

Facteurs prédictifs de bactériémie chez le sujet âgé : création d'un score de probabilité de bactériémie aux urgences

Romain Boissin

▶ **To cite this version:**

Romain Boissin. Facteurs prédictifs de bactériémie chez le sujet âgé : création d'un score de probabilité de bactériémie aux urgences. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02065215

HAL Id: dumas-02065215

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02065215

Submitted on 12 Mar 2019

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

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

université de BORDEAUX

UFR : Sciences médicales
Année 2018 Thèse n° 226

DOCTORAT EN MEDECINE
Spécialité : Médecine générale

Présentée et soutenue publiquement le 19 décembre 2018

Par Monsieur Romain BOISSIN
Né le 09/12/1986

FACTEURS PRÉDICTIFS DE BACTÉRIÉMIE CHEZ LE SUJET ÂGÉ CRÉATION D'UN SCORE DE PROBABILITÉ DE BACTÉRIÉMIE AUX URGENCES

Directeur de thèse :
M. le Docteur Marc-Olivier VAREIL

Président du jury :
M. le Professeur Didier NEAU

Membres du jury :
M. le Professeur Charles CAZANAVE
Mme le Docteur Marie LECLÈRE
Mme le Docteur Claire ROUBAUD-BAUDRON

Table des matières

Remerciements ... 3

Liste des abréviations ... 6

Introduction ... 8

Partie I : Contexte ... 10

1. Les infections chez le sujet âgé ... 10

1.1 La personne âgée ... 10

1.2 Particularités générales des infections du sujet âgé ... 14

2. Bactériémies du sujet âgé ... 16

2.1 Épidémiologie et méthodes d'identification des bactériémies ... 16

2.2 Critères diagnostiques cliniques des bactériémies chez le sujet âgé ... 19

2.3 Utilité des scores prédictifs et des examens biologiques pour le diagnostic de bactériémie ... 21

2.4 Sites infectieux et écologie bactérienne dans les bactériémies du sujet âgé ... 23

2.5 Facteurs de mauvais pronostic et devenir du patient âgé bactériémique à court terme 28

2.6 Analyse de la mortalité à long terme dans les bactériémies ... 33

2.7 L'éosinopénie comme facteur prédictif de bactériémie et de mortalité ... 34

2.8 Le rapport PNN/lymphocytes comme facteur prédictif de bactériémie et de mortalité ... 36

3. Matériel et méthodes ... 38

3.1 Type et date de l'étude ... 38

3.2 Population d'étude ... 38

3.3 Objectifs ... 42

3.4 Analyse statistique ... 42

Partie II : Article ... 44

Facteurs prédictifs de bactériémie chez le sujet âgé. Création d'un score de probabilité de bactériémie aux urgences. ... 44

Résumé ... 44

Abstract ... 45

Introduction ... 46

Matériels et méthodes ... 47

Population d'étude ... 47

Variables étudiées ... 48

Définitions ... 48

Analyse statistique ... 49

Résultats 49
Discussion 59
Conclusion 62
Bibliographie 62
Résultats complémentaires 64
Annexes 68
Bibliographie 74
Serment d'Hippocrate 79

Remerciements

Aux membres du jury,

Au président du jury, Monsieur le Professeur Didier Neau, merci de me faire cet honneur, merci pour votre enseignement et votre bienveillance durant mes six mois dans votre service. Recevez toute mon admiration et mon respect.

À mon directeur de thèse, Monsieur le Dr Marc-Olivier Vareil, merci infiniment de m'avoir accompagné tout au long de ce travail. Merci aussi pour tout ce que tu nous as appris jusque tard (mais vraiment tard !) le soir aux staffs de Maladies Infectieuses. Reçois toute mon admiration.

À Monsieur le Professeur Charles Cazanave, merci d'avoir accepté d'être mon rapporteur de thèse. Il faut accepter de souffrir un peu parfois pour apprendre des meilleurs. Merci aussi aux gilets jaunes de la Réunion grâce auxquels tu as pu rendre mon rapport de thèse aussi rapidement. Merci de me faire l'honneur d'être là ce soir. Reçois toute mon admiration.

À Madame le Dr Claire Roubaud-Baudron, merci de vous être montrée aussi disponible dans l'organisation de cette soutenance, merci de me faire l'honneur d'être dans mon jury de thèse. Recevez toute mon admiration.

À Madame le Dr Marie Leclère, merci de me faire l'amitié et l'honneur d'être ici. Tu es un exemple de sérieux et de compétence à suivre en médecine. Reçois toute mon admiration.

À mes amis,

Ceux de mes toutes premières heures sur les bancs de la fac de Paris Descartes, Marie-Élyse, Amélie, Yas, Antoine, Clémence et Thibaud.

À « princesse Chloé » qui voulait une ligne rien que pour elle…il faut parfois avoir les nerfs solides mais t'es bien la meilleure ;) ; malheureusement pour toi, Pierre, mon meilleur ami

du mois de septembre et sa « mauvaise foi nocturne » viennent finalement empiéter sur ton territoire…

Aux fidèles parmi les fidèles, Chloé (again), Rithy et Arnaud qui ont illuminé mon mariage par leur rhétorique et leur éloquence, ceux qui auraient tout autant pu être mes témoins, Sammy, Julien et Lucas et enfin ceux qui sont venus élargir et équilibrer mentalement le groupe Marie, Guillaume et Cyrille. Je nous souhaite encore beaucoup de Noëls et de raclettes tous ensemble !

Au plus beau des couples franco-allemands, nos Kükü internationaux avec qui on aime tellement passer du temps ! À très vite sur Freibourg !!!

Aux plus belles rencontres de l'internat de Bayonne, mon pote et témoin Jean-Étienne que j'aime tant battre en apnée en petit-bassin, Audrey, Jean-Baptiste et Ombeline, Clémence, Étienne, Clarissa, Anne-So, Nico et bien d'autres…

À celles de l'internat de Périgueux Monsieur le Président Greg, Florianne, Marie, Jérémy, Clément, Claire et Hélène, ...

À mes chers collocs de Pau, Guillaume, Céline, Dim, Chacha et Maraph…six mois merveilleux, quel réconfort de vous retrouver le soir après une journée aux urgences…on n'oublie pas les douches, le poppers, les tractions, le peignoir de DSK…et tout ce que « je faisais mieux quand j'étais petit » …

Aux cointernes qui sont devenus mes amis, Caro et Laeti, Thomas, Pierre-Henri et Julie…

Et à tous ceux que j'ai rencontrés grâce à Céline et avec qui j'aime tant passer du temps, notamment Louis, mon partenaire de badminton qui aime me valoriser raquette en main, et aussi Solène, Benjamin et Julie, Sophie et Édouard, Inès et Alex, Marie-Annaïg et Félix, Margaux et Adri, Carole, …

À mes futurs collègues de SOS Médecins, merci de m'accueillir parmi vous.

À ma famille,

À mes parents qui m'ont toujours accompagné dans mes projets, merci pour tout, merci de m'avoir supporté si longtemps.

À mes frères et ma sœur, mon beau-frère et ma belle-sœur, la famille s'élargit dans le bonheur et de la plus belle des façons.

À ma belle-famille qui m'a accueillie presque comme je suis.

Et enfin à Céline ma plus grande réussite, mon amie, mon épaule au quotidien. Merci pour tous ces moments de bonheur partagés à tes côtés depuis notre rencontre au 4ème3, merci d'avance pour tous ces projets que j'ai hâte de réaliser à tes côtés…et surtout Merci pour notre merveilleuse petite Aliénor qui remplit de bonheur nos jours (et de peine nos nuits…).

Liste des abréviations

A. baumannii : *Acinetobacter baumannii*

AIT : Accident Ischémique Transitoire

ALAT : Alanine aminotransférase

APACHE II : Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

ASAT : Aspartate aminotransférase

AUC : Aire sous la courbe ROC

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BGN : Bacille à Gram négatif

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

BPM : battements par minute

CHCB : Centre Hospitalier de la Côte Basque

CMV : Cytomégalovirus

CRP : Protéine C réactive

CYP3A4 : Cytochrome P450 3A4

CYP450 : Cytochrome P450

ECBC : Examen CytoBactériologique des Crachats

ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines

E. coli : *Escherichia coli*

GIR : Groupe Iso-Ressources

IFNγ : Interféron gamma

IL-2, 4, 5, 6, 12 : Interleukine 2, 4, 5, 6, 12

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

Klebsiella spp. : *Klebsiella species*

LDH : Lactate déshydrogénase

Lymphocyte NK : lymphocyte natural killer

MALDI-TOF : Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation – Time Of Flight

NFS : Numération de la formule sanguine

NLR : Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P. aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*

PAL : Phosphatases alcalines

PCR : Polymerase Chain Reaction (Réaction en chaîne par polymérase)

PCT : Procalcitonine

PL : Ponction Lombaire

PLA : Ponction de Liquide Articulaire

P. mirabilis : *Proteus mirabilis*

PNN : Polynucléaires neutrophiles

qSOFA : Quick-SOFA

RC : rapport de cotes

SAMS : *Staphylococcus Aureus* Méticilline Sensible

SARM : *Staphylococcus Aureus* Résistant à la Méticilline

Se : Sensibilité

SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise

SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment

S. pneumoniae : *Streptococcus pneumoniae*

Sp : Spécificité

SRIS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique

S. aureus : *Staphylococcus aureus*

Th1/Th2 : lymphocyte T helper 1/2

TNF-α : Tumor necrosis factor alpha

RC : Rapport de cote

ROC : Receiving operator characteristics

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

ɣ-GT : Gamma-Glutamyl Transferase

Introduction

Les personnes âgées de 60 ans ou plus représentent 11 % de la population mondiale et ce chiffre devrait monter jusqu'à 22 % en 2050 pour atteindre 2 milliards de personnes. En 2050, 37 % de la population européenne devrait avoir 60 ans ou plus, et 30 % 65 ans ou plus doublant les chiffres observés en 2000 (1).

De nombreuses études ont montré l'augmentation du taux d'infections chez les sujets âgés et notamment la prévalence plus haute de bactériémies dans cette population (2) en raison de multiples facteurs tels que l'immunosénescence, la malnutrition et l'institutionnalisation (3) ainsi que l'augmentation du nombre d'hospitalisations. Le nombre de bactériémies devrait ainsi augmenter avec le vieillissement de la population, avec un pronostic de bactériémie plus sévère chez la personne âgée et des taux de mortalité hospitalière allant de 21,1 % (4) à 35 % (5) chez les patients les plus âgés.

Le diagnostic précoce d'une bactériémie améliore le pronostic (6), que ce soit chez l'adulte (7) ou chez la personne âgée (7, 8) et l'introduction d'un traitement antibiotique empirique approprié a montré son efficacité pour réduire la mortalité chez les patients bactériémiques (4, 7–9). Il semble de ce fait important que les bactériémies soient détectées rapidement afin d'initier un traitement antibiotique le plus tôt possible.

L'isolement de la bactérie par l'hémoculture est le « gold standard » dans le diagnostic de la bactériémie, cependant les résultats de la culture peuvent être longs et donnent des résultats en 2 à 5 jours (10).

Par ailleurs, tous les patients paraissant comme étant septiques ne le sont pas forcément et l'administration d'antibiotiques à tous ces patients entraîne des problèmes comme la sélection de bactéries résistantes, la toxicité, et un coût médical non négligeable, d'où l'intérêt d'avoir des marqueurs fiables de sepsis et de bactériémie.

Compte-tenu de la forte mortalité associée aux bactériémies chez le sujet âgé ainsi que de la perte de chance potentielle relative à l'introduction d'une antibiothérapie probabiliste retardée, il paraît utile de trouver des paramètres clinico-biologiques facilement évaluables par le médecin urgentiste en permettant la constitution d'un score diagnostique.

Le but de cette étude est de mettre en évidence d'éventuels facteurs prédictifs de bactériémie chez le sujet âgé de 65 ou plus et de chercher à construire un score prédictif de bactériémie facilement reproductible aux urgences afin d'en évaluer le risque et de réduire le délai de prescription antibiotique.

Partie I : Contexte

1. Les infections chez le sujet âgé

1.1 La personne âgée

a) Définition de la personne âgée, de la personne gériatrique

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit une personne comme âgée à partir de 60 ans.

En gériatrie les personnes âgées sont réparties en deux groupes : les personnes âgées (65-75 ans) et les personnes très âgées (≥ 75 ans). Toutefois, l'âge n'est pas le critère de définition d'un patient gériatrique ; celui-ci est davantage défini par un profil gériatrique caractérisé par une diminution de l'homéostasie, par des affections chroniques multiples, un risque d'incapacités, un risque de polymédication, une imbrication des aspects somatiques, psychologiques et sociaux permettant de définir le concept de fragilité.

La vulnérabilité plus que l'âge de l'état civil aide à mieux cerner les personnes qui relèvent de la gériatrie. L'entrée dans la vieillesse se définit alors comme une incapacité fonctionnelle ressentie subjectivement ou objectivement selon les dires des personnes âgées elles-mêmes.

b) Épidémiologie

Au premier janvier 2018, 13 millions de résidents en France avaient 65 ans ou plus, soit 19,6 % de la population. Cette proportion a progressé de plus de 4 points en 20 ans et place la France dans la moyenne de l'Union Européenne (11).

Cinquante-sept pourcent des seniors sont des femmes mais du fait d'une plus longue longévité leur part croît avec l'âge ; elles représentent ainsi 52 % des personnes de 65 ans mais les deux-tiers à 85 ans et les trois-quarts à 95 ans (11).

Selon les projections de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Études Économiques), en 2060 23,6 millions seront âgées de 60 ou plus soit une hausse de 80 %

entre 2007 et 2060. Le nombre de personnes de 75 ans ou plus passerait de 5,2 millions en 2007 à 11,9 millions en 2060 ; celui de 85 ans ou plus de 1,3 à 5,4 millions (12).
Dans le monde en 2017, environ 962 millions de personnes sont âgées de 60 ans et plus ce qui représente 13 % de la population mondiale. Ce taux augmente d'environ 3 % par an et d'ici à 2050 tous les continents sauf l'Afrique auront plus d'un quart de leur population âgée de 60 ans et plus. Le nombre de personnes âgées de plus de 80 ans devrait passer de 137 millions en 2017 à 425 millions en 2050 et devrait atteindre 909 millions en 2100 (1).

c) *Contexte favorisant les infections et la modification de la réponse antibiotique*

Modifications physiologiques

La réduction du péristaltisme de l'œsophage ainsi que la diminution de la sécrétion d'acide ont un impact sur l'absorption des médicaments (13) tout comme la diminution de la surface des intestins peut aussi réduire la biodisponibilité d'antibiotiques (14).
Par ailleurs, une diminution de l'acidité de l'estomac expose à une augmentation du risque infectieux digestif mais aussi pulmonaire en cas de reflux gastro-œsophagien (15).
La malnutrition est l'une des causes importantes de diminution du système immunitaire favorisant ainsi les infections, et l'hypoalbuminémie sévère entraîne un changement dans la capacité de liaison aux protéines ; à titre d'exemple la vancomycine aurait une demi-vie significativement plus longue et une néphrotoxicité plus importante en cas d'hypoalbuminémie (16).
Sur le plan métabolique, la clairance du foie aux médicaments peut diminuer jusqu'à 40 % avec l'âge, notamment par réduction du débit sanguin hépatique, de la taille du foie ainsi que par la modification des réactions d'oxydations induites par le CYP450 dans la phase I (17, 18) et de la quantité globale des enzymes cellulaires ; les antibiotiques comme les fluoroquinolones et les macrolides qui subissent des processus métaboliques dans le foie sont concernés par cette modification.
Le risque de toxicité des antibiotiques éliminés par les reins peut augmenter avec l'âge par réduction de l'excrétion rénale des médicaments (19).
L'immunosénescence, qui sera développée plus loin, confère l'idée que la fonction immunitaire diminue avec l'âge, augmentant ainsi le risque infectieux.

Les changements mécaniques contribuent aussi à l'augmentation des infections et des colonisations que ce soit au niveau des infections urinaires par réduction de la capacité de la vessie, diminution du débit et augmentation du résidu post-mictionnel, ou par diminution des réflexes de protection des voies respiratoires dans les infections pulmonaires et encore par diminution du péristaltisme intestinal dans les infections abdominales (15).

Enfin, les modifications des barrières épithéliales avec l'âge exposent à un risque infectieux plus grand, que ce soit au niveau de la peau, de la vessie, des bronches ou du système digestif (15).

Polypathologie du sujet âgé

Les pathologies chroniques comme le diabète et l'insuffisance rénale chronique notamment sont associées à une augmentation du risque infectieux et en augmentent le mauvais pronostic par décompensation des comorbidités (20).

Modification de l'écologie bactérienne

La personne âgée notamment vivant en institution présente de nombreux facteurs de risques de colonisations bactériennes (dénutrition, ulcères cutanés, …) et donc une augmentation du risque infectieux (20).

Par exemple, la prévalence de la colonisation bactérienne des voies aériennes supérieures par des bactéries à Gram - (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*) et des bactéries à Gram + (*Staphylococcus aureus*) est plus importante chez le sujet âgé que chez le sujet plus jeune (21).

Ces colonisations se font par l'augmentation de la fréquence des hospitalisations ainsi que par celle de la pose de matériel étranger (sondes urinaires, perfusions,..), par les changements mécaniques et les recours fréquents à la mise en place de prothèses qui augmentent le risque d'infections (15).

La polymédication

La pharmacocinétique et la pharmacodynamique changent avec le vieillissement, notamment dans un contexte de polymédication, ce qui peut interférer avec les antibiotiques (19).

L'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons peut réduire la solubilité et la stabilité des β-lactamines, des azolés et des macrolides par diminution de l'acidité dans l'estomac, réduisant ainsi leur biodisponibilité (15).
La concentration plasmatique en β-lactamines peut être augmentée par certains médicaments qui affectent sa sécrétion tubulaire (méthotrexate, aspirine, probénécide…) (22). Cependant il semblerait que les modifications de la fonction rénale avec l'âge augmentent davantage les interactions médicamenteuses des antibiotiques avec d'autres médicaments qu'ils ne diminuent leur efficacité en elle-même (23).
La compliance peut baisser du fait de la polymédication et entraîner jusqu'à 50 % de prises orales en moins (24).

d) L'immunosénescence

Le vieillissement de la population mène à une augmentation de la fréquence de pathologies liées à l'âge, comme une augmentation des infections, des cancers, des maladies neurodégénératives et des pathologies cardiovasculaires. Bon nombre de ces pathologies seraient dues au déclin du système immunitaire associé à l'âge plus communément appelé « immunosénescence » (25, 26).
Chez le sujet âgé, les études évaluant la qualité de la réponse immunitaire cellulaire montrent des modifications à partir de 65 ans (27) conduisant à une susceptibilité accrue aux infections.

Bien que l'immunosénescence altère en premier lieu l'immunité adaptative, elle semble aussi altérer l'immunité innée toutefois moins « impactée ».

L'immunité innée

Le rôle des composants de la réponse immunitaire innée est d'initier une réponse inflammatoire, de phagocyter et d'éliminer les agents pathogènes, de recruter des lymphocytes NK (*natural killer*) et de faciliter la maturation et la migration par diapédèse des cellules dendritiques qui vont initier la réponse immunitaire adaptative (28). L'immunité innée correspond ainsi à une réponse du système immunitaire rapide, non spécifique, sans phénomène de mémoire qui survient dans les premières heures suivant

la rencontre d'un élément reconnu comme dangereux (29). L'altération des polynucléaires serait davantage due à un déficit de leur fonction de phagocytose plutôt qu'à un déficit quantitatif (27) et serait l'une des manifestations de l'immunosénescence.

L'immunité adaptative

L'immunité adaptative de son côté est à l'origine d'une réponse immunitaire retardée, spécifique, dotée d'une capacité de mémoire et mise en œuvre par les lymphocytes B et T (30). Les cellules souches hématopoïétiques se différencient davantage en cellules myéloïdes que lymphoïdes avec l'âge, ce qui réduit le pool de cellules naïves T et B.

La réponse humorale liée aux lymphocytes B est moins performante, le nombre de cellules B mémoires augmente, les cellules B naïves diminuent (avec un nombre de cellules B constant cependant) et les anticorps produits sont de ce fait de moindre diversité et affinité (31).

L'altération du fonctionnement des lymphocytes T est le changement le plus important au cours de l'immunosénescence ; elle est due d'une part à une involution thymique (31) et d'autre part à une augmentation du nombre de cellules T mémoires sans changement du nombre total de cellules T. Le répertoire lymphocytaire se contracte au profit de nombreux lymphocytes T dirigés contre des virus et particulièrement le cytomégalovirus (CMV) (31).

On a ainsi une modification de la sécrétion des cytokines lymphocytaires TH1 (IL2, IFN γ) vers une réponse TH2 (IL4, IL5, IL6, IL12) (32).

1.2 Particularités générales des infections du sujet âgé

Les fréquentes comorbidités, les institutionnalisations prolongées, le déclin du l'autonomie fonctionnelle, l'altération de la fonction immunitaire expliqueraient pourquoi cette partie de la population est particulièrement susceptible aux infections bactériennes (33).

Dans leurs présentations cliniques, les infections du sujet âgé sont plus atypiques que chez les sujets jeunes. Jusqu'à 25 % des patients âgés n'auraient pas de fièvre dans les infections sévères, mais en revanche la présence de fièvre chez le sujet âgé est généralement associée à des infections sévères, souvent d'origine bactérienne (34, 35).

Les personnes âgées vont manifester leurs infections de façon atypique avec parfois des tableaux de confusion (36), voire de délire, ainsi que des symptômes de faiblesse, des anorexies, des chutes ou des incontinences urinaires .

Certaines infections sont plus fréquentes chez le sujet âgé que chez les personnes plus jeunes. C'est le cas des infections urinaires, des infections respiratoires basses, des infections de la peau et des tissus mous, des infections intra-abdominales (cholécystites, appendicites, diverticulites, abcès), des endocardites infectieuses, des méningites bactériennes, de la tuberculose (37). La prévalence augmente par exemple de trois fois pour les pneumopathies communautaires, et jusqu'à 20 fois pour les infections urinaires (38, 39).

Par ailleurs, le taux de mortalité de ces infections est au moins trois fois supérieur parmi les personnes âgées par rapport à des patients plus jeunes pour la même maladie (40). Plus que l'inefficacité des traitements antibiotiques, cette différence peut s'expliquer par la présentation atypique qui peut retarder le diagnostic, par l'utilisation de traitements moins « agressifs » chez les patients déments ou en phase terminale, par les comorbidités plus fréquentes et la mauvaise tolérance des traitements intraveineux (41).

