



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Bactériémies à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à
spectre étendu en réanimation :
Evaluation des pratiques professionnelles quant à
la prescription de carbapénèmes**

Présentée et soutenue publiquement le 7 Novembre 2019 à 18 heures
au Pôle Recherche
Par Lucie Benetazzo

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Lebuffe

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Kipnis

Monsieur le Docteur Robineau

Madame le Docteur Houard

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Delannoy

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

ABREVIATIONS

C3G : céphalosporine de 3^{ème} génération

BLSE : Béta-lactamase à spectre étendu

CA-SFM : Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie

BL-IBL : bêta-lactamine – inhibiteur de bêta lactamase

VIH : Virus de l'immonodéficience humaine

IGS : Indice de gravité simplifiée

SOFA : Sequential organ failure assessment

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigüe

PaO₂ : Pression artérielle en oxygène

FiO₂ : Fraction inspirée en oxygène

CIVD : Coagulation intra vasculaire disséminée

TP : Taux de prothrombine

INR : International normalized ratio

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

BGN : Bacille gram négatif

BMR : Bactérie multi résistante

I. INTRODUCTION.....	1
II. MATERIEL ET METHODE.....	3
1. <u>Buts de l'étude</u>	3
2. <u>Critères d'inclusion</u>	3
3. <u>Données recueillies et définitions</u>	4
<i>a. A l'admission en réanimation</i>	4
<i>b. Le jour de la bactériémie</i>	4
<i>c. L'évolution</i>	5
<i>d. L'antibiothérapie</i>	5
4. <u>Analyses statistiques</u>	6
5. <u>Aspect administratif</u>	7
III. RESULTATS.....	8
1. <u>La population</u>	8
2. <u>La bactériémie</u>	11
<i>a. Le contexte</i>	11
<i>b. Les micro-organismes</i>	11
3. <u>L'antibiothérapie probabiliste</u>	12
<i>a. Description</i>	12
<i>b. Facteurs associés à la prescription d'un carbapénème en</i> <i>probabiliste</i>	14
4. <u>L'antibiothérapie documentée</u>	16
<i>a. Description</i>	16
<i>b. Facteurs associés au choix du traitement documenté</i>	18
<i>c. Facteurs associés à la prescription d'un carbapénème alors qu'une</i> <i>alternative est possible</i>	18
5. <u>L'évolution des patients</u>	21
<i>a. Selon le traitement probabiliste</i>	21
<i>b. Selon le traitement documenté</i>	22
IV DISCUSSION.....	24
1. <u>Principaux résultats</u>	24
2. <u>Discussion de nos résultats</u>	25
<i>a. Facteurs associés à la prescription probabiliste de</i> <i>carbapénèmes</i>	25
<i>b. Antibiothérapie documentée : Discussion des pratiques</i>	28
<i>c. Emergence de carbapénémases</i>	30
<i>d. Mortalité et carbapénèmes</i>	30
<i>e. Taux d'adéquation et bithérapie</i>	31
3. <u>Limites de notre étude</u>	32
V. CONCLUSION.....	34
BIBLIOGRAPHIE.....	35
ANNEXES.....	37

I. INTRODUCTION

Parmi les entérobactéries, les souches résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G), notamment celles productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) sont de plus en plus fréquentes. Ainsi, on note une augmentation importante des infections liées à ces germes ces dernières années, avec, par exemple, une proportion doublée de BLSE dans les bactériémies à *Escherichia coli* en France entre 2005 et 2009 (1). Les BLSE hydrolysent les pénicillines, les céphalosporines et les monobactams. Elles sont également souvent associées à d'autres mécanismes de résistance, rendant difficile la prise en charge des infections dont elles sont l'origine.

Pourtant, le traitement des infections à BLSE se doit d'être optimal puisqu'elles sont pourvoyeuses d'un pronostic sombre. En effet, elles entraînent une augmentation de la durée d'hospitalisation et de la morbi-mortalité avec une mortalité estimée selon des études récentes aux alentours de 18,6% à 38% (1-7).

L'adéquation de l'antibiothérapie, directement corrélée au pronostic du patient (2), est également moins bonne en cas d'infection à BLSE (8). Leur traitement de référence est, aujourd'hui encore, les carbapénèmes. L'utilisation de ces molécules est donc grandissante. Ceci pose un problème épidémiologique majeur puisque, depuis, on assiste à l'acquisition par les entérobactéries d'un nouveau mode de résistance aux carbapénèmes, la production de carbapénémase (9).

Devant ce constat, les recommandations de 2011 de la CA-SFM permettaient aux médecins d'épargner les carbapénèmes, en autorisant la prescription d'une alternative rendue

active sur les données in vitro. Dans ce contexte, de nombreuses études ont été réalisées évaluant l'association bêta lactamine – inhibiteur de bêta lactamase (BL-IBL) comme alternative aux carbapénèmes. Leurs résultats sont divergents notamment en ce qui concerne la mortalité. En effet, certaines concluent à l'absence de différence significative entre l'utilisation de carbapénèmes ou d'alternatives (10), d'autres à une augmentation de mortalité avec l'utilisation d'alternatives (11).

Etant donnée l'absence de consensus et de données formelles de la littérature, une grande liberté de prescription est laissée aux médecins dans le choix d'avoir recours ou non aux carbapénèmes.

Nous avons donc réalisé une évaluation des pratiques professionnelles des réanimateurs quant à l'utilisation ou non de carbapénèmes face à une bactériémie à BLSE.

II. MATERIEL ET METHODE

1. Buts de l'étude

L'objectif principal de ce travail était de déterminer les facteurs associés à la prescription ou non de carbapénème en probabiliste puis en documenté lors d'une bactériémie à BLSE.

L'objectif secondaire était d'analyser l'évolution des patients selon le traitement reçu.

