre à la question initiale.

Conclusion

Cette étude a retrouvé 2 facteurs de risque principaux de bactériémie à EPBLSE chez les patients antérieurement colonisés : prescription antérieure d'inhibiteur de β -lactamase ou de carbapénèmes.

La propagation des EPBLSE en milieu hospitalier et communautaire conduit à une augmentation de l'utilisation de carbapénèmes et par conséquent à l'accroissement de l'émergence des bactéries Gram-négatif résistantes aux carbapénèmes. Afin de contrôler cette diffusion, les cliniciens doivent être capables de reconnaître les facteurs de risque associés à une infection à EPBLSE chez un patient antérieurement colonisé. Si les recommandations concernant la prise en charge initiale d'une suspicion de bactériémie chez des enfants immunodéprimés connus colonisés à EPBLSE sont établies (41), il pourrait être utile de réfléchir à une stratégie de stratification du risque chez des enfants suivis pour une pathologie chronique mais non immunodéprimées, colonisés à EPBLSE et présentant des signes d'infection. En l'absence de pression antibiotique récente et de signe de sepsis, une stratégie initiale d'épargne des carbapénèmes (au profit d'une antibiothérapie de spectre moins large) pourrait être envisagée jusqu'à réception des résultats microbiologiques.

Bibliographie

1. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59–65.
2. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 15;108 Suppl 1:4554–61.
3. Wellington EMH, Boxall AB, Cross P, Feil EJ, Gaze WH, Hawkey PM, et al. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2013 Feb;13(2):155–65.
4. Clatworthy AE, Pierson E, Hung DT. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nat Chem Biol*. 2007 Sep;3(9):541–8.
5. MacPherson DW, Gushulak BD, Baine WB, Bala S, Gubbins PO, Holtom P, et al. Population Mobility, Globalization, and Antimicrobial Drug Resistance. *Emerg Infect Dis*. 2009 Nov;15(11):1727–31.
6. Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards JE. Trends in Antimicrobial Drug Development: Implications for the Future. *Clin Infect Dis*. 2004 May 1;38(9):1279–86.
7. Mezey J, Greenberg M, Schumacher R. Bad Bugs, No Drugs. Wash DC Cent Law Soc Policy [Internet]. 2002 [cited 2013 Aug 11]; Available from: <http://zfacts.com/metaPage/lib/pct-eligible-receiving-childcare-clasp-2002.pdf>
8. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection*. 1983 Dec;11(6):315–7.
9. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum -Lactamases: a Clinical Update. *Clin Microbiol Rev*. 2005 Oct 1;18(4):657–86.
10. Malloy AMW, Campos JM. Extended-spectrum beta-lactamases: a brief clinical update. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Dec;30(12):1092–3.
11. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Surveillance Report. 2014. ECDC.
12. Birgy A, Levy C, Bidet P, Thollot F, Derkx V, Béchet S, et al. ESBL-producing *Escherichia coli* ST131 versus non-ST131: evolution and risk factors of carriage among French children in the community between 2010 and 2015. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Jun 20;dkw219.
13. Birgy A, Cohen R, Levy C, Bidet P, Courroux C, Benani M, et al. Community faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in french children. *BMC Infect Dis*. 2012;12:315.