En termes d'écologie bactérienne, la plupart des infections rencontrées sont dues à des bactéries pyogènes, en particulier pour les infections urinaires, les pneumopathies, les diverticulites, les endocardites, les bactériémies et les infections de la peau et des tissus mous (37). Le risque d'infections par bacille à Gram négatif (BGN) augmente chez les personnes âgées et *Escherichia coli* représente la première cause de bactériémie communautaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (41, 42).

À cela s'ajoute aussi une plus grande difficulté à documenter une infection chez le sujet âgé, notamment liée à des difficultés de recueils de prélèvements, mais aussi à l'incontinence ainsi qu'à l'augmentation du risque lié à des procédures invasives (41).

2. Bactériémies du sujet âgé

2.1 Épidémiologie et méthodes d'identification des bactériémies

a) Épidémiologie

Malgré des avancées importantes dans le domaine de la santé, les bactériémies restent un problème de santé publique grandissant dans le monde. Ces infections apparaissent par exemple à la 11ème place des causes de décès aux États-Unis, recensant près de 36 000 décès en 2008 (43).

Goto *et al*. estiment cependant que la proportion de bactériémies mesurée par l'*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Poblems* est sous-estimée. Leur objectif était d'estimer la réelle proportion de bactériémies dans des pays européens et d'Amérique du Nord en se basant sur des études antérieures. Ils estimaient ainsi à environ 2 millions le nombre d'épisodes de bactériémies cumulés en Amérique du Nord et en Europe, avec un quart de décès, ce qui en ferait alors la 7ème cause de décès dans de nombreux pays d'Europe et d'Amérique du Nord avec un taux de 23,5-27,5 pour 100 000 personnes par an aux États-Unis (44).

b) Méthodes d'identification

Les bactériémies sont donc associées à un taux élevé de morbidité et de mortalité et une identification microbiologique du pathogène est cruciale pour initier une prise en charge optimale.

Toutefois, l'identification d'un bactérie nécessite des procédures longues et l'identification d'une espèce requière souvent au moins 48h après que l'hémoculture s'est positivée (45). Cependant de nouvelles techniques comme le MALDI-TOF permettent d'accélérer le processus et l'exactitude de l'identification bactérienne.

L'hémoculture : critères d'interprétation

L'hémoculture consiste en un prélèvement de sang veineux qui est ensuite mis en culture pour rechercher des microorganismes.

Le diagnostic de bactériémie est retenu si le patient présente :

- Au moins une hémoculture positive sur une ou plusieurs hémocultures et une bactérie reconnue pathogène (*S. aureus*, *Enterococcus* spp., *E. coli* et autres entérobactéries, *Listeria*, …)
- ou au moins deux hémocultures de deux paires différentes positives à une bactérie considérée comme un potentiel micro-organisme contaminant, car rarement pathogène (*Corynebacterium* spp., *Bacillus* non *anthracis*, staphylocoques à coagulase négative incluant *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium* spp., *Streptococcus viridans*, *Aerococcus* spp., *Micrococcus* spp.) associées à la présence d'un des trois signes suivants : fièvre > 38°C, frissons ou hypotension, l'antibiogramme de ces bactéries devant être identique.

Une paire ou une série d'hémocultures est composée d'un flacon aérobie et d'un flacon anaérobie (46).

Le MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation – Time Of Flight)

Les instruments du MALDI-TOF utilisent un laser ionisant pour vaporiser les éléments structurels abondants (principalement les protéines ribosomales) des bactéries et des levures et analysent le poids et la relative abondance de chaque particule ; en les faisant migrer dans un champ magnétique, il est possible de générer un spectre de migration spécifique d'une bactérie. Les spectres sont comparés à une base de données informatiques de référence ou à des spectres définis par l'utilisateur et l'identification est obtenue en faisant correspondre le spectre le plus similaire dans la base de données à l'organisme inconnu. Une identification fiable peut être obtenue dans plus de 95 % des isolats cultivés sur des milieux solides rencontrés en laboratoires cliniques (47, 48) et de 66 à 87 % quand on l'applique directement à des hémocultures positives (49, 50).

Dans une étude prospective sur 253 épisodes de bactériémies Vlek *et al*. ont montré que l'identification par MALDI-TOF sur des hémocultures positives permettait de réduire le temps d'identification définitive de 28,8 heures et d'augmenter la proportion de patients ayant reçu le bon traitement dans les 24h de 11,3 % (45).

Le MALDI-TOF a récemment permis d'introduire une nouvelle méthode rapide d'identification directe des bactéries à partir d'hémocultures positives. Mais bien qu'une identification plus rapide soit possible par le MALDI-TOF, le temps pour obtenir l'antibiogramme reste lui inchangé.

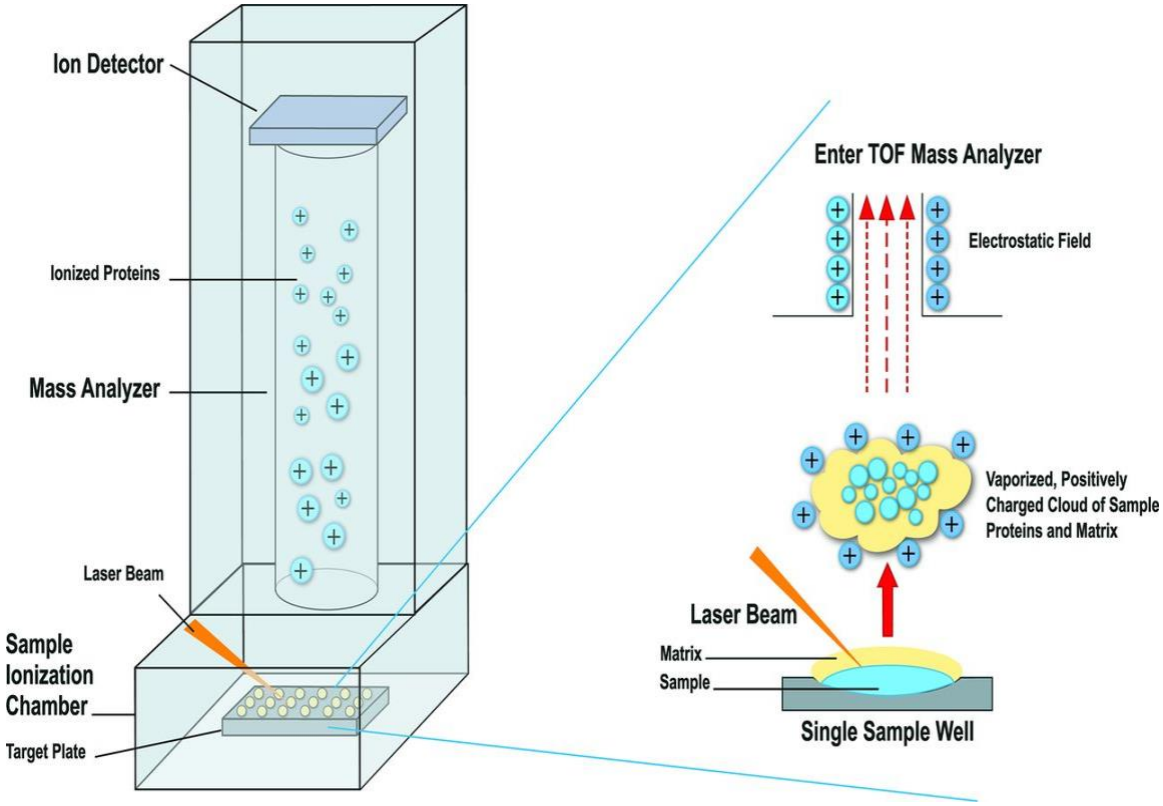


Figure 1 : Schéma illustrant le fonctionnement du MALDI-TOF (51).

Les tests PCR

Le test PCR (Polymerase Chain Reaction) ciblant le gène *mecA* pour identifier la résistance à la pénicilline M est une technique utilisée pour les hémocultures positives à Gram + en amas montrant une spécificité de 96 à 100 % pour la détection de SARM (52–54). Ce test n'est pas encore de routine du fait d'un coût élevé et d'un nombre important de bactériémies à staphylocoques à coagulase négative.

Dans une étude prospective, Clerc *et al*. (55) ont voulu étudier l'apport du test de détection rapide par PCR pour diagnostiquer des SARM (« GeneXpert MRSA ») après identification de *S. aureus* par le MALDI-TOF. La détection des SARM en utilisant la PCR avait une sensibilité de 99 % et une spécificité de 100 %, avec un temps de d'identification médian du MALDI-TOF au « GeneXpert MRSA » de 97 min. Ainsi cette détection rapide permettait

une diminution de la couverture inutile du SARM par rapport au groupe contrôle (17,1 % vs 29,2 %, p=0,09), évitait la prescription d'antibiothérapies à spectres trop larges et permettait au contraire l'introduction d'une couverture adéquate dans les cas qui n'étaient pas suspects (55).

2.2 Critères diagnostiques cliniques des bactériémies chez le sujet âgé

De nombreuses études comparaient les manifestations cliniques des bactériémies entre des personnes âgées et des personnes plus jeunes :

Les patients bactériémiques âgés avaient significativement moins de signes ou symptômes que les patients plus jeunes (2, 6, 56) avec des manifestations plus atypiques (comme des chutes inexpliquées récurrentes, des malaises non spécifiques, des épisodes de confusion, des pertes d'urines) dans les bactériémies de tous types (57) ou dans des bactériémies à *E. coli* de manière plus spécifique (56), notamment chez les personnes les plus âgées (56) ; au contraire, les patients « jeunes » (< 65 ans) avaient des symptômes « classiques » d'infection (56).

Les résultats concernant l'incidence de la fièvre étaient contradictoires, avec moins d'épisodes de fièvre pour le patient âgé selon certains auteurs (57, 58). Au contraire, Green *et al.* (59) ne mettaient pas en évidence de différence significative dans l'incidence de la fièvre entre les patients âgés et les plus jeunes ; la fièvre semblait cependant être davantage indicative de bactériémie chez le sujet âgé (6).

Pour Taniguchi *et al*. (60) avoir des frissons était le plus important facteur prédictif d'une bactériémie quel que soit l'âge avec un effet plus important chez les patients ≥ 80 ans par rapport à ceux de 18-74 ans. Il y avait, par ailleurs, moins d'épisodes de tachycardies (6, 61), davantage de défaillances d'organes (notamment des épisodes de détresse respiratoire et de défaillance rénale) (61) et d'états cognitifs altérés (61).

D'autres études comparaient les signes cliniques de patients âgés bactériémiques vs non bactériémiques, ou de populations de patients âgés bactériémiques stratifiées ou non :

Pour Lai *et al*. (62) l'incidence des bactériémies augmentait avec l'âge (avec les patients âgés de ≥ 75 ans davantage bactériémiques que ceux de 65-74 ans) et les patients bactériémiques étaient plus souvent fébriles que ceux sans bactériémie. Hernández *et al*.

(63) ne trouvaient pas de différence significative en termes d'incidence de fièvre et de signes de chocs dans les trois groupes d'âges (65-74 ans 75-84 ans et ≥ 85 ans), contrairement à Leibovici *et al*. (9) dans une autre étude prospective qui rapportaient que la température était significativement plus élevée chez le patient âgé de 65 à 79 ans par rapport au patient très âgé (de plus de 80 ans) dans les bactériémies (respectivement 38,7°C contre 38,5°C, p=0,02), mais avec un nombre d'épisodes d'hypothermie qui n'était pas significativement différent.

Les frissons, les vomissements, ainsi qu'une tension artérielle systolique < 100 mmHg et les changements au niveau de l'état cognitif (confusion, coma) étaient significativement davantage prévalents chez le patient bactériémique par rapport au non bactériémique (64). Dans une autre étude rétrospective sur des bactériémies d'origines urinaires seules une température > 38°C et une fréquence cardiaque > 90 bpm étaient prédictives de bactériémie (65).

Pour Hyernard *et al.* (66), 20 % de la population âgée bactériémique présentait une « atypie sémiologique » définie comme une absence de fièvre ou d'hypothermie, de frissons ainsi que de sepsis sévère.

En résumé, il ne semble pas y avoir de tableau clinique typique de la personne âgée bactériémique, ni de signe pathognomonique prédicteur de bactériémie (64), mais un patient âgé bactériémique présenterait moins de symptômes (2) et des signes cliniques plus atypiques (chutes, confusion, …) (8, 66) qu'un sujet plus jeune. La fièvre bien que plus rare, serait davantage prédictive de bactériémie chez le sujet âgé que chez le sujet jeune, tout comme le seraient aussi la tachycardie et les frissons (6), et serait plus fréquente dans une infection bactériémique (65) que dans une infection non bactériémique (62). La personne âgée semble aussi se démarquer par une faible prévalence de symptômes localisés (59). Ces différences cliniques seraient dues à une réponse physiologique altérée et des changements dans le thermorégulation avec l'âge (68), mais pourraient probablement aussi en partie être expliquées par la différence en terme de prévalence bactérienne comme développé ci-dessous.

2.3 Utilité des scores prédictifs et des examens biologiques pour le diagnostic de bactériémie

Peu d'études essayaient de définir un score clinico-biologique prédictif de bactériémie chez le sujet âgé :

Pfitzenmeyer *et al.* (69) ont proposé un score de risque indépendant de bactériémie comme alternative au jugement clinique subjectif. Les facteurs prédictifs de bactériémie avec les risques relatifs les plus élevés incluaient : le retrait d'une sonde urétrale, une fièvre (≥ 38,5 °C), des frissons, des signes de choc, un nombre total de polynucléaires en bandes ≥ 1500/mm^3 et un nombre de lymphocytes ≤ 1000/mm^3. La mise en place de ce modèle permettait une efficacité diagnostique deux fois supérieure à la subjectivité du médecin pour prédire une bactériémie lorsque le seuil du score de risque était fixé à 2 ou plus facteurs prédictifs par épisode.

Fontanarosa *et al*. (64) ont mis en place un modèle clinico-biologique prédictif de bactériémie chez le sujet âgé dans une étude rétrospective ; une altération de l'état mental, des vomissements et un taux de leucocytes en bandes de plus de 6 % étaient prédictifs de bactériémie ; un modèle comprenant ces trois paramètres indépendants avait une bonne sensibilité de 85 %, une faible spécificité de 46 % et une VPN (valeur prédictive négative) de seulement 15 %.

Certaines études évaluaient les paramètres biologiques comme facteurs prédictifs de bactériémie :

Pour Lai *et al*. (62) dans une étude prospective chez des sujets âgés présentant un SRIS (syndrome de réponse inflammatoire systémique) à l'admission aux urgences, la PCT (procalcitonine) et la CRP (protéine C réactive) étaient significativement plus élevées chez les patients bactériémiques par rapport aux patients non bactériémiques. L'aire sous la courbe ROC pour identifier une bactériémie par PCT chez les sujets âgés ≥ 75 ans était de 0,817 (significativement plus élevée que pour les patients de 65-74 ans avec une aire de 0,639, p=0,02) ; avec un cut-off de 0,38 ng/mL, la Se (sensibilité), la Sp (spécificité), la VPN et la VPP (valeur prédictive positive) pour diagnostiquer une bactériémie chez des patients ≥ 75 ans présentant un SRIS aux urgences étaient respectivement de 96 %, 63,2 %, 98,8 % et 33,8 % faisant de la PCT un marqueur utile pour éliminer une bactériémie.

Pour Wyllie *et al*. (70), l'association entre lymphopénie et bactériémie était vue chez

toutes les catégories d'âges étudiées, avec une meilleure contribution de la lymphopénie par rapport aux leucocytes totaux et aux PNN (polynucléaires neutrophiles) pour prédire une bactériémie, tandis que pour Marti *et al*. (71), une augmentation significative de la CRP et des cytokines inflammatoires (IL-6 et TNF-α) était corrélée à la présence d'une bactériémie.

D'autres enfin comparaient les personnes âgées à une cohorte plus jeune :
L'hyperleucocytose et la neutrophilie n'étaient pas utiles pour le diagnostic de bactériémie (2) et n'étaient pas davantage prévalentes chez le patient âgé par rapport au patient jeune (6, 8, 59, 71) exception faite des patients très âgés (≥ 85 ans) qui présentaient davantage d'épisodes d'hyperleucocytose que ceux de 18-64 ans (8). Les critères de SRIS présentaient une meilleure capacité à prédire une bactériémie chez la personne âgée par rapport au sujet jeune (6), alors que la CRP semblait inutile pour prédire une bactériémie que ce soit chez le patient âgé et le sujet jeune (6, 59, 71) ; la lymphopénie avait une faible sensibilité (Se=0,3) mais une forte spécificité (Sp=0,81) chez le patient âgé, mais on retrouvait davantage d'épisodes de lymphopénies chez le sujet jeune (2).

Il existe peu de modèles clinico-biologiques prédictifs de bactériémies chez le sujet âgé et les modèles existants (64, 68) n'apportent pas de résultats assez concluants. La PCT semble être un bon marqueur prédictif de bactériémie chez le sujet âgé (62), mais son coût en limite grandement l'utilisation en routine dans un service d'urgences. La lymphopénie semble avoir une meilleure capacité à prédire une bactériémie que les leucocytes et les PNN (82) mais n'est pas spécifique des infections bactériennes compte-tenu de sa présence dans les infections virales sévères. De manière générale, le SRIS est un indicateur de bactériémie sensible mais non spécifique (73), mais il semblerait que son apport diagnostique soit plus important chez le patient âgé que chez le jeune (59) ; la CRP semble inutile dans le diagnostic de bactériémie (6, 59, 71).

2.4 Sites infectieux et écologie bactérienne dans les bactériémies du sujet âgé

a) Les sites infectieux et portes d'entrées

Dans la littérature, les trois principales sources de bactériémies communautaires revenant de façon prépondérante dans la population âgée étaient génito-urinaires, pulmonaires et abdominales (notamment biliaires) (2, 4, 5, 41, 42, 61, 62, 64) et leur fréquence augmentait avec l'âge (4) en particulier pour les bactériémies d'origines urinaires pour Leibovici *et al*. (9) (50 % des bactériémies chez le « très âgé » contre 34 % chez le patient « âgé », p=0,0001).

Les infections génito-urinaires étaient les sources de bactériémies communautaires les plus fréquentes, de 40 à 57 % des bactériémies chez le sujet âgé (74) et les principales sources de bactériémies nosocomiales aussi (9, 42) avec les infections liées aux cathéters (75).

La prévalence des infections respiratoires semblait être plus élevée chez le patient très âgé par rapport au patient âgé (61).

La proportion de bactériémies communautaires augmentait significativement avec l'âge dans la population de 65 ans ou plus, avec *de facto* une diminution en proportion des infections nosocomiales (9, 41, 76).

b) Écologie bactérienne des bactériémies du sujet âgé

Chez les personnes âgées *E. coli* était la bactérie la plus souvent isolée dans les hémocultures des patients atteints d'infections communautaires (2, 4, 40–42, 61, 62, 64, 76) avec une proportion de 29 % à 44 % (4, 64) et montrait une augmentation de sa prévalence avec l'âge (40, 61, 77) en rapport avec l'augmentation des infections urinaires et biliaires. *E. coli* avait aussi une forte prévalence de 11 % à 23,4 % (41, 74) dans les infections nosocomiales avec une incidence qui semblait augmenter avec l'âge par rapport à *S. aureus* (41, 74, 78).

S. aureus était la bactérie la plus fréquente dans les bactériémies nosocomiales avec une incidence de 15,8 % (77) à 24 % (75). Le SAM*S* avait un taux significativement plus élevé chez le sujet jeune par rapport au sujet âgé (59).

La plupart des études concernaient à la fois les bactériémies nosocomiales et communautaires et les bactéries à Gram – y représentaient environ 40 % à 60 % (5, 79) des bactéries. Chassagne *et al*. (2) trouvaient une plus grande prévalence des infections à Gram + chez les patients plus jeunes (notamment à *S. aureus*) et une plus grande prévalence des Gram - (surtout *E. coli*) chez le sujet âgé. *A contrario*, Green *et al*. (59) ne trouvaient pas de différence significative dans la prévalence des bactéries à Gram – et à Gram + chez la personne âgée, tandis que Rebelo *et al*. mettaient en évidence une prédominance pour les bactéries à Gram +.
Dans les bactériémies communautaires spécifiquement la prévalence des bactéries à Gram - et à Gram + était la même dans toutes les catégories d'âges avec une grande majorité d'infections à Gram - (61).

Gavazzi *et al*. ne trouvaient pas des proportions de bactéries significativement différentes dans les groupes d'âges de patients ≥ 65 ans pour les bactériémies communautaires (41), des résultats proches d'études précédentes (9, 76, 78). Lee *et al*. (61) trouvaient au contraire une augmentation des infections polymicrobiennes chez les personnes « très âgées » et Leibovici *et al*. (9) remarquaient l'augmentation significative des bactéries anaérobies chez le patient « très âgé » par rapport au patient « âgé ».

Pour les infections urinaires bactériémiques en particulier, Tal *et al*. (81) ne trouvaient pas de différence significative de distribution des bactéries selon les catégories d'âges (75-84, 85-94, et ≥ 95). La proportion de bactéries « non *E. coli* » était plus importante chez les patients porteurs d'une sonde urinaire à demeure que chez les patients qui n'en avaient pas (80, 81).

Tableau 1 : Recueil d'études sur les sites infectieux et écologies bactériennes dans les bactériémies du patient âgé.

