



**HAL**  
open science

# Gravité clinique et biologique initiale des bactériémies à entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre élargi (E-BLSE) aux urgences : comparaison avec les bactériémies à entérobactéries non BLSE par une étude cas-témoins

Véronique Fontaine

## ► To cite this version:

Véronique Fontaine. Gravité clinique et biologique initiale des bactériémies à entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre élargi (E-BLSE) aux urgences : comparaison avec les bactériémies à entérobactéries non BLSE par une étude cas-témoins. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01813150

**HAL Id: dumas-01813150**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01813150>**

Submitted on 12 Jun 2018

**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

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES  
UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2018

GRAVITÉ CLINIQUE ET BIOLOGIQUE INITIALE DES BACTÉRIÉMIES À  
ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE BÉTALACTAMASE À SPECTRE ÉLARGI  
(E-BLSE) AUX URGENCES : COMPARAISON AVEC LES BACTÉRIÉMIES A  
ENTÉROBACTÉRIES NON BLSE PAR UNE ÉTUDE CAS-TEMOINS

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
DIPLOME D'ÉTAT

Véronique FONTAINE

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE  
GRENOBLE

Le : 04/06/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mme le Professeur Françoise CARPENTIER

Membres :

Mme le Docteur Sandrine BOISSET

Mme le Docteur Anne-Sophie TRUCHE

Mr le Professeur Olivier EPAULARD (directeur de thèse)

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie

PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**PU-MG** : Professeur des Universités de Médecine Générale  
**MCU-MG** : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

# REMERCIEMENTS

## Aux membres du jury et à l'honneur qu'ils me font de venir juger mon travail

**Madame le Professeur Françoise Carpentier**, vous voir présider le jury de cette thèse est un honneur. Je vous remercie de m'avoir fait confiance et de m'avoir donné l'opportunité de devenir médecin urgentiste.

**Madame le Docteur Sandrine Boisset**, je vous remercie d'avoir accepté si gentiment de faire partie de ce jury et d'avoir trouvé du temps pour m'accueillir au laboratoire.

**Madame le Docteur Anne-Sophie Truche**, ta présence dans ce jury me fait très plaisir toi qui me connaît depuis l'externat. Je te remercie pour ta gentillesse légendaire, pour tout ce que tu m'as appris en Néphrologie et en Réanimation et pour tous les pains au chocolat ou autres cookies de réconfort.

**Monsieur le Professeur Olivier Epaulard**, directeur de thèse, je te remercie de ta disponibilité durant ces deux années « à rallonge » de préparation de thèse. Je n'aurais pas pu rêver d'un meilleur expert en infectiologie pour m'encadrer. Je te remercie de ton aide, ta disponibilité, ton investissement tout au long du projet et pour toutes tes relectures pendant les week-ends de Mai.

## Aux participants de ce travail

**Monsieur le Docteur Arnaud Seigneurin**, pour votre aide méthodologique.

**Madame le Docteur Isabelle Pelloux**, pour la précieuse liste de patients que vous avez pu me fournir pour mon recueil de données.

## Aux médecins et aux équipes paramédicales qui ont participé à ma formation

**A toute l'équipe des Urgences de Grenoble et Voiron**, de mes gardes d'externe à ma fin d'internat je vous remercie de m'avoir tant appris et de m'avoir donné envie de faire ce si beau métier.

**A toute l'équipe médicale et paramédicale du service de pneumologie d'Annecy** et tout particulièrement aux Docteurs Stéphane Hominal, Chantal Decroisette et Michele Bertocchi, votre humanité est un modèle quotidien pour moi. Je vous remercie de m'avoir fait confiance et soutenue pendant ce premier semestre riche en émotions.

**A toute l'équipe médicale et paramédicale de pédiatrie d'Annecy** pour la formation complète de qualité que vous m'avez apportée.

**A toute l'équipe du cabinet médical des Gets :** Aux Docteurs Thierry Dewaele, Christelle Guiberteau, Alexandre Gmyrek et Gilles Mugnier. Ces 6 mois parmi vous en hiver à la montagne resteront inoubliables. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris notamment en traumatologie. Un grand merci à Chantal qui a été une vraie maman de substitution.

**A l'équipe de SOS Médecins** qui m'a fait découvrir la Médecine d'Urgences autrement, pendant ce semestre « chat noir ». Je remercie tout particulièrement le Docteur Pierrick Boudard pour sa gentillesse et pour ses debriefing après les ruptures d'anévrismes, choc septique et autres réjouissances qui ont ponctué ce semestre et le Docteur Olivier Savoret pour sa disponibilité.

### **A ma famille, qui m'a toujours soutenue**

**A Nicolas**, qui a été d'une aide précieuse dans mon projet de reconversion. Je te dois beaucoup. **A ma mamie Suzanne**, qui a toujours été fière de moi. Ton dynamisme et ta bonne humeur ensoleillent toute la famille. J'espère vieillir comme toi. **A Hélène**, ma lénou, ma marraine de cœur et à **Patrick**. **A Jacques et Isabelle** pour vos encouragements tout au long de ces années, à mes cousins et mes oncles. **A mes parents**, qui m'ont toujours soutenue dans cette reprise d'étude et qui m'ont permis d'avoir un toit sur la tête pendant les années de disette. Vos petits paniers légumes et autres victuailles m'ont réconfortée pendant ces longues années d'études. **A mon frère Rémi**, et ses good vibes. J'espère te voir plus souvent maintenant que j'aurais plus de temps.

**A Arnaud**, ma moitié, mon soutien indéfectible, qui connaît cette thèse presque aussi bien que moi, qui m'a soutenue et supportée ces 6 derniers mois. On va avoir du temps à rattraper cet été, prépare tes valises !

### **A mes amis de toujours**

**A Marie B, Mariola, Marie R et Sam, Quentin et Claire, Mathieu et Elodie, Pipo**, la vie nous éloigne ces dernières années mais vous retrouver est toujours un plaisir. **A Sara** ma binôme de pailleuse préférée, devenue mon amie depuis toutes ces années.

### **Aux copines de boulot**

**A Marie-Christine, Anne-Christine, Delphine, Audrey, Martoche, Odile, Flo et à Cyrille**. Plus de dix ans maintenant que je vous ai quitté. Vous avez tous et toutes fait votre

chemin depuis. J'ai l'impression que c'était hier. Merci de votre soutien et pour tous les bons moments, parce qu'on a quand même sacrément rigolé pendant ces deux ans.

### Aux copains de l'externat

**A Fanny, Emma, Claire, Tiphaine et à Denis** aussi téléporté dans ce monde médical et qui nous entend parler de médecine depuis des années. **A Pia et Amélie** pour toutes les soirées, week-end concours blancs. Nos petites popottes me manquent parfois. **A Oualid** en souvenir de nos vacances et pour les consultations d'ophtalmo en urgence.

### A tous les amis de l'internat, vous qui avez rendu ces 3 ans inoubliables et qui resteront gravés dans ma mémoire

**A Marion, Juliette, Aliénor et Pia** mes colloques préférées : nos petites bouffes, séances potins, soirées ont illuminé mon internat. **A Johanna**, ta joie de vivre communicative est un bonheur. Merci pour toutes ces aventures, pour m'avoir fait découvrir la Nouvelle Calédonie. J'espère qu'on aura l'occasion de se faire un petit trip dispensaire à l'autre bout du monde. **A Alphane**, mon anxiolytique quotidien ces derniers mois. J'ai hâte de te retrouver en binôme aux urgences. **A Audette**, amie fidèle pleine de peps ! Toujours là entre les bons et les mauvais moments, les sorties montagne et les journées rédaction. **A Pauline**, très belle rencontre aux urgences. Merci pour ton soutien ces derniers mois et pour ton aide précieuse pour le mémoire. **A Mich Mich** pour ce premier semestre bien stylé ! **A la team pédiatrie bien sûr**, merci pour ce semestre haut en couleur et rigolades entre compte rendu et partie de ping pong ou apéro au bord du lac : **Adrien** notre chef de meute, **Thibault, Marion, Juliette, Pierre-Henri, Luc, Arthur**. **A la team Bali**, début d'une belle amitié : **Alphane** encore, **Camille, Eve et Ali**.

### A mes co-internes du DESC d'Urgences et futurs collègues

**A Alphane, Jeanne, Guigui**, qui me suit depuis l'externat comme mon ombre, **Anne** pour ton soutien en cette dernière année d'internat en ta compagnie parfois un peu sous tension quand même, hein ! **A Bérénice, Pierrick, Alex, Anaïs, Flore** et à tous les autres.

Et à tous les autres rencontrés en stage, pendant de folles soirées à l'internat d'Annecy ou dans les services du CHU, qui se reconnaîtront.

GRAVITÉ CLINIQUE ET BIOLOGIQUE INITIALE DES BACTÉRIÉMIES À  
ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE BÉTALACTAMASE À SPECTRE ÉLARGI  
(E-BLSE) AUX URGENCES : COMPARAISON AVEC LES BACTÉRIÉMIES A  
ENTÉROBACTÉRIES NON BLSE PAR UNE ÉTUDE CAS-TEMOINS

**INTRODUCTION :** Les infections par les entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamase à spectre élargi (E-BLSE) voient leur fréquence augmenter depuis une décennie. Les bactériémies à E-BLSE sont l'une des formes les plus graves de ces infections. Certaines études suggèrent que leur mortalité est supérieure à celle des bactériémies à entérobactéries non BLSE. Notre objectif était de déterminer si la gravité clinique et biologique initiale des bactériémies à E-BLSE différait de celle des bactériémies à entérobactéries non BLSE.

**POPULATION ET METHODE :** Nous avons conduit une étude rétrospective cas-témoins. Les cas étaient les patients adultes présentant une bactériémie à E-BLSE à leur entrée au sein du Service d'Accueil des Urgences (SAU) du CHU Grenoble Alpes sur la période comprise entre janvier 2010 et décembre 2016. Les témoins étaient les patients adultes présentant une bactériémie à entérobactérie non productrice de BLSE à leur entrée au sein du SAU sur l'année 2016. Chaque cas a été apparié à deux témoins. Les critères d'appariements étaient l'âge, le *Charlson Comorbidity Index* et la bactérie en cause.

**RESULTATS :** 63 cas ont été appariés avec 126 témoins. Il n'existait pas de différence en terme de gravité entre les 2 groupes : la médiane du score SOFA était à 4 [2-5] chez les cas et 3 [2-5] chez les témoins ( $p=0,171$ ) ; la proportion de sepsis et de choc septique était identique ; le *Pitt Bacteremia Score* médian était mesuré à 1 [0-2] dans les deux groupes ( $p=0,131$ ). La mortalité à trois jours et à trente jours était similaire.

**DISCUSSION ET CONCLUSION :** La gravité clinique et biologique initiale des bactériémies à E-BLSE est similaire à celle des bactériémies à entérobactéries non BLSE. Ce résultat suggère que la multi-résistance des entérobactéries n'est pas associée à une diminution de leur virulence.

