



HAL
open science

“ Pipéracilline-tazobactam versus carbapénèmes : choix et impact pronostique d’une antibiothérapie probabiliste chez des patients d’onco-hématologie présentant des facteurs de risque d’infection à BLSE, admis en réanimation pour sepsis ou choc septique et documentés à BLSE ”

Axel Vergelin-Zouhir

► **To cite this version:**

Axel Vergelin-Zouhir. “ Pipéracilline-tazobactam versus carbapénèmes : choix et impact pronostique d’une antibiothérapie probabiliste chez des patients d’onco-hématologie présentant des facteurs de risque d’infection à BLSE, admis en réanimation pour sepsis ou choc septique et documentés à BLSE ”. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04087895

HAL Id: dumas-04087895

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04087895v1>

Submitted on 3 May 2023

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.

**« pipéracilline-tazobactam versus carbapénèmes :
choix et impact pronostique d'une antibiothérapie probabiliste
chez des patients d'onco-hématologie présentant des facteurs de risque
d'infection à BLSE, admis en réanimation pour sepsis ou choc septique
et documentés à BLSE »**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 28 Avril 2023

Par Monsieur Axel ZOUHIR usage VERGELIN-ZOUHIR

Né le 5 mars 1992 à Evry-Courcouronnes (91)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ANESTHESIE REANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas

Président

Monsieur le Professeur ZAHAR Jean-Ralph

Assesseur

Monsieur le Docteur MOKART Djamel

Directeur

Madame le Docteur GUIDON Catherine

Assesseur

**« pipéracilline-tazobactam versus carbapénèmes :
choix et impact pronostique d'une antibiothérapie probabiliste
chez des patients d'onco-hématologie présentant des facteurs de risque
d'infection à BLSE, admis en réanimation pour sepsis ou choc septique
et documentés à BLSE »**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 28 Avril 2023

Par Monsieur Axel ZOUHIR usage VERGELIN-ZOUHIR

Né le 5 mars 1992 à Evry-Courcouronnes (91)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ANESTHESIE REANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas

Président

Monsieur le Professeur ZAHAR Jean-Ralph

Assesseur

Monsieur le Docteur MOKART Djamel

Directeur

Madame le Docteur GUIDON Catherine

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Asseseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DELARQUE Alain
	ALBANESE Jacques		DEVIN Robert
	ALDIGHIERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		DURAND Jean-Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		ENJALBERT Alain
	AZORIN Jean-Michel		FAUGERE Gérard
	BAILLE Yves		FAVRE Roger
	BARDOT Jacques		FIECHI Marius
	BARDOT André		FARNARIER Georges
	BERARD Pierre		FIGARELLA Jacques
	BERGOIN Maurice		FIGARELLA-BRANGER Dominique
	BERLAND Yvon		FONTES Michel
	BERNARD Dominique		FRANCES Yves
	BERNARD Jean-Louis		FRANCOIS Georges
	BERNARD Pierre-Marie		FUENTES Pierre
	BERTRAND Edmond		GABRIEL Bernard
	BISSET Jean-Pierre		GALINIER Louis
	BLANC Bernard		GALLAIS Hervé
	BLANC Jean-Louis		GAMERRE Marc
	BOLLINI Gérard		GARCIN Michel
	BONGRAND Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BONNEAU Henri		GAUTHIER André
	BONNOIT Jean		GERARD Raymond
	BORY Michel		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BOTTA Alain		GIUDICELLI Sébastien
	BOTTA-FRIDLUND Danièle		GOUDARD Alain
	BOUBLI Léon		GOUIN François
	BOURGEADE Augustin		GRILLO Jean-Marie
	BOUVENOT Gilles		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUYALA Jean-Marie		GRISOLI François
	BREMOND Georges		GROULIER Pierre
	BRICOT René		GUYS Jean-Michel
	BRUNET Christian		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BUREAU Henri		HARLE Jean-Robert
	CAMBOULIVES Jean		HASSOUN Jacques
	CANNONI Maurice		HEIM Marc
	CARTOUZOU Guy		HOUEL Jean
	CAU Pierre		HUGUET Jean-François
	CHABOT Jean-Michel		JAQUET Philippe
	CHAMLIAN Albert		JAMMES Yves
	CHARPIN Denis		JOUVE Paulette
	CHARREL Michel		JUHAN Claude
	CHAUVEL Patrick		JUIN Pierre
	CHOUX Maurice		KAPHAN Gérard
	CIANFARANI François		KASBARIAN Michel
	CLAVERIE Jean-Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CLEMENT Robert		LACHARD Jean
	COMBALBERT André		LAFFARGUE Pierre
	CONTE-DEVOLX Bernard		LAUGIER René
	CORRIOL Jacques		LE TREUT Yves
	COULANGE Christian		LEGRE Régis
	CURVALE Georges		LEVY Samuel
	DALMAS Henri		LOUCHET Edmond
	DE MICO Philippe		LOUIS René
	DELPERO Jean-Robert		LUCIANI Jean-Marie
	DESSEIN Alain		MAGALON Guy

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PANUEL Michel
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RAOULT Didier
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
TRIGLIA Jean-Michel
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021

EMERITAT

2020

M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

2020

2022

Mme le Professeur	FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
M. le Professeur	HARLE Jean-Robert	31/08/2025
M. le Professeur	PANUEL Michel	31/08/2025
M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2023
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2023
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2023
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2023
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2023
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2023
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2023

DOCTEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990		DOCTEURS HONORIS CAUSA
MM. les Professeurs		J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991		
MM. les Professeurs		J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992		
MM. les Professeurs		H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994		
MM. les Professeurs		G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995		
MM. les Professeurs		D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997		
MM. les Professeurs		C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998		
MM. les Professeurs		O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999		
MM. les Professeurs		J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000		
MM. les Professeurs		D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001		
MM. les Professeurs		P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002		
MM. les Professeurs		M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003		
M. le Professeur Sir		T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004		
M. le Professeur		M. DAKE (U.S.A.)
2005		
M. le Professeur		L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006		
M. le Professeur		A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007		
M. le Professeur		S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	COSTELLO Régis	HABIB Gilbert
ALIMI Yves	COURBIERE Blandine	HARDWIGSEN Jean
AMABILE Philippe	CRAVELLO Ludovic	HOUVENAEGHEL Gilles
<i>AMBROSI Pierre Surnombre</i>	CUISSET Thomas	HRAIECH Sami
ANDRE Nicolas	DA FONSECA David	JACQUIER Alexis
ARGENSON Jean-Noël	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	JOURDE-CHICHE Noémie
ASTOUL Philippe	DANIEL Laurent	JOUVE Jean-Luc
ATTARIAN Shahram	DARMON Patrice	KAPLANSKI Gilles
AUDOUIN Bertrand	DAUMAS Aurélie	KARSENTY Gilles
AUQUIER Pascal	DAVID Thierry	<i>KERBAUL François détachement</i>
AVIERINOS Jean-François	D'ERCOLE Claude	KRAHN Martin
AZULAY Jean-Philippe	D'JOURNO Xavier	LAFFORGUE Pierre
<i>BAILLY Daniel Retraite au 2/11/2022</i>	DEHARO Jean-Claude	LAGIER Jean-Christophe
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAMBAUDIE Eric
BARLOGIS Vincent	<i>DENIS Danièle Surnombre</i>	LANCON Christophe
BARTHET Marc	DEVILLIER Raynier	LA SCOLA Bernard
BARTOLI Christophe	DISDIER Patrick	LAUNAY Franck
BARTOLI Jean-Michel	DODDOLI Christophe	LAVIELLE Jean-Pierre
BARTOLI Michel	DRANCOURT Michel	LE CORROLLER Thomas
BARTOLOMEI Fabrice	DUBUS Jean-Christophe	LECHEVALLIER Eric
BASTIDE Cyrille	DUFFAUD Florence	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUFOUR Henry	LEONE Marc
BENSOUSSAN Laurent	DUSSOL Bertrand	LEONETTI Georges
BERBIS Philippe	EBBO Mikaël	LEPIDI Hubert
BERBIS Julie	EUSEBIO Alexandre	<i>LEVY Nicolas disponibilité</i>
BERDAH Stéphane	FABRE Alexandre	LOOSVELD Marie
BEROUD Christophe	FAKHRY Nicolas	MACE Loïc
BERTRAND Baptiste	FAURE Alice	MAGNAN Pierre-Edouard
BERTUCCI François	FELICIAN Olivier	MANCINI Julien
BEYER-BERJOT Laura	FENOLLAR Florence	MEGE Jean-Louis
BLAISE Didier	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BLIN Olivier	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BLONDEL Benjamin	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
BOISSIER Romain	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BONELLO Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BONNET Jean-Louis	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
<i>BOUFI Mourad</i>	GAINNIER Marc	<i>MICHELET Pierre disponibilité</i>
BOYER Laurent	<i>GARCIA Stéphane disponibilité</i>	MILH Mathieu
BREGEON Fabienne	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRETELLE Florence	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BROUQUI Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BRUDER Nicolas	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy
BRUE Thierry	GERBEAUX Patrick	MOUTARDIER Vincent
BRUNET Philippe	GEROLAMI/SANTANDREA René	NAUDIN Jean
BURTEY Stéphane	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GIORGI Roch	NICOLLAS Richard
CASANOVA Dominique	GIOVANNI Antoine	NGUYEN Karine
CASTINETTI Frédéric	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CECCALDI Mathieu	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OLLIVIER Matthieu
CERMOLACCE Michel	GONCALVES Anthony	OUAFIK L'Houcine
CHAGNAUD Christophe	GONZALEZ Jean- Michel	OVAERT-REGGIO Caroline
CHAMBOST Hervé	GRAILLON Thomas	PADOVANI Laetitia
CHAMPSAUR Pierre	GRANEL/REY Brigitte	PAGANELLI Franck
CHANEZ Pascal	GRANDVAL Philippe	PAPAZIAN Laurent
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GREILLIER Laurent	PAROLA Philippe
CHARREL Rémi	<i>GROB Jean-Jacques Retraite au 1/10/2022</i>	PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
CHAUMOITRE Kathia	GUEDJ Eric	PELLETIER Jean
CHIARONI Jacques	GUIEU Régis	PERRIN Jeanne
CHINOT Olivier	GUIS Sandrine	PESENTI Sébastien
CHOSSEGROS Cyrille	GUYE Maxime	PETIT Philippe
COLLART Frédéric	GUYOT Laurent	PHAM Thao

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	ROUDIER Jean	VALERO René
PIQUET Philippe	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PIRRO Nicolas	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VELLY Lionel
POINSO François	SCAVARDA Didier	VEY Norbert
RACCAH Denis	SCHLEINITZ Nicolas	VIDAL Vincent
RADULESCO Thomas	SEBAG Frédéric	VIENS Patrice
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VILLANI Patrick
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VITON Jean-Michel
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	VITTON Véronique
REYNAUD Rachel	SUISSA Laurent	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet	TAIEB David	VIVIER Eric
RICHERI Raphaëlle	THOMAS Pascal	XERRI Luc
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	ZIELESKIEWICZ Laurent
ROCH Antoine	TOSELLO Barthélémy	
ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
ROLL Patrice	TROPIANO Patrick	
ROSSI Dominique	<i>TSIMARATOS Michel détachement</i>	
ROSSI Pascal	TURRINI Olivier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
COLSON Sébastien
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS MEDECINE GENERALE

BARGIER Jacques
JANCZEWSKI Aurélie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BOURVIS Nadège

Secrétariat Général - RH

MAJ 01.09.2022

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	GAUDRY Marine	ROMANET Pauline
APPAY Romain	GELSI/BOYER Véronique	SABATIER Renaud
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GOURIET Frédérique	SAULTIER Paul
BENYAMINE Audrey	GUERIN Carole	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOBOT Mickael	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BONINI Francesca	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUCRAUT Joseph	HABERT Paul	TOGA Isabelle
BOULAMERY Audrey	HAUTIER Aurélie	TOMASINI Pascale
BOULLU/CIOCCA Sandrine	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
BOUSSEN Salah Michel	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
BUFFAT Christophe	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CARRON Romain	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CASSAGNE Carole	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
CHAUDET Hervé	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Héléne
CHRETIEN Anne-Sophie	LAGARDE Stanislas	
COZE Carole	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
CUNY Thomas	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAMBERT Isabelle	
DALES Jean-Philippe	LENOIR Marien	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle (<i>disponibilité</i>)	MAAROUF Adil	
DEHARO Pierre	MACAGNO Nicolas	
DELLIAUX Stéphane	MALISSEN Nausicaa	
DELTEIL Clémence	MAUES DE PAULA André	
DESPLAT/JEGO Sophie	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MORAND-HUGGET Aurélie	
DUONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOUGAIREDE Antoine	
FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile	
FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie	
FROMNOT Julien	ROBERT Philippe	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	RUEL Jérôme
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MEZOUAR Soraya	THIRION Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte retraite au 1/10/2022	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
JEGO SABLIER Maëva

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BERNAL Alexis	ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
FIERLING Thomas	THERY Didier
FORTE Jenny	
MITILIAN Eva	

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
MORIN-GALFOUT Sara
ROMAN Christophe

TRINQUET Laure
VILLA Milène

CDI LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES ET DE LA READAPTION

FORMATION ERGOTHERAPIE

BLANC Catheline
DESPRES Géraldine
GIRAUDIER Anaïs
PAVE Julien

FORMATION PODOLOGIE

GRIFFON Patricia
PETITJEAN Aurélie

FORMATION ORTHOPTIE

MONTICOLO Chloé

FORMATION MASSO-KINESITHERAPIE

AUTHIER Guillaume
CAORS Béatrice
CHAULLET Karine
ERCOLANO Bruno
HENRY Joannie
HOUDANT Benjamin
MIRAPEIX Sébastien
MULLER Philippe
ROSTAGNO Stéphan

CDD LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

CHAYS-AMANIA Audrey

CDD LRU TEMPS PLEIN ANGLAIS

GILSINN Amanda

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

SACHAU-CARCEL Géraldine

CDI LRU ECOLE DE MAÏEUTIQUE

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

APPAY Romain (MCU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
 et Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

DEHARO Pierre (MCU PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

FAURE Alice (PU PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 PESENTI Sébastien (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*

DARIEL Anne (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
JALOUX Charlotte (MCU PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GONZALEZ Jean-Michel (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH) Retraite au 1/10/2022
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH) Disponibilité
NGYUEN Karine (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF) Retraite au 1/10/2022

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 JARROT Pierre-André (MCU PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 DEVILLIER Raynier (PU PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 LOOSVELD Marie (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)
 VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

DELTEIL Clémence (MCU PH)
 TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

GERBEAUX Patrick (PU PH)
KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH) Disponibilité

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

MEZOUAR Soraya (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

*DENIS Danièle (PU-PH) Surnombre***OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

BOBOT Mickael (MCU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

GRAILLON Thomas (PU PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

TROUDE Lucas (MCU-PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903*BAILLY Daniel (PU-PH) Retraite au 2/11/2022*

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RHUMATOLOGIE 5001**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HABERT Paul (MCU PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804*AMBROSI Pierre (PU-PH) Sumombre*

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 HRAIECH Sami (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 BOISSIER Romain (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

SCIENCES DE LA REEDUCATION ET READAPTATION 91

REVIS Joana (PAST)

AUTHIER Guillaume
 BLANC Catheline
 CAORS Béatrice
 CHAULLET Karine
 ERCOLANO Bruno
 GRIFFON Patricia
 GIRAUDIER Anaïs
 GRIFFON Patricia
 HENRY Joannie
 HOUDANT Benjamin
 MIRAPEIX Sébastien
 MONTICOLO Chloé
 MULLER Philippe
 PAVE Julien
 PETITJEAN Aurélie
 ROSTAGNO Stéphane

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

MAÏEUTIQUE 90

CLADY Emilie
 FREMONDIERE Pierre
 MATTEO Caroline
 MONLEAU Sophie
 MUSSARD-HASSLER Pascale
 REPELLIN David
 RIQUET Sébastien
 ZAKARIAN Carole

SCIENCES INFIRMIERES 92

COLSON Sébastien (PR)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 VILLA Milène (MAST)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01

CAMOIN Ariane (MCU-PH)
 GAUBERT Jacques (MCU-PH)

BLANCHET Isabelle (MCF ASS)

CHIRURGIE ORALE; PARODONTOLOGIE; BIOLOGIE ORALE 57-01

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)

CAMPANA Fabrice (MCU-PH)
 CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)

ANTEZACK Angéline (MCU-PH)

PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02

FOTI Bruno (PU-PH)
 LE GALL Michel (PU-PH)

LAN Romain (MCU-PH)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01

TERRER Elodie (PU-PH)

ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)
 GIRAUD Thomas (MCU-PH)
 GIRAudeau Anne (MCU-PH)
 GUIVARC'H Maud (MCU-PH)
 JACQUOT Bruno (MCU-PH)
 LABORDE Gilles (MCU-PH)
 LAURENT Michel (MCU-PH)
 MAILLE Gérald (MCU-PH)

MENSE Chloé (MCU-PH)
 SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)

BALLESTER Benoît (MCF ASS)
 CASAZZA Estelle (MCF ASS)

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Nicolas BRUDER

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et je vous en remercie. C'est dans votre service, à l'hôpital de la Timone, que j'ai appris les principes de la neuro-réanimation qui me serviront tout au long de ma carrière. J'ai pu, à vos côtés, entrevoir toutes les complexités cliniques et éthiques qu'implique cette spécialité le tout accentué par la première vague de l'épidémie COVID qui s'en est suivie. C'est une grande fierté pour moi de vous avoir comme Président de thèse, veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jean Ralph ZAHAR

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury de thèse et d'apporter votre expertise d'infectiologue. Vos compétences, votre sympathie et vos bons conseils m'ont énormément apporté durant ce travail. Votre présence dans ce jury est un bel exemple de pluridisciplinarité, qui fait tout l'intérêt de ce métier, via les discussions souvent très enrichissantes qui en découlent. L'infectiologie est une spécialité aussi passionnante que complexe et je vous remercie des connaissances que vous m'avez transmises durant nos échanges pour ce travail et durant mon passage à l'Institut Paoli-Calmettes. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon grand respect.

Monsieur le Docteur Djamel MOKART

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse et je vous en remercie. Votre patience, vos conseils avisés et votre expertise m'ont grandement aidé à mener à bien ce travail. Travailler à vos côtés a toujours été très enrichissant et m'ont permis d'acquérir des compétences précieuses sur la prise en charge des patients d'onco-hématologie. En effet, le service que vous dirigez est une référence en la matière avec toujours la volonté d'améliorer la qualité des soins qui y sont prodigués. J'espère que vous trouverez dans ce travail l'expression de ma gratitude, de mon respect et de mon immense reconnaissance

Madame le Docteur Catherine GUIDON

Vous m'avez fait l'honneur de participer à ce jury de thèse et de prêter attention à ces recherches et je vous en remercie. Mon passage dans votre service m'a beaucoup marqué, autant que passionné. La prise en charge des patients de réanimation cardiothoracique m'a grandement intéressé de par la confrontation entre des techniques toujours plus innovantes et les questions éthiques qu'elles peuvent soulever. Votre rigueur, vos compétences et votre bienveillance sont un exemple à suivre. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon immense respect et de ma profonde gratitude.

A ma mère, Anne-Marie VERGELIN, à qui je dois tout. Merci de ton éducation, de ton soutien sans faille mais surtout de ton amour à toute épreuve. La bienveillance, la gentillesse et la positivité que tu m'as transmis feront de moi un meilleur médecin j'en suis sûr.

A mon grand-père, Gustave VERGELIN, tu m'as inculqué les valeurs du travail et de l'altruisme. Ta curiosité et ta joie de vivre sont gravées en moi. J'aurais adoré que tu sois là et pouvoir échanger sur ce beau métier que j'ai choisi.

A ma grand-mère, Jane VERGELIN, toi qui aurait rêvé d'être médecin. Je me rappellerais toujours avec quel intérêt tu écoutais mes premiers pas dans ce métier et comme tu adorais que je te raconte les dizaines des choses que j'apprenais tous les jours.

A mon oncle, Jean-François VERGELIN, ta rigueur et ton pragmatisme sont pour moi un exemple. Tes conseils et ton aide précieuse ne sont pas pour rien à là où j'en suis arrivé. Merci de ta présence, de ton amour et de ta bienveillance.

A toi, Tess, qui me rend tous les jours plus heureux. Ta bienveillance et ton humanité auprès des patients sont un exemple à suivre.

A toutes ces belles rencontres qui rendent la vie plus douce et ce métier d'autant plus passionnant.

