



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Facteurs de risque de bactériémie à entérobactéries productrices de
bêta-lactamase à spectre étendu chez les patients colonisés, en
Hématologie.**

Présentée et soutenue publiquement le 27 mai 2016 à 16h
au Pôle Formation
Par Hélène DEMARQUETTE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Thierry FACON, PU-PH

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Benoit GUERY, PU-PH

Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA, PU-PH

Madame le Docteur Céline BERTHON, PH

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Serge ALFANDARI, PH

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ATB	Antibiotiques
ATB-Raisin	Réseau d'Alerte, d'Investigations et de Surveillance des Infections Nosocomiales – Surveillance de la consommation des antibiotiques.
BLSE	Bêta-lactamase à spectre étendu
BMR	Bactéries multirésistantes
CHRU	Centre hospitalier régional universitaire
IV	Intraveineux
E-BLSE	Entérobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre étendu
GVH	Greffon contre l'hôte
BGN	Bacille à Gram négatif
CGP	Cocci à Gram positif
SV	Sonde vésicale
KTC	Cathéter veineux central
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia
LA	Leucémie aiguë
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
UFC	Unités formant colonies
LAL	Leucémie aiguë lymphoïde
LAM	Leucémie aiguë myéloïde
SMP	Syndrome myéloprolifératif

SMD	Syndrome myélodysplasique
LMNH	Lymphome malin non hodgkinien
MH	Maladie de Hodgkin
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
HTA	Hypertension artérielle
ATCD	Antécédent
C3G	Céphalosporines de 3 ^e génération
IC95%	Intervalle de confiance à 95%

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
I. Le risque infectieux en Hématologie	3
II. L'émergence des BLSE, un problème de santé publique	6
III. Colonisation à E-BLSE.....	8
IV. Vers une utilisation abusive des carbapénèmes ?	9
V. Rationnel de l'étude	11
Matériels et méthodes	12
I. Caractéristiques de l'étude.....	12
II. Population	12
III. Recueil des données et définitions	15
A. Données épidémiologiques.....	15
B. Données microbiologiques.....	17
C. Evaluation des facteurs de risque et suivi des patients.....	17
IV. Analyses statistiques.....	19
Résultats	20
I. Description de la population de l'étude.....	20
A. Données démographiques concernant les cas.....	20
B. Données démographiques concernant les témoins.....	21
C. Comparaison des deux groupes.....	22
II. Description des données microbiologiques.....	24
A. Colonisation à E-BLSE.....	24
B. Bactériémie à E-BLSE.....	26
III. Description des facteurs de risque étudiés.....	28
A. Facteurs de risque concomitants à la bactériémie.....	28
B. Facteurs de risque antérieurs à la bactériémie.....	29
C. Facteurs de risque spécifiques à l'allogreffé de CSH.....	31
IV. Facteurs prédictifs de bactériémie à E-BLSE.....	32
A. Dans la totalité de la population.....	32
B. Spécificités chez l'allogreffé de CSH.....	34
V. Evolution et devenir.....	34
Discussion	35
Conclusion	47
Références bibliographiques	48
Annexes	53

RESUME

Contexte Les services d'onco-hématologie ont une forte prévalence d'entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) secondaire à la consommation accrue d'antibiotiques à large spectre. Les choix d'antibiothérapie chez ces patients sont, en particulier, guidés par la notion de portage de bactéries multirésistantes. Cela peut aboutir à une surprescription de carbapénèmes risquant de favoriser l'émergence de carbapénémases.

L'objectif de cette étude est de déterminer les facteurs prédictifs de bactériémie à BLSE chez les patients colonisés à BLSE.

Méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle, cas témoin, rétrospective, monocentrique, menée dans le service d'hématologie du CHRU de Lille. Les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques (CSH), ou traités pour leucémie aiguë bénéficient d'un dépistage de BMR à l'entrée puis hebdomadaire. Les patients porteurs d'E-BLSE de 2011 à 2015 ont été identifiés à partir des données du laboratoire de microbiologie. Ceux ayant fait une bactériémie à BLSE ont été appariés à des témoins porteurs, n'ayant pas fait de bactériémie. L'appariement a été fait sur le traitement (allogreffe ou non) et l'intensité de la chimiothérapie. Seul le premier épisode de bactériémie à BLSE a été inclus.

Résultats : Sur 136 patients colonisés à E-BLSE, 47 cas ayant fait au moins une bactériémie à E-BLSE ont été appariés à 88 témoins porteurs. En analyse bivariée, les patients bactériémiques avaient plus fréquemment que les témoins, un séjour en réanimation dans les 12 mois (34 vs 1% ; $p = 0,0005$), un cathéter veineux

central (100 vs 85% ; $p = 0,014$), une neutropénie profonde (70 vs 37% ; $p = 0,007$) et, pour les patients allogreffés de CSH, plus de GVH digestive (30 vs 2% ; $p = 0,0085$). En analyse multivariée, seuls la neutropénie profonde et l'antécédent de séjour en réanimation restaient significatifs. Il n'y avait, en effet, pas de différence sur la durée d'exposition aux antibiotiques, IV ou en décontamination digestive, ni sur la durée d'hospitalisation antérieure. Un décès dans les 30 jours suivant la bactériémie survenait dans 16,7% des cas, mais aucun n'était imputable à un échec du traitement probabiliste.

Conclusion : Les carbapénèmes en probabiliste pourraient être réservées aux patients ayant ces facteurs de risque. Dans les autres cas, les stratégies d'épargne de carbapénèmes utilisées dans notre centre (hors choc septique), par association d'une bêtalactamine anti *Pseudomonas* et d'un aminoside, pourraient être poursuivies chez les patients connus colonisés à BLSE au moins jusqu'à notion de la présence d'un BGN sur une hémoculture.

INTRODUCTION

Le système immunitaire des patients présentant une hémopathie maligne est altéré du fait des traitements immunosuppresseurs et des chimiothérapies. Le pronostic de ces patients est affecté par les complications infectieuses, notamment bactériennes. En effet, le traitement cytotoxique, et par conséquent, la myélosuppression, augmente le risque infectieux, qui demeure aujourd'hui une cause majeure de morbi-mortalité chez ces patients immunodéprimés. De plus, les bactéries en cause sont, plus souvent que dans d'autres populations, résistantes ou multirésistantes aux antibiotiques, ce qui complique la prise en charge probabiliste de ces infections (1).

I. Le risque infectieux en Hématologie

L'intensification des chimiothérapies et le développement de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, responsables d'une immunosuppression profonde et prolongée, ont considérablement accru le nombre de patients à risque infectieux.

Les patients suivis en Hématologie constituent ainsi une population à part, où le risque infectieux, bactérien, viral, fongique ou parasitaire, est nettement majoré.

Plusieurs facteurs sont impliqués dans le risque infectieux de ces patients. Parmi eux, on retrouve notamment :

- La neutropénie, facteur majeur d'immunodépression, dont la durée et la profondeur sont proportionnelles à l'incidence d'infections sévères (2).

- L'altération des muqueuses chimio-induite, notamment la mucite, qui a été décrite comme une porte d'entrée potentiellement responsable de bactériémie (3).
- L'altération de l'immunité cellulaire, en particulier la déplétion lymphocytaire T des patients allogreffés, d'autant plus en situation de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) où le risque infectieux se trouve majoré du fait, d'une part de l'utilisation de traitements immunosuppresseurs à fortes doses, et d'autre part, de l'apparition d'éventuelles portes d'entrée infectieuses, cutanées ou digestives (4).

L'un des contraintes chez ces patients, surtout s'ils sont neutropéniques, est la pauvreté de l'examen clinique et le fait que l'imagerie standard est souvent peu contributive. De ce fait, et compte tenu de la fragilité de ces patients, une antibiothérapie probabiliste doit être initiée dès l'apparition des premiers signes cliniques d'infection, ce qui implique une forte consommation antibiotique, donnée confirmée par le Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (ATB-Raisin).

Les bactériémies représentent une part non négligeable de ces infections. Les publications des années 1970 à 1985 rapportaient une prédominance de bacilles à Gram négatif. Il a ensuite été rapporté une inversion de la proportion bacille à Gram négatif (BGN) / cocci à Gram positif (CGP) au profit des CGP (5) (cf figure 1.) Cependant, des études plus récentes retrouvent de nouveau une prédominance des bacilles à Gram négatif avec comme principal agent causal, *Escherichia coli* (6,7). Une revue récente de la littérature de 2005 à 2011, couplée à un questionnaire des centres d'hématologie confirme cette augmentation des BGN, avec une proportion

passant de 40% dans la littérature à 45% [15-85%], rapportée par les centres. A noter que, parmi les CGP, plus d'un quart était des staphylocoques à coagulase négative dont les critères permettant de différencier infection de colonisation n'étaient pas forcément clairs (1).

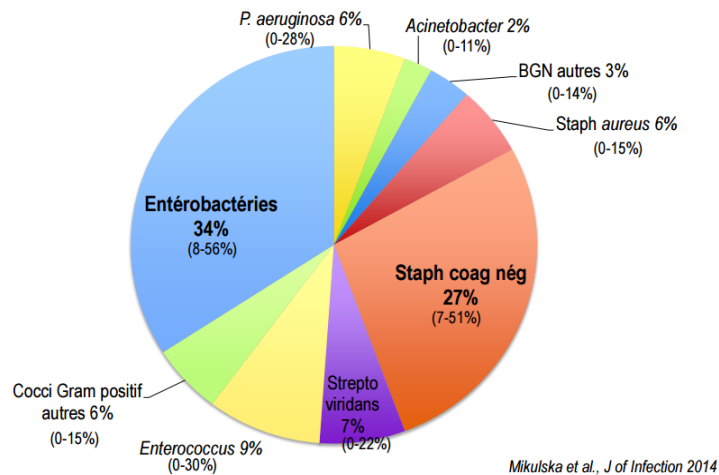


Figure 1. Registre européen de prévalence des bactériémies en onco-hématologie (1).

Malgré l'amélioration de la prise en charge des neutropénies fébriles, la mortalité liée aux infections reste élevée dans cette population de patients. Marin and al. ont récemment identifié des facteurs associés à un risque élevé d'échec thérapeutique et donc de mortalité chez des patients immunodéprimés présentant une bactériémie : admission en unité de soins intensifs, hémopathie évolutive, corticothérapie et infection à un micro-organisme résistant à une première ligne d'antibiothérapie (8).

L'augmentation significative du risque de mortalité en lien avec l'émergence des résistances bactériennes chez les patients neutropéniques est, en effet,

largement décrite depuis quelques années (9). Les bacilles à Gram négatif multirésistants représentent, selon les études, entre 10 et 20% des bactériémies à BGN. Les patients présentant des bactériémies à germes multirésistants sont à risque de recevoir une antibiothérapie initiale inadéquate, requièrent plus souvent une admission en unité de réanimation, voire la mise en route d'une ventilation mécanique, et ont un taux de mortalité plus élevé que les patients présentant une bactériémie à germes non multirésistants (10), raison pour laquelle ces patients doivent être identifiés au préalable afin de guider au mieux leur prise en charge.

II. L'émergence des BLSE, un problème de santé publique

L'épidémiologie des infections bactériennes chez les patients atteints d'hémopathies malignes évolue constamment, d'où l'importance d'évaluer périodiquement l'écologie microbienne et l'évolution des résistances bactériennes acquises aux antibiotiques. Dans le cas des entérobactéries, l'un des mécanismes de résistance fréquemment retrouvé est la production de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE).