# SOMMAIRE

<b>ABREVIATIONS UTILISEES</b> .....	<b>11</b>
<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>13</b>
A- L'émergence d'Entérobactéries productrices d'une bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE)...	13
B- Le sepsis, cause majeure de mortalité .....	16
C- Problématique de notre travail .....	18
<b>II. POPULATION ET METHODE</b> .....	<b>19</b>
A- Conception de l'étude.....	19
B- Données collectées .....	20
C- Appariement .....	22
D- Détermination des E-BLSE au laboratoire .....	23
E- Analyses statistiques.....	24
F- Considérations éthiques.....	24
<b>III. RESULTATS</b> .....	<b>25</b>
A- Caractéristiques des groupes .....	25
B- Gravité clinique et biologique initiale .....	29
C- Evolution et mortalité.....	29
D- Analyse en sous-groupes pour les bactériémies à <i>Escherichia.coli</i> .....	30
<b>IV- DISCUSSION</b> .....	<b>35</b>
A- Virulence et résistance.....	35
1. Travaux précédents.....	35
2. Apport de notre travail .....	37
B- Points forts de ce travail.....	38
C- Limites et biais de ce travail.....	39
D- Autres comparaisons avec les données existantes de la littérature.....	41
E- Applications de ces résultats en Médecine d'Urgence et perspectives pour l'avenir.....	41
<b>CONCLUSIONS</b> .....	<b>44</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>47</b>
Annexe 1 : Scores utilisés .....	51
Annexe 2 : Estimation de la PaO <sub>2</sub> et de la FiO <sub>2</sub> .....	53
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	<b>54</b>

## ABREVIATIONS UTILISEES

BHRe : Bactéries Hautement Résistantes émergentes

BMR : Bactéries Multi-Résistantes aux antibiotiques

CASFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

*CCI : Charlson Comorbidity Index*

CECIC : Comité d'éthique des Centres d'Investigation Clinique

CHUGA : Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes

C3G : Céphalosporine de 3ème génération

E-BLSE : Entérobactérie sécrétrice d'une Béta Lactamase à Spectre Elargi

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EARS-Net : *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*

FiO<sub>2</sub> : Fraction inspirée en Oxygène

FR : Fréquence Respiratoire

GCS : *Glasgow Coma Scale*

HAD : Hospitalisation A Domicile

InVS : Institut de Veille Sanitaire

MHC : Mueller Hinton avec de la cloxacilline

MHE : Mueller Hinton

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAS : Pression Artérielle Systolique

qSOFA : quick SOFA

RAISIN : Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales

SaO<sub>2</sub> : Saturation artérielle en Oxygène

SOFA : *Sequential Sepsis-Related Organ Failure Assessment*

**SAU : Service d'Accueil des Urgences**

**SSR : Soins de Suite et de Réadaptation**

**SAMR : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méthicilline**

# I. INTRODUCTION

La résistance bactérienne est inhérente à l'utilisation des antibiotiques. L'émergence de bactéries résistantes a été rapidement observée dès les années 1950 à la suite du développement et de l'utilisation des différents antibiotiques. Il s'agit d'un processus naturel d'adaptation des bactéries à leur environnement, favorisé en l'occurrence par la pression de sélection qu'exerce l'usage d'antibiotiques. Les bactéries sont dites multi-résistantes (BMR) lorsque, du fait de l'accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutique (1).

Ce phénomène d'adaptation est actuellement à l'origine d'une crise majeure. En effet, la résistance des bactéries aux thérapeutiques anti-infectieuses est devenue un problème de santé publique à l'échelle mondiale.

## A- L'émergence d'Entérobactéries productrices d'une bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE)

Les premières Entérobactéries productrices d'une bêta-lactamase à spectre élargi (E-BLSE) ont été décrites en 1983 en Allemagne : il s'agissait de trois souches de *Klebsiella pneumoniae* et une souche de *Serratia marcescens*, avec un mécanisme de transmission horizontal (2). La sélection et la diffusion de ces premières souches de E-BLSE multi-résistantes est survenue consécutivement à la diffusion des céphalosporines de 3ème génération (C3G). Ce mécanisme de résistance enzymatique inactive une large partie des pénicillines et des céphalosporines ; en particulier, elles touchent de façon inégale les céphalosporines de troisième génération. Les premières enzymes impliquées responsables de

la résistance étaient de type TEM et SHV, puis à partir de 1990 de nouvelles enzymes ont émergé : les CTX-M, qui deviennent majoritaires à l'échelle mondiale.

Initialement, les premières épidémies à E-BLSE de type TEM et SHV ont principalement concerné les genres *Klebsiella* (en particulier *Klebsiella pneumoniae*) et *Enterobacter*. Par la suite, d'autres genres bactériens ont été concernés. En France, entre 2002 et 2008, la proportion de *Escherichia coli* au sein des entérobactéries E-BLSE en milieu de soins passe de 18% à 58%, la proportion de *Klebsiella pneumoniae* reste stable à 15% et celle des *Enterobacter aerogenes* passe de 36% à 8%. Cette modification de l'écologie bactérienne marque un tournant dans la diffusion des bactéries E-BLSE, *Escherichia coli* étant le premier germe responsable d'infection urinaire. De plus le tropisme urinaire et digestif de ce germe permet sa diffusion dans l'environnement et une contamination interhumaine indirecte aisée (3).

Deux mécanismes sont responsables de l'épidémie actuelle de bactéries E-BLSE :

- La transmission croisée entre deux souches par diffusion horizontale, c'est-à-dire transmission inter-bactérienne du matériel génétique sous forme d'éléments d'ADN mobiles contenant les gènes de résistances (plasmides, transposons) ; cela s'ajoute à la diffusion verticale clonale (persistance de la résistance lors de la multiplication bactérienne par réplication du matériel génétique)
- La génération continue de nouvelles souches sous pression de sélection des antibiotiques lors d'un usage médical ou vétérinaire, y compris lors d'usage thérapeutique pour une infection par un autre genre bactérien (4).

Dans les années 2000, il a été décrit des cas communautaires d'infections à E-BLSE par dissémination interindividuelle et intrafamiliale (5-6). Les infections à E-BLSE ne sont donc plus l'apanage de l'hôpital mais peuvent être acquises en ville.

De nombreux réseaux de surveillances collectent des données sur les BMR. Au niveau européen, le réseau de surveillance *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net) évalue à 12,4% le taux de résistance de *Escherichia coli* aux C3G en 2016 ; parmi ces souches résistantes 88,4% sont classées BLSE par les microbiologistes. Les résultats sont similaires en ce qui concerne *Klebsiella pneumoniae* : parmi les 25,7% de résistance aux C3G, 87,1% sont en lien avec une BLSE (7). L'Institut de Veille Sanitaire (devenu depuis l'agence Santé Publique France) a évalué dans l'étude Burden à 7800 le nombre d'infections invasives à *Escherichia coli* ou *Klebsiella pneumoniae* BLSE en France en 2012 (8). Le Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (BMR-RAISIN) a estimé, en 2015 et pour les E-BLSE, la densité d'incidence globale à 0,67 pour 1000 journées d'hospitalisation. Depuis 2002, cette densité d'Incidence a été multipliée par 5,1 (+413 %) (1).

Plusieurs facteurs de risque pour le développement d'une infection à E-BLSE ont été identifiés (3,9-10) : hospitalisation récente (en particulier hospitalisation en réanimation), institutionnalisation, traitement antibiotique récent (notamment C3G et fluoroquinolones), procédures invasives récentes (notamment sonde à demeure urinaire, voie veineuse centrale, drain biliaire, gastrostomie). Les patients âgés et comorbides sont également considérés comme étant plus à risque du fait de leurs hospitalisations fréquentes. Enfin, les voyages récents dans certains pays constituent également un facteur de risque dans la population communautaire. Ces facteurs doivent être recherchés au moment de choisir le traitement d'une infection grave, en particulier urinaire (11).

La situation actuelle est préoccupante pour plusieurs raisons :

- La constante augmentation en France et plus généralement à l'échelle mondiale de l'incidence des infections à E-BLSE suggère qu'elle n'est pas contrôlable par des mesures d'hygiène lors des soins seulement. La diminution de leur incidence nécessite aussi un usage

maîtrisé des antibiotiques et un contrôle strict des excréta (linges souillés, effluents...) en raison du réservoir fécal et urinaire de la bactérie (3). En comparaison la proportion d'infection à *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SAMR) se réduit suite à la mise en place d'un programme national de diminution de résistances et la généralisation de mesures d'hygiène : depuis 2002 la densité d'incidence des SAMR en France a diminué de 59%. Cette maîtrise des infections à SAMR a peut-être été plus aisée que celle des E-BLSE du fait d'une différence notable d'épidémiologie, les sites de portage étant différents et les risques de dissémination interhumaine étant moindres.

- L'apparition de germes E-BLSE conduit à l'utilisation plus fréquente de carbapénèmes, et représente ainsi une étape vers une plus grande incidence de bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe), les entérobactéries productrices de carbapénémases, avec des situations d'impasse thérapeutique de plus en plus décrites (12).

- Les infections à bactéries résistantes E-BLSE sont associées à un mauvais pronostic, et en particulier une augmentation de la mortalité (la mortalité toutes causes à 30 jours est selon certains travaux doublée en cas d'infection à *Escherichia coli* résistante aux C3G et BLSE), et des coûts intra-hospitaliers plus importants (12-13). Cela peut cependant être lié au fait que les personnes présentant un sepsis à E-BLSE sont plus fréquemment des personnes avec un lourd recours au soin, et donc un pronostic d'emblée plus défavorable.

## **B- Le sepsis, cause majeure de mortalité**

Le sepsis est défini depuis 2016 comme une réponse inappropriée de l'hôte envers une infection et responsable d'une dysfonction d'organe (14).

Le sepsis est une cause de mortalité majeure y compris dans les pays développés. La mortalité des patients en choc septique est le plus souvent supérieure à 50% dans la littérature

(15). Aux USA, il a été objectivé une incidence du sepsis de 240,4 cas pour 100 000 en 2000 contre 82,7 pour 100 000 en 1979, soit une augmentation annuelle de 8,7 % (16). Cette augmentation de l'incidence a été reliée à plusieurs facteurs, dont le vieillissement de la population (et de ce fait l'augmentation des comorbidités chez ces patients âgés), et l'amélioration de la reconnaissance de cette pathologie. En France, en 2011, 13% des patients hospitalisés en réanimation présentaient un choc septique (17). En 2004 est créé le programme *Surviving Sepsis Campaign*, qui réunit les sociétés savantes dans le but de réduire la mortalité associée au sepsis.

Le sepsis semble un motif fréquent de passage aux urgences, bien qu'il existe peu d'études sur le sujet, notamment en France. La reconnaissance du sepsis et sa prise en charge précoce sont associées à une amélioration de la survie (18). La détermination précoce, aux urgences, des patients présentant un risque d'évolution défavorable est un élément déterminant du pronostic. Cette identification est réalisée depuis 2016 à l'aide de deux scores : le score *Sequential Sepsis-Related Organe Failure Assessment* (SOFA) et sa version simplifiée le *quick-SOFA* (qSOFA). Dans les services d'urgences, les performances pronostiques du qSOFA ont été validées par une cohorte internationale et prospective de 879 patients : la mortalité hospitalière était de 24% chez les patients présentant un qSOFA  $\geq 2$  comparativement à une mortalité de 8% chez des patients présentant un qSOFA < 2 (19).