14. Boutet-Dubois A, Pantel A, Prère M-F, Bellon O, Brieu-Roche N, Lecaillon E, et al. Faecal carriage of oxyiminocephalosporin-resistant Enterobacteriaceae among paediatric units in different hospitals in the south of France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2013 Aug;32(8):1063–8.
15. Kaarme J, Molin Y, Olsen B, Melhus A. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in healthy Swedish preschool children. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2013 Jun;102(6):655–60.
16. Fernández-Reyes M, Vicente D, Gomariz M, Esnal O, Landa J, Oñate E, et al. High Rate of Fecal Carriage of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Healthy Children in Gipuzkoa, Northern Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Mar 1;58(3):1822–4.
17. Kim Y-K, Pai H, Lee H-J, Park S-E, Choi E-H, Kim J, et al. Bloodstream Infections by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Children: Epidemiology and Clinical Outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 May 1;46(5):1481–91.
18. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, et al. Influx of Extended-Spectrum β -Lactamase—Producing Enterobacteriaceae into the Hospital. *Clin Infect Dis*. 2006;42(7):925–934.
19. Razazi K, Derde LPG, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, Brun-Buisson C. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2012 Nov;38(11):1769–78.
20. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Sep 17;60(5):913–20.
21. Trecarichi EM, Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Fianchi L, Chiusolo P, et al. Incidence and clinical impact of extended-spectrum- β -lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *J Infect*. 2009 Apr;58(4):299–307.
22. Biehl LM, Schmidt-Hieber M, Liss B, Cornely OA, Vehreschild MJGT. Colonization and infection with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in high-risk patients – Review of the literature from a clinical perspective. *Crit Rev Microbiol*. 2014 Feb 4;1–16.
23. Gyssens IC, Bax HI, Schippers EF, van Assen S, Ang CW, Sturm P, et al. Antibacterial therapy of adult patients with Sepsis. 2010 [cited 2016 Sep 8]; Available from: http://www.kwaliteitskoepel.nl/assets/structured-files/2011/swab_sepsis_guideline_december_2010.pdf
24. Institut de Veille Sanitaire. Site internet de l’Institut de Veille Sanitaire (InVS). Entérobactéries productrices de carbapénèmases.

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC/Episodes-impliquant-des-enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-en-France.-Situation-epidemiologique-du-4-septembre-2015>. 2015.

25. Chopra T, Marchaim D, Veltman J, Johnson P, Zhao JJ, Tansek R, et al. Impact of Cefepime Therapy on Mortality among Patients with Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jul;56(7):3936–42.
26. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón E, Pascual Á, Group the E-SB-LE de I en PI de E de IH. β -Lactam/ β -Lactam Inhibitor Combinations for the Treatment of Bacteremia Due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*: A Post Hoc Analysis of Prospective Cohorts. *Clin Infect Dis*. 2011 Nov 4;cir790.
27. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, et al. Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors, Molecular Epidemiology, and Clinical Outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Feb 1;50(2):498–504.
28. Goulenok T, Ferroni A, Bille E, Lécuyer H, Join-Lambert O, Descamps P, et al. Risk factors for developing ESBL *E. coli*: can clinicians predict infection in patients with prior colonization? *J Hosp Infect*. 2013 Aug;84(4):294–9.
29. Sullivan Å, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis*. 2001 Sep;1(2):101–14.
30. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology*. 2010;156(11):3216–23.
31. Donskey CJ. Antibiotic Regimens and Intestinal Colonization with Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Clin Infect Dis*. 2006 Sep 1;43(Supplement 2):S62–9.
32. Wener KM, Schechner V, Gold HS, Wright SB, Carmeli Y. Treatment with Fluoroquinolones or with β -Lactam- β -Lactamase Inhibitor Combinations Is a Risk Factor for Isolation of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Klebsiella* Species in Hospitalized Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 May 1;54(5):2010–6.
33. Kaye KS, Harris AD, Gold H, Carmeli Y. Risk Factors for Recovery of Ampicillin-Sulbactam-Resistant *Escherichia coli* in Hospitalized Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Apr 1;44(4):1004–9.
34. Lee J, Pai H, Kim YK, Kim NH, Eun BW, Kang HJ, et al. Control of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a children's hospital by changing antimicrobial agent usage policy. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Sep 1;60(3):629–37.

