



HAL
open science

Identification de caractéristiques cliniques associées à la survenue d'un portage d'une entérobactérie sécrétrice de bêta-lactamases à spectre étendu après administration de ceftriaxone

Léa Ropinski

► To cite this version:

Léa Ropinski. Identification de caractéristiques cliniques associées à la survenue d'un portage d'une entérobactérie sécrétrice de bêta-lactamases à spectre étendu après administration de ceftriaxone. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04123702

HAL Id: dumas-04123702

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04123702>

Submitted on 9 Jun 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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2023

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE D'URGENCE

par

Léa ROPINSKI

Née le 14/08/1994 à Metz

Présentée et soutenue publiquement le 13 avril 2023

Identification de caractéristiques cliniques associées à la survenue d'un portage d'une entérobactérie sécrétrice de bêta-lactamases à spectre étendu après administration de ceftriaxone.

Président : Monsieur le Professeur Éric BATARD

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Quentin LE BASTARD

COMPOSITION DU JURY

Président de jury : Monsieur le Professeur Éric BATARD

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Quentin LE BASTARD

Membres du jury : Monsieur le Professeur Emmanuel MONTASSIER, Monsieur le Docteur Tanguy PELUCHON.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Éric BATARD, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse, merci pour vos enseignements et votre engagement dans la formation des internes.

A Monsieur le Docteur Quentin LE BASTARD, pour avoir accepté de diriger ce travail et m'avoir accompagnée tout au long de la rédaction de cette thèse, mais aussi pour ton enthousiasme à transmettre tes connaissances et ton expérience.

A Monsieur le Professeur Emmanuel MONTASSIER, pour avoir accepté de juger ce travail, pour vos enseignements et votre accompagnement aux urgences durant mon internat.

A Monsieur le Docteur Tanguy PELUCHON, pour avoir accepté de juger ce travail mais également pour m'avoir fait découvrir la médecine d'urgence et encouragée dès mon premier semestre.

A Marie-Anne VIBET, pour la réalisation des statistiques mais surtout pour ton accompagnement rigoureux, ta disponibilité et ton aide.

A toutes les équipes médicales et paramédicales rencontrées au fil de mon internat, vous avez contribué au médecin que je deviens. Une pensée particulière aux équipes des urgences de Châteaubriant et de la réanimation de Cholet qui encadrent merveilleusement bien le début et la fin de ce cycle.

A toutes les rencontres et instants imprévus qui enrichissent la vie.

REMERCIEMENTS

A Hannah, Morgane, Marie, Leila et Thuy, aux premières co-internes de Shining Castel, ces six premiers mois d'internat n'auraient pas été pareils sans vous.

A tous mes co-internes, qui ont joué un rôle essentiel dans le déroulement, certes sérieux mais souvent amusant des longs mois d'internat.

A la promotion de médecine d'urgence, à Kristell, Apolline, Sami, Mathilde P, Mathilde H, Julie, Ugo, Guillaume, pour votre accueil chaleureux, vos personnalités toutes différentes ont nourri ma vision des qualités d'un médecin.

Aux belles amitiés qui se créent. A Clémence pour ton soutien et ton écoute attentive. A Pierrick et à ton agilité à l'eau que j'envie. A Victoire pour tes conseils avisés et nos quelques nuits enivrées. A Jules, un coup de cœur à Saint Nazaire. A Thibaut et Solène, les meilleurs brunchs de Nantes se prennent à Vertou.

A Margaux, Charlotte et Maéva, au bonheur de se retrouver comme si le temps ne s'était jamais écoulé.

A Agathe et Sarah, à notre amitié qui ne subit ni le temps, ni la distance, ni la morosité. Pour votre soutien dans mes nombreux moments de doutes. A votre chemin qui m'inspire.

A Ambroise, Justine, Camille, Thibault, Lucas, aux années nancéennes et à la joie de se retrouver encore, partout en France.

Aux *Paillettes* et à ces liens qui se tissent au fil des années ; à Ana pour ton rire et ton entrain inspirant ; à Aude, mon plus beau modèle d'urgentiste ; à Clélia pour ta force et ta détermination ; à Hélène et à ton tempérament que j'admire ; à Laura pour ta spontanéité solaire.

A mes parents, sans qui rien n'aurait été possible, pour votre soutien et votre amour infaillibles, pour avoir été les épaules sur lesquelles pleurer mais aussi les bras dans lesquels célébrer.

A Éric et Nadine, pour votre patience dans les moments houleux mais surtout pour votre soutien. Merci de participer à l'unité de notre famille.

A ma grand-mère, pour m'avoir transmis la plus belle vision de la vie, à ton enthousiasme, ta générosité et ton indulgence.

A mon grand-père Yaneck, si les souvenirs doucement s'effacent de ta mémoire, ton regard doux et bienveillant reste celui que tu as toujours posé sur nous.

A mes frères, à Pilou, ta sensibilité est ta plus grande force même si elle est parfois bien cachée, je suis si fière de toi ; à Baptiste ton regard d'enfant et ta spontanéité nous rappellent l'importance de s'émerveiller.

A Benjamin, à notre rencontre singulière il y a presque dix ans. A ton soutien infaillible dans ces nombreux moments de doutes et d'angoisse. A ton regard qui toujours me nourrit de confiance et de sérénité, aux montagnes que nous avons gravies ensemble. Aux projets que tu m'aides à concrétiser et à tout ce que tu rends possible.

L'amour que je te porte est au moins aussi grand que le nombre de décimales de π .

ABREVIATIONS PAR ORDRE ALPHABETIQUE

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARCMi : AntibioRésistance aux Céphalosporines de 3^{ème} génération et Microbiote Intestinal

BMR : bactéries multi et hautement résistantes aux antibiotiques

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

CAESAR : Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CRF : Case report form

C3G : céphalosporines de 3^{ème} génération

EARS-Net : Réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens

E-BLSE: Entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu

ECDC: European Center for Disease Prevention and Control

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : hypertension artérielle

IDE : infirmière diplômée d'état

IMC : indice de masse corporelle

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

OR : Odd Ratio

PRIMO : Prévention et contrôle de l'infection en établissements médico-sociaux et en soins de ville.

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

SPARES : Surveillance et Prévention de l'AntibioRésistance en Etablissement de Santé

TABLE DES MATIERES

ABSTRACT	7
INTRODUCTION	8
MATERIEL ET METHODES	11
1. DESIGN DE L'ETUDE	11
2. POPULATION.....	11
1.1. <i>Critères d'inclusion</i>	11
1.2. <i>Critères de non-inclusion</i>	11
1.3. <i>Déroulement de l'étude</i>	11
1.4. <i>Critères d'exclusion secondaires de l'analyse</i>	12
3. OBJECTIF ET CRITERES DE JUGEMENT	12
1.1. <i>Objectif de l'étude ARCMI et de la thèse</i>	12
1.2. <i>Critère de jugement principal</i>	13
4. ANALYSE ET OUTILS STATISTIQUES	13
RESULTATS	14
1. DIAGRAMME DE FLUX	14
2. DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CARACTERISTIQUES CLINIQUES A L'INCLUSION....	15
3. DONNEES DU SUIVI DES PATIENTS	15
4. ANALYSE UNIVARIEE.....	20
5. ANALYSE MULTIVARIEE	20
DISCUSSION	23
CONCLUSION	26
BIBLIOGRAPHIE	27

ABSTRACT

Identification of clinical features associated with the occurrence of extended-spectrum beta-lactamase producing enterobacteria carriage after ceftriaxone administration.

Introduction: The prevalence of extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae has been increasing for many years in France and in Europe, raising concerns about the occurrence of therapeutic impasses. A good characterization of the risk factors of acquisition of these organisms is important for their prevention, control and management. Our objective is to identify the clinical factors associated with the acquisition of an ESBL-E carriage at D30 of a ceftriaxone exposure.

Methods: In this study we conducted a comparison of case and control groups by logistic regression model. A univariate analysis of the clinical characteristics of interest was performed followed by a multivariate analysis.

Results: Among 138 included patients, 81 patients were analyzed. 10 cases acquired ESBL-E carriage at D30 of ceftriaxone exposure and 71 controls remained free of ESBL-E. There were four species identified: *Escherichia coli* (n=3, 27%), *Enterobacter complex cloacae* (n=3, 27%), *Citrobacter freundii* (n=3, 27%) and *Klebsiella pneumoniae* (n=2, 19%).