Auteur, date	Type d'étude Services Population	Origine des bactériémies (%)	Sources par ordre de fréquence (%)	Bactéries par ordre de fréquence (%)
Esposito, 1980 (83)	- Rétrospective - 100 patients ≥ 65 ans	- Communautaires - Tous types	- Génito-urinaire (34) - Biliaire (20) - Pulmonaire (13) - Indéterminée (11)	- *E. coli* - *Klebsiella* spp. - Pneumocoque
Fontanarosa, 1992 (64)	- Rétrospective - Urgences - 215 patients ≥ 65 ans dont 79 bactériémiques	- Communautaires - Tous types	- Génito-urinaire (44,3) - Pulmonaire (26,7) - Abdominale et biliaire (8,8) - Peau, tissus mous (3,4)	- *E. coli* (29,1) - Pneumocoque (20,3) - *S. aureus* (10,1) - Entérocoque (8,8) - *P. aeruginosa* (7,6)
Whitelaw, 1992 (84)	- Prospective - Service de gériatrie - 121 patients ≥ 65 ans	- Communautaires - Tous types	-	**Gram – (54)** - *E. coli* (39) - *Klebsiella* spp. (8) **Gram + (39)** - Pneumocoque (14) - *S. aureus* (12) **Polymicrobiens (7)**
Chassagne, 1996 (2)	- Prospective - Service de gériatrie - 165 patients, dont 40 patients âgés ≥ 65 ans et 23 jeunes (18-64 ans) bactériémiques comparés à un groupe de 102 jeunes non bactériémiques	- Communautaires et nosocomiales - Tous types	*Population ≥ 65 ans* - Génito-urinaire (38,3) - Pulmonaire (20) - Peau, tissus mous (13,3) - Abdominale et biliaire (11,7)	*Population ≥ 65 ans* **Gram – (62,0)** - *E. coli* (47,9) - Autres Gram – (9,9) - Entérocoque (4,2) **Gram + (33,8)** - Pneumocoque (19,7) - *Staphylocooccus* spp. (14,1) **Anaérobies (4,2)**
Ismail, 1997 (77)	- Rétrospective - Tous types de services hospitaliers - 191 patients ≥ 60 ans	- Communautaires, nosocomiales et acquises par les soins - Tous types	- Pulmonaire (27,5) - Urinaire (24,5) - Abdominale (13,2) - Peau (12,5)	***Communautaires :*** - *E. coli* (26,1) - *Klebsiella* spp. (25,4) - Streptocoques (11,1) - SAMS (7,8) ***Nosocomiales :*** - *Klebsiella* spp. (19,8) - Entérobactéries (14,6) - *E. coli* (11,8) - *A. baumannii* (9,2) - SAMS (7,9) - SARM (7,9)
Gavazzi, 2002 (41)	- Rétrospective, multicentrique - Tous types de services hospitaliers dans 46 hôpitaux - 1740 patients bactériémiques, population stratifiée (65-74, 75-84, ≥ 85 ans)	- Communautaires et nosocomiales - Tous types	***Communautaires :*** - Urinaire (31,7) - Indéterminée (27) - Abdominale (15,6) - Pulmonaire (14,5) - Peau, tissus mous (8,6) ***Nosocomiales :*** - Indéterminée (29,7) - Urinaire (25,1) - Cathéters intravasculaires (14) - Pulmonaire (8,7) - Abdominale (7,1) - Peau et tissus mous (7)	***Communautaires :*** - *E. coli* (44,4) - Pneumocoque (11,5) - *S. aureus* (9,9) - Autres Streptocoques (9,9) - *S. epidermidis* (6) ***Nosocomiales :*** - *E. coli* (23,4) - *S. aureus* (22,6) - *S. epidermidis* (15) - Autres Gram – - *Enterococcus* spp. (5,7)

Tal, 2005 (81)	- Rétrospective - Service de gériatrie, patients provenant essentiellement des urgences - 191 patients ≥ 75 ans	- Communautaires et nosocomiales - Tractus urinaire	- Tractus urinaire (100)	- *E. coli* (46,1) - *P. aeruginosa* (15,5) - *Klebsiella* spp. (13,5) - *S. aureus* (8,3) - *Proteus* spp. (7,8) - *Enterococcus* spp. (3,6)
Greenberg, 2005 (5)	- Rétrospective - Tous types de services - 238 épisodes de bactériémies chez 234 patients répartis en 2 groupes (65-74 et ≥75 ans)	- Communautaires (59) et nosocomiales (41) - Tous types	-	- *S. aureus* (24) - *E. coli* (17) - *Enterococcus* spp. (10) - *Klebsiella* spp. (6)
Crane, 2007 (75)	- Rétrospective - Tous types de services hospitaliers - 347 patients ≥ 65 ans	- Communautaires, nosocomiales et acquises par les soins - Tous types	***<u>Communautaires</u> :*** - Urinaire (39) - Indéterminée (17) - Abdominale (16) - Pulmonaire (11) ***<u>Nosocomiales</u> :*** - Cathéters intravasculaires (41) - Indéterminée (30) - Urinaire (16) - Pulmonaire (8) ***<u>Acquises par les soins</u> :*** - Urinaire (32) - Indéterminée (25) - Abdominale (12) - Cathéters intravasculaires (10) - Pulmonaire (9)	*Les auteurs ne décrivent que l'incidence en E. coli et S. aureus* ***<u>Communautaires</u> :*** - *E. coli* (31) - *S. aureus* (8) ***<u>Nosocomiales</u> :*** - *S. aureus* (24) - *E. coli* (11) ***<u>Acquises par les soins</u> :*** - *E. coli* (21) - *S. aureus* (25)
Lee, 2007 (61)	- Prospective - Service des urgences - 890 patients, population stratifiée (18-64 ; 65-84 ; ≥ 85 ans)	- Communautaires - Tous types	***<u>18-64 ans</u> :*** - Urinaire (22,4) - Biliaire (13,3) - Peau et tissus-mous (11,4) - Pulmonaire (5,5) ***<u>65-84 ans</u> :*** - Urinaire (31) - Biliaire (18) - Peau et tissus-mous (9,6) - Pulmonaire (7,9) ***<u>≥ 85 ans</u> :*** - Urinaire (27,5) - Pulmonaire (18,8) - Biliaire (18,8) - Peau et tissus-mous (8,7)	***<u>18-64 ans</u> :*** **Gram – (71,1)** - *E. coli* (34) - *Klebsiella* spp. (20,7) - *P. aeruginosa* (3,6) **Gram + (27,5)** - *S. aureus* (10,4) - *Streptococcus viridans* (5,3) - *Enterococcus* (2,9) ***<u>65-84 ans</u> :*** **Gram – (71,4)** - *E. coli* (40,9) - *Klebsiella* spp. (16) - *P. aeruginosa* (3,9) **Gram + (26,8)** - *S. aureus* (10,3) - *Streptococcus viridans* (3,9) - *Enterococcus* (3,2) ***<u>≥ 85 ans</u> :*** **Gram – (71)** - *E. coli* (36,2) - *Klebsiella* spp. (13) - *P. mirabilis* (5,8) **Gram+ (27,5)** - *S. aureus* (4,3) - *Streptococcus viridans* (4,3) - Pneumocoque (4,3)

Søgaard, 2008 (40)	- Rétrospective - Tous types de services hospitaliers - 2852 patients, population stratifiée (15-64 ; 65-79 ; ≥ 80 ans)	- Communautaires - Tous types	***65-74 ans*** : - Urinaire (36) - Pulmonaire (19) - Indéterminée (19) - Abdominal (10) ***≥ 80 ans*** : - Urinaire (37) - Indéterminée (24) - Pulmonaire (15) - Abdominale (11)	***65-74 ans*** : - *E. coli* (37) - Pneumocoque (20) - Autres entérobactéries (11) - *S. aureus* (9) - Polymicrobien (9) ***≥ 80 ans*** : - *E. coli* (43) - Pneumocoque (15) - Autres entérobactéries (11) - Polymicrobien (10) - *S. aureus* (6)
Lai, 2010 (62)	- Prospective - Urgences - 204 patients ≥ 65 ans, 48 bactériémies	- Communautaires - Tous types	-	- *E. coli* - *Klebsiella* spp. - Streptocoque - *Pseudomonas* spp.
Big , 2010 (85)	- Rétrospective - Tous services hospitaliers - 76 patients ≥ 80 ans	- Communautaires et nosocomiales - Infections à *S. aureus*	- Indéterminée (25) - Plaie (21,1) - Ostéomyélite (21,1) - Cathéter vasculaire (18,4) - Endocardites (60,5)	- SARM (60,5) - SAMS (39,5)
Rebelo, 2011 (74)	- Rétrospective - Service de médecine interne - 179 épisodes de bactériémies chez 135 patients ≥65 ans	- Communautaires et nosocomiales - Tous types	- Urinaire (46,7) - Pulmonaire (37) - Peau (13,3)	**Gram + (54,3)** - *S. aureus* (23,4) - Autres Gram + (16,6) - *Enterococcus faecalis* (8) - Pneumocoque (3,4) **Gram – (45,7)** - *E. coli* (14,9) - Autres Gram – (14,3) - *Klebsiella* spp. (9,1) - *P. aeruginosa* (4,6)
Green, 2014 (59)	- Rétrospective, observationnelle - Tous types de services hospitaliers - 155 patients bactériémiques, comparaison de deux groupes (18-79 ans et ≥ 80 ans)	- Communautaires et nosocomiales - Tous types	-	***Patients < 80 ans*** : - *E. coli* (26,5) - SAMS (17,1) - Autres streptocoques (16,2) - *Enterococcus* (5,1) ***Patients ≥ 80 ans*** : - *E. coli* (42,1) - Autres strepto (15,8) - Pneumocoque (13,2) - *Enterococcus* spp. (13,2) - *Pseudomonas* spp. (7,9)
Hernández, 2015 (4)	- Prospective - Tous types de services hospitaliers - 2605 épisodes de bactériémies, population stratifiée (65-74 ; 75-84 ; ≥ 85 ans)	- Communautaires - Tous types	- Urinaire (35,2) - Indéterminée (14,9) - Biliaire (13,6) - Pulmonaire (10) - Cathéter (6,8) - Intra-abdominal (4,9)	- *E. coli* (44) - *Klebsiella* spp. (9,2) - Autres entérobactéries (8,3) - Pneumocoque (7,5) - *S. aureus* (7,4) - Polymicrobien (7,2)
Artero, 2016 (65)	- Rétrospective - Urgences puis service de médecine interne - 333 patients dont 137 bactériémiques ≥ 65 ans	- Communautaires et acquises par les soins - Tractus urinaire	- Tractus urinaire (100)	- *E. coli* (75.9) - *Klebsiella* spp. (11.7) - *E. faecalis* (6.6) - *P. aeruginosa* (4.4)

Hyernard, 2017 (66)	- Prospective - Services des urgences, de gériatrie, de médecine interne, de maladies infectieuses et de soins intensifs - 131 patients bactériémiques ≥ 75 ans	- Communautaires, nosocomiales et acquises par les soins - Tous types	- Tractus urinaire (48,9) - Abdominale (15,4) - Peau et tissus mous (12,3) - Pulmonaire (8,4) - Indéterminée (8,4) - Cathéter vasculaire (3,8)	**Gram – (65,0)** - *E. coli* (41,4) - *Enterobacter* spp. (5,0) - *K. pneumoniae* (4,3) - *P. aeruginosa* (4,3) **Gram + (35,0)** - *Streptococcus* spp. (12,1) - *S. aureus* (10,0) - *Enterococcus* spp. (3,6) - *S. epidermidis* (2,9)

Les principales sources de bactériémies du sujet âgé sont urinaires, pulmonaires ainsi qu'abdominales avec une fréquence qui augmente avec l'âge (4, 41, 42, 61) et une large prédominance d'infections communautaires. Les études sont contradictoires sur la prévalence des infections à Gram + et à Gram - (2, 59) ; mais la proportion en staphylocoques semble être plus importante chez le patient jeune et *E. coli* la bactérie la plus fréquemment rencontrée dans les bactériémies communautaires du sujet âgé, allant de 26,1 % (77) à 44,1 % (41), avec une fréquence qui augmente avec l'âge pour certains (78), alors que pour d'autres il ne semble pas y avoir de différences significatives de distribution des bactériémies dans les différentes classes d'âges du patient âgé, que ce soit pour les bactériémies en général (41) ou pour les bactériémies sur une porte d'entrée urinaire en particulier (81).

2.5 Facteurs de mauvais pronostic et devenir du patient âgé bactériémique à court terme

a) Facteurs de mauvais pronostic

De nombreux facteurs de mauvais pronostic étaient retrouvés que ce soit dans des études sur les bactériémies en général ou d'autres s'intéressant plus spécifiquement à E. coli, aux bactériémies urinaires ou encore aux bactériémies d'origine pulmonaire.

Les facteurs de mauvais pronostic mis en évidence étaient :

- **L'âge avancé** comme facteur de décès intra-hospitalier et à court terme (6, 41, 56, 59, 73, 76, 77, 79, 85–88) ainsi qu'à moyen terme (61). Le taux de mortalité le plus

haut à 30 jours était retrouvé chez les patients de la catégorie la plus âgée (≥ 80 ans) (41, 42) alors que d'autres auteurs nuançaient en rapportant que la mortalité chez le patient bactériémique augmentait avec l'âge mais pas de façon linéaire (4, 77, 88).

- Le terrain : **les comorbidités** (6, 41, 56), **l'index de comorbidité de Charlson** (6, 59, 84), **les néoplasies** (6, 8, 85), **le déclin de l'autonomie fonctionnelle** (80, 89), **le *« mobility status »*** (77), **l'immunodépression** (78,89), **le *« nutritional status »*** (42, 78), **les cirrhoses** (77, 88), **les cardiopathies ischémiques** (8), **les insuffisances rénales sévères** (5, 73, 77), **les démences** (73, 85), **les sondes urinaires à demeure** (82), **les pathologies chroniques** (66) et **les patients venant de centres de soins** (76, 81).
- Les signes cliniques ou symptômes initiaux : **l'atypie sémiologique** (66), **les sepsis sévères** ou **chocs septiques initiaux** (4, 7, 9, 33, 79), **la tachycardie** (7), **l'hypotension** (7, 59, 79), **la polypnée** (7, 85), **l'hypothermie** (73, 85), **l'hypoxémie** (91), **la confusion** (84) et **les défaillances d'organes** (56) en particulier les **défaillances rénales** (9, 84).
- Les facteurs biologiques : **l'hypoalbuminémie** (5, 9, 76, 80, 91), **les leucopénies ou neutropénies** (4, 9, 56, 76), **les neutrophilies** (81), **l'augmentation de la créatinine** (9, 76), de **l'urée sanguine** (9, 85), l'augmentation des **LDH** (81) et de **la CRP (92)** ≥ 100 mg/L pour Hernandez *et al*. (4) et ≥ 150 mg/L pour Lee *et al*. (8).
- **Une antibiothérapie initiale inadaptée ou retardée** (4, 5, 7–9, 33, 79, 87).
- Les portes d'entrées : **respiratoire** (4, 6, 33, 76, 79) , **inconnue** (6, 9, 33, 42, 73, 84), **abdominale** (4, 33), ou **cutanée** (4, 88). Au contraire, les sources génito-urinaires étaient associées à un meilleur pronostic (6, 9, 76, 88).
- Les bactéries en cause : ***S. aureus*** (4, 76, 79, 87), ***Enterococcus* spp**. (90), ***S. pneumoniae*** (56), ***P. aeruginosa*** (9), **SARM** (4, 42), **les infections nosocomiales** (9, 85), **les bactéries à Gram +** (81, 89) et **les infections polymicrobiennes** (89). Les infections bactériennes à Gram – avaient un meilleur pronostic (66).

b) *Devenir des patients âgés bactériémiques*

Concernant la mortalité hospitalière :

Dans les pneumopathies bactériémiques, la mortalité des patients ≥80 ans (16,5 %) était significativement plus élevée que celle des 65-79 ans (7,1 %, p=0,028) (86).

Dans les bactériémies à porte d'entrée urinaire, le taux de mortalité hospitalier allait de 16,1 % jusqu'à plus de 33 % dans une population de 75 ans ou plus (80, 81). Pour Tal *et al*. (81) il n'y avait pas de différence significative dans la mortalité parmi les sous-groupes de population de 75 ans ou plus.

Dans les bactériémies concernant toutes les portes d'entrées sans distinction, les taux de mortalité intra-hospitaliers variaient de 8,5 % jusqu'à 35 % (5, 59).

Concernant la mortalité à court terme :

Pour Hernández *et al*. les taux de mortalité à 30 jours étaient respectivement de 8,7 %, 12,7 %, et 13,4 % pour les sous-groupes de 65-74 ans, 75-84 ans et ≥85 ans, significativement plus élevés pour les patients de ≥75 ans par rapport aux 65-74 ans, mais sans augmentation linéaire significative (4). Pour d'autres auteurs le taux de mortalité le plus haut à 30 jours était retrouvé chez les patients les plus âgés, avec une mortalité qui augmentait significativement avec l'âge et de façon linéaire (6, 40).

Pour Crane *et al*. la mortalité à 14 jours de patients âgés (≥ 65 ans) présentant des bactériémies « nosocomiales » et « acquises par les soins » étaient identiques (14 % et 15 % respectivement) (75).

La mortalité était significativement plus faible dans les infections communautaires que dans les infections nosocomiales (5,75).

Concernant la mortalité à moyen terme :

Les taux de mortalité à moyen terme dans une population de plus de 60-65 ans allaient de > 20% pour des infections de tous types jusqu'à > 32 % pour des infections nosocomiales, avec une augmentation de la mortalité avec l'âge (61, 91). Dans une étude sur une population plus âgée (≥ 75 ans) toutes infections bactériémiques confondues, la mortalité à moyen terme était de plus de 40 % (66).

Tableau 2 : Recueil d'études analysant la prévalence en mortalité intra-hospitalière, à court terme et à moyen terme chez le patient âgé bactériémique.

Étude	Type	Mortalité intra-hospitalière	Mortalité à 30 jours	Mortalité à moyen terme	Mortalité nosocomiales vs communautaires
Meyers, 1989 (80)	- Rétrospective - Tous types d'infections	- ***≥65 ans :*** 40 %	-	-	- ***Communautaires :*** 34,2 % - ***Acquises par les soins :*** 25 % - ***Nosocomiales :*** 47,2 %
Leibovici, 1993 (9)	- Prospective - Tous types d'infections	- ***60-79 ans :*** 30 % - ***≥80 ans :*** 35 %	-	-	-
Ackermann, 1996 (82)	- Rétrospective - Infections urinaires	- ***≥65 ans :*** 16,1 %	-	-	-
Greenberg, 2005 (5)	- Rétrospective - Tous types d'infections	- ***65-74 ans :*** 30 % - ***≥75 ans :*** 35 %	-	-	- ***Communautaires :*** 24 % - ***Nosocomiales :*** 37 %
Tal, 2005 (81)	- Rétrospective - Infections urinaires	- ***≥75 ans :*** 33 %	-	-	-
Gavazzi, 2005 (90)	- Rétrospective - Infections nosocomiales	-	- ***≥80 ans :*** 45 %	-	-
Lee, 2007 (61)	- Prospective - Tous types d'infections	-	-	- ***18-64 ans (I) :*** 15,4 % - ***65-84 ans (II) :*** 20,2 % - ***≥85 ans (III) :*** 26,1 % Comparaison I et II, **p=0,026** Comparaison I et III, **p=0,007** Comparaison II et III, p=0,143	-
Søgaard, 2008 (40)	- Rétrospective - Tous types d'infections	-	- ***15-64 ans :*** 11 % - ***65-79 ans :*** 16 % - ***≥80 ans :*** 21 %	-	-
Big , 2010 (85)	- Rétrospective - Communautaires et nosocomiales - Infections à *S. aureus*	- ***≥80 ans :*** 28,9 %	-	-	-
Burlaud, 2010 (92)	- Rétrospective - Infections nosocomiales, tous types	-	-	- ***Globale :*** 32,3 % - ***60-84 ans :*** 31 % - ***≥85 ans :*** 33,7 %	-
Rebelo, 2011 (74)	- Rétrospective - Tous types d'infections	- ***≥65 ans :*** 22,2 %	-	-	-
Retamar, 2013 (33)	- Rétrospective - Tous types d'infections	-	- ***≥80 ans :*** 28 %	-	-

Ruiz,2014 (86)	- Prospective - Pneumopathies bactériémiques	- ***65-79 ans :*** 7,14 % - ***≥80 ans :*** 16,47 % (**p=0,028**)	- ***65-79 ans :*** 6,4 % - ***≥80 ans :*** 20 % (**p=0,02**)	-	-
Green, 2014 (59)	- Rétrospective - Tous types d'infections	- ***<80 ans :*** 8,5 % - ***≥80 ans :*** 21,1 % (**p=0,04**)	-	-	-
Hernández, 2015 (4)	- Prospective - Tous types d'infections	-	- ***65-74 ans :*** 8,7 % - ***75-84 ans :*** 12,7 % - ***≥80 ans :*** 13,4 %	-	-
Artero, 2016 (65)	- Rétrospective - Infections urinaires bactériémiques vs isolées	- ***≥65 ans :*** 8,8 % pour les infections bactériémiques 9,7 % pour les infections isolées (p=0,773)	-	-	-
Chou, 2016 (6)	- Rétrospective - Tous types d'infections	-	- ***18-64 ans (I) :*** 12,4 % - ***65-74 ans (II) :*** 14,7 % - ***≥75 ans (III) :*** 15,7 % Comparaison I et (II+III), **p<0,0001**	-	-
Hyernard, 2017 (66)	- Prospective - Tous types d'infections	-	***≥75 ans*** : 23 %	- ***≥75 ans*** : 41 %	-

Les bactériémies sont associées à une forte mortalité hospitalière ainsi qu'à court et moyen terme chez le sujet âgé, davantage que chez le sujet jeune et cette mortalité augmente de façon linéaire avec l'âge pour certains (6, 40, 85), non linéaire pour d'autres (4, 9, 61). Les facteurs prédictifs de mortalité sont à la fois liés aux caractéristiques intrinsèques du patient, notamment son âge et ses comorbidités, mais aussi aux bactéries en cause et aux portes d'entrées infectieuses (principalement pulmonaire, abdominale et inconnue). Sur le plan biologique, l'hypoalbuminémie et la neutropénie semblent associées à une hausse de la mortalité à court terme.

2.6 Analyse de la mortalité à long terme dans les bactériémies

Si de nombreuses études parlaient de la mortalité à court terme, peu étudiaient la mortalité à long terme dans les bactériémies. Aucune ne se focalisait sur la population gériatrique en particulier :

L'analyse par courbe de survie de Kaplan-Meier montrait une mortalité cumulée de 25 % (93) à 48 % (79) à un an, de 48 % à 3 ans (94) de 63 % à 4 ans (79), de 63 % à 5 ans (95) et de 75,8 % (contre 36,6 % dans la population générale) à 10 ans (95).

Le risque relatif de décès était le plus élevé dans le premier mois (94, 95) suivant un épisode de bactériémie, 115,3 fois plus élevé que dans la population générale et restait plus de deux fois plus élevé que dans la population générale après 5 ans (95) ; pour Bates *et al*. (96) cependant, l'augmentation du risque de mortalité se faisait surtout dans le premier mois.

Pour Nielsen *et al*. (95) dans une très large étude de cohorte, les patients bactériémiques avaient plus de comorbidités que la population générale. Les principales causes de décès chez les patients bactériémiques à long terme étaient les cancers et les maladies cardiovasculaires (92, 94) de 54 % (95) à 63 % (93) des taux de décès, avec des incidences respectivement 232 fois et 127 fois supérieures à celles de la population générale (95). Les médianes de survie allaient de 16,2 mois (94) à 26,5 mois (95) dans le groupe bactériémies contre 75 mois (79) à 144 (95) dans le groupe témoin. Les autres facteurs de risques de décès à long terme étaient l'âge (78, 92, 93), un score de Charlson élevé (97), l'hypoalbuminémie (94), l'hyperurémie (78, 93), les infections liées aux soins (81, 94), les infections polymicrobiennes (93).