Ce travail nous a également permis d'effectuer un recueil épidémiologique des bactériémies à germes porteurs de BLSE dans les services de réanimation de 6 hôpitaux des Hauts-de-France.

2. Critères d'inclusion

Nous avons inclus l'ensemble des patients ayant présenté une bactériémie à BLSE 24 heures avant l'admission ou en cours d'hospitalisation dans les services de réanimation des hôpitaux de Tourcoing, Dunkerque, Roubaix, Valenciennes, Lens et Lille du 1er Janvier 2011 au 30 Septembre 2017.

Nous avons ensuite exclu les patients qui décédaient avant la réception de l'hémoculture ou avant l'introduction d'une antibiothérapie probabiliste et ceux pour lesquels les données portant sur l'antibiothérapie n'étaient pas disponibles (date de début, de fin, type et durée).

En cas d'épisodes multiples de bactériémie, seul le premier épisode était pris en considération et les épisodes suivants étaient considérés comme des récurrences. Le diagnostic de BLSE et les tests de sensibilité étaient réalisés suivant les recommandations du comité européen de l'antibiogramme (12).

3. Données recueillies et définitions

a. A l'admission en réanimation

Les données suivantes ont été recueillies : les caractéristiques démographiques, le motif d'admission en réanimation, les comorbidités, la présence d'une immunodépression ainsi que la gravité à l'admission. Les facteurs d'immunodépression retenus étaient : une corticothérapie supérieure à 10 mg/jour pendant au moins 15 jours, une chimiothérapie en cours, un traitement immunosuppresseur dans les 3 mois précédents, une asplénie, une infection par le VIH (virus d'immunodéficience humaine), une transplantation, une neutropénie < 500/mm³. Les comorbidités étaient classées selon le score de McCabe (13)(annexe 1) ; la gravité du patient était évaluée par les score IGS II (indice de gravité simplifiée)(annexe 2) et SOFA (Sequential organ failure assessment)(annexe 3) (14,15).

b. Le jour de la bactériémie

A J0 de la bactériémie, nous avons colligé les antibiothérapies prescrites durant les 3 mois précédents, l'existence d'une colonisation par une bactérie productrice de BLSE, le caractère communautaire ou nosocomial de l'infection, son délai de survenue par rapport à l'admission à l'hôpital et en réanimation, ainsi que la gravité de l'infection évaluée par les scores IGSII et SOFA. La présence d'un état de choc ou d'une défaillance d'organe ainsi que les données biologiques usuelles étaient relevées. Les germes responsables des bactériémies étaient précisés ainsi que leurs antibiogrammes. Le caractère polymicrobien de l'infection était également noté, ainsi que l'origine de la bactériémie.

c. L'évolution

Tous les patients étaient suivis jusqu'à la sortie de réanimation. Les complications liées au sepsis étaient notées : la survenue d'un choc septique, d'un SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë, défini comme l'association d'un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ et d'images thoraciques bilatérales), d'une insuffisance rénale aiguë (définie comme la survenue d'une anurie et/ou d'une nécessité d'épuration extra rénale en l'absence d'une créatinine $> 20 \text{ mg/l}$ initialement), d'une CIVD ([coagulation intra-vasculaire disséminée] définie par la triade plaquettes $< 50\,000/\text{mm}^3$ + TP [taux de prothrombine] $< 30\%$ + Complexes solubles), ou d'une insuffisance hépatique aiguë (INR [International normalised ratio] > 4 alors que normal initialement).

On relevait aussi l'acquisition d'une autre bactérie multi-résistante, une récurrence de la bactériémie, la survenue d'une infection fongique ou d'une colite à *Clostridium difficile*.

Enfin, l'évolution du patient était décrite à travers les scores SOFA et Pitt score (annexe 4) ainsi que par la durée de prescription d'amines et de ventilation mécanique après la bactériémie, la durée de séjour, et la survenue ou non du décès en réanimation.

d. L'antibiothérapie

Les prescriptions antibiotiques étaient décrites et les durées de traitements probabilistes, documentés et totaux ont été renseignés.

- L'antibiothérapie probabiliste était définie par l'antibiothérapie prescrite avant l'obtention des résultats de la culture. Le délai ($<$ ou $>$ 24h) d'instauration de l'antibiothérapie était précisé. Lorsque cette antibiothérapie probabiliste consistait en une association d'antibiotiques, on le notait. Elle était considérée adéquate lorsque la ou les bactérie(s) isolée(s) étai(en)t sensible(s) *in vitro* à au moins un antibiotique prescrit.

Nous avons ensuite divisé l'effectif global en deux groupes. Le groupe carbapénème probabiliste, constitué des patients traités par carbapénème le jour de la bactériémie ou qui en recevaient en traitement probabiliste et le groupe non carbapénème probabiliste, qui, au contraire, recevaient un traitement probabiliste par une molécule non carbapénème.

- L'antibiothérapie documentée était définie par l'antibiothérapie administrée après obtention des résultats microbiologiques. Il pouvait s'agir de la poursuite de l'antibiothérapie probabiliste, d'une initiation d'antibiothérapie dans les cas où aucune antibiothérapie probabiliste n'avait été prescrite, ou de la modification de l'antibiothérapie initiale. Dans ce dernier cas, on différenciait la désescalade, définie par la prescription d'une molécule à spectre plus étroit, et l'escalade, qui, au contraire, consistait en un élargissement du spectre.

Le sous-groupe constitué des patients chez qui une alternative aux carbapénèmes était rendue sensible sur l'antibiogramme a été identifié. Nous avons recherché les facteurs associés à la prescription ou non d'une alternative dans cette population.

4. Analyses statistiques

Le travail s'articule en quatre parties.