In univariate analysis, there was an OR of 0.14 ([0.02-0.63], p=0.019) for age less than 70 years, an OR of 5.25 ([1.14-22.86], p=0.026) for a history of chronic kidney disease and an OR of 1.09 ([1.02-1.17], p=0.013) for a prolonged hospital stay.

In multivariate analysis, there was an OR of 9.22 [1.20-92.46], p=0.036 for travel abroad in the past 6 months and an OR of 1.10 [1.02-1.21], p=0.021 for prolonged hospital stay. The OR for age less than 70 years was 0.10 [0.01-0.54], p=0.019.

Conclusion: In our population, the risk factors for acquiring an ESBL-E carriage identified in the multivariate analysis were the duration of hospitalization and a trip abroad in the last 6 months. A protective factor was identified: an age below 70 years. These results are used as a further step in the ARCFI study for an analysis of the microbiota of cases and controls matched on these data.

KEYWORDS

Bacterial resistance, Carriage, Enterobacteriaceae, Extended-spectrum beta-lactamase producing enterobacteria, Ceftriaxone, Risk factors

INTRODUCTION

Ernest Duchesne étudia en 1897 l'activité antimicrobienne des moisissures pour sa thèse de doctorat, en utilisant une culture d'*Escherichia Coli* et un champignon *Penicillium glaucum*⁽¹⁾. Ses travaux ne sont pas poursuivis.

Trente ans plus tard, par sérendipité, Alexander Fleming émet l'hypothèse que la présence du champignon *Penicillium notatum* dans ses boîtes de Petri inhibe la croissance d'une culture de Staphylocoques⁽²⁾. La notion d'antibiotique, comme nous l'appréhendons aujourd'hui, apparaît à travers la pénicilline, révolutionnant la prise en charge des infections bactériennes.

L'évolution de la science et de la médecine apporte de nouvelles substances, de nouvelles antibiothérapies mais contribue également à l'émergence de résistances bactériennes, en constante évolution.

De nombreuses bactéries multi-résistantes sont apparues dans les dernières années. Parmi elles, les entérobactéries, bacilles à gram négatif ont développé une résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G). Cette résistance est liée à plusieurs phénotypes dont les principaux sont les suivants : une résistance par production de céphalosporinases AmpC (enzymes pouvant détruire les C3G) ; une résistance par production de carbapénèmases (enzymes détruisant les carbapénèmes) et enfin une résistance par production de bêta-lactamases à spectre étendu. Ce dernier mécanisme de résistance repose sur deux modalités possibles : des enzymes induites par mutations génétiques ou par l'acquisition d'un plasmide contenant le gène de la bêta-lactamase. Toutes deux conduisent à l'inefficacité des bêta-lactamines par hydrolyse⁽³⁾.

Les premières souches d'entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu sont mises en évidence dans les années 1980 avec une présence initialement hospitalière s'étendant progressivement au milieu communautaire. De plus, initialement objectivées en Europe, elles gagnent, au fil des années, du terrain à l'échelle mondiale faisant craindre la survenue d'impasses thérapeutiques⁽⁴⁾⁽⁵⁾.

L'antibiorésistance est donc rapidement identifiée par l'Organisation Mondiale de la Santé comme une menace sérieuse pour la santé publique avec une surveillance accrue menée de façon internationale.

En Europe, deux réseaux observent l'évolution des infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques sur l'ensemble du continent : l'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) et le Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) Network.

Le rapport de l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) de 2022 et portant sur des données de 2020, rapporte un nombre d'infections causées par des bactéries multirésistantes s'élevant à plus de 670 000 et associées à plus de 33 000 décès⁽⁶⁾.

Les taux de résistance bactérienne observent de façon constante un gradient nord-sud et ouest-est avec une importance plus notable dans les pays du Sud et de l'Est de l'Europe⁽⁶⁾.

Plus précisément, les principales espèces de BMR retrouvées sont *E. coli* (41.3%), puis *S. aureus* (21.9%), *K. pneumoniae* (11.9%), *E. faecalis* (8.4%), *P. aeruginosa* (6.2%), *E. faecium* (5.5%), *S. pneumoniae* (2.6%) et *Acinetobacter* spp. (2.3%).

Les infections causées par *E. coli* résistant aux antibiotiques dominent en termes de nombre de cas et de décès attribuables dans un contexte où la prévalence globale de la résistance d'*Escherichia coli* aux céphalosporines de 3ème génération (C3G) a

fortement augmenté dans les années 2010. En effet elle passe de 0,1% en 1999 à 11,8% en 2012⁽⁷⁾ et tend depuis à se stabiliser entre 14,9% et 15,1% de 2016 à 2020⁽⁶⁾.

En France, l'Agence nationale de santé publique étudie l'évolution de la résistance aux antibiotiques via des dispositifs nationaux et missions comme PRIMO et SPARES.

Les dernières données de 2020 retrouvent une prévalence des entérobactéries productrices de béta-lactamases estimée à 8,3%⁽⁸⁾. Parmi elles, dominent deux espèces, *E. coli* et *K. pneumoniae*. La proportion d'*Escherichia Coli* résistant aux C3G qui avait bondi de 4,0% à 9,6% de 2008 à 2018⁽⁹⁾ reste stable à 9,5% en 2020.

La proportion de résistance aux C3G chez *Klebsiella Pneumoniae*, quant à elle, observe une discrète baisse de 28,8% en 2017 à 25,4% en 2021.

L'impact des bactéries multi-résistantes n'est pas négligeable puisque qu'en 2017 on comptabilisait en France, un nombre d'infections nosocomiales à E-BLSE entre 47 000 et 95 000, dont entre 6 200 et 11 300 bactériémies, impliquant un poids notable en santé publique⁽¹⁰⁾. Une étude publiée en 2010 par Mauldin et al, mettait en évidence chez 622 patients atteints d'une infection à bacille gram négatif résistant, une augmentation de la durée d'hospitalisation de 23,8% et une augmentation des coûts de 29,3%⁽¹¹⁾ par rapport aux infections à bacille gram négatif sensible.

La lutte contre l'antibiorésistance repose ainsi sur deux stratégies principales, la prévention des infections et de la transmission de bactéries et gènes de résistance d'une part, et l'utilisation raisonnée des antibiotiques d'autre part.

C'est dans cet optique et afin de promouvoir le bon usage des antibiotiques, que l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) rédige en 2015 une liste des antibiotiques critiques, parmi lesquels figurent les céphalosporines, et plus précisément les céphalosporines de 3^{ème} génération⁽¹²⁾.

Au cours des 10 dernières années, leur utilisation a augmenté de 39,6% au sein des établissements de santé⁽¹⁰⁾. Cette augmentation semble être multifactorielle et probablement liée à la réduction de l'usage des fluoroquinolones⁽¹³⁾.

Parmi les C3G, la ceftriaxone est une molécule fréquemment utilisée puisqu'indiquée dans de nombreuses affections comme les infections urinaires compliquées, les infections intra-abdominales, les pneumopathies ou encore les infections du système nerveux central. Elle se présente sous forme injectable. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne après fixation aux protéines de liaison de la pénicilline conduisant à la lyse puis mort de la cellule bactérienne. Sa demi-vie d'élimination est estimée à 8h. Son élimination est urinaire pour 40 à 65% et biliaire pour environ 40 à 50%, sous forme active⁽¹⁴⁾.

La prévention des infections à germes multirésistants passe également par une meilleure connaissance des interactions avec leurs hôtes et leurs facteurs de risque d'acquisition.

L'apparition de nouveaux outils de métagénomique a permis d'approfondir les connaissances sur le microbiote intestinal. Cet écosystème complexe et dynamique est composé d'environ 10¹³ micro-organismes commensaux (bactéries, champignons, virus, parasites) dont l'équilibre permet d'accomplir son rôle dans les fonctions digestives, métaboliques ou encore immunitaires. Propre à chaque individu, de nombreux facteurs peuvent induire une dysbiose⁽¹⁵⁾.

De nombreux travaux au cours des dernières années ont pu mettre en lumière des facteurs induisant des modifications significatives du microbiote intestinal : les maladies chroniques telle que les MICI⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾, le diabète de type I⁽¹⁸⁾ ou II⁽¹⁹⁾, les pathologies hépatiques⁽²⁰⁾ mais aussi certains traitements comme les antibiotiques⁽²¹⁾.