Les BLSE font partie d'une famille hétérogène de plus de 200 enzymes bactériennes, codées par des plasmides capables d'hydrolyser les pénicillines et les céphalosporines, ce qui rend théoriquement les entérobactéries productrices de BLSE (E-BLSE) résistantes à l'ensemble des bêta-lactamines (y compris les céphalosporines de 3^e génération et le monobactam) à l'exception des céphamycines et des carbapénèmes. Elles sont inhibées par les inhibiteurs classiques des bêta-lactamases. Les premières BLSE dérivait des pénicillinases « naturelles » de type TEM ou SHV-1 par mutation ponctuelle. Plus récemment, ont

émergé des BLSE non dérivées de pénicillinases : les ceftazidimases de type PER, GES et VEB et les cefotaximases de type CTX-M. Ces dernières, initialement apparues en milieu communautaire, ont pénétré le milieu hospitalier pour dépasser actuellement en fréquence les BLSE de type TEM et SHV. Leur milieu hospitalier préférentiel peut être expliqué par les conditions favorables à l'émergence des souches multirésistantes à l'hôpital, à savoir, consommation d'antibiotiques à large spectre, patients fragilisés ou encore manuportage par le personnel soignant.

Toutes les entérobactéries peuvent être concernées par ce mécanisme de résistance mais en 2013, *Escherichia coli* était de loin la première espèce isolée parmi les E-BLSE (58,8%) devant *Klebsiella pneumoniae* (22,9%) (11). En revanche, par espèce bactérienne, *Klebsiella*, et à un moindre degré *Enterobacter*, étaient bien plus fréquemment sécréteurs de BLSE qu'*Escherichia coli*.

D'après Rodriguez-Bano and al (12), qui ont comparé en 2007 deux cohortes de patients dans une analyse cas-témoins, l'une présentant une bactériémie à *E. coli* BLSE et l'autre présentant une bactériémie à *E. coli* non BLSE, les facteurs de risque de bactériémie à E-BLSE étaient les suivants :

- Les antibiothérapies antérieures, notamment céphalosporines de 3^e génération et fluoroquinolones
- La présence de matériel étranger (SV, KTC) ou les procédures invasives (endoscopie ou chirurgie)
- Les traitements immunosuppresseurs
- La neutropénie < 1 000/mm³.

Initialement décrite en France en 1985, l'incidence des BLSE ne cesse d'augmenter depuis le début des années 2000 et constitue un réel problème de

santé publique, notamment en hématologie où la mise en route d'une antibiothérapie inappropriée sur les E-BLSE et donc, a fortiori, un retard à la prise en charge adéquate, pourrait impacter significativement le pronostic.

III. Colonisation à E-BLSE

Les entérobactéries productrices de BLSE peuvent coloniser le tractus gastro-intestinal, les voies urinaires et les voies respiratoires. Certaines études ont tenté de déterminer les facteurs de risque de portage d'E-BLSE à l'admission à l'hôpital et ont montré que le sexe féminin, l'état de dépendance fonctionnelle, l'antécédent de prise antibiotique récente, l'insuffisance rénale chronique, les pathologies hépatiques chroniques et l'utilisation d'anti-ulcéreux de type anti-H2 étaient associés en analyse multivariée à ce portage. Durant l'hospitalisation, les facteurs d'acquisition du portage d'E-BLSE retrouvés étaient l'âge supérieur à 65 ans et l'antibiothérapie large spectre (12,13).

On observe actuellement une augmentation significative de l'incidence du portage fécal d'E-BLSE en hématologie. Selon les études, elle est évaluée entre 20 et 30%. Liss and al. ont retrouvé une colonisation digestive à E-BLSE chez 17,5% des patients d'onco-hématologie (15). Arnan and al. ont retrouvé une prévalence du portage fécal d'*E. coli* BLSE chez les patients présentant une hémopathie maligne, hospitalisés pour surveillance d'aplasie, estimée à 29%. Ils se sont également intéressés à l'impact clinique de cette colonisation mais n'ont retrouvé aucun lien significatif entre portage fécal d'E-BLSE et risque accru de bactériémie au même agent pathogène (16).

Cependant, d'autres études plus récentes ont montré des résultats contraires. Dans une étude de cohorte publiée en 2014, Cornejo-Juárez (17) décrit le portage fécal d'*E. coli* BLSE comme un facteur de risque de bactériémie au même germe chez les patients immunodéprimés avec un risque relatif (RR) de 3,4 ($p=0,01$). Ce résultat était cohérent avec une étude antérieure qui retrouvait un risque augmenté de bactériémie à E-BLSE chez les patients colonisés à E-BLSE avec un RR à 52 (18).

L'une des hypothèses émises pouvant expliquer la relation entre colonisation et bactériémie est la fragilité intestinale, avec risque de translocation bactérienne, ayant lieu durant la période de neutropénie. En effet, les souches d'E-BLSE, ou les supports génétiques de la BLSE, s'implantent dans la flore digestive des « receveurs » après transmission. La souche résistante pourra alors être sélectionnée et se multiplier en cas d'utilisation plus ou moins prolongée d'antibiothérapie à large spectre, active sur les autres micro-organismes composant la flore digestive. L'accroissement de l'inoculum de cette souche d'E-BLSE au sein de la flore digestive va accroître le risque d'infection à E-BLSE chez la personne porteuse, mais va également accroître le risque de dissémination à l'entourage.

IV. Vers une utilisation abusive des carbapénèmes ?

L'identification précoce des patients à risque de bactériémie à E-BLSE semble être une priorité afin de guider au mieux le traitement empirique en cas d'épisode fébrile et par conséquent, de diminuer la mortalité liée à l'échec de l'antibiothérapie probabiliste.

La colonisation digestive à E-BLSE est donc l'un des éléments déterminant le choix de l'antibiothérapie initiale. En cas de portage anal connu d'E-BLSE, certains conseillent, lors d'un épisode de neutropénie fébrile, de prescrire le plus rapidement possible la meilleure antibiothérapie probabiliste à large spectre (19). Les recommandations européennes de l'ECIL envisagent plusieurs stratégies selon des critères multiples, prenant en compte notamment la notion de colonisation, sans forcément recommander une carbapénème (20).

Cependant, le traitement standard des infections documentées à E-BLSE ou des infections que l'on craint être à E-BLSE reposant sur les carbapénèmes, apparaît alors le risque de modifier l'écologie bactérienne. L'augmentation de l'utilisation des carbapénèmes en probabiliste favorise l'émergence de résistance à ces molécules soit par imperméabilité via l'altération des porines, soit par l'acquisition d'une carbapénémase, bêta-lactamase qui inactive toutes les bêta-lactamines, y compris les carbapénèmes. Les carbapénémases s'observent pour le moment surtout dans l'espèce *K. pneumoniae* mais toutes les entérobactéries sont susceptibles de devenir productrices car les gènes codants sont mobiles. Ces entérobactéries ne sont en général alors sensibles qu'à la colistine et les infections qu'elles causent sont grevées d'une mortalité élevée (21).

Depuis plusieurs années, l'émergence de ces enzymes est décrite de façon croissante dans le monde entier, imposant donc de limiter au mieux l'utilisation des carbapénèmes (22). Pour cela, de nouvelles stratégies thérapeutiques épargnant les carbapénèmes, notamment dans le traitement des E-BLSE, s'avèrent nécessaires.

V. Rationnel de l'étude

Le portage anal d'E-BLSE serait donc un facteur de risque de bactériémie à E-BLSE chez les patients immunodéprimés suivis en hématologie. Cependant, les facteurs prédictifs associés sont assez mal connus. A notre connaissance, aucune étude n'a analysé spécifiquement à ce jour les facteurs liés à la survenue d'une bactériémie à E-BLSE en dehors de la colonisation digestive.

L'objectif principal de cette analyse est donc de déterminer les facteurs de risque de bactériémie à BLSE chez les patients colonisés au même germe, l'objectif étant de mieux orienter l'antibiothérapie probabiliste chez les patients porteurs de BLSE. Certains, à risque élevé, bénéficieraient d'un traitement probabiliste par carbapénèmes jusqu'à réception de l'antibiogramme. Pour d'autres, à risque plus faible, une stratégie d'épargne initiale de carbapénèmes pourrait être discutée.

MATERIELS ET METHODES

I. Caractéristiques de l'étude

Nous avons étudié de manière rétrospective les facteurs de risque de bactériémie à E-BLSE chez les patients colonisés à E-BLSE, suivis en Hématologie. Il s'agit d'une cohorte observationnelle, monocentrique, cas témoin, réalisée dans le service d'hématologie de l'hôpital Claude Huriez à Lille. Ce travail a été mené sur une période de 5 ans, du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2015.

II. Population

Les patients traités pour leucémie aiguë (LA) ou allogreffés de cellules souches hématopoïétiques (CSH) bénéficient d'un dépistage de portage de bactéries multirésistantes par prélèvement anal, à l'entrée dans le service puis de façon hebdomadaire.

Nous nous sommes intéressés à cette population de patients chez qui il était facile de retrouver avec certitude le statut colonisé ou non à E-BLSE.

A noter également que pour certains patients, le portage de BLSE a été découvert à l'occasion d'un prélèvement sur un autre site que le dépistage anal, notamment dans les urines et/ou dans les voies respiratoires.

Tous les patients consécutifs ayant un dépistage BMR positif à E-BLSE, hospitalisés dans le service d'Hématologie du Centre Hospitalier de Lille pendant la période d'étude, traités pour LA ou allogreffés de CSH, ont été inclus rétrospectivement s'ils avaient présenté une bactériémie à E-BLSE.

Une bactériémie était définie par la présence d'un micro-organisme bactérien pathogène dans le sang circulant, authentifiée par des hémocultures positives, aérobies ou anaérobies, prélevées sur le cathéter ou en périphérie. Cette présence pouvait être éphémère ou prolongée et pouvait être accompagnée de signes cliniques ou non. La bactériémie pouvait être le point de départ d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique, d'un sepsis sévère, voire dans les cas les plus graves, d'un choc septique.

Le diagnostic de bactériémie à E-BLSE était porté sur l'isolement d'entérobactéries productrices de BLSE sur une ou plusieurs hémocultures.

Des algorithmes d'antibiothérapie curative, spécifiques du service, sont révisés régulièrement selon l'écologie des bactériémies. Notre centre n'utilise pas de prophylaxie antibiotique par voie systémique. Pendant la majeure partie de la période d'étude, les patients allogreffés de CSH recevaient une décontamination digestive par colistine + gentamicine +/- vancomycine.

Les patients ayant fait une bactériémie à E-BLSE ont ensuite été appariés à des témoins porteurs d'E-BLSE mais n'ayant pas fait de bactériémie à E-BLSE. L'appariement a été fait sur le traitement (allogreffe ou chimiothérapie pour LA) et, pour les patients traités pour LA, sur l'intensité de la chimiothérapie (induction, consolidation, rattrapage ou « chimiothérapie palliative »).

Le but était d'obtenir un groupe de patients adultes, atteint d'une hémopathie maligne, représentatif, sans différence significative concernant leurs caractéristiques démographiques et cliniques, en dehors de leur statut « bactériémie ».

Les critères d'inclusion étaient :

- Patient porteur d'une E-BLSE, avec une colonisation mise en évidence sur un dépistage anal, sur un examen cyto-bactériologique urinaire et/ou sur un prélèvement des voies respiratoires.
- Age supérieur ou égal à 18 ans.
- Patient traité pour LA ou allogreffé de CSH.