Devant l'augmentation des infections à E-BLSE et leur diffusion dans la communauté, il n'est pas rare de prendre en charge aux urgences un sepsis témoignant d'une infection à E-BLSE. Les sociétés savantes recommandent de prendre ce risque en compte dans la prescription de l'antibiothérapie probabiliste en cas d'infection grave (20), en particulier dans les infections urinaires.

## **C- Problématique de notre travail**

La virulence d'un germe se définit par sa capacité à provoquer un état pathogène chez son hôte. Des chercheurs ont émis l'hypothèse que la virulence chez des germes multi-résistants pouvait être modifiée (21-22). Des données en ce sens existent, mais elles concernent surtout les infections à *Streptococcus pneumoniae*. A l'inverse, peu de travaux ont étudié les liens entre résistance et virulence pour les entérobactéries. Ainsi, la gravité initiale (clinique et biologique) des bactériémies à E-BLSE en comparaison de bactériémies à entérobactéries non BLSE n'est pas connue.

De ce fait, il apparaissait pertinent de déterminer dans quelle mesure la gravité initiale des bactériémies à E-BLSE diffère de celle des bactériémies à entérobactéries non BLSE.

Le SAU constitue le plus souvent la « porte d'entrée » d'un séjour à l'hôpital ; l'enjeu principal d'un séjour au SAU est une évaluation précoce de la présentation clinique et biologique des patients, qu'il s'agisse du diagnostic positif, du diagnostic étiologique, ou de la gravité. Il nous a de ce fait semblé intéressant de centrer une telle étude sur les patients du SAU.

**Ainsi, l'objectif de ce travail de recherche a été de comparer la gravité clinique et biologique initiale des patients présentant une bactériémie à E-BLSE à leur entrée aux urgences avec celle des patients présentant une bactériémie au même germe non BLSE à leur entrée aux urgences.**

## II. POPULATION ET METHODE

### A- Conception de l'étude

Cette étude est basée sur une population de patients pris en charge au Centre Hospitalier Grenoble Alpes (CHUGA), hôpital universitaire français comptant 2140 lits d'hospitalisation et 105 850 passages aux urgences en 2016. Il s'agit d'une étude cas-témoins monocentrique.

Les cas étaient les patients adultes présentant une bactériémie à E-BLSE à leur entrée au sein du Service d'Accueil des Urgences (SAU) sur la période comprise entre janvier 2010 et décembre 2016 ; ils étaient identifiés grâce à la base de données du laboratoire de bactériologie du CHUGA.

Les témoins étaient les patients adultes présentant une bactériémie à entérobactérie non productrice de BLSE à leur entrée au sein du SAU sur la période comprise entre janvier 2016 et décembre 2016 ; ils étaient identifiés grâce à la base de données du laboratoire de bactériologie du CHUGA.

Le mode d'appariement des cas et des témoins est décrit plus bas.

Ont été exclus de l'étude les patients présentant une hospitalisation dans un service de médecine aiguë (hospitalier ou de clinique) moins de 48h avant leur passage aux urgences, et les patients ayant présenté une bactériémie dans les 2 mois précédents.

Le critère de jugement principal était la gravité clinique et biologique des patients dans les premières 24h d'hospitalisation mesurée par le score SOFA (Annexe 1), et le classement des patients en 3 catégories : pas de sepsis, sepsis, ou choc septique.

Les critères de jugement secondaires étaient l'existence d'une différence en ce qui concerne l'état respiratoire initial (FR, saturation en oxygène, nécessité d'une oxygénothérapie, données des gaz du sang), la température corporelle initiale, l'état

hémodynamique initial (nécessité d'amines vaso-actives, nécessité d'un remplissage vasculaire), la nécessité d'une hospitalisation en réanimation ou aux soins intensifs, le *Pitt Bacteremia Score* (un score pronostique des bactériémies) (Annexe 1), et l'évolution des patients (mesurée par le score SOFA à 72h et le statut des patients à 72h [pas de sepsis, sepsis, choc septique], la mortalité à 72h et à 1 mois, et la durée d'hospitalisation).

## **B- Données collectées**

Les données rétrospectives suivantes ont été collectées dans les dossiers médicaux des patients :

- Age et sexe,
- Lieu de résidence des patients : domicile, Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), Soins de suite et de réadaptation (SSR), Hospitalisation à domicile (HAD),
- Comorbidités actives pour calcul du *Charlson Comorbidity Index (CCI)* (Annexe 1),
- Genre et espèce bactériens en cause dans la bactériémie,
- Foyer initial et / ou porte d'entrée de la bactériémie,
- Items du score SOFA : score de l'état de base (à l'aide de données du dossier médical datant de moins d'un an), à l'entrée, et à 72h d'évolution,
- Pression artérielle systolique (PAS), Pression artérielle diastolique (PAD), Pression artérielle moyenne (PAM) (mmHg),
- *Glasgow Coma Scale (GCS)*,
- Fréquence respiratoire (FR) en cycles respiratoires/min,
- Saturation en oxygène (%),
- Nécessité d'une oxygénothérapie,
- Température corporelle (°C),

- Données du gaz du sang : PaO<sub>2</sub> (mmHg), lactatémie (mmol/L) et pH, (la PaO<sub>2</sub> et la FiO<sub>2</sub> ont été estimées chez les patients pour qui les données n'étaient pas directement disponibles à l'aide de tables de conversion [Annexe 2])
- Bilirubinémie (mmol/L),
- Créatininémie (μmol/L),
- Plaquettes sanguines (G/L),
- Nécessité d'un remplissage vasculaire,
- Nécessité d'amines vaso-actives,
- Nécessité d'une hospitalisation en réanimation ou aux soins intensifs,
- Items du *Pitt Bacteremia Score* à l'entrée (Annexe 1),
- Durée d'hospitalisation (en jours par rapport à l'entrée administrative des patients au SAU),
- Mortalité à 3 jours et à 30 jours.

Le score SOFA initial a été évalué selon deux formalités :

- En absence de critères de gravité au cours des premières 24 heures d'hospitalisation, les données cliniques et biologiques recueillies ont été celles correspondant à l'entrée aux urgences (premier bilan biologique, premières données cliniques).
- En présence de critères de gravité à l'entrée des patients et/ou au cours des premières 24h d'hospitalisation les données cliniques et biologiques les plus défavorables des premières 24 heures ont été recueillies.

Le sepsis a été défini selon les recommandations actuelles de l'*European Society of Intensive Care Medicine*, comme une élévation du score SOFA d'au moins 2 points liée à une infection.

Le choc septique a été défini selon les recommandations actuelles de l'*European Society of Intensive Care Medicine*, comme l'association d'un sepsis accompagné d'un

besoin de drogues vasopressives pour maintenir une pression artérielle moyenne (PAM)  $\geq 65$  mmHg, et d'un taux de lactate plasmatique  $> 2$  mmol/L malgré un remplissage adéquat.

**Ainsi, la gravité initiale des patients a été évaluée i) par la mesure du score SOFA et ii) par la détermination de leur statut : pas de sepsis, septique, choc septique.**

L'évolution clinique et biologique à 48 - 72h des patients a été évaluée par le calcul du score SOFA à la 72<sup>ème</sup> heure (+/- 24h) et par la détermination du statut des patients : pas de sepsis, sepsis, choc septique.

Le *Pitt bacteremia score* a été calculé sur les données des 24 premières heures ; en cas de variation des paramètres sur ces 24h, la valeur la plus préoccupante était retenue (Annexe 1).

### **C- Appariement**

Chaque cas a été apparié avec 2 témoins sur les critères suivants :

- âge similaire à +/- 5ans,
- *Charlson Comorbidity Index* similaire +/- 3 (Annexe 1)
- genre et espèce bactériens identiques.

Les témoins ont été appariés au cas de manière aléatoire.

Il a été dérogé à ces règles d'appariement dans 10 cas :

- pour 2 cas, l'appariement s'est fait avec des témoins ayant un *CCI* similaire, une bactériémie au même genre et espèce bactériens mais des divergences d'âges de +/- 10 ans.
- pour 5 cas (patients présentant une bactériémie à *Klebsiella pneumoniae* E-BLSE), l'appariement s'est fait avec des cas présentant un *CCI* et un âge similaires, mais avec une divergence au niveau du genre bactérien ou de l'espèce : un ou deux des témoins

qui ont été choisis pour chacun de ces 5 cas présentai(en)t une bactériémie à *E.coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter* du complexe *cloacae* ou *Enterobacter aerogenes*.

- pour 3 cas présentant une bactériémie à *Klebsiella pneumoniae* E-BLSE, l'appariement a été réalisé avec deux témoins présentant une bactériémie à un autre genre comme décrit ci-dessus avec, pour l'un, une dérogation au niveau du CCI (+/-4), pour le deuxième une dérogation au niveau de l'âge (+/- 6ans) et pour le dernier une dérogation d'âge (+/- 6ans) et de CCI (+/- 4).

#### **D- Détermination des E-BLSE au laboratoire**

La détermination des E-BLSE dans les hémocultures au CHUGA est réalisée en plusieurs étapes. Un antibiogramme sur milieu Mueller Hinton (MHE) est réalisé directement à partir des hémocultures positives à bacilles Gram négatif. Si il est suspecté une résistance aux C3G, alors est réalisé un antibiogramme standardisé en diffusion sur MHE selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM), couplé à des tests complémentaires : un antibiogramme standardisé en diffusion sur milieu Mueller Hinton avec de la cloxacilline (MHC) et un test de synergie par la technique dite des disques rapprochés qui consiste à déposer côte à côte des disques d'amoxicilline-acide clavulanique et de C3G. Cette stratégie permet de différencier les mécanismes de résistances acquises aux C3G, soit par hyperproduction de céphalosporinase soit par BLSE. La détection des BLSE est objectivée par une synergie entre le mélange amoxicilline-acide clavulanique et une C3G.

## **E- Analyses statistiques**

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentage.

Les variables quantitatives ont été décrites en fonction de leurs distributions : soit par la moyenne et l'écart type, soit par la médiane et les interquartiles.

La comparaison entre le groupe de cas présentant une bactériémie à E-BLSE et le groupe de témoins présentant une bactériémie à entérobactérie non BLSE a été effectuée par un test du chi<sup>2</sup> pour les données qualitatives (ou le test exact de Fisher, lorsque les conditions d'applications l'exigeaient), et un test de Student ou de Mann-Whitney pour les données quantitatives en fonction de la distribution normale ou non des données.

Une analyse en sous-groupe a été effectuée sur la bactérie majoritaire (*Escherichia coli*).

Une valeur  $p < 0.05$  (risque  $\alpha$  de 5%) a été considérée comme statistiquement significative.

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel StatView version 5.0.

## **F- Considérations éthiques**

Le protocole a été discuté avec le comité d'éthique des centres d'investigation clinique (CECIC) de la région Rhône Alpes Auvergne. Sur leur proposition, une validation éthique définitive sera apportée lors de la rédaction de l'article concernant cette étude.