- La première partie décrit la population au moment de la bactériémie à BLSE.
- La deuxième s'intéresse à la description de la prise en charge probabiliste des bactériémies et recherche les variables associées à la prescription de carbapénèmes en première intention.
- La troisième décrit les stratégies thérapeutiques proposées à l'obtention de l'antibiogramme à savoir les proportions de choix de carbapénèmes, de choix d'alternatives,

d'incrémentation ou de désescalade. Nous portons une attention particulière au sous-groupe de patients présentant une bactériémie à BLSE pour laquelle une alternative (céfépime et/ou piperacilline-tazobactam) est possible. Une analyse descriptive est réalisée suivie d'une recherche des facteurs associées à un traitement par carbapénème de manière orientée.

- La quatrième compare l'évolution des patients selon le traitement choisi.

Les variables continues étaient exprimées par la médiane et les intervalles interquartiles. Elles étaient comparées en utilisant le test de Student's ou le test de Mann-Whitney, dépendant de la normalité de leur distribution. Les variables catégorielles étaient exprimées en pourcentage. Elles étaient comparées en utilisant le test de chi-2 ou le test de Fisher. Une différence entre 2 groupes était considérée significative lorsque $p \leq 0,05$.

Les deux modèles multivariés (variables associées à la prescription de carbapénèmes et variables associées au maintien d'un carbapénème alors que la décroissance était possible) suivaient une procédure de type « backward ». Les variables d'intérêt ayant un p inférieur à 0.20 ont été intégrées dans le modèle initial pour être enlevées une à une jusqu'à obtenir le modèle présentant le critère d'Akaike le plus élevé. Nous avons également intégré les variables que nous estimions d'intérêt indépendamment de leur significativité, à savoir l'origine de l'infection pour les deux modèles, et la durée totale de la prescription pour le second modèle (plus de 7 jours versus moins de 7 jours). Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R software.

5. Aspect administratif

Ce travail a été déclaré au comité d'éthique local et a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés) : CNIL 2019-10

III. RESULTATS

1. La population

Du 1^{er} Janvier 2011 au 30 Septembre 2017, 334 patients ont présenté une bactériémie à BLSE dans les 24 heures précédentes ou pendant une hospitalisation en réanimation dans les hôpitaux de Tourcoing, Lens, Dunkerque, Roubaix, Valenciennes et Lille.

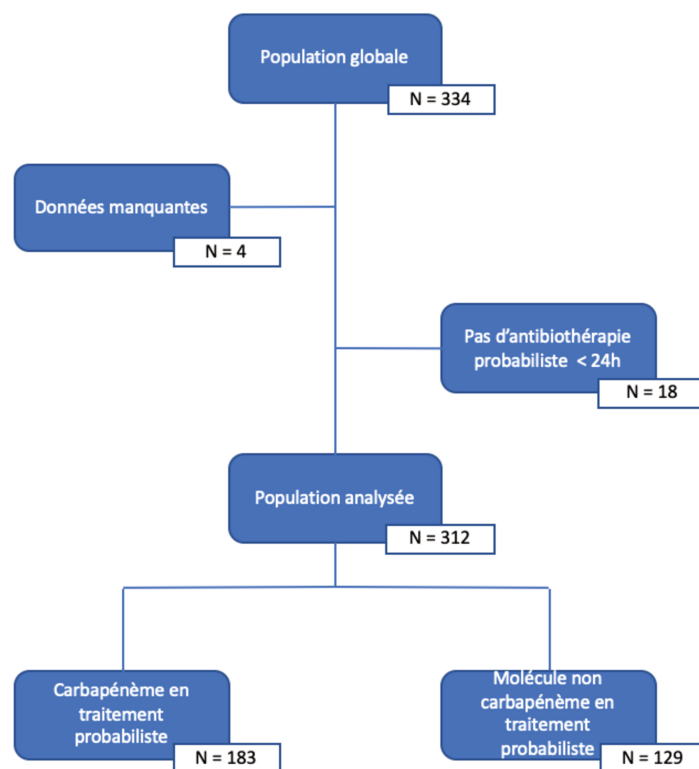


Figure 1a : Diagramme de flux pour l'étude du traitement probabiliste

Nous n'avons pas pu récupérer les dossiers de 4 d'entre eux. Les patients qui n'ont pas reçu d'antibiothérapie probabiliste ont été exclus de l'analyse du traitement probabiliste. Cent quatre-vingt-trois patients ont reçu un carbapénème en traitement probabiliste, 129 patients ont reçu un autre traitement (Figure 1a).

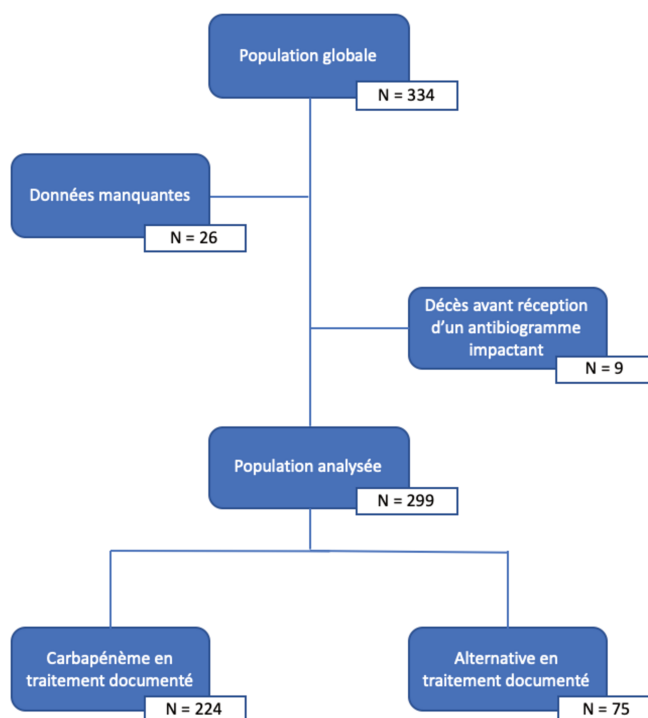


Figure 1b : Diagramme de flux pour l'étude du traitement définitif

En ce qui concerne l'analyse du traitement documenté, 26 patients ont été exclus pour données manquantes et 9 pour cause de décès avant réception d'un antibiogramme dont la lecture aurait entraîné une escalade thérapeutique. Parmi les patients analysés, 224 ont reçu un carbapénème, 75 une alternative (Figure 1b).