Les taux de mortalités à long terme sont élevés dans les suites d'un épisode de bactériémie, allant de 25 % (93) à 48 % (79) pour la mortalité à un an. Les causes néoplasiques et cardiovasculaires sont les principales causes de décès à long terme suite à un épisode de bactériémie (92, 94).

2.7 L'éosinopénie comme facteur prédictif de bactériémie et de mortalité

a) Éosinopénie et bactériémie

Aucune étude ne se focalisait en particulier sur la population âgée et toutes concernaient des services de soins intensifs ou d'urgences.

Dans la population adulte, deux études prospectives étudiaient l'intérêt des éosinophiles pour différencier un SRIS non infectieux d'un SRIS infectieux :
L'analyse ROC montrait des aires sous le courbe de 0,455 (98) à 0,54 (99) pour l'éosinopénie dans la différenciation du sepsis et du SRIS non infectieux, indiquant un pouvoir discriminant faible. La PCT présentait la meilleure aire sous la courbe ROC (0,908 pour Anand *et al*. (98) contre 0,87 pour Garnacho-Montero *et al*. (99)), significativement supérieure aux autres paramètres (99). Les leucocytes, la CRP et le score SOFA étaient aussi de meilleurs marqueurs pour diagnostiquer un sepsis ; la valeur pronostique de l'éosinopénie était donc faible pour différencier un SRIS non infectieux d'un sepsis en réanimation, avec une faible sensibilité, une spécificité modérée et une faible valeur prédictive (97, 98).

Trois études rétrospectives étudiaient l'intérêt des éosinophiles pour diagnostiquer une bactériémie avec des résultats sensiblement différents :
Le taux moyen d'éosinophiles et l'éosinopénie absolue des patients bactériémiques étaient significativement plus bas que ceux des patients contrôles (99, 100). Les aires sous les courbes ROC des éosinophiles dans le diagnostic d'une bactériémie allaient de 0,349 pour Wibrow *et al*. (100) en service hospitalier, à 0,849 pour Ho *et al*. (101) en réanimation.
La spécificité de l'éosinopénie pour prédire une bactériémie chez les adultes allait de 48 % (102) à 79 % (100), avec une Se faible de 44 % (102) à 47 % (100), une VPP de 45 % et une VPN de 46 % (102).
En analyse multivariée, les PNN, les leucocytes totaux et la CRP étaient des facteurs prédictifs indépendants de bactériémie contrairement aux éosinophiles (100), alors que la CRP était le seul facteur prédictif d'infection significatif pour Ho *et al*. (101) ; l'absence

d'éosinophiles ne pouvait être utilisée comme marqueur de bactériémie pour Setterberg *et al*. (102).

Une éosinopénie partielle ou absolue ne semble pas être associée à la présence d'une bactériémie bien que relativement fréquente. Sa valeur diagnostique n'était pas significative pour Wibrow *et al*. (100), alors que sa performance diagnostique d'une bactériémie ou d'un SRIS-infectieux serait moins importante que celle de la PCT (99) ou de la CRP (99, 100) ainsi que des PNN et des leucocytes (100).

b) Éosinopénie et mortalité

Des études prospectives et rétrospectives notamment dans des services de soins intensifs retrouvent des résultats contradictoires :

Le taux médian d'éosinophiles pour les patients « survivants » était significativement plus élevé que pour les patients « non-survivants » en réanimation (102, 103), ainsi qu'aux urgences (105). Les aires sous la courbe ROC des éosinophiles pour discriminer les « survivants » des « non-survivants » en réanimation étaient sensiblement les mêmes pour Abidi *et al*. (103) et Merino *et al*. (104), autour de 0,80. En analyse multivariée les résultats étaient contradictoires ; alors que l'éosinopénie était un facteur prédictif indépendant de mortalité aux urgences (105) ainsi qu'en réanimation (103), pour Merino *et al*. elle était davantage un marqueur de stabilité clinique plutôt qu'un marqueur de décès, avec une capacité prédictive qui semblait limitée mais augmentant au fur et à mesure de l'hospitalisation (104) ; elle n'était pas utile pour prédire la mortalité dans une population présentant des critères de SRIS en soins intensifs pour Garnacho-Montero *et al*. (108).

Des études se focalisant sur une population spécifique retrouvaient une association significative pour des patients cirrhotiques présentant un SRIS (106), pour des patients présentant des critères d'exacerbations de BPCO (107) ainsi que pour des patients inclus pour un diagnostic d'infarctus cérébral (108).

Les scores APACHE II et SOFA étaient aussi des facteurs prédicteurs de mortalité (98, 102) avec des meilleures valeurs prédictives de mortalité que l'éosinopénie pour Garnacho-Montero *et al*. (99) ; toujours en réanimation, les éosinophiles avaient une meilleure valeur pronostique que la CRP isolée (104).

Les études sur le rapport entre éosinopénie et décès sont contradictoires ; pour les patients réanimatoires, l'éosinopénie n'est pas un facteur prédictif de mortalité pour Garnacho-Montero *et al.* (99) alors que son intérêt pronostique semble augmenter avec la durée de l'hospitalisation pour Merino *et al*. (104) et qu'il est un facteur prédictif indépendant de mortalité pour Abidi *et al*. (103). L'éosinopénie serait un facteur indépendant de mortalité pour les patients bactériémiques (105), les patients hospitalisés pour exacerbation de BPCO (107) ou encore suite à un infarctus cérébral (108).

2.8 Le rapport PNN/lymphocytes comme facteur prédictif de bactériémie et de mortalité

Tout comme pour l'éosinopénie, aucune étude ne s'intéressait à l'intérêt du rapport PNN/lymphocytes dans la bactériémie du sujet âgé en particulier ; les études suivantes concernaient toutes des analyses rétrospectives d'une population se présentant aux urgences.

a) Rapport PNN/lymphocytes et bactériémie

Gürol *et al*. (109) proposaient un cut-off supérieur à 5 pour tout diagnostic d'infection bactérienne et supérieur à 10 pour celui de bactériémie.

Les aires sous la courbe ROC du rapport PNN/lymphocytes pour prédire une bactériémie étaient significatives et relativement proches selon les études, de 0,73 pour de Jager *et al*. (110), de 0,718 pour Lowsby *et al*. (111) et de 0,770 pour Loonen *et al*. (112). Avec un rapport PNN/lymphocytes ≥ 10, les sensibilités étaient hautes, de 77,2 % pour de Jager *et al*. (110) jusqu'à 85 % pour Loonen *et al*. (112), avec des spécificités moyennes cependant, respectivement de 63 % et 51 %.

La PCT avait une meilleure valeur diagnostique de bactériémie que le rapport PNN/lymphocytes (112), mais le rapport PNN/lymphocytes semblait avoir une meilleure

valeur diagnostique que la CRP (109–111), les leucocytes (109, 110) et les PNN (109, 110) et une capacité diagnostique comparable à celle de lymphocytes (109, 110).

b) Rapport PNN/lymphocytes et mortalité

Le rapport PNN/lymphocytes était un facteur indépendant de mortalité chez les patients bactériémiques, et les patients avec un rapport PNN/lymphocytes > 7 avaient un taux de mortalité plus élevé que ceux avec un rapport PNN/lymphocytes ≤ 7 (105).

Le taux de lymphocytes ainsi que le rapport PNN/lymphocytes pourraient être utilisés pour prédire une bactériémie aux urgences (110,112) ; cependant Lowsby *et al*. (111) nuançaient en rapportant qu'aucune de ces variables ne donnait des résultats suffisants en eux-mêmes pour déterminer quel patient avait besoin d'une hémoculture ou non.

Devant la fréquence, la gravité clinique, la mortalité associée et les difficultés à reconnaitre une bactériémie chez la personne âgée, nous avons voulu étudier et déterminer les caractéristiques cliniques, biologiques et démographiques liées à une bactériémie dans une population de patients de 65 ans et plus hospitalisés dans un service de Maladies Infectieuses.

3. Matériel et méthodes

3.1 Type et date de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique au sein du service de Maladies Infectieuses du Centre hospitalier de la côte basque (CHCB) du 4 décembre 2015 au 21 septembre 2017 inclus.

Caratéristiques du CHCB : l'hôpital compte 482 lits et environ 59 000 passages aux urgences par an. Il s'agit d'un hôpital situé dans le sud-ouest de la France dans le département des Pyrénées-Atlantiques, drainant une population relativement âgée.

3.2 Population d'étude

a) Recrutement des patients

Tous les patients de 65 ans ou plus ayant fait un séjour en service d'Infectiologie ou hébérgés dans d'autres services sous la responsabilité du service des Maladies Infectieuses durant cette période ont été identifiés *via* le système d'information de l'hôpital.

Les patients ayant un diagnostic infectieux (bactérien, viral et fongique) étaient inclus après lecture des dossiers.

Étaient exclus les pathologies non infectieuses (dont les SRIS non-infectieux), ainsi que les patients qui n'étaient pas passés par les urgences.

b) Critères de diagnostic

Le diagnostic infectieux reposait sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques et/ou sur les résultats d'examens biologiques (examen cyto-bactériologique des urines (ECBU), ponction lombaire (PL), Examen cyto-bactériologique des crachats (ECBC), coproculture, ponction de liquide articulaire (PLA), hémocultures, antigénuries légionelle et pneumocoque, PCR grippe, examens virologiques, …).

Le diagnostic retenu était posé par rapport à la conclusion de la synthèse de séjour des dossiers des patients, sur l'appréciation des cliniciens ayant eu en charge les patients, suite à une décision collégiale y compris en l'absence de documentation.

Le diagnostic de bactériémie était défini par la présence d'une bactérie dans le sang, identifiée par une culture positive sur flacon d'hémoculture BD BACTEC™.

c) Variables étudiées

Varibles socio-démographiques recueillies

L'âge du patient, le sexe, le poids, la date de naissance, les dates d'entrée et de sortie d'hospitalisation, la durée de séjour.

Les principaux antécédents cliniques notamment ceux rentrant dans le calcul de l'index de comorbidité de Charlson pondéré à l'âge (un infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque congestive, une pathologie vasculaire périphérique, un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un accident ischémique transitoire (AIT), une démence, une pathologie pulmonaire chronique, une maladie de système, une pathologie ulcéreuse peptique gastroduodénale, une pathologie hépatique, un diabète sans complication, un diabète avec complications, une hémiplégie, une insuffisance rénale modérée à terminale, un tumeur sans métastase, une tumeur solide métastatique, une leucémie, un lymphome, une maladie à virus de l'immunodéficience humaine (VIH) avec ou sans syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) **(Cf. Tableau annexe 6)**) ainsi que d'autres antécédents majeurs (une valvulopahie, une valvulopathie opérée, la présence d'un défibrillateur ou d'un pacemaker, une cardiopathie rythmique, une chimiothérapie récente avec le type de chimiothérapie, la prise d'un traitement immunosuppresseur, une maladie immunosupressive).

Pour évaluer la dépendance des patients nous avons utilisé l'échelle GIR (Groupes Iso-Ressources) lorsqu'elle était rapportée dans le dossier ou déterminé *a posteriori* à partir des informations concernant l'autonomie contenue dans les dossies médicaux si elle ne l'était pas **(Cf. Tableau annexe 9)**.

Le devenir du patient et le passage éventuel en service de réanimation étaient pris en compte aussi.

Nous avons décidé de ne pas exclure les patients sous chimiothérapie ou ayant bénéficié d'une cure de chimiothérapie récemment (définie à moins de 3 mois) ainsi que les patients sous traitement immunosuppresseur ou ayant une maladie immunosuppressive de manière à les comparer aux immunocompétents.

Variables cliniques recueillies

La température à l'entrée des urgences, la durée des épisodes fébriles et le Quick-SOFA (qSOFA). Le qSOFA était calculé de manière à évaluer la gravité de l'infection à l'arrivée en utilisant les paramètres vitaux mesurés aux urgences ; pour les troubles des fonctions supérieures, l'évaluation se faisait par l'appréciation du médecin urgentiste ayant reçu le patient et/ou par la valeur du score de Glasgow (GSC) ; pour la pression artérielle, toute mesure de pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg lors du passage aux urgences comptait pour un point dans le calcul du score ; pour la fréquence respiratoire (FR), nous prenions pour référence la valeur de 22 cycles/min comme recommandé et lorsque la FR n'était pas rapportée nous tenions alors compte de la mise en place ou non d'une oxygénothérapie lors du passage aux urgences.

Les sites infectieux étaient rapportés pour chaque patient, ainsi que l'antibiothérapie intiale et l'antibiothérapie adaptée ou relais. Nous prenions en compte toutes les infections qu'elles soient bactériennes, fongiques, virales, ou supposées comme telles sur les faisceaux d'arguments cliniques et paracliniques. Nous référençions enfin les diagnostics définitifs, principaux et secondaires.

Variables biologiques recueillies

Toutes les variables étaient mesurées à l'entrée aux urgences.

Les marqueurs classiques de l'inflammation étaient rapportés : CRP (mg/L), taux de lymphocytes (G/L), taux de leucocytes (G/L) et taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) (G/L). Nous prenions en compte par ailleurs le taux d'éosinophiles (G/L) et le rapport PNN/lymphocytes. La PCT était receuillie mais non interprétable en regard du faible nombre de patients prélevés.

Nous référencions par ailleurs le taux d'hémoglobine (Hb) (g/dL), les plaquettes (G/L), la créatinine (µmol/L) ainsi que le bilan hépatique complet (ASAT, ALAT, ɣGT, PAL).

d) Définitions utilisées

La bactériémie était définie comme la présence d'agents pathogènes reconnus détectés dans ≥ 1 hémoculture (aérobie et anaérobie) ou des contaminants cutanés courants (staphylocoques à coagulase négative, *Bacillus* spp., *Propionibacterium* spp., *Corynebacterium* spp., streptocoques du groupe *viridans*, *Aerococcus* spp. ou *Micrococcus*

spp.) détectés dans ≥ 2 hémocultures dans les 5 jours. La date de la première série d'hémocultures positives était considérée comme la date de la bactériémie.
La bactériémie polymicrobienne était définie comme l'isolement de ≥ 2 bactéries pathogènes dans des hémocultures (dans le même ou dans différents prélèvements) dans un délai de 48 heures.

L'index de comorbidité de Charlson est un index pondérant les risques relatifs de mortalité à un an de 4 groupes de pathologies regroupant en tout 19 pathologies différentes ; chaque pathologie est pondérée à 1, 2, 3 ou 6. Une adaptation à la personne âgée a été secondairement établie en le pondérant à l'âge ; on rajoute ainsi un risque relatif pour chaque décennie à partir de 50 ans (50-59 ans = 1, 60-69 ans = 2, 70-79 ans = 3, 80-89 ans = 4, 90-99 ans = 5) **(Cf. Tableau annexe 6)**.

Le score SOFA (Score Sepsis-related Organ Failure Assessment) est utilisé en soins intensifs pour suivre l'état d'un patient en défaillance d'organe et s'appuie sur six sous-scores, un pour chaque système : respiratoire, neurologique, cardiovasculaire, hépatique, rénal et sur la coagulation. Un score ≥ 2 est associé à un risque de mortalité de 10 % chez les patients pour lesquels une infection est suspectée. **(Cf. Tableau annexe 7)**.
Le Quick-SOFA est moins précis mais plus simple d'utilisation que le score SOFA. Un score ≥ 2 permet d'identifier un patient ayant un risque de mortalité par sepsis ≥ 10 % ; ce score va de 0 à 3 avec pour paramètres (chacun pondéré à 1) : la fréquence respiratoire ≥ 22 cycles/min, les troubles des fonctions supérieures (confusion, désorientation, GSC < 15), la pression artérielle ≤ 100 mmHg **(Cf. Tableau annexe 8)**.

Enfin le GIR est le niveau de perte d'autonomie d'une personne âgée. Il est calculé à partir de l'évaluation réalisée à l'aide d'une grille AGGIR. Il existe six niveaux de perte d'autonomie allant de GIR 1, perte d'autonomie la plus forte, à GIR 6, perte d'autonomie la plus faible (les personnes sont alors autonomes pour tous les actes importants de la vie courante) **(Cf. Tableau annexe 9)**.

3.3 Objectifs

a) Objectif principal

Identifier les facteurs cliniques et/ou biologiques prédictifs de bactériémie chez le sujet de 65 ans ou plus arrivant aux urgences.

b) Objectifs secondaires

- Créer un score prédictif de bactériémie au sein de la population de l'étude à l'aide des facteurs identifiés comme significativement associés à la présence d'une bactériémie.
- Déterminer si l'éosinopénie était un facteur prédictif d'infections bactériémiques chez le sujet âgé.
- Rechercher des facteurs prédictifs de décès intra-hospitaliers et de passage en réanimation.

3.4 Analyse statistique

Les variables quantitatives étaient exprimées en médianes et espaces interquartiles ; les variables qualitatives en fréquences et en pourcentages.

Les tests de Student et de Khi-deux (χ^2) était utilisés pour rechercher une association et permettre une sélection ($p<0,20$) des variables associées à la présence d'une bactériémie et au risque de décès.

Une analyse multivariée par régression logistique était menée pour identifier les variables significativement associées à la présence d'une bactériémie ($p< 0,05$) puis créer un score de probabilité diagnostique de bactériémie.

Une fois le score de probabilité mis en place avec pondération pour chaque variable étudiée, l'aire sous la courbe ROC (AUC) était déterminée après modélisation de la population et comparée à d'autres critères potentiellement associés à une bactériémie.

Pour le plan d'analyse nous avons utilisé les premières étapes décrites par Herzig *et al*. (113).

3.5 Rôles dans l'étude

- Méthodologie de l'étude : Marc-Olivier Vareil, Romain Boissin
- Revue de la littérature : Romain Boissin
- Recueil des données : Romain Boissin
- Analyses statistiques : Marc-Olivier Vareil
- Rédaction du manuscrit : Romain Boissin
- Relecture : Marc-Olivier Vareil, Charles Cazanave, Romain Boissin

Partie II : Article

Facteurs prédictifs de bactériémie chez le sujet âgé. Création d'un score de probabilité de bactériémie aux urgences.

Auteurs : BOISSIN R.[1], WILLE H.[2], LEYSSENE D.[3], JAOUEN AC.[4], MENARD-DEROURE F.[5], VAREIL MO.[6]

Affiliations :

1- Médecine générale, Université de Bordeaux, France.

2- Service de Maladies Infectieuses, Centre hospitalier de la Côte Basque, France.

3- Laboratoire de Microbiologie, Centre hospitalier de la Côte Basque, France.

4- Laboratoire de Microbiologie, Centre hospitalier de la Côte Basque, France.

5- Laboratoire d'Hématologie, Centre hospitalier de la Côte Basque, France.

6- Service de Maladies Infectieuses, Centre hospitalier de la Côte Basque, France.

Résumé

Facteurs prédictifs de bactériémie chez le sujet âgé. Création d'un score de probabilité de bactériémie aux urgences.

Objectif : Le but de cette étude était d'identifier les facteurs prédictifs de bactériémie chez le sujet âgé de 65 ou plus et de construire un score prédictif de bactériémie facilement reproductible dès le passage dans les services d'urgences.

Matériel et méthode : Nous avons conduit une étude rétrospective monocentrique au sein du Centre Hospitalier de la Côte Basque en France de décembre 2015 à septembre 2017. Tous les patients de 65 ans ou plus avec un diagnostic définitif infectieux ont été inclus. Les informations socio-démographiques, cliniques et biologiques étaient récupérées dès le passage aux urgences à partir du sytème médical d'information. Une analyse par régression logistique multivariée a été réalisée pour identifier les facteurs associés à la présence d'une bactériémie. Un score de probabilité de bactériémie a ensuite été créé et testé au sein de la même cohorte pour déterminer sa validité interne.

Résultats : Parmi les 266 patients étudiés (âge médian 78 ans, 55,6 % d'hommes), 101 (38 %) présentaient une bactériémie et 165 (62 %) présentaient une infection bactérienne, virale ou fongique sans bactériémie. Les bactéries les plus souvent isolés dans les bactériémies étaient *Staphylococcus aureus* (23,8 %) et *Escherichia coli* (21,8 %). Le taux de mortalité globale était de 6 % (11 % dans les bactériémies). Cinq paramètres étaient significativement associés ($p<0,05$) à la présence d'une bactériémie après régression logistique : un antécédent de valvulopathie, une fièvre ≥ 38,5°C, un Quick-SOFA ≥ 2, une CRP ≥ 70 mg/L et un rapport PNN/lymphocytes ≥ 5.

Un score compris entre 5 et 8 était associé à une probabilité de bactériémie comprise entre 20 % et 25 %, un score compris entre 9 et 12 à une probabilité comprise entre 50 % et 60 %, et un score supérieur à 13 était associé à un risque de bactériémie de plus de 75 %.

L'aire sous la courbe ROC, après modélisation de la population de l'étude, était de 0,764, supérieure à l'aire sous la courbe de la CRP, du ratio PNN/lymphocytes et du Quick-SOFA.

Conclusion : Les bactériémies chez le sujet âgé peuvent être prédites par le calcul d'un score de probabilité clinico-biologique facilement reproductible et peu coûteux. Une étude de validation dans une autre population pourrait permettre de confirmer et d'affiner la performance du score.

Mots clés : bactériémie, personnes âgées, urgences, score

Abstract

Predictive factors of bacteremia in the elderly and creation of a probability score of bacteremia in emergencies settings.

Objectives: The aim of this study was to identify potentials predictors of bacteremia in elderly and to create an easily reproducible predictive bacteremia score for the emergency department.

Methods: We conducted a monocentric retrospective study at the "Côte Basque" hospital in France from December 2015 to September 2017 included. All patients aged 65 years or older with definitive infectious diagnosis were included. Socio-demographic, clinical and biological informations were collected in the emergency department using the medical information system. A multivariate logistic regression analysis was performed to identify

factors associated with the presence of bacteremia. A probability score of bacteremia was then created and tested within the same cohort to determine its internal validity.

Results: Among the 266 patients studied (median age 78 years, 55,6 % of men), 101 (38 %) had bacteremia and 165 (62 %) had a bacterial, viral or fungal infection without bacteremia. The most common bacteria found in bacteremic patients were *Staphylococcus aureus* (23,8 %) and *Escherichia coli* (21,8 %). The overall mortality rate was 6 % (11 % for bacteremic patients). Five parameters were significantly associated ($p<0.05$) with the presence of bacteremia after logistic regression: a history of valvulopathy, ≥ 38.5 fever, a Quick-SOFA ≥ 2, a CRP ≥ 70 mg/L and a neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) ≥ 5. A score between 5 and 8 was associated with a bacteremia probability between 20 % and 25 %, a score between 9 and 12 was associated with a probability between 50 % and 60 %, and a score above 13 was associated with a bacteremia risk of more than 75 %.