### III. RESULTATS

#### A- Caractéristiques des groupes

Durant la période d'étude, de 2010 à fin 2016, 65 patients ont présenté une bactériémie à E-BLSE à leur admission au SAU. Le nombre annuel de patients bactériémiques à E-BLSE est en augmentation presque constante (Figure 1). En effet, au début de la période d'étude en 2010, seuls 7 patients présentaient une bactériémie à E-BLSE à leur entrée aux SAU ; en 2016, 18 patients avaient présenté une bactériémie à E-BLSE (sur 223 bactériémies à entérobactéries au SAU au total en 2016). Parmi ces cas, 63 ont pu être appariés chacun à 2 témoins ; 2 cas n'ont pas pu être appariés du fait de l'absence de témoins correspondants et ont été exclus de l'analyse. Sur ces 63 patients, 10 ont été appariés selon des critères d'appariements étendus.

L'âge moyen était de  $79,8 \pm 12$  ans pour les cas et de  $79,4 \pm 11$  ans pour les témoins. Il n'y avait pas de différence en termes de genre (tableau I).

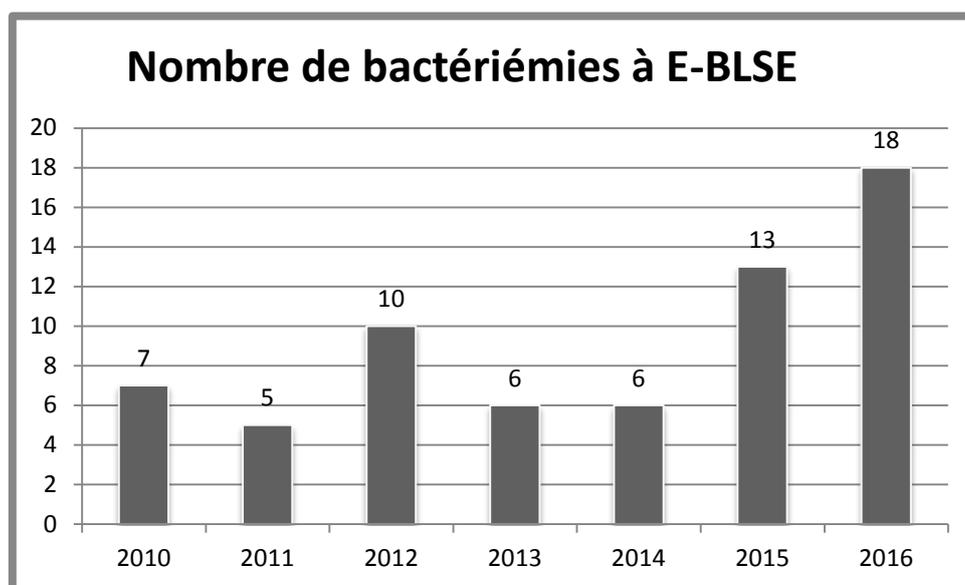


Figure 1 - Evolution du nombre annuel d'épisodes de bactériémies à E-BLSE

Les deux groupes étaient différents en ce qui concerne leur lieu de résidence. En effet, au moment de l'étude, 23 cas (36,5%) et 20 témoins (15,9%) vivaient en EHPAD, ou étaient en HAD ou en SSR ( $p=0,003$ ) (tableau I).

En termes de comorbidités, le *Charlson Comorbidity Index (CCI)* moyen était de  $8,3 \pm 3$  chez les cas et  $7,0 \pm 3$  chez les témoins ; cette faible différence entre les groupes reflète nos critères d'appariement prédéfinis. Il existait cependant une différence en termes de comorbidités : 6 cas (9,5%) et 29 témoins (23,0%) avaient un *CCI* compris entre 0 et 4, 32 cas (50,8%) et 75 témoins (59,5%) avaient un *CCI* entre 5 et 9, et 25 cas (39,7%) ainsi que 22 témoins (17,5%) avaient un *CCI* >10.

La répartition des comorbidités actives dans les 2 groupes était similaire en termes de maladie d'organe ou de néoplasie active (Tableau I).

Dans le groupe des cas, 49 patients (77,8%) ont présenté une bactériémie à *Escherichia coli*, 13 patients (20,6%) ont présenté une bactériémie à *Klebsiella pneumoniae* et 1 patient (1,6%) a présenté une bactériémie à une autre bactérie. Dans 8 cas (12,7%) était présente une bactériémie à 2 genres bactériens. Dans le groupe des témoins, 107 patients (84,9%) présentaient une bactériémie à *Escherichia coli*, 14 patients (11,1%) présentaient une bactériémie à *Klebsiella spp* (12 *Klebsiella pneumoniae* et 2 *Klebsiella oxytoca*) et 5 patients (4,0%) présentaient une bactériémie à une autre bactérie. Dans 14 cas (11,1%) était présente une bactériémie à 2 genres bactériens (Figure 2).

Le point d'appel clinique ou l'origine de l'infection n'étaient pas similaires entre les groupes. Dans le groupe des cas, 40 patients avaient une infection d'origine urinaire (63,5%), 15 patients (23,8%) une infection à point d'appel digestif, 3 patients (4,8%) une infection sur cathéter, 1 patient (1,6%) une pneumopathie, et 4 patients (6,3%) avaient un point d'appel infectieux qui est demeuré inconnu. Dans le groupe des témoins, 60 patients (47,6%) présentaient une infection d'origine urinaire, 44 patients (34,9%) une infection à point de

départ digestif, 7 patients (5,6%) une infection sur cathéter, 2 patients (1,6%) une infection à point de départ pulmonaire, et 9 patients (7,1%) une infection de point de départ inconnu (Figure 3).

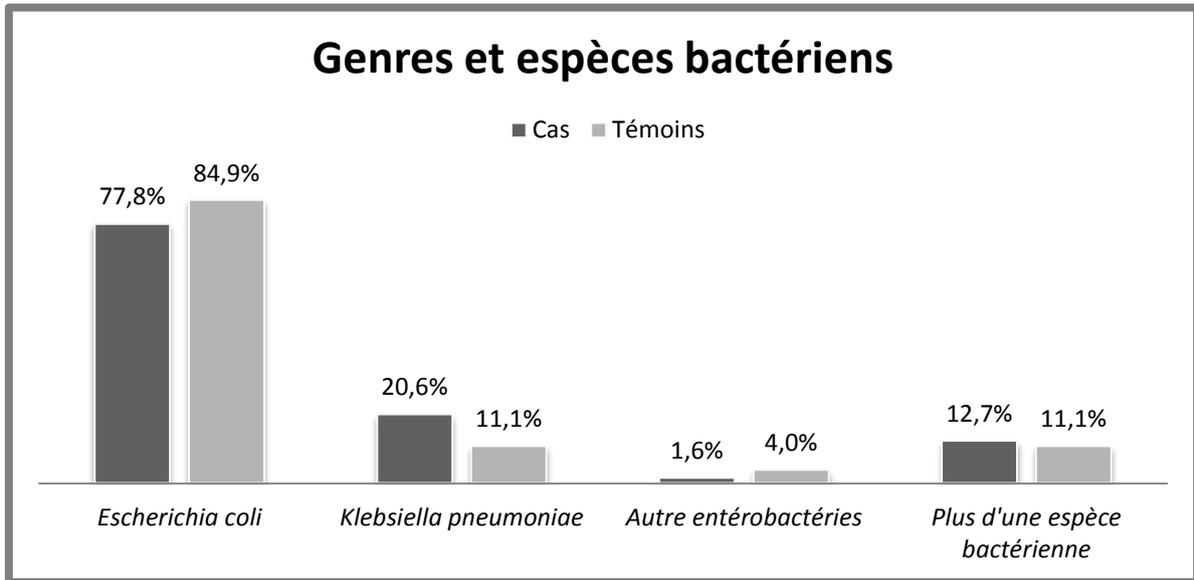


Figure 2 – Genres bactériens en cause dans la bactériémie (en pourcentage)

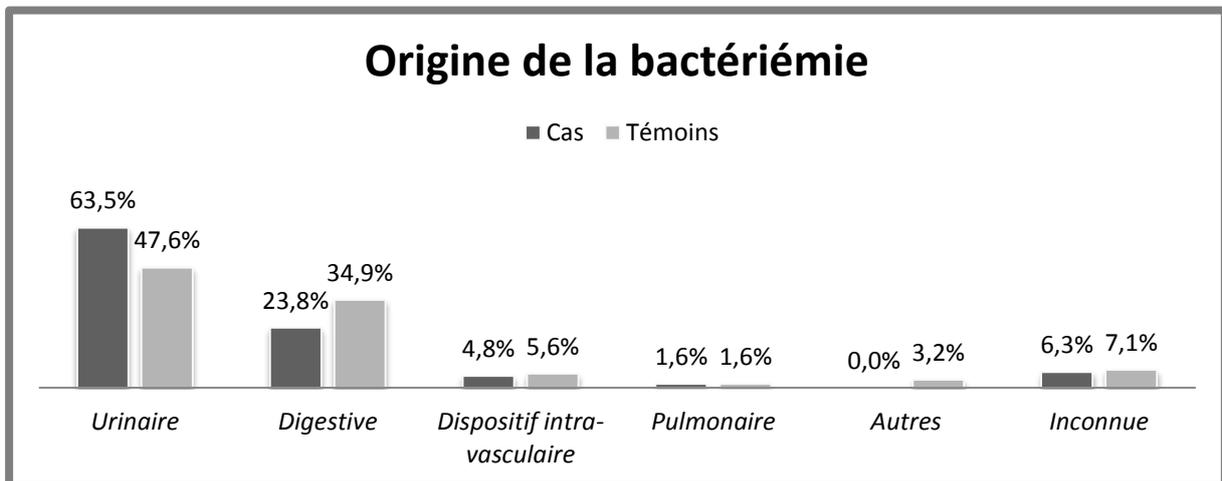


Figure 3 - Origine de l'infection chez les cas et les témoins (en pourcentage)