Nos patients étaient majoritairement des hommes (67%) avec un âge médian de 63 ans (55-70). La majorité d'entre eux était admise en réanimation pour un diagnostic médical (83%). L'IGSII médian à l'admission en réanimation était de 50 (38-51). Les antécédents des patients, leurs motifs d'admission en réanimation, et leurs scores de gravité à l'entrée selon qu'ils aient reçu un traitement probabiliste avec un carbapénème ou non sont résumées dans le tableau I.

	Groupe carbapénème probabiliste N=183 n (%)	Groupe non carbapénème probabiliste N=129 n (%)	p
Sexe masculin :	126 (68,9%)	86 (66,7%)	0,148
Comorbidités à l'entrée :			
- Insuffisance cardiaque	19 (10,4%)	15 (11,6%)	0,776
- Diabète	50 (27,5%)	39 (30,2%)	0,532
- BPCO / Insuffisance respiratoire chronique	48 (26,2%)	24 (18,6%)	0,209
- Insuffisance hépatique chronique	14 (7,65%)	11 (8,5%)	0,864
- Ethylisme chronique	33 (18,0%)	29 (22,5%)	0,316
- Insuffisance rénale chronique	20 (10,9%)	15 (11,6%)	0,894
- Néoplasie non hématologique	26 (14,2%)	15 (12,4%)	0,875
- Hémopathie maligne	25 (13,7%)	9 (7,0%)	0,117
Allergie pénicilline	6 (3,28%)	8 (6,2%)	0,304
Immunodépression :			
- Corticothérapie	15 (8,20%)	17 (13,2%)	0,250
- Chimiothérapie < 3 mois	19 (10,4%)	11 (8,5%)	0,809
- Radiothérapie	1 (0,55%)	0 (0%)	1,000
- Asplénie	0 (0%)	1 (0,8%)	0,404
- Immunosuppresseur < 3 mois	24 (13,1%)	9 (7,0%)	0,150
- VIH	1 (0,6%)	1 (0,8%)	1,000
- Transplantation	15 (8,7%)	9 (7,0%)	0,799
- Neutropénie	10 (6%)	6 (4,7%)	0,852
Motif d'admission :			
- Médical	148 (80,9%)	108 (83,7%)	0,200
- Chirurgie urgente	32 (17,5%)	16 (12,4%)	0,355
- Chirurgie programmée	3 (1,64%)	0 (0,0%)	0,275
Score de gravité :			
- Mc Cabe \geq 2	120 (68,5%)	83 (64,3%)	0,607

Tableau I : Caractéristiques des patients à l'admission en réanimation selon les groupes de prescriptions probabilistes

Les patients des 2 groupes étaient comparables en termes de gravité avec un SOFA médian de 7 (4,25-10,0) dans le groupe carbapénème probabiliste et de 8 (5-11) dans le groupe alternative probabiliste, $p = 0,154$.

2. La bactériémie

a. *Le contexte*

La bactériémie était nosocomiale dans 92% des cas. Elle survenait en moyenne après une durée d'hospitalisation en réanimation de 13 jours (3,0-24). Durant les 3 mois précédents la bactériémie, 302 patients avaient reçu une antibiothérapie. Cent quatre-vingt-dix-neuf patients (64%) étaient colonisés à BLSE avant la bactériémie. L'origine de la bactériémie était majoritairement pulmonaire, dans 43% des cas. Venaient ensuite l'infection liée à un cathéter, pour 20,9% des patients, l'origine intra abdominale pour 17,1% des patients, et urinaire pour 13% d'entre eux. Enfin, les sources les moins fréquentes étaient les parties molles (3,16%) et l'os (1,58%). Le jour de l'infection, le Pitt Score moyen était de 3, et 50% des patients présentaient un choc septique.

b. *Les micro-organismes*

Les bactéries les plus souvent en cause étaient *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sp.* et *Escherichia coli* respectivement dans 60%, 20% et 16% des cas. Dans 17% des cas, l'infection était polymicrobienne.

Les profils de sensibilité des germes retrouvés apparaissent dans le tableau II. A noter, que les associations récentes de BL-IBL comme ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam ont été testées pour respectivement 13 et 6 germes. Soixante-dix-sept pourcents des bactéries testées étaient sensibles à la ceftazidime-avibactam et 50% au ceftolozane-tazobactam.

	<i>Klebsielle sp.</i> N = 195 %	<i>Enterobacter sp.</i> N = 69 %	<i>Escherichia coli</i> N = 52 %
Amoxicilline – acide clavulanique	2,9	0	17
Piperacilline – tazobactam	15,7	26	77
Céfépime	3,8	24	11,4
Carbapénème	95	77,4	98
Amikacine	72	58,3	82,6
Gentamicine	10,6	19	48
Fluoroquinolone	4,6	33,8	30,6
Colistine	87,8	95,6	97
Trimethoprim-sulfaméthoxazole	14,9	12,7	31,2
Ceftazidime-avibactam	75	100	-
Ceftolozane-tazobactam	60	0	-