TABLE DES MATIERES

<u>ABREVIATIONS</u>	Page 2
<u>INTRODUCTION</u>	
L'antibio-résistance.....	Page 3
Le patient d'onco-hématologie en réanimation.....	Page 5
<u>MATERIELS ET METHODES</u>	
Design de l'étude.....	Page 6
Critères d'inclusion.....	Page 6
Définitions.....	Page 7
Critères de jugement.....	Page 9
Recueil de données.....	Page 10
Analyse statistique.....	Page 10
Ethique.....	Page 12
<u>RESULTATS</u>	
Description de la population étudiée.....	Page 12
Analyse univariée sur la cohorte globale.....	Page 16
Analyse multivariée.....	Page 18
Score de propension.....	Page 18
Analyse de la cohorte appariée.....	Page 19
Considérations microbiologiques.....	Page 23
Analyse descriptive des patients ayant une antibiothérapie inappropriée.....	Page 28
<u>DISCUSSION</u>	
Principaux résultats.....	Page 31
Importance de la question posée.....	Page 31
Recommandations en vigueur.....	Page 32
Rationnel physio-pathologique.....	Page 33
Données de la littérature.....	Page 34
Interprétation des résultats.....	Page 35
Forces et Limites de l'étude.....	Page 37
<u>CONCLUSION</u>	Page 40
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	Page 41
<u>ANNEXES</u>	Page 45
<u>LEXIQUE</u>	Page 49

ABREVIATIONS

BGN : Bacille Gram-Négatif

BHRE : Bactérie Hautement Résistante Emergente

BL-BLI : β -lactamine – Inhibiteur des β -Lactamases

BLSE : β -Lactamase à Spectre Etendu

BMR : Bactérie Multi-Résistante

C2G : Céphalosporine de deuxième Génération

C3G : Céphalosporine de troisième Génération

CIVD : Coagulation Intra Vasculaire Disséminée

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

EB-BLSE : Entérobactéries productrice de β -Lactamase à Spectre Etendu

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

HAD : Hospitalisation A Domicile

HAS : Haute Autorité de Santé

IC : Intervalle de Confiance

IPC : Institut Paoli-Calmettes

OR : Odd Ratio

PTZ : Pipéracilline-Tazobactam

SAPS II : Simplified Acute Physiology Score II

SARM : Staphylocoque Aureus Résistant à la Méricilline

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation

SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

SSC : Surviving Sepsis Campaign

INTRODUCTION

L'antibio-résistance

Les infections font partie des trois premières causes de décès dans le monde¹.

L'augmentation de l'antibiorésistance est un problème de santé publique à l'échelle mondiale² notamment dans les infections à bactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi (BLSE).³ Un rapport publié en 2014⁴, prédit que 50 millions de décès seront attribuables à l'antibio-résistance dans le monde en 2050, plaçant ainsi l'antibio-résistance comme la première cause de décès dans le monde.

Les entérobactéries productrices de β -Lactamase à Spectre Etendu (EB-BLSE) sont une cause fréquente d'infection et sont responsables d'une augmentation de la mortalité lorsqu'on les compare aux infections causées par des bactéries non résistantes.

La propagation des EB-BLSE a favorisé l'utilisation des carbapénèmes pour le traitement de ces infections.^{5 6 7 8} Malheureusement, l'utilisation de ces β -lactamines de dernier recours est depuis une dizaine d'années compromise par la diffusion mondiale d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes⁹, les bactéries productrices de carbapénémases.

En effet, on a montré que l'exposition aux carbapénèmes était le principal facteur de risque de développement de résistances aux carbapénèmes, qui sont elles-mêmes associées à une augmentation de la mortalité intra-hospitalière.¹⁰

Ce n'est que récemment que l'utilisation d'antibiotiques n'étant pas des carbapénèmes est apparue pour traiter des patients atteints d'infection à entérobactéries productrices de BLSE¹¹.

Parmi ces alternatives disponibles, la pipéracilline-tazobactam est la plus largement utilisée¹²¹³.

Les entérobactéries productrices de BLSE restent sensibles à la pipéracilline-tazobactam dans la majorité des cas (environ 85% des souches isolées d'*Escherichia coli* productrices de BLSE et environ 70% des *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLSE.¹⁴) De la même manière, on retrouve des sensibilités similaires de ces bactéries

aux aminoglycosides, notamment l'amikacine (environ 87% des souches d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLSE).¹⁵

Ainsi, il semble licite d'explorer l'utilisation de ces molécules dans le traitement des infections à BLSE en tant qu'alternative aux carbapénèmes.^{16 17 18}

Une étude rétrospective, publiée en 2015, incluant 331 patients présentant une bactériémie à BLSE montrait un risque de mortalité ajusté significativement plus important dans le groupe pipéracilline-tazobactam¹⁹.

A l'opposé, une autre étude rétrospective publiée en 2019 s'est intéressée aux infections sévères causées par entérobactéries productrice de BLSE²⁰. L'étude incluait 100 patients de réanimation et ne retrouvait pas de différence entre une antibiothérapie par carbapénème et l'association β -lactamine et inhibiteur de β -lactamase (BL-BLI) sur la mortalité à 30 jours. Cependant, cette étude ne comprenait que 40% de patients immunodéprimés.

L'étude randomisée, multicentrique, internationale, Merino²¹, n'a pas réussi à montrer la non-infériorité de la pipéracilline-tazobactam comparée au méropénem dans le traitement des bactériémies à *Escherichia coli* ou *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) en termes de mortalité à 30 jours. La cohorte ne comportait que 7% de patients requérant une prise en charge en réanimation et moins de 30% d'immunodéprimés. De plus, la catégorisation de l'antibiogramme pour la pipéracilline-tazobactam n'était pas conforme à l'EUCAST avec des souches considérées résistantes selon ces mêmes recommandations qui ont été traitées par cette association d'antibiotique. Les patients étaient plus graves ou immunodéprimés dans le groupe pipéracilline-tazobactam (sans atteindre le seuil de significativité) et de nombreux biais méthodologiques étaient à souligner.

Deux méta-analyses récentes, n'incluant pas l'étude Merino, ont conclu que les associations BL-BLI semblaient être des alternatives prometteuses dans le traitement définitif des patients atteints d'infections à entérobactéries productrices de BLSE^{22 23}. Néanmoins, bien que ces données proviennent de cohortes importantes, elles ont inclus peu de patients graves provenant de services de réanimation ou immunodéprimés dont le risque de mortalité est le plus important.

Le patient d'onco-hématologie en réanimation

D'autre part, des progrès majeurs ont été réalisés dans le diagnostic et les stratégies de prise en charge des patients atteints de cancers solides ou hématologiques permettant une amélioration de leur survie depuis une vingtaine d'années^{24 25}. En conséquence, la proportion de patients atteints de néoplasie maligne admis en réanimation a augmenté. En effet, 5% des patients atteints de cancer solide et jusqu'à 15% des patients atteints de cancer hématologiques nécessitent une admission en réanimation au début de leur prise en charge^{26 27}. De plus, de nos jours, les patients atteints de cancer représentent environ 20% des admissions en réanimation^{28 29}, et jusqu'à 100% des admissions dans les services de réanimation rattachés aux centres de lutte contre le cancer (CCLC). Le sepsis est l'un des principaux motifs d'admission en réanimation de ces patients^{30 31} chez qui la prévalence de sepsis est plus élevée que dans la population générale^{26 32}. En effet, l'immunodépression conférée par la néoplasie sous-jacente ou son traitement, augmente la susceptibilité aux infections graves. En comparaison aux patients de réanimation habituels, les patients immunodéprimés admis dans ces services pour sepsis ou choc septique sont à haut risque de défaillance multiviscérale, d'augmentation de durée d'hospitalisation, de morbidité et de mortalité accrue^{33 34}. Néanmoins une large étude multicentrique, publiée en 2020 a montré une nette diminution de la mortalité de ces patients à travers les années quelque soit le type de cancer³⁵.

Une analyse transversale publiée en 2019³⁶ montrait que la majorité des infections à bactéries multi-résistantes (BMR) atteignant les patients d'hématologie admis en réanimation étaient majoritairement des entérobactéries productrices de BLSE et des infections à *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux carbapénèmes. Les principaux facteurs de risque retrouvés d'infection à ces germes étaient la colonisation préalable à ces germes et une exposition aux antibiotiques dans les trois mois précédents d'infection. L'antibiothérapie probabiliste s'axait autour de trois principales associations d'antibiothérapie : β -lactamine anti-pseudomonas + aminoglycoside, carbapénème + glycopeptide et carbapénème + aminoglycoside.

Ainsi, aucune étude sur l'antibiothérapie probabiliste n'a été réalisée chez la population spécifique du patient d'onco-hématologie, par définition immunodéprimée, pris en charge en réanimation pour sepsis ou choc septique à entérobactéries productrices de BLSE.

Nous avons donc, dans cette nouvelle étude, souhaité étudier l'impact de l'antibiothérapie probabiliste par pipéracilline-tazobactam ou carbapénème sur le pronostic des patients d'onco-hématologie présentant des facteurs de risque d'infection à BLSE et admis en réanimation pour sepsis ou choc septique et dont les prélèvements révéleront une bactérie productrice de BLSE qui sera ou non considérée responsable du sepsis par le clinicien.

MATERIELS ET METHODES

Design de l'étude

Cette étude est une cohorte rétrospective monocentrique réalisée dans un service de réanimation attaché au CLCC Institut Paoli-Calmettes à Marseille. Tous les patients admis en réanimation entre janvier 2012 et décembre 2020 et ayant eu une documentation à une bactérie productrice de BLSE ont été évalués pour une éventuelle inclusion. Cette documentation pouvait provenir soit d'un liquide biologique soit d'un portage rectal réalisé de manière systématique chez tous les patients admis en réanimation. Les informations sur l'histoire de la maladie ainsi que les données cliniques et biologiques à l'admission en réanimation et pendant toute la durée de séjour étaient collectées rétrospectivement.

Critères d'inclusions

Les patients étaient inclus s'ils recevaient de la pipéracilline-tazobactam ou un carbapénème en antibiothérapie probabiliste. Les critères de non inclusion étaient l'absence de sepsis ou de choc septique, une documentation à l'entérobactérie productrice de BLSE supérieure à 7 jours après l'inclusion, la réalisation d'une antibiothérapie probabiliste par d'autres molécules que celles étudiées, l'absence de facteurs de risque d'infection à BLSE, une inclusion préalable dans cette étude, des données non exploitables, une allergie à une des molécules étudiées.

L'inclusion correspond au premier jour d'antibiothérapie en réanimation d'un patient septique présentant des facteurs de risque d'infection à bactérie productrice de BLSE. Ces antibiotiques étaient administrés aux doses recommandées pour la prise en charge des infections en réanimation à savoir pour la pipéracilline-tazobactam, 16 grammes par jours intra-veineux à la seringue électrique après une dose de charge de 4 grammes. Pour l'imipénem-cilastatine : 1 gramme toutes les 8 heures en intra-veineux sur 30 minutes. Pour le méropénem : 2 grammes toutes les 8 heures en intra-veineux à la seringue électrique.

Définitions :

La production de BLSE est définie comme une résistance à un ou plus d'une oxyimino-céphalosporines (c'est-à-dire : ceftriaxone, céfotaxime ou ceftazidime)³⁷.

Les facteurs de risque d'infection à entérobactéries productrices de BLSE utilisés sont ceux retenus par la Haute Autorité de Santé (HAS)³⁸. Les facteurs de risque recherchés étaient l'exposition à un antibiotique (amoxicilline-acide clavulanique, C2G, C3G ou autre β -lactamine à plus large spectre ou fluoroquinolone) dans les 6 mois précédents l'inclusion, la survenue du sepsis motivant l'inclusion dans le cadre d'une infection nosocomiale, un antécédent de colonisation ou d'infection à entérobactérie résistante aux C3G dans les 3 mois précédents ou une anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire (pour les sepsis urinaires uniquement). L'antécédent de voyage à l'étranger dans les 3 mois précédents, dans une zone géographique connue à risque n'était pas colligé du fait de l'impossibilité de recueillir ces données de manière rétrospective.

Une infection est considérée nosocomiale, selon les définitions les plus communément admises, lorsque les symptômes ou l'infection débutaient au moins 48 heures après l'admission à l'hôpital ou dans les 48 heures suivant la sortie du patient de l'hôpital. On a également considéré nosocomiale toute infection d'un patient en hospitalisation à domicile (HAD).

L'antibiothérapie probabiliste est définie comme l'antibiotique donné entre le début du sepsis ou du choc septique motivant la réalisation de prélèvements microbiologiques et l'obtention des résultats de ces prélèvements.

L'association pipéracilline-tazobactam est considérée inefficace sur la bactérie productrice de BLSE si la concentration minimale inhibitrice mesurée est supérieure ou égale à 4mg/L ou 8mg/L du fait de données divergentes dans la littérature à ce sujet^{39 40}. Les carbapénèmes sont considérés comme systématiquement efficaces contre la bactérie productrice de BLSE en l'absence d'autre mécanisme de résistance acquise associé. Enfin, le caractère sensible ou résistant à l'aminoglycoside s'est fait selon l'interprétation de l'antibiogramme en accord avec les recommandations de l'EUCAST.

L'antibiothérapie probabiliste initiale était donc considérée inappropriée lorsque la bactérie documentée et considérée infectante par le clinicien était résistante à l'ensemble des antibiotiques administré à l'inclusion.

Le switch vers un carbapénème, pour le groupe pipéracilline-tazobactam, et la désescalade correspondent à la modification de l'antibiothérapie probabiliste après obtention des résultats des prélèvements biologiques avec les antibiogrammes selon les définitions proposées par Weiss et al.⁴¹

L'ensemble des patients de la cohorte était considéré immunodéprimé du fait de leur pathologie néoplasique ou de leur traitement associé.

Le sepsis et le choc septique étaient définis selon les définitions de la Surviving Sepsis Campaign actualisées en octobre 2021⁴².

Concernant la définition de détresse respiratoire aigüe, en l'absence d'examen gazométrique systématiquement disponible, nous avons retenu la définition clinique correspondant à l'ensemble des signes respiratoires traduisant l'inadéquation entre les charges imposées à l'appareil respiratoire pour satisfaire au besoin ventilatoire à un instant donné et les capacités qu'a ce même appareil à faire face à cette augmentation de charge⁴³.

Concernant la définition d'insuffisance rénale aigüe, nous avons utilisé la définition récente utilisant le score KDIGO, classant chaque patient ayant une augmentation de la créatinémie de plus de 26,5µmol/L en moins de 7 jours ou une oligurie à moins de 0,5mL/kg/h pendant plus de 6 heures, en insuffisance rénale aigüe⁴⁴.

Les données démographiques comme le type de cancer, les comorbidités des patients via l'index de comorbidité de Charlson, leur gravité à l'admission via le Simplified Acute

Physiology Score (SAPS II) et le Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) étaient collectés chez les patients inclus.

Critères de jugement :

Le critère de jugement principal est la mortalité à 28 jours de l'inclusion, toute cause confondue.

Les critères de jugements secondaires sont la mortalité à 90 jours de l'inclusion toute cause confondue, la mortalité à 1 an de l'inclusion, toute cause confondue, le nombre de jours sans antibiotique à 28 jours de l'inclusion, le nombre de jour sans support (défini pas la présence d'amine vasopressives, d'une ventilation mécanique ou d'une épuration extra-rénale) à 28 jours de l'inclusion.

De plus, un critère composite d'échec thérapeutique était également analysé et défini par la mortalité à J28 ou la récurrence d'une infection à bactérie productrice de BLSE à J28²⁰.

Enfin, on a également évalué le caractère inapproprié de l'antibiothérapie probabiliste initiale contre la bactérie considérée infectante et le caractère inapproprié de l'antibiothérapie probabiliste initiale contre la bactérie appartenant à la famille des bacilles gram-négatif considérée infectante par le clinicien (sans prise en compte des autres bactéries). Nous avons choisi de colliger l'antibiothérapie inappropriée car la définition d'antibiothérapie appropriée ne fait pas consensus dans la littérature⁴⁵ et se rapporte à des données plus délicates à évaluer objectivement, notamment chez les patients chez qui aucune bactérie infectante n'a été documentée. Alors qu'au contraire, on peut aisément parler d'antibiothérapie inappropriée lorsque la bactérie considérée infectante n'est sensible à aucun des antibiotiques que reçoit le patient à l'inclusion. Une analyse descriptive a, par la suite, été réalisée concernant les patients ayant une antibiothérapie probabiliste initiale inappropriée afin de caractériser les bactéries responsables de cette inadéquation ainsi que leur site de prélèvement. Il pouvait ainsi y avoir plusieurs bactéries par patient si le clinicien considérait que ce dernier était infecté à plusieurs bactéries selon les points d'appels cliniques. Si la bactérie était retrouvée dans plusieurs prélèvements provenant du même site, celui-ci n'était comptabilisé qu'une seule fois.

L'apparition de nouvelles bactéries multi-résistantes (BMR) correspondait à la documentation, qu'elle soit ou non responsable d'un sepsis, d'une bactérie présentant des mutations acquises dont l'apparition est identifiée comme être favorisée par l'exposition préalable aux β -lactamines⁴⁶. Cette bactérie ne devait pas avoir été déjà documentée à l'inclusion ou alors ne devait pas présenter le même niveau de mutation acquise. La période de recueil de ces BMR s'étendait aux 6 mois suivant l'inclusion du fait que le microbiote reste perturbé plusieurs mois après l'exposition à une β -lactamines faisant le lit de l'antibio-résistance^{47 48}. Il s'agissait de l'apparition d'une nouvelle entérobactérie produisant une BLSE, d'une bactérie bacille gram-négatif produisant une céphalosporinase dérégulée ou une résistance à un carbapénème, d'un Staphylocoque doré résistant à la méticilline. Etaient également recueillis les documentations à Clostridium difficile, à Pseudomonas aeruginosa résistante à l'imipénème. Enfin, on identifiait également les documentations à bactéries hautement résistantes émergentes (BHRE) : bacille gram-négatif produisant une carbapénémase et les entérocoques résistants à la vancomycine.

Recueil des données : Les données recueillies dans cette étude ont été saisies rétrospectivement à partir des comptes-rendus d'hospitalisation, des examens biologiques et des données des logiciels Métavision® et HopitalManager®. Les données enregistrées comportaient des paramètres physiologiques et biométriques, des informations sur les comorbidités de chaque patient, leur pathologie néoplasique, leur score de gravité, leurs traitements et leurs évolutions. Les données ont été colligées de manière anonyme sur un tableur Excel®. Le statut vivant ou décédé à un an, lorsqu'il n'était pas disponible sur les logiciels de l'Institut, était recherché sur le fichier des décès de l'INSEE disponible sur internet (<https://arbre.app/insee>).