Une étude menée par Gosalbes MJ et al en 2015, suggère également que certains profils de microbiote pourraient être associés à un portage de bactéries résistantes⁽²²⁾. Il existe à ce jour peu de données sur l'impact spécifique d'une antibiothérapie par ceftriaxone sur le microbiote humain.

De plus l'un des principaux mécanismes de diffusion de l'antibiorésistance réside dans une pression de sélection au sein du microbiote intestinal induite par la prise d'antibiotiques. Nous savons que, de par l'élimination biliaire et donc digestive de la ceftriaxone, celle-ci soumet le microbiote intestinal à une forte pression de sélection, faisant craindre un rôle dans l'émergence de l'acquisition d'E-BLSE⁽²³⁾. Des travaux expérimentaux sous-tendent cette hypothèse. Un travail expérimental récent a permis d'observer que l'administration de ceftriaxone chez un modèle murin favorisait l'acquisition et la persistance d'une colonisation intestinale par E-BLSE⁽²⁴⁾.

Ainsi, l'hypothèse de l'étude ARDMI, AntibioRésistance aux Céphalosporines de 3^{ème} génération et Microbiote Intestinal, est qu'il existerait un microbiote intestinal prédisposant ou protégeant de l'acquisition d'un portage d'une entérobactérie résistante aux C3G chez les patients exposés à une antibiothérapie par ceftriaxone.

L'objectif de cette thèse sera d'étudier les caractéristiques cliniques associées à l'acquisition d'un portage E-BLSE après l'administration de ceftriaxone au sein de la population de l'étude ARDMI.

MATERIEL ET METHODES

1. Design de l'étude

L'étude ARDMI est une Recherche Interventionnelle à Risques et Contraintes Minimales sur prélèvements. L'étude est prospective, ouverte, monocentrique et non contrôlée. Les autorisations de la CNIL et du Comité de Protection des Personnes Grand Ouest II Angers ont été obtenues.

Les inclusions se sont déroulées au sein du service des urgences et de médecine intensive et réanimation du CHU de Nantes.

La période de recrutement s'est déroulée sur 46 mois de décembre 2018 à septembre 2022 (suspension durant les vagues épidémiques liées au virus SARS Cov2).

Cette thèse est un travail ancillaire descriptif et analytique des données cliniques de l'étude ARDMI dont l'objectif est d'identifier les caractéristiques cliniques associées à l'acquisition d'un portage digestif de E-BLSE à J30.

2. Population

1.1. Critères d'inclusion

Les patients admis aux urgences adultes ou dans le service de médecine intensive et réanimation du CHU de Nantes, dont la pathologie nécessitait l'instauration d'une antibiothérapie par ceftriaxone et remplissant les critères d'inclusion étaient éligibles pour participer à l'étude.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Un patient majeur, ne présentant pas de mesure de tutelle et/ou curatelle, affilié au Régime de la Sécurité Sociale et ayant consenti à participer à l'étude.
- Un patient dont la pathologie nécessitait l'introduction d'une antibiothérapie par ceftriaxone 1 gramme ou 2 grammes par jour au cours de la prise en charge hospitalière.

La dose choisie est celle recommandée pour la prise en charge de la plupart des infections communautaires hospitalisées.

1.2. Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

- Patients ayant une pathologie ano-rectale aiguë incompatible avec la stratégie d'écouvillonnage.
- Prescription d'un autre dosage de ceftriaxone (plus de 2 grammes par jour)
- Patient ayant une maladie inflammatoire du tube digestif.
- Allergie ou contre-indication aux bêtalactamines et aux céphalosporines.

1.3. Déroulement de l'étude

Après évaluation des critères d'inclusion et de non-inclusion et après information du patient, son consentement à la participation à l'étude et à la constitution d'une bio-collection était recueilli et permettait la réalisation des prélèvements (deux écouvillons eSWAB, un écouvillon sec et un pot de selles) par l'infirmière ou infirmier diplômé(e) d'état (IDE) du service prenant en charge le patient.

Un entretien patient sur des données cliniques d'intérêt complétait les prélèvements initiaux à J0 et était colligé dans un CRF électronique. Les données suivantes ont été collectées :

- âge, sexe, IMC
- antécédents médicaux et chirurgicaux,
- traitement en cours,
- traitement antibiotique durant l'année précédant l'inclusion (molécule, durée, période),
- hospitalisation l'année précédant l'inclusion,
- admission en soins intensifs l'année précédant l'inclusion,
- réalisation d'une procédure invasive l'année précédant l'inclusion,
- voyage à l'étranger l'année précédant l'inclusion,
- hospitalisation à l'étranger l'année précédant l'inclusion
- régime alimentaire
- score de Bristol

Ont également été colligées :

- l'antibiothérapie concomitante, si une bithérapie était introduite.
- La durée de traitement prévue.

Le compte rendu d'hospitalisation était lui aussi récupéré.

De nouveaux écouvillons rectaux étaient effectués à J5 (+/- 2 jours) et J30 (+/- 3 jours). Le patient recevait alors un ou deux kits de prélèvement selon sa date de sortie d'hospitalisation afin de pouvoir le réaliser à domicile. L'écouvillonnage était réalisé par un(e) IDE libéral(e) au domicile du patient ou par l'IDE de la structure si le patient était toujours hospitalisé.

1.4. Critères d'exclusion secondaires de l'analyse

Les critères d'exclusion secondaires de l'analyse étaient les suivants :

- Absence d'échantillon prétraitement (J0) disponible.
- Absence d'échantillon à J30 disponible.
- Patient déjà colonisé à une entérobactérie résistante aux C3G avant instauration de l'antibiothérapie par ceftriaxone.
- Patient dont la durée d'antibiothérapie par ceftriaxone est inférieure à 3 jours, si aucune antibiothérapie n'est poursuivie à l'arrêt de la ceftriaxone.

3. Objectif et critères de jugement

1.1. Objectif de l'étude ARCM1 et de la thèse

L'objectif primaire de l'étude ARCM1 est l'identification de biomarqueurs du microbiome intestinal associés à la protection contre l'acquisition d'un portage à J30 d'une entérobactérie résistante aux C3G (quel que soit le mécanisme de résistance, céphalosporinase de haut niveau, carbapénémase ou BLSE) après exposition à la ceftriaxone par une analyse métagénomique et métabolomique. Pour remplir cet objectif, une analyse cas-témoin appariée sur les données cliniques sera mise en place.

L'objectif principal de cette thèse est d'identifier les facteurs cliniques et anamnestiques associés à l'acquisition d'un portage d'une entérobactérie résistante aux C3G, par production d'une BLSE, à J30 de l'exposition à la ceftriaxone, parmi les données cliniques d'intérêt collectées à l'inclusion dans l'étude.

Ainsi ce travail permettra de contrôler l'étude du microbiote intestinal sur les facteurs de risques significatifs identifiés.

1.2. Critère de jugement principal

Le critère d'évaluation principal est l'acquisition d'un portage d'une E-BLSE révélée par un prélèvement positif à J30.

4. Analyse et outils statistiques

Après gel de la base de données et extraction, une revue des données a pu être réalisée.

Les cas ont été définis par un prélèvement positif à E-BLSE à J30 et les témoins par un prélèvement négatif à J30.

La description des cas et témoins à l'inclusion, ainsi que l'ensemble des analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R, version 4.0.2.

Les caractéristiques des patients ont été comparées entre les deux groupes d'intérêt, à savoir les cas et les témoins.

Les variables incluses dans le modèle sont les suivantes : âge en catégorie (≤ 70 , > 70 ans), sexe (féminin/masculin), IMC (≤ 25 , > 25), hypertension artérielle (oui/non), tabac (oui/non), diabète (oui/non), antécédent de cancer (oui/non), maladie rénale chronique (oui/non), broncho-pneumopathie chronique obstructive (oui/non), troubles digestifs (oui/non), hospitalisation dans les 6 mois (oui/non), voyage dans les 6 mois (oui/non), statut nutritionnel (normal/à risque de dénutrition), score SOFA (≤ 2 , > 2), prise de médicament en cours à l'inclusion (oui/non) ainsi que le recueil de la classe thérapeutique parmi : antibiotiques, inhibiteurs de la pompe à proton, antidiabétiques oraux, statines, inhibiteurs calciques, diagnostic final (qualitatif), nombre de jours d'administration de la ceftriaxone (≤ 4 , > 4 jours), autre antibiotique administré à l'inclusion (oui/non), durée d'hospitalisation (donnée continue).