The area under the ROC curve (AUC) found after modeling the study population was 0.764, greater than the AUC of the CRP, NLR and Quick-SOFA.

Conclusion: Bacteremia in the elderly can be predicted by calculating an easily reproducible and inexpensive clinical-biological probability score. A validation study could confirm and refine this score performance.

Keywords: bacteremia, elderly, emergencies, score.

Introduction

Les personnes âgées de 60 ans ou plus représentent 11 % de la population mondiale et cette proportion devrait augmenter jusqu'à 22 % en 2050 pour atteindre 2 milliards de personnes ; en Europe, la proportion des plus de 60 ans devrait alors atteindre 37 % (1). De nombreuses études ont montré l'augmentation du taux d'infection chez les sujets âgés et notamment la prévalence plus haute de bactériémies dans cette population (2) en raison de multiples facteurs tels que l'immunosénescence, la malnutrition et l'institutionnalisation (3). Le nombre de bactériémies est ainsi susceptible d'augmenter avec le vieillissement de la population. Le pronostic de bactériémie semble plus sombre chez la personne âgée avec des taux de mortalité hospitalière allant de 21,1 % (4) jusqu'à 35 % (5) chez les patients les plus âgés.

Le diagnostic précoce d'une bactériémie améliore le pronostic (6), que ce soit chez l'adulte (7) ou chez la personne âgée (7–10) et l'introduction d'un traitement antibiotique empirique approprié a montré son efficacité pour réduire la mortalité chez les patients bactériémiques (4, 7, 8, 11).
À ce jour, il n'existe pas de critères cliniques ou biologiques performants pour prédire une bactériémie (6, 12–15).
Reconnaitre le plus tôt possible les patients à risque de bactériémie est un élément fondamental pour diminuer la morbi-mortalité de ces infections sévères tout en limitant les risques de toxicité et le risque écologique d'antibiothérapies inutiles.

Le but de cette étude est de mettre en évidence des facteurs prédictifs de bactériémie chez le sujet âgé de 65 ans ou plus et de construire un score prédictif de bactériémie facilement reproductible dès le passage dans les services d'urgences.

Matériels et méthodes

Population d'étude

Critères d'inclusion

Nous avons conduit une étude rétrospective monocentrique au sein de l'unité de Maladies Infectieuses du Centre hospitalier de la côte basque (CHCB) du 4 décembre 2015 au 21 septembre 2017 inclus.
Tous les patients de 65 ans ou plus ayant fait un séjour en service d'Infectiologie ou hébérgés dans d'autres services sous la responsabilité du service des Maladies Infectieuses durant cette période ont été identifiés *via* le système hospitalier d'informations.
Les patients ayant un diagnostic infectieux (bactérien, viral et fongique) étaient inclus après lecture des dossiers. Le diagnostic d'infection était retenu à partir de la conclusion de la synthèse de séjour, sur l'appréciation des cliniciens ayant eu en charge les patients suite à une décision collégiale y compris en l'absence de documentation infectieuse.

Critères d'exclusion

Étaient exclus les patients ayant présenté des pathologies non infectieuses (dont les SRIS non-infectieux), ainsi que ceux qui n'étaient pas passés par les urgences.

Variables étudiées

Les informations socio-démographiques, cliniques et biologiques étaient récupérées dès le passage aux urgences à partir du sytème hospitalier d'informations.
Les sites infectieux étaient rapportés pour chaque patient, ainsi que l'antibiothérapie intiale et l'antibiothérapie adaptée ou relais. Nous référencions enfin les diagnostics définitifs, principaux et secondaires, le devenir, la mortalité hospitalière ainsi que le passage éventuel en service de réanimation.

Définitions

Le diagnostic de bactériémie était défini comme la présence d'agents pathogènes reconnus détectés dans ≥ 1 hémoculture (aérobie et anaérobie) ou des contaminants cutanés détectés dans ≥ 2 hémocultures dans les 5 jours.
La bactériémie polymicrobienne était définie comme l'isolement de ≥ 2 bactéries pathogènes dans des hémocultures (dans le même ou dans différents prélèvements) dans un délai de 48 heures.
Des flacons BD BACTEC™ étaient utilisés pour les prélèvements.

Le Quick-SOFA (qSOFA) était calculé à l'arrivée. Pour ce faire nous utilisions les paramètres vitaux mesurés aux urgences ; pour les troubles des fonctions supérieures l'évaluation se faisait par l'appréciation du médecin urgentiste ayant reçu le patient et/ou par la valeur du score de Glasgow ; pour la pression artérielle, une mesure de pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg lors du passage aux urgences comptait pour un point dans le calcul du score ; pour la fréquence respiratoire (FR) nous prenions pour référence la valeur de 22 cycles/min comme recommandé et lorsque la FR n'était pas rapportée nous tenions alors compte de la mise en place ou non d'une oxygénothérapie lors du passage au urgences (**Cf. Tableau annexe 8).**

Pour évaluer la dépendance des patients nous avons utilisé l'échelle GIR (Groupes Iso-Ressources) lorsqu'elle était rapportée dans le dossier et interprété les données de l'autonomie disponibles lors de l'interrogatoire si elle ne l'était pas **(Cf. Tableau annexe 9)**.

Les comorbidités ont été récupérées et agrégées sous la forme du score de Charlson pondéré à l'âge **(Cf. Tableau annexe 6)**.

Analyse statistique

Les variables quantitatives étaient exprimées en médiane et espaces interquartiles ; les variables qualitatives en fréquence et en pourcentage.
Les tests de Student et de Khi-deux (χ^2) étaient utilisés pour rechercher une association et permettre une sélection ($p<0,20$) des variables associées à la présence d'une bactériémie et au risque de décès.
Une analyse multivariée par régression logistique était menée pour identifier les variables significativement associées à la présence d'une bactériémie ($p<0,05$) puis créer un score de probabilité diagnostique de bactériémie.
Une fois le score de probabilité mis en place avec pondération pour chaque variable étudiée, l'aire sous la courbe ROC (AUC) était déterminée après modélisation de la population et comparée à d'autres critères potentiellement associés à une bactériémie.

Résultats

Descriptif de la population

Au total, 396 dossiers ont été examinés sur la période de décembre 2015 à septembre 2017 et 266 ont été inclus dans l'étude.

Cent un patients (38 %) présentaient une bactériémie et cent soixante-cinq (62 %) présentaient une infection (bactérienne, virale ou fongique) sans bactériémie. Le *sex ratio* (hommes/femmes) était de 1,25 et il n'y avait pas de différence significative dans le rapport hommes/femmes entre les patients bactériémiques et non bactériémiques **(Tableau 1)**.

L'âge médian était de 78 ans avec des âges allant de 65 à 95 ans. Il n'y avait pas de différence significative pour l'âge entre les patients bactériémiques (âge médian de 79 ans) et non bactériémiques (âge médian de 76 ans, p=0,24) **(Tableau 1)**.

Il y avait significativement plus de transferts en réanimation dans la population bactériémique (19 patients bactériémiques contre 10 patients non bactériémiques, p<0,05). Le taux de décès intra-hospitalier était de 6 % (n=16), avec 69 % (n=11) des décès concernant les patients bactériémiques, significativement plus important que le nombre de décès de patients non bactériémiques (p<0,05) **(Tableau 1)**.

En analyse univariée les personnes bactériémiques avaient significativement davantage d'antécédents d'insuffisance cardiaque, de valvulopathie, de valvulopathie opérée, de « pacemaker ou défibrillateur », ainsi que d'insuffisance rénale aiguë que ceux non bactériémiques. Il n'y avait cependant pas de différence significative pour l'échelle GIR et l'index de comorbidités de Charlson pondéré à l'âge (p=0,50 et p=0,10 respectivement) **(Tableau 1)**.

Tableau 1 : Caractéristiques socio-démographiques et cliniques de la population.

Paramètres	Infections bactériémiques N = 101	Infections non bactériémiques N = 165	Total population N = 266	p
	Médiane [Q25 ; Q75]	**Médiane [Q25 ; Q75]**	**Médiane [Q25 ; Q75]**	
Âge (années)	79 [73 ; 83]	76 [70 ; 84]	78 [70,2 ; 83,8]	0,24
Durée d'hospitalisation (jours)	15 [9 ; 25]	9 [5 ; 14]	11 [6 ; 17,8]	< 0,05
Température (°C)	38,7 [38,3 ; 39,3]	38,4 [37,1 ; 39,1]	38,5 [37,5 ; 39,2]	< 0,05
	Nombre (%)	**Nombre (%)**	**Nombre (%)**	
Sexe				
Femmes	43 (42,6)	75 (45,5)	118 (44,4)	0,74
Hommes	58 (57,4)	90 (54,5)	148 (55,6)	0,74
Antécédents				
Pathologie vasculaire	19 (18,8)	24 (14,6)	43 (16,2)	0,34
Diabète	30 (29,7)	36 (21,8)	66 (24,8)	0,15
Diabète avec complications	8 (7,9)	12 (72,7)	20 (7,5)	0,85
Insuffisance rénale chronique	12 (11,9)	24 (14,6)	36 (13,5)	0,54
Cancer localisé (< 5 ans)	17 (16,8)	35 (21,2)	52 (19,6)	0,38
Ischémie cardiaque	23 (22,8)	25 (15,2)	48 (18,1)	0,12
Insuffisance cardiaque	32 (31,7)	31 (18,8)	63 (23,7)	< 0,05
Valvulopathie	25 (24,8)	12 (7,3)	37 (13,9)	< 0,05
Valvulopathie opérée	13 (12,9)	5 (3,0)	18 (6,8)	< 0,05
Pacemaker ou défibrillateur	15 (14,9)	9 (5,5)	24 (9,0)	< 0,05
Cardiopathie rythmique	35 (34,7)	45 (27,3)	80 (30,1)	0,20
Antécédent d'AVC ou d'AIT	19 (18,8)	19 (11,5)	38 (14,3)	0,10
Troubles cognitifs, démence	15 (14,9)	22 (13,3)	37 (13,9)	0,73
Pathologie pulmonaire chronique	9 (8,9)	28 (17,0)	37 (13,9)	0,07
Traitements immunosuppresseurs	12 (11,9)	14 (8,5)	26 (9,8)	0,37
Insuffisance rénale aiguë (KDIGO≥2)	24 (23,8)	21 (12,7)	45 (16,9)	< 0,05
GIR (Groupes iso-ressources)				
< 4	16 (15,8)	20 (12,1)	36 (13,5)	0,50
≥ 4	85 (84,2)	145 (87,9)	230 (86,5)	
Score de comorbidité pondéré à l'âge (Charlson)				
< 8	76 (75,2)	139 (84,2)	215 (80,8)	0,10
≥ 8	25 (24,8)	26 (15,8)	51 (19,2)	
Transferts en réanimation	19 (18,8)	10 (6,1)	29 (10,9)	< 0,05
Décès hospitaliers	11 (10,9)	5 (3,0)	16 (6,0)	< 0,05

Résultats significatifs pour p<0,05. Effectifs < 20 patients non présentés. Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire ; KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes.

Paramètres clinico-biologiques

Concernant les paramètres cliniques, la température médiane à l'entrée aux urgences était de 38,5°C avec une différence significative entre les deux groupes (respectivement 38,7°C et 38,4°C pour les patients bactériémiques et non bactériémiques, p<0,05)). Le qSOFA était plus souvent ≥ 2 chez les patients bactériémiques (n=20, 19,80 %) que chez les patients non bactériémiques (n=15, 9,09 %, p<0,05) **(Tableau 2)**.

Biologiquement, le taux d'éosinophiles médian était de 0,03 G/L avec une différence significative entre les deux groupes (0,02 G/L pour les patients bactériémiques contre 0,04 G/L pour les non-bactériémiques, p<0,05). Il n'y avait pas de différence significative en termes d'incidence d'éosinopénie profonde pour un cut-off d'éosinophiles à 0,04 G/L (p=0,08). Les patients bactériémiques présentaient significativement des taux d'hémoglobine et de plaquettes plus bas, un taux médian de créatinine plus élevé, et étaient davantage lymphopéniques (p<0,05). Le rapport PNN/lymphocytes et la CRP étaient plus élevés dans la population bactériémique, avec par ailleurs un rapport PNN/lymphocytes ≥ 5 ainsi qu'une CRP ≥ 70 mg/L plus fréquents chez les patients bactériémiques (p<0,05) **(Tableau 2)**.

Tableau 2 : Caractéristiques clinico-biologiques de la population.

Paramètres	Infections bactériémiques N = 101	Infections non bactériémiques N = 165	Total population N = 266	p
	Médiane [Q25-Q75]	**Médiane [Q25-Q75]**	**Médiane [Q25-Q75]**	
Créatininémie (µmol/L)	108 [73,8 ; 154,8]	93 [72 ; 134]	98 [73 ; 144]	< 0,05
CRP (mg/L)	196 [76,5 ; 319]	139 [42,3 ; 216,5]	158 [57 ; 241]	< 0,05
Éosinophiles (G/L)	0,02 [0 ; 0,08]	0,04 [0 ; 0,09]	0,03 [0 ; 0,09]	< 0,05
Hémoglobine (g/dL)	11,3 [10,1 ; 13]	12,4 [10,8 ; 13,6]	12 [10,5 ; 13,2]	< 0,05
Leucocytes (G/L)	13,3 [9,5 ; 17,8]	12,7 [8,9 ; 17,2]	12,9 [9,0 ; 17,5]	0,28
Lymphocytes (G/L)	0,72 [0,47 ; 1,08]	1,04 [0,68 ; 1,74]	0,89 [0,58 ; 1,44]	<0,05
PNN (G/L)	11,7 [8,2 ; 15,9]	10,3 [6,6 ; 14,5]	11,2 [7,2 ; 15,2]	0,05
PNN/lymphocytes	15,6 [9,9 ; 29,5]	9,1 [4,8 ; 16,2]	12,3 [6,3 ; 19,4]	< 0,05
Plaquettes (G/L)	207 [157 ; 277]	239 [190 ; 329]	228 [174 ; 318]	< 0,05
	Nombre (%)	**Nombre (%)**	**Nombre (%)**	
Quick-SOFA ≥ 2	20 (19,8)	15 (9,1)	35 (13,2)	< 0,05
Température (°C) ≥ 38,5°C	68 (67,3)	75 (45,5)	143 (53,8)	< 0,05
PNN/lymphocytes ≥ 5	96 (95,0)	122 (73,9)	218 (82,0)	< 0,05
CRP (mg/L) ≥ 70	79 (78,2)	98 (59,4)	177 (66,5)	< 0,05
Éosinophiles (G/L) < 0,04	59 (58,4)	77 (46,7)	136 (51,1)	0,08

Abréviations : CRP : Protéine C réactive ; PNN : Polynucléaires neutrophiles

Écologie et sites infectieux

Les principaux sites infectieux dans la population totale étaient urinaires (n=82, soit 30,8 % du total des sites infectieux), pulmonaires (n=59, 22,2 %), ainsi qu'endocardiques (n=23, 8,6 %) et ostéo-articulaires (n=23, 8,6 %). Dans la population bactériémique, on retrouvait de façon prédominante les sites urinaires (n=33, 32,7 %), endocardiques (n=20, 19,8 %) ainsi qu'ostéo-articulaires (n=14, 13,9 %). Il y avait 33 infections urinaires bactériémiques, soit 40,2 % du total des infections urinaires **(Cf. Tableaux annexes 1 et 2)**.

Parmi les 165 infections non bactériémiques on retrouvait 143 (86,7 %) infections bactériennes, 19 (11,5 %) infections virales et trois (1,8 %) infections fongiques **(Tableau 3)**.

Les proportions en bactéries à Gram – et Gram + étaient sensiblement les mêmes dans les bactériémies (49,5 % contre 47,5 %, respectivement). *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) était la bactérie prédominante (n=24, 23,8 % dont 7,9 % de SARM) et *Escherichia coli* (*E. coli*) la bactérie à Gram – la plus fréquemment rencontrée (n=22, 21,8 % du total des bactériémies), avec un taux proche de celui de *S. aureus*. *Streptococcus pneumoniae* ne représentait que 5,9 % (n=6) du total des bactériémies **(Tableaux 3 et 4)**.

Dans les infections bactériennes non bactériémiques, *E. coli* était la bactérie prédominante (n=32, soit 22,4 % du total des infections bactériennes non bactériémiques), derrière les infections bactériennes « indéterminées » (n=69, 41,8 %). Les bactéries à Gram – étaient bien plus fréquentes que les bactéries à Gram + **(Tableau 4)**.

Enfin, dans l'ensemble des infections bactériennes confondues (bactériémiques et non bactériémiques), *E. coli* (n=54, 20,3 %), *S. aureus* (n=30, 12,3 % dont SARM 3,7 %) et les « streptocoques autres » (n=16,6,6 %) présentaient les taux les plus élevés **(Tableau 4)**.

Tableau 3 : Agents infectieux dans les infections bactériémiques et non bactériémiques.

Agents infectieux	Infections bactériémiques Nombre (%)	Infections non bactériémiques Nombre (%)	Total Nombre (%)
Total	**N = 101 (100)**	**N = 165 (100)**	**N = 266 (100)**
Bactéries	**101 (100)**	**143 (86,7)**	**244 (91,7)**
Gram Négatif	**50 (49,5)**	**51 (30,9)**	**101 (38,0)**
E. coli	22 (21,8)	32 (19,4)	54 (20,3)
Klebsiella spp.	10 (9,9)	5 (3,0)	15 (5,6)
Autres bactéries à Gram négatif	10 (9,9)	5 (3,0)	15 (5,6)
Enterococcus spp.	7 (6,9)	4 (2,4)	11 (4,1)
Pseudomonas aeruginosa	1 (1,0)	5 (3,0)	6 (2,3)
Gram Positif	**48 (47,5)**	**18 (10,9)**	**66 (24,8)**
Total *Staphylococcus aureus* SAMS SARM	24 (23,8) 16 (15,8) 8 (7,9)	6 (3,6) 5 (3,0) 1 (0,6)	30 (11,3) 21 (7,9) 9 (3,4)
Autres streptocoques	14 (13,9)	2 (1,2)	16 (6,0)
Streptococcus pneumoniae	6 (5,9)	7 (4,2)	13 (4,9)
Autres staphylocoques	3 (3,0)	-	3 (1,1)
Listeria monocytogenes	-	2 (1,2)	2 (0,8)
Autres bactéries à Gram positif	1 (1,0)	1 (0,6)	2 (0,8)
Polymicrobien	**3 (3,0)**	**5 (3,0)**	**8 (3,0)**
Indéterminée	**-**	**69 (41,8)**	**69 (25,9)**
Virus	**-**	**19 (11,5)**	**19 (7,1)**
Myxovirus influenzae	-	3 (1,8)	3 (1,1)
Autres virus et indéterminés	-	16 (9,7)	16 (6,0)
Champignons	**-**	**3 (1,8)**	**3 (1,1)**
Candida spp.	-	2 (1,2)	2 (0,8)
Pneumocystis jiroveci	-	1 (0,6)	1 (0,4)

Tableau 4 : Écologie bactérienne des infections bactériémiques et non bactériémiques.

Bactéries	Infections bactériémiques Nombre (%)	Infections bactériennes non bactériémiques Nombre (%)	Total Nombre (%)
Total	**N = 101 (100)**	**N = 143 (100)**	**N = 244 (100)**
Gram Négatif	**50 (49,5)**	**51 (35,7)**	**101 (41,4)**
E. Coli	22 (21,8)	32 (22,4)	54 (22,1)
Klebsiella spp.	10 (9,9)	5 (3,5)	15 (6,1)
Autres bactéries à Gram négatif	10 (9,9)	5 (3,5)	15 (6,1)
Enterococcus spp.	7 (6,9)	4 (2,8)	11 (4,5)
Pseudomonas aeruginosa	1 (1,0)	5 (3,5)	6 (2,5)
Gram Positif	**48 (47,5)**	**18 (12,6)**	**66 (27,0)**
Total *Staphylococcus aureus* SAMS SARM	24 (23,8) 16 (15,8) 8 (7,9)	6 (4,2) 5 (3,5) 1 (0,7)	30 (12,3) 21 (8,6) 9 (3,7)
Autres streptocoques	14 (13,9)	2 (1,4)	16 (6,6)
Streptococcus pneumoniae	6 (5,9)	7 (4,9)	13 (5,3)
Autres staphylocoques	3 (3,0)	-	3 (1,2)
Listeria monocytogenes	-	2 (1,4)	2 (0,8)
Autres bactéries à Gram positif	1 (1,0)	1 (0,7)	2 (0,8)
Polymicrobien	**3 (3,0)**	**5 (3,5)**	**8 (3,3)**
Indéterminée	**-**	**69 (48,3)**	**69 (28,3)**

Analyse multivariée

En analyse par régression logistique, cinq paramètres étaient significativement et indépendamment associés à la présence d'une bactériémie (p<0,05) : un antécédent de valvulopathie, de la fièvre ≥ 38,5°C, un qSOFA ≥ 2, une CRP ≥ 70 mg/L et un rapport PNN/lymphocytes ≥ 5 avec des rapports de cotes (RC) respectivement de 5,26, 2,34, 2,95, 2,74 et 5,58 **(Tableau 5)**.

Tableau 5 : Rapports de cotes des caractéristiques associées à la présence d'une bactériémie.

Paramètres	RC	IC 95%	p
Valvulopathie	5,26	[2,25 ; 12,34]	0,0001
Quick-SOFA ≥ 2	2,95	[1,284 ; 6,76]	0,01
Fièvre ≥ 38,5°C	2,34	[1,32 ; 4,14]	0,004
CRP ≥ 70 mg/L	2,74	[1,44 ; 5,18]	0,002
PNN/lymphocytes ≥ 5	5,58	[2,03 ; 15,28]	0,001

Abréviations : IC : Intervalle de Confiance ; RC : Rapport de cote.