35. Ng TM, Khong WX, Harris PNA, De PP, Chow A, Tambyah PA, et al. Empiric Piperacillin-Tazobactam versus Carbapenems in the Treatment of Bacteraemia Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. PLoS ONE [Internet]. 2016 Apr 22 [cited 2016 Oct 18];11(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4841518/>
36. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2012 Dec;67(12):2793–803.
37. Wu U-I, Yang C-S, Chen W-C, Chen Y-C, Chang S-C. Risk factors for bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi. 2010 Aug;43(4):310–6.
38. Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH, Coffin SE, Bell LM, Nachamkin I, et al. Risk Factors for and Outcomes of Bloodstream Infection Caused by Extended-Spectrum ss-Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species in Children. PEDIATRICS. 2005 Apr 1;115(4):942–9.
39. Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, Edelstein PH, Fishman NO. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2001 Oct 15;33(8):1288–94.
40. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2006;42(5):657–668.
41. Children's Oncology Group. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children with Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. 2015 Sep;

Figure 1 – Diagramme des flux

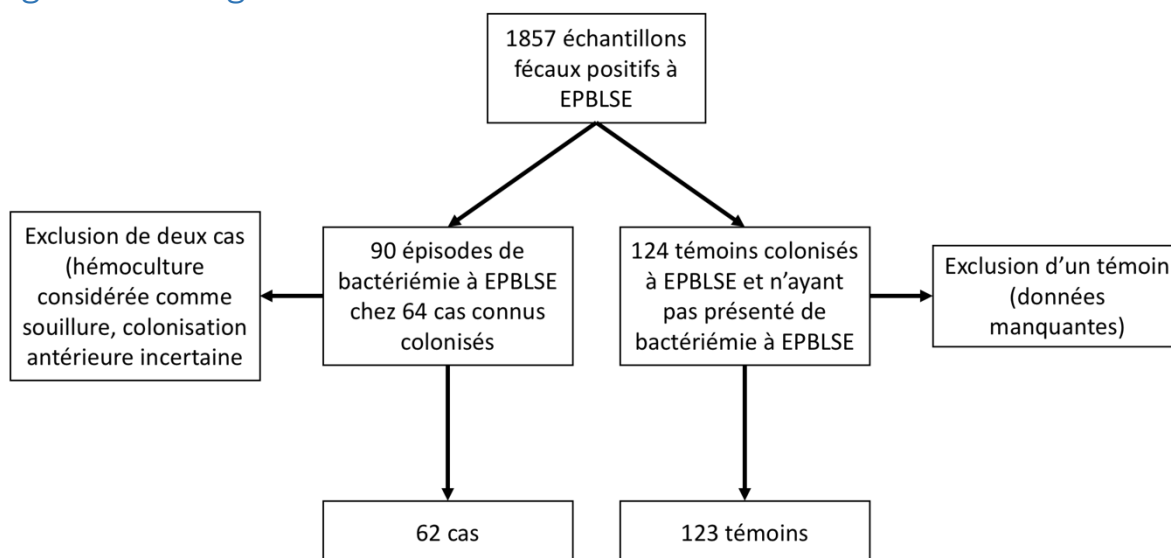
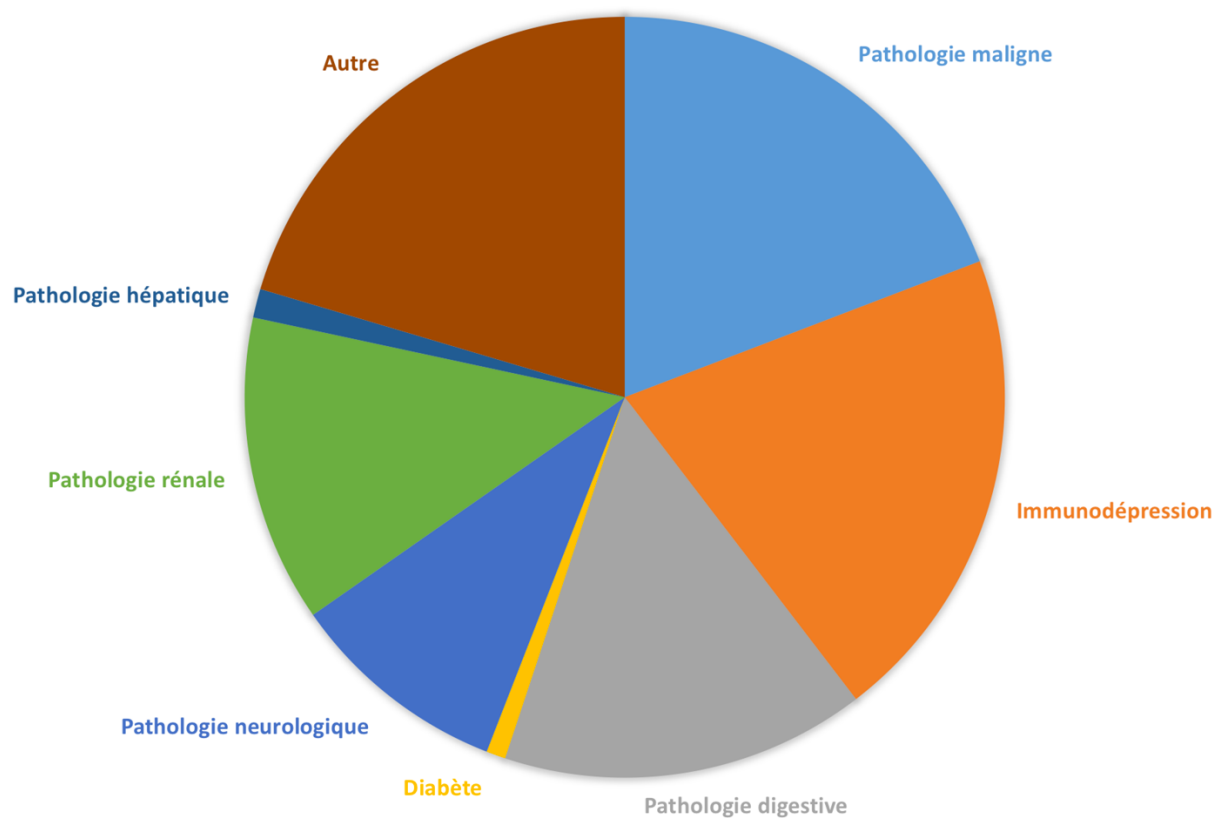