**Tableau I : caractéristiques des groupes étudiés**

	Cas (n = 63)	Témoins (n = 126)	P
<b>Age</b>	moyenne : 79,8±12 médiane = 82,4 [70,4-89,3]	moyenne : 79,4±11 médiane = 81,8 [71,1-88,2]	
<b>Genre</b>			0,718
Masculin	28 (44,4%)	61 (48,4%)	
Féminin	35 (55,6%)	65 (51,6%)	
<b>Lieu de résidence</b>			
EHPAD, HAD ou SSR	23 (36,5%)	20 (15,9%)	0,003
<b>Comorbidités actives</b>			
Diabète	20 (31,7%)	43 (34,1%)	0,869
Pathologie respiratoire active	18 (28,6%)	30 (23,8%)	0,594
Insuffisance rénale	34 (54,0%)	56 (44,4%)	0,279
Insuffisance rénale modérée	26 (41,3%)	40 (31,7%)	
Insuffisance rénale sévère ou terminale	8 (12,7%)	16 (12,7%)	
Cirrhose hépatique (toute origine)	3 (4,8%)	7 (5,6%)	> 0,99
Insuffisance cardiaque congestive	21 (33,3%)	31 (24,6%)	0,274
Accident ischémique transitoire	3 (4,8%)	5 (4,0%)	> 0,99
Accident vasculaire cérébral	10 (15,9%)	14 (11,1%)	0,486
Tumeur solide	19 (30,2%)	27 (21,4%)	0,254
Cancer hématologique	7 (11,1%)	9 (7,1%)	0,517
<b>Charlson comorbidity index</b>			
Charlson Comorbidity Index moyen	8,3±3	7,0±3	
Charlson Comorbidity Index [0-4]	6 (9,5%)	29 (23,0%)	
Charlson Comorbidity Index [5-9]	32 (50,8%)	75 (59,5%)	
Charlson Comorbidity Index ≥10	25 (39,7%)	22 (17,5%)	
<b>Bactérie en cause</b>			
<i>Escherichia coli</i>	49 (77,8%)	107 (84,9%)	
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	13 (20,6%)	14 (11,1%)	
Autre entérobactéries	1 (1,6%)	5 (4,0%)	
2 espèces bactériennes	8 (12,7%)	14 (11,1%)	0,935
<b>Origine de la bactériémie</b>			
Urinaire	40 (63,5%)	60 (47,6%)	
Digestive	15 (23,8%)	44 (34,9%)	
Dispositif intravasculaire	3 (4,8%)	7 (5,6%)	
Pulmonaire	1 (1,6%)	2 (1,6%)	
Autres	0	4 (3,2%)	
Inconnue	4 (6,3%)	9 (7,1%)	

## **B- Gravité clinique et biologique initiale**

En analyse non ajustée, il n'existait pas de différence entre les cas et les témoins sur les différents items que nous avons appréciés en ce qui concernait la gravité clinique et biologique initiale (Tableau II).

Les résultats de l'évaluation du critère de jugement principal étaient les suivants :

- la médiane du SOFA initial a été mesurée à 4 [2-5] chez les cas et 3 [2-5] chez les témoins ( $p=0.171$ ). La médiane du SOFA de base, correspondant au score de SOFA des patients avant le sepsis, a été mesurée à 0 [0-1] chez les cas et les témoins ( $p>0.999$ ).
- La gravité de l'infection a été évaluée par la différence entre le SOFA initial et le SOFA de base. Initialement 14 cas (25,9%) et 35 témoins (28,9%) des patients infectés ne présentaient pas de sepsis ( $p=0,820$ ), 35 cas (64,8%) et 80 témoins (66,1%) présentaient un sepsis ( $p >0,999$ ) et 5 cas (9,3%) et 6 témoins (5,0%) présentaient un choc septique. ( $p=0,455$ ).

## **C- Evolution et mortalité**

Au troisième jour, la gravité clinique et biologique était similaire entre les deux groupes (Tableau II). Le score SOFA médian a été mesurée à 2 [1,0-2,75] chez les cas et 1 [0-3,0] chez les témoins ( $p=0,174$ )

La mortalité au troisième jour et à 30 jours était similaire chez les cas et les témoins ainsi que la durée d'hospitalisation.

#### **D- Analyse en sous-groupes pour les bactériémies à *Escherichia.coli***

Il a été réalisé la même comparaison entre cas et témoins dans le sous-groupe des patients présentant une bactériémie à *Escherichia coli* (49 cas et 98 témoins).

Les résultats sont similaires aux précédents résultats de l'analyse principale (Tableau III) : il n'y avait pas de différence en termes de gravité initiale entre les cas et les témoins.

**Tableau II : Synthèse des résultats en analyse non ajustée : comparaison des cas et des témoins**

Nombre de patients inclus dans l'analyse (cas + témoins)	Paramètre étudié	Cas (N = 63)			Témoins (N = 126)			p	Odd Ratio [IC 95%]
		Moyenne ±DS	Médiane ±25 <sup>ème</sup> percentile	Effectif & %	Moyenne ±DS	Médiane ±25 <sup>ème</sup> percentile	Effectif & %		
<b>Gravité clinique initiale</b>									
188 (63+125)	PAS (mmHg)	107 ±29			109 ±28			0,647	
188 (63+125)	PAD ( mmHg)	59 ±17			61 ±15			0,246	
188 (63+125)	PAM (mmHg)	75 ±19			77 ±18			0,509	
188 (63+125)	PAM <65 (mmHg)			22 (34,9%)			28 (22,4%)	0,097	1,86 [0,95 - 3,62]
188 (63+125)	Glasgow Coma Scale < 15			15 (23,8%)			26 (20,8%)	0,776	1,19 [0,58 - 2,45]
188 (63+125)	Saturation (%)		95 [93-97]			94 [92-96]		0,012	
49 (18 + 31)	Fréquence respiratoire (/min)		30 [25-35]			25 [20-31]		0,042	
187 (62+125)	Température (°C)	38,5±1			38,5 ±1			0,675	
<b>Gravité biologique initiale</b>									
84 (31+53)	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	80 ±26			79 ±38			0,915	
82 (32+50)	pH	7,45± 0,1			7,41± 0,4			0,680	
117 (38+79)	Lactatémie (mmol/L)		2,6 [1,7-3,9]			1,8 [1,3-3,4]		0,514	
187 (62+125)	Créatininémie (µmol/L)	149 ±91			132 ±97			0,261	
117 (31+86)	Bilirubinémie (mmol/L)		17 [11-46]			16 [10-35]		0,897	
187 (62+125)	Plaquettes (G/L)	181 ±85			198 ±88			0,216	

**Tableau II (suite) : Synthèse des résultats en analyse non ajustée : comparaison des cas et des témoins**

Nombre de patients inclus dans l'analyse (cas + témoins)	Paramètre étudié	Cas (N=63)			Témoins (N = 126)			p	Odd Ratio [IC 95%]
		Moyenne ±DS	Médiane ±25 <sup>ème</sup> percentile	Effectif & %	Moyenne ±DS	Médiane ±25 <sup>ème</sup> percentile	Effectif & %		
159 (53+106)	<b>SOFA base</b>		0 [0-1]			0[0-1]	>0,999		
176 (57+119)	<b>SOFA initial</b>		4 [2-5]			3 [2-5]	0,171		
175 (54+121)	Statut initial : pas de sepsis			14 (25,9%)		35 (28,9%)	0,820		
175 (54+121)	Statut initial : sepsis			35 (64,8%)		80 (66,1%)	>0,999	1,16 [0,56 - 2,40]	
175 (54+121)	Statut initial : choc septique			5 (9,3%)		6 (5,0%)	0,455		
183 (60+123)	Nécessité d'un remplissage intravasculaire			25 (41,7%)		45 (36,6%)	0,615	1,24 [0,66 - 2,33]	
187 (62+125)	Nécessité de drogue vaso-active			4 (6,5%)		3 (2,4%)	0,334	2,80 [0,61 - 12,94]	
188 (63+125)	Nécessité d'une oxygénothérapie			18 (28,6%)		32 (25,6%)	0,795	1,16 [0,59 - 2,29]	
186 (63+123)	<i>Pitt bacteremia score</i>		1 [0-2]			1 [0-2]	0,131		
	<b>Lieu de prise en charge</b>								
189 (63+126)	Recours nécessaire à la réanimation / soins intensifs			5 (7,9%)		14 (11,1%)	0,668	0,69 [0,24 - 2,01]	
130 (35+95)	<b>SOFA J3</b>		2 [1,0-2,75]			1 [0-3,0]	0,174		
139 (37+102)	Statut J3 : pas de sepsis			29 (78,4%)		72 (70,6%)	0,128		
139 (37+102)	Statut J3 : sepsis			7 (18,9%)		28 (27,4%)	0,421	0,66 [0,27 - 1,61]	
139 (37+102)	Statut J3 : choc septique			1 (2,7%)		2 (2,0%)	>0,999		
181 (62+119)	<b>Mortalité à J3</b>			6 (9,7%)		8 (6,7%)	0,678	1,49 [0,49 - 4,49]	
156 (54+102)	<b>Mortalité à J30</b>			12 (22,2%)		15 (14,7%)	0,338	1,66 [0,71 - 3,85]	
126 (40+86)	<b>Durée hospitalisation (jours)</b>		9,5 [6,0-16,0]			8,0 [6,0-12,0]	0,312		

**Tableau III : Synthèse des résultats en analyse en sous-groupes pour les bactériémies à *Escherichia.coli***

Nombre de patients inclus dans l'analyse (cas + témoins)	Paramètre étudié	Cas <i>E. coli</i> (N = 49)			Témoins <i>E. coli</i> (N = 98)			p	Odd Ratio [IC 95%]
		Moyenne ±DS	Médiane ±25 <sup>ème</sup> percentile	Effectif & %	Moyenne ±DS	Médiane ±25 <sup>ème</sup> percentile	Effectif & %		
<b>Gravité clinique initiale</b>									
147 (49+98)	PAS (mmHg)	110 ±31			108 ±27			0,895	
147 (49+98)	PAD (mmHg)	59 ±18			61 ±15			0,487	
147 (49+98)	PAM (mmHg)	77 ±20			77±18			0,932	
147 (49+98)	PAM <65 (mmHg)			16 (32,7%)			22 (22,4%)	0,257	1,67 [0,78 - 3,59]
146 (49+97)	Glasgow Coma Scale < 15			11 (22,4%)			16 (16,5%)	0,516	1,47 [0,62 - 3,46]
144 (47+97)	Saturation (%)		95 [93-97]			94 [92-96]		0,064	
34 (11+23)	Fréquence respiratoire (/min)		30 [22-36]			25 [20-31]		0,309	
145 (48+97)	Température (°C)	38,4±1			38,5±1			0,349	
<b>Gravité biologique initiale</b>									
65 (23+42)	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	80 ±27			80 ±42			0,954	
66 (26+40)	pH	7,45±0,1			7,40±0,5			0,594	
89 (30+59)	Lactatémie (mmol/L)		2,2 [1,7-3,3]			1,5 [1,2-3,1]		0,070	
144 (47+97)	Créatininémie (µmol/L)	142 ±77			129 ±98			0,454	
88 (23+65)	Bilirubinémie (mmol/L)		14 [10-43]			15 [10-35]		0,842	
146 (48+98)	Plaquettes (G/L)	188 ±81			204 ±94			0,309	