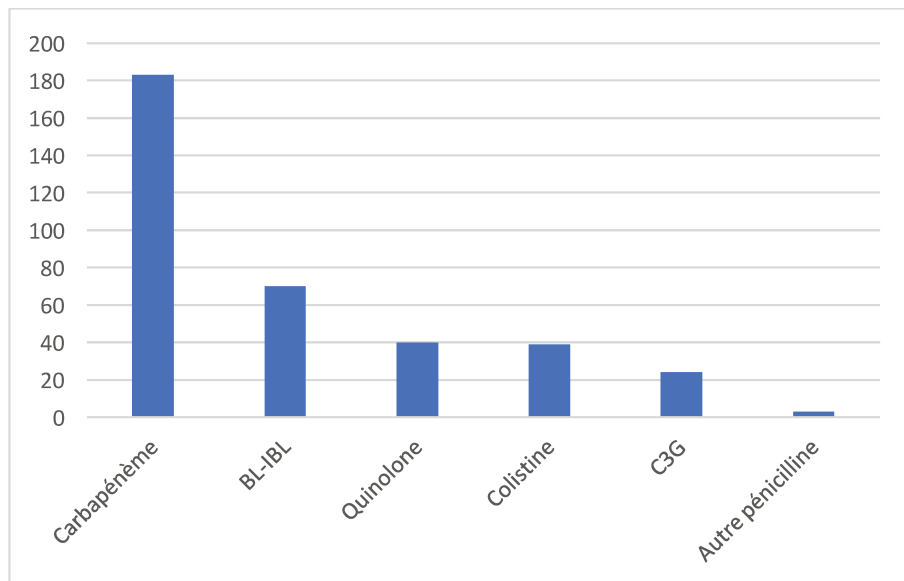
Tableau II : Proportion de souches de bactéries sensibles aux différents antibiotiques parmi les souches testées

3. L'antibiothérapie probabiliste

a. *Description*

Les principales classes thérapeutiques utilisées comme antibiothérapie probabiliste apparaissent dans la figure 1.

Parmi nos patients, 183 (59%) ont reçu un carbapénème en traitement probabiliste et 129 (41%) une alternative aux carbapénèmes. Le carbapénème le plus souvent utilisé était l'imipenem (74,2%), suivi du meropenem (18,5%) puis de l'ertapenem (6,7%). Les patients du groupe alternative recevaient préférentiellement une association BL-IBL (54%), le plus souvent de la piperacilline-tazobactam. A noter que les nouvelles associations BL-IBL étaient utilisées dans un cas pour la ceftazidime-avibactam et dans un autre cas pour le ceftolozane-tazobactam.



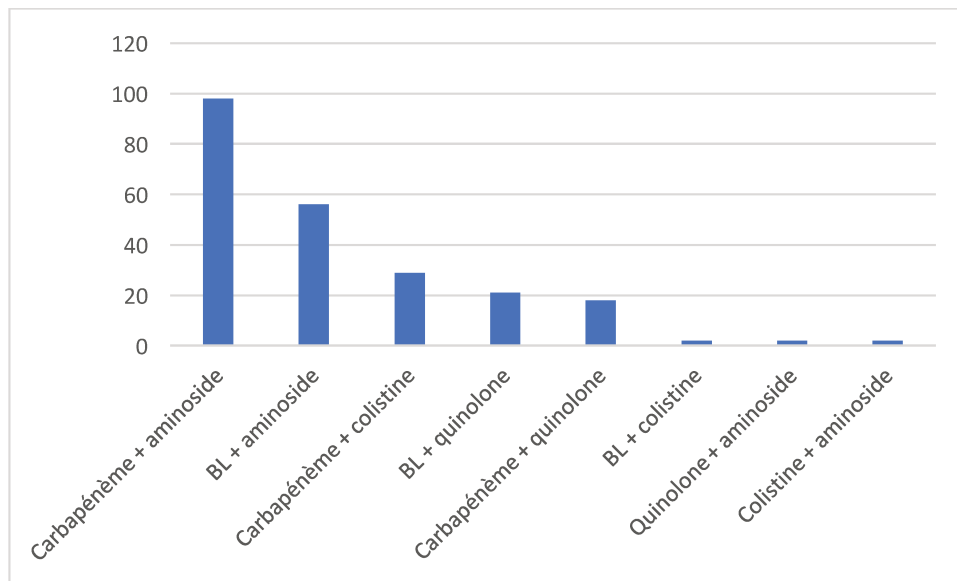
BL-IBL : association bêta lactamine + inhibiteur de bêta lactamase
 C3G : céphalosporine de 3^{ème} génération

Figure 1 : Description des antibiothérapies probabilistes

Les associations d'antibiothérapie probabiliste prescrites sont reprises dans la figure 2. Une bithérapie utilisant une molécule active contre les cocci gram + était utilisée chez 18% des patients du groupe carbapénème et chez 13% des patients du groupe alternative.

Une bithérapie anti-BGN était plus fréquemment prescrite chez les patients recevant un carbapénème que chez les patients recevant une alternative (81% versus 69%, $p = 0,022$). L'adjonction d'un aminoside était identique entre les deux groupes : 56% des patients du groupe carbapénème, 53% de ceux du groupe alternative, $p = 0,707$. En revanche, l'association aux quinolones était plus fréquente lors de l'analyse univariée dans le groupe non carbapénème probabiliste avec 20% contre 11%, $p = 0,044$.

Le taux d'adéquation global de l'antibiothérapie était de 100% dans le groupe carbapénème contre 64 % dans le groupe alternative ($p < 0.001$) aboutissant à un taux d'adéquation pour l'ensemble de la population de 85%.



BL : bêta-lactamine non carbapénème

Figure 2 : Associations d'antibiotiques anti-BGN prescrites en probabiliste

b. Facteurs associés à la prescription d'un carbapénème en probabiliste

- En analyse univariée

Certains éléments de contexte étaient associés avec un traitement probabiliste par carbapénème (Tableau III). Ainsi, le caractère nosocomial était retrouvé chez 95% des patients qui ont bénéficié d'un carbapénème en probabiliste, contre 88% des patients du groupe non carbapénème, $p = 0,04$. L'exposition antérieure à une pénicilline, carbapénème ou non, était également nettement associée avec une décision de traitement probabiliste par carbapénème (37% versus 10%, $p < 0,001$). Enfin, une colonisation à BLSE était retrouvée chez 72% des patients du groupe carbapénème, contre 43% de ceux du groupe non carbapénème, $p < 0,001$.