Les critères d'exclusion étaient :

- Données cliniques ou épidémiologiques non disponibles.

Pour les patients-cas :

- Portage d'E-BLSE négatif avant la bactériémie à E-BLSE, se positivant ensuite.

Pour les patients-témoins :

- Décès dans les 30 jours suivant la mise en évidence du portage d'E-BLSE rendant difficile le suivi et notamment la recherche des facteurs de risque sur le long terme.

Concernant la cohorte de cas, seul le premier épisode de bactériémie à E-BLSE a été inclus. En cas de survenue de plusieurs épisodes chez un même patient, ceux-ci étaient répertoriés mais non inclus dans l'analyse car considérés comme des récurrences.

Concernant la cohorte de témoins, les données ont été recueillies jusqu'à un moment correspondant à la « bactériémie virtuelle », c'est-à-dire le moment où le cas apparié avait réellement présenté la bactériémie.

Exemple : Si le cas avait présenté une bactériémie à J15 d'une chimiothérapie d'induction pour LA, les données concernant le ou les témoins appariés à ce cas étaient recueillies jusqu'à J15 de leurs chimiothérapies d'induction.

Il s'agissait d'une étude observationnelle ne modifiant pas les stratégies diagnostiques et thérapeutiques déjà établies pour ces patients. Il n'a pas été recueilli de consentement spécifique. Les données collectées ont été anonymisées.

III. Recueil des données et définitions

Les patients porteurs d'E-BLSE ainsi que ceux ayant présenté une bactériémie à E-BLSE ont été identifiés à partir des données du laboratoire de microbiologie. Les données cliniques et paracliniques étaient ensuite collectées à partir des dossiers médicaux, des fiches de surveillance infirmière, du dossier informatique SILLAGE et du dossier de résultats biologiques informatisé MOLIS.

A. Données épidémiologiques

Plusieurs données concernant le patient au moment de l'épisode « bactériémie », qu'il soit réel ou virtuel, ont été colligées :

- Données démographiques : âge, sexe, type d'hémopathie maligne

- Présence de comorbidités : diabète, hypertension artérielle, obésité, insuffisance d'organe
- Statut hématologique selon l'hémopathie (rémission complète, partielle, maladie stable ou évolutive)
- Type de chimiothérapie pour les patients traités pour LA (induction, consolidation, traitement de rattrapage ou prise en charge palliative)
- Concernant les patients allogreffés de CSH, nous avons précisé le type de greffon (CSH médullaires ou périphériques), de donneur (familial ou non apparenté) et de conditionnement (myélo-ablatif ou non).

Des données relatives au portage d'E-BLSE ont également été recueillies :

- Le moment d'acquisition du portage (avant ou après l'admission en Hématologie)
- Le caractère isolé du portage, à savoir dépistage anal isolé versus autre(s) site(s)
- Le type de souche
- L'acquisition après un passage en réanimation.

Nous avons également étudié certaines variables obtenues le jour de la survenue de la bactériémie à E-BLSE. Le délai entre l'apparition des premiers signes cliniques d'infection et la première hémoculture positive était recueilli. La gravité des patients au moment de la bactériémie était évaluée. La survenue d'un sepsis sévère ou d'un choc septique, avec a fortiori, la nécessité d'un transfert en réanimation, était précisée. La porte d'entrée a été recherchée. Enfin, il a été précisé si l'antibiothérapie initiale était adaptée à l'agent pathogène retrouvé (une antibiothérapie était considérée comme active si le patient recevait au moins une

molécule parentérale rendue comme sensible sur l'antibiogramme) et si le patient avait, par la suite, présenté une récurrence de la bactériémie.

B. Données microbiologiques

L'identification des souches bactériennes a été réalisée par spectrométrie de masse et la sensibilité *in vitro* des entérobactéries aux différents antibiotiques a été déterminée par le système VITEK 2 (bioMérieux). Le diagnostic de souche productrice de BLSE et la réalisation de l'antibiogramme étaient établis selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.

Concernant le dépistage anal d'E-BLSE, des écouvillons avec milieu de transport liquide de type ESWAB ont été utilisés. Après réception, un prélèvement de 10 µl était ensemencé de façon automatisée sur 3 milieux sélectifs distincts puis incubés pendant 24h. Les colonies poussant sur le milieu de culture sélectif des BLSE étaient ensuite réensemencées sur une gélose de type Mueller-Hinton pour réalisation d'un dernier test diagnostique via un kit d'identification composé de 4 disques permettant la détection des souches BLSE et AmpC, ces dernières correspondant aux souches productrices de céphalosporinase (AmpC & BLSE Detection kit, MAST).

C. Evaluation des facteurs de risque et suivi des patients

Les éléments évalués étaient :

- Durée préalable d'hospitalisation et de traitement antibiotique (toutes molécules confondues, puis céphalosporines, quinolones et carbapénèmes) dans les 12 mois précédant la bactériémie
- Dispositifs invasifs, à savoir présence d'un cathéter central, permanent ou transitoire, d'une sonde vésicale ou d'une sonde naso-gastrique avec alimentation entérale
- Séjour en réanimation dans l'année précédant la bactériémie
- Neutropénie profonde définie par un taux de polynucléaires neutrophiles < 500/mm³ ou un décompte de leucocytes totaux inférieur à 500/mm³, la formule sanguine n'étant pas réalisée dans le laboratoire d'hémo-cytologie dans ce cas
- Corticothérapie prolongée définie par une posologie de prednisone ou équivalent supérieure à 10 mg/jour pendant plus de 14 jours.

Pour les patients allogreffés de CSH uniquement, il a également été précisé s'ils avaient présenté au moment de la bactériémie une GVH digestive, s'ils avaient reçu une décontamination antibiotique par voie orale ou si les coprocultures standards réalisées de façon hebdomadaire étaient positives avec présence d'entérobactéries en quantité suffisante (seuil estimé à 10³ ufc/g).

Nous nous sommes enfin intéressés au taux de mortalité chez ces patients. Un décès survenant dans les 30 jours suivant l'épisode infectieux était considéré comme potentiellement relatif à la bactériémie.

IV. Analyses statistiques

L'analyse statistique a été réalisée par l'Unité de Biostatistique de la Plateforme d'Aide méthodologique du CHRU de Lille, à l'aide du logiciel SAS, version 9.4.

Les variables qualitatives sont exprimées par le nombre et le pourcentage.

Les variables quantitatives sont représentées par la moyenne, l'écart-type, la médiane et l'intervalle interquartile.

L'analyse univariée a été effectuée en utilisant le modèle linéaire mixte généralisé pour tenir compte de l'appariement cas-témoins.

Les variables dont la valeur de p est inférieure à 0,2, ont ensuite été incluses dans l'analyse multivariée afin de prédire le risque accru de bactériémie à E-BLSE.

L'analyse multivariée a été réalisée en utilisant le modèle linéaire mixte généralisé avec la sélection Backward.

On considère une valeur de p inférieure à 0,05 comme statistiquement significative.

Nous avons également analysé en multivariée la variable C3G, cliniquement pertinente, et qui était l'un des facteurs prédictifs connus de bactériémie à E-BLSE.

RESULTATS

I. Description de la population de l'étude

A. Données démographiques concernant les cas

Entre janvier 2011 et décembre 2015, 47 patients colonisés à E-BLSE ont présenté au moins une bactériémie au même agent pathogène :

- 20 étaient traités pour leucémie aiguë et
- 27 étaient allogreffés de cellules souches hématopoïétiques.

L'âge médian était de 57 ans (IIQ : 45-63) avec un sex ratio H/F à 1,2. La majorité des patients ne présentait pas de comorbidités majeures. Dans 53% des cas, l'hémopathie sous-jacente était une leucémie aiguë myéloïde de novo, dans 19% des cas, une leucémie aiguë lymphoïde, enfin, dans 28% des cas, la bactériémie survenait sur un terrain de myélome, lymphome, leucémie lymphoïde chronique, syndrome myélodysplasique ou myéloprolifératif sous-jacent (Tableau 1).

Vingt et un patients (45%) étaient au moins en réponse partielle au moment de l'épisode bactériémique.

B. Données démographiques concernant les témoins

Les patients ayant fait une bactériémie à E-BLSE ont ensuite été appariés à 88 témoins porteurs d'E-BLSE mais n'ayant pas fait de bactériémie à E-BLSE :

- 39 traités pour leucémie aiguë et
- 49 allogreffés de CSH.

Rappelons que les données relatives à ces patients ont été recueillies jusqu'à un moment correspondant à la « bactériémie virtuelle », c'est-à-dire le moment où le cas apparié avait réellement présenté la bactériémie.

Concernant la cohorte de témoins, l'âge médian était de 53 ans (IIQ : 42,5-62) avec un sex ratio H/F de 2,7. Cette fois encore, la majorité des patients ne présentait pas de comorbidités majeures. Comme pour les cas, les hémopathies sous-jacentes les plus fréquemment retrouvées étaient les leucémies aiguës myéloïdes de novo (48%) et les leucémies aiguës lymphoïdes (18%) (Tableau 1).

Quarante-huit patients (55%) étaient au moins en réponse partielle au moment de la « bactériémie virtuelle ».

Hémopathies, n (%)	Témoins	Cas
LAL	16 (18)	9 (20)
LAM de novo	42 (48)	25 (53)
LAM secondaire	2 (2)	3 (6)
SMP	5 (6)	5 (11)
SMD	10 (11)	2 (4)
Myélome Multiple	5 (6)	1 (2)
LMNH	2 (2)	1 (2)
MH	4 (5)	0 (0)
LLC	2 (2)	1 (2)

Tableau 1. Proportion des différentes hémopathies sous-jacentes chez les cas et les témoins.

C. Comparaison des deux groupes

Les caractéristiques principales des patients sont détaillées dans le Tableau 2 et sont comparables entre les deux groupes, en dehors du sexe.

Concernant les patients traités pour leucémie aiguë (Figure 2) :

- 9 témoins (23%) et 5 cas (25%) étaient hospitalisés pour traitement d'induction,
- 15 témoins (39%) et 9 cas (45%) étaient en cours de consolidation,
- 13 témoins (33%) et 4 cas (20%) étaient hospitalisés pour traitement de rattrapage,
- et 2 témoins (5%) et 2 cas (10%) étaient considérés en soins palliatifs.

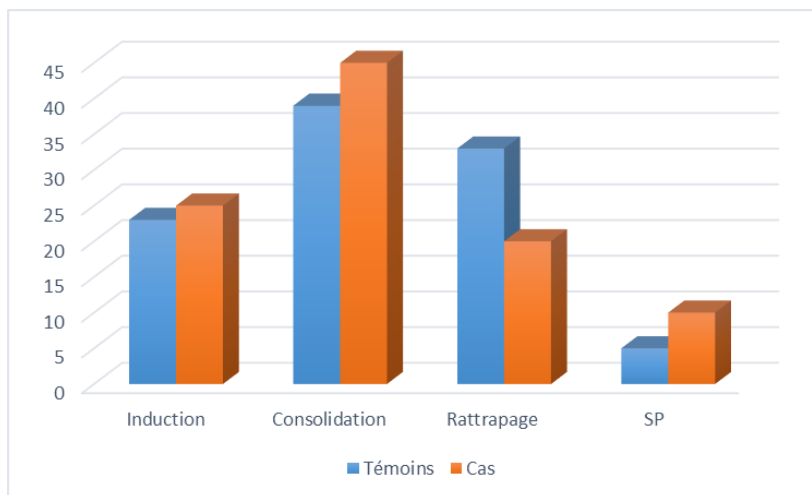


Figure 2. Comparaison de la répartition des patients atteints de LA en fonction de l'intensité du traitement.

Enfin, concernant les allogreffés de CSH (Figure 3) :

- Un donneur apparenté était prélevé pour 24 témoins (49%) et 13 cas (48%),
- Un conditionnement myélo-ablatif était proposé pour 21 témoins (43%) et 15 cas (56%),
- Des CSH médullaires constituaient le greffon pour 29 témoins (59%) et 11 cas (41%).

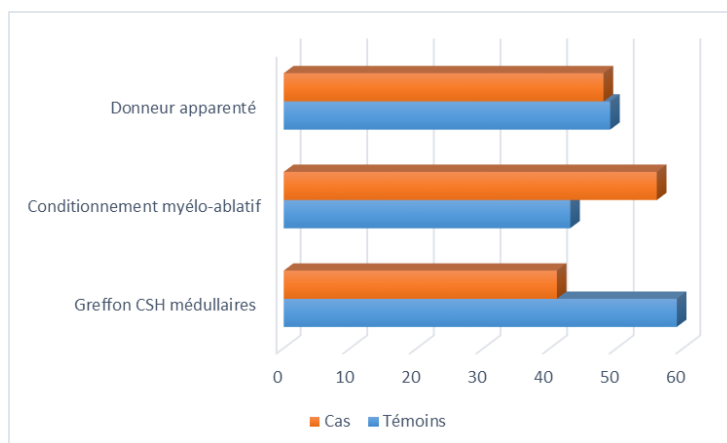


Figure 3. Comparaison des caractéristiques spécifiques à l'allogreffe de CSH.

Caractéristiques	Tous patients (n = 135)	Cas (n = 47)	Témoins (n = 88)	p
Age, médiane (IIQ)	56 (43-62)	57 (45-63)	53 (45,5-62)	NS
Sexe masculin, n (%)	90 (67)	26 (55)	64 (73)	0,0458
Allogreffés de CSH, n (%)	79 (56)	27 (57)	49 (56)	NS
Hémopathie sous-jacente, n (%)				
Leucémie aigue	97 (72)	37 (79)	60 (68)	NS
Autres hémopathies	38 (28)	10 (21)	28 (32)	
Reponse, n (%)				
au moins partielle	68 (51)	21 (45)	48 (55)	NS
pas de réponse	67 (49)	26 (55)	40 (45)	
Comorbidités, n (%)				
Obésité	21 (16)	9 (19)	12 (14)	NS
HTA	32 (24)	13 (28)	19 (22)	NS
Diabète	12 (9)	4 (9)	8 (9)	NS
ATCD Pneumologique	13 (10)	4 (9)	9 (10)	NS
ATCD Cardio-vasculaire	18 (13)	6 (13)	12 (14)	NS
ATCD Digestif	11 (8)	5 (11)	6 (7)	NS

Tableau 2. Caractéristiques démographiques des patients cas / témoins.

II. Description des données microbiologiques

A. Colonisation à E-BLSE

Tous les patients analysés étaient porteurs d'une E-BLSE. La colonisation concernant les cas était toujours antérieure à la bactériémie au même agent pathogène. Les caractéristiques relatives à la colonisation sont détaillées dans le Tableau 3.

Seuls 16% des patients étaient porteurs de BMR à l'entrée, la majorité des colonisations étant acquises au cours des hospitalisations successives. Un portage anal isolé était retrouvé chez 70% des témoins et 57% des cas, sans différence

significative.

Cette population fragile était susceptible d'être transférée dans un secteur de réanimation, pour prise en charge d'une complication infectieuse ou non. L'acquisition du portage d'E-BLSE après un passage en réanimation était de 30% chez les témoins et de 15% chez les cas.

Colonisation	Tous patients	Témoins	Cas	p
Portage antérieur au diagnostic, n (%)	22 (16)	14 (16)	8 (17)	0,868
Portage anal isolé, n(%)	89 (66)	62 (70)	27 (57)	0,1342
Acquisition après passage en réanimation n (%)	33 (24)	26 (30)	7 (15)	0,0673

Tableau 3. Caractéristiques concernant la colonisation à E-BLSE.

Concernant la répartition des souches d'E-BLSE des dépistages BMR (Figure 4), *E. coli* (40%) était plus fréquemment retrouvé chez les témoins alors que *K. pneumoniae* (34%) et *E. cloacae* (30%) étaient plus fréquents chez les cas. Un portage polymicrobien était retrouvé dans 4% des cas.

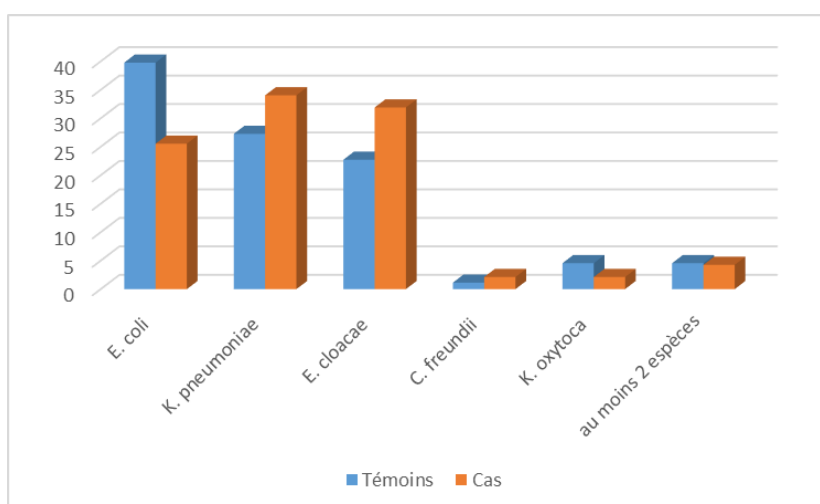


Figure 4. Répartition des micro-organismes impliqués.

B. Bactériémie à E-BLSE

47 patients colonisés à E-BLSE ont présenté au moins une bactériémie au même agent pathogène. Parmi eux, 22 (47%) avaient une présentation initiale grave sous forme d'un choc septique ou d'un sepsis sévère. Une prise en charge dans un service de réanimation a été nécessaire dans 38% (n=18) des bactériémies et 82% des formes graves. La durée moyenne du séjour en réanimation était de $1,21 \pm 2,24$ jours (Tableau 4).

Sévérité	n (%)
Sepsis sévère	6 (13%)
Choc septique	16 (34%)
Transfert en Réanimation	18 (38)

Tableau 4. Bactériémies compliquées de tableau septique grave.

Dans près de la moitié des cas (47%), il n'existait aucune porte d'entrée au moment de la bactériémie. Les portes d'entrée retrouvées étaient digestives dans 23% des cas, urinaires dans 20% des cas, pulmonaires dans 6% des cas et compatibles avec une infection de cathéter dans 4% des cas (Tableau 5).

Porte d'entrée	n (%)
Indéterminée	22 (47)
Digestive	11 (23)
Urinaire	9 (20)
Pulmonaire	3 (6)
Cathéter central	2 (4)

Tableau 5. Portes d'entrée retrouvées au moment de la bactériémie.

Pour chaque bactériémie, nous nous sommes intéressés au délai entre le début des signes cliniques et la première hémoculture positive. Dans 81% des cas, la positivité des hémocultures survenait dans les 24h suivant l'apparition de la symptomatologie initiale (fièvre, frissons...). A 48h des premiers signes cliniques, 96% des patients avaient positivé leurs hémocultures (Tableau 6).

Quatre patients (9%) n'avaient présenté aucun signe clinique au préalable et c'était lors de la réalisation d'hémocultures systématiques compte tenu d'un traitement par corticothérapie à forte dose qu'avait été retrouvé l'agent pathogène.

Délai (jours)	n (%)
0	38 (81)
1	7 (15)
2	1 (2)
3	1 (2)

Tableau 6. Délai entre début de signes cliniques et première hémoculture positive.

Conformément aux protocoles en vigueur dans notre service, une antibiothérapie probabiliste a été instaurée le jour du prélèvement de la première hémoculture dans 95% des cas. Chez 32 patients (67%), cette antibiothérapie probabiliste était d'emblée active sur le micro-organisme retrouvé dans les hémocultures. Parmi les cas où l'antibiothérapie était initialement inadaptée (33%), elle a été secondairement modifiée pour être active après documentation (Figure 5).

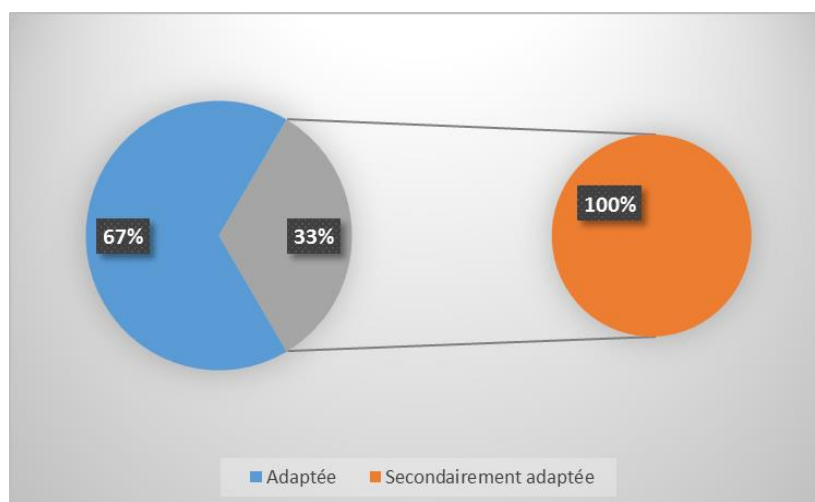


Figure 5. Efficacité de l'antibiothérapie probabiliste.

Enfin, 9 patients ont présenté au moins une récurrence, et pour tous, il était retrouvé le même micro-organisme que le portage et la bactériémie initiale.

III. Description des facteurs de risque étudiés

A. Facteurs de risque concomitants à la bactériémie

Nous avons relevé, pour chaque cas, s'il existait des facteurs concomitants à la bactériémie, jugés à risque. Puis, nous avons recherché ces mêmes facteurs de risque chez les témoins au moment de la bactériémie « virtuelle » (Tableau 7).

La présence d'une sonde vésicale était, en général, peu fréquemment retrouvée. Tous les cas avaient un cathéter central alors que 75 témoins (85%) en avaient un. Une nutrition entérale avait été prescrite chez 30% des témoins et 43% des cas. 18 % des témoins et 26% des cas bénéficiaient d'une corticothérapie à forte

dose, le plus souvent dans le cadre de leur chimiothérapie ou de la prise en charge d'une réaction du greffon contre l'hôte. Enfin, une neutropénie profonde était plus fréquemment retrouvée chez les cas (70%) que chez les témoins (37%).

Facteurs de risque	Témoins	Cas	p
Sonde vésicale, n (%)	2 (2)	3 (6)	NS
Cathéter central, n (%)	75 (85)	47 (100)	0,014
Alimentation entérale, n (%)	26 (30)	20 (43)	NS
Corticothérapie, n (%)	16 (18)	12 (26)	NS
Neutropénie, n (%)	33 (37)	33 (70)	0,0007

Tableau 7. Facteurs de risque concomitants à la bactériémie, réelle ou « virtuelle ».

B. Facteurs de risque antérieurs à la bactériémie

Nous nous sommes ensuite intéressés aux antécédents d'hospitalisation et à l'exposition antibiotique préalable à la bactériémie.

Seuls 16% des témoins et 19% des cas n'avaient jamais été hospitalisés durant l'année précédant la bactériémie. Plus de la moitié des cas (66%) et des témoins (70%) avaient déjà été hospitalisés plus de 30 jours (Tableau 8).

Hospitalisation antérieure (jours)	Témoins	Cas	p
Pas d'hospitalisation antérieure, n(%)	14 (16)	9 (19)	0,5968
[1-30], n (%)	12 (14)	7 (15)	
[30-60], n (%)	20 (23)	14 (30)	
> 60, n (%)	42 (47)	17 (36)	

Tableau 8. Antécédents d'hospitalisation antérieure.

Concernant l'exposition antibiotique préalable, 64 témoins (73%) et 32 cas (68%) avaient reçu au moins 30 jours d'antibiothérapie durant l'année précédente, toutes molécules confondues, à savoir, pénicillines, céphalosporines, glycopeptides, carbapénèmes, aminosides et fluoroquinolones.

Les céphalosporines de 3^e génération, les fluoroquinolones et les carbapénèmes avaient été prescrites chez respectivement environ 80%, 25% et 40% des patients (Tableau 9).

Antibiothérapie antérieure	Témoins	Cas	p
ATB totale > 30j, n (%)	64 (73)	32 (68)	0,5726
C3G, n (%)	67 (77)	38 (81)	0,8104
0, n(%)	18 (21)	9 (19)	
[1-15 j], n(%)	43 (49)	21 (45)	
> 15 j, n(%)	27 (30)	17 (36)	
Fluoroquinolones, n (%)	22 (25)	12 (26)	0,9461
Carbapénèmes, n (%)	36 (41)	19 (40)	0,9567

Tableau 9. Exposition antibiotique préalable.

Enfin, nous avons recherché si ces patients avaient été hospitalisés dans un secteur de réanimation durant l'année précédant la bactériémie, ce qui était beaucoup plus fréquemment retrouvé chez les cas (34%) que chez les témoins (1%) (Figure 6).

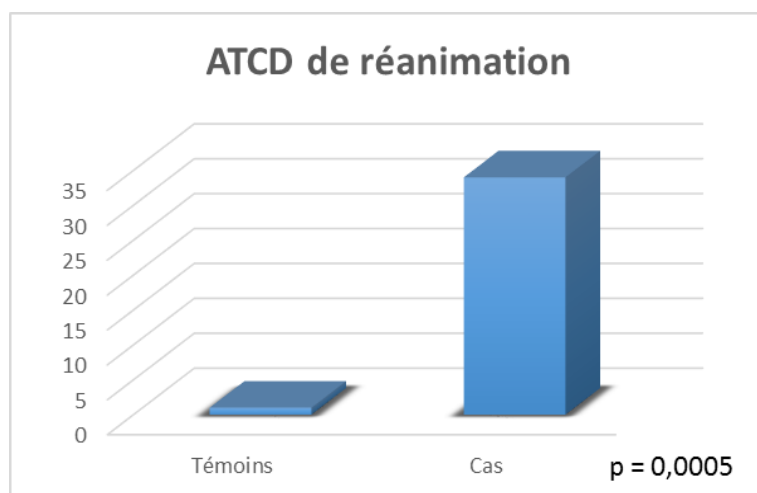


Figure 6 : Antécédent de séjour en réanimation.

C. Facteurs de risque spécifiques à l'allogreffé de CSH

Nous nous sommes enfin intéressés à certains facteurs spécifiques de l'allogreffé de CSH (Tableau 10).

La présence d'une coproculture quantitative positive à entérobactéries $> 10^3$ ufc/g était retrouvée chez 27 témoins et 12 cas. Les cas souffraient de GVH digestive significativement plus souvent que les témoins (30% versus 2%). Une décontamination digestive était prescrite au moment de la bactériémie chez 16% des témoins et 11% des cas.

FDR spécifiques de l'allogreffé	Témoins	Cas
Coproculture positive, n (%)	13 (27)	12 (44)
GVH digestive, n (%)	1 (2)	8 (30)
Décontamination digestive, n (%)	8 (16)	3 (11)

Tableau 10. Facteurs de risque inhérents à l'allogreffé.

IV. Facteurs prédictifs de bactériémie à E-BLSE

A. Dans la totalité de la population

Les facteurs associés à la survenue d'une bactériémie à E-BLSE chez les patients colonisés sont résumés dans les Tableaux 11 et 12.

En analyse bivariée, le sexe féminin ($p=0,046$), la présence d'un cathéter veineux central ($p=0,014$), la neutropénie profonde ($p=0,00007$) et un séjour en réanimation ($p=0,0005$) étaient des facteurs associés de manière significative à un risque accru de bactériémie à E-BLSE. La nutrition entérale ($p=0,082$) était également en lien avec un risque accru de bactériémie à E-BLSE mais de façon non significative.

En analyse multivariée, seuls la neutropénie profonde ($p=0,0022$) et un séjour en réanimation l'année précédente ($p=0,0001$) restaient associés de manière significative à un risque plus important de bactériémie à E-BLSE chez les patients antérieurement colonisés.

Facteurs prédictifs de bactériémie	Analyse Bivariée	
	OR (IC 95%)	p
Sexe (femme)	2,15 (1,02 - 4,57)	0,046
Age < 60 ans	0,57 (0,23 - 1,40)	0,38
Réponse au moins partielle	0,67 (0,33 - 1,39)	0,28
Plus d'un site colonisé	1,77 (0,84 - 3,73)	0,13
Sonde vésicale	2,93 (0,46 - 18,67)	0,25
Cathéter central		0,014
Nutrition entérale	1,98 (0,91 - 4,29)	0,082
Corticothérapie	1,54 (0,65 - 3,66)	0,32
Neutropénie	3,93 (1,82 - 8,49)	0,00007
Antécédent de réanimation	44,9 (5,56 - 363,23)	0,0005
Hospitalisation antérieure	1,23 (0,57 - 2,65)	0,59
Antibiothérapie totale	1,25 (0,57 - 2,73)	0,57
C3G	1,26 (0,45 - 3,49)	0,53
Fluoroquinolones	0,97 (0,43 - 2,22)	0,95
Carbapénèmes	1,02 (0,5 - 2,12)	0,96

Tableau 11. Facteurs associés à un risque accru de bactériémie à E-BLSE – Analyse bivariée.

(L'ensemble des cas ayant un cathéter veineux central, cette variable n'a pu être analysée selon le même modèle pour des raisons de convergence.)

Facteurs prédictifs de bactériémie	Analyse Multivariée	
	OR (IC 95%)	p
Sexe (femme)		NS
Neutropénie	6,04 (1,93 - 18,88)	0,0022
Antécédent de réanimation	85 (9,36 - 779,5)	0,0001
C3G		NS

Tableau 12. Facteurs associés à un risque accru de bactériémie à E-BLSE – Analyse multivariée.

(L'ensemble des cas ayant un cathéter veineux central, cette variable n'a pas été incluse dans le modèle pour des raisons de convergence.)

B. Spécificités chez l'allogreffé de CSH

En analyse bivariée, l'absence de GVH digestive ($p=0,0085$) était associée à un risque moindre de survenue d'une bactériémie à E-BLSE. A l'inverse, la présence d'une coproculture positive à entérobactéries BLSE était associée, mais de manière non significative, à un risque plus important de bactériémie (Tableau 13).

FDR spécifiques de l'allogreffé	Analyse	Bivariée
	OR (IC 95%)	p
Coproculture positive	2,22 (0,80 - 6,11)	NS
Pas de GVH digestive	0,05 (0,005 - 0,48)	0,0085
Décontamination digestive	0,64 (0,15 - 2,75)	NS

Tableau 13. Spécificités de l'allogreffé de CSH.

V. Evolution et devenir

Chez les cas, 8 décès (16,7%) survenaient dans les 30 jours suivant la bactériémie et étaient donc potentiellement en lien avec l'infection. Parmi eux, 2 faisaient suite à une antibiothérapie probabiliste inadaptée. Ces décès étaient survenus à J3 et J11. Dans les deux cas, une modification de l'antibiothérapie, devenue active, avait été effectuée à J1, lors de la constatation de la positivité de l'hémoculture. Il n'y a donc vraisemblablement pas de décès précoce en lien avec un échec d'antibiothérapie probabiliste. Les décès concernaient 2 leucémies aiguës et 6 allogreffes. Chez les témoins, il y avait 5 décès dans les 30 jours suivant la bactériémie virtuelle, concernant 2 leucémies aiguës et 3 allogreffes.

DISCUSSION

L'objectif principal de notre étude était de déterminer les facteurs de risque de bactériémie à E-BLSE chez les patients antérieurement colonisés au même agent pathogène.

En cohérence avec les études précédemment publiées, nous avons constaté que l'incidence des bactériémies à E-BLSE était très élevée chez les patients colonisés (47 bactériémies sur 135 patients colonisés soit 34,8%). La colonisation à des pathogènes variés précédant la survenue d'infection sévère a effectivement déjà été bien décrite, en particulier pour les entérocoques résistants à la vancomycine et les BLSE (15). Plus récemment, Bilinski et al. avaient constaté des résultats similaires avec une survenue significativement plus fréquente de bactériémie à germes multirésistants, notamment BLSE, chez les patients colonisés par rapport aux patients non colonisés (30% vs 9%, $p=0.01$) (23). Dans cette étude était également décrit l'impact péjoratif de la colonisation digestive chez les allogreffés de CSH en termes de survie globale, de mortalité non liée à la rechute et de GVH, résultats que l'on pouvait retrouver chez Taur et al. (24).

La population hématologique est particulièrement touchée par les BLSE (1). L'une des hypothèses serait que le portage anal résulterait d'une forte pression de sélection causée par une importante consommation d'antibiotiques à large spectre, en traitement curatif ou en prophylaxie (25). Cependant, à l'inverse d'autres centres, nous ne proposons pas de prophylaxie antibiotique par fluoroquinolone. L'autre hypothèse reposerait sur l'acquisition et la propagation des BMR par contact avec

d'autres patients colonisés via l'équipe médicale et paramédicale. La pathologie hématologique sous-jacente la plus fréquemment retrouvée était de loin la leucémie aiguë (68% pour les témoins, 79% pour les cas), résultat concordant avec ceux retrouvés dans d'autres études incluant des patients immunodéprimés onco-hématologiques présentant des bactériémies (26, 27). Ceci peut être expliqué par la neutropénie profonde, durable et répétée induite par les chimiothérapies d'induction et de consolidation des leucémies aiguës.

Concernant les caractéristiques microbiologiques, *E. coli*, *K. pneumoniae* et *E. cloacae* étaient les 3 espèces les plus fréquemment retrouvées. Ces résultats sont une fois encore cohérents avec ceux de BMR-Raisin et des études antérieurement publiées (27, 28).

Dans notre étude, la porte d'entrée restait indéterminée dans la plupart des cas, comme souvent chez les patients neutropéniques (30). Quand elle était retrouvée, elle était principalement digestive et urinaire. Le tractus gastro-intestinal comporte un inoculum très important. Chez les patients d'hématologie, plusieurs facteurs expliquent qu'il puisse être une porte d'entrée pour des bactériémies, en particulier à BGN et entérocoques. La pénétration de la barrière muqueuse intestinale par des bactéries colonisant le tube digestif est une cause fréquente de bactériémie en cas de neutropénie par ce qui est habituellement considéré être une translocation bactérienne. Celle-ci est favorisée par la chimiothérapie qui induit des dommages au niveau de l'épithélium digestif et qui permet alors aux bactéries de se propager plus rapidement au travers de la paroi, causant des infections systémiques menaçant le pronostic vital (31). Chez les allogreffés de CSH, il a également été décrit que l'altération de la muqueuse intestinale conduisait à la perturbation de la flore

digestive avec appauvrissement du microbiote, facilitant la colonisation par des germes multirésistants (24). Dans d'autres études, il était retrouvé que les infections du tractus urinaire étaient la porte d'entrée la plus fréquemment retrouvée, surtout pour les bactériémies à *E. coli* (31, 32).

Le véritable danger des E-BLSE repose sur deux aspects : d'une part, elles sont sources de gènes de résistances pour les autres bactéries, d'autre part, ce sont des agents dont le haut niveau de résistance aux antibiotiques peut conduire à un échec du traitement initial et donc à une morbi-mortalité plus importante (34). Concernant le traitement probabiliste, on constate en effet un taux élevé de prescription d'antibiothérapie initiale inadaptée (33%). Cheol-In Kang retrouvait en 2011 des résultats similaires avec environ 40% des patients présentant une bactériémie à E-BLSE, et recevant une antibiothérapie inappropriée (35). Dans la littérature, plusieurs études concernant des patients présentant une bactériémie à E-BLSE ont montré un impact pronostique défavorable d'un traitement probabiliste inadéquat. L'antibiothérapie initiale inadaptée, définie par un délai supérieur à 48h entre la première hémoculture positive et la mise en route d'une antibiothérapie active contre le micro-organisme retrouvé, est en effet considérée comme un facteur de risque indépendant de mortalité et augmente significativement la durée de l'hospitalisation après bactériémie. Les facteurs de risque d'antibiothérapie initiale inadaptée retrouvés selon les études étaient une bactériémie à E-BLSE, une porte d'entrée inconnue, une hospitalisation dans les 12 mois ou une antibiothérapie dans les 3 mois précédant la bactériémie (36). Il faut cependant noter que, dans notre étude, les patients décédés de bactériémie à BLSE ont reçu un traitement actif, soit immédiatement après prélèvement de l'hémoculture (6/8), soit, au plus tard, 24 heures après la première hémoculture (2/8).

Les carbapénèmes sont largement admis comme étant le traitement de choix pour la prise en charge des infections sévères dues aux E-BLSE, bien que les essais cliniques comparatifs manquent (37). L'antécédent de portage d'E-BLSE doit donc être pris en compte afin de prescrire une antibiothérapie probabiliste active en cas de bactériémie, d'autant plus en cas de tableau clinique d'emblée sévère, quitte à opter ensuite pour une stratégie de désescalade après documentation. Cornejo-Juarez avait démontré en 2012 que la connaissance des facteurs de risque de bactériémie à E-BLSE chez les patients colonisés contribuerait à identifier un groupe de patients à risque élevé, pour qui il serait indispensable de débiter un traitement empirique de façon rapide avec une couverture adéquate contre ces micro-organismes, ce qui est pleinement en accord avec le travail de cette étude (38).

Concernant les facteurs prédictifs de bactériémie à E-BLSE chez les patients colonisés, des analyses bivariée puis multivariée ont été réalisées.

En analyse bivariée, la neutropénie, l'antécédent de réanimation, la présence d'un cathéter veineux central et le sexe féminin étaient associés à un risque plus important de bactériémie à E-BLSE. Concernant spécifiquement les allogreffés de CSH, la GVH digestive était également retrouvée comme un facteur de risque significatif.

En analyse multivariée, seuls la neutropénie ($p = 0,0022$) et l'antécédent de réanimation ($p = 0,0001$) ressortaient comme facteurs prédictifs significatifs.

La durée et la profondeur de la neutropénie, indépendamment du statut colonisé ou non du patient ou du contexte de bactéries multirésistantes, est un des facteurs de risque principaux de bactériémie chez les patients immunodéprimés (6).

Ceci se retrouve également chez les patients colonisés à E-BLSE, d'autant plus s'ils reçoivent une chimiothérapie myélosuppressive agressive responsable d'une neutropénie profonde et durable (38). Dans ce cas, la neutropénie peut être à l'origine d'hospitalisations prolongées et de prescriptions d'antibiotiques à large spectre sur des durées plus ou moins longues, facteurs qui augmentent le risque d'infections systémiques à germes multirésistants menaçant le pronostic vital. Kang et al. en 2004 avaient d'ailleurs considéré la neutropénie comme étant l'un des facteurs de risque indépendants de mortalité due aux bactériémies à E-BLSE avec le choc septique, un score APACHE II élevé et l'administration de céphalosporines comme antibiothérapie définitive (39).

En ce qui concerne l'antécédent de réanimation, notre étude retrouvait qu'un séjour en réanimation dans l'année précédant la bactériémie était un facteur de risque significatif indépendant. De nombreuses études considèrent le secteur de réanimation comme étant associé à un risque accru de bactériémie à E-BLSE. Mosqueda-Gómez et al. se sont intéressés aux facteurs de risque indépendants de bactériémie à *K. pneumoniae* BLSE et ont retrouvé que le séjour en réanimation était significativement prédictif (OR 5,6, IC95% [1,1-27,9], $p = 0,033$) (40), résultat conforté par Cheol-In Kang qui retrouvait un risque relatif à 7,03 ($p < 0,0001$) (35). Ceci peut être expliqué d'une part par l'écologie des services de réanimation et d'autre part, par la plus grande fréquence d'utilisation de dispositifs invasifs, en effet, ce sont des patients souvent sous ventilation mécanique par intubation orotrachéale, ayant un ou plusieurs cathéters veineux centraux et/ou artériels, et une sonde vésicale. Tous ces dispositifs sont potentiellement des portes d'entrée d'infections systémiques graves.

Le cathéter veineux central est d'ailleurs retrouvé dans notre étude comme étant prédictif de bactériémie à E-BLSE, mais en analyse bivariée uniquement puisque, pour des raisons de convergence, cette variable n'a pu être intégrée au modèle d'analyse multivariée. La présence de dispositifs invasifs comme étant un facteur de risque significatif de bactériémie, notamment à E-BLSE, voire même de mortalité liée à l'infection, a déjà été bien décrite (41). Cette association n'est finalement pas surprenante, les cathéters veineux centraux fournissant une voie d'abord directe permettant aux bactéries commensales de la peau d'envahir la circulation sanguine par voie endoluminale. La présence d'une voie veineuse centrale est également souvent associée à une pathologie grave et aiguë sous-jacente, pouvant elle-même être pourvoyeuse d'infection systémique. Prenons l'exemple de l'allogreffe de CSH, où les dommages aux muqueuses permettent aux bactéries de pénétrer dans la circulation sanguine, et où la neutropénie entrave la réponse inflammatoire efficace. La présence d'un cathéter veineux central, dans ce cas, augmenterait considérablement le risque d'introduire dans la circulation sanguine des bactéries commensales de la peau (42). Cette association significative n'aura cependant que peu d'impact en pratique clinique puisque la majorité des patients allogreffés de CSH ou atteints de LA sont porteurs d'une voie veineuse centrale et il est donc difficile d'affirmer avec certitude que ce seul et unique facteur est prédictif de bactériémie à E-BLSE et doit justifier d'une antibiothérapie par carbapénèmes.

Notre étude a également mis en évidence un lien significatif entre GVH digestive et bactériémie à E-BLSE. L'association GVH – bactériémie a déjà été décrite de nombreuses fois dans la littérature (4, 42) mais à notre connaissance, aucune étude n'a analysé spécifiquement l'association GVH digestive et bactériémie

à BLSE. La présence d'une GVH, et a fortiori d'un traitement par corticoïdes, ou encore d'une nutrition parentérale, souvent associés, étaient des facteurs de risque de bactériémies dites « tardives » selon Gudiol, correspondant à des bactériémies survenant durant la période post-allogreffe. Les patients souffrant de GVH sont, en effet, profondément immunodéprimés de par la déplétion lymphocytaire, la neutropénie et l'hypogammaglobulinémie. La GVH fournit également d'éventuelles portes d'entrée, cutanées ou digestives (46). Ces patients nécessitent un monitoring attentif, surtout quand viennent s'ajouter les traitements immunosuppresseurs comme la corticothérapie qui altère les fonctions cellulaires hématopoïétiques et majore un peu plus la susceptibilité aux bactériémies. Ce facteur n'a pu être testé en analyse multivariée car n'étant évaluable que pour une partie de la cohorte.

Concernant le sexe féminin, il n'a pas été retrouvé dans la littérature d'association significative avec le risque de bactériémie à E-BLSE. Ce facteur ne doit a priori pas être pris en compte dans les pratiques futures de prise en charge des bactériémies à E-BLSE.

Dans notre cohorte, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre cas et témoins concernant la durée d'hospitalisation antérieure, la durée des antibiothérapies préalables et le cathétérisme urinaire. Pourtant, ces variables ont souvent été décrites dans la littérature comme étant des facteurs de risque prédictifs de bactériémie à E-BLSE (38).

L'effet des hospitalisations antérieures sur le portage anal d'E-BLSE est clairement établi, notamment par Kolar et al. qui trouvaient une hospitalisation dans les 6 mois chez 93% des patients porteurs d'E-BLSE (34). Tumbarello retrouvait en

2008 que la durée d'hospitalisation était un facteur de risque significatif de bactériémie à *K. pneumoniae* avec un OR à 1,10 ; IC95% [1,04-1,16]. Ce lien pourrait être expliqué par le fait que les pathogènes « opportunistes » infectent principalement les individus immunodéprimés hospitalisés pour des maladies sous-jacentes graves, hospitalisations souvent prolongées où viennent se greffer les procédures invasives qui entravent les défenses normales de l'hôte et augmentent le risque de colonisation et d'infection bactérienne (47). La grande différence entre notre étude et ce qui a été antérieurement publié est que nous avons recueilli la totalité des jours d'hospitalisations durant l'année précédant la bactériémie alors que les autres études colligeaient soit le nombre de jours constituant l'hospitalisation durant laquelle survenait la bactériémie, soit le nombre d'hospitalisations, sans forcément mentionner le nombre de jours, ce qui a pu éventuellement fournir un biais dans l'interprétation des résultats. De plus, certains patients ont présenté une bactériémie très rapidement après mise en évidence du portage d'E-BLSE, faisant poser la question d'une colonisation communautaire, qui aurait pu passer inaperçue sur le ou les premiers dépistages puisque la sensibilité de cet examen repose avant tout sur la qualité du prélèvement.

En cas d'hyperthermie, survenant lors d'une période de neutropénie ou non, des protocoles d'antibiothérapie probabiliste, utilisant généralement une bêtalactamine, pénicilline + inhibiteur, ou céphalosporine, permettent de guider la prise en charge du sepsis. La majeure partie des patients d'hématologie ont, de ce fait, reçu de nombreuses lignes d'antibiothérapie. Or, la pression de sélection par les antibiotiques est un déterminant majeur de l'émergence et de la dissémination des micro-organismes résistants (48). De nombreuses études se sont intéressées au lien entre antibiothérapie antérieure et infections à E-BLSE. L'emploi d'une

antibiothérapie dans les 3 derniers mois s'était révélé être un facteur de risque indépendant de développer une bactériémie à E-BLSE (49). Des résultats similaires avaient été retrouvés chez des patients présentant un cancer solide (50).

Si l'on s'intéresse spécifiquement aux familles d'antibiotiques, l'utilisation de céphalosporines de 3^e génération avait été retrouvée significativement associée à un risque plus élevé de bactériémie à E-BLSE, particulièrement chez les patients atteints de LA et les allogreffés de CSH (37, 39, 48, 49). L'exposition antérieure aux fluoroquinolones (53) ou encore aux aminosides a également été rapporté comme associée au risque d'être infecté par une E-BLSE (43). Ces résultats peuvent être expliqués par l'impact de ces différentes classes sur la flore fécale (52, 53). Bien que les céphalosporines de 3^e génération soient clairement reconnues comme un facteur de risque d'infections à E-BLSE, l'exposition au céfepime, céphalosporine de 4^e génération, a également été reconnue comme étant un facteur prédictif de bactériémie à E-BLSE (OR 22,7 ; IC95% [2,7-192,4], comme l'exposition à une association pénicilline / inhibiteur de bêta-lactamases (OR 28,1 ; IC95% [1,99-396,5]. Ces agents ont une meilleure activité et sont plus résistants à la dégradation par les BLSE en comparaison aux céphalosporines de 3^e génération, ils restent cependant moins stables et moins efficaces que les carbapénèmes (42).

L'une des raisons possibles pour laquelle la durée d'antibiothérapie préalable n'était pas retrouvée significativement associée aux bactériémies à E-BLSE dans notre étude est que le recueil de la prescription antibiotique a été fait sur l'année précédant la bactériémie alors que les études antérieures se sont intéressées à une période moins étendue, variant entre 30 jours et 3 mois, ce qui a potentiellement pu biaiser les résultats. Nous n'avons pas retrouvé de lien avec l'utilisation des quinolones. Notre service n'utilise pas de quinolones en prophylaxie et leur utilisation en curatif est peu fréquente, et généralement limitée à 3 jours maximum, en

association à une bêtalactamine. Il était donc peu probable de mettre en évidence un lien significatif. Nous n'avons pas non plus trouvé d'impact de l'utilisation des carbapénèmes, prescrites antérieurement à la bactériémie chez environ 40% des patients. Ceci n'a d'ailleurs pas été décrit comme prédictif de bactériémie à BLSE dans la littérature.

Enfin, contrairement au cathéter central, la sonde vésicale n'était pas non plus associée au risque de bactériémie à E-BLSE. Pourtant, des études antérieures ont clairement rapporté que la cathétérisation ou les procédures invasives urinaires étaient des facteurs de risque d'infection ou de colonisation à E-BLSE, probablement en lien avec la contamination fécale des appareils urinaires pouvant favoriser l'infection (43). D'autres études sont cohérentes avec ces résultats, identifiant la sonde vésicale comme un facteur prédictif indépendant de bactériémie à E-BLSE (11, 54). L'une des hypothèses est que le cathéter urinaire à demeure est souvent associé à la présence d'une pathologie sous-jacente sévère, a fortiori à un patient souvent fragile, et qu'il fournit un moyen direct pour la colonisation et l'infection du tractus urinaire, pouvant évoluer ensuite en bactériémie. Dans notre étude, la sonde vésicale n'était pas retrouvée significativement associée aux bactériémies à E-BLSE. Cela peut être expliqué par la faible fréquence de ces dispositifs chez nos patients.

L'intérêt principal de notre étude est qu'elle s'intéressait spécifiquement aux facteurs de risque de bactériémie à E-BLSE chez les patients colonisés. Notre cohorte concernait une population ciblée, relativement homogène. Les données microbiologiques de notre étude ont été recueillies dans un seul laboratoire. Enfin, pour certains patients ayant été pris en charge dans d'autres services que le CHRU de Lille avant la bactériémie, réelle ou virtuelle, nous avons tout de même réussi à

recupérer les données nécessaires au recueil, limitant ainsi le nombre de perdus de vue.

Notre étude comporte cependant plusieurs limites :

1. Il s'agit d'une étude rétrospective, ce qui a pu entraîner de nombreux biais, notamment de recueil. En effet, plusieurs données étaient manquantes lors du recueil, ce qui a pu avoir un impact sur les résultats présentés.

2. Elle a été réalisée au sein d'un seul centre, ce qui limite la puissance et l'extrapolation des résultats, certaines prises en charge médicales et l'écologie bactérienne du service pouvant différer des autres services. Par exemple, les faibles effectifs de notre cohorte, notamment pour les bactériémies, ne nous permettent pas de mettre en évidence une relation précise avec la durée d'hospitalisation antérieure ou la prescription préalable de certains antibiotiques alors que ces facteurs de risque étaient clairement établis dans la littérature. De même, il n'a pas été possible d'évaluer le délai depuis le dernier séjour en réanimation.

3. Nous nous sommes intéressés uniquement aux bactériémies, et non aux autres infections possiblement à BLSE (infections urinaires, pneumonies, infections sur cathéter, infections de la peau et des tissus mous, ...). Néanmoins, les bactériémies à BGN sont les infections pour lesquelles les critères diagnostiques sont les plus clairs, et pour lesquelles l'impact en termes de mortalité est le plus élevé, ce qui nous semble renforcer l'intérêt de notre approche.

4. Nous avons choisi des critères de durée d'hospitalisation antérieure et d'exposition aux antibiotiques plus longs que ce qui est habituellement retrouvé dans la littérature. Considérant la durée potentielle de portage des BLSE, cette approche nous semble cependant licite.

5. Notre étude porte uniquement sur des adultes ayant une leucémie aiguë ou une allogreffe de CSH et les résultats ne sont pas forcément applicables aux adultes ayant d'autres hémopathies et aux enfants.

6. Nous avons probablement surestimé la mortalité liée à la bactériémie, certains décès survenant dans les 30 jours suivant cette dernière pouvant être liés à d'autres causes (hémorragiques, rechute hématologique etc...).

Ces résultats doivent donc être interprétés avec prudence et des études complémentaires semblent essentielles afin de déterminer avec une plus grande certitude l'imputabilité de ces facteurs sur le risque de bactériémie à E-BLSE.

CONCLUSION

Notre étude a montré que, dans une population de patients sévèrement immunodéprimés et colonisés à BLSE, deux facteurs étaient significativement associés, de manière indépendante, au risque de présenter une bactériémie à BLSE : une neutropénie profonde, et un séjour en réanimation l'année précédente. Le rôle d'une GVH digestive, et le délai depuis le dernier séjour en réanimation, mériteraient d'être évalués sur une plus grande cohorte.

Ces facteurs pourraient permettre de mieux orienter l'antibiothérapie probabiliste et de réserver l'usage des carbapénèmes aux patients présentant ces facteurs de risque. Dans les autres cas, les stratégies d'épargne de carbapénèmes utilisées dans notre centre (en dehors du choc septique) par association d'une bêtalactamine anti *Pseudomonas* et d'un aminoside chez les patients connus comme colonisés à BLSE, pourraient être poursuivies. La place des nouvelles molécules prochainement commercialisées, et susceptibles d'épargner les carbapénèmes (ceftolozane-tazobactam ou ceftazidime-avibactam) devra être précisée, les autres bêtalactamines pouvant avoir une activité sur certaines BLSE (témocilline, C3G, piparacilline/tazobactam/cephamycines) ne relevant que d'une stratégie de désescalade.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect.* 2014 ;68:321–31.
2. BODEY GP, BUCKLEY M, SATHE YS, FREIREICH EJ. Quantitative Relationships Between Circulating Leukocytes and Infection in Patients with Acute Leukemia. *Ann Intern Med.* 1966 1 ;64:328–40.
3. van der Velden WJFM, Herbers AHE, Netea MG, Blijlevens NMA. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. *Br J Haematol.* 2014 1 ;167 :441–52.
4. Poutsiaka DD, Munson D, Price LL, Chan GW, Snyderman DR. Blood stream infection (BSI) and acute GVHD after hematopoietic SCT (HSCT) are associated. *Bone Marrow Transplant.* 2011 ;46 :300–7.
5. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1999 ;29 :490–4.
6. Chen C-Y, Tsay W, Tang J-L, Tien H-F, Chen Y-C, Chang S-C, et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with haematological malignancies with and without neutropenia. *Epidemiol Infect.* 2010 ;138 :1044–51.
7. Kara Ö, Zarakolu P, Aşçıoğlu S, Etgül S, Uz B, Büyükaşık Y, et al. Epidemiology and emerging resistance in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Infect Dis Lond.* 2015 ;47:686–93.
8. Marín M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Jimenez L, Domingo-Domenech E, et al. Factors influencing mortality in neutropenic patients with haematologic malignancies or solid tumours with bloodstream infection. *Clin Microbiol Infect.* 2015 ;21 :583–90.
9. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *J Infect.* 2007 ;55 :254–9.
10. Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Císnal M, Sánchez-Ortega I, et al. Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *J Antimicrob Chemother.* 2011 ;66 :657–63.
11. Rapport_surveillance_bacteries_multiresistantes_etablissements_sante_france_resultats_2013.pdf.
12. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Cueto M de, Gálvez J, et al. Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2008 ;14 :180–3.

13. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, et al. Influx of Extended-Spectrum β -Lactamase—Producing Enterobacteriaceae into the Hospital. *Clin Infect Dis*. 2006 1 ;42 :925–34.
14. Friedmann R, Raveh D, Zartzer E, Rudensky B, Broide E, Attias D, et al. Prospective evaluation of colonization with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteriaceae among patients at hospital admission and of subsequent colonization with ESBL-producing enterobacteriaceae among patients during hospitalization. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 ;30 :534–42.
15. Liss BJ, Vehreschild JJ, Cornely OA, Hallek M, Fätkenheuer G, Wisplinghoff H, et al. Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. *Infection*. 2012 ;40 :613–9.
16. Arnan M, Gudiol C, Calatayud L, Liñares J, Dominguez MÁ, Batlle M, et al. Risk factors for, and clinical relevance of, faecal extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) carriage in neutropenic patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2011 ;30 :355–60.
17. Cornejo-Juárez P, Suárez-Cuenca JA, Volkow-Fernández P, Silva-Sánchez J, Barrios-Camacho H, Nájera-León E, et al. Fecal ESBL *Escherichia coli* carriage as a risk factor for bacteremia in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2016 ;24 :253–9.
18. Vehreschild MJGT, Hamprecht A, Peterson L, Schubert S, Häntschel M, Peter S, et al. A multicentre cohort study on colonization and infection with ESBL-producing Enterobacteriaceae in high-risk patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother*. 2014 ;69 :3387–92.
19. Sick AC, Tschudin-Sutter S, Turnbull AE, Weissman SJ, Tamma PD. Empiric combination therapy for gram-negative bacteremia. *Pediatrics*. 2014 ;133 :e1148–55.
20. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013 ;98 :1826–35.
21. Satlin MJ, Calfee DP, Chen L, Fauntleroy KA, Wilson SJ, Jenkins SG, et al. Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae as causes of bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2013 1 ;54:799–806.
22. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2011 ;17 :1791–8.
23. Bilinski J, Robak K, Peric Z, Marchel H, Karakulska-Prystupiuik E, Halaburda K, et al. Impact of Gut Colonization by Antibiotic-Resistant Bacteria on the Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective, Single-Center Study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2016 18 ;

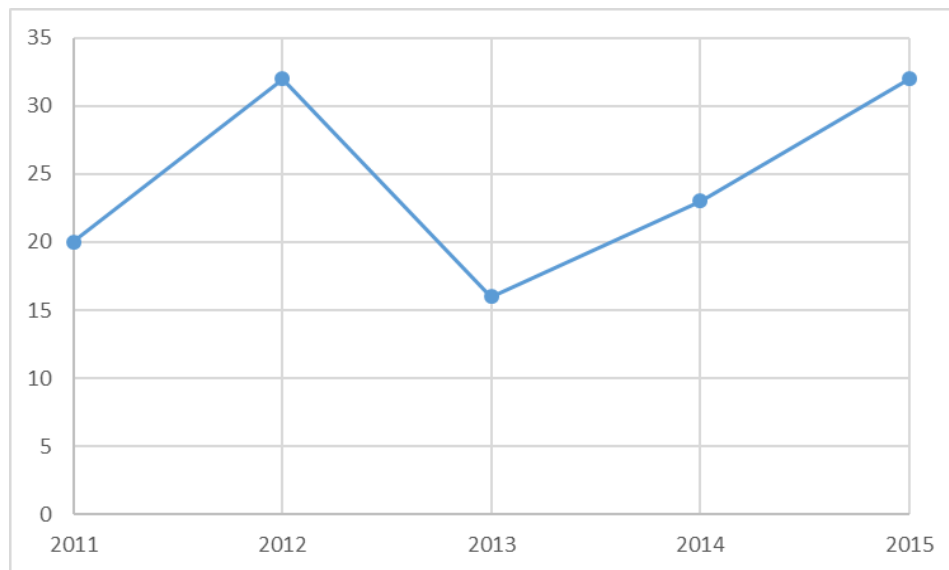
24. Taur Y, Jenq RR, Perales M-A, Littmann ER, Morjaria S, Ling L, et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2014 14 ;124:1174–82.
25. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavaleri M, Coenen S, et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect*. 2015 ;6 :22–9.
26. Cattaneo C, Antoniazzi F, Tumbarello M, Skert C, Borlenghi E, Schieppati F, et al. Relapsing bloodstream infections during treatment of acute leukemia. *Ann Hematol*. 2014 ;93:785–90.
27. Kwon J-C, Kim S-H, Choi J-K, Cho S-Y, Park Y-J, Park SH, et al. Epidemiology and Clinical Features of Bloodstream Infections in Hematology Wards: One Year Experience at the Catholic Blood and Marrow Transplantation Center. *Infect Chemother*. 2013 ;45 :51–61.
28. Nurul Atifah MA, Loo HKC, Subramaniam G, Wong EH, Selvi P, Ho SE, et al. Faecal prevalence of extended-spectrum Beta-lactamase (ESBL)-producing coliforms in a geriatric population and among haematology patients. *Malays J Pathol*. 2005 ;27 :75–81.
29. Razazi K, Derde LPG, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, Brun-Buisson C. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2012 ;38 :1769–78.
30. Karanwal AB, Parikh BJ, Goswami P, Panchal HP, Parekh BB, Patel KB. Review of clinical profile and bacterial spectrum and sensitivity patterns of pathogens in febrile neutropenic patients in hematological malignancies: A retrospective analysis from a single center. *Indian J Med Paediatr Oncol Off J Indian Soc Med Paediatr Oncol*. 2013 ;34 :85–8.
31. Cornely OA, Schirmacher P. Clinical picture: Bacterial translocation in neutropenic sepsis. *Lancet Lond Engl*. 2001 1 ;358 :1842.
32. Van Aken S, Lund N, Ahl J, Odenholt I, Tham J. Risk factors, outcome and impact of empirical antimicrobial treatment in extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* bacteraemia. *Scand J Infect Dis*. 2014 ;46 :753–62.
33. Serefhanoglu K, Turan H, Timurkaynak FE, Arslan H. Bloodstream infections caused by ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: risk factors for multidrug-resistance. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. 2009 ;13:403–7.
34. Kolar M, Htoutou Sedlakova M, Pudova V, Roderova M, Novosad J, Senkyrikova M, et al. Incidence of fecal Enterobacteriaceae producing broad-spectrum beta-lactamases in patients with hematological malignancies. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czechoslov*. 2015 ;159 :100–3.
35. Kang C-I, Chung DR, Ko KS, Peck KR, Song J-H, (konsid) TKN for S of ID. Risk factors for infection and treatment outcome of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with hematologic malignancy. *Ann Hematol*. 2011 10 ;91 :115–21.
36. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Bilker WB, Lautenbach E. Impact of

- inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: variability by site of infection. *Arch Intern Med.* 2005 27 ;165 :1375–80.
37. Pitout JDD. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs.* 2010 12 ;70:313–33.
 38. Cornejo-Juárez P, Pérez-Jiménez C, Silva-Sánchez J, Velázquez-Acosta C, González-Lara F, Reyna-Flores F, et al. Molecular analysis and risk factors for *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamase bloodstream infection in hematological malignancies. *PloS One.* 2012 ;7:e35780.
 39. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 ;48 :4574–81.
 40. Mosqueda-Gómez JL, Montañó-Loza A, Rolón AL, Cervantes C, Bobadilla-del-Valle JM, Silva-Sánchez J, et al. Molecular epidemiology and risk factors of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* A case-control study. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2008 ;12 :653–9.
 41. Chopra T, Marchaim D, Veltman J, Johnson P, Zhao JJ, Tansek R, et al. Impact of cefepime therapy on mortality among patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 ;56 :3936–42.
 42. Chopra T, Marchaim D, Johnson PC, Chalana IK, Tamam Z, Mohammed M, et al. Risk factors for bloodstream infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: A focus on antimicrobials including cefepime. *Am J Infect Control.* 2015 1 ;43 :719–23.
 43. Goulenok T, Ferroni A, Bille E, Lécuyer H, Join-Lambert O, Descamps P, et al. Risk factors for developing ESBL *E. coli*: can clinicians predict infection in patients with prior colonization? *J Hosp Infect.* 2013 ;84 :294–9.
 44. Wu U-I, Yang C-S, Chen W-C, Chen Y-C, Chang S-C. Risk factors for bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* 2010 ;43:310–6.
 45. Yuen KY, Woo PC, Hui CH, Luk WK, Chen FE, Lie AK, et al. Unique risk factors for bacteraemia in allogeneic bone marrow transplant recipients before and after engraftment. *Bone Marrow Transplant.* 1998 ;21 :1137–43.
 46. Gudiol C, Garcia-Vidal C, Arnan M, Sánchez-Ortega I, Patiño B, Duarte R, et al. Etiology, clinical features and outcomes of pre-engraftment and post-engraftment bloodstream infection in hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2014 ;49 :824–30.
 47. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, et al.

- Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 ;50 :498–504.
48. Lee J, Pai H, Kim YK, Kim NH, Eun BW, Kang HJ, et al. Control of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a children's hospital by changing antimicrobial agent usage policy. *J Antimicrob Chemother.* 2007 1 ;60 :629–37.
 49. Nguyen M-L, Toye B, Kanji S, Zvonar R. Risk Factors for and Outcomes of Bacteremia Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species at a Canadian Tertiary Care Hospital. *Can J Hosp Pharm.* 2015 ;68 :136–43.
 50. Li D, Chen Y, Zhang W, Zheng S, Zhang Q, Bai C, et al. Risk factors for hospital-acquired bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase *Klebsiella pneumoniae* among cancer patients. *Ir J Med Sci.* 2014 ;183 :463–9.
 51. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Cisneros JM, Peña C, et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol.* 2010 ;48 :1726–31.
 52. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VMH, Ruiz MA, Silla L, Tanaka PY, et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2007 ;39 :775–81.
 53. Park SY, Kang C-I, Joo E-J, Ha YE, Wi YM, Chung DR, et al. Risk factors for multidrug resistance in nosocomial bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist Larchmt N.* 2012 ;18 :518–24.
 54. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis.* 2001 ;1 :101–14.
 55. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiol Read Engl.* 2010 ;156 :3216–23.

ANNEXES

Annexe 1 : Nombre annuel de bactériémies à E-BLSE chez les patients colonisés



AUTEUR : Nom : DEMARQUETTE

Prénom : Hélène

Date de Soutenance : 27 mai 2016

Titre de la Thèse : Facteurs de risque de bactériémie à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu chez les patients colonisés, en Hématologie.

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Hématologie, Maladies Infectieuses

DES + spécialité : Hématologie

Mots-clés : Facteurs prédictifs, bactériémie, colonisation, entérobactéries productrices de bêta-lactamase, épargne des carbapénèmes.

Résumé :

Contexte : Les services d'onco-hématologie ont une forte prévalence d'entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) secondaire à la consommation accrue d'antibiotiques à large spectre. Les choix d'antibiothérapie chez ces patients sont, en particulier, guidés par la notion de portage de bactéries multirésistantes. Cela peut aboutir à une surprescription de carbapénèmes risquant de favoriser l'émergence de carbapénémases. L'objectif de cette étude est de déterminer les facteurs prédictifs de bactériémie à BLSE chez les patients colonisés à BLSE

Méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle, cas témoin, rétrospective, monocentrique, menée dans le service d'hématologie du CHRU de Lille. Les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques (CSH), ou traités pour leucémie aiguë bénéficient d'un dépistage de BMR à l'entrée puis hebdomadaire. Les patients porteurs d'E-BLSE de 2011 à 2015 ont été identifiés à partir des données du laboratoire de microbiologie. Ceux ayant fait une bactériémie à BLSE ont été appariés à des témoins porteurs, n'ayant pas fait de bactériémie. L'appariement a été fait sur le traitement (allogreffe ou non) et l'intensité de la chimiothérapie. Seul le premier épisode de bactériémie à BLSE a été inclus.

Résultats : Sur 136 patients colonisés à E-BLSE, 47 cas ayant fait au moins une bactériémie à E-BLSE ont été appariés à 88 témoins porteurs. En analyse bivariée, les patients bactériémiques avaient plus fréquemment que les témoins, un séjour en réanimation dans les 12 mois (34 vs 1% ; $p = 0,0005$), un cathéter veineux central (100 vs 85% ; $p = 0,014$), une neutropénie profonde (70 vs 37% ; $p = 0,007$) et, pour les patients allogreffés de CSH, plus de GVH digestive (30 vs 2% ; $p = 0,0085$). En analyse multivariée, seuls la neutropénie profonde et l'antécédent de séjour en réanimation restaient significatifs. Il n'y avait, en effet, pas de différence sur la durée d'exposition aux antibiotiques, IV ou en décontamination digestive, ni sur la durée d'hospitalisation antérieure. Un décès dans les 30 jours suivant la bactériémie, survenait dans 16.7% des cas, mais aucun n'était imputable à un échec du traitement probabiliste.

Conclusion : Les carbapénèmes en probabiliste pourraient être réservées aux patients ayant ces facteurs de risque. Dans les autres cas, les stratégies d'épargne de carbapénèmes utilisées dans notre centre (hors choc septique), par association d'une bêtalactamine anti *Pseudomonas* et d'un aminoside, pourraient être poursuivies chez les patients connus colonisés à BLSE au moins jusqu'à notion de la présence d'un BGN sur une hémoculture.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Thierry FACON, PU-PH

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Benoit GUERY, PU-PH

Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA, PU-PH

Madame le Docteur Céline BERTHON, PH

Monsieur le Docteur Serge ALFANDARI, PH