Figure 2 – Antécédents chez les cas et les témoins



Autre : prématurité, pathologie pulmonaire ou cardiaque chronique

Tableau I – Caractéristiques des patients

	Cas (%) – Bactériémie à EPBLSE	Témoins (%) – Colonisation à EPBLSE	Total (%)	p
Nbre de patients	62	123	185	-
Sexe féminin	25 (40%)	49 (40%)	74 (40%)	-
Pathologie maligne	21 (34%)	26 (21%)	47 (25%)	0.27
Immunosuppression	22 (35%)	28 (23%)	50 (27%)	0.26
Pathologie digestive chronique	15 (24%)	23 (19%)	38 (21%)	0.51
Pathologie neurologique chronique	8 (13%)	15 (12%)	23 (12%)	0.52
Pathologie rénale chronique	14 (23%)	18 (15%)	32 (17%)	0.79
Pathologie hépatique chronique	2 (3%)	1 (1%)	3 (2%)	1

Tableau II – Analyse univariée – Partie 1

Variables	Cas (%) – Bactériémie à EPBLSE	Témoins (%) – Colonisation à EPBLSE	Total (%)	OR (IC95%)	p
Exposition aux antibiotiques dans les 6 mois précédents l'infection ou suivant la colonisation	59 (98%)	73 (59%)	132 (72%)	2.26 (1.15 – 4.46)	0.018
β-lactamine	12 (20%)	9 (12%)	21 (16%)	2.1 (0.82 – 5.45)	0.12
Inhibiteur de β-lactamase	26 (44%)	16 (22%)	42 (32%)	5.00 (2.10 – 11.88)	0.0003
Céphalosporine	32 (54%)	33 (45%)	55 (49%)	1.41 (0.73 – 2.72)	0.31
Carbapénème	31 (53%)	29 (40%)	60 (45%)	3.53 (1.84 – 6.77)	0.0001
Fluoroquinolone	19 (32%)	15 (21%)	34 (26%)	0.97 (0.41 – 2.30)	0.94
Aminoside	44 (75%)	33 (45%)	78 (59%)	0.70 (0.34 – 1.45)	0.34
Glycopeptides	36 (61%)	31 (42%)	67 (51%)	0.91 (0.47 – 1.76)	0.78
Azolé	10 (17%)	10 (14%)	20 (15%)	0.92 (0.34 – 2.48)	0.87
Macrolide	5 (8%)	6 (8%)	11 (8%)	1.16 (0.32 – 4.22)	0.82
Hospitalisation dans les 3 mois précédents l'infection ou suivant la colonisation	61 (98%)	104 (85%)	165 (89%)	1.09 (0.39 – 3.03)	0.86
Hospitalisation de long séjour dans les 3 mois précédents l'infection ou suivant la colonisation	14 (23%)	16 (13%)	30 (16%)	1.03 (0.45 – 2.36)	0.94

OR : odds ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; EPBLSE : entérobactérie productrice de β-lactamase à spectre élargi.

Tableau II – Analyse univariée – Partie 2

Variables	Cas (%) – Bactériémie à EPBLSE	Témoins (%) – Colonisation à EPBLSE	Total (%)	OR (IC95%)	p
Présence de matériel dans les 3 mois précédents l'infection ou suivant la colonisation					
Cathéter veineux central	40 (65%)	86 (70%)	126 (68%)	0.95 (0.50 – 1.81)	0.87
Sonde urinaire à demeure ou cathéter sus-publien	4 (6%)	3 (2%)	7 (4%)	0.68 (0.12 – 3.96)	0.67
Cathéter de dialyse	5 (8%)	1 (1%)	6 (3%)	3.00 (0.5 – 17.95)	0.23
Sonde naso-gastrique	14 (23%)	24 (20%)	38 (21%)	0.79 (0.36 – 1.74)	0.56
Chirurgie ou endoscopie dans les 3 mois précédents l'infection ou suivant la colonisation	41 (70%)	49 (41%)	90 (50%)	1.37 (0.70 – 2.68)	0.37
Endoscopie digestive	9 (22%)	13 (27%)	22 (24%)	1.00 (0.37 – 2.72)	1.00
Chirurgie digestive	13 (32%)	10 (20%)	23 (26%)	0.81 (0.23 – 2.91)	0.75
Chirurgie urologique	7 (17%)	6 (12%)	13 (14%)	0.26 (0.03 – 2.1)	0.21
Ventilation mécanique dans les 3 mois précédents l'infection ou suivant la colonisation	4 (6%)	17 (14%)	21 (11%)	1.04 (0.40 – 2.68)	0.94
Nutrition entérale dans les 3 mois précédents l'infection ou suivant la colonisation	15 (24%)	32 (26%)	47 (25%)	0.85 (0.42 – 1.71)	0.64
Nutrition parentérale dans les 3 mois précédents l'infection ou suivant la colonisation	12 (19%)	14 (11%)	25 (14%)	0.91 (0.39 – 2.12)	0.83

OR : odds ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; EPBLSE : entérobactérie productrice de β -lactamase à spectre élargi.

Tableau III – Analyse multivariée

Variable	OR	IC95%	p
Exposition aux antibiotiques dans les 6 mois précédents l'infection ou suivant la colonisation	0.466	0.164 – 1.32	0.15
Inhibiteur de β-lactamase	5.43	1.88 – 15.66	0.0018
Carbapénèmes	3.60	1.48 – 8.77	0.0047

OR : odds ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ;