Des éléments cliniques étaient également associés avec le choix d'un traitement probabiliste par carbapénème, comme l'existence d'une défaillance respiratoire le jour de la bactériémie (72% des patients du groupe carbapénème contre 59% des patients du groupe non carbapénème, $p = 0,02$).

	Groupe carbapénème probabiliste N=183 N (%)	Groupe non carbapénème probabiliste N=129 N (%)	p
Bactériémie nosocomiale Survenue < 48h	174 (95%) 37 (20%)	109 (84%) 52 (40%)	0,037 < 0,001
Défaillance d'organe à J0 :			
- Choc septique	83 (45%)	73 (57%)	0,022
- Hémodynamique	91 (50%)	69 (53%)	0,292
- Respiratoire	131 (72%)	72 (56%)	0,022
- Rénale	54 (30%)	51 (40%)	0,042
- De la coagulation	26 (14%)	20 (16%)	0,742
- Hépatique	10 (5%)	8 (6%)	0,896
- Neurologique	16 (9%)	17 (13%)	0,224
Porte d'entrée :			
- Respiratoire	90 (49%)	41 (32%)	0,013
- Catheter	36 (20%)	20 (16%)	0,612
- Urinaire	18 (10%)	23 (18%)	0,031
- Intra abdominale	22 (12%)	22 (17%)	0,681
- Parties molles	2 (1%)	8 (6%)	0,016
- Osseuse	3 (2%)	2 (2%)	1,000
- Autres	14 (8%)	4 (3%)	-
Exposition aux antibiotiques < 3 mois :			
- Quinolones	67 (37%)	36 (28%)	0,188
- Céphalosporine	97 (53%)	60 (47%)	0,606
- Carbapénème	68 (37%)	13 (10%)	<0,001
- Autre pénicilline	147 (80%)	70 (54%)	<0,001
Colonisation BLSE	130 (71%)	53 (41%)	<0,001

Tableau III : Description du contexte clinique et microbiologique en fonction des
groupes de prescription

En revanche, une molécule non carbapénème était plus souvent associée à l'existence d'une dysfonction rénale (42% versus 30%, $p = 0,04$). Enfin, la présence d'un choc septique était associée à la prescription d'une molécule non carbapénème (45% versus 60%, $p = 0,02$). Par ailleurs, une origine respiratoire de la bactériémie était plus souvent retrouvée dans le

groupe carbapénème (50% versus 35% des patients traités par une autre molécule, $p = 0,013$). A l'inverse, seuls 10% des patients pour qui la source était urinaire étaient traités par un carbapénème, contre 20% par un autre antibiotique, $p = 0,031$.

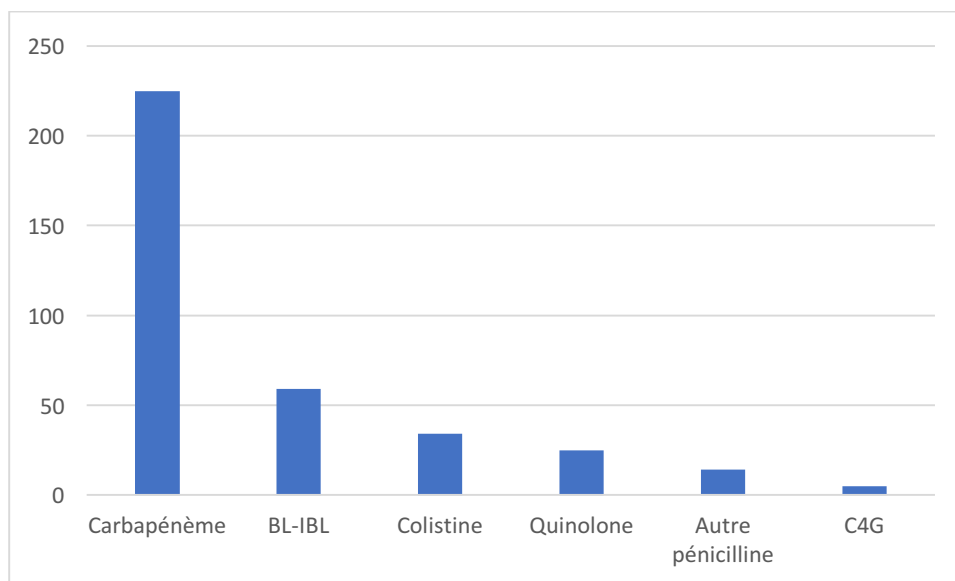
- En analyse multivariée

Les facteurs associés à la prescription d'un carbapénème en probabiliste étaient liés au terrain. La provenance hospitalière du patient à l'admission incitait à la prescription d'un carbapénème par rapport à une alternative, OR 1,75 [1,03-2,98], $p = 0,04$, tout comme l'acquisition de la bactériémie après les 48 premières heures de réanimation, OR 2,56 [1,4-4,67], $p = 0,002$. Un antécédent d'antibiothérapie dans les 3 mois quelle qu'elle soit ainsi qu'une colonisation connue à BLSE avaient des OR respectifs de 2,82 [1,45-5,48], $p = 0,002$ et OR 2,72 [1,62-4,55], $p < 0,001$.

4. L'antibiothérapie documentée

a. Description

Sur les 330 bactériémies recueillies, 26 dossiers n'ont pas été analysés pour la partie traitement documenté du fait de l'absence de donnée sur le traitement définitif. Parmi les 308 patients restants, 9 patients (3%) qui étaient sous une alternative en probabiliste et qui auraient nécessité une incrémentation sont décédés dans les 72 premières heures soit avant que l'antibiogramme ne soit disponible. La prescription de l'antibiothérapie documentée apparaît dans la figure 3.