Analyse statistique : Les variables qualitatives sont exprimées sous forme d'effectif et de pourcentage correspondant. Les variables quantitatives sont exprimées sous forme de médiane (25^{ème} et 75^{ème} percentile). Les données sont comparées entre deux groupes de patients selon l'antibiothérapie probabiliste initiale qu'ils reçoivent en réanimation au début de leur sepsis : carbapénème ou association pipéracilline-tazobactam. La comparaison de ces deux groupes a été réalisée grâce au test de Mann-Whitney pour les variables continues et avec le test du Chi-deux (χ^2) ou Fisher exact pour les variables catégorielles. Toutes les valeurs inférieures à 0,05 sont considérées comme statistiquement significatives. On a réalisé une analyse d'un

modèle de régression logistique afin d'identifier les variables indépendantes associées à l'utilisation de l'association pipéracilline-tazobactam et en mesurant leur odd-ratio (OR) avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Les facteurs significatifs ou à la limite du seuil de significativité ($p < 0,1$) dans l'analyse univariée et ceux considérés comme des facteurs pertinents dans la littérature ont été inclus dans le modèle de régression multivariée selon la méthode descendante. On a choisi le seuil de 0,1 comme valeur de p critique pour l'entrée dans le modèle et un seuil de $p > 0,1$ était choisi pour retirer les variables du modèle. Le seuil de significativité nécessaire pour la valeur de p était alors fixé à $< 0,05$. Le test de Hosmer-Lemeshow a été utilisé afin de s'assurer de la qualité de l'ajustement du modèle. Une approche basée sur le score de propension entre les groupes a été utilisée pour comparer des groupes identiques et évaluer l'impact de l'association pipéracilline-tazobactam comparé à celui des carbapénèmes. Les patients ont été appariés selon un ratio de 1:1, dans le bras pipéracilline-tazobactam (PTZ) ou carbapénème (CAB). Le score de propension a été défini comme la probabilité qu'un patient présentant des caractéristiques de base spécifiques reçoive l'association pipéracilline-tazobactam comme antibiothérapie probabiliste initiale. En conséquence, les patients dont la valeur du score de propension est identique mais qui appartiennent à deux groupes de traitement différents peuvent être considérés comme comparables. L'appariement sur le score de propension a été démontré comme l'une des méthodes les plus efficaces pour l'évaluation de l'effet du traitement. Nous avons calculé le score de propension en utilisant une régression logistique basée sur les caractéristiques initiales en incluant les facteurs indépendants associés à l'utilisation de pipéracilline-tazobactam : sexe, âge, index de comorbidité de Charlson, score SOFA, néoplasie hématologique, aplasie, colonisation à BLSE dans les 3 mois précédents l'inclusion, antibiothérapie par amoxicilline-acide clavulanique avant l'inclusion, absence d'antibiothérapie avant l'inclusion, délais entre l'admission à l'hôpital et l'admission en réanimation et l'état de choc septique. Des différences standardisées médianes ont été utilisées pour comparer l'équilibre des co-variables de base entre les deux groupes. Un algorithme d'appariement 1:1 sans remplacement et selon la méthode du plus proche voisin a été utilisé dans une fourchette donnée de 0,20 écart-type du logit du score de propension estimé. Les analyses finales sur l'ensemble des données appariées ont été effectuées en utilisant une régression logistique conditionnelle sur les observations appariées. La survie cumulée a été représentée en utilisant des courbes de Kaplan Meier et les

différences entre les groupes ont été analysées avec le test du Log-Rank pour la cohorte non appariée et le test du Log-Rank stratifié pour la cohorte appariée. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel statistique R, version 3.4.3 (disponible en ligne à l'adresse : <https://www.rproject.org/>).

Ethique : En accord avec la loi Française, et confirmé par le comité éthique de la Société de Réanimation de Langue Française (numéro d'enregistrement CE SRLF 18-25), le consentement pour l'analyse des données démographiques, physiologiques et pronostiques n'a pas été nécessaire du fait du caractère rétrospectif de l'étude qui ne modifie pas la stratégie diagnostique et thérapeutique de la prise en charge du patient. Néanmoins, les patients ont été informés que l'analyse anonyme de leurs données pouvait être réalisée et qu'ils pouvaient la refuser s'ils le souhaitaient. Ce projet de recherche a été approuvé par le Comité d'Ethique et le Département de la Recherche Clinique et de l'Innovation de l'Institut Paoli Calmettes (Marseille) qui est accréditée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

RESULTATS

Description de la population étudiée :

Parmi les 4 334 admissions en réanimation à l'Institut Paoli-Calmettes entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2020, 451 (10,4%) ont présenté une documentation à bactérie productrice de BLSE pendant leur séjour en réanimation.

Parmi ces 451 patients, 273 (60,5%) présentaient l'ensemble des critères d'inclusion et aucun critère d'exclusion. En effet, 273 patients présentaient à l'inclusion des facteurs de risque d'infection à BLSE, un sepsis ou choc septique, une documentation BLSE au début de ce sepsis et une antibiothérapie probabiliste initiale soit par l'association pipéracilline-tazobactam (PTZ = 51,3%) soit par carbapénème (CAB = 48,7%).

Parmi tous les patients ayant eu une documentation à BLSE au cours de leur séjour en réanimation les exclus l'étaient pour 50 d'entre eux du fait de l'absence d'histoire septique dans l'anamnèse, 48 avaient une documentation tardive, plus de 7 jours après le début de l'histoire septique, 32 ne recevaient aucune des deux molécules

étudiées, 16 n'avaient pas de facteur de risque d'infection à BLSE et 16 autres avaient déjà une documentation connue à BLSE dès leur admission (figure n°1).

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion sont résumées dans le tableau n°1.

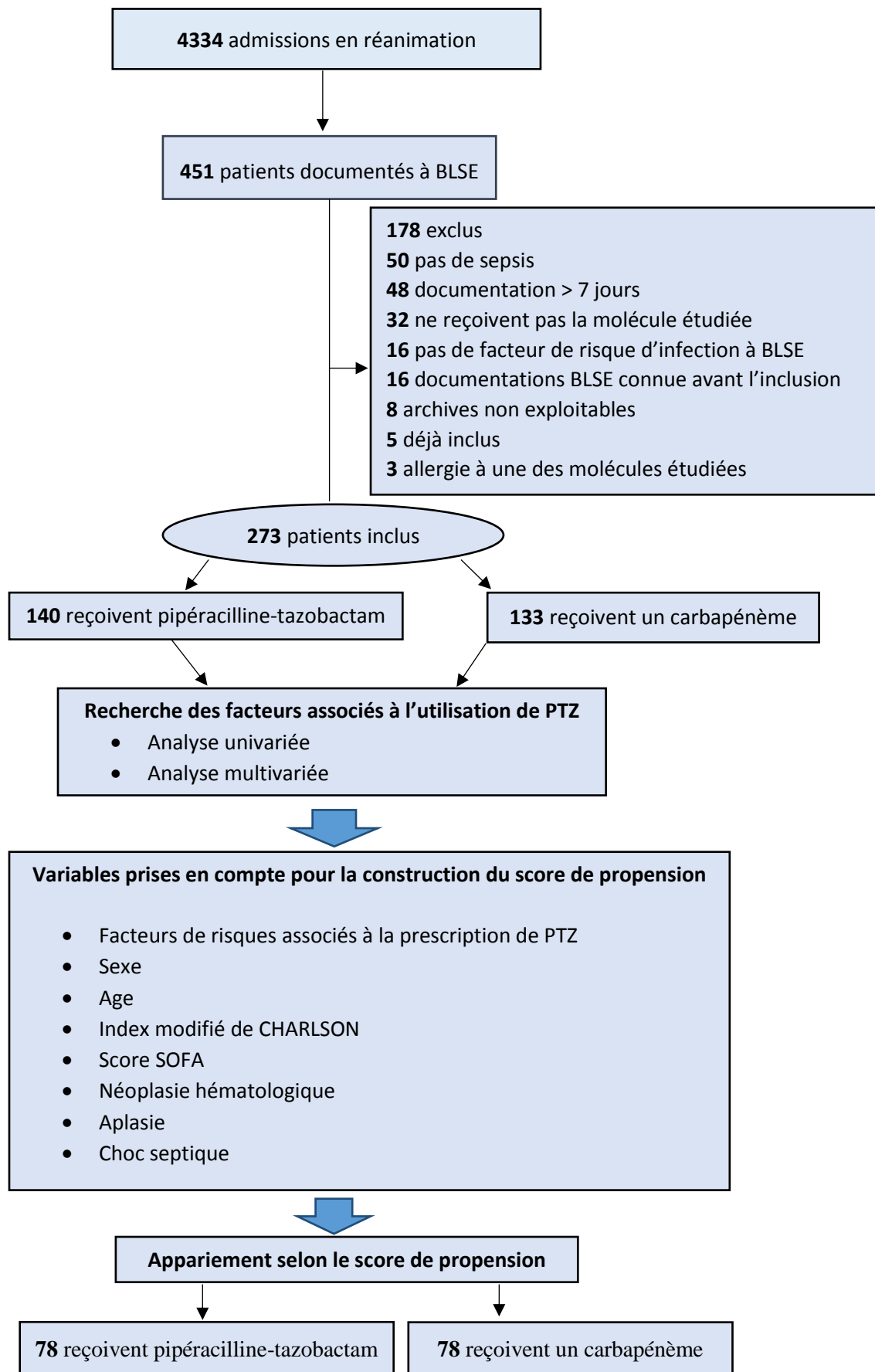


Figure 1 : diagramme de flux de l'étude. BLSE : β -lactamase à Spectre Étendu. PTZ : Pipéracilline-Tazobactam. SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

La population étudiée était constituée de 83 femmes (30,4%). L'âge médian était de 64 [55-70] ans. La néoplasie des patients était pour 153 (56%) d'entre eux une hémopathie dont 79 (51,6%) une leucémie et 60 (39,2%) un lymphome (les autres hémopathies étaient le myélome multiple et la myélofibrose) alors que les 120 autres patients inclus étaient atteints de cancer solide (principalement gynécologique, digestif ou urologique). A l'inclusion, 96 (35,2%) patients étaient en aplasie, 71 (26,1%) avaient bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, 61 (22,3%) patients étaient en contexte post-opératoire. Le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) médian était de 7 [5 – 10] à l'inclusion et de 5 [2 – 8] au troisième jour.

La plupart des patients présentaient au moins 2 facteurs de risque d'infection à BLSE, les plus fréquents étaient la survenue du sepsis dans le cadre d'une infection nosocomiale chez 241 patients (88,9%), l'exposition à un antibiotique dit à risque dans les 3 mois précédant l'inclusion chez 177 (65,3%) des patients et un antécédent de documentation à BLSE datant de moins de 3 mois chez 65 (24,1%) des patients. On ne retrouvait une anomalie de l'arbre urinaire dans le cadre d'une infection urinaire compliquée que chez 5 (1,8%) patients.

Concernant l'épisode septique motivant l'inclusion, 182 (66,7%) patients avaient déjà une antibiothérapie préalable, majoritairement l'association pipéracilline-tazobactam (64,8%) ou un carbapénème (15,4%). La défaillance qui justifiait l'admission en réanimation était hémodynamique pour 171 (62,6%) patients, respiratoire pour 110 (40,3%) patients et/ou rénale pour 124 (45,4%) patients. Il n'y avait pas de défaillance à l'admission pour 39 (14,3%) patients. Le point d'appel infectieux était le plus souvent respiratoire (35,9%) mais pouvait être également une infection de site opératoire (11,4%), une infection de dispositif intra-vasculaire (voie veineuse centrale, picc-line, port à cath) (8,8%), une péritonite (8,8%) une inflammation scannographique du tube digestif (appelé rectite, colite ou iléite) (8,1%), une angiocholite (6,6%), une pyélonéphrite (5,9%) ou bien une infection des tissus mous (2,6%). Le sepsis et la fièvre restaient inexplicables à l'inclusion chez 48 (17,6%) patients à l'inclusion.

Après obtention des prélèvements microbiologiques (figure n°2), 215 (78,8%) patients ont un sepsis ou choc septique où on a retrouvé une bactérie considérée infectante par le clinicien. Parmi eux, 163 (59,7%) sont considérés infectés par une bactérie productrice de BLSE et 131 (48%) sont considérés infectés par une bactérie non BLSE

que nous avons réparti en 3 catégories qui seront décrites dans le tableau n°4 (entérobactérie non BLSE, bacille gram-négatif non fermentant et bacille gram positif).

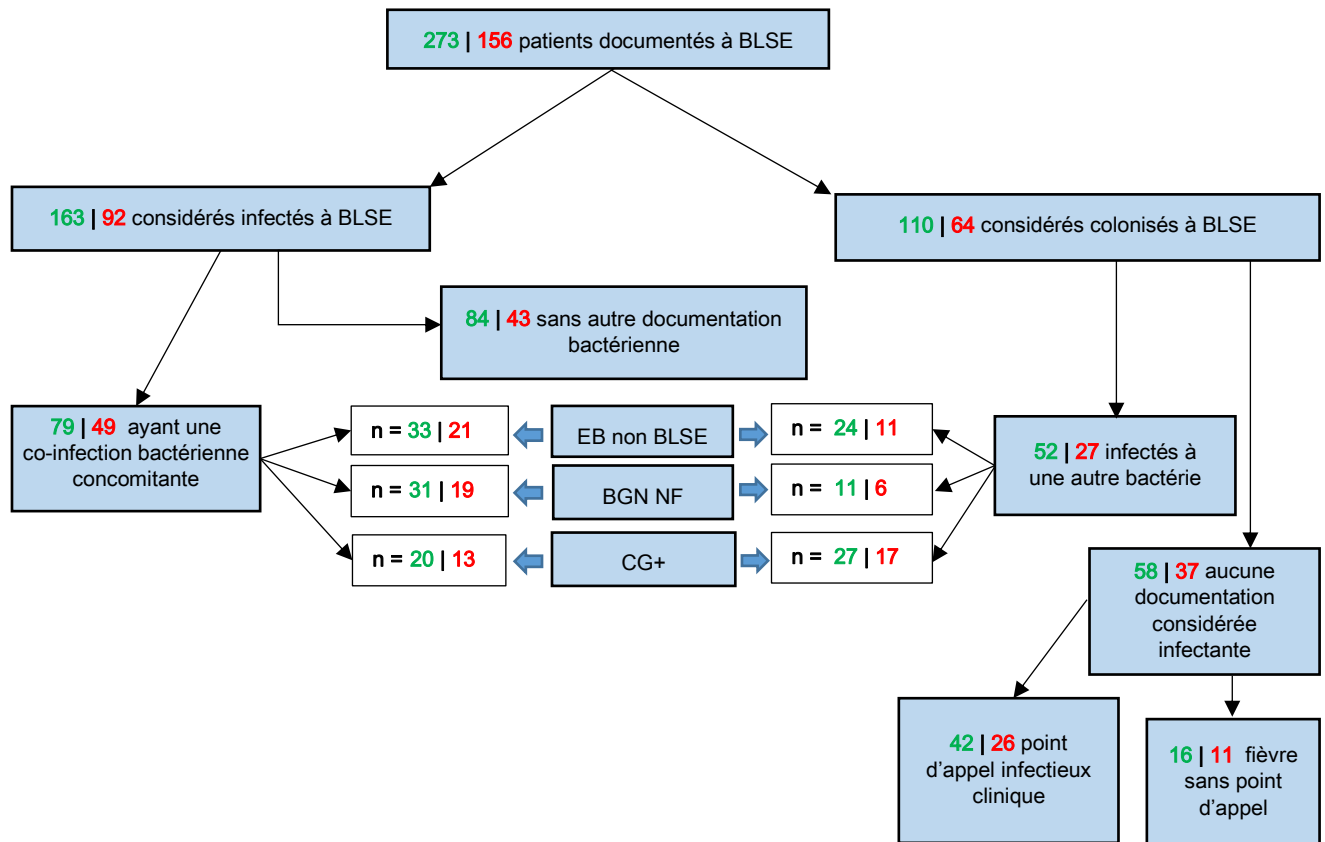


Figure 2 : Diagramme représentant les différentes documentations bactériennes infectantes des patients BLSE : β -lactamase à Spectre Étendu. EB non BLSE : Entérobactérie ne produisant pas de BLSE. BGN NF : Bacille Gram-Négatif Non Fermentant. CG+ : bactérie Cocci Gram-Positif. Données en vert : cohorte non appariée. Données en rouge : cohorte appariée. *Nota Bene* : chez les infectés à BLSE, 5 patients sont co-infectés par 2 bactéries non BLSE dans la cohorte non appariée et 4 patients dans la cohorte appariée. Chez les non infectés à BLSE, 10 patients sont co-infectés par 2 bactéries non BLSE dans la cohorte non appariée et 7 dans la cohorte appariée.

Parmi les patients infectés à bactérie productrice de BLSE, 78 (47,8%) présentaient une co-infection bactérienne : 33 patients étaient co-infectés par une entérobactérie non BLSE, 31 patients l'étaient pas un bacille non fermentant et 20 par un cocci gram-positif (6 patients étaient donc infectés par 3 bactéries différentes).

Parmi les patients non considérés infectés à BLSE, 52 (47,3%) étaient infectés par une bactérie non BLSE : 24 patients à une entérobactérie non BLSE, 11 patients à un bacille non fermentant et 27 patients à un cocci gram-positif (10 patients étaient donc infectés par 2 bactéries différentes).

De plus, le sepsis restait uniquement cliniquement documenté chez 42 (15,4%) patients et la fièvre restait inexpiquée (cliniquement et microbiologiquement) chez 16 (5,9%) patients.

Dans le groupe PTZ, un switch était effectué vers un carbapénème chez 68 (48,6%) des patients dans un délai moyen de 3 [2-4] jours.

Analyse univariée sur la cohorte globale :

En analyse univariée, détaillée dans le tableau n°1, les facteurs associés à la prescription de l'association pipéracilline-tazobactam sont : l'absence d'antibiothérapie préalable à l'inclusion ($p < 0,001$), une antibiothérapie par l'association amoxicilline-acide clavulanique avant l'admission en réanimation (0,029), la présence d'un cancer solide ($< 0,001$) et le fait que le patient soit en contexte post-opératoire.

Au contraire, les facteurs associés à la prescription de carbapénème sont : un antécédent de documentation à bactérie productrice de BLSE dans les moins de 3 mois ($p < 0,001$), une antibiothérapie par carbapénème avant l'inclusion ($p < 0,001$), la présence d'une hémopathie maligne ($p < 0,001$), d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques ($p < 0,001$), d'une aplasie ($< 0,001$), une augmentation du délai entre l'hospitalisation et l'admission en réanimation ($p < 0,001$), la présence d'un choc septique ($p < 0,001$), une augmentation du score de SOFA à l'admission, le fait que l'antibiothérapie probabiliste initiale comprenne un anti-cocci gram positif ($p < 0,001$) que ce soit la vancomycine ou le linézolide.

On ne retrouve pas de différence de mortalité significative entre les deux stratégies antibiotiques initiales que ce soit à 28 jours, 90 jours ou 1 an. Cependant, il y a significativement plus de jours sans antibiotique et sans support dans le groupe pipéracilline-tazobactam que dans le groupe carbapénème alors que l'antibiothérapie est plus souvent inappropriée dans le groupe pipéracilline-tazobactam que dans le groupe carbapénème.

Ainsi, il apparaît que les deux groupes d'étude de la cohorte globale ne soient pas comparables rendant caduque l'analyse des critères de jugement. Ceci est probablement dû au fait que le groupe carbapénème soit plus grave que le groupe pipéracilline-tazobactam, expliquant de fait un excès de mortalité (même s'il n'est pas significatif) dans le groupe carbapénème.

Il semble donc judicieux d'apparier les deux groupes sur les facteurs indépendamment associés à la prescription de pipéracilline-tazobactam.