**Tableau III (suite) : Synthèse des résultats en analyse en sous-groupes pour les bactériémies à *Escherichia.coli***

Nombre de patients inclus dans l'analyse (cas + témoins)	Paramètre étudié	Cas <i>E.coli</i> (N=49)			Témoins <i>E.coli</i> (N=98)			<i>p</i>	Odd Ratio [IC 95%]
		Moyenne ±DS	Médiane ±25 <sup>ème</sup> percentile	Effectif & %	Moyenne ±DS	Médiane ±25 <sup>ème</sup> percentile	Effectif & %		
131 (41+90)	<b>SOFA base</b>		0 [0-1]		0[0-0]		0,026		
135 (44+91)	<b>SOFA initial</b>		3,5 [2-4]		3 [2-4]		0,649		
137 (43+94)	Statut : pas de sepsis			12 (27,9%)		29 (30,8%)	0,881		
137 (43+94)	Statut : sepsis			28 (65,1%)		61 (64,9%)	>0,999	1.15 [0,52 - 2,56]	
137 (43+94)	Statut : choc septique			3 (7,0%)		4 (4,3%)	0,798		
144 (47+97)	Nécessité d'un remplissage intravasculaire			19 (40,4%)		34 (35,1%)	0,658	1,26 [0,61 - 2,57]	
146 (48+98)	Usage nécessaire de drogue vaso-active			3 (6,3%)		1 (1,0%)	0,201	6,47 [0,65 - 63,90]	
146 (49+97)	Nécessité d'une oxygénothérapie			13 (26,6%)		24 (24,7%)	0,974	1,10 [0,50 - 2,41]	
145 (49+96)	<i>Pitt bacteremia score</i>		1 [0-2]		1 [0-2]		0,091		
	<b>Lieu de prise en charge</b>								
147 (49+98)	Recours nécessaire à la réanimation / soins intensifs			4 (8,2%)		10 (10,2%)	0,919	0,78 [0,23 - 2,63]	
105 (29+76)	<b>SOFA J3</b>		2 [1,0-2,25]		1 [0-2,5]		0,134		
113 (31+82)	Statut : pas de sepsis			25 (80,6%)		59 (72,0%)	0,408		
113 (31+82)	Statut : sepsis			6 (19,4%)		23 (28,0%)	0,563	0,62 [0,22 - 1,70]	
113 (31+82)	Statut : choc septique			0 (0%)		0 (0%)	-		
143 (49+94)	<b>Mortalité à J3</b>			1 (2,0%)		6 (6,4%)	0,461	0,31 [0,04 - 2,61]	
124 (42+82)	<b>Mortalité à J30</b>			5 (11,9%)		11 (13,4%)	>0,999	0,87 [0,28 - 2,70]	
98 (30+68)	<b>Durée d'hospitalisation (jours)</b>		11,5 [8,0-18,0]		8,0 [5,5-11,5]		0,004		

## IV- DISCUSSION

Nous souhaitons explorer, dans cette étude réalisée au CHUGA, si la présentation clinique initiale des personnes ayant une bactériémie à E-BLSE était différente de celle des personnes ayant une bactériémie à une entérobactérie non BLSE, en « neutralisant » par l'appariement sur le *CCI* le rôle du terrain.

Nos résultats suggèrent qu'une telle différence n'est pas présente.

### A- Virulence et résistance

#### 1. Travaux précédents

La virulence dépend de plusieurs facteurs qui impliquent de nombreux gènes : moyens de fixation et de pénétration dans la cellule, résistance à la phagocytose, production de biofilm, production d'enzymes permettant la diffusion de la bactérie, sécrétion de toxines ...

Il a été émis l'hypothèse que pour certaines bactéries, la multi-résistance pourrait être à l'origine d'un « coût » particulier (consommation d'énergie, mutations) et qui pouvait avoir un impact négatif sur la virulence, c'est-à-dire que la virulence d'un germe pourrait être amoindrie en fonction de l'acquisition de résistances. Cette hypothèse a été explorée chez plusieurs pathogènes. Chez *Streptococcus pneumoniae*, des travaux de génétique microbienne suggèrent une diminution de la virulence avec l'augmentation de la résistance. En effet, dans une étude de 2001, l'intégration de gènes de résistance par transformation dans une souche de *Streptococcus pneumoniae* sensible était associée à une moindre virulence de cette dernière dans un modèle de sepsis murin (21). Cette association également a été observée en clinique : une étude danoise montrait que les souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées d'infections

non invasives étaient plus souvent résistantes à au moins 3 antibiotiques que les souches isolées d'infections invasives (23). Chez les entérobactéries, il a été suggéré que les E-BLSE soient moins pathogènes que les entérobactéries moins résistantes. En effet, la présence d'une colonisation digestive à E-BLSE dans une cohorte de voyageurs de retour de pays à risque n'était pas associée au développement d'infections (22).

Cependant, à l'inverse, il a été montré que des souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLSE isolées chez des malades étaient davantage productrices d'un antigène de virulence (l'antigène K1, associé *in vitro* à une augmentation de la virulence) que les souches de *Klebsiella pneumoniae* non BLSE (24). Une autre étude, testant le pouvoir invasif *in vitro*, a également observé que l'invasivité des souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLSE était plus élevée que celle des souches non BLSE (25).

De même, chez *Escherichia coli*, il a été observé que certains gènes de virulence étaient exprimés chez des souches d'*Escherichia coli* productrices de BLSE alors qu'ils ne l'étaient pas chez des souches non BLSE (26). Il a été fait l'hypothèse que chez les E-BLSE la transmission de nouveaux matériaux génétiques comportant des gènes de résistance s'accompagnerait également de la transmission de gènes de virulence. Il semblerait donc possible que l'augmentation de la résistance s'associe à une augmentation de la virulence chez les E-BLSE.

Aucune étude médicale, jusqu'à présent, n'avait fait le lien entre la présentation clinique des patients, en particulier leur gravité clinique et biologique, et la virulence chez les E-BLSE hormis une étude japonaise récente, de moindre effectif que la nôtre (27). Cette étude japonaise comparait le score SOFA de patients bactériémiques à *Escherichia coli* BLSE à celui de patients bactériémiques à *Escherichia coli* non BLSE (31 cas et 98 témoins). Aucune différence n'était relevée dans la mesure du score SOFA dans les 48h suivant la bactériémie entre les patients BLSE et les autres (SOFA moyen à  $3,6 \pm 2,6$  chez les patients BLSE versus

3,8 ± 4,0 chez les non BLSE). L'âge et les comorbidités ne différaient pas dans les deux groupes dans cette étude. Ce résultat est en accord avec ceux de notre série la médiane du score SOFA initial étant mesuré à 4 [2-5] chez les cas et 3 [2-5] chez les témoins ( $p=0.171$ ).

## **2. Apport de notre travail**

Nous avons constaté qu'il n'existait pas de différence dans la présentation initiale clinique et biologique, en particulier en termes de gravité du sepsis, entre ces 2 groupes de patients. Ce constat suggère que les entérobactéries ne perdent pas leur caractère de virulence en cas d'augmentation de leur niveau de résistance, et que les infections invasives à E-BLSE ont une morbidité similaire aux infections invasives à entérobactéries non BLSE, indépendamment du terrain.

La plus grande virulence des souches d'E-BLSE observée dans les études précédemment citées n'est pas forcément contradictoire avec le fait que nous n'ayons pas observé de gravité supplémentaire des bactériémies à E-BLSE. En effet, il s'agissait essentiellement de travaux explorant la virulence *in vitro*, ou même simplement la présence de gènes de virulence ; à l'inverse, notre travail exploite des données cliniques, qui résultent de très nombreux facteurs. Plus généralement, notre travail comme les précédents se rejoignent sur le point suivant : **il n'y a pas de moindre gravité des infections à E-BLSE.**

## **B- Points forts de ce travail**

Il a été observé dans de précédentes études que la mortalité des patients présentant une bactériémie à E-BLSE est plus importante que celle des patients présentant une bactériémie à entérobactérie non BLSE (9, 13, 28). Les facteurs de risque associés à la mortalité des bactériémies à E-BLSE ont été étudiés depuis le début des années 2000 et dans des sous-groupes de patients à risque tels que les patients greffés ou cancéreux. Ces facteurs de risque sont dorénavant bien connus : il s'agit de l'âge, l'existence d'un choc septique ou d'un sepsis sévère, d'un *Pitt Bacteremia score* élevé, et l'existence de maladies sous-jacentes (29, 30, 31, 32). Pour pertinents qu'ils soient, ces résultats comportent donc un biais majeur : le terrain jouant un rôle à la fois dans l'acquisition des E-BLSE et dans l'expression de cette infection, ils ne permettent cependant pas d'établir dans quelle mesure la virulence propre des E-BLSE est responsable de cette surmortalité.

Un des points forts de notre travail est justement l'appariement des patients effectué sur les comorbidités actives : il n'existait pas précédemment d'étude effectuant cet appariement. Le *CCI* a été choisi comme marqueur de comorbidité dans ce but. Ce choix s'est opéré en fonction des scores utilisés dans les études relatives aux bactériémies à bacilles Gram négatif dans la littérature scientifique. Le *CCI* est facile d'utilisation, et calculable à partir des données du dossier médical. Il a été prouvé qu'un score de  $CCI \geq 3$  était un facteur de risque de mortalité chez les patients présentant une bactériémie à E-BLSE (33-34).

Notre étude, en appariant les cas et les témoins sur deux caractéristiques associées à la mortalité - l'âge et les comorbidités actives - permet de s'affranchir de ces facteurs pronostiques et permet de mieux apprécier le rôle propre de la virulence des E-BLSE. Le résultat observé, c'est-à-dire le fait que la gravité initiale des bactériémies à E-BLSE n'est pas moindre que celle des bactériémies à entérobactéries non BLSE, est donc d'autant plus robuste.

Le score SOFA est un bon indicateur du pronostic des patients présentant un sepsis (35). Aux urgences, le score qSOFA, simple d'utilisation, est validé pour la reconnaissance des patients à risque de mauvais pronostic (19). Nous avons cependant choisi d'utiliser le score SOFA dans cette série en raison de l'absence de mesure de la fréquence respiratoire dans 140 dossiers.

### **C- Limites et biais de ce travail**

Ce travail présente des limites. Nous avons choisi de réaliser une étude épidémiologique analytique rétrospective cas-témoins. Ce type d'étude est utilisé pour l'étude de maladies rares, ce qui est le cas des bactériémies à E-BLSE mais expose à des biais inhérents à la méthodologie. En effet le caractère rétrospectif des données expose à des biais de classement en raison de données manquantes ou imprécises :

D'une part, certaines données sont manquantes :

- données de l'état de base des patients pour les patients inconnus du CHUGA,
- évolution pour les patients traités en ambulatoire,
- présence de données biologiques non réalisées à la prise en charge.

Ces données manquantes rendent l'analyse limitée aux seuls patients chez qui a été mesuré le paramètre ce qui expose à un manque de puissance (pour exemple, la fréquence respiratoire n'est connue que chez 49 patients, la PaO<sub>2</sub> chez 84 patients, la lactatémie chez 117 patients, la bilirubinémie chez 117 patients). Nous pouvons également faire l'hypothèse que la mesure de la fréquence respiratoire et la réalisation de gaz du sang ont été réalisées chez les patients jugés les plus préoccupants par le médecin urgentiste, et que les résultats concernant ces paramètres ne sont pas représentatifs de l'ensemble des patients de l'étude.

D'autre part, il existe également des données imprécises : la fraction inspirée en oxygène a été estimée à l'aide de tables en fonction de l'administration d'oxygène pour le calcul du score SOFA ; la mesure des lactates sanguins était réalisée sur des échantillons sanguins artériels ou veineux en fonction de la réalisation ou non de gaz du sang ; la mesure de la saturation et de la PaO<sub>2</sub> n'ont pas été analysées en fonction de l'administration ou non d'oxygène.

Cette étude a un effectif relativement limité en raison de la rareté des bactériémies à E-BLSE ; elle souffre donc d'un manque de puissance, et il est possible que des différences entre les groupes n'aient pas été mises en évidence du fait de l'effectif faible.