BL-IBLI : bêta lactamine + inhibiteur de bêta lactamase
 C4G : Céphalosporine de 4^{ème} génération

Figure 3 : Antibiothérapies documentées

Deux-cent-vingt-quatre (75%) patients recevaient un carbapénème. La molécule la plus utilisée était l'imipenem dans 48% des cas, puis le meropenem dans 12% des cas et enfin l'ertapenem dans 6% des cas. Trente-neuf patients (13%) ont été traités par un carbapénème alors qu'une alternative était rendue sensible. Pour 72% de ces patients, on poursuivait un carbapénème déjà prescrit en probabiliste.

75 patients, soit 25% de la population, recevaient une alternative aux carbapénèmes en traitement documenté. La molécule la plus fréquemment utilisée comme alternative aux carbapénèmes était l'association piperacilline-tazobactam, prescrite chez 54 patients. Quatre patients ont reçu du ceftazidime-avibactam et 1 patient du ceftolozane-tazobactam. A noter que 39 patients (13%) n'ont pas été traités par carbapénème alors qu'aucune alternative n'était possible.

Une modification du régime antibiotique a été opérée pour 65 patients (22%). Parmi eux, 15 patients (23%) ont bénéficié de la désescalade d'un carbapénème vers une alternative (dont

deux étaient résistants aux alternatives) et 50 patients sont passés d'une alternative vers un carbapénème (77%). Parmi ces 50 patients, 13 présentaient une sensibilité à au moins une alternative et 37 n'étaient sensibles qu'aux carbapénèmes. La désescalade adaptée concernait 13 patients sur les 36 pouvant en bénéficier (36%).

b. Facteurs associés au choix du traitement documenté

Comme pour l'antibiothérapie probabiliste, les facteurs pris en compte dans le choix du traitement documenté étaient principalement liés au terrain. On prescrivait plus souvent un carbapénème en contexte nosocomial (95% des patients du groupe carbapénème contre 74% des patients du groupe alternative, $p = 0,02$). Plus précisément, l'origine hospitalière du patient (77% versus 48%, $p = 0,011$), une survenue de la bactériémie après les 48 premières heures de réanimation (72% versus 46%, $p = 0,03$), et même une durée d'hospitalisation longue (en moyenne de 10 jours [3,50;20] dans le groupe carbapénème contre 2 jours [0,00;16,0] dans le groupe alternative, $p = 0,03$) étaient associés à la prescription d'un carbapénème. L'exposition à une pénicilline dans les 3 mois incitait les prescripteurs à préférer un carbapénème (80% versus 48%, $p = 0,01$). Sur le plan clinique, un carbapénème était plus souvent prescrit lorsqu'il existait une défaillance respiratoire le jour de la bactériémie (77% versus 46%, $p = 0,01$). Enfin, la prescription d'un carbapénème en probabiliste motivait sa poursuite en documenté (67% versus 22%, $p < 0,001$).

c. Facteurs associés à la prescription d'un carbapénème alors qu'une alternative est possible

Le sous-groupe des patients chez qui une alternative était possible comprenait 89 patients. Les caractéristiques de ces patients apparaissent dans les tableau IV et V et sont comparées en analyse univariée en fonction du traitement définitif choisi.

	Sous-groupe carbapénème documenté N=50 n (%)	Sous-groupe alternative documentée N=39 n (%)	p
Sexe masculin :	34 (68.0%)	33 (84.6%)	0,120
Comorbidités à l'entrée :			
- Insuffisance cardiaque	7 (14%)	9 (23%)	0,408
- Diabète	16 (32%)	14 (36%)	0,873
- BPCO / Insuffisance respiratoire chronique	10 (20%)	8 (21%)	1,000
- Insuffisance hépatique chronique	2 (4%)	4 (10%)	0,398
- Ethylisme chronique	10 (20%)	8 (21%)	1,000
- Insuffisance rénale chronique	5 (10%)	7 (18%)	0,437
- Néoplasie non hématologique	2 (4%)	6 (15%)	0,131
- Hémopathie maligne	2 (4%)	4 (10%)	0,398
Allergie pénicilline	1 (2%)	2 (5%)	0,579
Immunodépression :			
- Corticothérapie	5 (10%)	5 (13%)	0,743
- Chimiothérapie < 3 mois	3 (6%)	1 (3%)	0,628
- Radiothérapie	0 (0%)	1 (3%)	0,438
- Asplénie	0 (0%)	0 (0%)	0,404
- Immunosuppresseur < 3 mois	3 (6%)	3 (8,0%)	1,000
- VIH	0 (0%)	1 (3%)	0,438
- Transplantation	1 (0%)	3 (8%)	0,080
- Neutropénie	2 (4%)	2 (5%)	1,000
Motif d'admission :			
- Médical	45 (90.0%)	32 (82.1%)	0,437
- Chirurgie urgente	5 (10.0%)	6 (16%)	0,525
- Chirurgie programmée	0 (0%)	1 (3%)	0,438

Tableau IV : Caractéristiques cliniques des patients du sous-groupe alternative possible

	Sous-groupe carbapénème documenté N=50 n (%)	Sous-groupe alternative documentée N=39 n (%)	p
Bactériémie en réanimation	38 (77%)	27 (46%)	0,006
Origine intra-hospitalière	38 (77%)	18 (48%)	0,011
Porte d'entrée			0,418
- Respi	26 (51%)	14 (35%)	
- Urinaire	11 (21%)	10 (24%)	
- Catheter	8 (15%)	7 (17%)	
- Intra abdominale	7 (13%)	6 (15%)	
- Autres	3 (5%)	6 (16%)	
Score de gravité :			
- Mc Cabe ≥ 2	41 (82%)	27 (68%)	0,301
- SOFA J1 :			0,239
< 3	16 (31%)	14 (35%)	
3-6	8 (15%)	12 (31%)	
6-10	14 (28%)	8 (20%)	
>10	13 (26%)	5 (14%)	
Durée de traitement			0,308
- < 7 jours	23 (45%)	23 (58%)	
- > 7 jours	28 (55%)	17 (42%)	

Tableau V : Caractéristiques de la bactériémie au moment du choix du traitement documenté dans le sous-groupe alternative possible

En analyse multivariée, les déterminants associés à la prescription de carbapénème alors qu'une alternative était rendue possible étaient liés au terrain comme l'admission du patient en réanimation depuis un autre service, l'acquisition de la bactériémie après au moins 48 heures de réanimation et la prescription d'un traitement probabiliste par carbapénème (Tableau VI).