Une première analyse univariée a été réalisée à la recherche de caractéristiques cliniques associées à l'acquisition du portage E-BLSE. Les caractéristiques cliniques associées à une p-value ≤ 0.20 ont ensuite été sélectionnées pour l'analyse multivariée via un modèle de régression logistique. Les caractéristiques cliniques étaient sélectionnées par « backward » élimination : élimination itérative en commençant par la caractéristique ayant la plus grande p-value jusqu'à l'obtention d'un modèle n'incluant que des caractéristiques significativement associées.

Les variables discriminantes ainsi mises en évidence étaient significatives si elles étaient associées à une p-value inférieure à 0.05.

RESULTATS

1. Diagramme de flux

De décembre 2018 à septembre 2022, 143 patients admis aux urgences ou dans le service de médecine intensive et réanimation présentaient une pathologie nécessitant l'introduction d'une antibiothérapie par ceftriaxone. Cinq patients ont été exclus et finalement 138 patients ont été inclus dans l'étude. Au total, 89 patients ont été suivis et 81 patients analysés (figure 1).

La majorité des patients ont été inclus aux urgences, 9 patients l'ont été dans le service de médecine intensive et réanimation.

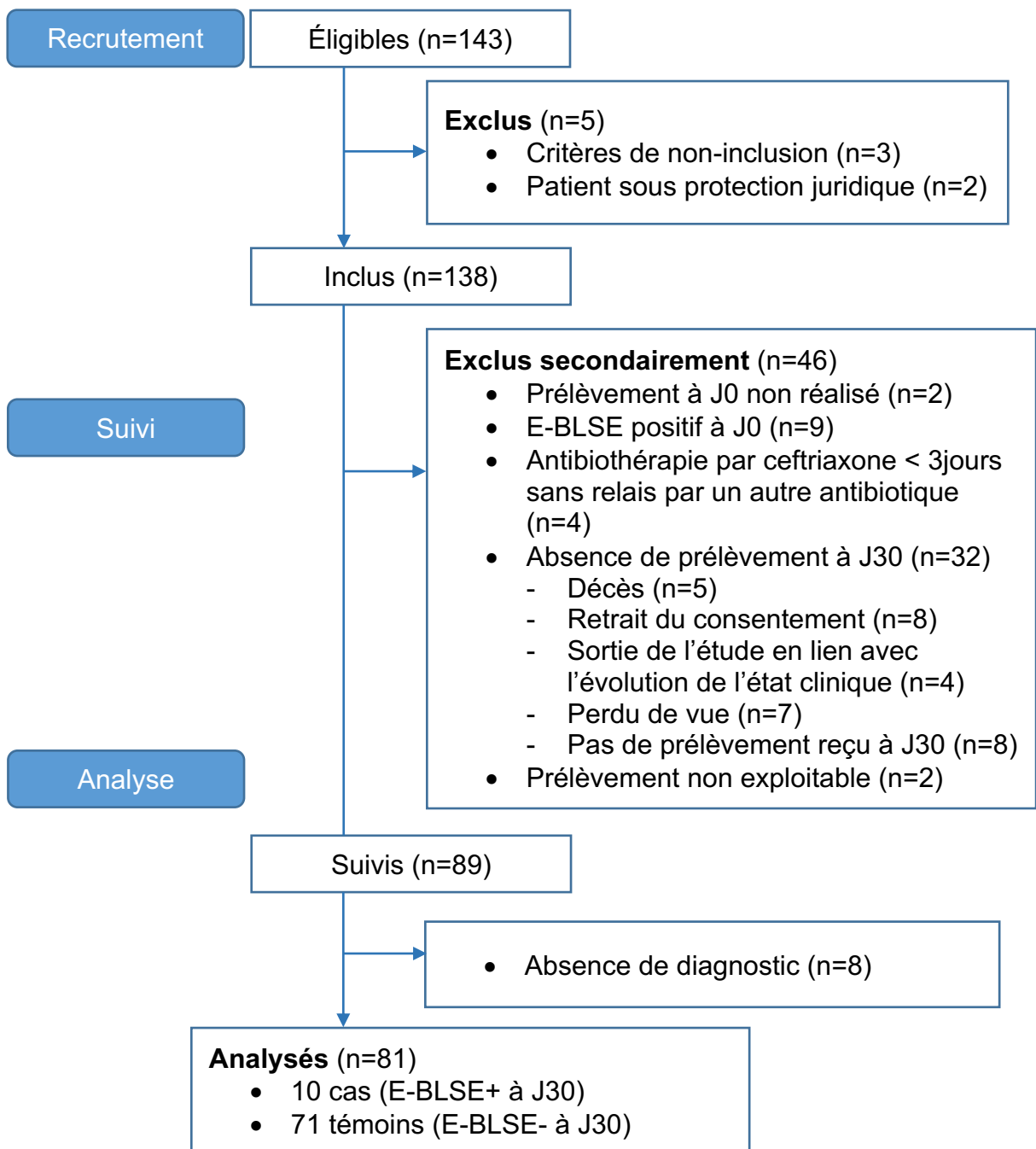


Figure 1 : Diagramme de flux

2. Données démographiques et caractéristiques cliniques à l'inclusion

Dans notre population, l'âge moyen était de 62.77 ans \pm 17.85 et 51% des patients étaient des femmes.

La quasi-totalité (99%) des patients inclus vivaient à domicile.

79% des patients présentaient un score de SOFA supérieur ou égal à 2.

Les principales caractéristiques des patients à l'admission sont présentées dans les tableaux 1, 2 et 3.

3. Données du suivi des patients

Les tableaux 4 et 5 présentent l'analyse des données issues du suivi des patients, suivi réalisé à J5 et J30.

Au décours de la prise en charge aux urgences, la majorité, 77% des patients étaient hospitalisés dans un service de médecine ou de chirurgie.

La durée moyenne d'hospitalisation était de 8,02 jours \pm 8,00.

La durée moyenne de traitement par ceftriaxone était de 4,77 \pm 4,05.

Parmi les 81 patients analysés, 10 ont acquis une colonisation par E-BLSE sur cette période de 46 mois donnant une incidence de 12.35 % [5.18;19.51]. La prévalence de portage à l'issue du suivi était de 11.24 % [4.67;17.80].

Au total, 11 isolats ont été identifiés parmi les 10 patients ayant acquis une colonisation à E-BLSE. Un patient était colonisé par deux E-BLSE. Quatre espèces ont été mises en évidence, *Escherichia coli* (n=3, 27%), *Enterobacter complex cloacae* (n=3, 27%), *Citrobacter freundii* (n=3, 27%) et *Klebsiella pneumoniae* (n=2, 19%).

Parmi les cas (groupe E-BLSE+), l'âge moyen était de 67,40 ans \pm 15,92 contre 62,11 ans \pm 18,11 chez les témoins (groupe E-BLSE-).

70 % étaient des hommes dans le groupe E-BLSE+, ils n'étaient que 46% dans le groupe E-BLSE-.

80% des patients porteurs d'une E-BLSE à J30 avaient un âge supérieur à 70 ans contre 37% chez les non porteurs.

De même, 80% des patients du groupe E-BLSE+ avaient un IMC supérieur à 25 contre 52% dans le groupe E-BLSE-.

Lorsque l'on s'intéresse à l'indication de la prescription de ceftriaxone, la plus fréquente chez les cas est la pneumopathie (50%). Dans le groupe témoin, il s'agit des infections urinaires (56%).

On note une durée médiane d'hospitalisation de 14,5 jours dans le groupe E-BLSE+ contre 4 jours dans le groupe E-BLSE-.