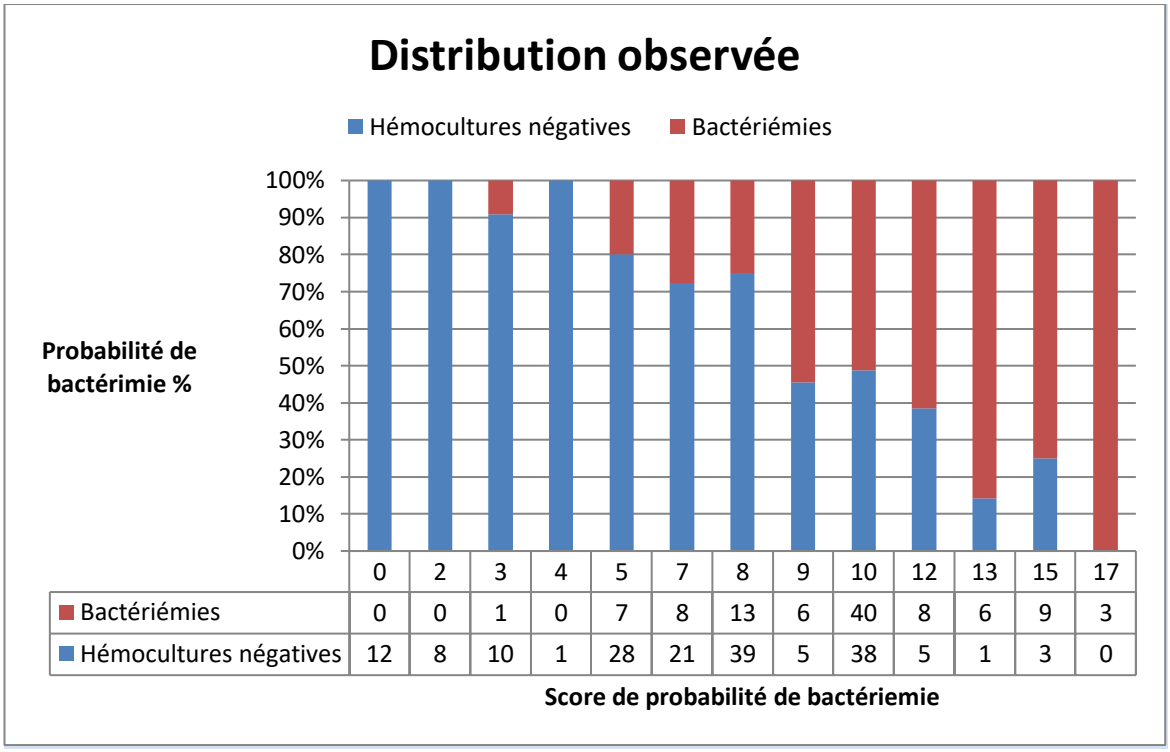
Création d'un score prédictif de bactériémie et évaluation sur la population

Le nombre de points pour chaque variable est rapporté dans le **Tableau 6**. La présence d'une valvulopathie et un rapport PNN/lymphocytes ≥ 5 comptaient pour une part importante du total du score avec 5 points pour chacun des deux paramètres sur un total de 17 points.

Tableau 6 : Points attribués pour chaque variable incluse dans le score de probabilité.

Variable	Valeur
Valvulopathie	5
Quick-SOFA ≥ 2	2
Fièvre ≥ 38,5°C	2
CRP ≥ 70 mg/L	3
PNN/lymphocytes ≥ 5	5
Total score de bactériémie	/ 17

La distribution des effectifs en fonction du score de bactériémie est présentée dans la **Figure 1**. Un score compris entre 5 et 8 était associé à une probabilité de bactériémie comprise entre 20 et 25 %, un score compris entre 9 et 12 à une probabilité comprise entre 50 et 60 %, et un score supérieur à 13 à un risque de bactériémie de plus de 75 %.



	0	2	3	4	5	7	8	9	10	12	13	15	17
Bactériémies	0	0	1	0	7	8	13	6	40	8	6	9	3
Hémocultures négatives	12	8	10	1	28	21	39	5	38	5	1	3	0

Figure 1 : Distribution des effectifs selon la valeur du score de probabilité de bactériémie.

La courbe ROC **(Figure 2)** du score a ensuite été obtenue en modélisant le score et en le testant sur la population de l'étude.

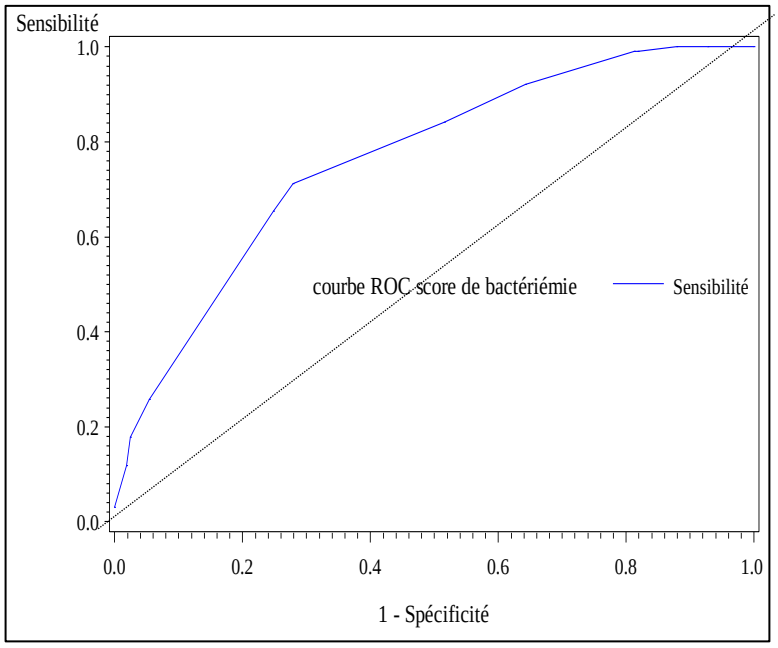


Figure 2 : Courbe ROC du score de probabilité de bactériémie, AUC=0,764.

Les valeurs des AUC des courbes ROC pour différents paramètres associés à la bactériémie sont rapportées dans le **Tableau 7**. Ainsi pour identifier une bactériémie chez le sujet âgé les AUC étaient de 0,638 pour une CRP ≥ 70 mg/L, de 0,606 pour un rapport PNN/lymphocytes ≥ 5 et de 0,554 pour un qSOFA ≥ 2. L'aire sous la courbe ROC du modèle de probabilité de bactériémie retenu **(Tableau 6)** était de 0,764.

Le score de bactériémie utilisé apparait donc supérieur aux différents paramètres pris séparément.

Tableau 7 : Valeurs des différentes AUC pour l'association à une bactériémie.

Paramètres	Aire sous la courbe ROC
Quick-SOFA ≥ 2	0,554
CRP ≥ 70 mg/L	0,638
PNN/lymphocytes ≥ 5	0,606
Score de bactériémie	0,764

Discussion

Le vieillissement de la population en France va entrainer au cours des prochaines années une augmentation de personnes âgées de 65 ans ou plus et de ce fait une majoration des épisodes infectieux en général, des bactériémies en particulier (6, 12) et de la mortalité associée. Des études sur la population adulte retrouvent des taux de mortalité allant de 25 % (17) à 48 % (18) un an après un épisode bactériémique. Disposer d'un outil simple, rapide, et spécifique à la personne âgée est donc une nécessité.

Les facteurs associés ici à la bactériémie sont simples à obtenir dès l'orientation des patients aux urgences et le score proposé devrait permettre de mieux déterminer les patients âgés justifiant la réalisation d'hémocultures puis la prescription rapide d'antibiotiques. De plus la présence de certaines caractéristiques n'étant pas indispensable telles que la fièvre ou un qSOFA ≥ 2, le score reste utile y compris en cas de présentation atypique d'un sepsis tel qu'il est fréquent de voir en population gériatrique.

La proportion de bactériémies dans les infections bactériennes était élevée dans notre étude (41,4 % d'infections bactériémiques pour 58,6 % d'infections bactériennes non bactériémiques), elle était à titre d'exemple de 10,6 % chez Fontanarosa *et al*. (12) dans une étude sur une population de ≥ 65 ans aux urgences. Cette différence peut être expliquée par notre mode de recrutement avec des patients passés par les urgences puis par un service de Maladies Infectieuses, donc potentiellement plus graves, constituant un biais de sélection. Le score mis en place ici comprenant le qSOFA pourrait manquer de sensibilité dans une population comprenant moins de patients avec des signes de gravité. Toutefois, les autres facteurs sont moins associés à la gravité et l'analyse multivariée de la mortalité n'identifie pas les mêmes facteurs que ceux présents dans le score **(Cf. « résultats complémentaires » Tableau 9**). Par conséquent, le score semble être plus un marqueur de bactériémie que de mortalité et serait un outil plutôt spécifique.

En termes d'écologie bactérienne dans les bactériémies, une proportion proche entre les bactéries à Gram - (49,5 %) et à Gram + (47,5 %) était trouvée. Cette proportion était différente de celles des études de Chassagne *et al*. (2) et de Lee *et al*. (16) qui trouvaient une plus grande proportion de bactéries à Gram – (respectivement de 62 % à 70 %), mais comparable aux résultats de Gavazzi *et al*. (19). *E. coli* (21,8 %) était la bactérie la plus

fréquemment isolée, devant le SAMS (15,8 %) et les « streptocoques autres » (13,9 %). L'ensemble des *S. aureus* (SARM et SAMS) représentait 23,8 %, une proportion beaucoup plus élevée que dans la plupart des études portant sur une majorité d'infections communautaires (4, 12, 15, 17–19), s'expliquant par notre recrutement avec une fréquence élevée d'endocardites infectieuses. Cette prévalence d'*E. coli* confirme les résultats d'études précédentes qui en font la bactérie la plus fréquemment rencontrée dans les bactériémies communautaires du sujet âgé avec des taux allant de 17 % (5) à 44 % (4).

Cette étude s'est efforcée de décrire les antécédents et comorbidités des patients pour déterminer si ces paramètres pouvaient aider à mieux déterminer les risques de bactériémies. L'analyse multivariée montre qu'à l'exception de la présence d'une valvulopathie, les comorbidités ne sont pas fortement associées à une bactériémie pour un épisode donné. À noter toutefois que la « présence d'un pacemaker ou d'un défibrillateur » était fortement associée à celle d'une bactériémie en analyse univariée ($p<0,05$), avec une association proche d'être significative en analyse multivariée ($p=0,08$) **(Cf. « résultats complémentaires » Tableau 8**). Malheureusement, nous n'avons pas analysé de façon systématique la présence d'autres corps étrangers (prothèses, chambres implantables…).

La performance diagnostique de l'éosinopénie pour les bactériémies ou les SRIS infectieux est faible (23–26) et serait inférieure à celle de la PCT (23) ou de la CRP (18, 19) ainsi que des PNN et des leucocytes (24). Dans notre étude, en analyse univariée, l'éosinopénie était significativement associée à un risque de passage en réanimation et à un risque de décès. Elle était par ailleurs associée à une lymphopénie < 1G/L, une insuffisance rénale aiguë, un qSOFA ≥ 2 ainsi qu'à une bactériémie (résultats non présentés). En revanche l'éosinopénie n'était pas associée à une bactériémie en analyse multivariée.

Limites

Notre étude présente certaines limites. En premier lieu, les limites inhérentes au caractère rétrospectif ; ensuite, une probable surreprésentation des bactériémies et des infections sévères du fait d'un recrutement limité à un service de Maladies Infectieuses et pas de Gériatrie. En effet, la proportion importante de bactériémies dans notre population, supérieure à celles d'études similaires, pourrait s'expliquer pas un biais lié au service des

Maladies Infectieuses du CHCB qui recrute préférentiellement des urgences les infections les plus sévères dont une proportion importante d'endocardites (20 endocardites parmi les 101 patients bactériémiques, soit 19,8 % des bactériémies). Cette proportion importante d'endocardites pourrait *de facto* avoir majoré l'association entre bactériémie et valvulopathie par rapport à une population équivalente admise aux urgences.

Par ailleurs le recueil de certaines variables était majoritairement dépendant des informations disponibles dans le système d'informations hospitalier et faisait intervenir de nombreux médecins dont les pratiques et habitudes de travail ne sont pas homogènes. Toutefois le caractère simple et le dosage quasi systématique des variables utilisées, notamment de la CRP et de la numération de la formule sanguine (NFS), garantissaient une bonne qualité des données recueillies.

Cependant, la présentation atypique d'un sepsis chez le patient âgé (notamment l'absence fréquente de fièvre (12, 21)) fait que la décision de prélèvement des hémocultures a pu être omise ou différée surtout lorsqu'un site infectieux évoqué n'amenait pas au prélèvement systématique d'hémocultures. Il est par ailleurs possible que certaines bactériémies n'aient pu être mises en évidence du fait d'une antibiothérapie préalable.

Le caractère rétrospectif n'a pas permis non plus d'étudier certains facteurs comme l'albuminémie ou la PCT trouvées dans de précédentes études comme associées à la mortalité dans les bactériémies (5, 7, 22–24) et dont l'association comme facteurs prédictifs de bactériémie chez le sujet âgé devrait être évaluée. La PCT qui est un examen coûteux n'était dosée que très rarement durant le séjour des patients et majoritairement pour le suivi en soins intensifs. Son dosage aux urgences n'est pas systématique dans notre institution et aucune recommandation à ce jour n'a proposé son dosage systématique en cas de suspicion de bactériémie ; toutefois il aurait été intéressant de voir quelle aurait été son association à la présence ou non d'une bactériémie.

La validité du score prédictif de bactériémie bénéficierait d'études complémentaires s'adressant plus particulièrement aux individus porteurs de matériaux étrangers tels que les chambres implantables, les prothèses (articulaires, artérielles, …) fréquents chez les personnes âgées et dont la présentation clinique du sepsis peut être différente.

Le caractère nosocomial ici ne peut être apprécié car tous les patients inclus étaient admis via les urgences pour le service des maladies infectieuses. L'étude concerne donc essentiellement les infections communautaires et il n'est pas possible de déterminer si le score établi ici pourrait être utilisé dans un contexte nosocomial.

Conclusion

Les bactériémies chez le sujet âgé peuvent être prédites par le calcul d'un score de probabilité clinico-biologique facilement reproductible et peu coûteux.

Un tel score pourrait s'avérer précieux pour orienter les cliniciens dans leur démarche diagnostique et dans la prescription d'examens microbiologiques.

Il permettrait aussi de limiter le recours à des antibiothérapies inutiles et donc préserver les patients de leurs effets secondaires, de surinfections graves (diarrhées à *Clostridium difficile* par exemple) et de la propagation de bactéries résistantes.

Une étude de validation externe, prospective, dans une autre population, pourrait permettre de confirmer la performance du score établi mais également de l'affiner. Ainsi pourraient être évalués d'autres potentiels facteurs prédictifs d'intérêt tels que la présence d'un pacemaker ou d'un défibrillateur, d'une chambre implantable, d'une sonde à demeure ou d'autres matériaux étrangers, des formes d'immunodépression, mais aussi l'apport d'autres critères biologiques tels que la PCT ou le taux d'albumine.

Bibliographie

1. World population projected to reach 9.8 billion in 2050, and 11.2 billion in 2100 [Internet]. UN DESA | United Nations Department of Economic and Social Affairs. 2017 [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: https://www.un.org/development/desa/en/news/population/world-population-prospects-2017.html
2. Chassagne P, Perol MB, Doucet J, Trivalle C, Ménard JF, Manchon ND, et al. Is presentation of bacteremia in the elderly the same as in younger patients? Am J Med. janv 1996;100(1):65-70.
3. Girard TD, Opal SM, Ely EW. Insights into severe sepsis in older patients: from epidemiology to evidence-based management. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 mars 2005;40(5):719-27.
4. Hernández C, Fehér C, Soriano A, Marco F, Almela M, Cobos-Trigueros N, et al. Clinical characteristics and outcome of elderly patients with community-onset bacteremia. J Infect. févr 2015;70(2):135-43.
5. Greenberg BM, Atmar RL, Stager CE, Greenberg SB. Bacteraemia in the elderly: predictors of outcome in an urban teaching hospital. J Infect. 1 mai 2005;50(4):288-95.
6. Chou H-L, Han S-T, Yeh C-F, Tzeng I-S, Hsieh T-H, Wu C-C, et al. Systemic inflammatory response syndrome is more associated with bacteremia in elderly patients with suspected sepsis in emergency departments. Medicine (Baltimore). déc 2016;95(49):e5634.
7. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. J Intern Med. nov 1998;244(5):379-86.
8. Lee C-C, Chang C-M, Hong M-Y, Hsu H-C, Ko W-C. Different impact of the appropriateness of empirical antibiotics for bacteremia among younger adults and the elderly in the ED. Am J Emerg Med. févr 2013;31(2):282-90.
9. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest. févr 1999;115(2):462-74.
10. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. Crit Care Med. avr 2010;38(4):1045-53.

11. Leibovici L, Pitlik SD, Konisberger H, Drucker M. Bloodstream infections in patients older than eighty years. Age Ageing. nov 1993;22(6):431-42.

12. Fontanarosa PB, Kaeberlein FJ, Gerson LW, Thomson RB. Difficulty in predicting bacteremia in elderly emergency patients. Ann Emerg Med. juill 1992;21(7):842-8.

13. Green JE, Ariathianto Y, Wong SM, Aboltins C, Lim K. Clinical and inflammatory response to bloodstream infections in octogenarians. BMC Geriatr. 23 avr 2014;14:55.

14. Taniguchi T, Tsuha S, Takayama Y, Shiiki S. Shaking chills and high body temperature predict bacteremia especially among elderly patients. SpringerPlus. 2013;2:624.

15. Wester AL, Dunlop O, Melby KK, Dahle UR, Wyller TB. Age-related differences in symptoms, diagnosis and prognosis of bacteremia. BMC Infect Dis. 24 juill 2013;13:346.

16. Lee C-C, Chen S-Y, Chang I-J, Chen S-C, Wu S-C. Comparison of clinical manifestations and outcome of community-acquired bloodstream infections among the oldest old, elderly, and adult patients. Medicine (Baltimore). mai 2007;86(3):138-44.

17. Laupland KB, Svenson LW, Gregson DB, Church DL. Long-term mortality associated with community-onset bloodstream infection. Infection. oct 2011;39(5):405-10.

18. Leibovici L. Bacteraemia in the very old. Features and treatment. Drugs Aging. juin 1995;6(6):456-64.

19. Gavazzi G, Mallaret M-R, Couturier P, Iffenecker A, Franco A. Bloodstream Infection: Differences Between Young-Old, Old, and Old-Old Patients. J Am Geriatr Soc. 1 oct 2002;50(10):1667-73.

20. Søgaard M, Schønheyder HC, Riis A, Sørensen HT, Nørgaard M. Short-term mortality in relation to age and comorbidity in older adults with community-acquired bacteremia: a population-based cohort study. J Am Geriatr Soc. sept 2008;56(9):1593-600.

21. Lai C-C, Chen S-Y, Wang C-Y, Wang J-Y, Su C-P, Liao C-H, et al. Diagnostic Value of Procalcitonin for Bacterial Infection in Elderly Patients in the Emergency Department. J Am Geriatr Soc. 1 mars 2010;58(3):518-22.

22. Whitelaw DA, Rayner BL, Willcox PA. Community-acquired bacteremia in the elderly: a prospective study of 121 cases. J Am Geriatr Soc. oct 1992;40(10):996-1000.

23. Garnacho-Montero J, Huici-Moreno MJ, Gutiérrez-Pizarraya A, López I, Márquez-Vácaro JA, Macher H, et al. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis. Crit Care Lond Engl. 5 juin 2014;18(3):R116.

24. Wibrow BA, Ho KM, Flexman JP, Keil AD, Kohrs DL. Eosinopenia as a diagnostic marker of bloodstream infection in hospitalised paediatric and adult patients: a case-control study. Anaesth Intensive Care. mars 2011;39(2):224-30.

25. Ho KM, Towler SC. A comparison of eosinopenia and C-reactive protein as a marker of bloodstream infections in critically ill patients: a case control study. Anaesth Intensive Care. mai 2009;37(3):450-6.

26. Anand D, Ray S, Bhargava S, Srivastava LM, Garg A, Gafoor I, et al. Exploration of eosinopenia as a diagnostic parameter to differentiate sepsis from systemic inflammatory response syndrome: Results from an observational study. Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med. mai 2016;20(5):285-90.

27. Darowski A, Najim Z, Weinberg J, Guz A. The febrile response to mild infections in elderly hospital inpatients. Age Ageing. mai 1991;20(3):193-8.

28. Ismail NH, Lieu PK, Lien CT, Ling ML. Bacteraemia in the elderly. Ann Acad Med Singapore. sept 1997;26(5):593-8.

29. Tal S, Guller V, Levi S, Bardenstein R, Berger D, Gurevich I, et al. Profile and prognosis of febrile elderly patients with bacteremic urinary tract infection. J Infect. 1 mai 2005;50(4):296-305.

30. Burlaud A, Mathieu D, Falissard B, Trivalle C. Mortality and bloodstream infections in geriatrics units. Arch Gerontol Geriatr. déc 2010;51(3):e106-109.

Résultats complémentaires

Le modèle suivant **(Tableau 8)** n'a pas été retenu car deux variables (« présence d'un défibrillateur ou d'un pacemaker » et « immunodépression maladie ») n'atteignaient pas le seuil de significativité. Toutefois, dans le cadre d'une étude validant le score proposé ces deux variables devraient tout particulièrement être certifiées car susceptibles d'améliorer la sensibilité du modèle prédisant la probabilité d'une bactériémie.

Tableau 8 : Modèle alternatif avec variables « présence d'un défibrillateur ou d'un pacemaker » et « présence d'une immunodépression » après analyse multivariée.

Paramètres	RC	IC 95 %	p
Valvulopathie	4,62	[1,92 ; 11.07]	0,0006
Quick SOFA ≥ 2	3,36	[1,43 ; 7,89]	0,005
Fièvre ≥ 38,5°C	2,25	[1,26 ; 4,00]	0,006
CRP ≥ 70 mg/L	2,96	[1,53 ; 5,75]	0,001
PNN/lymphocytes ≥ 5	7,13	[2,39 ; 21,25]	0,0004
Pacemaker ou défibrillateur	2,47	[0,91 ; 6,73]	0,076
Immunodépression maladie	3,09	[0,95 ; 10,09]	0,062

Abréviations : IC : Intervalle de Confiance ; RC : Rapport de cote.

De plus, nous nous sommes aussi intéressés aux facteurs prédictifs de mortalité chez le patient âgé présentant une infection (bactérienne, virale et fongique confondus). En analyse multivariée après régression logistique, ni l'âge, ni le score de Charlson ou les antécédents médicaux étaient associés au décès ; un GIR < 4, des hémocultures positives à bactéries à cocci Gram +, ainsi qu'un qSOFA ≥ 2 y étaient significativement associés avec des rapports de cotes respectivement de 4,432, 1,971 et 4,453 **(Tableau 9)**. La présence de ces trois variables était associée à une forte probabilité de décès avec une aire sous la courbe ROC de 0,811 après modélisation de la population d'étude ; ce résultat est à relativiser toutefois par le faible échantillon de patients décédés durant leur séjour (16 patients).