Tableau n°1 : analyse univariée de la cohorte non appariée				
	Cohorte Globale (n=273)	Pipéracilline-tazobactam (n=140)	Carbapénème (n=133)	p
âge (année)	64 [55 – 70]	65 [57,75 – 72,25]	64 [53 – 69]	0,05
sexe (masculin)	190 (69,6)	102 (72,9)	88 (66,2)	0,285
facteurs de risque d'infection à BLSE :				
exposition à un antibiotique < 3 mois	177 (65,3)	85 (61,2)	92 (69,7)	0,177
infection nosocomiale	241 (88,9)	123 (88,5)	118 (89,4)	0,965
antécédents de documentation à BLSE	65 (24,1)	11 (8,0)	54 (40,9)	<0,001
antibiothérapie préalable à l'inclusion :				
aucune	91 (33,5)	64 (45,7)	27 (20,5)	<0,001
amoxicilline-acide clavulanique	13 (4,8)	11 (7,9)	2 (1,5)	0,029
pipéracilline-tazobactam	118 (43,2)	54 (38,6)	64 (48,1)	0,142
carbapénème	28 (10,4)	0 (0,0)	28 (21,7)	<0,001
céphalosporine de 3 ^{ème} génération	10 (3,7)	8 (5,7)	2 (1,5)	0,126
type de cancer :				
hémopathie	153 (56)	62 (44,3)	91 (68,4)	<0,001
leucémie	79 (28,9)	29 (20,7)	50 (37,6)	0,003
lymphome	60 (22)	26 (18,6)	34 (25,6)	0,212
cancer solide	120 (44)	78 (55,7)	42 (31,6)	<0,001
greffe de cellules souches hématopoïétique	71 (26,1)	22 (15,7)	49 (37,1)	<0,001
délai hospitalisation-admission réanimation	4 [0 - 12]	1,5 [0 – 8]	8 [1 – 17]	<0,001
motif d'admission :				
choc septique	171 (62,6)	73 (52,1)	98 (73,7)	<0,001
détresse respiratoire aigue	110 (40,3)	50 (35,7)	60 (45,1)	0,145
insuffisance rénale aigue	124 (45,4)	68 (48,6)	56 (42,1)	0,341
choc cardiogénique	23 (8,5)	11 (7,9)	12 (9,1)	0,897
coma	8 (2,9)	1 (0,7)	7 (5,3)	0,062
CIVD	15 (5,5)	8 (5,7)	7 (5,3)	1,000
syndrome de lyse tumorale	15 (5,5)	10 (7,1)	5 (3,8)	0,337
aplasie	96 (35,2)	33 (23,6)	63 (47,4)	<0,001
contexte post-opératoire	61 (22,3)	40 (28,6)	21 (15,8)	0,017
point d'appel infectieux :				
pneumopathie	98 (35,9)	43 (30,7)	55 (41,4)	0,723
infection de cathéter intra-vasculaire	24 (8,8)	11 (7,9)	13 (9,8)	0,730
infection de site opératoire	31 (11,4)	22 (15,8)	9 (6,8)	0,031
péritonite	24 (8,8)	16 (11,4)	8(6,0)	0,172
angiocholite	18 (6,6)	11 (7,9)	7 (5,3)	0,536
rectite/colite/iléite	22 (8,1)	11 (8,6)	10 (7,5)	0,923
pyélonéphrite	16 (5,9)	7 (5,0)	9 (6,8)	0,716
dermohypodermite	7 (2,6)	3 (2,1)	4 (3,0)	0,945
absence de point d'appel	48 (17,6)	23 (16,4)	25 (18,8)	0,723
supports :				
amines vasopressives	188 (68,9)	81 (57,9)	107 (80,5)	<0,001
ventilation mécanique	112 (41)	53 (37,9)	59 (44,4)	0,333
épuration extrarénale	55 (20,1)	31 (22,1)	24 (18,0)	0,488
SAPS II	47 [38 – 56]	46 [37 – 55]	47 [38 – 57]	0,232
index de comorbidité de Charlson	5 [4 – 7]	6 [4 – 7]	4 [3 – 6]	<0,001
score SOFA à l'inclusion	7 [5 – 10]	7 [4 – 9]	8 [6 – 11]	<0,001
score SOFA à 3 ^{ème} jour de l'inclusion	5 [2 – 8]	4 [1 – 7]	6 [3 – 8]	0,005
documentation du sepsis :				
sepsis microbiologiquement documenté	215 (78,8)	97 (69,3)	118 (88,7)	
sepsis cliniquement documenté	42 (15,4)	33 (23,6)	9 (6,8)	
sepsis non documenté	16 (5,9)	10 (7,1)	6 (4,5)	
la BLSE est considérée infectante	163 (59,7)	69 (49,3)	94 (70,7)	0,001
sensibilité de la β-lactamase à la BLSE (CMI ≤ 8)	178 (65,2)	45 (32,1)	133 (100)	<0,001
switch vers un carbapénème	68 (48,6)	68 (48,6)	0	<0,001
délais du switch	3 [2 – 4]	3 [2 -4]	NA	NA
utilisation d'aminoside :				
146 (53,5)	70 (50)	76 (57,1)	0,289	
dont amikacine:	130/146 (89)	61/70 (43,6)	69/76 (51,9)	0,210
sensibilité de l'aminoside à la BLSE	127/146 (87)	63/70 (90)	64/76 (84,2)	0,428
utilisation d'Anti-Cocci gram positif				
60 (22)	13 (9,3)	47 (35,3)	<0,001	
autre documentation bactérienne				
131 (48)	65 (46,4)	66 (49,6)	0,684	
Eradication mécanique de la source infectieuse (si accessible)				
77/98 (78,6)	39/55 (70,9)	38/43 (88,4)	1,000	
désescalade post-documentation				
47 (17,2)	20 (14,3)	27 (20,3)	0,248	
durée de l'antibiothérapie				
13 [8 – 21]	13 [7,75 – 20]	13 [8 – 21]	0,985	
durée d'hospitalisation en réanimation				
8 [3 – 15]	8 [3 – 15]	7 [4 – 15]	0,867	
durée de séjour à l'hôpital				
28 [14 – 46]	24 [12 – 42]	33 [19 - 52]	<0,001	
antibiothérapie probabiliste inappropriée contre BGN à J0				
37 (13,6)	29 (20,7)	8 (6,0)	0,001	
antibiothérapie probabiliste inappropriée contre la bactérie infectante				
60 (22)	38 (27,1)	22 (16,5)	0,049	
échec thérapeutique				
122 (44,7)	56 (40)	66 (49,6)	0,140	
nombre de jours sans antibiotique à J28				
7 [0 – 14]	9 [0,75 – 16]	6 [0 – 11]	0,018	
nombre de jours sans support à J28				
25 [6 – 27]	25 [9,75 – 28]	24 [3 – 26]	0,028	
mortalité à J28				
77 (28,2)	33 (23,6)	44 (33,1)	0,107	
mortalité à J90				
123 (45,2)	57 (41)	66 (49,6)	0,192	
mortalité à 1 an				
165 (61,8)	79 (59)	86 (64,7)	0,405	

Les données sont présentées telles quelles : n (%), médiane [25^{ème} ; 75^{ème} percentile].

BLSE : β-lactamase à Spectre Étendu. SOFA : Sequential Organ Failure Assessment. CIVD : Coagulation Intra Vasculaire Disséminée. SAPS : Simplified Acute Physiology Score.

Les courbes de Kaplan Meier de la cohorte non appariée sont disponibles en annexe de ce document (annexe 5 à 7).

Analyse multivariée :

En analyse multivariée (tableau n°2), ajustée sur les variables $p < 0,1$ et des variables considérées pertinentes dans la littérature telles comme l'âge, le sexe, les facteurs associés de manière indépendants à la prescription de l'association pipéracilline-tazobactam en probabiliste étaient : le fait de recevoir une antibiothérapie par amoxicilline/acide clavulanique avant l'inclusion ($p = 0,000$) et le fait de ne recevoir aucune antibiothérapie avant l'inclusion ($p = 0,000$).

Au contraire, les facteurs associés de manière indépendants à la prescription de carbapénème étaient un antécédent de colonisation ou d'infection à BLSE dans les moins de 3 mois ($p = 0,000$), une augmentation du score SOFA ($p = 0,004$), une augmentation du délai entre l'hospitalisation et l'admission en réanimation ($p = 0,016$) et le fait que l'antibiothérapie probabiliste comprenne un anti-cocci gram-positif.

Tableau n° 2 : Analyse multivariée de la cohorte non appariée			
	Odd-ratio	IC 95%	p
antécédent de colonisation / infection à BLSE < 3 mois	0,147	0,066 à 0,329	0,000
sous amoxicilline-acide clavulanique avant l'inclusion	4,802	0,963 à 23,929	0,056
ne reçoit aucun antibiotique avant l'inclusion	3,496	1,778 à 6,872	0,000
Sequential Organ Failure Assessment à l'inclusion	0,889	0,820 à 0,963	0,004
délais entre l'hospitalisation et l'entrée en réanimation	0,962	0,933 à 0,993	0,016
reçoit un anti-cocci gram-positif à l'inclusion	0,372	0,171 à 0,811	0,013

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%, BLSE : β -lactamase à Spectre Étendu

Score de propension :

La cohorte d'appariement nécessaire à la réalisation du score de propension concerne les 273 patients de la cohorte globale. Le score de propension a été réalisé en prenant en compte dix variables, à savoir les six variables de l'analyse multivariée ainsi que le sexe, l'âge, le fait que la néoplasie soit une hémopathie et la présence d'une aplasie. A partir de cette cohorte et selon la méthode d'appariement 1:1 du plus proche voisin, 2 groupes de 78 patients ont été formés en fonction de l'antibiothérapie probabiliste reçue (association pipéracilline-tazobactam [groupe PTZ] ou carbapénème [groupe CAB]) dont les caractéristiques sont présentées dans le tableau n°3.

La qualité de l'appariement s'évalue grâce à la déviation médiane standardisée des variables utilisées dans le score de propension qui sont toutes inférieures à 0,2 après appariement alors que ce n'est pas le cas avant (tableau n°3).

Analyse de la cohorte appariée :

La cohorte appariée (tableau n°3), montre des groupes comparables en terme de facteur de risque d'infection à bactérie productrice de BLSE, d'antibiothérapie reçue préalablement à l'inclusion, de type de néoplasie, de gravité (score SOFA, score SAPS II), de point d'appel infectieux.

Malgré l'appariement quelques différences significatives persistent entre les deux groupes : il y a 15 (20%) patients sous carbapénème en service avant l'admission en réanimation alors que de manière plutôt logique aucun patient n'est sous carbapénème avant l'admission en réanimation dans le groupe pipéracilline-tazobactam ($p = 0,049$). Il y a légèrement plus d'insuffisance rénale aiguë dans le groupe PTZ (41 soit 52,6%) que dans le groupe CAB (29 soit 37,2%, $p = 0,044$) et donc plus d'épuration extra-rénale dans le groupe PTZ (20 soit 25,6%) que dans le groupe CAB (9 soit 11,5%, $p = 0,023$) alors qu'il y a plus de patients sous amines vasopressives dans le groupe CAB (61 soit 78,2%) que dans le groupe PTZ (496 soit 62,8%, $p = 0,020$). Enfin, la bactérie productrice de BLSE reste, même après appariement, plus souvent considérée infectante dans le groupe CAB (56 soit 71,8%) que dans le groupe PTZ (36 soit 46,2%, $p = 0,013$).

Tableau n°3 : Cohorte appariée avec un score de Propension					
	Pipéracilline-tazobactam (n=78)	Carbapénème (n=78)	p	SMD avant appariement	SMD après appariement
age (année)	62 [53–68,75]	64,5 [54,25–70]	0,678	0,242	0,137
sexe (masculin)	50 (64,1)	55 (70,5)	0,413	0,146	0,069
facteurs de risque d'infection à BLSE :					
exposition à un antibiotique < 3 mois	43 (55,8)	50 (64,1)	0,332	0,83	0,169
infection nosocomiale	67 (87)	68 (87,2)	0,796		
antécédents de documentation à BLSE	11 (14,1)	14 (17,9)	0,469		
antibiothérapie préalable à l'inclusion :					
aucune	23 (29,5)	19 (24,4)	0,435	0,557	0,116
amoxicilline-acide clavulanique	2 (2,6)	2 (2,6)	1,000	0,304	<0,001
pipéracilline-tazobactam	46 (59)	35 (44,9)	0,068		
carbapénème	0 (0)	15 (20)	0,049		
céphalosporine de 3 ^{ème} génération	6 (7,7)	2 (2,6)	0,178		
type de cancer :					
hémapathie	39 (50)	46 (59)	0,227	0,502	0,181
leucémie	19 (24,4)	18 (23,1)	0,835		
lymphome	16 (20,5)	22 (28,2)	0,277		
cancer solide	39 (50)	32 (41)	0,335		
greffe de cellules souches hématopoïétiques	17 (21,8)	21 (26,9)	0,350		
délai hospitalisation-admission réanimation	3 [0–10]	3 [0,25–10]	0,703	0,665	0,059
motif d'admission :					
choc septique	46 (59)	53 (67,9)	0,240		
détresse respiratoire aigue	29 (37,2)	37 (47,4)	0,198		
insuffisance rénale aigue	41 (52,6)	29 (37,2)	0,044		
choc cardiogénique	6 (7,8)	5 (6,4)	0,763		
coma	1 (1,3)	2 (2,6)	0,571		
CIVD	4 (5,1)	4 (5,1)	1,000		
syndrome de lyse tumorale	6 (7,7)	2 (2,6)	0,178		
aplasie	27 (34,6)	29 (37,2)	0,695	0,514	0,053
contexte post-opératoire	17 (21,8)	13 (16,7)	0,416		
point d'appel infectieux :					
pneumopathie	23 (29,5)	30 (38,5)	0,227		
infection de cathéter intra-vasculaire	6 (7,7)	8 (10,3)	0,594		
infection de site opératoire	6 (7,8)	6 (7,7)	1,000		
péritonite	8 (10,3)	5 (6,4)	0,327		
angiocholite	8 (10,3)	6 (7,7)	0,530		
rectite/colite/iléite	12 (15,4)	7 (9,0)	0,206		
pyélonéphrite	4 (5,1)	5 (6,4)	0,739		
dermohypodermite	2 (2,6)	2 (2,6)	1,000		
absence de point d'appel	12 (15,4)	12 (15,4)	1,000		
supports :					
amines vasopressives	49 (62,8)	61 (78,2)	0,020		
ventilation mécanique	33 (42,3)	29 (37,2)	0,451		
épuraction extrarénale	20 (25,6)	9 (11,5)	0,023		
SAPS II	47 [38–56,75]	46 [38–55]	0,890		
index de comorbidité de Charlson	5,5 [4–7]	5 [3–7]	0,425		
score SOFA à l'inclusion	7 [5–9,75]	7 [5–10]	0,281	0,488	0,165
score SOFA à J3	5 [3–8]	5 [2–8]	0,742		
documentation du sepsis :					
sepsis microbiologiquement documenté	51 (65,4)	68 (87,2)			
sepsis cliniquement documenté	20 (25,6)	6 (7,7)			
sepsis non documenté	7 (9)	4 (5,1)			
la BLSE est considérée infectante	36 (46,2)	56 (71,8)	0,013		
sensibilité de la BLSE à la β -lactamine (CMI \leq 8)	25 (32,1)	78 (100)	0,006		
switch vers un carbapénème	42 (53,8)		NA		
délais du switch	3 [2–3,75]		NA		
utilisation d'aminoside :					
dont amikacine:	42 (53,8)	41 (52,6)	1,000		
sensibilité de l'aminoside à la BLSE	33(78,6)	37 (90,2)	0,629		
utilisation d'Anti-Cocci gram positif	36 (85,7)	36 (87,8)	1,000		
autre documentation bactérienne	12 (15,4)	16 (20,5)	0,374	0,659	0,134
durée de l'antibiothérapie	36 (46,2)	40 (51,3)	0,209		
Eradication mécanique de la source infectieuse (si accessible)	22/30 (73,3)	25/29 (86,2)	0,056		
désescalade post-documentation	9 (11,5)	14 (17,9)	0,257		
antibiothérapie probabiliste inappropriée contre BGN à J0	13 (16,7)	3 (3,8)	0,019		
antibiothérapie probabiliste inappropriée contre la bactérie infectante	20 (25,6)	14 (17,9)	0,332		
durée de l'antibiothérapie	14 [8–23,25]	12,5 [8–20]	0,282		
durée d'hospitalisation en réanimation	8 [3,25–16]	7 [4–13,75]	0,337		
durée de séjour à l'hôpital	28 [13,25–42]	29 [15,25–42]	0,664		
échec thérapeutique	31 (39,7)	34 (43,6)	0,745		
nombre de jours sans antibiotique à J28	7,5 [0,25–15]	8 [0,25–13,75]	0,698		
nombre de jours sans support à J28	24,5 [9,25–27]	25 [17–27]	0,693		
mortalité à J28	19 (24,4)	18 (23,1)	1,000		
mortalité à J90	35 (45,5)	32 (41)	0,693		
mortalité à 1 an	45 (60,8)	45 (57,7)	0,821		

Les données sont présentées telles quelles : n (%), médiane [25^{ème} ; 75^{ème} percentile]. Les SMD (Standard Mean Difference), colorées en rouge, correspondent aux données qui ont été utilisées pour construire le score de propension. Le fait que toutes ces valeurs soient inférieures à 20%, garantit la qualité de ce score de propension. BLSE : β -lactamase à spectre élargi. SAPS : Simplified Acute Physiology Score. CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée, SOFA : Sequential Organ Failure Assessment. CMI : Concentration minimale inhibitrice. BGN : Bacille Gram-Négatif

Critère de jugement principal: La mortalité à 28 jours est de 24,4% dans le groupe pipéracilline-tazobactam et de 23,1% dans le groupe carbapénème ($p = 1,000$). Il n'y a donc pas de différence significative entre les 2 stratégies d'antibiothérapie probabiliste en termes de mortalité à un mois. La courbe de survie de Kaplan-Meier à 28 jours de l'inclusion de la cohorte appariée est présentée dans les figures n°3. Si l'analyse univariée mettait en évidence une différence certes non significative (voir la courbe Kaplan Meier en annexe n°5 page 47), celle-ci disparaît quasi-complètement après appariement. Aucun perdu de vue n'est pas constaté à 28 jours de l'inclusion concernant le critère de jugement principal.

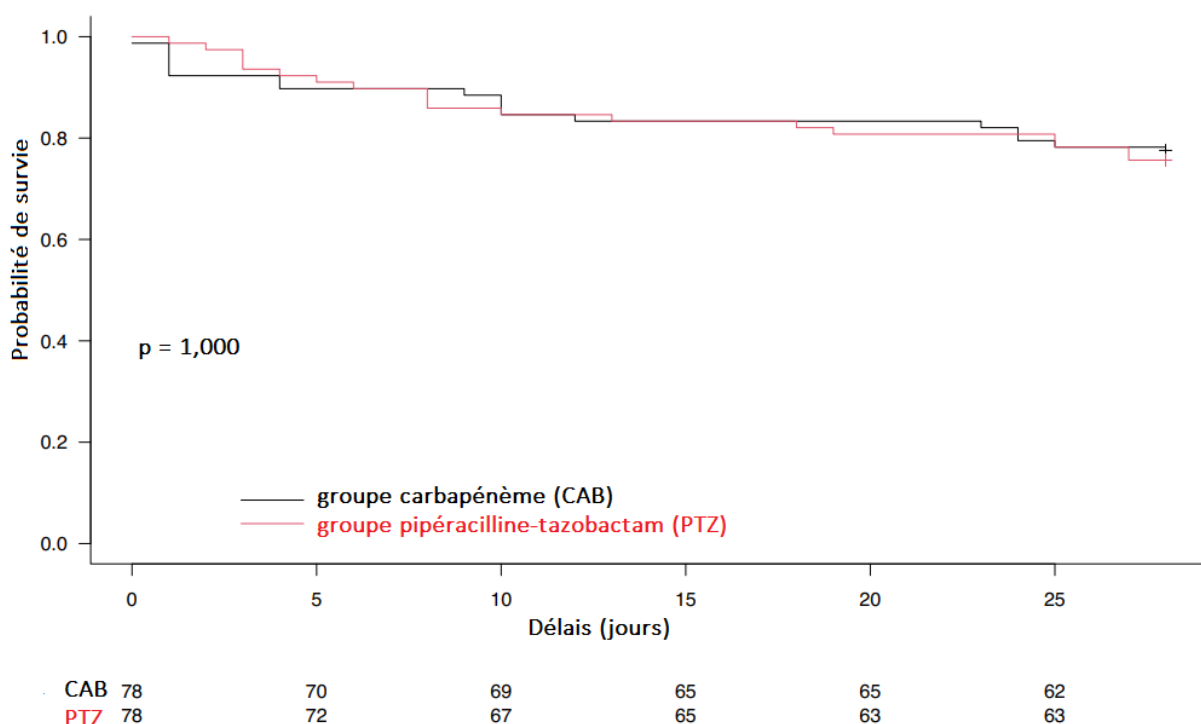


Figure 3: courbe Kaplan Meier de la survie à 28 jours de l'inclusion de la cohorte appariée

Critères de jugement secondaires : De la même manière, il n'est pas retrouvé de différence significative sur la mortalité à 90 jours (45,5% versus 41%, $p = 0,693$) et sur la mortalité à 1 an (60,8% versus 57,7%, $p = 0,821$). Le même phénomène s'observe sur les courbes Kaplan-Meier de survie à 90 jours et à un an de l'inclusion (figures n°4 et n°5). On note la présence d'un seul perdu de vue à 90 jours, il appartenait au groupe PTZ. Enfin il y a 4 perdus de vue à 1 an, appartenant tous au groupe PTZ.