Tableau 1*Caractéristiques de la population à l'inclusion (1/3)*

	E-BLSE+ (n=10)	E-BLSE- (n=71)	Total (n=81)
Âge à l'inclusion (en années)			
min-max	26 – 82	20 – 89	20 – 89
moyenne±SD	67,40 ± 15,92	62,11 ± 18,11	62,77 ± 17,85
médiane [Q1 – Q3]	71 [70 – 75,75]	66 [51 – 75]	67 [54 – 75]
Âge N(%)			
inférieur à 70 ans	2 (20)	45 (63)	47 (58)
supérieur ou égal à 70 ans	8 (80)	26 (37)	34 (42)
Répartition H/F N(%)			
femmes	3 (30)	38 (54)	41 (51)
hommes	7 (70)	33 (46)	40 (49)
Poids à l'inclusion (en kg)			
min-max	59 – 107	35,4 – 130	35,4 – 130
moyenne±SD	81,27 (14,72)	73,6 (16,05)	74,55 (16,01)
médiane [Q1 – Q3]	79,5 [70,75 – 91,75]	72 [63 – 81]	73 [64 – 84]
IMC à l'inclusion (en kg)			
min-max	20,66 – 36,17	14,36 – 39,26	14,36 – 39,26
moyenne±SD	28,71 (4,65)	26,65 (4,95)	26,9 (4,93)
médiane [Q1 – Q3]	28,18 [25,69 – 32,3075]	25,56 [23,765 – 29,935]	25,98 [23,88 – 30,8]
IMC N(%)			
inférieur à 25	2 (20)	34 (48)	36 (44)
supérieur ou égal à 25	8 (80)	37 (52)	45 (56)
Mini Nutritional Assessment N(%)			
État nutritionnel normal	7 (70)	46 (65)	53 (65)
A risque de dénutrition	3 (30)	22 (31)	25 (31)
Dénutrition avérée	0 (0)	3 (4)	3 (4)
Lieu de vie N(%)			
vie à domicile	10 (100)	70 (99)	80 (99)
foyer logement/résidence sénior	0 (0)	1 (1)	1 (1)

Tableau 2*Caractéristiques de la population à l'inclusion (2/3)*

	E-BLSE+ (n=10)	E-BLSE - (n=71)	Total (n=81)
SOFA score N(%)			
inférieur à 2	1 (10)	16 (23)	17 (21)
supérieur ou égal à 2	9 (90)	55 (77)	64 (79)
Antécédents (N(pourcentage))			
Syndrome de l'intestin irritable	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diabète	4 (40)	23 (32)	27 (33)
Hypertension artérielle	7 (70)	32 (45)	39 (48)
Coronaropathie	1 (10)	10 (14)	11 (14)
Insuffisance cardiaque	2 (20)	10 (14)	12 (15)
Maladie rénale chronique	4 (40)	8 (11)	12 (15)
Maladie hépatique chronique	0 (0)	3 (4)	3 (4)
BPCO	3 (30)	6 (8)	9 (11)
Ulcère gastroduodénal	0 (0)	2 (3)	2 (2)
Immunodépression	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ostéoporose	0 (0)	2 (3)	2 (2)
Syndrome dépressif	0 (0)	3 (4)	3 (4)
Troubles du transit	2 (20)	9 (13)	11 (14)
Cancer évolutif en cours de traitement	0 (0)	5 (7)	5 (6)
Antécédent de cancer	1 (10)	14 (20)	15 (19)
Maladie de Parkinson/troubles cognitifs	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Autre maladie neurologiques	0 (0)	3 (4)	3 (4)
Tabagisme actif	3 (30)	32 (45)	35 (43)
Allergie connue y compris alimentaire	1 (10)	10 (14)	11 (14)
Voyage à l'étranger dans les 6 derniers mois	3 (30)	9 (13)	12 (15)
Hospitalisation dans les 6 derniers mois	3 (30)	21 (30)	24 (30)

Tableau 3*Caractéristiques de la population à l'inclusion (3/3)*

	E-BLSE+ (n=10)	E-BLSE- (n=71)	Total (n=81)
Traitements en cours N(%)			
Antibiotiques	0 (0)	3 (4)	3 (4)
IPP	5 (50)	15 (21)	20 (25)
Antidiabétiques oraux	4 (40)	18 (25)	22 (27)
Inhibiteurs calciques	4 (40)	11 (15)	15 (19)
Neuroleptiques	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Antidépresseurs	1 (10)	6 (8)	7 (9)
Statines	5 (50)	23 (32)	28 (35)

Tableau 4*Suivi des patients (1/2)*

	E-BLSE+ (n=10)	E-BLSE - (n=71)	Total (n=81)
Indication de l'antibiothérapie N(%)			
Pneumopathie	5 (50)	16 (23)	21 (26)
Infection urinaire haute	3 (30)	40 (56)	43 (53)
Infection intra-abdominale	2 (20)	15 (21)	17 (21)
Posologie de ceftriaxone N(%)			
1 g/24h	9 (90)	65 (92)	74 (91)
2 g/24h	1 (10)	6 (8)	7 (9)
Autre antibiotique prescrit N(%)			
Oui	7 (70)	28 (39)	35 (43)
Non	3 (30)	43 (61)	46 (57)
Pénicilline	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Fluoroquinolone	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Macrolide	5 (50)	10 (14)	15 (19)
Aminoside	0 (0)	4 (6)	4 (5)
Imidazole	2 (20)	13 (18)	15 (19)

Tableau 5*Suivi des patients (2/2)*

	E-BLSE+ (n=10)	E-BLSE- (n=71)	Total (n=81)
Orientation à la sortie des urgences N(%)			
Service de médecine ou de chirurgie	8 (80)	55 (78)	63 (77)
Service de soins intensifs	2 (20)	8 (11)	10 (12)
Retour à domicile	0 (0)	8 (11)	8 (11)
Décès	0	0	0
Durée de traitement par ceftriaxone (en jours)			
min – max	1 – 10	1 – 20	1 – 20
moyenne \pm SD	5,20 \pm 3,46	4,70 \pm 4,15	4,77 \pm 4,05
médiane [Q1 – Q3]	3,5 [3 – 8,5]	3 [2 – 6]	3 [2 – 6]
Répartition suivant la durée de traitement par ceftriaxone N(%)			
inférieur à 4 jours	5 (50)	40 (56)	45 (56)
supérieur ou égal à 4 jours	5 (50)	31 (44)	36 (44)
Durée d'hospitalisation (visite à J30)			
min – max	4 – 27	0 – 30	0 – 30
moyenne \pm SD	14,40 \pm 9,71	7,13 \pm 7,37	8,02 \pm 8,00
médiane [Q1 – Q3]	14,5 [5,25 – 22,5]	4 [3 – 8]	5 [3 – 9]
Durée d'hospitalisation (catégorielle)			
inférieure ou égale à 7 jours	4 (40)	50 (70)	54 (67)
supérieure à 7 jours	6 (60)	21 (30)	27 (33)

4. Analyse univariée

Les paramètres inclus dans l'analyse univariée ont été sélectionnés à partir de la littérature scientifique. Les paramètres sont les suivants : l'âge, le sexe, l'IMC (≤ 25 , > 25), les antécédents d'hypertension artérielle, de tabagisme, de diabète, de cancer, de maladie rénale chronique, de BPCO, les troubles digestifs, d'hospitalisation dans les 6 derniers mois, de voyage dans les 6 derniers mois, le statut nutritionnel, le SOFA score, les traitements en cours à l'inclusion (antibiotiques, inhibiteurs de la pompe à protons, antidiabétiques oraux, statines, inhibiteurs calciques), le diagnostic final, la durée de traitement par ceftriaxone, l'administration d'un autre antibiotique à l'inclusion, la durée d'hospitalisation.

Le modèle univarié met en évidence une association significative entre l'absence de colonisation à E-BLSE à J30 et un âge supérieur à 70 ans avec un OR à 0.14 ([0.02-0.63], $p=0.019$). (Tableau 6)

Nous retrouvons une association significative pour entre colonisation digestive à E-BLSE et un antécédent de maladie rénale chronique avec un OR à 5.25 ([1,14-22.86], $p=0.026$) (Tableau 6) ainsi qu'une durée d'hospitalisation moyenne plus longue avec un OR à 1.09 ([1.02-1.17], $p=0.013$) (Tableau 7).

Les données suivantes ont également été sélectionnées pour le modèle multivarié devant une p -valeur $< 0,2$: le sexe masculin avec un OR à 2.69 (0.69-13.25, $p=0.176$), l'hypertension artérielle avec un OR à 2.84 (0.73-14.03, $p=0.152$), la BPCO avec un OR à 4.64 (0.84-22.32, $p=0.058$), un voyage dans les 6 mois avec un OR à 2.95 (0.56-12.95, $p=0.163$), un antibiotique supplémentaire avec un OR à 3.58 (0.91-17.72, $p=0.081$), la prise d'inhibiteurs calciques avec un OR à 3.64 (0.82-15.00, $p=0.075$), la prise d'IPP avec un OR à 3.73 (0.93-15.14, $p=0.058$), la durée d'hospitalisation supérieure à 7 jours avec un OR à 3.57 (0.93-15.23, $p=0.067$) et un IMC inférieur à 25 avec un OR à 0.27 (0.04-1.18, $p=0.115$).

5. Analyse multivariée

En analyse multivariée, deux paramètres sont significativement associés à la survenue d'une colonisation digestive à E-BLSE après traitement par ceftriaxone : un voyage à l'étranger au cours des 6 derniers mois (OR 9.22 [1.20-92.46], $p=0.036$) et une durée d'hospitalisation moyenne prolongée (OR 1.10 [1.02-1.21], $p=0.021$) (Tableau 7).

Un paramètre est significativement associé à l'absence de colonisation à E-BLSE : un âge inférieur à 70 ans (OR 0.10 [0.01-0.54], $p=0.019$) (Tableau 6).

Tableau 6

Données d'intérêt : analyse univariée et multivariée par régression logistique (1/2)

Variables d'intérêt	Témoin (n=71) No. (%)	Cas (n=10) No. (%)	Analyse univariée OR (95%IC)	Analyse multivariée OR (95%IC)	Analyse multivariée après « backward élimination » OR (95%IC)
Âge (année)					
supérieur ou égal à 70	26 (76.5)	8 (23.5)	-	-	-
inférieur à 70	45 (95.7)	2 (4.3)	0.14 (0.02-0.63, p=0.019)	0.15 (0.01-1.60, p=0.138)	0.10 (0.01-0.54, p=0.019)
moyenne (sd)	62.1 (18.1)	67.4 (15.9)	1.02 (0.98-1.07, p=0.382)	-	-
Sexe					
féminin	38 (92.7)	3 (7.3)	-	-	-
masculin	33 (82.5)	7 (7.5)	2.69 (0.69-13.25, p=0.176)	2.33 (0.28-23.14, p=0.435)	-
IMC					
moyenne (sd)	26.6 (4.9)	28.7 (4.7)	1.09 (0.95-1.25, p=0.217)	-	-
supérieur ou égal à 25	37 (82.2)	8 (17.8)	-	-	-
inférieur à 25	34 (94.4)	2 (5.6)	0.27 (0.04-1.18, p=0.115)	0.52 (0.04-5.00, p=0.571)	-
Score nutritionnel					
A risque de dénutrition	25 (89.3)	3 (10.7)	-	-	-
normal	46 (86.8)	7 (13.2)	1.27 (0.32-6.28, p=0.746)	-	-
SOFA score					
supérieur ou égal à 2	55 (85.9)	9 (14.1)	-	-	-
inférieur à 2	16 (94.1)	1 (5.9)	0.38 (0.02-2.27, p=0.378)	-	-
HTA	32 (82.1)	7 (17.9)	2.84 (0.73-14.03, p=0.152)	5.94 (0.40-135.77, p=0.214)	-
Tabac	32 (91.4)	3 (8.6)	0.52 (0.11-2.05, p=0.374)	-	-
Antécédents de cancer	14 (93.3)	1 (6.7)	0.45 (0.02-2.72, p=0.469)	-	-
Diabète	23 (85.2)	4 (14.8)	1.39 (0.33-5.36, p=0.634)	-	-
Maladie rénale chronique	8 (66.7)	4 (33.3)	5.25 (1.14-22.86, p=0.026)	8.42 (0.58-177.80, p=0.129)	-
Troubles digestifs	9 (81.8)	2 (18.2)	1.72 (0.24-8.34, p=0.531)	-	-
BPCO	6 (66.7)	3 (33.3)	4.64 (0.84-22.32, p=0.058)	1.63 (0.10-24.91, p=0.722)	-
Hospitalisation dans les 6 mois	21 (87.5)	3 (12.5)	1.02 (0.20-4.07, p=0.978)	-	-

Tableau 7

Analyse univariée et multivariée par régression logistique (2/2)

Variables d'intérêt	Témoïn (n=71) No. (%)	Cas (n=10) No. (%)	Analyse univariée OR (95%IC)	Analyse multivariée OR (95%IC)	Analyse multivariée après « backward élimination » OR (95%IC)
Voyage à l'étranger dans les 6 mois	62 (89.9)	7 (10.1)	2.95 (0.56-12.95, p=0.163)	22.34 (1.99-445.41, p=0.019)	9.22 (1.20-92.46, p=0.036)
Autre antibiotique supplémentaire	28 (80.0)	7 (20.0)	3.58 (0.91-17.72, p=0.081)	4.13 (0.48-52.44, p=0.215)	-
Antidiabétiques oraux	18 (81.8)	4 (18.2)	1.96 (0.46-7.68, p=0.336)	-	-
Inhibiteurs calciques	11 (73.3)	4 (26.7)	3.64 (0.82-15.00, p=0.075)	0.43 (0.02-6.16, p=0.542)	-
Statines	23 (82.1)	5 (17.9)	2.09 (0.53-8.21, p=0.280)	-	-
IPP	15 (75.0)	5 (25.0)	3.73 (0.93-15.14, p=0.058)	0.75 (0.03-12.55, p=0.841)	-
Diagnostic					
infection intra-abdominale	15 (88.2)	2 (11.8)	-	-	-
infection urinaire	40 (93.0)	3 (7.0)	0.56 (0.08-4.59, p=0.550)	-	-
pneumopathie	16 (76.2)	5 (23.8)	2.34 (0.43-18.14, p=0.350)	-	-
Durée de traitement par ceftriaxone (jours)					
moyenne (sd)	4.7 (4.1)	5.2 (3.5)	1.03 (0.86-1.19, p=0.716)	-	-
supérieure ou égale à 4	31 (86.1)	5 (13.9)	-	-	-
inférieure à 4	40 (88.9)	5 (11.1)	0.78 (0.20-3.01, p=0.706)	-	-
Durée d'hospitalisation (jours)					
moyenne (sd)	7.1 (7.4)	14.4 (9.7)	1.09 (1.02-1.17, p=0.013)	1.19 (0.97-1.55, p=0.131)	1.10 (1.02-1.21, p=0.021)
inférieure ou égale à 7	50 (92.6)	4 (7.4)	-	-	-
supérieure à 7	21 (77.8)	6 (22.2)	3.57 (0.93-15.23, p=0.067)	0.14 (0.00-8.49, p=0.404)	-

DISCUSSION

Dans cette étude nous nous sommes attachés à identifier les facteurs cliniques associés à l'acquisition d'un portage d'une entérobactérie sécrétrice de bêta-lactamases à J30 d'une exposition à la ceftriaxone. Dans cette cohorte de 81 patients, la prévalence d'acquisition d'une colonisation intestinale par E-BLSE à 30 jours d'un traitement par ceftriaxone était de 11,24%. Le modèle univarié nous a permis d'identifier trois paramètres cliniques et anamnestiques associés à l'acquisition de cette colonisation. Le modèle multivarié nous a permis d'identifier deux facteurs indépendants associés à l'acquisition de cette colonisation : un voyage à l'étranger dans les 6 derniers mois et la durée d'hospitalisation. Nous avons identifié qu'un âge inférieur à 70 ans était un facteur indépendant de protection contre l'acquisition d'une colonisation.

Concernant le voyage à l'étranger, la surveillance épidémiologique des BMR à l'échelle mondiale met en évidence des différences majeures entre les pays et régions du monde. On retrouve une prévalence d'E-BLSE très importante dans les régions tropicales⁽²⁵⁾ et même jusqu'à 85% en Asie selon certaines études⁽²⁶⁾.

L'étude COMBAT menée en 2012-2013 s'était intéressée à des voyageurs hollandais, parmi la cohorte de 1847 patients, 34,3% étaient à leur retour colonisés à E-BLSE. Le plus grand nombre de colonisations était observé après un retour d'Asie du Sud. La durée médiane de colonisation après le retour s'élevait à 30 jours⁽²⁷⁾.

De plus l'acquisition d'une E-BLSE peut survenir par la transmission de la bactérie elle-même, mais aussi par la transmission de matériel génétique mobile (plasmides, transposons) codant pour la BLSE et facilitant ainsi leur diffusion. Nous pourrions évoquer l'hypothèse que notre population non porteuse à J0 d'une E-BLSE, l'était peut-être d'un plasmide ou de matériel génétique exprimés après exposition à l'antibiothérapie. Ces éléments génétiques mobiles pourraient avoir été acquis durant ces voyages. L'expression de ce matériel génétique pourrait être secondaire à la pression de sélection et la perturbation de la composition du microbiote intestinal induite par l'exposition du microbiote intestinal à la ceftriaxone.

Il est recommandé par la HAS de considérer comme à risque d'infection à entérobactéries résistantes aux C3G les patients ayant effectué un voyage dans une zone à risque au cours des 3 mois précédents l'admission hospitalière⁽²⁸⁾.

Ces résultats confortent la nécessité d'un dépistage des patients hospitalisés revenant de ces zones endémiques et suggèrent l'importance d'une surveillance accrue chez ceux recevant une antibiothérapie à leur retour. Ainsi, au-delà du fait de considérer ces patients comme à risque d'infection à E-BLSE, il paraît important en cas d'administration d'une antibiothérapie, de les considérer également à plus long terme comme à haut risque d'acquisition d'une colonisation à E-BLSE. Ce risque semble d'autant plus important que la prise en compte des E-BLSE lors du choix de l'antibiothérapie conduit à l'administration d'antibiotiques à très large spectre.

La durée d'hospitalisation prolongée comme facteur à risque et l'âge inférieur à 70 ans comme facteur protecteur concordent avec les données de la littérature. Pitout et al, s'étaient interrogés en 2010 sur l'épidémiologie des E-BLSE et mettaient en évidence ces éléments comme facteurs associés à l'acquisition d'une colonisation ou d'une infection à E-BLSE⁽²⁹⁾. Une étude transversale plus récente menée en 2016 sur l'ensemble des patients présents à la date d'étude, retrouve des données similaires. La prévalence du portage E-BLSE s'élevait à 17% avec plusieurs caractéristiques liées au portage E-BLSE, l'âge avancé, un voyage à l'étranger récent, l'administration d'antibiotique et une hospitalisation prolongée (supérieure à 3 jours)⁽³⁰⁾.

L'association de la durée d'hospitalisation avec la survenue d'une colonisation à E-BLSE pose la question d'une acquisition nosocomiale.

L'étude de la littérature révèle la présence quasi-systématique d'un stade de colonisation du tractus gastro-intestinal à E-BLSE avant la survenue d'une infection⁽³¹⁾⁽³²⁾. Ainsi une amélioration des connaissances sur ces facteurs de risque ou protecteur de l'acquisition d'un portage est un enjeu capital.

Plusieurs limites et observations doivent être soulignées. On retrouve dans la littérature de nombreux autres facteurs de risque d'infection ou de colonisation à E-BLSE comme la présence d'un cathéter central, la ventilation mécanique prolongée ou l'hémodialyse⁽³³⁾⁽³⁴⁾, or ces dispositifs sont principalement utilisés au sein des services de réanimation et sont rarement présents à la phase initiale de la prise en charge du patient. Dans notre étude seulement 9 patients ont pu être inclus dans le service de médecine intensive et réanimation et parmi eux, tous étaient des témoins.

D'autres facteurs de risque sont mis en lumière dans les études sus-citées comme le diabète, les hépatopathies chroniques, une hospitalisation au cours des 6 derniers mois⁽²⁹⁾. Ces facteurs ont été sélectionnés comme variables d'intérêts mais nous n'avons pas démontré de relation significative sur la survenue du portage E-BLSE dans notre population.

Cela peut s'expliquer par un effectif faible et donc un manque de puissance statistique dans notre travail.

En outre, il n'a pas été montré de lien significatif concernant les traitements étudiés. Leur sélection en variable d'intérêt s'est basée sur la réflexion que leur utilisation au long cours induirait une modification significative du microbiote intestinal et pourrait prédisposer à l'acquisition d'une E-BLSE après l'exposition à la ceftriaxone.

En effet, depuis plusieurs années de nombreuses études ont démontré l'influence des antibiothérapies sur la modification du microbiote⁽³⁵⁾, tandis que d'autres se sont intéressées aux molécules non-antibiotiques.

Par exemple, les inhibiteurs de la pompe à protons, un des traitements les plus prescrits, modifie la richesse du microbiote en diminuant sa diversité⁽³⁶⁾. De plus une méta-analyse réalisée en 2020 rapporte une augmentation du risque de colonisation à BMR chez les patients traités par IPP⁽³⁷⁾.

Concernant les statines, les anti-diabétiques oraux ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'impact sur la diversité et richesse du microbiote est moins consensuel mais tous modifient la composition bactérienne du microbiote⁽³⁶⁾.

L'administration d'une bi-antibiothérapie n'est pas apparue significativement associée à l'acquisition d'un portage, néanmoins une tendance se dégage et justifie la poursuite de travaux en ce sens. L'administration concomitante de certaines classes d'antibiotiques pourrait également favoriser la colonisation.

Enfin, l'acquisition d'un portage d'E-BLSE ne semble pas associée à la gravité clinique (représentée par le score SOFA), ni à l'origine de l'infection bactérienne.

Il convient de noter que cette étude diffère dans sa méthodologie des études cas-témoins habituelles puisque les données ont été recueillies de façon prospective et non rétrospective comme le sont classiquement les cohortes cas-témoins. La population étudiée correspond à une cohorte regroupée en cas et témoins définis à J30, à la réception des résultats de bactériologie. Cela nous permet de limiter le biais de mémorisation lors du recueil de nos variables d'intérêts.

Par ailleurs, le caractère monocentrique de l'étude permet de relever des données de l'écologie locale du CHU de Nantes mais ne permet pas une généralisation des conclusions.

Dans notre analyse, ont été exclus 8 patients dont le diagnostic final était intitulé « autres » dans le recueil, indéfini donc. La revue des dossiers a mis en évidence des indications discutables et dont les diagnostics finaux se sont révélés équivoques. Ce groupe de 8 patients n'était composé que de témoins dont l'inclusion ne nous permettait plus d'analyser correctement les cas et les témoins selon la pathologie. Ce choix a impliqué une diminution de notre effectif.

Au regard des résultats de l'étude et notamment de l'association entre un voyage récent et l'acquisition du portage E-BLSE, des données sur la destination et la durée de séjour à l'étranger auraient été intéressantes à étudier.

Finalement, ce travail met en lumière trois caractéristiques cliniques associées à l'acquisition d'un portage E-BLSE après l'administration de ceftriaxone. Elle expose le travail préliminaire participant à la poursuite de l'étude ARDMI. En effet, l'examen du microbiote se poursuit selon une analyse cas-témoins appariée sur ces trois caractéristiques. De plus, il sera important de rechercher chez les cas la présence de gènes de résistance codant pour des BLSE sur le premier prélèvement réalisé avant l'initiation de l'antibiothérapie par ceftriaxone. Cette recherche pourra se faire sur les données de séquençage du microbiote ou par PCR-quantitative.

CONCLUSION

Dans cette étude, portant sur la population de l'étude ARCM1, en analyse uni et multivariée, nous avons pu identifier deux facteurs de risque d'acquisition d'un portage d'une entérobactérie sécrétrice de bêta-lactamases à spectre étendu à 30 jours de l'administration d'un traitement par ceftriaxone : un voyage à l'étranger dans les 6 derniers mois et une durée d'hospitalisation plus longue. Nous avons également mis en évidence un facteur protecteur : un âge inférieur à 70 ans.

L'identification de ces facteurs cliniques permet de poursuivre l'exploration du microbiote selon une analyse cas-témoin appariée. Les analyses comparatives de la composition du microbiote intestinal des cas et des témoins nous permettra d'identifier les modifications du microbiote induite à long terme par l'administration de ceftriaxone et d'identifier des biomarqueurs prédictifs de l'acquisition d'une colonisation intestinale par E-BLSE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Duchesne E. Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les microorganismes, antagonisme entre les moisissures et les microbes. [Internet] [Thèse]. Faculté de médecine et de pharmacie de Lyon; 1897. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k9766202j.texteImage#>
2. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a Penicillium, with special reference to their use in the isolation of B.Influenzae. :13.
3. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *The Lancet Infectious Diseases*. mars 2008;8(3):159-66.
4. Vibet MA, Roux J, Montassier E, Corvec S, Juvin ME, Ngohou C, et al. Systematic analysis of the relationship between antibiotic use and extended-spectrum beta-lactamase resistance in Enterobacteriaceae in a French hospital: a time series analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. oct 2015;34(10):1957-63.
5. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in Human Fecal Carriage of Extended-Spectrum β -Lactamases in the Community: Toward the Globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev*. oct 2013;26(4):744-58.
6. European Centre for Disease Prevention and Control., World Health Organization. Antimicrobial resistance surveillance in Europe: 2022 : 2020 data. [Internet]. LU: Publications Office; 2022 [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/112339>
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe :annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS Net) 2012. [Internet]. LU: Publications Office; 2013 [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/93403>
8. Santé Publique France. Surveillance de l'antibiorésistance en établissements de santé. Mission Spares. Résultats 2020. mars 2022. :108.
9. Antibiotiques et résistance bactérienne: une menace mondiale, des conséquences individuelles. :24.
10. Santé Publique France. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé. Réseau BMR-Raisin, France. Résultats 2017. octobre 2019. :94.
11. Mauldin PD, Salgado CD, Hansen IS, Durup DT, Bosso JA. Attributable Hospital Cost and Length of Stay Associated with Health Care-Associated Infections Caused by Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. janv 2010;54(1):109-15.
12. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Liste des antibiotiques critiques - Actualisation 2015. février 2016. 2016;14.
13. Batard E, Vibet MA, Lemarchand C, Navas D, Lepelletier D, Potel G, et al. Use of broad-spectrum antibiotics in French EDs: different trends for third-generation cephalosporins and fluoroquinolones. *European Journal of Emergency Medicine*. juin 2017;24(3):189-95.
14. Vidal France. Dictionnaire Vidal. 2019^e éd. 2019. 3800 p.
15. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 29 avr 2016;352(6285):560-4.
16. Lepage P, Häsler R, Spehlmann ME, Rehman A, Zvirbliene A, Begun A, et al. Twin study indicates loss of interaction between microbiota and mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. juill 2011;141(1):227-36.
17. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*. 12 mars 2014;15(3):382-92.

18. Murri M, Leiva I, Gomez-Zumaquero JM, Tinahones FJ, Cardona F, Soriguer F, et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC Med.* 21 févr 2013;11:46.
19. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature.* 10 déc 2015;528(7581):262-6.
20. Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature.* 4 sept 2014;513(7516):59-64.
21. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 mars 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4554-61.
22. Gosalbes MJ, Vázquez-Castellanos JF, Angebault C, Woerther PL, Ruppé E, Ferrús ML, et al. Carriage of Enterobacteria Producing Extended-Spectrum β -Lactamases and Composition of the Gut Microbiota in an Amerindian Community. *Antimicrob Agents Chemother.* 31 déc 2015;60(1):507-14.
23. de Lastours V, Goulenok T, Guérin F, Jacquier H, Eyma C, Chau F, et al. Ceftriaxone promotes the emergence of AmpC-overproducing Enterobacteriaceae in gut microbiota from hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* mars 2018;37(3):417-21.
24. Chenouard R, Mahieu R, Luque Paz D, Marion E, Eveillard M, Dubée V. Impact of ceftriaxone and temocillin on fecal abundance of extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* in a mouse model. *Cartelle Gestal M, éditeur. PLoS ONE.* 10 mars 2021;16(3):e0248177.
25. Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, Consigny PH, El Mniai A, Boussadia Y, et al. High Rate of Acquisition but Short Duration of Carriage of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae After Travel to the Tropics. *Clinical Infectious Diseases.* 15 août 2015;61(4):593-600.
26. Ruppé E, Andremont A, Armand-Lefèvre L. Digestive tract colonization by multidrug-resistant Enterobacteriaceae in travellers: An update. *Travel Medicine and Infectious Disease.* janv 2018;21:28-35.
27. Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR, Bootsma MCJ, van Genderen PJJ, Goorhuis A, et al. Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* janv 2017;17(1):78-85.
28. Haute Autorité de Santé. Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives. mai 2019; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/recommandations_infections_enterobacteries.pdf
29. Pitout JDD. Infections with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. 2010;21.
30. Jolivet S, Vaillant L, Poncin T, Lolom I, Gaudonnet Y, Rondinaud E, et al. Prevalence of carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteria and associated factors in a French hospital. *Clinical Microbiology and Infection.* 1 déc 2018;24(12):1311-4.
31. Harris AD, Perencevich EN, Johnson JK, Paterson DL, Morris JG, Strauss SM, et al. Patient-to-Patient Transmission Is Important in Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Acquisition. *Clinical Infectious Diseases.* 15 nov 2007;45(10):1347-50.
32. Gorrie CL, Mirčeta M, Wick RR, Edwards DJ, Thomson NR, Strugnell RA, et al. Gastrointestinal Carriage Is a Major Reservoir of *Klebsiella pneumoniae* Infection in Intensive Care Patients. *Clin Infect Dis.* 15 juill 2017;65(2):208-15.
33. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical

Update. CLIN MICROBIOL REV. 2005;18:30.

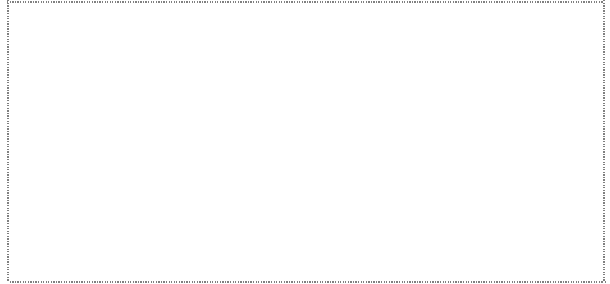
34. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The New β -Lactamases. N Engl J Med. 27 janv 2005;352(4):380-91.

35. Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. Frontiers in Microbiology [Internet]. 2016 [cité 28 nov 2022];6. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2015.01543>

36. Le Bastard Q, Berthelot L, Soullou JP, Montassier E. Impact of non-antibiotic drugs on the human intestinal microbiome. Expert Review of Molecular Diagnostics. 2 sept 2021;21(9):911-24.

37. Willems RPJ, van Dijk K, Ket JCF, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Evaluation of the Association Between Gastric Acid Suppression and Risk of Intestinal Colonization With Multidrug-Resistant Microorganisms: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. 1 avr 2020;180(4):561-71.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



Professeur Éric BATARD

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Docteur Quentin LE BASTARD

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Identification de caractéristiques cliniques associées à la survenue d'un portage d'une entérobactérie sécrétrice de bêta-lactamases à spectre étendu après administration de ceftriaxone.

RESUME

Contexte : La prévalence des entérobactéries sécrétrice de bêta-lactamases à spectre étendu est en augmentation depuis de nombreuses années en France et en Europe faisant craindre la survenue d'impasses thérapeutiques. Une bonne caractérisation des facteurs de risque d'acquisition de ces organismes est importante pour leur prévention, contrôle et prise en charge. Notre objectif est d'identifier des facteurs cliniques associés à l'acquisition d'un portage d'une EBLSE à J30 d'une exposition à la ceftriaxone.

Méthode : Dans cette étude nous avons conduit une comparaison de groupes cas et témoins par modèle de régression logistique. Une analyse univariée des caractéristiques cliniques d'intérêt a été réalisée puis une analyse multivariée.

Résultats : Sur 138 patients inclus, 81 patients ont été analysés. 10 cas ont acquis un portage d'une EBLSE à J30 de l'exposition à la ceftriaxone et 71 témoins en sont restés indemnes.

Quatre espèces ont été mises en évidence, *Escherichia coli* (n=3, 27%), *Enterobacter complex cloacae* (n=3, 27%), *Citrobacter freundii* (n=3, 27%) et *Klebsiella pneumoniae* (n=2, 19%).

En analyse univariée, on note un OR à 0.14 ([0.02-0.63], p=0.019) pour un âge inférieur à 70 ans, un OR à 5.25 ([1,14-22.86], p=0.026) pour un antécédent de maladie rénale chronique et un OR à 1.09 ([1.02-1.17], p=0.013) pour une durée d'hospitalisation prolongée.

En analyse multivariée, on note un OR à 9.22 [1.20-92.46], p=0.036 pour un voyage à l'étranger au cours des 6 derniers mois et un OR à 1.10 [1.02-1.21], p=0.021 pour une durée d'hospitalisation moyenne prolongée. L'OR pour un âge inférieur à 70 ans s'élève à 0.10 [0.01-0.54], p=0.019.

Conclusion : Au sein de notre population, les facteurs de risque d'acquisition d'un portage EBLSE mis en évidence dans l'analyse multivariée sont la durée d'hospitalisation et un voyage à l'étranger dans les 6 derniers mois. Un facteur protecteur est mis en évidence, un âge inférieur à 70 ans.

Ces résultats servent la suite de l'étude ARCM I pour une analyse du microbiote des cas et témoins appariés sur ces données.

MOTS-CLES

Résistance bactérienne, Portage d'une entérobactérie sécrétrice de bêta-lactamases à spectre étendu, Ceftriaxone, Facteurs de risque