Tableau 9 : Analyse multivariée par régression logistique. Facteurs associés à la mortalité.

Paramètres	RC	IC 95 %	p
GIR < 4	4,43	[1,48 ; 13,31]	0,008
Hémocultures positives à Cocci Gram+	1,97	[1,12 ; 3,49]	0,019
Quick-SOFA ≥ 2	4,45	[1,44 ; 13,78]	0,009

Abréviations : IC : Intervalle de Confiance ; RC : Rapport de cote.

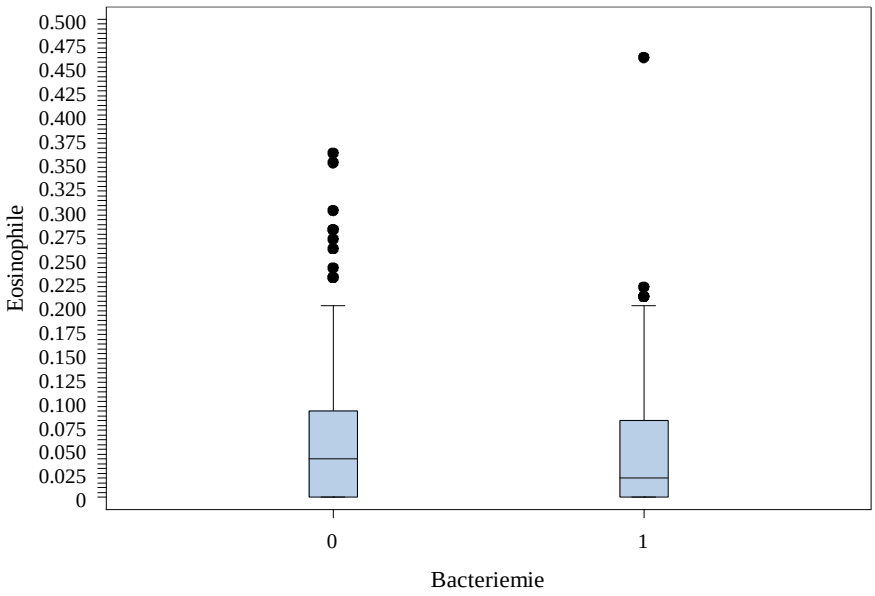


Figure 3 : Nombre d'éosinophiles en fonction de la présence d'une bactériémie.

La **Figure 4** met en évidence deux courbes de survies, l'une observée pour des patients dont le Quick-SOFA aux urgences est < 2 et l'autre pour ceux dont le Quick-SOFA est ≥ 2. La durée de suivi ne nous permet pas de calculer une médiane de survie et le nombre d'évènement en fin de suivi est sensiblement le même (9 décès pour un Quick-SOFA≥2 contre 7 pour un Quick-SOFA<2). Toutefois il semble que la survie en début d'hospitalisation soit plus importante pour les patients dont le Quick-SOFA est < 2. L'interprétation est cependant limitée par le faible nombre de décès et par le suivi uniquement durant l'hospitalisation.

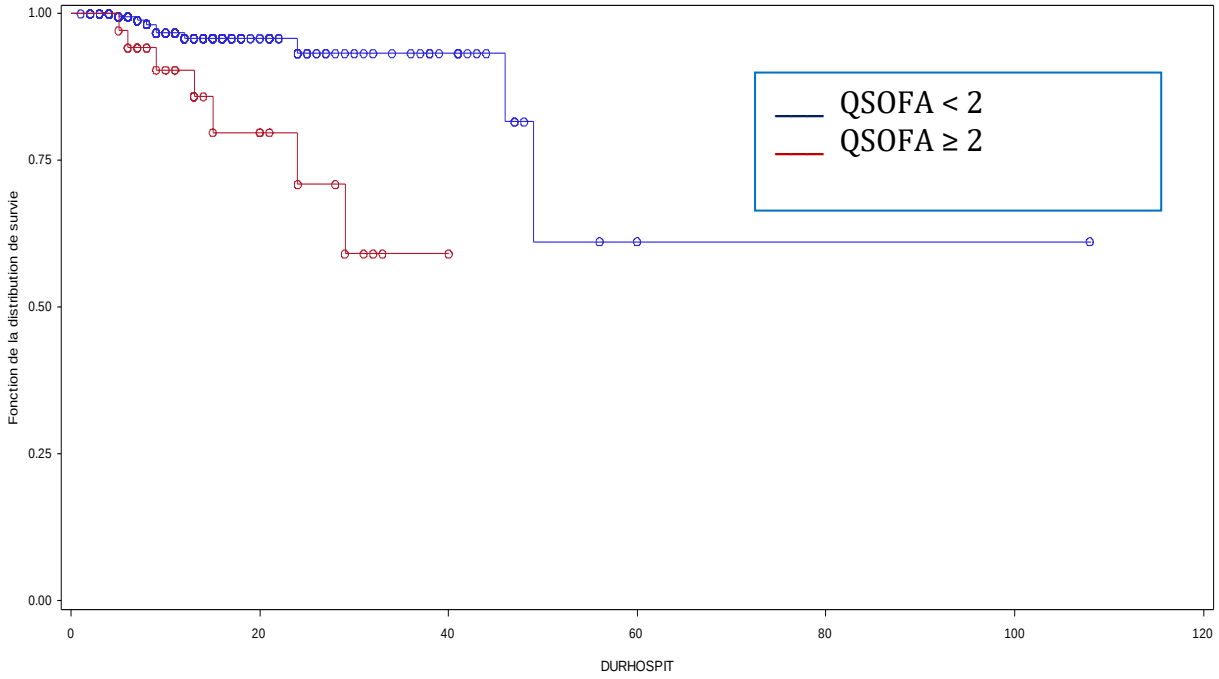


Figure 4 : Représentation de deux courbes de survies de Kaplan-Meier pour des Quick-SOFA ≥ 2 et < 2.

La **Figure 5** met en évidence deux courbes de survies, l'une observée pour des patients dont les éosinophiles aux urgences sont < 0,04 G/L et l'autre pour ceux dont les éosinophiles sont ≥ 0,04 G/L. La durée de suivi ne nous permet pas de calculer une médiane de survie ; le nombre de décès en fin de suivi hospitalier est de 5 pour les patients dont les éosinophiles sont ≥ 0,04 G/L et de 11 pour ceux dont les éosinophiles sont < 0,04 G/L. Il semble que la survie soit plus importante pour les patients ne présentant pas une éosinopénie profonde, avec une probabilité de décès qui semble augmenter avec le temps.

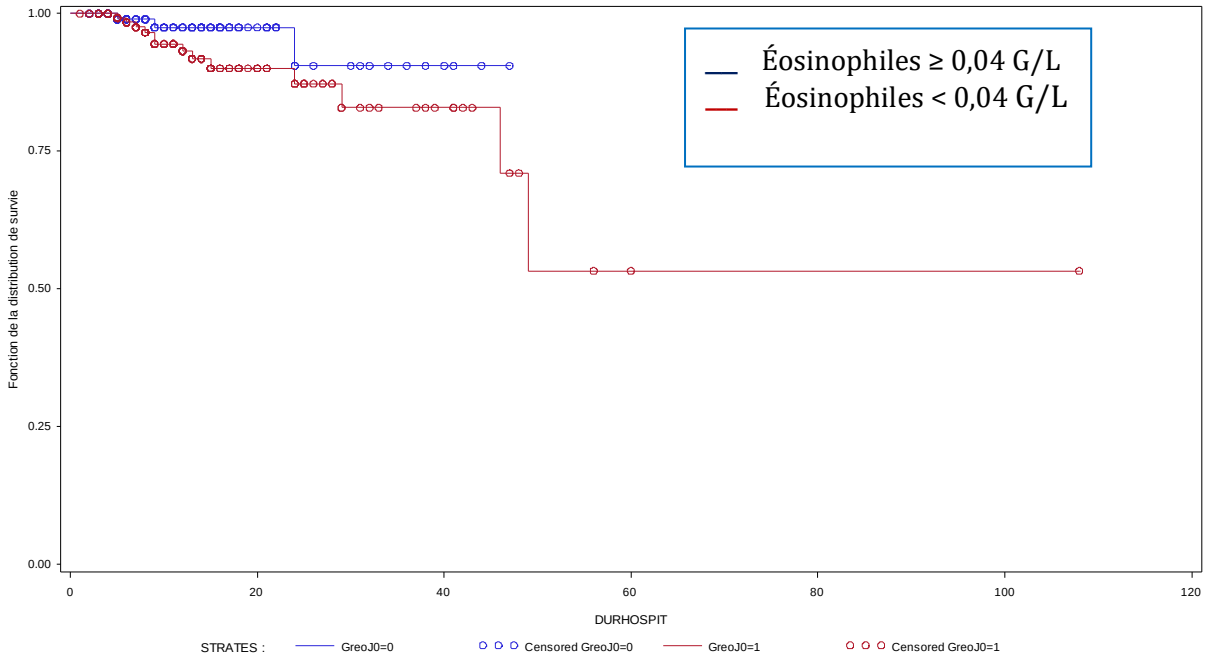


Figure 5 : Représentation de deux courbes de survie de Kaplan-Meier pour des éosinophiles < 0,04 G/L et ≥ 0,04 G/L

Annexes

Tableau annexe 1 : Sites infectieux principaux dans les infections bactériémiques et non bactériémiques (toutes infections confondues).

Sites infectieux	Infections bactériémiques Nombre (%)	Infections non bactériémiques Nombre (%)	Total Nombre (%)
Total	**N = 101 (100)**	**N = 165 (100)**	**N = 266 (100)**
Urinaire	33 (32,7)	49 (29,7)	82 (30,8)
Endocarde, prothèse valvulaire	20 (19,8)	3 (1,8)	23 (8,6)
Os, articulation	14 (13,9)	9 (5,5)	23 (8,6)
Indéterminé	11 (10,9)	9 (5,5)	20 (7,5)
Prothèse articulaire, endoprothèse	7 (6,9)	4 (2,4)	11 (4,1)
Pulmonaire	5 (5,0)	54 (32,7)	59 (22,2)
Méningé	5 (5,0)	7 (4,2)	12 (4,5)
Abdominal (dont biliaire)	3 (3,0)	12 (7,3)	15 (5,6)
Peau, tissus-mous	3 (3,0)	16 (9,7)	19 (7,1)
Fongémie	-	2 (1,2)	2 (0,8)

Tableau annexe 2 : Sites infectieux principaux dans les infections bactériennes bactériémiques et non bactériémiques.

Sites infectieux	Infections bactériémiques Nombre (%)	Infections bactériennes non bactériémiques Nombre (%)	Total Nombre (%)
Total	**N = 101 (100)**	**N = 143 (100)**	**N = 244 (100)**
Urinaire	33 (32,7)	49 (34,3)	82 (33,6)
Endocarde, prothèse valvulaire	20 (19,8)	3 (2,1)	23 (9,4)
Os, articulation	14 (13,9)	9 (6,3)	23 (9,4)
Indéterminé	11 (10,9)	1 (0,7)	12 (4,9)
Prothèse articulaire, endoprothèse	7 (6,9)	4 (2,8)	11 (4,5)
Pulmonaire	5 (5,0)	49 (34,3)	54 (22,1)
Méningé	5 (5,0)	2 (1,4)	7 (2,9)
Abdominal (dont biliaire)	3 (3,0)	10 (7,0)	13 (5,3)
Peau, tissus-mous	3 (3,0)	16 (11,2)	19 (7,8)

Tableau annexe 3 : Distribution de probabilité d'avoir une hémoculture positive en fonction du score de bactériémie.

Score	Hémoculture positive	Hémoculture négative	Probabilité hémoculture positive en %
0	0	12	
1	0	0	
2	0	8	5
3	1	10	8
4	0	1	11
5	7	28	15
6	0	0	
7	8	21	26
8	13	39	34
9	0	0	42
10	40	38	51
11	0	0	
12	8	5	68
13	6	1	75
14	0	0	
15	9	3	86
16	0	0	
17	3	0	93

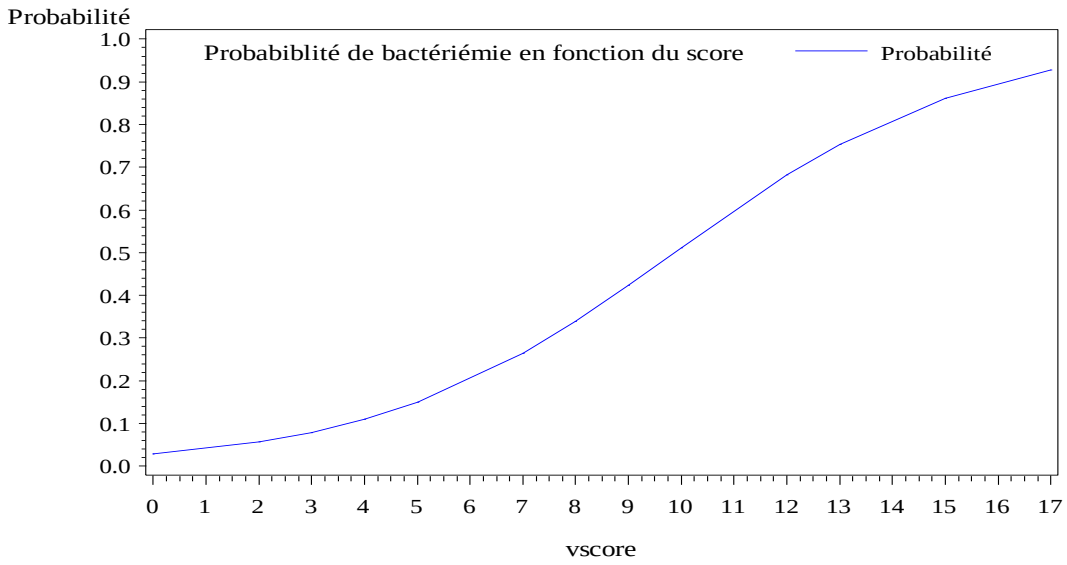


Figure annexe 1 : Courbe de probabilité de bactériémie en fonction du score de bactériémie.

Tableau annexe 4 : Estimations des rapports de cotes du modèle avec éosinophiles.

Paramètres	RC	IC 95 %	p
Valvulopathie	5,09	[2,19 ; 11,82]	< 0,05
Éosinophiles < 0,04 G/L	1,45	[1,05 ; 1,98]	< 0,05
Fièvre ≥ 38,5°C	2.29	[1.29 ; 4,05]	< 0,05
CRP ≥ 70 mg/L	2.53	[1.35 ; 4,73]	< 0,05
PNN/lymphocytes ≥ 5	5.39	[1.96 ; 14,80]	< 0,05

L'AUC pour le modèle avec éosinophiles était de 0,763, sensiblement la même que pour le modèle retenu (0,764).

Tableau annexe 5 : Estimations des rapports de cotes du modèle de passage en réanimation.

Paramètres	RC	IC 95 %	p
Âge	0.93	[0,86 ; 1,00]	< 0,05
Bactériémie	5.34	[1.70 ; 16.78]	< 0,05
PNN/lymphocytes ≥ 5	0.25	[0.07 ; 0.96]	< 0,05
Quick-SOFA ≥ 2	20.69	[7.10 ; 60.21]	< 0,05

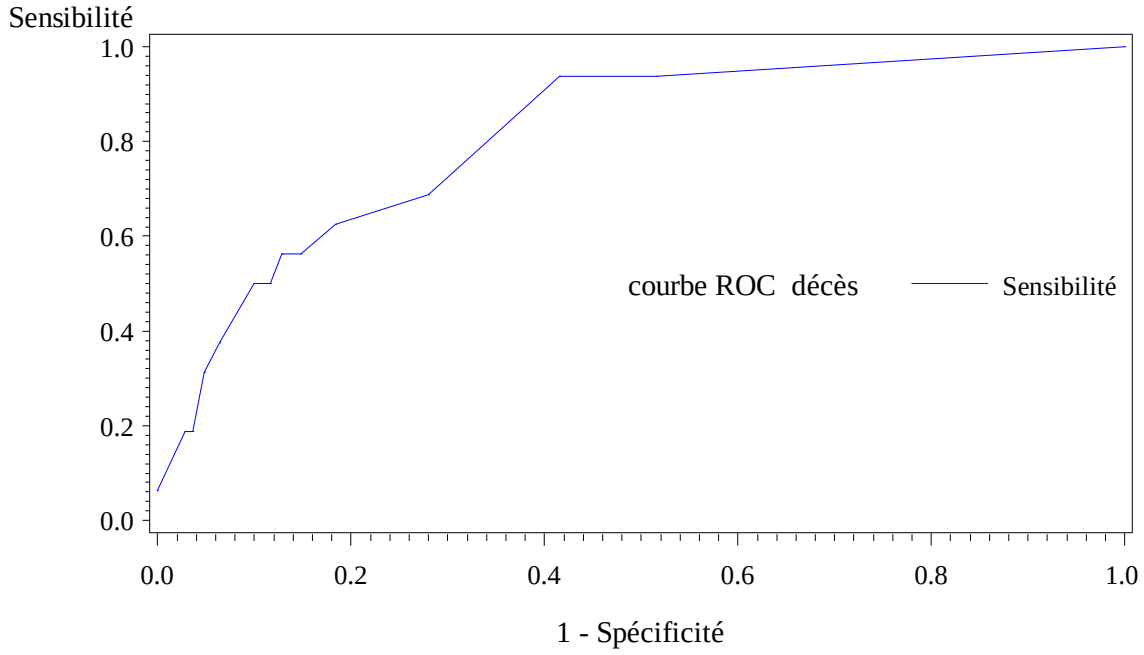


Figure annexe 2 : Courbe ROC par le modèle de mortalité.

<u>Tableau annexe 6</u> : Index de comorbidités de Charlson pondéré à l'âge.

Comorbidités	Score	Critères à satisfaire
Infarctus du myocarde (IDM)	1	Antécédent d'IDM documenté
Insuffisance cardiaque congestive (IC)	1	IC symptomatique
Maladie vasculaire périphérique	1	Claudication intermittente, pontage artériel périphérique, gangrène, insuffisance artérielle aigüe, anévrysme non traité > 6 cm
Accident vasculaire cérébral	1	AIT ou AVC +/- séquelles mineures
Démence	1	Déficit cognitif chronique
Maladie pulmonaire chronique	1	Dyspnée symptomatique due à une affection respiratoire chronique
Connectivite	1	LED, polymyosite, connectivite mixte, PR modérée à sévère, PPR
Ulcère gastroduodénal	1	Ulcère nécessitant un traitement
Maladie hépatique légère	1	Cirrhose sans HTP, hépatite chronique
Diabète (sans complication)	1	Diabète sous thérapie médicamenteuse
Diabète avec atteinte d'organe cible	2	Rétinopathie, néphropathie, neuropathie
Hémiplégie	2	Hémiplégie ou paraplégie vasculaire et autres
Maladie rénale modérée ou sévère	2	Créatinine > 30 mg/L, dialyse, transplantation
Tumeur solide non métastatique	2	Thérapies initiales dans les 5 dernières années Exclus : carcinomes cutanés hors mélanomes, carcinomes *in situ* du col utérin
Leucémie	2	LMC, LLC, LAM, LAL, PV
Lymphome	2	
Maladie hépatique modérée ou sévère	3	Cirrhose avec HTP
Tumeur solide métastatique	6	Métastase
Maladie à VIH	6	Stade SIDA ou non
Pondération à l'âge	**Score**	
50-59 ans	1	
60-69 ans	2	
70-79 ans	3	
80-89 ans	4	
90-99 ans	5	

<u>Abréviations</u> : AIT : accident ischémique transitoire ; LED : lupus érythémateux disséminé ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; PPR : pseudo-polyarthrite rhizomélique ; HTP : hypertension portale ; LMC : leucémie myéloïde chronique ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; LAM : leucémie aigüe myéloïde ; LAL : leucémie aigüe lymphoblastique ; PV : polyglobulie de Vaquez ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; SIDA : syndrome de l'immunodéficience acquise.

Tableau annexe 7 : Score SOFA.

Paramètres	Description	Points				
		0	1	2	3	4
Respiratoire	PaO2/FiO2 (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 et VM	< 100 et VM
Rénal	Créatinine (µmol/L) (ou diurèse)	< 110	110-170	171-299	300-440 (< 500 ml/j)	> 440 (< 200ml/J)
Hépatique	Bilirubine (µmol/L)	< 20	20-32	33-101	102-204	> 204
Cardiovasculaire	PAM (mmHg) ou nécessité d'administrer des amines vasopressives	≥ 70	< 70	Dopamine ≤ 5 µg/kg/min ou dobutamine	Dopamine > 5 µg/kg/min ou adrénaline ≤ 0,1 µg/kg/min ou NAD ≤ 0,1 µg/kg/min	Dopamine > 15 µg/kg/min ou adrénaline > 0,1 µg/kg/min ou NAD > 0,1 µg/kg/min
Coagulation	Plaquettes (G/L)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Neurologique	GSC	15	13-14	10-12	6-9	< 6

Abréviations : VM : ventilation mécanique ; mmHg : millimètres de mercure ; PaO2 : pression partielle de l'oxygène ; FiO2 : fraction inspirée en oxygène ; NAD : noradrénaline ; GSC : Score de Glasgow.

Tableau annexe 8 : Score Quick-SOFA.

Paramètres	Score
Pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg	1
Fréquence respiratoire ≥ 22/min	1
Confusion	1
Score de mauvais pronostic	≥ 2

Abréviation : mmHg : millimètres de mercure.

<u>Tableau annexe 9</u> : Caractéristiques des personnes selon le GIR.

Groupe iso-ressources	Caractéristiques des personnes
GIR 1	Personnes confinées au lit ou au fauteuil ou dont les fonctions intellectuelles sont gravement altérées, nécessitant la présence constante d'intervenants.
GIR 2	*Comprend deux groupes de personnes dépendantes* 1- Personnes confinées au lit ou au fauteuil et dont les fonctions intellectuelles ne sont pas totalement altérées, nécessitant une prise en charge pour la plupart des activités de la vie courante. 2- Personnes dont les fonctions mentales sont altérées, mais pouvant se déplacer ; seuls certains gestes, tels que l'habillage ou la toilette, ne peuvent pas être accomplis en raison de la déficience mentale.
GIR 3	Personnes ayant partiellement conservé leurs capacités motrices, mais qui ont besoin d'être assistées pour se nourrir, se coucher, se laver, aller aux toilettes…
GIR 4	*Comprend deux groupes de personnes* 1- Personnes ayant besoin d'aides pour se lever, se coucher, mais pouvant se déplacer seules à l'intérieur du logement ; une assistance est parfois nécessaire pour la toilette et l'habillage. 2- Personnes n'ayant pas besoin d'aide pour les déplacements, mais devant être assistées pour les activités corporelles ainsi que les repas.
GIR 5	Personnes relativement autonomes dans leurs activités, se déplaçant seules, mais ayant besoin d'aides ponctuelles pour la toilette, la préparation des repas, l'entretien du logement.
GIR 6	Personnes autonomes dans tous les actes de la vie courante.