D'autres limitations existent du fait de nos choix méthodologiques :

- Les témoins sont des patients présentant une bactériémie à entérobactéries non BLSE en 2016 uniquement alors que les cas sont des patients présentant une bactériémie à E-BLSE entre 2010 et 2016, ce qui expose à un biais de comparabilité en ne rendant pas compte d'une éventuelle évolution dans la prise en charge des infections bactériennes en ville (avant les urgences) durant cette période.

- Certains de nos patients présentaient une bactériémie à deux genres bactériens (8 cas [12.7%] et 14 témoins [11.1%]) ; il est possible que cela ait une influence en termes de gravité, en comparaison à une infection mono-microbienne. La proportion de ces patients est cependant similaire dans les deux groupes, ce qui limite d'éventuels biais.

- Le choix du *CCI* pour appairer les patients aux témoins présente également quelques inconvénients, comme tout score. En effet, bien qu'il soit validé chez les personnes âgées, il est limité lorsqu'il s'agit de mesurer les comorbidités des patients âgés avec des troubles cognitifs (36). De plus, il a été choisi d'appairer les cas aux témoins avec un score de *CCI* pouvant différer de 3 points, ce qui a pu déséquilibrer les groupes : le groupe témoins présente

ainsi plus de patients avec un  $CCI < 4$  et moins de patient avec un  $CCI \geq 10$  que le groupe cas, bien que le  $CCI$  moyen soit similaire.

#### **D- Autres comparaisons avec les données existantes de la littérature**

La mortalité observée dans notre étude semble en adéquation avec les données de la littérature. La mortalité des infections avec bactériémie à E-BLSE entre 15 et 30 jours d'évolution est comprise entre 8,1% et 43,6% sur un total de 28 études (9). Ces chiffres sont concordants avec nos résultats, la mortalité à 30 jours étant mesurée à 22,2% dans notre série. La proportion de choc septique chez les patients présentant une bactériémie à E-BLSE varie entre 4 et 30% ; dans notre série 6% des patients se présentaient en choc septique dans les premières 24h. Il est possible que nous aurions pu comptabiliser davantage de chocs septiques si nous ne nous étions pas limités aux premières 24h.

#### **E- Applications de ces résultats en Médecine d'Urgence et perspectives pour l'avenir**

Les SAU sont la principale porte d'entrée à l'hôpital des patients présentant des infections à BLSE, d'autant plus depuis la diffusion de ces infections dans une population communautaire. Les infections comportant une bactériémie, qu'il s'agisse d'E-BLSE ou non, nécessitent une reconnaissance précoce par le médecin urgentiste du fait d'une mortalité souvent plus élevée.

L'importance de l'introduction d'une antibiothérapie dans les 3 premières heures de prise en charge en cas de sepsis est dorénavant bien connue (37). L'implication des médecins

urgentistes dans l'introduction d'une antibiothérapie précoce et adaptée réduit la mortalité des patients présentant une bactériémie à bacilles Gram négative (38).

Le choix de l'antibiothérapie initiale chez les patients présentant une bactériémie à E-BLSE a été évalué dans de précédentes études. L'antibiothérapie probabiliste n'est pas adaptée dans 50% des cas en l'absence de prise en compte du risque d'infection à E-BLSE dans la prescription de l'antibiothérapie probabiliste (39- 40). Un lien a été recherché entre cette antibiothérapie initiale inadaptée et la mortalité. Des résultats contradictoires existent dans la littérature ; cependant, les méta-analyses (9, 13, 28) réalisées mettent en évidence un lien entre l'inadaptation de l'antibiothérapie initiale et la mortalité. Ce résultat est à tempérer, car les auteurs qui ont inclus l'antibiothérapie initiale dans des analyses multivariées n'observent pas de différence en termes de mortalité

Si l'on met en parallèle notre étude, qui suggère que la virulence des E-BLSE est comparable à celle des autres entérobactéries, et les études qui montrent un lien entre mortalité et inadaptation de l'antibiothérapie initiale, il apparaît crucial de reconnaître précocement ces infections aux urgences, afin de les traiter au mieux d'emblée. Les facteurs de risque de BLSE connus doivent donc être recherchés.

Des travaux concernant l'antibiothérapie à introduire doivent également être conduits. En cas d'infection à E-BLSE, la classe antibiotique de référence étaient jusqu'à récemment les carbapénèmes (20), molécules qu'il faut par ailleurs préserver du fait de l'émergence des bactéries productrices de carbapénémases. Rodriguez-Bano a étudié l'utilisation d'une pénicilline à large spectre associée à un inhibiteur de pénicilline chez des patients bactériémiques à E-BLSE, et a observé que cette attitude n'était pas associée à une mortalité supérieure, aussi bien dans le cas d'une antibiothérapie probabiliste que sur documentation, suggérant l'intérêt de leur utilisation en alternative à l'utilisation de carbapénèmes (41). Ces résultats sont cependant contredits par d'autres études (42). La place des associations

prometteuses de céphalosporines à large spectre et d'inhibiteurs de pénicillinase reste également à préciser.

Cette étude ouvre des perspectives de recherches. Ainsi, il serait intéressant dans un premier temps de réaliser de nouvelles études, multicentriques et prospectives, de plus forte puissance et de grade scientifique plus élevé, pour confirmer et approfondir ces résultats. Dans un second temps il semble également nécessaire de déterminer s'il existe une corrélation entre la gravité clinique des patients et l'expression des gènes de virulence par les bactéries ; cela permettrait de mieux comprendre quel-le-s gènes ou protéines de virulence sont associée-s chez l'homme à des critères de gravité cliniques, et d'approfondir les connaissances fondamentales concernant l'impact de la virulence bactérienne. A terme pourraient être développées de nouvelles classes d'antibiotiques pouvant cibler ces facteurs de virulence lors d'infections résistantes pour lesquelles pourrait exister une impasse thérapeutique dans le futur.

**THÈSE SOUTENUE PAR :**  
Véronique FONTAINE

## **TITRE**

GRAVITÉ CLINIQUE ET BIOLOGIQUE INITIALE DES BACTÉRIÉMIES À ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE BÉTALACTAMASE À SPECTRE ÉLARGI (E-BLSE) AUX URGENCES : COMPARAISON AVEC LES BACTÉRIÉMIES A ENTÉROBACTÉRIES NON BLSE PAR UNE ÉTUDE CAS-TEMOINS

## **CONCLUSIONS**

L'incidence des infections à E-BLSE est en augmentation en France et dans le monde. C'est aujourd'hui un véritable problème de santé publique du fait d'un choix thérapeutique réduit, d'autant que ces infections concernent plus fréquemment des patients présentant des comorbidités. Elles sont responsables d'un surcoût et d'une durée d'hospitalisation prolongée.

Les bactériémies à BLSE sont une infection grave et sont, d'après certains travaux, associées à une mortalité plus élevée que les bactériémies à entérobactéries non BLSE. Par ce travail, nous avons souhaité déterminer si la gravité clinique et biologique initiale des bactériémies à E-BLSE différait effectivement de celle des bactériémies à entérobactéries non BLSE.

Nous avons conduit dans cet objectif une étude rétrospective cas-témoins. Les cas étaient des patients adultes présentant une bactériémie à E-BLSE à leur admission au Service d'Accueil des Urgences (SAU) du CHU Grenoble Alpes (CHUGA) sur la période comprise entre janvier 2010 et décembre 2016. Les témoins étaient des patients adultes présentant une

bactériémie à entérobactérie non productrice de BLSE à leur admission au SAU sur la période comprise entre janvier et décembre 2016. Etaient exclus les patients présentant une hospitalisation dans les 48h précédant leur entrée aux urgences ou les patients ayant déjà présenté une bactériémie lors des deux mois précédents. Chaque cas a été apparié à deux témoins. Les critères d'appariements étaient l'âge, le *Charlson Comorbidity Index* et la bactérie en cause. Le critère de jugement principal était la gravité clinique et biologique initiale dans les premières 24 heures mesurée par le score *Sequential Sepsis-Related Organ Failure Assessment* (SOFA) et le classement des patients en trois catégories : pas de sepsis, sepsis ou choc septique.

63 cas et 126 témoins ont été inclus. Il n'existait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la gravité initiale. En effet, la médiane du score SOFA était de 4 [2-5] chez les cas et 3 [2-5] chez les témoins ( $p=0.171$ ). Par ailleurs, à la phase initiale, 14 cas (25,9%) et 35 témoins (28,9%) des patients infectés n'étaient pas en sepsis ( $p=0,820$ ), 35 cas (64,8%) et 80 témoins (66,1%) présentaient un sepsis ( $p>0,999$ ), et 5 cas (9,3%) et 6 témoins (5,0%) présentaient un choc septique ( $p=0,455$ ). Enfin, le *Pitt Bacteremia Score* médian était mesuré à 1 [0-2] dans les deux groupes ( $p=0,131$ ).

Il n'était pas constaté non plus de différence en ce qui concerne la nécessité d'un remplissage vasculaire (OR=1,24, IC 95% : 0,7-2,3) l'usage de drogues vaso-actives (OR=2,8, IC 95% : 0,6-12,9), l'hospitalisation en réanimation ou en unité de soins continus (OR=0,69, IC95% : 0,2-2,0). La mortalité au troisième jour était similaire (9,7% des cas et 6,7% des témoins,  $p=0.678$ ) ainsi que la mortalité à trente jours (22,2% des cas et 14,7% des témoins,  $p=0.338$ ).

Selon ces résultats, la gravité des bactériémies est similaire chez les patients présentant une bactériémie multi-résistante à E-BLSE et chez les patients présentant une bactériémie à

entérobactéries non BLSE, même si l'on tient compte des comorbidités. Cela suggère que les E-BLSE ne perdent pas leur virulence avec l'acquisition de gènes de résistances. Surtout, cette gravité équivalente souligne l'importance d'une reconnaissance des facteurs de risque de BLSE et de l'établissement d'un diagnostic de sepsis, afin qu'une antibiothérapie adaptée précoce puisse être administrée dès l'entrée au SAU.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

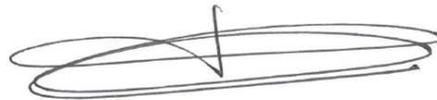
Grenoble, le : 15/05/2018

**LE DOYEN**

Le Doyen de l'UFR de Médecine  
  
Pr. Patrice MORAND

**Pr. Patrice MORAND**

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE**



**Pr. Françoise CARPENTIER**

## REFERENCES

- (1) Jarlier V, Arnaud I. Surveillance des bactéries multi-résistantes dans les établissements de santé. Réseau BMR-Raisin, France. Résultats 2015. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 112 p.
- (2) Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, ceftazidime, cefamandole and ceftazidime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection*. 1983;11(6):315-7.
- (3) Haut Conseil de Sécurité public. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. Février 2010. Accessible à <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=162>
- (4) Meunier D, Jouy E, Lazizzera C, Kobisch M, Madec J-Y. CTX-M-1- and CTX-M-15-type beta-lactamases in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from food-producing animals in France. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28(5):402-7.
- (5) Ho PL, Poon WWN, Loke SL, Leung MST, Chow KH, Wong RCW, et al. Community emergence of CTX-M type extended-spectrum beta-lactamases among urinary *Escherichia coli* from women. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60(1):140-4.
- (6) Rodríguez-Baño J, López-Cerero L, Navarro MD, Díaz de Alba P, Pascual A. Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62(5):1142-9.
- (7) European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
- (8) Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Étude Burden BMR, rapport - Juin 2015. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 21 p
- (9) Trecarichi EM, Cauda R, Tumbarello M. Detecting risk and predicting patient mortality in patients with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections. *Future Microbiol*. 2012;7(10):1173-89.
- (10) Laupland KB, Church DL, Vidakovich J, Mucenski M, Pitout JDD. Community-onset extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*: importance of international travel. *J Infect*. 2008;57(6):441-8.
- (11) Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte ; recommandations de mai 2014, actualisées en 2017.
- (12) World Health Organization, éditeur. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. 232 p.