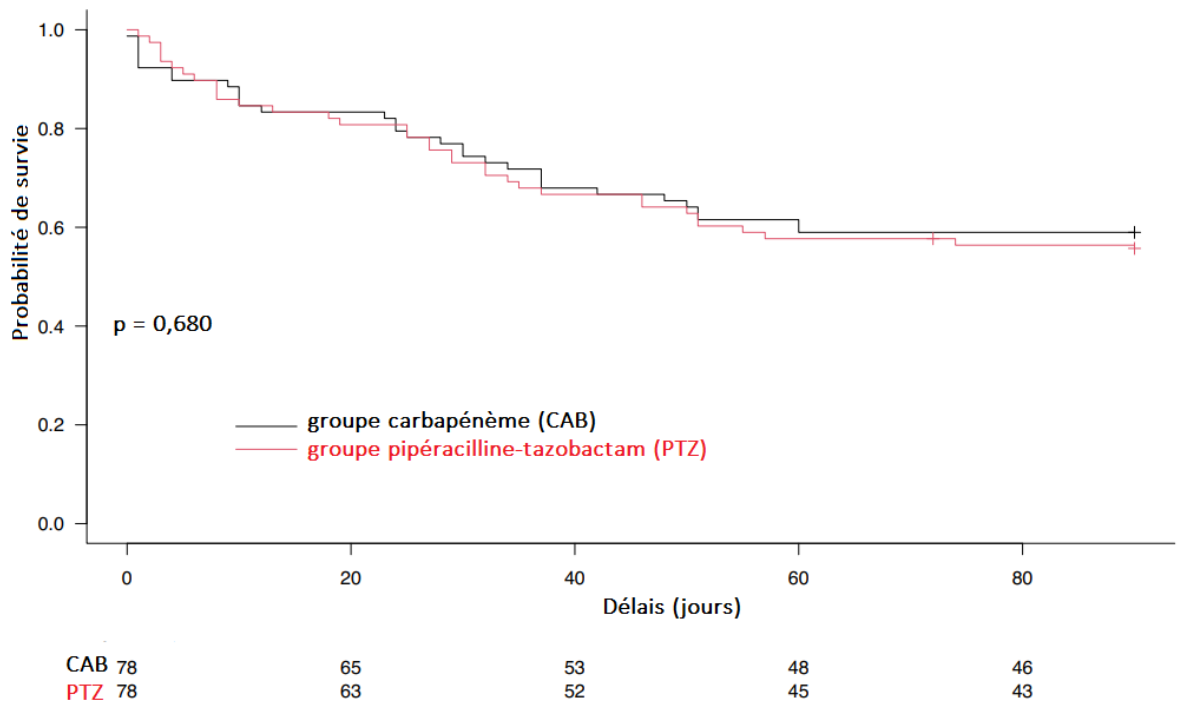


Figure 4 : courbe Kaplan Meier de la survie à 90 jours de l'inclusion de la cohorte appariée

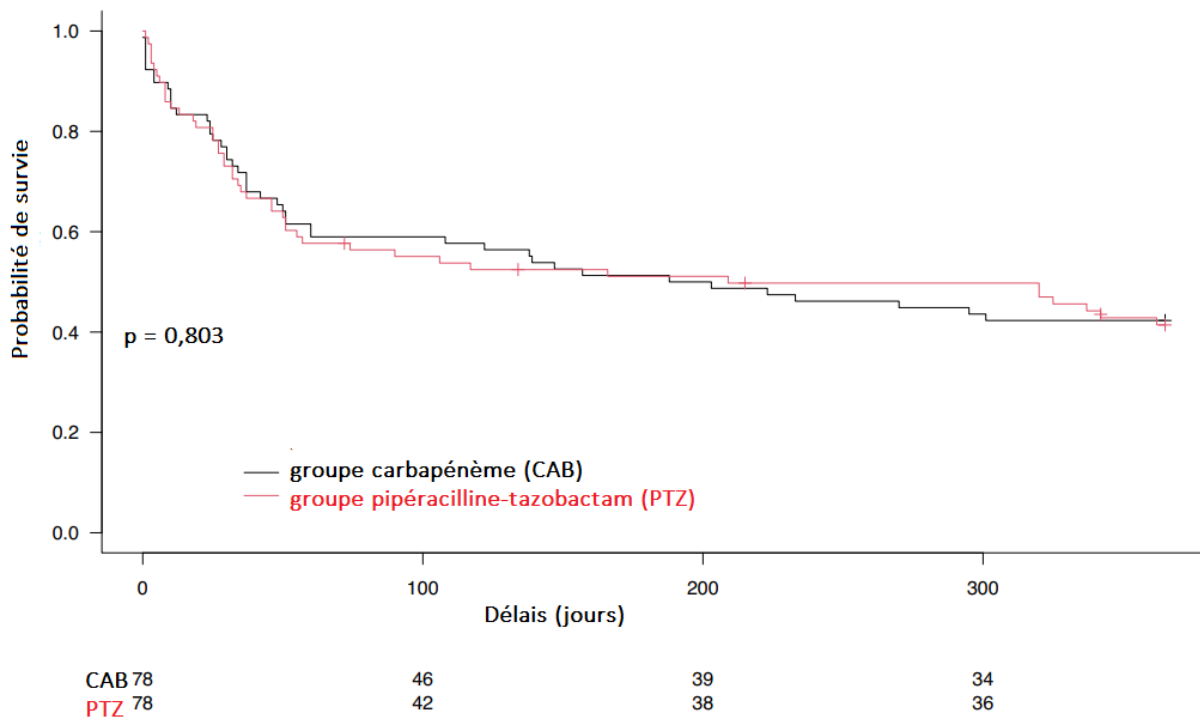


Figure 5 : courbe Kaplan Meier de la survie à 1 an de l'inclusion de la cohorte appariée

On ne retrouve pas de différence significative en termes de nombre de jour sans antibiotique à J28 (7,5 jours versus 8 jours, $p = 0,698$) et de nombre de jours sans support à J28 (24,5 jours versus 25 jours, $p = 0,693$) entre les groupe pipéracilline-tazobactam et carbapénème respectivement.

L'antibiothérapie probabiliste initiale globale (incluant une éventuelle bi ou tri-thérapie par aminoglycoside et / ou un antibiotique anti cocci-gram positif) par pipéracilline-tazobactam était inactive pour 20 (25,6%) patients sur la bactérie considérée infectante par le clinicien alors qu'elle l'était chez 14 patients (17,9%) dans le groupe carbapénème. Cette différence n'était pas significative (0,332).

D'autre part, l'antibiothérapie probabiliste initiale globale (β -lactamine +/- aminoglycoside +/- anti-cocci gram-positif) était inappropriée sur la bactérie bacille gram-négatif considérée infectante pour 13 (16,7%) patients du groupe PTZ et 3 (3,8%) patients du groupe CAB ($p = 0,019$).

Enfin, le critère composite d'échec thérapeutique était de 39,7% dans le groupe pipéracilline-tazobactam contre 43,6% dans le groupe carbapénème, différence n'atteignant pas le seuil de significativité ($p = 0,745$).

Considérations microbiologiques : Nous allons à présent nous intéresser aux caractéristiques des différentes bactéries isolées et de leur sensibilité aux antibiotiques administrés (tableau n°4).

Tableau n°4 : Données microbiologiques des cohortes non appariées et appariées							
	Total (n=273)	Avant appariement			Après appariement		
		PTZ (n=140)	CAB (n=133)	p	PTZ (n=78)	CAB (n=78)	p
Source de la documentation BLSE :							
Portage rectal	110 (40,3)	71 (50,7)	39 (29,3)	0,001	42 (53,8)	22 (28,2)	0,001
Sanguine (hémoculture, cathéter)	52 (19)	19 (13,6)	33 (24,8)	0,027	11 (14,1)	22 (28,2)	0,047
Prélèvement bronchique	61 (22,3)	27 (19,3)	34 (25,6)	0,272	15 (19,2)	17 (21,8)	0,706
Prélèvement urinaire	21 (7,7)	5 (3,6)	16 (12)	0,017	1 (1,3)	9 (11,5)	0,037
Prélèvement peropératoire	48 (17,6)	22 (15,7)	26 (19,5)	0,501	10 (12,8)	14 (17,9)	0,323
Prélèvement cutané	6 (2,2)	3 (2,1)	3 (2,3)	1,000	3 (3,8)	2 (2,6)	1,000
Type d'entérobactérie BLSE infectante							
Escherichia coli	57 (20,9)	26 (18,6)	31 (23,3)	0,416	14 (17,9)	19 (24,4)	0,433
Proteus mirabilis	4 (1,5)	1 (0,7)	3 (2,3)	0,579	1 (1,3)	0 (0)	1,000
Klebsiella pneumoniae	69 (25,3)	27 (19,3)	42 (31,6)	0,028	11 (14,1)	24 (30,8)	0,021
Klebsiella oxytoca	2 (0,7)	0 (0)	2 (1,5)	0,455	0	0	NA
Enterobacter cloacae	27 (9,9)	13 (9,3)	14 (10,5)	0,888	10 (12,8)	8 (10,3)	0,802
Enterobacter cloacae complex	2 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,8)	1,000	0	1 (1,3)	1,000
Enterobacter aerogenes	4 (1,5)	2 (1,4)	2 (1,5)	1,000	1 (1,3)	2 (2,6)	1,000
Citrobacter freundii	4 (1,5)	0 (0)	4 (3)	0,118	0	2 (2,6)	0,477
Morganella morganii	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,8)	0,979	0	1 (1,3)	1,000
la bactérie infectante est BLSE	163 (59,7)	69 (49,3)	94 (70,7)	0,001	36 (46,2)	56 (71,8)	0,013
la bactérie infectante est non BLSE	52 (19,1)	28 (20)	24 (18)	0,797	15 (19,2)	12 (15,4)	0,681
aucune bactérie infectante n'est documentée	58 (21,2)	43 (30,7)	15 (11,3)	<0,001	27 (34,6)	10 (12,8)	0,001
Eradication inoculum ¹	77/98 (78,6)	39/55 (70,9)	38/43 (88,4)	1,000	22/30 (73,3)	25/29 (86,2)	0,056
Utilisation d'aminoside :	146 (53,5)	70 (50)	76 (57,1)	0,289	42 (53,8)	41 (52,6)	1,000
utilisation d'Anti-Cocci gram positif	60 (22)	13 (9,3)	47 (35,3)	<0,001	12 (15,4)	16 (20,5)	0,374
switch vers un carbapénème	68 (48,6)	68 (48,6)	0	<0,001	42 (53,8)		NA
délais du switch	3 [2 - 4]	3 [2 - 4]	NA	NA	3 [2-3,75]		NA
Sensibilité des bactéries aux antibiotiques							
BLSE β-lactamine-S*	167 (61,2)	34 (24,3)	133 (100)	<0,001	20 (25,6)	78 (100)	<0,001
BLSE β-lactamine-S**	178 (65,2)	45 (32,1)	133 (100)	<0,001	25 (32,1)	78 (100)	<0,001
BLSE aminoside-S	127/146 (87)	63/70 (90)	64/76 (84,2)	0,428	36/42 (85,7)	36/41 (87,8)	1,000
BLSE amikacine-S	118/130 (90,8)	57/61 (93,4)	61/69 (88,4)	0,492	30/33 (90,9)	35/37 (94,6)	1,000
BLSE β-lactamine-S et/ou aminoside-S* ³	216 (79,1)	83 (59,3)	133 (100)	<0,001	48 (61,5)	78 (100)	0,005
BLSE β-lactamine-S et/ou aminoside-S** ³	220 (80,6)	87 (62,1)	133 (100)	<0,001	49 (62,8)	78 (100)	0,006
patients infectés par une bactérie non BLSE	131 (48)	65 (46,4)	66 (49,6)	0,684	36 (46,2)	40 (51,3)	0,506
entérobactérie	57 (20,9)	32 (22,9)	25 (18,8)	0,499	12 (15,4)	20 (25,6)	0,136
BGN non fermentant	42 (15,4)	15 (10,7)	27 (20,3)	0,043	11 (14,1)	14 (17,9)	0,514
bactérie cocci gram-positif	47 (17,2)	24 (17,1)	23 (17,3)	1,000	19 (24,4)	11 (14,1)	0,109
ATBPGI ² inappropriée sur BGN infectant	37 (13,6)	29 (20,7)	8 (6,0)	0,001	13 (16,7)	3 (3,8)	0,019
ATBPGI ² inappropriée sur BAC infectante	60 (22)	38 (27,1)	22 (16,5)	0,049	20 (25,6)	14 (17,9)	0,332
désescalade post-documentation	47 (17,2)	20 (14,3)	27 (20,3)	0,248	9 (11,5)	14 (17,9)	0,257
durée de l'antibiothérapie	13 [8-21]	13 [7,75-20]	13 [8-21]	0,985	14 [8-23,25]	12,5 [8-20]	0,282
apparition de nouvelle BMR :	74 (27,2)	28 (20)	46 (34,8)	0,009	20 (25,6)	29 (37,2)	0,168
nouvelle BLSE	9 (12,2)	6 (21,4)	3 (6,5)	0,125	4 (20)	2 (6,9)	0,351
céphalosporinase hyperproduite	9 (12,2)	0	9 (19,6)	0,033	0 (0)	7 (24,1)	0,050
Clostridium difficile	9 (12,2)	2 (7,1)	7 (15,2)	0,151	2 (10)	4 (13,8)	1,000
résistance à un carbapénème***	23 (31,1)	6 (21,4)	17 (40)	0,021	4 (20)	11 (37,9)	0,306
Pseudomonas aeruginosa imipénème-R	31 (41,9)	13 (46,4)	18 (39,1)	0,708	10 (50)	13 (44)	0,948
Staphylocoque doré méticilline-R	1 (1,4)	1 (3,6)	0 (0)	0,801	1 (5)	0 (0)	0,850
Entérocoques vancomycine-R	2 (2,2)	1 (3,6)	1 (2,2)	1,000	1 (3,8)	1 (3,4)	1,000
carbapénémase	10 (10,9)	4 (14,3)	6 (13)	1,000	2 (10)	2 (6,9)	1,000

Les données sont présentées telles quelles : n (%), médiane [25^{ème} ; 75^{ème} percentile]. BLSE : β-lactamase à Spectre Étendu.

² : éradication inoculum : lorsque l'infection était accessible à une éradication physique de l'inoculum, celle-ci a été réalisée (drainage, lavage, ablation de cathéter ou autre matériel étranger infecté)

³ : lorsque le patient ne reçoit pas d'aminoglycoside, la sensibilité de la BLSE à celui-ci n'est pas prise en compte

PTZ : Pipéracilline-tazobactam. CAB : carbapénème. CMI Concentration minimale inhibitrice. BGN : Bacille Gram-Négatif

ATBPGI² : Antibiothérapie probabiliste initiale à l'inclusion

BAC : Bactérie considérée infectante quelle qu'elle soit : Bacille Gram-Négatif ou Cocci Gram Positif

Antibiotique-S : L'antibiotique en question est sensible sur l'antibiogramme d'après les normes en vigueur selon l'EUCAST

Antibiotique-R : L'antibiotique en question est résistant sur l'antibiogramme d'après les normes en vigueur selon l'EUCAST

* CMI PTZ ≤ 4

** CMI PTZ ≤ 8

*** : hors Pseudomonas aeruginosa imipénème-R

Origine de la documentation de la BLSE : La bactérie productrice de BLSE était présente dans un liquide biologique chez 59,7% des patients dont 66,9% étaient dans le groupe carbapénème et 44,7% dans le groupe pipéracilline-tazobactam ($p = 0,001$). Les liquides biologiques revenant le plus souvent positif à une entérobactérie productrice de BLSE était bronchique (22,3%), sanguins (19%) et lors de prélèvements peropératoires (liquide péritonéal, bile principalement). On retrouvait des entérobactéries productrices de BLSE dans les prélèvements urinaires chez seulement 7,7% des patients.

Aucune documentation de la bactérie productrice de BLSE, autre que le portage rectal, n'était retrouvée chez 42 (53,8%) patients dans le groupe pipéracilline-tazobactam et chez 22 (28,2%) patients dans le groupe carbapénème ($p = 0,001$). Cette différence persiste après appariement ($p = 0,001$)

Espèces de BLSE documentées : Les types d'entérobactéries productrices de BLSE considérées infectantes par le clinicien qui étaient le plus souvent retrouvés étaient *Escherichia coli* (20,9%), *Klebsiella pneumoniae* (25,3%) et *Enterobacter cloacae* (9,9%) avec une sur-représentation de *Klebsiella pneumoniae* dans le groupe carbapénème ($p = 0,028$ pour la cohorte non appariée).

La bactérie productrice de BLSE isolée était considérée infectante par le clinicien chez 163 patients de la cohorte non appariée (69 patients dans le groupe PTZ soit 49,3% et 94 patients dans le groupe CAB soit 70,7%). Cette différence était significative ($p=0,001$) et la significativité persistait après appariement (0,013). D'autre part, il était considéré qu'une autre bactérie non productrice de BLSE était infectante chez 28 (20%) patients dans le groupe pipéracilline-tazobactam et chez 24 (18%) patients dans le groupe carbapénème. Enfin aucune bactérie n'était considérée comme responsable du sepsis chez 43 (30,7%) patients du groupe pipéracilline-tazobactam et chez 15 (11,3%) patients du groupe carbapénème.

Contrôle de la source : Pour les patients ayant une source de l'infection contrôlable via des moyens physiques (ablation de cathéter intra-vasculaire, reprise chirurgicale, drainage biliaire ou pleural), celle-ci a été réalisée dans 22/30 (73,3%) dans le groupe pipéracilline-tazobactam, versus 25/29 (86,2%) dans le groupe carbapénèmes, cette différence restant non significative ($p = 0,056$).

Antibiothérapie : L'association pipéracilline-tazobactam était active sur la BLSE documentée en considérant un seuil de CMI ≤ 4 mg/L chez 34 (24,3%) patients de la cohorte non appariée et 20 (25,6%) de la cohorte appariée. En prenant un seuil de CMI ≤ 8 mg/L, elle était active sur la BLSE chez 45 (32,1%) patients de la cohorte non appariée et 25 (32,1%) patients de la cohorte appariée.

Un aminoglycoside était utilisé dans 53,8% (dont 78,6% d'amikacine) des cas dans le groupe PTZ alors qu'il était utilisé dans 52,6% (dont 90,2% d'amikacine, $p = 1,000$) dans le groupe CAB. Un antibiotique à action anti-cocci gram positif était soit la vancomycine (67% dans le groupe PTZ, 44% dans le groupe CAB) soit le linézolide (33% dans le groupe PTZ, 57% dans le groupe CAB). Il y a significativement plus d'utilisation d'antibiotique anti-cocci gram-positif dans le groupe CAB de la cohorte non appariée ($p < 0,001$), cette différence disparaissant après appariement.

Dans le groupe PTZ, un switch vers un carbapénème survient dans 48,6% des cas dans la cohorte non appariée et dans 53,8% des cas dans la cohorte appariée. Le délai moyen du switch est de 3 jours dans les deux cohortes. Les raisons du switch sont soit une aggravation clinique/absence d'amélioration soit la documentation de la BLSE.

Parmi les 72 patients non switchés, 53 (73,6%) n'avaient qu'une colonisation à entérobactérie productrice de BLSE sans infection à BLSE avérée. Les quelques patients à ne pas avoir été switchés malgré la présence d'une entérobactérie productrice de BLSE dans les liquide biologiques n'ont pas été considérés du fait soit d'une amélioration clinique, soit du fait qu'ils étaient considérés tout de même comme des colonisations.

La désescalade survient moins fréquemment dans le groupe PTZ que dans le groupe CAB sans pour autant que cette différence soit significative (14,3% vs. 20,3% de la cohorte non appariée, $p 0,248$). Elle correspond dans le groupe PTZ, principalement au changement pour des C3G (céfotaxime, ceftazidime) pour des infections à entérobactéries non BLSE, ou à BLSE sensibles. Alors que dans le groupe CAB, elle est principalement due au passage vers l'ertapénème, vers la pipéracilline-tazobactam ou ceftazidime/céfépime pour des infections à *Pseudomonas aeruginosa*, entérobactéries BLSE sensibles ou Entérocoques traités par ailleurs par un autre anti-cocci gram-positif.

Autres documentations infectantes : On retrouve une bactérie non BLSE considérée comme infectante par le clinicien dans 48% des cas avec une proportion similaire entre les deux groupes, que la BLSE soit retrouvée en portage ou bien dans les liquides biologiques. Il s'agit majoritairement d'entérobactéries (20,9%), de bacilles gram-négatif non fermentant (15,4%) dont 2/3 de *Pseudomonas aeruginosa* et 1/3 de *Stenotrophomonas maltophilia* et de bacilles gram-positif (17,2%) répartis pour moitié entre *Enterococcus faecium* et les *Staphylocoques* à coagulase négative (les *Enterococcus faecalis*, les *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline et les *Streptocoques* n'ont pas été considérés du fait de leur sensibilité intrinsèque aux association pénicillines-inhibiteurs de β -lactamases et carbapénèmes, enfin les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline étaient anecdotiques). La répartition était globalement homogène entre les deux groupes mise à part une sur-représentation de *Pseudomonas aeruginosa* dans le groupe carbapénème.

Apparition de nouvelles bactéries multi-résistantes (BMR) : dans la cohorte globale il y a 74 (27,2%) patients chez qui on documente une nouvelle BMR secondairement au sepsis étudié. Il y a significativement plus de nouvelle BMR dans le groupe non appariée CAB que dans le groupe PTZ (28 soit 20% versus 46 soit 34,8%, $p = 0,009$). On documente dans le groupe PTZ non appariée majoritairement des *Pseudomonas aeruginosa* résistants à l'imipénème (13 soit 46,4%) mais également de nouvelles bactéries productrices de BLSE (6 soit 21,4%) et des bactéries bacille-gram négatif présentant une résistance à un carbapénème (6 soit 21,4%). On documente dans le groupe CAB non apparié majoritairement des *Pseudomonas aeruginosa* résistants à l'imipénème (18 soit 39,1%) et des bactéries bacille gram-négatif présentant une résistance à un carbapénème (17 soit 40%) mais aussi des carbapénémases (6 soit 13%), des céphalosporinases hyperproduites (9 soit 19,6%) et des infections à *Clostridium difficile* (7 soit 15,2%). Dans la cohorte appariée, une seule différence significative persiste entre les deux groupes : il y a plus de céphalosporinase hyperproduites dans le groupe CAB (7 soit 24,1%) que dans le groupe PTZ (0 soit 0%). On ne documente pas plus de nouvelle BLSE dans l'un des deux groupes.

Analyse descriptive des patients de la cohorte appariée ayant une antibiothérapie probabiliste inappropriée sur la bactérie bacille gram-négatif considérée infectante :

Nous avons cherché à comprendre comment il pouvait il y avoir plus d'antibiothérapie probabiliste initiale inappropriée sur les bactéries bacilles gram-négatif (BGN) dans le groupe PTZ sans conséquence entre terme de pronostic notamment de mortalité.

Ainsi, nous avons cherché à étayer, chez ces patients, les localisations de la documentation bactérienne et la bactérie mise en évidence et les différences qu'il pouvait y avoir entre les deux groupes d'étude.

Ainsi dans la figure n°6, sont représentées sous forme de diagramme à bâtons les différentes localisations où a été retrouvée la bactérie considérée infectante par le clinicien. On voit qu'il y a plus de localisations responsables d'infections souvent sévères et peu susceptibles d'être considérés à torts comme responsables de sepsis dans le groupe CAB (bronchiques principalement), alors que dans le groupe PTZ, on retrouve un pourcentage non négligeables de sites responsables d'infections souvent moins graves, à plus faible inoculum et pouvant être considérés comme des infections alors qu'il s'agit d'une simple colonisation (documentation urinaires, sur drains abdominaux ou sur prélèvement cutanés).

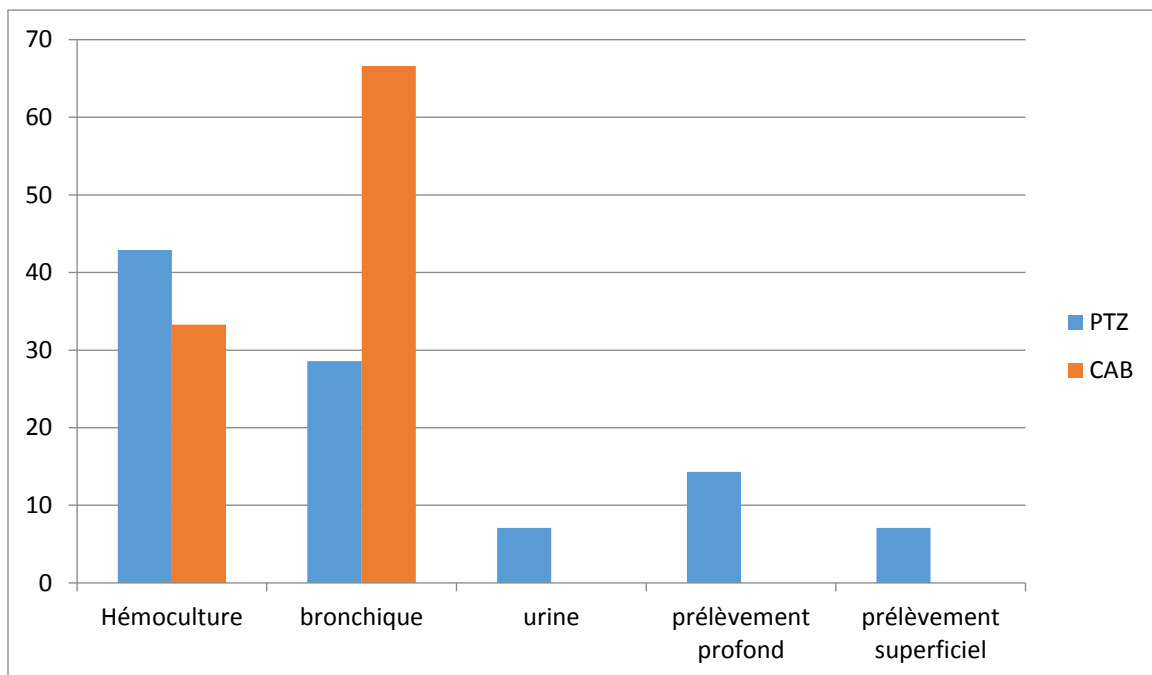


Figure 6 : Parmi les bactéries considérées infectantes des patients de la cohorte appariée ayant une antibiothérapie probabiliste initiale inappropriée : sites d'infection documentés (en %)

D'autre part, dans la figure n°7, sont représentés sous forme de diagramme à bâtons les types de résistance responsables du fait que l'antibiothérapie probabiliste initiale ne soit pas appropriée contre la bactérie BGN considérée infectante. On remarque une proportion plus importante de résistance naturelle de la bactérie BGN responsable de l'inadéquation de l'antibiothérapie probabiliste initiale dans le groupe CAB (principalement *Stenotrophomonas maltophilia*). Alors que dans le groupe PTZ, le mécanisme en cause responsable de l'inadéquation de l'antibiothérapie probabiliste initiale est quasiment systématiquement une résistance acquise avec en premier lieu la production de BLSE (84,6%).

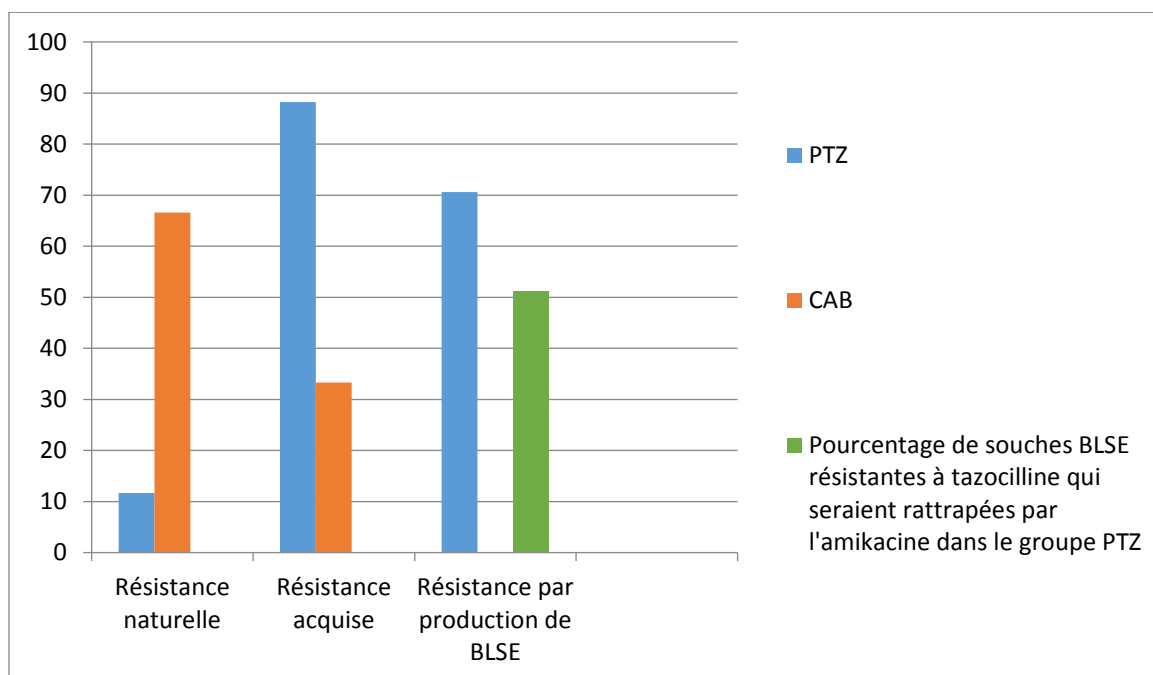


Figure 7 : Parmi les bactéries considérées infectantes des patients de la cohorte appariée ayant une antibiothérapie probabiliste initiale inappropriée : mécanisme de résistance en cause expliquant l'inadéquation de l'antibiothérapie probabiliste sur les bactéries BGN considérées infectantes (en %)

Enfin, est représenté en vert dans la figure n°7, le pourcentage (72,7%) de documentation bactérienne infectante qui aurait pu être rattrapé par les aminoglycosides dans le groupe PTZ de la cohorte appariée ayant une antibiothérapie probabiliste initiale inappropriée contre la bactérie productrice de BLSE considérée infectante.

DISCUSSION

Principaux résultats

Dans notre étude s'intéressant à une cohorte de 273 patients d'onco-hématologie immunodéprimés présentant des facteurs de risque d'infection à bactérie productrice de BLSE, admis en réanimation pour sepsis ou choc septique et effectivement documentés à BLSE, une antibiothérapie probabiliste initiale par l'association pipéracilline-tazobactam ou carbapénème n'est pas associée à une différence de mortalité à 28 jours.

L'analyse multivariée a permis de mettre en évidence les facteurs indépendants associés à la prescription de l'association pipéracilline-tazobactam (PTZ) comme antibiothérapie probabiliste initiale et d'ainsi construire un score de propension permettant d'apparier les deux groupes de patients. L'appariement a bien fonctionné et permis de comparer deux groupes de 78 patients de manière adéquate sans retrouver de différence significative sur la mortalité à 28 jours et l'ensemble des critères de jugement secondaires sauf sur celui étudiant l'inadéquation de l'antibiothérapie probabiliste initiale sur la bactérie bacille gram-négatif considérée infectante par le clinicien. En effet il y a plus d'antibiothérapie probabiliste inappropriée dans le groupe PTZ que dans le groupe carbapénème ($p = 0,019$).

Importance de la question

Le traitement des infections à bactéries productrices de BLSE reste un enjeu majeur, extrêmement débattu dans la littérature. Aucune étude à notre connaissance ne s'était intéressée à cette population spécifique et particulièrement vulnérable de patients immunodéprimés ayant des facteurs de risque d'infection à BLSE et admis en réanimation pour sepsis ou choc septique. Or, on assiste depuis une vingtaine d'années à une ouverture de l'accès à la réanimation aux patients d'onco-hématologie.⁴⁹ De nombreuses études montrent une meilleure prise en charge de ces patients en réanimation avec une diminution nette de la mortalité, notamment chez les patients admis pour choc septique³⁴. L'ensemble de ces données suggèrent que la mortalité à très court terme est associée à la gravité du sepsis alors que la mortalité à moyen terme serait davantage liée à l'état général des patients et l'avancement de leur pathologie néoplasique. Or, l'utilisation retardée d'une antibiothérapie efficace peut

avoir un impact négatif sur le pronostic des patients d'onco-hématologie⁵⁰. Ceci souligne l'importance de concevoir des stratégies anti-bactériennes optimales dans l'intérêt individuel du patient tout en préservant l'intérêt collectif d'une épargne des antibiotiques larges spectres autant que faire se peut.

Recommandations en vigueur

Les recommandations françaises préconisent d'envisager l'utilisation de carbapénèmes en cas de facteurs de risque d'infection à bactérie productrice de BLSE avec présence de signes de gravité³⁰. Cependant, ces facteurs de risque ont été évalués dans des études conduites dans des pays où la prévalence de ces bactéries est importante et la plupart du temps dans des études rétrospectives⁵¹.

Rappelons que les recommandations de la Société de Réanimation de Langue Française concernant l'antibiothérapie probabiliste chez le patient atteint de neutropénie fébrile publiées en 2016⁵², préconisent l'utilisation d'une β -lactamine ayant une activité anti-pseudomonas ainsi que l'adjonction d'un aminoglycoside en cas de choc septique.

La plupart des études s'intéressant à l'antibiothérapie probabiliste dans un contexte de facteur de risque d'antibio-résistance excluaient les patients qui avaient une bi-thérapie. Or l'actualisation de la Surviving Sepsis Campaign publiée en 2021⁴² recommande l'utilisation d'une bi-thérapie ayant une action sur les bactéries gram-négatif en cas de sepsis ou choc septique à haut risque de bactérie multi-résistante chez le patient de réanimation qu'il soit ou non immunodéprimé.

Enfin, les recommandations formalisées d'expert concernant les stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation publiées en 2014 par la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR)⁵³ préconisent de considérer l'utilisation de carbapénème en communautaire uniquement en cas de choc septique et d'antécédent récent (moins de 3 mois) de documentation à entérobactérie productrice de BLSE ou de *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime. De plus, les recommandations concernant les infections nosocomiales, suggèrent de considérer l'utilisation de carbapénème si au moins 2 conditions sur 5 sont réunies parmi :

- traitement récent (moins de 3 mois) par C3G, fluoroquinolones ou l'association pipéracilline-tazobactam,

- documentation récente (moins de 3 mois) à entérobactérie productrice de BLSE ou *Pseudomonas aeruginosa* ceftazidime résistant,
- hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois,
- résidence du patient en EHPAD ou service de soins de longue durée (SLD) et sondage urinaire à demeure ou gastrostomie,
- présence d'une épidémie en cours dans le secteur de soins à bactérie-multi-résistante pour laquelle l'unique option thérapeutique est un carbapénème.

Rationnel physio-pathologique

Dans notre étude, la majorité des souches de bactéries productrices de BLSE isolées étaient sensibles aux aminoglycosides alors que plus de 50% des patients bénéficiaient de ce traitement en plus de la β -lactamine étudiée. Ainsi, malgré une différence de sensibilité importante de la bactérie productrice de BLSE à l'association pipéracilline-tazobactam et aux carbapénèmes sur les données de l'antibiogramme, on peut se demander si l'absence de différence de mortalité à 28 jours entre les deux groupes n'est pas expliquée en partie par la présence concomitante d'aminoglycosides, en particulier l'amikacine d'autant plus qu'un effet synergique entre la pipéracilline-tazobactam et les aminoglycosides a déjà été observée in vitro^{54 55}.

Une étude rétrospective publiée très récemment, en mars 2023, s'intéressant au choc septique d'origine urinaire, montre une efficacité (basée sur les données de l'antibiogramme) similaire entre les patients recevant un carbapénème (94% d'efficacité) et ceux recevant une association pipéracilline-tazobactam-aminoglycoside (95% d'efficacité) et une absence de différence de mortalité à 30 jours entre les deux stratégies d'antibiothérapie probabiliste⁵⁶. Ainsi, cette étude soutient notre hypothèse que l'absence de différence de mortalité entre le groupe pipéracilline-tazobactam et carbapénème pourrait être expliquée par une récupération d'efficacité de l'antibiothérapie par les aminoglycosides, malgré une CMI élevée de la pipéracilline-tazobactam,

De plus, certaines études suggèrent que la virulence et la résistance d'une bactérie pourraient être des caractéristiques antagonistes chez les bactéries gram-négatif notamment chez *Escherichia coli* qui représente 40% des bactéries responsables de sepsis dans notre étude^{57 58}. Or, a vu que dans notre étude, que l'antibiothérapie

probabiliste initiale était inappropriée dans le groupe PTZ, principalement du fait de résistances acquises alors que dans le groupe CAB, il s'agissait de résistances naturelles, ce qui constitue à une explication supplémentaire pouvant justifier l'absence de différence de mortalité dans les deux groupes.

De nombreuses études^{59 60} ont montré la susceptibilité de la pipéracilline-tazobactam à l'effet inoculum, qui lorsqu'il est important, réduit l'efficacité de l'antibiothérapie in vitro et in vivo, via un relargage de grandes quantités de β -lactamases par la bactérie lysée, dépassant les capacités d'inhibition de leur inhibiteur (ici le tazobactam)⁶¹. Or dans notre étude, la plupart des infections accessibles à une éradication physique (toilette péritonéale, drainage pleural, ablation de cathéter infecté) de l'inoculum a été réalisée. Ainsi une infection avec un inoculum important mais évacué mécaniquement permet d'augmenter la sensibilité d'une bactérie à l'association pipéracilline-tazobactam.

L'utilisation d'alternatives aux carbapénème permettrait de réduire l'apparition de bactéries multi-résistantes via la pression de sélection plus faible de ces molécules comparée à celle induite par les carbapénèmes. En effet, bien que l'impact de la pipéracilline-tazobactam sur la flore barrière (flore anaérobie et excrétion biliaire) soit à peu près équivalent à celui des carbapénèmes, cette dernière exerce une pression de sélection sur les carbapénémases contrairement à la pipéracilline-tazobactam. Ceci constitue un enjeu majeur de l'antibio-résistance puisque jusqu'à l'apparition récente des nouvelles associations de β -lactamines (principalement ceftazidime-avibactam), les cliniciens faisaient face à une impasse thérapeutique pour toute la classe des β -lactamines concernant les entérobactéries productrices de carbapénémases. Quant aux aminoglycosides, mise à part leur toxicité rénale qu'il ne faut pas négliger, ils ont l'avantage d'exercer une très faible pression de sélection et ont un impact sur la flore barrière négligeable, tout en ayant un effet bactéricide très important et rapide avec un effet post-antibiotique particulièrement intéressant⁶².

Données de la littérature

De nombreuses études ont montré la non infériorité de l'association pipéracilline-tazobactam aux carbapénèmes dans le traitement des infections à bactéries productrices de BLSE. Luyt et al.²⁰ le montre pour les patients hospitalisés en réanimation pour sepsis urinaire documenté. Ng et al.⁶³ montre la non infériorité de

l'association β -lactamine-inhibiteur des β -lactamases dans le traitement probabiliste de sepsis qui s'avèreront être des bactériémies à bactéries productrices de BLSE. De même deux méta-analyses^{22 23} confirment ces résultats dans les bactériémies à bactéries productrices de BLSE. Cependant cette stratégie a été étudiée à chaque fois dans un cadre nosologique précis afin de garantir une cohérence interne robuste mais limitant ainsi la validité externe.

Les recommandations de la société américaine d'infectiologie, actualisée en juillet 2022, ne recommandent pas l'utilisation de la pipéracilline-tazobactam dans le traitement d'une infection non urinaire à BLSE, même si sa sensibilité est mise en évidence sur l'antibiogramme. Cependant, le rationnel de cette recommandation ne s'appuie que sur une seule étude randomisée (MERINO)²¹ où l'évaluation de la sensibilité des bactéries productrice de BLSE à la pipéracilline-tazobactam n'avait pas été réalisée selon les normes en vigueur selon l'EUCAST, et en excluant les souches ayant une CMI supérieure à 16mg/L, la différence de mortalité à 30 jours disparaissait^{40 64}.

Interprétation des résultats

Ainsi, plusieurs explications que venons d'illustrer, permettraient d'expliquer l'absence de différence de mortalité entre les deux groupes malgré le fait qu'on retrouve plus souvent une antibiothérapie probabiliste initiale non adaptée à la bactérie bacille gram-négatif considérée infectante dans le groupe PTZ. En effet, en comparant dans la cohorte appariée les deux sous-groupes de patients ayant une antibiothérapie probabiliste initiale inappropriée, on voit qu'il y a plus de sites infectieux superficiels (urinaire, cutané, prélèvements de drains..) avec des inoculums plus faibles dans le groupe PTZ comparé au groupe ayant reçu des carbapénèmes (CAB). De plus, dans ces mêmes sous-groupes, les bactéries considérées infectantes présentent plus de mécanisme de résistances acquises dans le groupe PTZ, l'acquisition de ces mécanismes étant plus souvent associés à une perte de virulence alors que dans le groupe CAB on retrouve plus de mécanismes de résistance naturelle responsable de l'inadéquation de l'antibiothérapie.

Enfin il apparaît que les aminoglycosides qui accompagnent bien souvent les β -lactamines dans ce genre de contexte, puissent rattraper les résistances acquises des bacilles gram-négatifs et notamment des entérobactérie productrice de BLSE non

systématiquement couverte par le spectre de la β -lactamine utilisée sans avoir à administrer systématiquement un carbapénème au patient et surtout sans lui faire perdre des chances de survie.

Ainsi, même si d'autres études sont nécessaires à ce stade, on pourrait envisager l'utilisation de la PTZ chez cette population, alors qu'on se trouve dans un contexte de facteurs de risque d'infection à bactérie productrice de BLSE, principalement chez les patients les moins graves chez qui on suspecte une infection plutôt superficielle avec un faible inoculum (infection urinaire, cutanée, péritonéal) et qui bénéficient dans le même temps d'un contrôle mécanique de la source infectieuse (drainage, lavage péritonéal, ablation de corps étranger infecté, etc) probablement avec l'administration concomitante et systématique d'aminoglycoside (préférentiellement l'amikacine), ce qui ne fut pas le cas dans notre étude, en vie réelle.

Enfin, nous avons été surpris de la fréquence élevée d'utilisation de la PTZ dans le service où nous avons réalisé l'étude malgré ce contexte de facteur de risque d'infection à BLSE. Il s'agit probablement du fait que le clinicien a orienté son antibiothérapie probabiliste selon les colonisations déjà connue à l'entrée dans le sepsis plutôt que sur les autres facteurs de risque d'infection à bactérie productrice de BLSE. Le tableau clinique initial a également dû être un facteur déterminant puisqu'on constate bien dans la cohorte non appariée que les patients sont bien moins graves à l'inclusion dans le groupe PTZ que dans le groupe CAB.

Concernant le critère composite d'échec thérapeutique que nous avons choisi, qui incluait la mortalité à 28 jours ou la ré-infection à une bactérie productrice de BLSE dans les 28 jours suivant l'inclusion ; il avait déjà été proposé dans l'étude de Luyt et al²⁰ qui s'intéressait au pronostic des patients de réanimation infectés à bactérie productrice de BLSE en fonction de l'antibiothérapie adaptée qu'ils recevaient (carbapénème ou alternative qui était PTZ dans 60% des cas). Dans leur travail, il retrouvait 61% d'échec thérapeutique dans le groupe carbapénème et 43% dans le groupe alternative ($p = 0,06$) alors que nous retrouvions dans notre étude 43,6% d'échec dans le groupe CAB et 39,7% dans le groupe PTZ ($p = 0,745$). Ces résultats sont finalement assez comparables sachant qu'ils avaient également une mortalité plus importante dans le groupe CAB. Ce critère a l'avantage d'être simple et facilement calculable. Cependant il ne prend pas en compte les réinfections par d'autres bactéries notamment des bactéries ayant acquis des résistances à l'antibiotique administré

initialement dont on a vu que l'apparition pouvait atteindre jusqu'à 40% dans le groupe carbapénème de notre étude (sans forcément être responsable pour autant d'une infection). Il n'existe pas de consensus à l'heure actuelle sur la définition d'échec thérapeutique.

Forces et limites de l'étude

Une des forces de notre étude est d'avoir étudié ces deux stratégies d'antibiothérapie probabiliste débattue dans la littérature sur l'ensemble des sepsis dont les prélèvements infectieux ont révélé une bactérie productrice de BLSE, qu'elle soit ou non, *in fine*, incriminée par le clinicien comme responsable de ce sepsis, quel que soit le point d'appel clinique et quel que soit les antibiotiques adjuvants éventuellement utilisés. En somme, cette étude en conditions réelles, avec des documentations bactériennes multiples, plusieurs stratégies antibiotiques se rapproche des problématiques que le clinicien peut rencontrer quotidiennement.

Une autre force de l'étude est le suivi à un an des patients avec un nombre de perdus de vue très faible puisque il n'y a aucun perdu de vue pour le critère de jugement principal sur la cohorte appariée et on atteint au maximum 6 perdus de vue pour la mortalité à 1 an de la cohorte non appariée. Ceci renforce la validité interne de ce travail. De plus, ce travail s'étend sur 9 ans et inclut un nombre important de patients parmi les plus graves et les plus fragiles qu'on puisse rencontrer.

Enfin nos conclusions apparaissent cohérentes avec les données de la littérature disponibles actuellement et il semble exister un rationnel physiopathologique entre les différences retrouvées sur l'efficacité de l'antibiothérapie entre les deux groupes de traitement malgré une absence de différence de mortalité.

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif ne permettant pas de tirer des conclusions définitives. Néanmoins, l'utilisation d'un score de propension permet de diminuer l'impact de facteurs confondants potentiels même si on n'est pas à l'abri d'en oublier. Comme pour tout résultat non significatif, ceci peut être dû à un défaut de puissance de part un effectif de patient trop faible au vu de la différence statistique attendue. Le caractère rétrospectif de l'étude nous a également empêché de recueillir des informations non contenues dans le dossier médical tel qu'un séjour récent (moins de 3 mois) dans une zone à forte prévalence de bactéries productrices de BLSE.

Notre étude s'est intéressée uniquement aux bactéries productrices de BLSE à la différence de l'étude MERINO qui incluait également les entérobactéries ayant une céphalosporinase hyperproduite par dérégulation du gène AmpC, ce qui a un impact direct sur la sensibilité de la pipéracilline-tazobactam qui est quasiment systématiquement inefficace dans ce cas.

L'absence de différence sur la mortalité à 28 jours dans le groupe pipéracilline-tazobactam pourrait également être expliquée par le nombre important de patients dans ce groupe ayant été switchés par carbapénème une fois la documentation établie, conférant un biais de confusion notable.

Une autre limite de notre étude est d'avoir inclus de manière indifférenciée des patients ayant une documentation à une bactérie productrice de BLSE quel que soit l'origine du prélèvement, ce qui pose la question de la pathogénicité réelle des germes documentés. Cependant, il s'agissait d'une étude en vie réelle, avec toute la complexité d'interprétation que peut représenter la multiplicité des documentations chez ces patients fragiles chez qui une erreur d'antibiothérapie peut rapidement être fatale. De plus, le facteur de risque principal d'infection à bactérie productrice de BLSE est celui d'être déjà porteur de cette même bactérie⁶⁵. Or, peut-on vraiment parler de « porteur sain » chez un patient immunodéprimé atteint de sepsis ou de choc septique ?

De plus, une limite supplémentaire de cette étude concerne la multi-infection et l'imputabilité de telle ou telle bactérie au sepsis en cours et donc l'efficacité de l'antibiothérapie probabiliste. Néanmoins, il s'agit encore une fois d'une étude en conditions réelles et afin de maximiser la validité externe de l'étude, nous avons préféré conserver ces patients du fait qu'ils font partie intégrante des problématiques quotidiennes du clinicien. La prise en compte de l'antibiothérapie la plus exhaustive possible limite d'autant plus ce potentiel biais de confusion.

Dans notre étude, la pipéracilline-tazobactam était considérée sensible dans moins d'un tiers des cas, alors que dans d'autres études^{13 48} elle atteignait 60% de sensibilité. Du fait de son apparition postérieure au début de l'étude, nous n'avons pas pu étudier les dosages des antibiotiques dans les liquides biologiques qui tendent actuellement à se démocratiser et dont la valeur semble être décisive dans l'efficacité d'une antibiothérapie^{66 67}. Cela est d'autant important chez les patients de soins critiques

dont les modifications de leur homéostasie, telle que le volume de distribution, l'augmentation de la clairance rénale, l'hypoalbuminémie, l'insuffisance rénale aigue peuvent modifier grandement la concentration de l'antibiotique sur son site d'action⁶⁸. Ainsi, la comparaison systématique de la concentration de l'antibiotique dans les liquides biologiques infectés aux CMI des bactéries infectantes pourraient permettre d'utiliser des antibiotiques jusque-là considérés comme résistants⁶⁹.

De nouvelles études sont nécessaires afin d'évaluer l'intérêt de l'association pipéracilline-tazobactam comme alternative au méropénem dans les infections à bactéries productrices de BLSE. Une nouvelle étude randomisée multicentrique internationale (PETERPEN⁷⁰), avec un design similaire à celui de l'étude MERINO est d'ailleurs en cours, devrait se terminer courant 2024 et apportera probablement de nouveaux éléments de réponses à cette problématique.

CONCLUSION

Cette étude rétrospective s'intéressait à deux stratégies d'antibiothérapie probabiliste dans le sepsis et le choc septique chez le patient d'onco-hématologie, immunodéprimé et présentant des facteurs de risque d'infection à bactérie productrice de BLSE qui sera secondairement documenté à bactérie productrice de BLSE. Après appariement via un score de propension, l'antibiothérapie probabiliste administrée initialement en réanimation par carbapénème ou l'association pipéracilline-tazobactam qui sera modifiée dans 54% des cas par carbapénème à 3 jours de l'initiation de l'antibiothérapie en moyenne n'engendre pas de différence de pronostic en termes de mortalité à 30 jours, 90 jours et 1 an. L'antibiothérapie probabiliste initiale globale n'était pas plus inappropriée dans le groupe pipéracilline-tazobactam que dans le groupe carbapénème. Le nombre d'échecs thérapeutiques était comparable dans les deux groupes. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence et des études complémentaires sont nécessaires afin de préciser les stratégies d'antibiothérapie possibles afin de réduire au maximum les pressions de sélection qu'elles engendrent sans répercussion sur le pronostic des patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

-
- ¹World Health Organization, *World Health Statistics 2014*.
- ²Cassini et al., « Attributable Deaths and Disability-Adjusted Life-Years Caused by Infections with Antibiotic-Resistant Bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015 ».
- ³Pitout et Laupland, « Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae ».
- ⁴ « O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance; 2014. AMR Review Paper ».
- ⁵Le Terrier et al., « Impact of a Restrictive Antibiotic Policy on the Acquisition of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in an Endemic Region ».
- ⁶McLaughlin et al., « Correlations of Antibiotic Use and Carbapenem Resistance in Enterobacteriaceae ».
- ⁷Tansarli et al., « Impact of Antimicrobial Multidrug Resistance on Inpatient Care Cost ».
- ⁸Armand-Lefèvre et al., « Emergence of Imipenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in Intestinal Flora of Intensive Care Patients ».
- ⁹Bonomo et al., « Carbapenemase-Producing Organisms ».
- ¹⁰Chang et al., « Risk Factors and Outcomes of Carbapenem-Nonsusceptible Escherichia Coli Bacteremia ».
- ¹¹Harris et al., « Carbapenems versus Alternative Antibiotics for the Treatment of Bloodstream Infections Caused by Enterobacter, Citrobacter or Serratia Species ».
- ¹²Rodríguez-Baño et al., « β -Lactam/ β -Lactam Inhibitor Combinations for the Treatment of Bacteremia Due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Escherichia Coli ».
- ¹³Gutiérrez-Gutiérrez et al., « A Multinational, Preregistered Cohort Study of β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae ».
- ¹⁴Schuetz, Reyes, et Tamma, « Point-Counterpoint ».
- ¹⁵« Rapports ONERBA – Onerba ». <http://onerba.org/publications/rapportsonerba/>
- ¹⁶Pierrotti et al., « Efficacy of β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitors to Treat Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriales Bacteremia Secondary to Urinary Tract Infection in Kidney Transplant Recipients (INCREMENT-SOT Project) ».
- ¹⁷Pilmis et al., « Piperacillin-Tazobactam as Alternative to Carbapenems for ICU Patients ».
- ¹⁸Rodríguez-Baño, Gutiérrez-Gutiérrez, et Kahlmeter, « Antibiotics for Ceftriaxone-Resistant Gram-Negative Bacterial Bloodstream Infections ».
- ¹⁹Tamma et al., « Carbapenem Therapy Is Associated with Improved Survival Compared with Piperacillin-Tazobactam for Patients with Extended-Spectrum β -Lactamase Bacteremia ».

-
- ²⁰Luyt et al., « Use of Non-Carbapenem Antibiotics to Treat Severe Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Infections in Intensive Care Unit Patients ».
- ²¹Harris et al., « Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E Coli or Klebsiella Pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance ».
- ²²Sfeir, Askin, et Christos, « Beta-Lactam/Beta-Lactamase Inhibitors versus Carbapenem for Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae ».
- ²³Son et al., « Clinical Effectiveness of Carbapenems versus Alternative Antibiotics for Treating ESBL-Producing Enterobacteriaceae Bacteraemia ».
- ²⁴Iacobucci, « Cancer Survival in England ».
- ²⁵Sant et al., « Survival for Haematological Malignancies in Europe between 1997 and 2008 by Region and Age ».
- ²⁶Puxty et al., « Risk of Critical Illness Among Patients With Solid Cancers ».
- ²⁷Schellongowski et al., « Prognostic Factors for Intensive Care Unit Admission, Intensive Care Outcome, and Post-Intensive Care Survival in Patients with de Novo Acute Myeloid Leukemia ».
- ²⁸Soares et al., « Organizational Characteristics, Outcomes, and Resource Use in 78 Brazilian Intensive Care Units ».
- ²⁹Fs et al., « Characteristics and Outcomes of Cancer Patients in European ICUs ».
- ³⁰Rosolem et al., « Critically Ill Patients with Cancer and Sepsis ».
- ³¹Vincent et al., « International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units ».
- ³²Fs et al., « Characteristics and Outcomes of Cancer Patients in European ICUs ».
- ³³Williams et al., « Hospitalized cancer patients with severe sepsis ».
- ³⁴Torres et al., « Sepsis-Associated Outcomes in Critically Ill Patients with Malignancies ».
- ³⁵Lemiale et al., « Sepsis and Septic Shock in Patients With Malignancies ».
- ³⁶Rello et al., « Antimicrobial Stewardship in Hematological Patients at the Intensive Care Unit ».
- ³⁷European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST warning concerning antimicrobial susceptibility testing products or procedures. http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/warnings/
- ³⁸ Haute autorité de Santé rapport mai 2019, mis à jour en mars 2023 : Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte .
- ³⁹Rodríguez-Baño et al., « β -Lactam/ β -Lactam Inhibitor Combinations for the Treatment of Bacteremia Due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia Coli* ».
- ⁴⁰« eucast: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics ».
- ⁴¹Weiss et al., « Elaboration of a Consensual Definition of De-Escalation Allowing a Ranking of β -Lactams ».
- ⁴²Evans et al., « Surviving Sepsis Campaign 2021 ».
- ⁴³« 7ème édition du Référentiel du Collège des Enseignants de Pneumologie (CEP) pour la préparation des ECN – CEP ».
- ⁴⁴Lameire et al., « Harmonizing Acute and Chronic Kidney Disease Definition and Classification ».
- ⁴⁵Marquet et al., « Incidence and Outcome of Inappropriate In-Hospital Empiric Antibiotics for Severe Infection ».

-
- ⁴⁶ Infections et al., *Factors Contributing to the Emergence of Resistance*.
- ⁴⁷ Woerther et al., « Carbapenems and Alternative β -Lactams for the Treatment of Infections Due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae ».
- ⁴⁸ Matzaras et al., « Gut Microbiota Modulation and Prevention of Dysbiosis as an Alternative Approach to Antimicrobial Resistance ».
- ⁴⁹ Mokart et al., « Patient d'oncohématologie neutropénique fébrile admis en réanimation, recommandations actuelles et attitude pratique ».
- ⁵⁰ Treçarichi et al., « Incidence and Clinical Impact of Extended-Spectrum-Beta-Lactamase (ESBL) Production and Fluoroquinolone Resistance in Bloodstream Infections Caused by Escherichia Coli in Patients with Hematological Malignancies ».
- ⁵¹ Tinelli et al., « Epidemiology and Genetic Characteristics of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteria Causing Urinary Tract Infections in Long-Term Care Facilities ».
- ⁵² « Recommandations Formalisées d'Expert : prise en charge du patient neutropénique en réanimation (hors nouveaux-nés), Société de Réanimation de Langue Française, 2016 ».
- ⁵³ Recommandations Formalisées d'Expert 2014, « Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique) - Société Française d'Anesthésie-Réanimation ».
- ⁵⁴ Duez et al., « [In vitro antibacterial activity of piperacillin-tazobactam in combination with netilmicin or amikacin against Enterobacteriaceae resistant to amoxicillin] ».
- ⁵⁵ Winstanley et Hastings, « Penicillin-Aminoglycoside Synergy and Post-Antibiotic Effect for Enterococci ».
- ⁵⁶ Cariou et al., « Efficacy of carbapenem vs non carbapenem β -lactam therapy as empiric antimicrobial therapy in patients with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriales urinary septic shock ».
- ⁵⁷ Johnson et al., « Molecular Epidemiological Analysis of Escherichia coli Sequence Type ST131 (O25) ».
- ⁵⁸ Cepas et Soto, « Relationship between Virulence and Resistance among Gram-Negative Bacteria ».
- ⁵⁹ Harada et al., « In Vitro and in Vivo Activities of Piperacillin-Tazobactam and Meropenem at Different Inoculum Sizes of ESBL-Producing Klebsiella Pneumoniae ».
- ⁶⁰ Docobo-Pérez et al., « Inoculum Effect on the Efficacies of Amoxicillin-Clavulanate, Piperacillin-Tazobactam, and Imipenem against Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL)-Producing and Non-ESBL-Producing Escherichia Coli in an Experimental Murine Sepsis Model ».
- ⁶¹ Craig, Bhavnani, et Ambrose, « The Inoculum Effect ».
- ⁶² Bitzur et al., « [Post-antibiotic effect and the principle of once-a-day aminoglycoside administration] ».
- ⁶³ Ng et al., « Empiric Piperacillin-Tazobactam versus Carbapenems in the Treatment of Bacteraemia Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae ».
- ⁶⁴ Henderson et al., « Association Between Minimum Inhibitory Concentration, Beta-Lactamase Genes and Mortality for Patients Treated With Piperacillin/Tazobactam or Meropenem From the MERINO Study ».
- ⁶⁵ Cattaneo et al., « Bloodstream Infections in Haematological Cancer Patients Colonized by Multidrug-Resistant Bacteria ».
- ⁶⁶ Abdul-Aziz et al., « Antimicrobial Therapeutic Drug Monitoring in Critically Ill Adult Patients ».

⁶⁷Roberts et al., « Individualised Antibiotic Dosing for Patients Who Are Critically Ill ».

⁶⁸Veiga et Paiva, « Pharmacokinetics-Pharmacodynamics Issues Relevant for the Clinical Use of Beta-Lactam Antibiotics in Critically Ill Patients ».

⁶⁹Roberts et al., « DALI ».

⁷⁰MD, « Piperacillin-Tazobactam Versus meropenem for Treatment of Bloodstream Infections Caused by Cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae (PETERPEN) ».

ANNEXES

Annexe 1 : Index de comorbidité de Charlson

Index de comorbidité de Charlson	Score
Pour chaque décennie après 40 ans, ajouter un score de 1. Formule : (âge - 40)/10.	—
Infarctus du myocarde (antécédent, pas seulement les modifications de l'ECG)	1
Insuffisance cardiaque congestive	1
Maladie vasculaire périphérique (incluant l'anévrisme de l'aorte > 6cm)	1
Maladie cérébrovasculaire : AVC avec séquelles modérées ou sans séquelles ou AIT	1
Troubles neurocognitifs	1
Maladie chronique pulmonaire	1
Connectivite	1
Maladie ulcéreuse	1
Maladie hépatique légère (sans hypertension portale, incluant les hépatites chroniques)	1
Diabète sans lésion organique associé (sauf si traité par régime seul)	1
Hémiplégie	2
Maladie rénale modérée ou sévère	2
Diabète avec lésions organiques (rétinopathie, neuropathie, néphropathie)	2
Tumeur sans métastases (sauf si diagnostiquée depuis plus de 6 mois)	2
Leucémie (aiguë ou chronique)	2
Lymphome	2
Maladie hépatique modérée ou sévère	3
Tumeur solide métastatique	6
VIH avec SIDA	6
Score total	—

Source : Fried L, Bernardini J, Piraino B. Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. Am J Kidney Dis. 2001 Feb;37(2):337-42. doi: 10.1053/ajkd.2001.21300. PMID: 11157375.

Annexe 2 : Score SAPS II ou IGS II

SAPS II	0 points	Abnormal value points				
Age (years)	< 40	50–59	60–69	70–74	75–79	≥ 80
		7 points	12 points	15 points	16 points	18 points
Heart rate (bpm)	70–119	40–69	120–159	≥ 160	< 40	
		2 points	4 points	7 points	11 points	
Systolic blood pressure (mmHg)	100–199	≥ 200	70–99	< 70		
		2 points	5 points	13 points		
Body temperature (°C)	< 39	≥ 39				
		3 points				
Only if on mechanical ventilation: PaO ₂ (mmHg/FiO ₂)		≥ 200	100–199	< 100		
		6 points	9 points	11 points		
Urinary output (L/day)	≥ 1	0.5–0.9	< 0.5			
		4 points	11 points			
Blood urea nitrogen (mmol/l)	< 10	10–29.9	≥ 30			
		6 points	10 points			
White blood cells (/mm ³)	1–19.9	≥ 20	< 1.0			
		3 points	12 points			
Potassium (mmol/L)	3–4.9	< 3 or ≥ 5				
		3 points				
Sodium (mmol/L)	125–144	≥ 145	< 125			
		1 points	5 points			
Bicarbonate (mmol/L)	≥ 20	15–19	< 15			
		3 points	6 points			
Bilirubin (μmol/L)	< 68.4	68.4–102.5	≥ 102.6			
		4 points	9 points			
Glasgow Coma Scale	14–15	11–13	9–10	6–8	< 6	
		5 points	7 points	13 points	26 points	
SAPS II	0 points	Abnormal value points				
Chronic disease		Metastatic cancer	Haematological malignancy	AIDS		
		9 points	10 points	17 points		
Type of admission	Scheduled surgical	Medical	Unscheduled surgical			
		6 points	8 points			

Source : Le Gall JR et al. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European / North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270:2957-63

Annexe 3 : Classification KDIGO de l'Insuffisance Rénale Aiguë

Stade de gravité	Créatinine sérique	Débit urinaire
1	- élévation ≥ 0,3 mg/dl (26.5 μmol/l) sur 48 heures - augmentation de 1,5 à 1,9 fois la valeur de base sur une période de 7 jours	- oligurie < 0,5 ml/kg/h pendant 6 h à 12 h
2	- élévation du taux de base de 2,0 à 2,9 fois	- oligurie < 0,5 ml/kg/h pendant plus de 12h
3	- élévation ≥ 3 fois la valeur basale - élévation ≥ 4,0 mg/dl (≥ 353,6 μmol/l) ou initiation de l'EER	- oligurie < 0,3 ml/kg/h pendant plus de 24h - anurie pendant 12h

Source: Khwaja, Arif (2012). KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. Nephron Clinical Practice, 120(4), 179–184. doi:10.1159/000339789

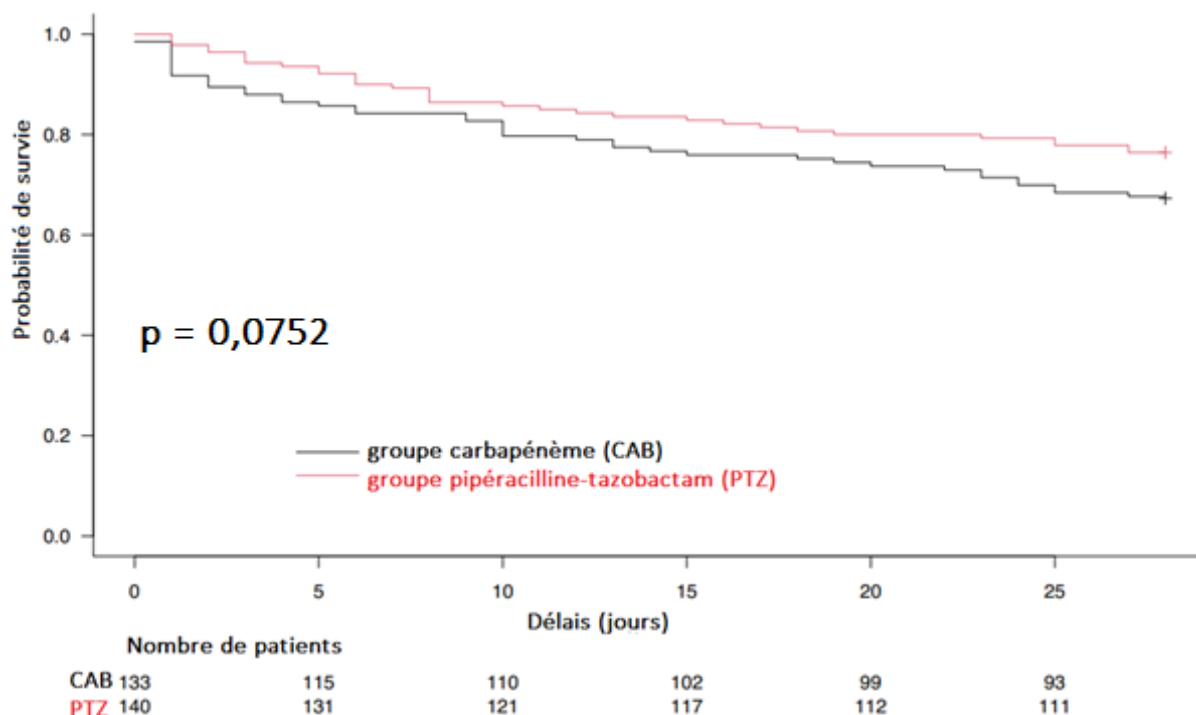
Annexe 4 : Score SOFA

SOFA score	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)	> 400	301–400	201–300	101–200	≤ 100
(kPa)	> 5.3)	(4.1–5.3)	(2.8–4.0)	(1.4–2.7)	≤ 1.3)
Coagulation					
Platelets (x10 ³ /mm ³)	> 150	101–150	51–100	21–50	≤ 20
Liver					
Bilirubin (mg/dl)	< 1.2	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	≥ 12.0
(μmol/l)	< 20)	(20–32)	(33–101)	(102–204)	≥ 204)
Cardiovascular					
Hypotension	No hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose)*	Dopamine > 5	Dopamine > 15
Central nervous system					
Glasgow coma score	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Renal					
Creatinine (mg/dl)	< 1.2	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9	> 5.0
(μmol/l)	< 110)	(110–170)	(171–299)	(300–440)	> 440)
or urine output				< 500 ml/day	< 200 ml/day

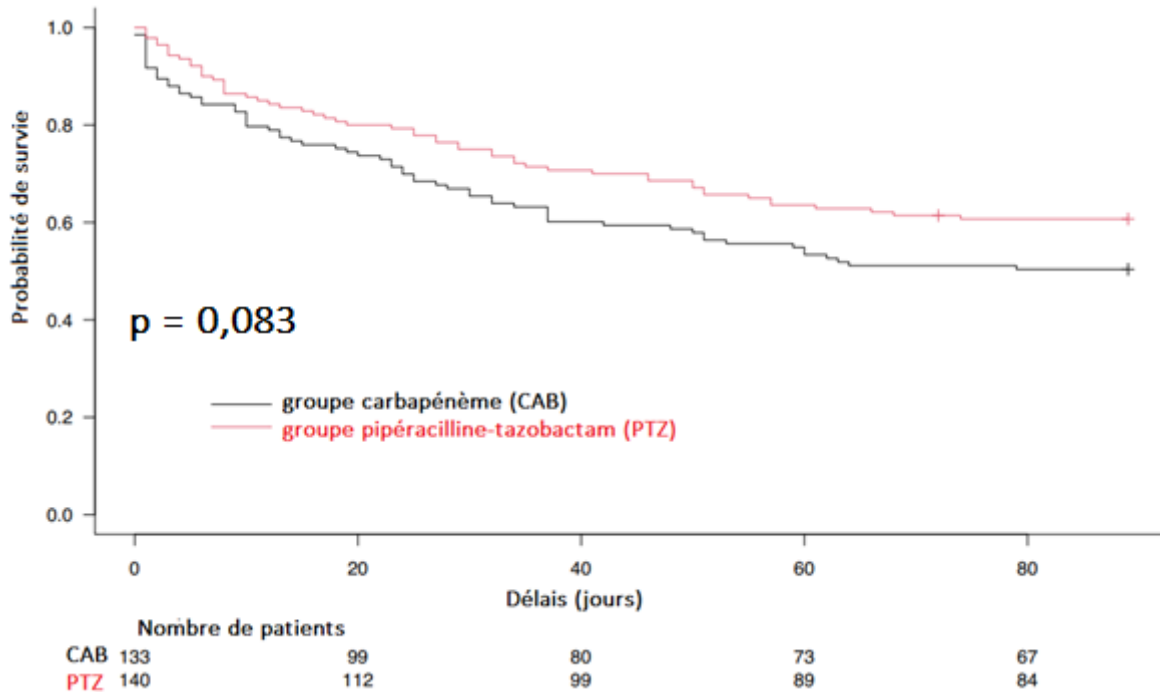
* adrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in μg/kg/min)

Source : JL Vincent et Coll. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ Dysfunction / failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-710

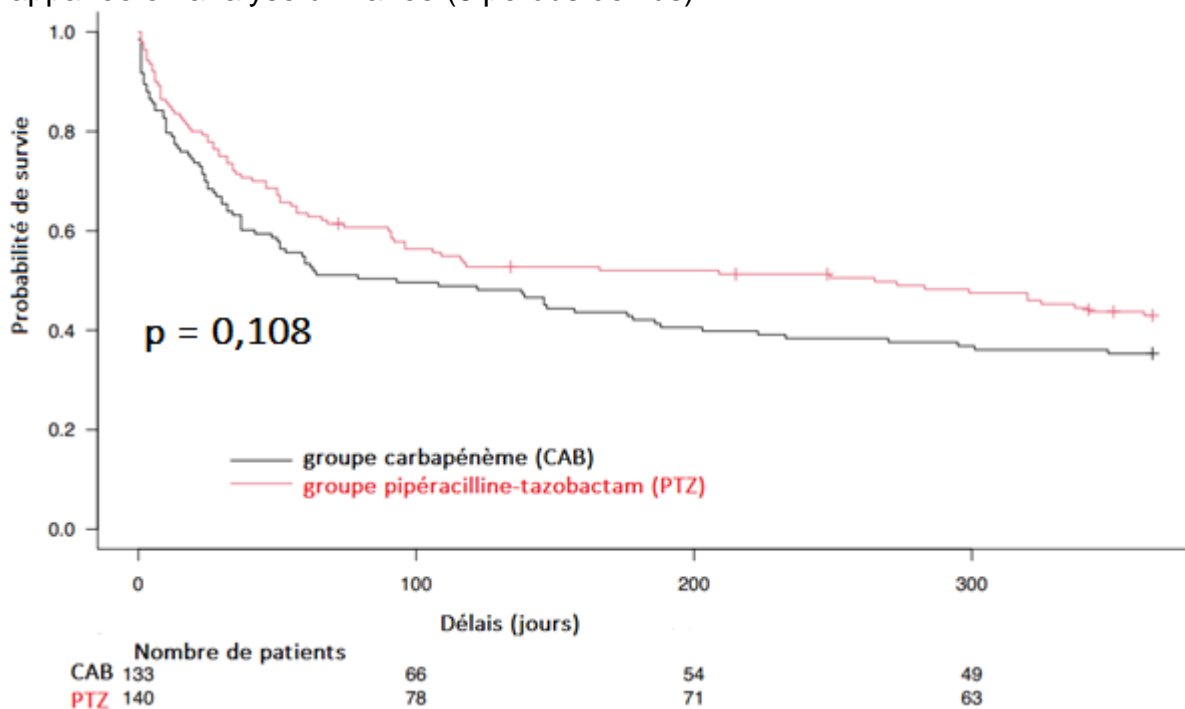
Annexe 5 : courbe Kaplan Meier de la survie à 28 jours de l'inclusion de la cohorte non appariée en analyse univariée (aucun perdu de vue)



Annexe 6 : courbe Kaplan Meier de la survie à 90 jours de l'inclusion de la cohorte non appariée en analyse univariée (1 perdu de vue)



Annexe 7 : courbe Kaplan Meier de la survie à 1 an de l'inclusion de la cohorte non appariée en analyse univariée (6 perdus de vus)



LEXIQUE

Angiocholite : infection des canaux biliaires le plus souvent secondaire à une obstruction à l'écoulement de la bile

Aplasie : forte diminution des globules blancs, accompagnée d'une baisse des autres composants du sang (globules rouges et plaquettes). C'est un effet secondaire temporaire de certains médicaments de chimiothérapie.

Bactériémie : présence de bactéries dans le sang identifiée par des hémocultures positives.

β -lactamine : vaste famille d'antibiotiques bactéricides composés de molécules cycliques qui interfèrent avec les étapes finales de la synthèse du peptidoglycane

BLSE : β -lactamase à Spectre Etendu, grande famille d'enzymes bactériennes. La présence de BLSE est associée à une antibiorésistance importante aux β -lactamines.

BMR : Bactéries-Multi-Résistantes : Bactéries ayant développé des résistances acquises à plus de trois familles d'antibiotiques. Les deux exemples les plus fréquents sont les bactéries productrices de β -lactamase à Spectre Elargi (BLSE) et les Staphylocoques dorés résistants à la Méricilline (SARM)

Carbapénémase : enzyme produite par certaines bactéries rendant inactifs les carbapénèmes. C'est un mécanisme de résistance acquis par certaines bactéries qui peuvent infecter les êtres-vivants et sont difficiles à traiter avec les antibiotiques disponibles à ce jour.

Cathéter : sonde creuse que l'on introduit dans un canal naturel

Cellule Souche Hématopoïétique : présentes dans la moelle osseuse, elles sont à l'origine de toutes les cellules du sang.

Choc cardiogénique : incapacité de la pompe ventriculaire cardiaque à générer un débit sanguin suffisant permettant aux organes périphériques de subvenir à leurs besoins métaboliques.

Choc septique : état infectieux grave associant des dysfonctions d'organe (lactatémie > 2mmol/L) à une défaillance circulatoire ne répondant pas suffisamment au remplissage vasculaire et nécessitant l'utilisation de catécholamines exogènes pour maintenir une pression artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg.

CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée : Se traduit par un excès de génération de thrombine et de fibrine dans la circulation sanguine. Lors de ce processus l'agrégation des plaquettes est activée et les facteurs de la coagulation sont consommés. Elle peut entraîner des thromboses et / ou des hémorragies.

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice : c'est la plus faible concentration d'un produit chimique, généralement un antibiotique, qui empêche la croissance visible d'une ou de plusieurs bactéries.

Colonisation : présence de germes (bactérie, virus champignons ou parasites) sur un prélèvement biologique sans être associé à une infection

Coma : état caractérisé par la perte des fonctions de relation (conscience, mobilité, sensibilité) avec conservation de la vie végétative (respiration, circulation)

Dermohypodermite : inflammation cutanée de derme et de l'hypoderme consécutive d'une infection de ces structures en général par une bactérie. Le germe pénètre dans l'organisme par une petite plaie, parfois non visible, et se développe dans les couches profondes de la peau

EER : Epuration Extra Rénale : technique visant à suppléer une fonction rénale défaillante en éliminant à la fois les produits de déchet du sang et l'excès d'eau du corps.

Immunodépression : diminution plus ou moins importante des défenses immunitaires d'un organisme qui se traduit par l'insuffisance certaines fonctions du système de défense. Les personnes immunodéprimées ont un risque accru d'infections graves.

Infection communautaire : infection survenant en dehors d'un établissement de santé, par opposition à une infection nosocomiale

Infection nosocomiale : infection contractée au cours d'un séjour dans un établissement de soins. Elle peut être directement liée aux soins ou survenir durant l'hospitalisation, en dehors de tout acte médical.

Inoculum : échantillon contenant des germes vivants. Ici, l'inoculum infectieux concerne la source principale du sepsis, qu'il conviendra de contrôler de manière instrumentale et médicamenteuse.

Leucémie : maladie maligne aigue ou chronique, caractérisée par la prolifération dans la moelle osseuse, et éventuellement dans les autres organes lymphoïdes, de globules blancs ou de leurs précurseurs, qui peuvent se répandre dans le sang.

Lymphome : tumeur maligne du tissu lymphoïde

Péritonite : inflammation aiguë, le plus souvent infectieuse, de la fine membrane qui tapisse les organes présents dans l'abdomen : le péritoine.

Pyélonéphrite : infection du bassinet et du tissu interstitiel d'un rein ou des deux.

SARM : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline. Staphylococcus Aureus est une bactérie commensale de l'homme qui peut se révéler pathogène opportuniste dans certains emplacements ou dans certaines circonstances. Lorsque cette bactérie acquiert une mutation la rendant résistante à la méricilline

Score de Charlson : L'indice de comorbidité de Charlson a été développé pour la première fois par Charlson et al en 1987 pour prédire la mortalité à un an des patients

qui peuvent présenter une série d'affection comorbides (autour de 19). Un score est attribué à chaque affection en fonction du risque de décès associé à chacune d'entre elles, et les score sont donc additionnés pour obtenir un score total permettant de prédire la mortalité.

Score IGS / SAPS 2 : Le Score IGS II (Index de Gravité Simplifiée II) ou Simplified Acute Physiology Score : est un score permettant d'évaluer la sévérité d'un patient et fait partie des scores utilisés en soins intensifs et réanimation. Les paramètres à prendre en compte sont les données les plus graves recueillies pendant les 24h suivant l'admission en soins intensifs.

Score SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment : score utilisé en réanimation pour déterminer la gravité d'un patient selon ses défaillances d'organe. Le score s'appuie sur 6 organes dont l'importance de la défaillance est cotée de 0 à 4 : poumons, cœur et vaisseaux, cerveau, reins, foie et coagulation. Sa valeur est prédictive de la mortalité du patient.

Sepsis : dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital, causée par une réponse inappropriée de l'hôte à une infection. Infection suspectée et score SOFA supérieur ou égal à 2).

Syndrome de lyse tumorale : ensemble des complications métaboliques observées dans certaines pathologies néoplasiques avec une masse tumorale volumineuse provoquées par la destruction massive des cellules cancéreuses.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Contexte : On s'attend à ce que l'antibio-résistance soit la cause de 10 millions de décès en 2050. Les entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre élargi (BLSE) sont la première cause d'infection par bactérie-multi-résistante dans le monde dont le traitement de référence est un carbapénème. Son utilisation entraîne la sélection de mutants résistants qui peuvent conduire à des impasses thérapeutiques. Des alternatives à ces antibiotiques existent mais leur place dans l'arsenal thérapeutique doit être précisée, notamment chez le patient d'onco-hématologie immunodéprimé, admis en réanimation.

Objectifs : déterminer si, chez les patients d'onco-hématologie, immunodéprimés atteints de sepsis ou de choc septique requérant une admission en réanimation et présentant des facteurs de risque d'infection à BLSE et qui seront effectivement documentés à une bactérie productrice de BLSE, une antibiothérapie probabiliste initiale par pipéracilline-tazobactam (PTZ) est associée à une différence de mortalité comparée aux patients traités par carbapénème.

Méthode : Cette étude est une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique appariée via un score de propension et se déroulant du 1^{er} janvier 2012 au 31 décembre 2020. Le critère de jugement principal est la mortalité à 28 jours. Les critères de jugements secondaires sont la mortalité à 90 jours, la mortalité à 1 an, le nombre de jour sans antibiotique à 28 jours, le nombre de jours sans support de réanimation à 28 jours, l'inefficacité de l'antibiothérapie probabiliste globale et la notion d'échec thérapeutique.

Résultats : Parmi les 273 patients inclus, 140 reçoivent de la pipéracilline-tazobactam comme antibiothérapie probabiliste tandis que 133 reçoivent un carbapénème. En analyse univariée, la mortalité à 28 jours n'est pas significativement différente entre les deux groupes. Après analyse multivariée, les facteurs associés de manière indépendante à la prescription de PTZ comme antibiothérapie probabiliste sont : antécédent de colonisation / infection à BLSE il y a moins de 3 mois, l'administration préalable d'amoxicilline-acide clavulanique, l'absence d'administration préalable d'antibiotique, un score SOFA bas, un délais entre l'hospitalisation et l'admission en réanimation court et la prescription concomitant d'un anti-cocci gram positif à l'inclusion. Les patients recevant l'association PTZ, reçoivent un aminoside de manière concomitante dans 54% des cas sensible sur plus de 85% des souches infectante. Les patients traités par l'association pipéracilline-tazobactam ont une mortalité à 28 jours similaire aux patients recevant un carbapénème (19/78 (24,4%) vs 18 (23,1%), $p = 1,00$).

Conclusion : Parmi les patients d'onco-hématologie, immunodéprimés, admis en réanimation pour sepsis ou choc septique, ayant des facteurs de risque d'infection à BLSE et qui seront effectivement secondairement documentés à BLSE, une antibiothérapie probabiliste initiale par pipéracilline-tazobactam comparée à un carbapénème n'est pas associé à une différence de mortalité à 28 jours.

Mots clés : sepsis, choc septique, immunodépression, bactérie productrice de BLSE, antibiotique large spectre, pipéracilline-tazobactam, carbapénème, antibio-résistance