Bibliographie

1. World population projected to reach 9.8 billion in 2050, and 11.2 billion in 2100 [Internet]. UN DESA | United Nations Department of Economic and Social Affairs. 2017 [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: https://www.un.org/development/desa/en/news/population/world-population-prospects-2017.html
2. Chassagne P, Perol MB, Doucet J, Trivalle C, Ménard JF, Manchon ND, et al. Is presentation of bacteremia in the elderly the same as in younger patients? Am J Med. janv 1996;100(1):65-70.
3. Girard TD, Opal SM, Ely EW. Insights into severe sepsis in older patients: from epidemiology to evidence-based management. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 mars 2005;40(5):719-27.
4. Hernández C, Fehér C, Soriano A, Marco F, Almela M, Cobos-Trigueros N, et al. Clinical characteristics and outcome of elderly patients with community-onset bacteremia. J Infect. févr 2015;70(2):135-43.
5. Greenberg BM, Atmar RL, Stager CE, Greenberg SB. Bacteraemia in the elderly: predictors of outcome in an urban teaching hospital. J Infect. 1 mai 2005;50(4):288-95.
6. Chou H-L, Han S-T, Yeh C-F, Tzeng I-S, Hsieh T-H, Wu C-C, et al. Systemic inflammatory response syndrome is more associated with bacteremia in elderly patients with suspected sepsis in emergency departments. Medicine (Baltimore). déc 2016;95(49):e5634.
7. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. J Intern Med. nov 1998;244(5):379-86.
8. Lee C-C, Chang C-M, Hong M-Y, Hsu H-C, Ko W-C. Different impact of the appropriateness of empirical antibiotics for bacteremia among younger adults and the elderly in the ED. Am J Emerg Med. févr 2013;31(2):282-90.
9. Leibovici L, Pitlik SD, Konisberger H, Drucker M. Bloodstream infections in patients older than eighty years. Age Ageing. nov 1993;22(6):431-42.
10. Ruiz-Giardín JM, Martin-Díaz RM, Jaqueti-Aroca J, Garcia-Arata I, San Martín-López JV, Sáiz-Sánchez Buitrago M. Diagnosis of bacteraemia and growth times. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. déc 2015;41:6-10.
11. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2018, France – Bilan démographique 2017 | Insee [Internet]. [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926
12. Projections de population à l'horizon 2060 - Insee Première - 1320 [Internet]. [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/1281151
13. Feldman M. The mature stomach. Still pumping out acid? JAMA. 27 août 1997;278(8):681-2.
14. Weitschies W, Friedrich C, Wedemeyer RS, Schmidtmann M, Kosch O, Kinzig M, et al. Bioavailability of amoxicillin and clavulanic acid from extended release tablets depends on intragastric tablet deposition and gastric emptying. Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV. oct 2008;70(2):641-8.
15. Gavazzi G, Krause K-H. Ageing and infection. Lancet Infect Dis. 1 nov 2002;2(11):659-66.
16. Mizuno T, Mizokami F, Fukami K, Ito K, Shibasaki M, Nagamatsu T, et al. The influence of severe hypoalbuminemia on the half-life of vancomycin in elderly patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus hospital-acquired pneumonia. Clin Interv Aging. 2013;8:1323-8.
17. Schmucker DL. Liver function and phase I drug metabolism in the elderly: a paradox. Drugs Aging. 2001;18(11):837-51.
18. Le Couteur DG, McLean AJ. The aging liver. Drug clearance and an oxygen diffusion barrier hypothesis. Clin Pharmacokinet. mai 1998;34(5):359-73.
19. Corsonello A, Abbatecola AM, Fusco S, Luciani F, Marino A, Catalano S, et al. The impact of drug interactions and polypharmacy on antimicrobial therapy in the elderly. Clin Microbiol Infect. 1 janv 2015;21(1):20-6.
20. Yoshikawa TT. Antimicrobial resistance and aging: beginning of the end of the antibiotic era? J Am Geriatr Soc. juill 2002;50(7 Suppl):S226-229.
21. Valenti WM, Trudell RG, Bentley DW. Factors predisposing to oropharyngeal colonization with gram-negative bacilli in the aged. N Engl J Med. 18 mai 1978;298(20):1108-11.
22. Pereira JM, Paiva JA. Antimicrobial drug interactions in the critically ill patients. Curr Clin Pharmacol. 1 févr 2013;8(1):25-38.
23. Borrego F, Gleckman R. Principles of antibiotic prescribing in the elderly. Drugs Aging. juill 1997;11(1):7-18.
24. Claesson S, Morrison A, Wertheimer AI, Berger ML. Compliance with prescribed drugs: challenges for the

elderly population. Pharm World Sci PWS. déc 1999;21(6):256-9.

25. Pawelec G. T-cell immunity in the aging human. Haematologica. mai 2014;99(5):795-7.
26. Fulop T, Larbi A, Witkowski JM, McElhaney J, Loeb M, Mitnitski A, et al. Aging, frailty and age-related diseases. Biogerontology. oct 2010;11(5):547-63.
27. Butcher SK, Chahal H, Nayak L, Sinclair A, Henriquez NV, Sapey E, et al. Senescence in innate immune responses: reduced neutrophil phagocytic capacity and CD16 expression in elderly humans. J Leukoc Biol. déc 2001;70(6):881-6.
28. Solana R, Tarazona R, Gayoso I, Lesur O, Dupuis G, Fulop T. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. Semin Immunol. oct 2012;24(5):331-41.
29. Castle SC. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. août 2000;31(2):578-85.
30. Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function. Nat Immunol. févr 2004;5(2):133-9.
31. Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. Nat Immunol. mai 2013;14(5):428-36.
32. Crétel E, Veen I, Pierres A, Bongrand P, Gavazzi G. [Immunosenescence and infections, myth or reality?]. Med Mal Infect. juin 2010;40(6):307-18.
33. Retamar P, López-Prieto MD, Rodríguez-López F, de Cueto M, García MV, González-Galan V, et al. Predictors of early mortality in very elderly patients with bacteremia: a prospective multicenter cohort. Int J Infect Dis. 1 sept 2014;26:83-7.
34. Keating HJ, Klimek JJ, Levine DS, Kiernan FJ. Effect of aging on the clinical significance of fever in ambulatory adult patients. J Am Geriatr Soc. avr 1984;32(4):282-7.
35. Wasserman M, Levinstein M, Keller E, Lee S, Yoshikawa TT. Utility of fever, white blood cells, and differential count in predicting bacterial infections in the elderly. J Am Geriatr Soc. juin 1989;37(6):537-43.
36. Rockwood K. Acute confusion in elderly medical patients. J Am Geriatr Soc. févr 1989;37(2):150-4.
37. Yoshikawa TT. Epidemiology and unique aspects of aging and infectious diseases. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. juin 2000;30(6):931-3.
38. Nicolle LE. Urinary tract infection in geriatric and institutionalized patients. Curr Opin Urol. janv 2002;12(1):51-5.
39. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia in the elderly. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. oct 2000;31(4):1066-78.
40. Søgaard M, Schønheyder HC, Riis A, Sørensen HT, Nørgaard M. Short-term mortality in relation to age and comorbidity in older adults with community-acquired bacteremia: a population-based cohort study. J Am Geriatr Soc. sept 2008;56(9):1593-600.
41. Gavazzi G, Mallaret M-R, Couturier P, Iffenecker A, Franco A. Bloodstream Infection: Differences Between Young-Old, Old, and Old-Old Patients. J Am Geriatr Soc. 1 oct 2002;50(10):1667-73.
42. Girard TD, Ely EW. Bacteremia and sepsis in older adults. Clin Geriatr Med. août 2007;23(3):633-47, viii.
43. Ageing and health [Internet]. World Health Organization. [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health
44. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. Clin Microbiol Infect. 1 juin 2013;19(6):501-9.
45. Vlek ALM, Bonten MJM, Boel CHE. Direct Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry Improves Appropriateness of Antibiotic Treatment of Bacteremia. PLoS ONE [Internet]. 16 mars 2012 [cité 28 sept 2018];7(3). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3306318/
46. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control. 1 juin 2008;36(5):309-32.
47. Eigner U, Holfelder M, Oberdorfer K, Betz-Wild U, Bertsch D, Fahr A-M. Performance of a matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry system for the identification of bacterial isolates in the clinical routine laboratory. Clin Lab. 2009;55(7-8):289-96.
48. Bessède E, Angla-Gre M, Delagarde Y, Sep Hieng S, Ménard A, Mégraud F. Matrix-assisted laser-desorption/ionization biotyper: experience in the routine of a University hospital. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. avr 2011;17(4):533-8.
49. La Scola B, Raoult D. Direct identification of bacteria in positive blood culture bottles by matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry. PloS One. 25 nov 2009;4(11):e8041.

50. Schmidt V, Jarosch A, März P, Sander C, Vacata V, Kalka-Moll W. Rapid identification of bacteria in positive blood culture by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. mars 2012;31(3):311-7.

51. MALDI-TOF MS for the Diagnosis of Infectious Diseases | Clinical Chemistry [Internet]. 2018 [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: http://clinchem.aaccjnls.org/content/61/1/100

52. Wolk DM, Struelens MJ, Pancholi P, Davis T, Della-Latta P, Fuller D, et al. Rapid detection of Staphylococcus aureus and methicillin-resistant S. aureus (MRSA) in wound specimens and blood cultures: multicenter preclinical evaluation of the Cepheid Xpert MRSA/SA skin and soft tissue and blood culture assays. J Clin Microbiol. mars 2009;47(3):823-6.

53. Gröbner S, Dion M, Plante M, Kempf VAJ. Evaluation of the BD GeneOhm StaphSR assay for detection of methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus isolates from spiked positive blood culture bottles. J Clin Microbiol. juin 2009;47(6):1689-94.

54. Lindsey WC, Woodruff ES, Weed D, Ward DC, Jenison RD. Development of a rapid diagnostic assay for methicillin-resistant Staphylococcus aureus and methicillin-resistant coagulase-negative Staphylococcus. Diagn Microbiol Infect Dis. juill 2008;61(3):273-9.

55. Clerc O, Prod'hom G, Senn L, Jaton K, Zanetti G, Calandra T, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry and PCR-based rapid diagnosis of Staphylococcus aureus bacteraemia. Clin Microbiol Infect. 1 avr 2014;20(4):355-60.

56. Wester AL, Dunlop O, Melby KK, Dahle UR, Wyller TB. Age-related differences in symptoms, diagnosis and prognosis of bacteremia. BMC Infect Dis. 24 juill 2013;13:346.

57. Darowski A, Najim Z, Weinberg J, Guz A. The febrile response to mild infections in elderly hospital inpatients. Age Ageing. mai 1991;20(3):193-8.

58. Lee C-C, Chen S-Y, Chang I-J, Chen S-C, Wu S-C. Comparison of clinical manifestations and outcome of community-acquired bloodstream infections among the oldest old, elderly, and adult patients. Medicine (Baltimore). mai 2007;86(3):138-44.

59. Green JE, Ariathianto Y, Wong SM, Aboltins C, Lim K. Clinical and inflammatory response to bloodstream infections in octogenarians. BMC Geriatr. 23 avr 2014;14:55.

60. Taniguchi T, Tsuha S, Takayama Y, Shiiki S. Shaking chills and high body temperature predict bacteremia especially among elderly patients. SpringerPlus [Internet]. 21 nov 2013 [cité 18 sept 2018];2. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3841330/

61. Lee C-C, Chen S-Y, Chang I-J, Chen S-C, Wu S-C. Comparison of clinical manifestations and outcome of community-acquired bloodstream infections among the oldest old, elderly, and adult patients. Medicine (Baltimore). mai 2007;86(3):138-44.

62. Lai C-C, Chen S-Y, Wang C-Y, Wang J-Y, Su C-P, Liao C-H, et al. Diagnostic Value of Procalcitonin for Bacterial Infection in Elderly Patients in the Emergency Department. J Am Geriatr Soc. 1 mars 2010;58(3):518-22.

63. Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, de la Bellacasa JP, Estruch R, Mensa J, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: A multivariate analysis of risk and prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med. nov 1996;154(5):1450-5.

64. Fontanarosa PB, Kaeberlein FJ, Gerson LW, Thomson RB. Difficulty in predicting bacteremia in elderly emergency patients. Ann Emerg Med. juill 1992;21(7):842-8.

65. Artero A, Esparcia A, Eiros JM, Madrazo M, Alberola J, Nogueira JM. Effect of Bacteremia in Elderly Patients With Urinary Tract Infection. Am J Med Sci. 1 sept 2016;352(3):267-71.

66. Hyernard C. L'atypie sémiologique, facteur de risque de mortalité des bactériémies chez le sujet âgé. [Bordeaux]: Université de Bordeaux; 2017.

67. Windsor AC. Bacteraemia in a geriatric unit. Gerontology. 1983;29(2):125-30.

68. Beckett CL, Harbarth S, Huttner B. Special considerations of antibiotic prescription in the geriatric population. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. janv 2015;21(1):3-9.

69. Pfitzenmeyer P, Decrey H, Auckenthaler R, Michel JP. Predicting bacteremia in older patients. J Am Geriatr Soc. mars 1995;43(3):230-5.

70. Wyllie DH, Bowler ICJW, Peto TEA. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. J Clin Pathol. 1 sept 2004;57(9):950-5.

71. Marti L, Cervera C, Filella X, Marin JL, Almela M, Moreno A. Cytokine-release patterns in elderly patients with systemic inflammatory response syndrome. Gerontology. 2007;53(5):239-44.

72. Taniguchi T, Tsuha S, Takayama Y, Shiiki S. Shaking chills and high body temperature predict bacteremia

especially among elderly patients. SpringerPlus. 2013;2:624.

73. Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, Detsky AS. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? JAMA. 1 août 2012;308(5):502-11.

74. Rebelo M, Pereira B, Lima J, Decq-Mota J, Vieira JD, Costa JN. Predictors of in-hospital mortality in elderly patients with bacteraemia admitted to an Internal Medicine ward. Int Arch Med. 4 oct 2011;4(1):33.

75. Crane SJ, Uslan DZ, Baddour LM. Bloodstream Infections in a Geriatric Cohort: A Population-Based Study. Am J Med. 1 déc 2007;120(12):1078-83.

76. Sonnenblick M, Carmon M, Rudenski B, Friedlander Y, Van Dijk JM. Septicemia in the elderly: incidence, etiology and prognostic factors. Isr J Med Sci. avr 1990;26(4):195-9.

77. Ismail NH, Lieu PK, Lien CT, Ling ML. Bacteraemia in the elderly. Ann Acad Med Singapore. sept 1997;26(5):593-8.

78. Baudron CR, Panhard X, Clermont O, Mentré F, Fantin B, Denamur E, et al. Escherichia coli bacteraemia in adults: age-related differences in clinical and bacteriological characteristics, and outcome. Epidemiol Infect. déc 2014;142(12):2672-83.

79. Leibovici L. Bacteraemia in the very old. Features and treatment. Drugs Aging. juin 1995;6(6):456-64.

80. Meyers BR, Sherman E, Mendelson MH, Velasques G, Srulevitch-Chin E, Hubbard M, et al. Bloodstream infections in the elderly. Am J Med. 1 avr 1989;86(4):379-84.

81. Tal S, Guller V, Levi S, Bardenstein R, Berger D, Gurevich I, et al. Profile and prognosis of febrile elderly patients with bacteremic urinary tract infection. J Infect. 1 mai 2005;50(4):296-305.

82. Ackermann RJ, Monroe PW. Bacteremic urinary tract infection in older people. J Am Geriatr Soc. août 1996;44(8):927-33.

83. Esposito AL, Gleckman RA, Cram S, Crowley M, McCabe F, Drapkin MS. Community-acquired bacteremia in the elderly: analysis of one hundred consecutive episodes. J Am Geriatr Soc. juill 1980;28(7):315-9.

84. Whitelaw DA, Rayner BL, Willcox PA. Community-acquired bacteremia in the elderly: a prospective study of 121 cases. J Am Geriatr Soc. oct 1992;40(10):996-1000.

85. Big C, Malani PN. Staphylococcus aureus Bloodstream Infections in Older Adults: Clinical Outcomes and Risk Factors for In-Hospital Mortality. J Am Geriatr Soc. 1 févr 2010;58(2):300-5.

86. Ruiz LA, Zalacain R, Capelastegui A, Bilbao A, Gomez A, Uranga A, et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia in elderly and very elderly patients: host- and pathogen-related factors, process of care, and outcome. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. août 2014;69(8):1018-24.

87. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. Am J Respir Crit Care Med. sept 1996;154(3 Pt 1):617-24.

88. Payeras A, García-Gasalla M, Garau M, Juan I Roca M, Pareja A, Cifuentes C, et al. [Bacteremia in very elderly patients: risk factors, clinical characteristics and mortality]. Enferm Infecc Microbiol Clin. déc 2007;25(10):612-8.

89. Lefort A, Panhard X, Clermont O, Woerther P-L, Branger C, Mentré F, et al. Host Factors and Portal of Entry Outweigh Bacterial Determinants To Predict the Severity of Escherichia coli Bacteremia. J Clin Microbiol. 1 mars 2011;49(3):777-83.

90. Gavazzi G, Escobar P, Olive F, Couturier P, Franco A. Nosocomial bacteremia in very old patients: predictors of mortality. Aging Clin Exp Res. août 2005;17(4):337-42.

91. Caterino JM, Weed SG, Espinola JA, Camargo CA. National trends in emergency department antibiotic prescribing for elders with urinary tract infection, 1996-2005. Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med. juin 2009;16(6):500-7.

92. Burlaud A, Mathieu D, Falissard B, Trivalle C. Mortality and bloodstream infections in geriatrics units. Arch Gerontol Geriatr. déc 2010;51(3):e106-109.

93. Laupland KB, Svenson LW, Gregson DB, Church DL. Long-term mortality associated with community-onset bloodstream infection. Infection. oct 2011;39(5):405-10.

94. Lillie PJ, Allen J, Hall C, Walsh C, Adams K, Thaker H, et al. Long-term mortality following bloodstream infection. Clin Microbiol Infect. 1 oct 2013;19(10):955-60.

95. Nielsen SL, Lassen AT, Gradel KO, Jensen TG, Kolmos HJ, Hallas J, et al. Bacteremia is associated with excess long-term mortality: A 12-year population-based cohort study. J Infect. 1 févr 2015;70(2):111-26.

96. Bates DW, Pruess KE, Lee TH. How bad are bacteremia and sepsis? Outcomes in a cohort with suspected bacteremia. Arch Intern Med. 27 mars 1995;155(6):593-8.

97. Laupland KB, Gregson DB, Church DL, Ross T, Pitout JDD. Incidence, risk factors and outcomes of Escherichia coli bloodstream infections in a large Canadian region. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. nov 2008;14(11):1041-7.

98. Anand D, Das S, Bhargava S, Srivastava LM, Garg A, Tyagi N, et al. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: a prospective, observational, cohort study. J Crit Care. févr 2015;30(1):218.e7-12.

99. Garnacho-Montero J, Huici-Moreno MJ, Gutiérrez-Pizarraya A, López I, Márquez-Vácaro JA, Macher H, et al. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis. Crit Care Lond Engl. 5 juin 2014;18(3):R116.

100. Wibrow BA, Ho KM, Flexman JP, Keil AD, Kohrs DL. Eosinopenia as a diagnostic marker of bloodstream infection in hospitalised paediatric and adult patients: a case-control study. Anaesth Intensive Care. mars 2011;39(2):224-30.

101. Ho KM, Towler SC. A comparison of eosinopenia and C-reactive protein as a marker of bloodstream infections in critically ill patients: a case control study. Anaesth Intensive Care. mai 2009;37(3):450-6.

102. Setterberg MJ, Newman W, Potti A, Smego RA. Utility of Eosinophil Count as Predictor of Bacteremia. Clin Infect Dis. 1 févr 2004;38(3):460-1.

103. Abidi K, Belayachi J, Derras Y, Khayari ME, Dendane T, Madani N, et al. Eosinopenia, an early marker of increased mortality in critically ill medical patients. Intensive Care Med. juill 2011;37(7):1136-42.

104. Merino CA, Martínez FT, Cardemil F, Rodríguez JR. Absolute eosinophils count as a marker of mortality in patients with severe sepsis and septic shock in an intensive care unit. J Crit Care. août 2012;27(4):394-9.

105. Terradas R, Grau S, Blanch J, Riu M, Saballs P, Castells X, et al. Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: a retrospective cohort study. PloS One. 2012;7(8):e42860.

106. Kotecha HL, Arora A, Chawlani R, Toshniwal J, Bansal N, Tyagi P, et al. Low eosinophil count predicts in-hospital mortality in cirrhosis with systemic inflammatory response syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol. juin 2013;25(6):676-82.

107. Holland M, Alkhalil M, Chandromouli S, Janjua A, Babores M. Eosinopenia as a marker of mortality and length of stay in patients admitted with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Respirol Carlton Vic. janv 2010;15(1):165-7.

108. Hori YS, Kodera S, Sato Y, Shiojiri T. Eosinopenia as a Predictive Factor of the Short-Term Risk of Mortality and Infection after Acute Cerebral Infarction. J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc. juin 2016;25(6):1307-12.

109. Gürol G, Çiftci İH, Terizi HA, Atasoy AR, Ozbek A, Köroğlu M. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? J Microbiol Biotechnol. avr 2015;25(4):521-5.

110. de Jager CPC, van Wijk PTL, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. Crit Care Lond Engl. 2010;14(5):R192.

111. Lowsby R, Gomes C, Jarman I, Lisboa P, Nee PA, Vardhan M, et al. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. Emerg Med J EMJ. juill 2015;32(7):531-4.

112. Loonen AJM, de Jager CPC, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, et al. Biomarkers and Molecular Analysis to Improve Bloodstream Infection Diagnostics in an Emergency Care Unit. PLoS ONE [Internet]. 27 janv 2014 [cité 17 oct 2018];9(1). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3903623/

113. Herzig L, Bischoff T, Favrat B, Vaucher P, Gencer B, Mühlemann N. [Development, implementation and practical use of a diagnostic score]. Rev Med Suisse. 18 mai 2011;7(295):1078-80, 1082-3.

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.
Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »