

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2019

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prise en charge et devenir des bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa*  
chez les patients d'Hématologie du CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 31 octobre 2019 à 18h00  
au Pôle Formation  
par **Marie GILBERT**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Karine FAURE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Eric KIPNIS**

**Monsieur le Docteur Charles HERBAUX**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Serge ALFANDARI**

**Travail des Services de Maladies Infectieuses et d'Hématologie**

---

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



# ABRÉVIATIONS

BGN	Bacille Gram-négatif
βLSE	β-lactamase à spectre étendu
CASFM	Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
CGP	Cocci Gram-positif
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease - Epidemiology
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRP	C-reactive protein
CSH	Cellule souche hématopoïétique
DFG	Débit de filtration glomérulaire
ECIL-4	Fourth European Conference on Infections in Leukaemia
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IN	Infections nosocomiales
InVS	Institut National de Veille Sanitaire
LAL	Leucémie aiguë lymphoïde
LAM	Leucémie aiguë myéloïde
MDR	Multidrug resistant
<i>P. aeruginosa</i> / <i>P.a.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Phi (+ ou -)	Philadelphie (chromosome de)
PNN	Polynucléaires neutrophiles
SPILF	Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française
XDR	Extensively drug-resistant

# SOMMAIRE

INTRODUCTION	4
MATÉRIEL & MÉTHODE	10
RÉSULTATS	15
• Population	15
• Mortalité à 30 jours et facteurs de risques	19
• Survie patient en fonction d'une antibiothérapie probabiliste adéquate	22
• Résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et facteurs de risque	23
• Évolution de la résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et de la mortalité des patients en fonction des années	25
DISCUSSION	27
CONCLUSION	36
RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIQUES	37
ANNEXES	41

# INTRODUCTION

*Pseudomonas aeruginosa* (PA) est une espèce bactérienne pathogène pour l'Homme, responsable d'infections opportunistes, souvent invasives et généralement graves. Elle touche particulièrement les personnes immunodéprimées et est impliquée dans nombre d'infections associées aux soins.

Sa découverte remonte à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle grâce aux travaux de Carle Gessard (1850-1925), pharmacien militaire et Pasteurien. On lui doit les premières descriptions de ce bacille pyocyanique, ainsi surnommé en référence au pigment bleu-vert qu'il produit, et qui colorait les pansements des plaies suppurées des soldats (1). Le germe en tire ainsi son nom, du grec ψεῦδος (*pseûdos*), 'imitation' et μόνας (*mónas*), 'unité' ; et du latin *aeruginosa* 'vert-de-gris'.

L'espèce *P. aeruginosa* est un fin bacille flagellé, négatif à la coloration de Gram et aérobie strict. Il appartient à la famille des *Pseudomonadaceae*, procaryotes aérobies à métabolisme respiratoire, souvent pourvus d'un flagelle qui leur octroie une certaine mobilité. Issu de cette famille, le genre *Pseudomonas* se subdivise en deux grands groupes, les *P. pertucinogena* d'une part et les *P. aeruginosa* d'autre part, qui comptent une centaine d'espèces différentes (2). *P. aeruginosa*, à hauteur quantitative de 90%, est l'espèce la plus connue et la plus représentative de ce sous-groupe. Bactérie environnementale hydro-tellurique et ubiquitaire, elle interagit avec le vivant via les sources d'humidité, que l'on rencontre dans les environnements communautaires comme hospitaliers : eaux stagnantes, siphons, humidificateurs, dispositifs de baignoire...

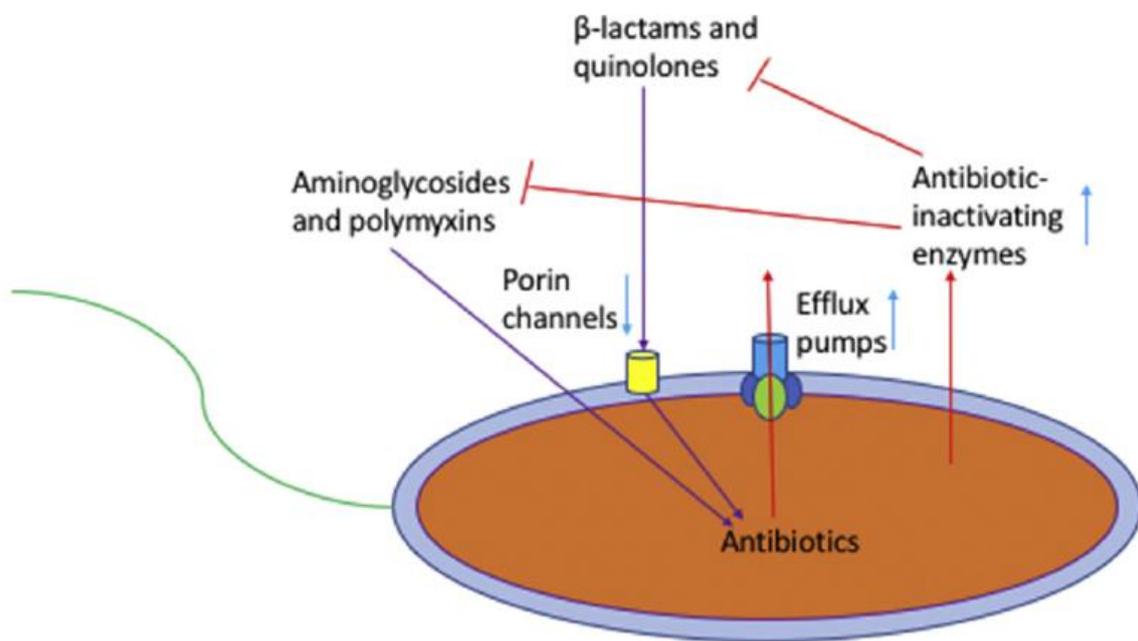
La contamination et l'infection à *P. aeruginosa* s'exerce tant sur la plante que sur l'animal. Son arsenal de facteurs pro-infectieux et antimicrobiens, ainsi que sa grande capacité d'adaptation environnementale en font un redoutable pathogène.

Un système complexe de *quorum sensing* harmonise la population bactérienne et orchestre l'expression des gènes de virulence de *P. aeruginosa* (3). La bactérie produit en effet de multiples facteurs de virulence ; protéines, enzymes ou toxines qui vont lui permettre de coloniser durablement l'hôte, de s'en nourrir et d'échapper à son système immunitaire. Certains ont un rôle en phase aiguë : les facteurs d'adhésion tels que les pili et les adhésines ; la nécrose tissulaire par l'exotoxine A et les protéases LasA et LasB ; la déstructuration du cytosquelette des cellules immunes par l'exo-enzyme S (4). D'autres favorisent l'installation chronique du pathogène, tel que la pyoverdine, sidérophore utile à la captation du fer ; ou les exo-polysaccharides, qui contribuent, avec l'alginate, à la formation du biofilm.

Par ailleurs, *P. aeruginosa* déjoue l'action des agents antimicrobiens via de multiples mécanismes de résistance, qui peuvent être classées en trois catégories : intrinsèques, acquis et adaptatifs (5).

La résistance intrinsèque résulte de la diminution naturelle de la perméabilité membranaire de la bactérie, qui limite la pénétration de l'agent antimicrobien. Celle-ci est notamment liée à l'altération de certaines protéines de surface comme les porines (OprD). L'expression de pompes à efflux contribue également à cette résistance. Il s'agit d'un système tripartite comprenant un canal membranaire, des adaptateurs protéiques et un système de transport intra-membranaire. Les antibiotiques et tout autre agent délétère intracellulaire sont expulsés vers l'extérieur via ce système. MexAB-OprM et MexXY-OprM sont notamment deux

pompes constitutionnellement présentes chez *P. aeruginosa*, permettant une résistance naturelle à la plupart des  $\beta$ -lactamines et bon nombre d'autres antibiotiques (6). Enfin, la sécrétion d'enzymes, telles que la  $\beta$ -lactamase AmpC, permet également d'inactiver certains agents anti-infectieux par divers procédés chimiques : hydrolyse, phosphorylation, acétylation, etc. Cette sécrétion peut être naturelle mais également acquise par échange de matériel génétique.



**Figure 0** : Schéma des mécanismes de résistance innés du *Pseudomonas aeruginosa* (17)

Les résistances acquises peuvent l'être par transfert plasmidique de gène, ou par mutation chromosomique. Ces mutations entraînent l'apparition d'un obstacle direct, comme la mutation de l'ADN gyrase rendant caduque l'action des quinolones (7). Elles peuvent également renforcer l'action de certains mécanismes de défense comme les pompes à efflux ou la production d'enzymes antimicrobienne :  $\beta$ -lactamases à spectre étendu ( $\beta$ LSE), ou carbapénémases à titre d'exemples.

Les résistances adaptatives, au contraire des deux autres, sont réversibles et intimement liées à la pression de l'environnement (température, pH, taux d'oxygène, source de carbone...). Elles impliquent des gènes de régulation, qui s'activent en réponse aux stimuli externes et orientent la réponse bactérienne. Avec 6,3 millions de paires de bases codant pour 5567 gènes, *P. aeruginosa* possède l'une des plus larges génomes bactériens (8). Les gènes de régulation en représentent 10%, ce qui le rend très versatile et lui confère une haute capacité d'adaptation. Il peut ainsi être à l'origine d'une infestation rapide à haute cytotoxicité ; comme d'une installation lente et durable, notamment via la constitution d'un biofilm qui le rend très difficile à éradiquer.

Étonnement, malgré ce solide armement, le bacille pyocyanique n'en reste pas moins un pathogène opportuniste. Alors qu'il représente une faible part de la flore de colonisation communautaire, le portage de *P. aeruginosa* augmente significativement chez les patients hospitalisés. Le milieu hospitalier, tout d'abord, est source de multiples environnements favorable à la multiplication du germe : arrivée d'eau, inhalateurs et nébuliseurs, matériels de dialyse ou de support ventilatoire, jusqu'aux solutions antiseptiques des pansements (9). Divers facteurs vont encore promouvoir la colonisation endogène ou exogène à *P. aeruginosa* : pression de sélection antibiotique, hospitalisation prolongée, manu-portage, brèches dans les barrières immunes naturelles... D'autres peuvent secondairement favoriser le passage à l'infection, qu'il s'agisse d'une forte charge bactérienne, ou d'une immunodépression profonde ou prolongée de l'hôte (2).

Cela en fait un grand pourvoyeur d'infections nosocomiales (IN), notamment dans les unités de soins lourds et invasifs telles qu'en Oncologie, dans les Unités de Soins Intensifs ou encore les centres de Grands Brûlés (10). En 2006, l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS)

rapportait 9% d'IN liées à *P. aeruginosa*, principalement des infections urinaires (29%), respiratoires (21%) et des bactériémies (20%) (11). Plus récemment, l'Enquête Nationale de Prévalence de Santé Publique France montrait qu'en mai 2017, *P. aeruginosa* était responsable de 6,28% des IN, le plaçant en troisième place des bactériémies nosocomiales derrière *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* (12).

Les patients d'hématologie cumulent souvent les facteurs favorisant l'infection à *P. aeruginosa*. D'une part, ils subissent l'altération qualitative et/ou quantitative de leurs cellules de défense, directement en lien avec le cancer ou la dysplasie dont ils sont atteints. De plus, l'arsenal thérapeutique déployé pour lutter contre ces maladies est également à l'origine d'une immunodépression profonde. Qu'ils visent les cellules à haut pouvoir mitotique (chimiothérapies) ou ciblent les groupes cellulaires porteur d'un facteur prédéfini (immunothérapies), ces traitements altèrent l'ensemble des acteurs de système immunitaire, cellules saines comprises. *P. aeruginosa* étant très sensible à la phagocytose, la neutropénie de même que l'utilisation de corticoïdes sont des facteurs notables de risque et de gravité (2, 13). De ces thérapeutiques découlent également des effets secondaires (douleurs, nausées et vomissements...) à l'origine de dénutrition et de carences, le recours récurrent aux antibiotiques et à des gestes invasifs (pose de voie veineuse centrale, prélèvements multiples, transfusions itératives) et l'allongement du temps passé en secteur hospitalier, qui sont autant de facteurs d'immunodépression et d'exposition aux agents opportunistes.

*P. aeruginosa* est ainsi devenu un des plus grands pourvoyeurs de sepsis parmi les patients d'Hématologie. Les études récentes montrent qu'il est retrouvé dans 10 à 15% des bactériémies dans cette population, dont il est un facteur de risque indépendant de mortalité (13-15).

En réponse à cette mutation du paysage microbiologique, les stratégies d'antibiothérapie préemptives ont été adaptées. Elles accordent une place plus importante aux anti-BGN actif sur *P. aeruginosa*, en mono, ou bithérapie selon la gravité clinique, mais toujours bactéricide, et à dose élevée, afin d'atteindre rapidement des concentrations suffisantes au site de l'infection pour tenter de diminuer le risque de mortalité (15, 16). Mais cette prise en charge se heurte aujourd'hui à la remarquable capacité de la bactérie à développer des résistances de plus en plus larges, et ce d'autant qu'elle est soumise à une plus grande pression de sélection antibiotique (17). Les études multicentriques récentes rapportent ainsi un taux de résistance *in vitro* de *P. aeruginosa* aux  $\beta$ -lactamines, aux aminosides et aux fluoroquinolones allant de 5 à plus de 50%, grevant dangereusement le pronostic des patients (14, 18).

Aux vues de ces éléments, il semble donc aujourd'hui essentiel d'établir une surveillance des manifestations de cette bactérie au sein des services les plus touchés.

De fait, la présente étude a pour but de décrire l'épidémiologie, la prise en charge et l'évolution des patients d'Hématologie de Lille ayant subi une bactériémie à *P. aeruginosa*. L'étude du devenir des patients à 30 jours constituera notre objectif principal. Nous décrirons également l'écologie de la bactérie au sein du service et son profil de résistance. Enfin, nous analyserons les facteurs de susceptibilité et de sévérité de la bactériémie à *P. aeruginosa*, ainsi que les thérapeutiques mises en œuvre et leur impact, afin de soulever des pistes d'amélioration pour nos pratiques.

# MATÉRIEL & MÉTHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée dans le service des Maladies du Sang du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille. Les patients ayant présenté au moins une bactériémie à *P. aeruginosa* entre janvier 2011 et décembre 2018 ont été inclus. La pathologie hématologique de base n'était pas un élément discriminant pour leur inclusion.

Le diagnostic de bactériémie à *P. aeruginosa* était retenu sur la présence d'au moins une hémoculture positive, prélevée sur sang périphérique ou sur cathéter central. La date de survenue de l'événement était fixée au jour de prélèvement de la première hémoculture positive. Les bactériémies à *Pseudomonas* d'une autre espèce n'étaient pas incluses dans notre étude. De même, les autres infections invasives à *P. aeruginosa* (pneumonies, infections ORL, urinaires...) étaient exclues.

Les bactériémies polymicrobiennes étaient définies par la survenue d'une hémoculture positive à un ou plusieurs autres germes dans les 5 jours suivant le diagnostic positif d'une bactériémie à *P. aeruginosa*. N'étaient pas prises en compte les contaminations probables (une hémoculture unique positive à un germe commensal de la peau). Une bactériémie soutenue à *P. aeruginosa* était définie par la persistance d'hémocultures positives à plus de 48 heures d'une antibiothérapie adaptée au germe. Une rechute était définie par la réémergence d'une bactériémie à *P. aeruginosa* dans les 7 jours suivant l'arrêt de l'antibiothérapie.

Les bactériémies à *P. aeruginosa* survenues dans les unités fonctionnelles d'hématologie étaient repérées à partir de Molis (CompuGroup Medical), logiciel de traitement des résultats biologiques de notre laboratoire. Les données relatives aux patients de cette liste étaient

ensuite extraites depuis différentes sources, afin de limiter au maximum le biais de déclaration.

Les éléments épidémiologiques, historiques et anamnestiques étaient récupérés à partir des courriers informatisés, consultables sur le logiciel hospitalier Sillage (SIB). On s'intéressait essentiellement à l'histoire hématologique du patient, et aux facteurs potentiels de colonisation par *P. aeruginosa* (infections antérieures, pression antibiotique, chirurgie récente, passage en réanimation, thérapeutiques immunosuppressives etc.). Ces facteurs avaient été sélectionnés sur la base de la littérature scientifique récente traitant du sujet (13-17). Les comorbidités des patients étaient répertoriées par grands cadres nosologiques (défaillance chronique cardiaque, pulmonaire, rénale...). Étaient exclus les antécédents de cancer considérés en rémission, potentiels facteurs confondant avec la survenue de l'hémopathie. La date et les conditions du décès étaient répertoriées lorsqu'il survenait.

Secondairement, les informations cliniques et thérapeutiques inhérentes à l'événement étaient relevées dans les dossiers manuscrits. Pour les patients ayant séjourné en réanimation, le logiciel IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA, Philips) était également consulté, la Réanimation médicale du CHU de Lille étant entièrement informatisée depuis 2011. Les données concernaient notamment l'unité d'admission et le parcours de soin des patients, les constantes hémodynamiques, la présence de dispositifs invasifs (voies veineuses centrales, sondes vésicales, drains) et le recours à certains traitements, comme les facteurs de croissance granulocytaire. Nous considérons la survenue d'un choc septique par la nécessité d'introduction d'amines vasopressives. Les durées d'administration, et les dates de début des antibiotiques étaient notées. Le traitement probabiliste était défini comme les molécules administrées avant l'obtention de l'antibiogramme. Tous les antibiotiques prescrits étaient

recueillis, y compris ceux sans activité sur *P. aeruginosa*. Le traitement documenté comportait les antibiotiques actifs sur *P. aeruginosa* et administrés après obtention de l'antibiogramme.

Les données biologiques et microbiologiques étaient collectées à partir de Molis. Le taux sanguin de polynucléaires neutrophiles (PNN), de protéine C réactive (CRP) et de créatininémie dans les 24 premières heures du sepsis étaient colligés. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) était extrapolé à partir de la créatininémie et estimé selon le CKD-EPI.

Concernant *P. aeruginosa*, la date de la première hémoculture positive était relevée, avec son antibiogramme, ainsi que les concentrations minimales inhibitrices (CMI). L'identification des germes était systématiquement réalisée au Centre de Biologie et Pathologies Génétiques du CHU de Lille, par spectrométrie de masse automatisée (VITEK® Solution technology [Biomérieux]). Les tests de sensibilité étaient produits conjointement par méthode automatisée et par diffusion sur gélose de Mueller-Hinton, à partir d'un panel d'antibiotiques prédéfinis selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (Tableau 1) (19).

	CMI : valeurs critiques (mg/L)	
	S	R
<b>Pénicillines</b>		
Pipéracilline	≤ 16	> 16
Pipéracilline - tazobactam	≤ 16	> 16
Ticarcilline	≤ 16	> 16
Ticarcilline - ac. clavulanique	≤ 16	> 16
<b>Céphalosporines</b>		
Céfépime	≤ 8	> 8
Ceftazidime	≤ 8	> 8
Ceftazidime - avibactam	≤ 8	> 8
Ceftolozane - tazobactam	≤ 4	> 4
<b>Carbapénèmes</b>		
Imipénème	≤ 4	> 4
Méropénème	≤ 2	> 8
<b>Monobactam</b>		
Aztréonam	≤ 16	> 16
<b>Fluoroquinolones</b>		
Ciprofloxacine	≤ 0,5	> 0,5
Lévofloxacine	≤ 1	> 1
<b>Aminosides</b>		
Amikacine	≤ 8	> 16
Gentamicine	≤ 4	> 4
Nétilmicine	≤ 4	> 4
Tobramycine	≤ 4	> 4
<b>Polymyxines</b>		
Colistine	≤ 2	> 2
<b>Fosfomycine</b>	EP*	EP*

\* EP : en préparation. Observations cliniques suggérant une CMI ≤ 128 mg/L sensible.

Tableau 1 : Antibiotiques actifs sur les souches sauvages de *Pseudomonas aeruginosa* (CASFM 2019)

La classification de la résistance des *P. aeruginosa* proposée dans notre étude s’inspirait pour partie de l’expertise de l’European Centre for Disease Prevention and Control de 2012 (20).

Elle était implémentée de la manière suivante :

- *P. aeruginosa* considéré multi-résistant (MDR pour “multidrug resistant”) en cas de résistance à la totalité des agents antibiotiques de trois classes différentes.
- *P. aeruginosa* considéré multi-résistant étendu (XDR pour “extensively drug-resistant”) en cas résistance à la totalité des agents antibiotiques dans toutes les classes, à l’exception de l’une ou deux d’entre elles.

L’objectif principal de l’étude était l’évaluation de la mortalité à 30 jours.

Les objectifs secondaires étaient :

- la détermination des facteurs associés à la mortalité, en particulier l’impact d’une antibiothérapie adaptée,
- l’évaluation de la mortalité à 12 mois.

L’analyse statistique était réalisée grâce au logiciel R (V. 3.5.1). Les résultats étaient exprimés en médiane et écarts interquartile pour les variables continues ; en fréquence et pourcentage pour les variables catégorielles. La distribution de nos variables ne suivant pas une loi normale, l’analyse de différence entre deux groupes était mesurée par tests non-paramétriques : test de Fisher pour les valeurs qualitatives, et test de Kruskal-Wallis pour les valeurs quantitatives. L’analyse de survie était réalisée à partir du test non paramétrique de logrank. Toutes les variables significatives en modèle univarié étaient soumises à une analyse multivariée par régression logistique selon le modèle de Cox. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

Sur le plan éthique, les patients suivis dans le service des Maladies du Sang du CHU de Lille avaient consenti à l'utilisation des données médicales les concernant au début de leur prise en charge. Le projet d'étude a été enregistré auprès du site de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en tant que projet de recherche type MR004. Il est en cours d'analyse par le comité d'éthique de la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française (SPILF).

# RÉSULTATS

## Population

Nous avons identifié 107 patients suivis en Hématologie au CHU de Lille atteints d'une bactériémie à *P. aeruginosa* entre janvier 2011 et décembre 2018. Dix-huit de ces patients ont présenté plusieurs épisodes (2 épisodes pour 16 patients et 3 épisodes pour 2 patients), portant le nombre total de bactériémies à *P. aeruginosa* à 127 au cours de cette période. Le suivi à 12 mois de la bactériémie était possible pour 104 (97,2%) des patients recrutés. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 2.

Caractéristiques épidémiologiques	
Sexe masculin (n [%])	65 (60,8%)
Age (années ; médiane [quartiles])	58 [51 - 65]
Comorbidités (n [%])	
Cardiopathie chronique	22 (20,6%)
Bronchopneumopathie obstructive chroniques	11 (10,3%)
Insuffisance rénale chronique*	8 (7,5%)
Dysthyroïdie	10 (9,4%)
Diabète	14 (13,1%)
Allergies (antibiotiques) (n [%])	14 (13,1%)
Pathologie hématologique	
Type (n [%])	
Leucémie aiguë myéloïde /LAM3/	48 /3/ (44,9% /2,8%/)
Leucémie aiguë lymphoïde T	4 (3,7%)
Leucémie aiguë lymphoïde B /Phi +/-**	13 /4/ (12,2% /3,7%/)
Lymphome T	6 (5,6%)
Lymphome B non Hodgkinien	7 (6,5%)
Lymphome B de Hodgkin	2 (1,9%)
Syndrome myélodysplasique	15 (14,0%)
Myélome multiple	9 (8,4%)
Stade de la maladie*** (n [%])	
Rémission complète	32 (29,9%)
Rémission partielle	9 (8,4%)
Maladies réfractaire / en rechute	27 (25,2%)
En cours de traitement	33 (30,8%)
Traitements**** (n [%])	
Chimiothérapie /Fludarabine/	93 /31/ (86,9% /23,0%/)
Corticothérapie	50 (46,7%)
Cyclosporine	37 (34,6%)
Greffe de cellules souches hématopoïétiques (n [%])	
Allogreffe	47 (43,9%)
Conditionnement myéloablatif	23 (21,5%)
Rechute***	13 (12,2%)

<b>Bactériémie à <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	
Profil de résistance (n [%])	
<i>P.a.</i> MDR	30 (28,0%)
<i>P.a.</i> XDR	13 (12,2%)
Acquisition (n [%])	
Hospitalière°	90 (84,1%)
Liée aux soins°°	13 (12,2%)
Porte d'entrée infectieuse (n [%])	
Pulmonaire	21 (19,6%)
Cathéter veineux	16 (15,0%)
Digestive	11 (10,3%)
Autre	15 (14,0%)
Inconnue	44 (41,1%)
Bactériémie polymicrobienne (n [%])	26 (24,3%)
Bactériémie soutenue (n [%])	10 (9,4%)
Facteurs de susceptibilité (n [%])	
Antériorité d'infection à <i>P.a.</i>	24 (22,4%)
Port d'une voie veineuse centrale***	97 (91,5%)
Port d'une sonde vésicale***	12 (12,4%)
Séjour hospitalier /soins intensifs/****	64 /13/ (59,8% /12,2%/)
Antibiothérapie anti- <i>P.a.</i> *****	58 (54,2%)
Intubation oro-trachéale*****	2 (4,7%)
Chirurgie lourde*****	5 (4,7%)
<b>Données clinique et biologiques***</b>	
Fièvre />39°C/ (n [%])	86 /58/ (80,4% /59,8%/)
TA <90/60mmHg (n [%])	33 (32,4%)
Neutropénie /<100/mm <sup>3</sup> /°°° (n [%])	77 /69/ (72,0% /64,5%/)
DFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ; médiane [quartiles])	93 [63 - 106]
CRP (mg/L ; médiane [quartiles])	93 [38 - 206]
<b>Traitement</b>	
Antibiothérapie adéquate°°°° (n [%])	74 (70,5%)
Combinée	44 (41,1%)
Nombre de lignes d'antibiothérapies anti- <i>P.a.</i> (n ; médiane [quartiles])	3 [2 - 4]
Durée d'antibiothérapie adaptée (jours ; médiane [quartiles])	15 [10 - 17]
Facteurs de croissance (n [%])	46 (44,2%)
<b>Devenir</b>	
Choc septique (n [%])	30 (28,0%)
Admission en unité de soins intensif pendant l'hospitalisation (n [%])	46 (43,0%)
Pour bactériémie à <i>P.a.</i>	41 (38,3%)
Décès°°°°° (n [%])	73 (68,2%)
Dans les 30 jours	40 (37,4%)
Dans les 12 mois	67 (62,6%)
Causes du décès (n [%])	
Bactériémie à <i>P.a.</i> imputée	17 (23,3%)
Bactériémie à <i>P.a.</i> contributive	20 (27,4%)
Autre cause	24 (32,9%)
Cause inconnue	12 (16,4%)

\* DFG estimé in férieur 90 mL/min/1,73mm<sup>2</sup> selon de CKD-EPI depuis plus de 3 mois

\*\* LAL type B à chromosome de Philadelphie

\*\*\* Au moment de la survenue de la bactériémie à *P.a.*

\*\*\*\* Dans les 3 mois précédents la bactériémie à *P.a.*

\*\*\*\*\* MDR : multidrug resistant, XDR : extensively drug-resistant

° A plus de 48h du début de l'hospitalisation

°° Hospitalisation conventionnelle, HAD, HDJ, perfusions à domicile dans les 3 mois

°°° PNN <500/mm<sup>3</sup>

°°°° Au moins un antibiotique adapté dans les 24 premières heures de la bactériémie à *P.a.*, au moins deux si combinée

°°°°° Au moment du relevé des données, soit octobre 2019

**Tableau 2 : Caractéristiques des patients d'Hématologie bactériémiques à *P.a.* (2011-2018)**

La pathologie hématologique la plus représentée était la leucémie aiguë myéloïde (LAM). Elle concernait 44,9% des patients, avec une minorité de LAM de type 3 (6,25% des LAM). Venaient ensuite les syndromes myélodysplasiques (14,0%), les leucémies aiguës lymphoïdes B (12,2%), les myélomes multiples (8,4%) et les autres maladies du sang en moindre proportion. Dans la moitié des cas, il n'existait pas de comorbidités associées. Les cardiopathies chroniques étaient les plus fréquemment rencontrées avec 20,6% des patients atteints. La majorité des patients (89,7%) étaient sous traitement anticancéreux dans les trois mois précédant le diagnostic de bactériémie à *P. aeruginosa*, dont 93 (86,9%) par chimiothérapie, 17 (15,9%) par immunothérapie et 5 (4,7%) par irradiation corporelle totale. La moitié des patients avaient bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), en moyenne 2 mois avant la survenue de la bactériémie à *P. aeruginosa* (67 jours [7-145]).

Parmi les facteurs susceptibles d'avoir influencé la survenue de l'infection, l'hospitalisation récente du patient et la prise d'une antibiothérapie anti-*Pseudomonas* étaient fréquentes (54,8% et 54,2% respectivement). A défaut d'une recherche systématique chez les patients, le taux de portage asymptomatique de *P. aeruginosa* n'a pas pu être évalué.

La quasi totalité des patients (96,3%) acquéraient la bactérie dans des conditions associées aux soins. La porte d'entrée était inconnue dans 41,1% des cas, la plus fréquente étant pulmonaire (19,6%). Douze patients (11,2%) recevaient une nutrition parentérale sur voie veineuse centrale, avec une mise en cause de celle-ci comme origine de la bactériémie dans un tiers des cas. Au moment de la survenue de l'infection, 11 patients (10,3%) étaient apyrétiques. Les trois quarts étaient neutropéniques, dont 69 (64,5%) avec un taux de PNN inférieur à 100/mm<sup>3</sup>.

Vingt-six patients (24,3%) présentaient une bactériémie polymicrobienne au diagnostic : 12 à BGN (5 *Escherichia coli*, 3 *Klebsiella pneumoniae*, 2 *Enterobacter cloacae*, 1 *Citrobacter freundii*, 1 *Stenotrophomonas maltophilia*, 1 *Leptotrichia trevisanii*), 14 à CGP (8 *Staphylococcus epidermidis*, 4 *Enterococcus faecium*, 1 *Enterococcus faecalis*, 1 *Staphylococcus aureus*, 1 *Streptococcus salivarius*), et une fongémie à *Candida orthopsilosis*.

Le traitement probabiliste comportait une antibiothérapie combinée dans 76,6% des cas, dont 75,6% avec au moins un antibiotique actif et 53,7% au moins deux antibiotiques actifs sur la souche isolée. Trente-et-un patients, soit 29%, ne bénéficiaient d'aucune antibiothérapie adéquate en probabiliste. Les patients recevaient en moyenne 3 antibiotiques différents actifs sur *P. aeruginosa* au cours de leur prise en charge, pour une durée totale médiane de 15 jours.

Les  $\beta$ -lactamines les plus utilisées chez nos patients étaient :

- en probabiliste : l'association pipéracilline-tazobactam (52,3%), suivi des carbapénèmes (32,7%), du céfépime (27,1%) et de la ceftazidime (4,7%)
- en documenté : les carbapénèmes (34,6%), le céfépime (34,6%), la ceftazidime (19,6%) et l'association pipéracilline-tazobactam (15,9%).

Un aminoside était administré en probabiliste à 75,7% des patients. La colistine était utilisée en documenté chez 35,5% des patients.

La bactériémie à *P. aeruginosa* était au moins partiellement responsable d'un séjour en réanimation dans 38,3% des cas, d'un choc septique dans 28% des cas, et du décès du patient dans 34,6% des cas. Soixante-sept patients (62,6%) étaient décédés à un an de la bactériémie à *P. aeruginosa*.

## Mortalité à 30 jours et facteurs de risques

Soixante-sept patients (62,6%) décédaient dans les 12 mois suivants la bactériémie à *P. aeruginosa*, dont 40 (37,4%) dans les 30 premiers jours. Le délai médian de survenu du décès était de 24 jours [10-160] à partir du diagnostic (Figure 1).

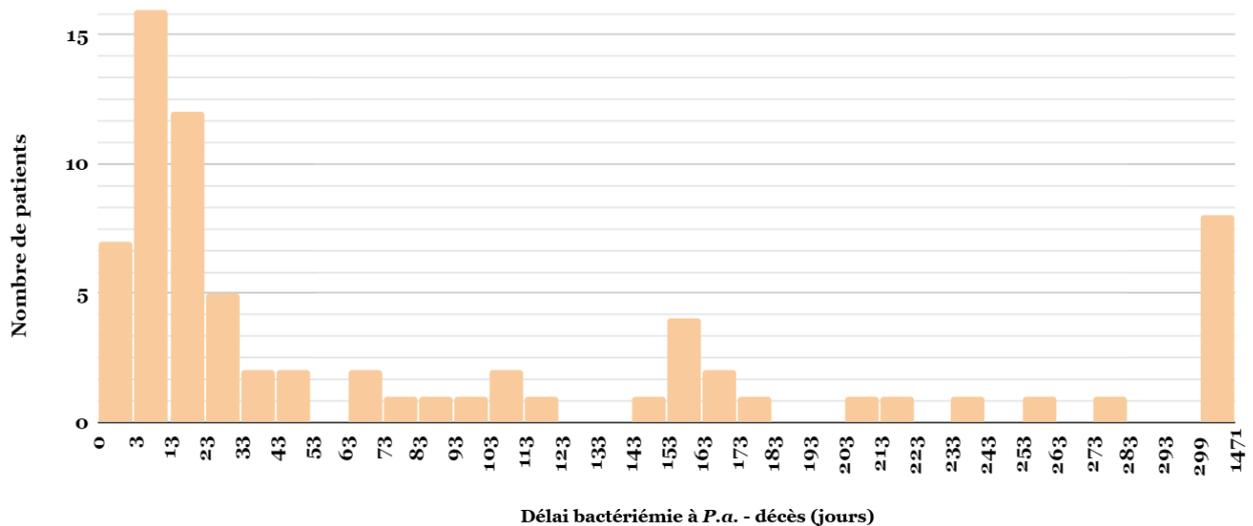


Figure 1 : Répartition des patients par délais entre la survenue de la bactériémie à *P.a.* et le décès

Il n'existait pas de différence significative entre les patients décédés et les patients vivants à 30 jours en ce qui concerne les données épidémiologiques et la pathologie hématologique, notamment en termes d'âge, de comorbidités associées, de type de maladie du sang et de traitements oncologiques mis en œuvre (Tableau 3).

Sur le plan microbiologique, on notait plus de bactériémies polymicrobiennes et plus de *P. aeruginosa* résistants parmi les patients morts précocement, sans que ces résultats ne soient significatifs. Le fait de présenter une bactériémie soutenue était en revanche significativement associé à un sur-risque de mortalité.

	Patients décédés à 30 jours (n = 40)	Patients vivants à 30 jours (n = 67)	p
<b>Données épidémiologiques</b>			
Sexe masculin (n [%])	23 (57,5%)	42 (62,7%)	0,683
Age (années ; médiane [quartiles])	58 [51-65,25]	58 [51-64]	0,812
Comorbidités (n [%])			
Aucune	17 (42,5%)	37 (55,2%)	0,411
Une comorbidité	12 (30,0%)	16 (23,9%)	
Plus d'une comorbidité	11 (27,5%)	14 (20,9%)	
<b>Données hématologiques</b>			
Pathologie hématologique (n [%])			
Leucémie aiguë myéloïde (hors LAM3)	16 (40,0%)	29 (43,3%)	0,569
Leucémie aiguë lymphoïde B	4 (10,0%)	9 (13,4%)	
Syndrome myélo-dysplasique	8 (20,0%)	7 (10,4%)	
Myélome multiple	1 (2,5%)	8 (11,9%)	
Greffe de CSH (n [%])	22 (55,0%)	31 (46,3%)	0,428
Durée greffe - bactériémie (jours ; médiane [quartiles])	76,5 [18,25-113,75]	14 [5,5-156,5]	0,613
Traitement en cours (n [%])			
Chimiothérapie	35 (87,5%)	56 (83,6%)	0,780
Corticothérapie	21 (52,5%)	29 (43,3%)	0,425
Cathéter veineux central (n [%])	34 (87,2%)	63 (94,0%)	0,284
<b>Données microbiologiques</b>			
<i>P.a.</i> résistant (n [%])	19 (47,5%)	24 (35,8%)	
MDR	12 (30%)	18 (26,9%)	0,308
XDR	7 (17,5%)	6 (9,0%)	
Antériorité de bactériémie à <i>P.a.</i> (n [%])	7 (17,5%)	17 (25,4%)	
Dans les 3 mois	4 (10,0%)	10 (14,9%)	0,563
Bactériémie soutenue (n [%])	7 (21,9%)	3 (5,1%)	0,038
Bactériémie polymicrobienne (n [%])	14 (35,0%)	12 (17,9%)	0,062
<b>Données cliniques et biologiques</b>			
Apyrexie (n [%])	6 (15,0%)	5 (7,5%)	0,341
TA < 90/60mmHg (n [%])	14 (35,0%)	19 (28,4%)	0,549
Choc septique (n [%])	19 (47,5%)	11 (16,4%)	0,001
Neutropénie profonde (n [%])	21 (52,5%)	48 (71,6%)	0,073
DFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ; médiane [quartiles])	86,5 [43,75-110,50]	94 [72-104]	0,369
CRP (mg/L ; médiane [quartiles])	120 [80,25-238,75]	76 [30-183]	0,040
<b>Traitement</b>			
Antibiothérapie adéquate (n [%])	20 (52,6%)	54 (80,6%)	0,004
Combinée	12 (31,6%)	32 (47,8%)	0,149
Durée d'antibiothérapie adaptée (jours ; médiane [quartiles])	10 [4-15]	15 [14-20]	< 0,001 *
Admission en réanimation	24 (60,0%)	22 (32,8%)	0,009

\* Censuré sur le décès

Tableau 3 : Facteurs de risque de mortalité à 30 jours des patients d'Hématologie bactériémiques à *P.a.* (2011-2018)

Parmi les données clinico-biologiques, une CRP élevée et la survenue d'un choc septique était significativement associées à une mortalité précoce. La neutropénie profonde et la fièvre au diagnostic était plus fréquentes chez les patients vivants à 30 jours, sans significativité de ces résultats.

L'instauration d'un traitement actif sur *P. aeruginosa* en probabiliste était significativement associée à une diminution de la mortalité. La tendance était la même en cas de bithérapie efficace probabiliste, sans que ce résultat ne soit significatif. Une courte durée d'antibiothérapie adaptée et l'admission en service de réanimation au cours de la prise en charge étaient en revanche associées à un sur-risque de mortalité.

L'ensemble de ces résultats perdaient leur significativité en modèle multivarié, notamment ajusté sur le séjour en réanimation et la survenue d'un choc septique (Tableau 3bis).

	Odd ratio (IC95) *	p
Bactériémies soutenues	5,42 (0,93-35,37)	0,0616
Bactériémies polymicrobiennes	1,89 (0,56-6,22)	0,2967
Choc septique	2,48 (0,79-7,79)	0,1160
CRP	1,03 (0,98-1,08)	0,2072
Antibiothérapie adéquate	0,34 (0,11-1,03)	0,0562

\* Régression logistique - sans tenir compte du séjour en réanimation

**Tableau 3bis : Analyse en multivarié des facteurs de risque de mortalité à 30 jours des patients d'Hématologie bactériémiques à *P.a.* (2011-2018)**

## Survie patient en fonction d'une antibiothérapie probabiliste adéquate

La médiane de survie des patients était de 23 jours [10-576] en l'absence d'antibiothérapie probabiliste active sur *P. aeruginosa*, de 162,5 jours [31,5-∞] jours si un antibiotique probabiliste était efficace et de 222 jours [24,75-∞] si au moins deux antibiotiques probabilistes étaient efficaces.

La différence de survie à 30 jours entre les patients non traités d'une part et ceux traités dans chacun des deux groupes d'autre part était significative, comme illustrée sur la figure 2a.

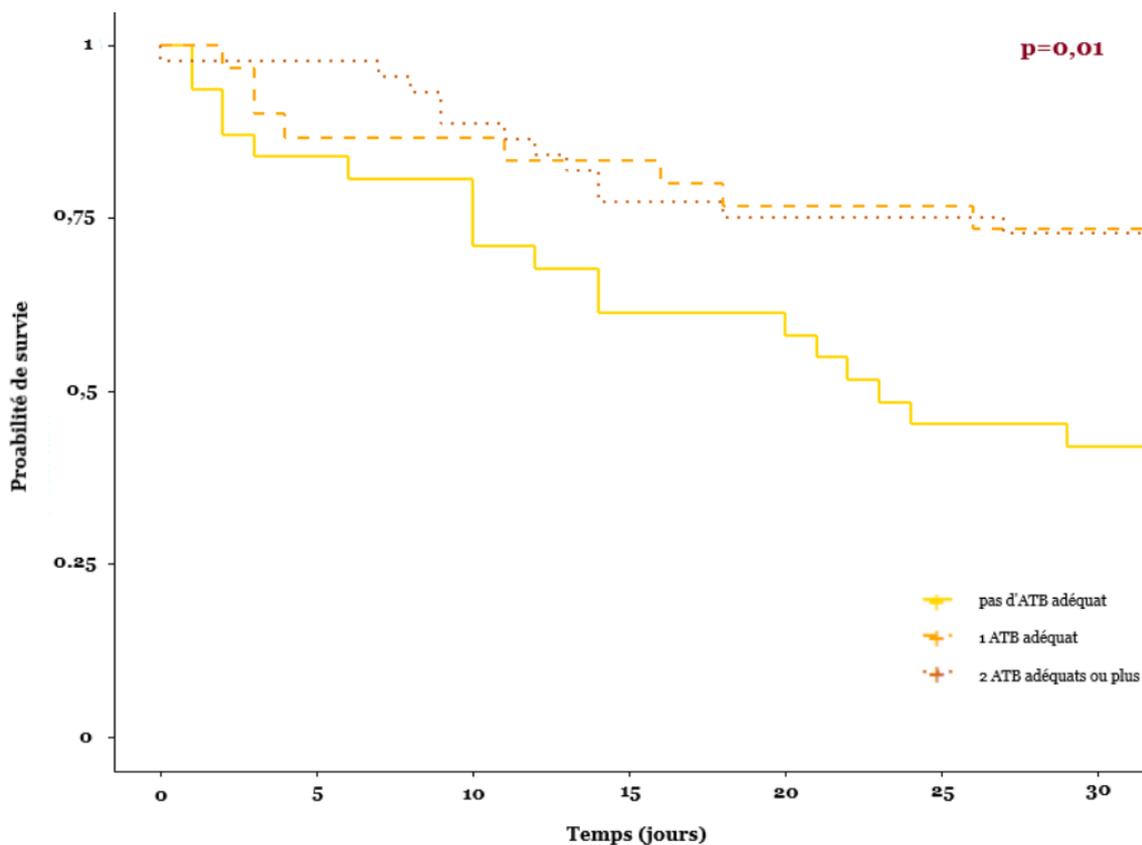


Figure 2a : Survie à 30 jours des patient d'Hématologie bactériémiques à *Pa.* en fonction de l'introduction d'une antibiothérapie adéquate dans les premières 24h (2011-2018)

On conservait une différence significative de survie globale à long terme. L'analyse en sous-groupes révélait en revanche qu'elle ne portait qu'entre les patients ne bénéficiant pas d'antibiothérapie adéquate au départ et ceux bénéficiant d'une bithérapie efficace (Figure 2b).

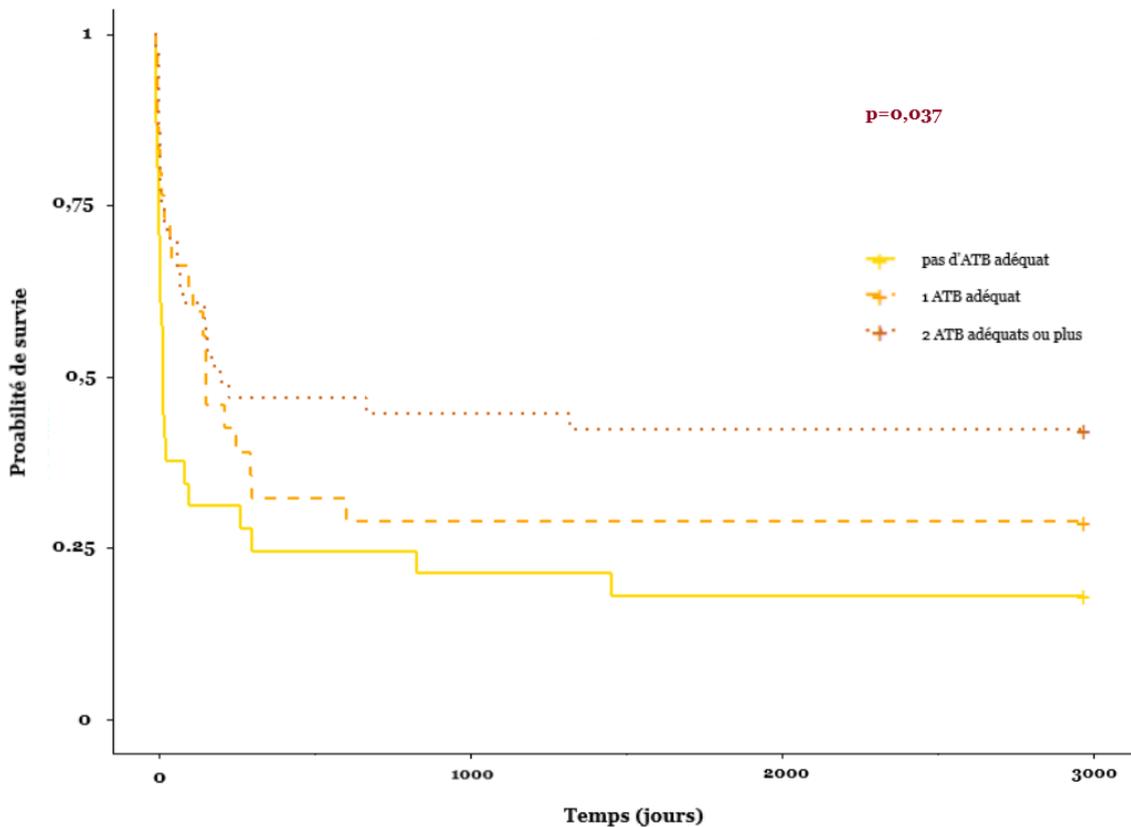


Figure 2b : Survie globale des patient d'Hématologie bactériémiques à *P.a.* en fonction de l'introduction d'une antibiothérapie adéquate dans les premières 24h (2011-2018)

### Résistance de *Pseudomonas aeruginosa* et facteurs de risque

Sur l'ensemble des 127 bactériémies survenues chez les patients d'Hématologie entre janvier 2011 et décembre 2018, 51 (40,2%) l'étaient à *P. aeruginosa* hautement résistant, dont 36

MDR (28,3%) et 15 XDR (11,8%). Une seule bactériémie à *P. aeruginosa* XDR de 2018 était résistante à la Colistine.

Parmi les facteurs susceptibles d'influencer la survenue d'une infection à *P. aeruginosa* résistant, nous ne retrouvons pas de différence significatives en ce qui concerne une prise en charge hospitalière, une antibiothérapie anti-*Pseudomonas*, ni une infection à *P. aeruginosa* dans les mois précédents (Tableau 4).

L'analyse conjointe des souches MDR et XDR rendaient des résultats similaires. L'hospitalisation récente en Unité de Soins Intensifs semblait tout de même plus fréquente dans le groupe à *P. aeruginosa* résistant que dans le groupe à *P. aeruginosa* sensible, sans que cette différence soit significative.

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> sensible (n=76)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR (n=36)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> XDR (n=15)	<i>p</i>
Admission hospitalière dans les 3 derniers mois (n [%])	48 (63,2%)	18 (50,0%)	10 (66,7%)	
Service conventionnel	39 (51,3%)	11 (30,6%)	8 (53,3%)	0,282
Unité de soins intensifs	9 (11,8%)	7 (19,4%)	2 (13,3%)	
Antibiothérapie anti-pyocyanique dans les 3 derniers mois (n [%])	41 (53,9%)	22 (61,1%)	8 (53,3%)	0,877
Dans les 30 derniers jours	29 (38,7%)	16 (44,4%)	7 (46,7%)	
Antériorité d'infection à <i>P.a.</i> (n [%])	16 (21,1%)	8 (22,2%)	3 (20,0%)	0,834
Dans les 3 derniers mois*	8 (10,5%)	2 (5,6%)	1 (6,7%)	
En rechute	3 (3,9%)	1 (2,8%)	0	

\* Rechutes exclues

**Tableau 4 : Analyse des facteurs de risque de résistance du *P.a.* chez les patients bactériémiques d'Hématologie (2011-2018)**

## Evolution de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* et de la mortalité des patients en fonction des années

Le nombre de bactériémies à *P. aeruginosa* était variable selon les années : les années 2014 et 2018 en comptaient le plus grand nombre avec 23 événements chacune, tandis que les années 2012 et 2016 étaient plus épargnées avec 9 et 10 événements respectivement. L'évolution du nombre de bactériémies en fonction du temps suivait une tendance sinusoïdale comme illustrée sur la figure 3.

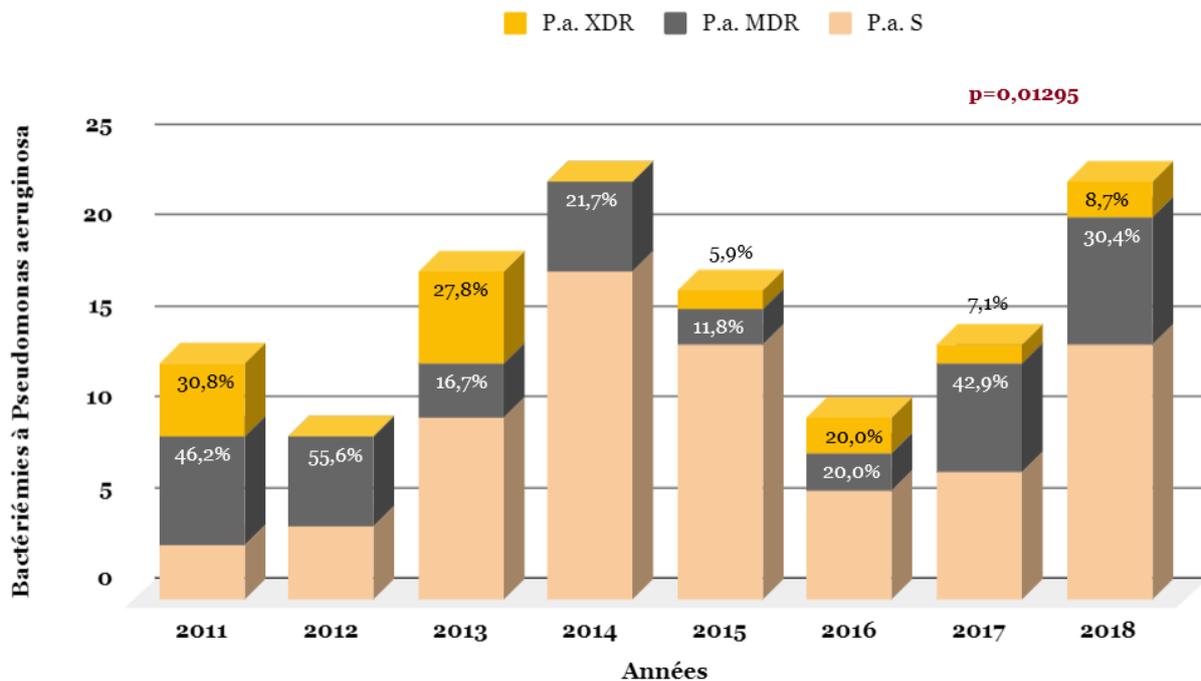


Figure 3 : Taux de bactériémies à *P.a.* résistants chez les patients d'Hématologie en fonction des années

Le taux de *P. aeruginosa* MDR et XDR parmi les bactériémies était également significativement différent d'une année à l'autre. La résistance de *P. aeruginosa* était ainsi élevée dans plus de 50% des bactériémies dans les années 2011, 2012 et 2017 (Figure 3).

Concernant la mortalité, il n'existait pas de différence significative d'une année à l'autre, que ce soit à 30 jours ou à un an de la bactériémie à *P. aeruginosa*. Les années ayant eu les mortalités les plus élevées étaient 2012, avec 88,9% de mortalité à 12 mois, et 2016 avec 50% de mortalité à 30 jours (Figure 4).

Le nombre de décès chez les patients d'Hématologie bactériémiques à *P. aeruginosa* tendait globalement à la baisse sur la période étudiée, tout en restant à un niveau élevé (26,1% de mortalité à 30 jours en 2018).

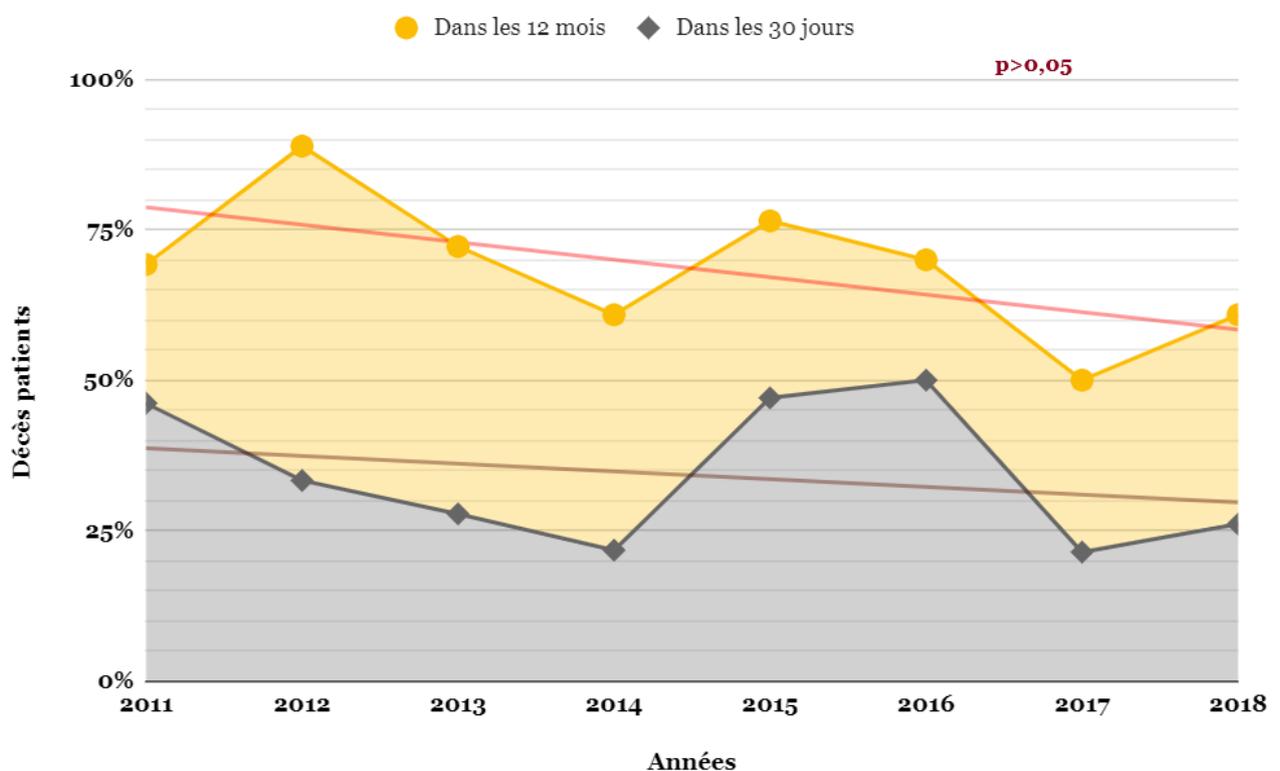


Figure 4 : Taux de décès des patients d'Hématologie bactériémiques à *P.a.* en fonction de années

## DISCUSSION

Le résultat principal de notre étude montre que les bactériémies à *P. aeruginosa* en Hématologie sont associées à une forte mortalité à 30 jours (37,4%), en grande partie liée à cette bactériémie, mais également à 12 mois (62,6%) traduisant la gravité de la pathologie sous-jacente.

La bactériémie à *P. aeruginosa* est une affection rare et opportuniste, touchant essentiellement les personnes fortement immunodéprimées et souvent grevée d'un pronostic sombre. Les patients suivis pour maladies du sang représentent de fait une cible privilégiée de cette maladie, et en sont régulièrement atteints avec une morbi-mortalité élevée (13). Le but de notre étude était de décrire l'évolution de la fréquence, des conditions de survenue et de la prise en charge de ces bactériémies au sein de la cohorte de patients d'Hématologie du CHU de Lille sur les 8 dernières années.

Notre population était majoritairement composée d'hommes (60,8%), avec un âge médian de 58 ans. La pathologie hématologique sous-jacente était une LAM ou une LAL dans un peu plus de la moitié des cas (60,7%). Ces premières données sont similaires à celles retrouvées dans la récente étude de Tofas *et al* (13), mais également dans l'étude de Vuotto *et al* (21) menée au sein du même service en 2004-2007, arguant d'une certaine homogénéité de la population étudiée. Les patients étaient généralement peu comorbides, sous-réserve que les antécédents oncologiques n'avaient pas été pris en compte. L'utilisation d'un score de comorbidités prédictif de survie tel que le score de Charlson (22) aurait pu apporter plus de précision, mais son impact par rapport à l'hémopathie maligne est probablement modeste. De

même, le stade la maladie hématologique et son pronostic était difficile à déterminer, un tiers des patients étant en cours de traitement au moment de la survenue de la bactériémie sans récente réévaluation. Ces éléments ont pu introduire un biais dans l'interprétation de nos résultats en termes d'analyse de mortalité.

Sans surprise, les bactériémies à *P. aeruginosa* étaient rarement communautaires (3,7%). Elles étaient largement nosocomiales (84,1%) et tardives, survenant en moyenne 11 jours après l'admission en hospitalisation. Ces données suggèrent une acquisition, ou une sélection du germe dans des conditions liées aux soins, via une pression environnementale plus importante dans les milieux hospitaliers. Les milieux humides sont favorisés par la bactérie, qui colonise aisément les systèmes de ventilation invasive, les nébuliseurs, mais également les éviers et les bouteilles d'eau potable (9). Les milieux contaminés peuvent être nombreux, et suggèrent une réelle transmission humaine de *P. aeruginosa* lorsque l'on compare la structure moléculaire des germes environnementaux et pathogène chez le patient (23,24). Cette hypothèse n'en demeure pas moins controversée et plusieurs études, dont une menée dans notre centre, n'allait pas en faveur (25,26). La contamination peut également être favorisée par manuportage, à la faveur d'un examen, d'un soin, et particulièrement en cas de manipulation des dispositifs invasifs (25). Dans notre étude, la variabilité de la fréquence annuelle des bactériémies pourrait s'expliquer par cette hypothèse, avec des infections survenant par vagues épidémiques.

Plus de 50% de nos patients avaient eu une antibiothérapie active sur *P. aeruginosa* ou un séjour hospitalier dans les trois mois précédents la bactériémie. Ce sont des facteurs favorisant bien décrits dans la littérature (13,26,27), au même titre qu'un portage de *P. aeruginosa* chronique ou l'administration d'une antibiothérapie inactive sur *P. aeruginosa*

dans les mois précédents. Ces deux facteurs n'ont pas pu être étudiés dans ce travail, notamment pour en raison des difficultés à retrouver l'information, bien qu'il eût été intéressant de l'étudier en regard de l'antibiothérapie probabiliste mise en place dans notre cohorte.

L'immunodépression profonde et l'effraction cutanée ou muqueuse font partie des facteurs pouvant favoriser le passage vers l'infection systémique. Dans notre cohorte, ils étaient fortement représentés avec 72% de patients neutropéniques et la présence de cathéters veineux centraux et de sondes urinaires dans 91,5% et 12,4% des cas respectivement. *P. aeruginosa* étant une bactérie très versatile, elle possède une grande capacité d'adaptation et une résistance aux désinfectants, favorisant sa persistance sur les milieux inertes (2,9). Néanmoins, le cathéter veineux n'était considéré comme origine de la bactériémie que dans 15,0% des cas, en deuxième position derrière le poumon (19,6%). C'est la pratique des hémocultures différentielles qui était souvent informative, traduisant une majorité d'infection endo-luminales. Le diagnostic d'infection exo-luminale a néanmoins pu être sous-estimé en l'absence de tableau clinique floride chez ces patients immunodéprimés et neutropéniques (28). Par ailleurs, dans plus d'un tiers des cas, la porte d'entrée n'était pas mise en évidence. Bien qu'il ne fasse pas partie des commensaux classiques chez l'humain, le portage asymptomatique de *P. aeruginosa* a déjà été largement décrit, avec une propension à croître en cas d'hospitalisation (29). Ces interactions avec l'hôte ne se limitent pas là et de récentes études suggèrent également une capacité d'internalisation cellulaire intra-lysosomale de la bactérie qui perdure à l'intérieur de l'organisme sur un mode quiescent (30). L'immunodépression et le stress organique provoqués par le traitement des patients d'Hématologie pourrait favoriser le glissement du portage vers l'infection, sans qu'une porte d'entrée évidente ne soit retrouvée.

A l'exception de 2 individus, qui étaient asymptomatiques au moment de la réalisation d'hémocultures systématiques, la totalité des patients étudiés bénéficiait d'une antibiothérapie probabiliste dans les 24 premières heures de la bactériémie. Dans 96,3% des cas, elle comportait d'emblée une molécule anti-*Pseudomonas*. Au moins un antibiotique était actif sur le *P. aeruginosa* en cause pour 70,5% des patients, et au moins deux pour 41,1% des patients. A titre comparatif, entre 2004 et 2007, les taux d'adéquation étaient beaucoup plus bas avec 50% des patients qui recevaient au moins une molécule et 31% au moins deux molécules actives sur le germe (21). Après une longue période dominée par les CGP, on observe depuis quelques années une réémergence des infections invasives à BGN chez les patients d'Hématologie, notamment à *P. aeruginosa* (13). Dans son étude, l'équipe italienne de Trekarichi le place en 3<sup>ème</sup> position des germes responsable de bactériémies dans cette population, derrière *Escherichia coli* et *Enterococcus spp* (14). Ce tournant épidémiologique a incité à l'introduction précoce d'une antibiothérapie anti-*Pseudomonas* chez les patients immunodéprimés développant une infection nosocomiale. Dans les services d'Hématologie de Lille, la stratégie thérapeutique appliquée suivait les recommandations européennes (ECIL-4) sur le principe de l'escalade, avec l'association pipéracilline-tazobactam ou le céfépime qui restaient les antibiothérapies les plus largement prescrites en probabiliste, en l'absence de signes de gravité (31). Le taux soutenu de prescription de carbapénèmes en première intention peut résider dans la connaissance d'un portage connu à entérobactérie  $\beta$ LSE ou *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes, que nous n'avons pas évalué dans notre étude, des antériorités thérapeutiques du patient ou de la gravité du tableau initial.

La durée médiane d'antibiothérapie adaptée était de 15 jours. Cette valeur restait stable, même après censure des patients morts précocement dans les 7 premiers jours. Cette courte durée était la conséquence d'une stratégie d'épargne des antibiotiques chez les patients

neutropéniques. Alors que les recommandations américaines (IDSA) étaient en faveur d'une poursuite de l'antibiothérapie jusqu'à sortie d'aplasie (32), la proposition de réduction du temps de traitement par l'ECIL-4 a été récemment évaluée dans les services d'Hématologie avec succès. Elle a permis de limiter le temps de traitement des bactériémies à 10 jours en cas de disparition des signes cliniques et de la fièvre pendant plus de 48 heures, indépendamment du taux de PNN (33).

Le taux de mortalité des patients était élevé, avec 37,4% de décès à 30 jours et 62,6% à 12 mois. Dans l'étude de 2004-2007, la mortalité précoce était de 48%, et celle à 12 mois de 81%. En analyse univariée, les facteurs de risque de mortalité précoce significatifs étaient la présence d'une bactériémie soutenue, une CRP élevée au diagnostic, l'admission en réanimation au cours du séjour, la survenue d'un choc septique et l'absence d'antibiothérapie active sur le *P. aeruginosa* dans les premières 24 heures. Ces données étaient comparables à celles rencontrées dans l'étude de Tofas *et al*, qui comptait 35,9% de mortalité à 28 jours, avec un sur-risque de mortalité chez les patients en choc septique et ne bénéficiant pas d'une antibiothérapie empirique adéquate (13). Dans l'étude de Chatzinikolaou *et al*, la survenue d'un choc septique, l'inadéquation de l'antibiothérapie empirique et la présence d'une bactériémie soutenue à plus de 72h d'une antibiothérapie adaptée étaient également des facteurs de risque significatifs de mortalité (34). Cette étude rapportait également une mortalité plus élevée en cas d'apyrexie au diagnostic. Sans qu'elle soit significative, nous retrouvons cette tendance. Cette association peut être vue comme une conséquence indirecte, par retard de prise en charge dans les premières heures du sepsis ; ou direct, par l'absence de réponse du système immunitaire affaibli à l'encontre du pathogène, avec une gravité immédiate. De manière étonnante, la neutropénie était un facteur protecteur dans notre étude. Cette différence se lissait quand on regardait uniquement les patients avec un taux de PNN

inférieur à 100/mm<sup>3</sup>. Il ne nous semble pas pertinent de souligner ce résultat, d'une part aux vues du nombre élevé général de patients neutropéniques dans notre étude, d'autre part parce que le défaut de réponse immune des polynucléaires neutrophiles de cette population ne réside pas seulement dans sa quantité, mais également dans sa qualité. La survenue d'une bactériémie polymicrobienne était fréquente, puisqu'elle concernait un quart de nos patients, avec une répartition homogène entre les coïnfections à CGP et BGN. Elle était grevée d'une plus haute mortalité, constat également fait par l'équipe de Treçarichi *et al* en 2015 (14). L'inadéquation de l'antibiothérapie probabiliste sur l'un des germes et la potentialisation des mécanismes de virulence en sont les probables facteurs de gravité. La bactériémie soutenue pouvait être liée à la persistance d'une porte d'entrée, à un inoculum initial très élevé, et/ou à une antibiothérapie probabiliste inadéquate.

L'adéquation de l'antibiothérapie probabiliste avec le profil de sensibilité de *P. aeruginosa* semble jouer un rôle prépondérant dans la survie de nos patients. A 30 jours, celle-ci était significativement meilleure si au moins un antibiotique était efficace. Cette différence perdait en puissance au cours du temps, et seule la bithérapie probabiliste efficace reste protectrice à long terme. La question du traitement en monothérapie ou en bithérapie sur *P. aeruginosa* a longtemps été sujet à débat. Plusieurs bonnes raisons orientent vers l'intérêt d'une bithérapie empirique comme documentée : la synergie des molécules suggérée *in vitro*, l'arsenal antimicrobien inné et acquis de la bactérie avec une faible marge thérapeutique, la gravité des infections invasives à *P. aeruginosa*. L'intérêt de la bithérapie prend alors sens, mais a surtout été démontrée pour les patients graves (sepsis sévère ou choc septique), avec une supériorité de la combinaison  $\beta$ -lactamine - aminoside (35). Récemment, dans une analyse post-hoc, on ne démontrait pas la supériorité d'un traitement par bithérapie dans les bactériémies à *P. aeruginosa*, que ce soit de manière empirique ou documenté (36). A l'inverse, Chamot *et al*

montrait l'intérêt de la bithérapie probabiliste adéquate sur la survie du patient, intérêt qui n'était pas retrouvé une fois l'infection documentée (37). Dans un autre travail mené par Kim *et al*, on ne retrouvait pas de diminution significative de la mortalité en cas d'antibiothérapie combinée empirique ou documentée sur les bactériémies à *P. aeruginosa*, hormis dans un sous-groupe de patients neutropéniques (38). L'analyse de notre population, souvent neutropénique et immunodéprimée au long cours, se rapproche possiblement plus de ce sous-groupe en termes de conclusions. De manière pragmatique, l'expérience nous rapporte surtout que c'est l'antibiothérapie rapidement appropriée qui permet la survie des patients sur la durée (39,40). Dans ce sens, une bithérapie initiale augmente la probabilité d'être actif.

Cette remarque fait écho à l'augmentation du taux de *P. aeruginosa* résistants. Quarante-trois de nos patients, soit 40,2%, présentaient une résistance à l'ensemble des molécules de trois classes thérapeutiques actives sur *P. aeruginosa*. L'analyse réalisée entre 2004 et 2007 dans le même service retrouvait un taux de *P. aeruginosa* résistants sensiblement plus élevé (52%). Néanmoins, notre étude sous-évalue le taux de résistance au regard de la définition exacte des *P. aeruginosa* MDR et XDR telles que décrites par la commission experte européenne de 2012 (21) car nous avons choisi une définition plus pragmatique, qui nous semblait plus adaptée aux contraintes des prescripteurs. Par ailleurs, nous avons aligné l'analyse de résistance sur les recommandations du CASFM 2019, alors qu'elles ont sensiblement changé entre 2011 et 2018 (essentiellement sur l'imipénème, l'aztreonam, la ciprofloxacine et l'amikacine). Bien que nous n'ayons pas démontré son impact sur la mortalité des patients, on retrouvait une fréquence de résistance plus élevée parmi les patients décédés à 30 jours. Nous ne retrouvons pas de facteurs de risque significatifs d'acquisition de résistance chez nos patients. Pourtant bien décrite dans des études récentes, l'hospitalisation ou l'administration d'une antibiothérapie anti-*Pseudomonas* dans les trois mois, ainsi que le port d'un cathéter

urinaire n'étaient pas ici significatif (13,41). Le rôle de l'antibiothérapie par fluoroquinolones dans les jours précédents n'a pas pu être étudié en raison du très faible nombre retrouvés de patients traités dans notre service qui n'utilise pas les fluoroquinolones en prophylaxie et les utilise peu en curatif. De plus, une étude cas témoin aurait été plus adaptée à la mise en évidence de tels facteurs de risque. On remarque en revanche qu'il existe un effet « année » significatif sur le taux de résistance des *P. aeruginosa* responsables de bactériémies, autre élément plaidant en faveur d'une source contaminante difficilement éradiquée dans les services.

Il est difficile d'interpréter la différence significative retrouvée en termes de durée totale d'antibiothérapie adaptée chez nos patients. En effet, un grand nombre de patients décédaient très précocement (18 patients à moins de 10 jours du diagnostic).

L'admission en réanimation et le choc septique survenaient chez près d'un tiers des patients, avec un pronostic sombre, seuls 36% des patients avec un choc septique et 48% des patients pris en charge en réanimation étaient vivants à 30 jours. A un an, les chiffres étaient respectivement de 20 et 28%. La haute fréquence de ces facteurs confondants bien connus sur la mortalité explique probablement l'absence de significativité de nos données précédentes en modèle multivarié.

La principale limite de notre étude réside dans sa nature rétrospective, avec de nombreux biais : biais de déclaration dans les courriers et les prescriptions, données manquantes dans les dossiers. Ceci est particulièrement vrai pour les données cliniques et thérapeutiques dont le report était exclusivement réalisé de manière manuscrite pour les patients pris en charge en Hématologie (la réanimation dispose d'un dossier patient informatisé). De plus, le caractère monocentrique de cette étude ne permet pas d'étendre nos conclusions à l'ensemble de la

population des patients d'Hématologie. Enfin, le nombre restreint de patients inclus diminue la puissance de notre analyse statistique et nous empêche de déduire de nos résultats des conclusions fortes.

Elle n'en reste pas moins une étude de cohorte qui couvre une période de huit ans, permettant de dresser le portrait des patients atteints de bactériémies à *P. aeruginosa* dans le service des Maladies du sang du CHU de Lille, et son évolution au cours du temps. La revue systématique de tous les dossiers patients, informatisés et manuscrits, en croisant différentes sources logicielles, ont permis de limiter au maximum les biais. Nos conclusions sont proches de celles d'études de plus grande envergure dans la littérature et nous donnent le recul de penser que nous tendons vers une amélioration de la prise en charge de cette pathologie.

## CONCLUSION

Bien que des progrès aient été mis en évidence dans sa prise en charge, la bactériémie à *P. aeruginosa* reste une maladie grave et redoutée chez les patients suivis en Hématologie, dont plus d'un tiers subiront un choc septique, un passage en réanimation ou le décès dans le mois suivant le diagnostic. L'antibiothérapie précoce et adaptée reste la pierre angulaire du traitement de cette infection, et nous avons soulevé l'intérêt d'une bithérapie probabiliste efficace sur la survie à long terme des patients. A l'heure de l'acquisition de résistances de plus en plus robustes par *P. aeruginosa*, cette prise en charge est insuffisante, et il semble certes nécessaire de s'orienter vers des thérapeutiques d'avenir prometteuses (vaccination, antagonistes des facteurs de virulence...), mais il est important de ne pas oublier de s'acharner à réduire les sources de contaminations dans nos centres hospitaliers.

# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Garnotel É. Avant-Propos - *Pseudomonas aeruginosa*. / data / revues / 1773035X / 00410435 / 33 / [Internet]. 3 oct 2011 [cité 25 sept 2019]
2. Mérens A, Jault P, Bargues L, Cavallo J-D. Infections à *Pseudomonas aeruginosa*. EMC - Maladies infectieuses. févr 2013;10(1):1- 18.
3. Azam MW, Khan AU. Updates on the pathogenicity status of *Pseudomonas aeruginosa*. Drug Discovery Today. 1 janv 2019;24(1):350- 9.
4. Ben Haj Khalifa A, Moissenet D, Vu Thien H, Khedher M. Les facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa* : mécanismes et modes de régulations. Ann Biol Clin (Paris). 1 août 2011;69(4):393- 403.
5. Lambert PA. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. J R Soc Med. 2002;95(Suppl 41):22- 6
6. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother. juill 2005;56(1):20- 51.
7. Rehman A, Patrick WM, Lamont IL. Mechanisms of ciprofloxacin resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: new approaches to an old problem. J Med Microbiol. janv 2019;68(1):1- 10.
8. Stover CK, Pham XQ, Erwin AL, Mizoguchi SD, Warrener P, Hickey MJ, et al. Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, an opportunistic pathogen. Nature. 31 août 2000;406(6799):959- 64.
9. Kerr KG, Snelling AM. *Pseudomonas aeruginosa*: a formidable and ever-present adversary. Journal of Hospital Infection. 1 déc 2009;73(4):338- 44.
10. Agodi A, Barchitta M, Cipresso R, Giaquinta L, Romeo MA, Denaro C. *Pseudomonas aeruginosa* carriage, colonization, and infection in ICU patients. Intensive Care Med. juill 2007;33(7):1155- 61.
11. Nicolay N, Thiolet J-M, Talon D, Poujol I, Bernet C, Carbonne A, et al. Signalement des infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa*, France, Août 2001 - Juin 2006. :4.

12. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2017. 2017;12.
13. Tofas P, Samarkos M, Piperaki E-T, Kosmidis C, Triantafyllopoulou I-D, Kotsopoulou M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in patients with hematologic malignancies: risk factors, treatment and outcome. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 1 août 2017;88(4):335- 41.
14. Trecarichi EM, Pagano L, Candoni A, Pastore D, Cattaneo C, Fanci R, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clin Microbiol Infect*. avr 2015;21(4):337- 43.
15. Cattaneo C, Antoniazzi F, Casari S, Ravizzola G, Gelmi M, Pagani C, et al. *P. aeruginosa* bloodstream infections among hematological patients: an old or new question? *Ann Hematol*. août 2012;91(8):1299- 304.
16. By-Nc C. Update in nosocomial infection. *Rev Esp Quimioter*. :3.
17. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin T-J, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnology Advances*. 1 janv 2019;37(1):177- 92.
18. Barbier F, Wolff M. Multirésistance chez *Pseudomonas aeruginosa* - Vers l'impasse thérapeutique ? *Med Sci (Paris)*. 1 nov 2010;26(11):960- 8.
19. CASFM2019\_V2.0\_MAI.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/05/CASFM2019\\_V2.0\\_MAI.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/05/CASFM2019_V2.0_MAI.pdf)
20. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 1 mars 2012;18(3):268- 81.
21. Vuotto F, Berthon C, Lemaitre N, Duhamel A, Balkaran S, Le Ray E, et al. Risk factors, clinical features, and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with hematologic malignancies: a case-control study. *Am J Infect Control*. juin 2013;41(6):527- 30.
22. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373- 83.

23. Trautmann M, Lepper PM, Haller M. Ecology of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as a reservoir of the organism. *Am J Infect Control*. juin 2005;33(5 Suppl 1):S41-49.
24. Garvey MI, Bradley CW, Holden E. Waterborne *Pseudomonas aeruginosa* transmission in a hematology unit? *Am J Infect Control*. avr 2018;46(4):383- 6.
25. Rasmussen BS, Christensen N, Sørensen J, Rosenvinge FS, Kolmos HJ, Skov MN. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in a haematology department. 2015;4.
26. Micol JB, Botton S de, Guieze R, Coiteux V, Darre S, Dessein R, et al. An 18-case outbreak of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in hematology patients. *Haematologica*. 1 janv 2006;91(8):1134- 8.
27. Thuong M, Arvaniti K, Ruimy R, de la Salmonière P, Scanvic-Hameg A, Lucet JC, et al. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit. *J Hosp Infect*. avr 2003;53(4):274- 82.
28. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med*. mars 2003;253(3):263- 75.
29. Faure E, Kwong K, Nguyen D. *Pseudomonas aeruginosa* in Chronic Lung Infections: How to Adapt Within the Host? *Front Immunol* [Internet]. 2018 [cité 15 oct 2019];9.
30. Faure E, Jorth P, Berube J, Brochiero E, Newman D, Rousseau S, et al. Intracellular Persistence of *Pseudomonas Aeruginosa* in Airway Epithelial Cells and in Cystic Fibrosis Lung. In: D23 ADULT CF AND NON-CF BRONCHIECTASIS [Internet]. American Thoracic Society; 2018 [cité 13 oct 2019]. p. A6262- A6262. (American Thoracic Society International Conference Abstracts).
31. 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*. déc 2013;98(12):1826- 35.
32. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 15 févr 2011;52(4):e56- 93.
33. Van de Wyngaert Z, Berthon C, Debarri H, Bories C, Bonnet S, Nudel M, et al. Discontinuation of antimicrobial therapy in adult neutropenic haematology patients: A prospective cohort. *Int J Antimicrob Agents*. juin 2019;53(6):781- 8.

34. Chatzinikolaou I, Abi-Said D, Bodey GP, Rolston KV, Tarrand JJ, Samonis G. Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer: Retrospective analysis of 245 episodes. *Arch Intern Med.* 28 févr 2000;160(4):501- 9.
35. Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley RM, et al. Empiric Combination Antibiotic Therapy Is Associated with Improved Outcome against Sepsis Due to Gram-Negative Bacteria: a Retrospective Analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2010;54(5):1742- 8.
36. Peña C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Effect of Adequate Single-Drug vs Combination Antimicrobial Therapy on Mortality in *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections: A Post Hoc Analysis of a Prospective Cohort. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 11 avr 2013;57.
37. Chamot E, Amari EBE, Rohner P, Delden CV. Effectiveness of Combination Antimicrobial Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1 sept 2003;47(9):2756- 64.
38. Kim YJ, Jun YH, Kim YR, Park KG, Park YJ, Kang JY, et al. Risk factors for mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia; retrospective study of impact of combination antimicrobial therapy. *BMC Infectious Diseases.* 24 mars 2014;14(1):161.
39. Kang C-I, Kim S-H, Kim H-B, Park S-W, Choe Y-J, Oh M-D, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis.* 15 sept 2003;37(6):745- 51.
40. Paul M, Leibovici L. Editorial commentary: combination therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: where do we stand? *Clin Infect Dis.* juill 2013;57(2):217- 20.
41. Albasanz-Puig A, Gudiol C, Parody R, Tebe C, Akova M, Araos R, et al. Impact of antibiotic resistance on outcomes of neutropenic cancer patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia (IRONIC study): study protocol of a retrospective multicentre international study. *BMJ Open [Internet].* 24 mai 2019 [cité 15 oct 2019];9(5).

# ANNEXES

	Patients décédés à 12 mois (n = 67)	Patients vivants à 12 mois (n = 40)
<b>Données épidémiologiques</b>		
Sexe masculin (n [%])	39 (58,2%)	26 (65,0%)
Age (années ; médiane [quartiles])	58 [51,5-65]	57 [44,75-63,25]
Comorbidités (n [%])		
Aucune	31 (46,3%)	23 (57,5%)
Une comorbidité	17 (25,4%)	11 (27,5%)
Plus d'une comorbidité	19 (28,4%)	6 (15,0%)
<b>Données hématologiques</b>		
Pathologie hématologique (n [%])		
Leucémie aiguë myéloïde (hors LAM3)	28 (41,8%)	17 (42,5%)
Leucémie aiguë lymphoïde B	8 (11,9%)	3 (7,5%)
Syndrome myélo-dysplasique	12 (17,9%)	3 (7,5%)
Myélome multiple	3 (4,5%)	6 (15,0%)
Greffe de CSH (n [%])		
Durée greffe - bactériémie (jours ; médiane [quartiles])	91,5 [18,25-167,75]	8 [3,5-74,5]
Traitement en cours (n [%])		
Chimiothérapie	58 (86,6%)	33 (82,5%)
Corticothérapie	32 (47,8%)	18 (45,0%)
Cathéter veineux central (n [%])	59 (89,4%)	38 (95,0%)
<b>Données microbiologiques</b>		
<i>P.a.</i> résistant (n [%])		
MDR	19 (28,4%)	11 (27,5%)
XDR	11 (16,4%)	2 (5,0%)
Antériorité de bactériémie à <i>P.a.</i> (n [%])		
Dans les 3 mois	11 (16,4%)	3 (7,5%)
Bactériémie soutenue (n [%])	9 (15,3%)	1 (2,5%)
Bactériémie polymicrobienne (n [%])	20 (29,9%)	6 (15,0%)
<b>Données cliniques et biologiques</b>		
Apyrécie (n [%])	9 (14,1%)	2 (6,1%)
TA < 90/60mmHg (n [%])	22 (34,4%)	11 (28,9%)
Choc septique (n [%])	24 (35,8%)	6 (15,0%)
Neutropénie profonde (n [%])	39 (58,2%)	30 (75,0%)
DFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ; médiane [quartiles])	92 [51-105]	96,5 [78,75-106]
CRP (mg/L ; médiane [quartiles])	103 [41,5-236,5]	58 [36,5-149,5]
<b>Traitement</b>		
Antibiothérapie adéquate (n [%])		
Combinée	23 (35,4%)	21 (52,5%)
Durée d'antibiothérapie adaptée (jours ; médiane [quartiles])	13,5 [9-16]	16 [14,5-21]
Admission en réanimation	33 (49,3%)	13 (32,5%)

\* Censuré sur le décès

## Annexe 1 : Facteurs de risque de mortalité à 12 mois des patients d'Hématologie bactériémiques à *P.a.* (2011-2018)

	Sensible*	Intermédiaire*	Résistant*	Non testé
<b>Pénicillines</b>				
Pipéracilline	59 (46,5%)	3 (2,4%)	65 (51,2%)	
Pipéracilline-tazobactam	63 (49,6%)	6 (4,7%)	58 (45,7%)	
<b>Carbapénèmes</b>				
Imipénème	80 (63,0%)	7 (5,5%)	40 (31,5%)	
Méropénème	0 -	2 (33,3%)	4 (66,7%)	121 (95,3%)
<b>Céphalosporines</b>				
Ceftazidime	85 (66,9%)	2 (1,6%)	40 (31,5%)	
Céfépime	86 (67,7%)	1 (0,8%)	40 (31,5%)	
Ceftazidime-avibactam	9 (90,0%)	0 -	1 (10,0%)	117 (92,1%)
Ceftolozane-tazobactam	13 (92,9%)	0 -	1 (7,1%)	113 (89,0%)
<b>Monobactam</b>				
Aztréonam	4 (3,5%)	87 (77,0%)	22 (19,5%)	14 (11,0%)
<b>Aminosides</b>				
Gentamicine	73 (57,5%)	0 -	54 (42,5%)	
Amikacine	95 (74,8%)	9 (7,1%)	23 (18,1%)	
<b>Fluoroquinolones</b>				
Ciprofloxacine	66 (52,0%)	2 (1,6%)	59 (46,5%)	
<b>Fosfomycine</b>	26 (74,3%)	1 (2,9%)	8 (22,9%)	92 (72,4%)
<b>Colistine</b>	125 (98,4%)	0 -	1 (0,8%)	1 (0,8%)

\* Données rapportées en nombre (pourcentage rapporté au nombre de *P.a.* testés pour cette molécule)

## Annexe 2 : Profil global de sensibilité aux antibiotiques des bactériémies à *P.a.* en Hématologie (2011-2018)

**AUTEUR : Nom : GILBERT**

**Prénom : Marie**

**Date de soutenance : 31 octobre 2019**

**Titre de la thèse : Prise en charge et devenir des bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients d'Hématologie du CHU de Lille**

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement : *Pathologies infectieuses et tropicales***

**DES + spécialité : *Néphrologie – DECS de Maladies Infectieuses***

**Mots-clés : Bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa* - Hématologie - Survie**

**Résumé :**

La bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa* est une infection rare et opportuniste, généralement associée aux soins, et touchant particulièrement les patients immunodéprimés avec une morbi-mortalité élevée. Le but de notre étude est de décrire la survenue de cette infection, sa prise en charge et son impact chez les patients d'Hématologie.

Cette étude de cohorte rétrospective monocentrique a été menée au CHU de Lille. Tous les patients majeurs suivis en Hématologie et ayant présentés une bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa* entre janvier 2011 et décembre 2018 étaient inclus. Les données des patients étaient recueillies à partir des dossiers manuscrits et informatiques. L'objectif principal était l'évaluation de la mortalité à 30 jours. Les objectifs secondaires étaient la détermination des facteurs associés à la mortalité, en particulier l'impact d'une antibiothérapie adaptée ; et l'évaluation de la mortalité à 12 mois.

Sur 8 ans, 107 patients d'Hématologie subissaient 127 bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa*. La mortalité était de 37,4% à 30 jours et de 62,6% à 12 mois. L'acquisition était quasi-exclusivement nosocomiale et la porte d'entrée souvent indéterminée. La bactérie présentait un profil de résistance élevé dans 40,2% des cas. Une antibiothérapie empirique adaptée était administrée pour 70,5% des patients, dont 41,1% combinée. La survenue d'un choc septique, l'admission en réanimation, une CRP élevée et une bactériémie soutenue étaient des facteurs de risque de mortalité précoce. La survie était significativement améliorée en cas d'antibiothérapie probabiliste adaptée, à fortiori combinée.

Il existe une amélioration dans la prise en charge des bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa* qui reste très sévère, avec un réel intérêt à la mise en place d'une bithérapie anti-infectieuse précoce. Des progrès restent à réaliser pour lutter contre cette infection mortelle, en particulier concernant la décontamination des sources hospitalières.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr. Karine FAURE**

**Assesseurs : Pr. Eric KIPNIS & Dr. Charles HERBAUX**

**Directeur de thèse : Dr. Serge ALFANDARI**