Annexe 1 : liste des variables recueillies

- **Caractéristiques de la population**

- Âge
- Sexe
- Date de la colonisation à EPBLSE
- Antécédents – Maladie chronique : pathologie maligne, immunosuppression, pathologie digestive chronique, diabète, pathologie neurologique chronique, pathologie rénale chronique, pathologie hépatique chronique
- Exposition aux antibiotiques dans les 6 mois précédents l'infection / suivant la colonisation
- Antibiotique(s) reçu(s) dans les 6 mois précédents l'infection / suivant la colonisation : β -lactamine, inhibiteur de β -lactamase, céphalosporine, carbapénème, fluoroquinolone, aminoside, glycopeptide, azolé, macrolide
- Hospitalisation récente (dans les 3 mois précédents l'infection / suivant la colonisation)
- Hospitalisation en centre de long séjour (dans les 3 mois précédents l'infection / suivant la colonisation)
- Matériel étranger (dans les 3 mois précédents l'infection / suivant la colonisation) : cathéter veineux central, cathéter de dialyse, sonde urinaire à demeure, sonde naso-gastrique
- Chirurgie ou endoscopie (dans les 3 mois précédents l'infection / suivant la colonisation)
- Ventilation mécanique, nutrition entérale ou parentérale (dans les 3 mois précédents l'infection / suivant la colonisation)

- **Description clinique des cas**

- Date du diagnostic de l'infection invasive
- Foyer multiple
- Infection sévère définie par
 - Nécessité d'une hospitalisation en unité de soins intensifs
 - Nécessité de ≥ 2 remplissages
 - Utilisation d'amines vasopressives
- Antibiothérapie initiale
- Antibiothérapie initiale active sur l'entérobactérie BLSE retrouvée a posteriori
- Durée totale d'antibiothérapie
- Mortalité à 30 et 90 jours

Titre : identification des facteurs de risque de bactériémie à entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu chez les patients colonisés à ces mêmes bactéries

Introduction : les entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu (EPBLSE) sont une cause croissante de bactériémie. Même si les facteurs de risque de portage et de bactériémie à EPBLSE ont été largement rapportés, les données manquent concernant les facteurs de risque d'infection invasive chez les enfants antérieurement connus comme colonisés à EPBLSE.

Objectif principal : identifier les facteurs de risque de bactériémie à EPBLSE chez des enfants colonisés par ces mêmes bactéries dans les 6 mois précédents l'infection.

Matériels et méthodes : étude cas-témoins réalisée à partir des dossiers de patients de l'hôpital pédiatrique Robert Debré (Paris, France), hospitalisés entre Janvier 2004 et Décembre 2014. Un modèle multi-variable a été créé pour comparer un groupe d'enfants ayant présenté une bactériémie à EPBLSE dans les suites d'une colonisation à EPBLSE à un groupe de patients seulement colonisés à EPBLSE.

Résultats : au total 185 patients ont été inclus. L'âge médian de la population étudiée était de 3.05 ans. La durée médiane entre la colonisation et la bactériémie était de 23,1 jours. 98% des cas ont été exposés à une antibiothérapie dans les 6 mois précédant l'infection alors que seuls 59% des témoins ont reçu une antibiothérapie dans les 6 mois suivant leur colonisation sans pour autant présenter de bactériémie (odds ratio (OR) 2.26, IC 95% 1.15 – 4.46; $p < 0.018$). En analyse multivariée l'utilisation préalable d'inhibiteurs de beta-lactamase (OR 5.00, IC95% 2.1 – 11.88 ; $p = 0.0003$) ou de carbapénèmes (OR 3.53, ICR 95% 1.84 – 6.77 ; $p = 0.0001$) sont avérés être des facteurs de risque de bactériémie à EPBLSE chez les patients antérieurement connus colonisés.

Conclusion : l'identification de ces facteurs de risque pourrait être utile pour identifier les patients colonisés à EPBLSE qui nécessiterait une antibiothérapie ciblée sur les EPBLSE en cas de signes d'infection. Le contrôle de l'utilisation des inhibiteurs de β -lactamase et des carbapénèmes pourrait contribuer à réduire le risque de bactériémie à EPBLSE chez les patients antérieurement colonisés.