- (13) Schwaber 2007) Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(5):913-20.
- (14) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
- (15) Suarez De La Rica A, Gilsanz F, Maseda E. Epidemiologic trends of sepsis in western countries. *Ann Transl Med.* 2016;4(17):325
- (16) Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546-54.
- (17) Quenot J-P, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J-C, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care.* 2013;17(2):R65.
- (18) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77.
- (19) Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens Y, Avondo A, et al. Critères de SEPSIS-3 aux urgences : étude prospective internationale de validation du qSOFA (the SCREEN study). *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2017;47(4, Supplement):S7.
- (20) Bédos J-P, Allaouchiche B, Armand-Lefèvre L, Baldesi O, Bouadma L, Decré D, et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). *Réanimation.* 2014;23(5):558-82.
- (21) Rieux V, Carbon C, Azoulay-Dupuis E. Complex relationship between acquisition of beta-lactam resistance and loss of virulence in *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis.* 2001;184(1):66-72.
- (22) Vading M, Kabir MH, Kalin M, Iversen A, Wiklund S, Naucmér P, et al. Frequent acquisition of low-virulence strains of ESBL-producing *Escherichia coli* in travellers. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(12):3548-55.
- (23) Lambertsen LM, Harboe ZB, Konradsen HB, Christensen JJ, Hammerum AM. Non-invasive erythromycin-resistant pneumococcal isolates are more often non-susceptible to more antimicrobial agents than invasive isolates. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(1):72-5.
- (24) Kotekani L, Kotigadde S. Virulence determinant and extended spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolated from a tertiary care hospital, South India. *J Lab Physicians.* 2018;10(2):155-61.

- (25) Sahly H, Navon-Venezia S, Roesler L, Hay A, Carmeli Y, Podschun R, et al. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Production Is Associated with an Increase in Cell Invasion and Expression of Fimbrial Adhesins in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(9):3029-34.
- (26) Li S, Qu Y, Hu D, Shi Y-X. Comparison of extended spectrum  $\beta$ -lactamases-producing *Escherichia coli* with non-ESBLs-producing *E.coli*: drug-resistance and virulence. *World J Emerg Med*. 2012;3(3):208-12.
- (27) Namikawa H, Yamada K, Fujimoto H, Oinuma K-I, Tochino Y, Takemoto Y, et al. Clinical Characteristics of Bacteremia Caused by Extended-spectrum Beta-lactamase-producing *Escherichia coli* at a Tertiary Hospital. *Intern Med*. 2017;56(14):1807-15.
- (28) Rottier WC, Ammerlaan HSM, Bonten MJM. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(6):1311-20.
- (29) Aguiar EB, Maciel LC, Halpern M, de Lemos AS, Ferreira ALP, Basto ST, et al. Outcome of bacteremia caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae after solid organ transplantation. *Transplant Proc*. 2014;46(6):1753-6.
- (30) Kang C-I, Song J-H, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Yeom J-S, et al. Risk factors and treatment outcomes of community-onset bacteraemia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36(3):284-7.
- (31) Kang C-I, Chung DR, Ko KS, Peck KR, Song J-H, Korean Network for Study of Infectious Diseases. Risk factors for infection and treatment outcome of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with hematologic malignancy. *Ann Hematol*. 2012;91(1):115-21.
- (32) Marchaim D, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, Maor Y, Rahav G, et al. National Multicenter Study of Predictors and Outcomes of Bacteremia upon Hospital Admission Caused by Enterobacteriaceae Producing Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(12):5099-104.
- (33) Cheong HS, Kang C-I, Kwon KT, Heo ST, Wi YM, Kim ES, et al. Clinical significance of healthcare-associated infections in community-onset *Escherichia coli* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(6):1355-60.
- (34) Álvarez R, Viñas-Castillo L, Lepe-Jiménez JA, García-Cabrera E, Cisneros-Herreros JM. Time to positivity of blood culture association with clinical presentation, prognosis and ESBL-production in *Escherichia coli* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(9):2191-5.
- (35) Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754-8.
- (36) Harboun M, Ankri J. Indices de comorbidité : revue de la littérature et application aux études des populations « âgées ». *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2001;49(3):287-98.

(37) Barochia AV, Cui X, Eichacker PQ. The Surviving Sepsis Campaign's Revised Sepsis Bundles. *Curr Infect Dis Rep.* 2013;15(5):385-93

(38) Lee C-C, Lee C-H, Chuang M-C, Hong M-Y, Hsu H-C, Ko W-C. Impact of inappropriate empirical antibiotic therapy on outcome of bacteremic adults visiting the ED. *Am J Emerg Med.* 2012;30(8):1447-56.

(39) Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of Mortality in Patients with Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Importance of Inadequate Initial Antimicrobial Treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(6):1987-94.

(40) Peralta G, Lamelo M, Álvarez-García P, Velasco M, Delgado A, Horcajada JP, et al. Impact of empirical treatment in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. bacteremia. A multicentric cohort study. *BMC Infectious Diseases.* 2012;12:245.

(41) Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón E, Pascual Á, et al.  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis.* 2012;54(2):167-74.

(42) Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, et al. Carbapenem Therapy Is Associated With Improved Survival Compared With Piperacillin-Tazobactam for Patients With Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2015;60(9):1319-25.

(43) Keh D, Trips E, Marx G, Wirtz SP, Abduljawwad E, Bercker S, et al. Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients With Severe Sepsis: The HYPRESS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(17):1775-85.

## Annexe 1 : Scores utilisés

### Score SOFA (Sequential Sepsis-Related Organ Failure Assessment)

Calcul du score SOFA	0 point	1 point	2 points	3 points	4 points
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400	301-400	201-300	101-200 et VA	≤ 100 et VA
Plaquettes x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	101-150	51-100	21-50	≤20
Bilirubine, mg/L (mmol/L)	<12 (<20)	12-19 (20-32)	20-59 (33-101)	60-119 (102-204)	>120 (>204)
Hypotension	PAM ≥70mmHG	PAM < 70mmHG	Dopamine ≤ 5 ou dobutamine (toute dose)	Dopa > 5 ou adrénaline ≤ 0,1 ou noradré ≤ 0,1	Dopamine > 15 ou adré > 0,1 ou noradré > 0,1
Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Créatinine, mg/L (μmol/L) ou diurèse	<12 (<110)	12-19 (110-170)	20-34 (171-299)	35-49 (300-440) ou <500mL/j	>50 (>440) ou <200mL/j

VA : ventilation assistée. PAM : pression artérielle moyenne [estimée par (PAS + 2 x PAD) / 3]. Amines : dose en γ/kg/mn

### Pitt Bacteremia Score

Criterion	Points
Fever (oral temperature)	
≤35°C or ≥40°C	2
35.1–36.0°C or 39.0–39.9°C	1
36.1–38.9°C	0
Hypotension	2
Acute hypotensive event with drop in systolic blood pressure > 30 mm Hg and diastolic blood pressure > 20 mm Hg	
or	
Requirement for intravenous vasopressor agents	
or	
Systolic blood pressure < 90 mm Hg	
Mechanical ventilation	2
Cardiac arrest	4
Mental status	
Alert	0
Disoriented	1
Stuporous	2
Comatose	4

\* All criteria are graded within 48 hours before or on the day of first positive blood culture. The highest point score during that time is recorded.

Charlson Comorbidity Index

Score	Condition
1	Myocardial infarction (history, not ECG changes only) Congestive heart failure Peripheral vascular disease (includes aortic aneurysm $\geq 6$ cm) Cerebrovascular disease: CVA with mild or no residua or TIA Dementia Chronic pulmonary disease Connective tissue disease Peptic ulcer disease Mild liver disease (without portal hypertension, includes chronic hepatitis) Diabetes without end-organ damage (excludes diet-controlled alone)
2	Hemiplegia Moderate or severe renal disease Diabetes with end-organ damage (retinopathy, neuropathy, nephropathy, or brittle diabetes) Tumor without metastases (exclude if $>5$ y from diagnosis) Leukemia (acute or chronic) Lymphoma
3	Moderate or severe liver disease
6	Metastatic solid tumor AIDS (not just HIV positive)

NOTE. For each decade  $> 40$  years of age, a score of 1 is added to the above score.  
Abbreviations: ECG, electrocardiogram; CVA, cerebrovascular accident; TIA, transient ischemic attack; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HIV, human immunodeficiency virus.

## Annexe 2 : Estimation de la PaO<sub>2</sub> et de la FiO<sub>2</sub> (43)

Estimation de la PaO<sub>2</sub> en fonction de la SaO<sub>2</sub>

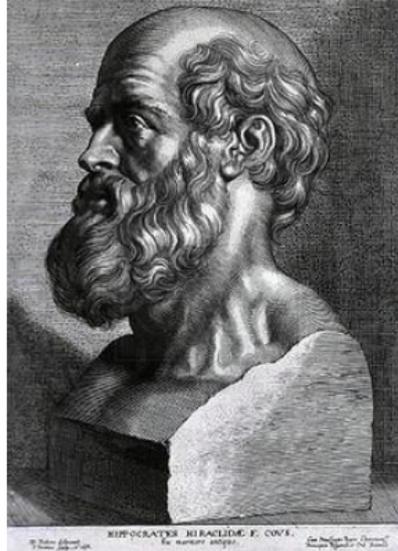
SO <sub>2</sub> (%)	Estimated PaO <sub>2</sub> (mmHg)
80	44
81	45
82	46
83	47
84	49
85	50
86	52
87	53
88	55
89	57
90	60
91	62
92	65
93	69
94	73
95	79
96	86
97	96
98	112
99	145

Estimation de la FiO<sub>2</sub> en fonction du débit d'oxygénothérapie

Estimated FiO<sub>2</sub> during oxygen insufflation

Method	O <sub>2</sub> -Flow (L/min)	Estimated FiO <sub>2</sub> (%)
Nasal Canula	1	24
	2	28
	3	32
	4	36
	5	40
	6	44
Nasopharyngeal Canula	4	40
	5	50
	6	60
Face Mask	5	40
	6-7	50
	7-8	60
Face Mask + Reservoir	6	60
	7	70
	8	80
	9	90
	10	95

## SERMENT D'HIPPOCRATE



## SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*