Déterminants	OR [IC 95%]	p
Origine intra-hospitalière du patient	3.49 [1.2-10.12]	0,022
Acquisition de la bactériémie en réanimation	2.93 [1.02-8.4]	0,046
Carbapénème en probabiliste	6.26 [2.25-17.43]	<0,001

Tableau VI : Analyse multivariée des facteurs associés à la prescription d'un carbapénème alors qu'une alternative est rendue active.

5. L'évolution des patients

a. Selon le traitement probabiliste

Le taux d'adéquation de l'antibiothérapie probabiliste était plus élevé dans le groupe carbapénème que dans le groupe non carbapénème (100% versus 64,4%, $p < 0,001$). La proportion de bithérapie active était également plus importante dans le groupe carbapénème que dans l'autre groupe (57,8% versus 30,8%, $p < 0,001$). Malgré cela, le taux de survenue de complications était similaire entre les patients recevant des carbapénèmes en traitement probabiliste et ceux recevant une alternative.

La survenue de complications et l'évolution des patients après la bactériémie apparaissent dans le tableau VII. Le taux de mortalité à J30 de la population étudiée était de 41,4%, similaire dans les deux groupes (42% versus 40,8%, $p = 0,936$).

	Groupe carbapénème probabiliste N = 183 n (%)	Groupe alternative probabiliste N = 129 n (%)	p
Complications du sepsis :			
- Choc septique	86 (47%)	72 (56%)	0,069
- SDRA	35 (19%)	23 (18%)	1,000
- Insuffisance rénale aigüe	39 (21%)	30 (23%)	0,659
- CIVD	17 (9%)	8 (6%)	0,492
- Insuffisance hépatique aigüe	8 (4%)	3 (2%)	0,535
- Colonisation BMR	50 (27%)	33 (26%)	0,838
- Récidive de bactériémie	15 (8%)	11 (8,5%)	1,000
- Emergence de carbapénémase	3 (1,7%)	2 (1,6%)	1,000
- Infection fongique	3 (1,7%)	3 (2,3%)	0,690
- Colite à Clostridium	1 (0,5%)	3 (2,3%)	0,308
Evolution :			
- Amines > 48h	31 (17)	46 (36)	0,240
- Ventilation à J30	34 (19%)	12 (9%)	0,101
- Mortalité à J30	76 (42%)	49 (38%)	0,936
- Décès en réanimation	82 (45%)	51 (40%)	0,615

Tableau VII : Apparition de complications et évolution des patients après la bactériémie selon le traitement probabiliste

b. Selon le traitement documenté

L'évolution des patients selon qu'ils aient été traités de façon documentée par un carbapénème ou par une alternative aux carbapénème apparait dans le tableau VIII. Elle a été semblable, sauf en ce qui concerne le maintien de la ventilation invasive. En effet, 9,4% des patients du groupe alternative en documenté bénéficiaient de ventilation mécanique à J30 contre 19% des patients du groupe carbapénème, $p = 0,045$.

	Groupe carbapénème documenté N = 225 n (%)	Groupe alternative documentée N = 86 n (%)	p
Complications du sepsis			
- Choc septique	103 (46%)	50 (58%)	0,680
- SDRA	47 (21%)	12 (14%)	0,211
- Insuffisance rénale aigüe	46 (20%)	21 (24%)	0,555
- CIVD	17 (8%)	9 (12%)	3,000
- Insuffisance hépatique aigüe	7 (3%)	4 (5%)	0,505
- Colonisation BMR	70 (31%)	15 (17%)	0,830
- Récidive de bactériémie	21 (9%)	7 (8%)	0,907
- Emergence de carbapénémase	5 (2%)	1 (1%)	1,000
- Infection fongique	6 (3%)	0 (0%)	0,192
- Colite à Clostridium	3 (1%)	1 (1%)	1,000
Evolution :			
- Ventilation à J30	42 (19%)	8 (9%)	0,045
- Mortalité à J30	88 (39%)	32 (37%)	0,990
- Décès en réanimation	99 (44%)	32 (37%)	0,339

Tableau VIII : Apparition de complications et évolution des patients après la bactériémie
selon le traitement documenté

Le taux de mortalité à J30 ne différait pas entre les deux groupes (38,6% vs 39,5%, p=0,990). On notera également que le taux d'émergence de résistance aux carbapénèmes était identique entre les deux groupes, 1,16% versus 2,25%, p=1,000.

IV. DISCUSSION

1. Principaux résultats

Notre étude souligne l'importance du terrain des patients dans le choix du traitement des bactériémies à BLSE en réanimation, et notamment de leur exposition antibiotique antérieure, de leur colonisation éventuelle à BLSE et du contexte nosocomial.

- En probabiliste, le taux de prescription d'un carbapénème est de 59%. En analyse multivariée, les facteurs associés à cette prescription sont :

- L'origine intra-hospitalière du patient,
- L'hospitalisation en réanimation depuis plus de 48 heures,
- L'exposition à une antibiothérapie dans les 3 mois,
- Une colonisation à BLSE.

D'autres facteurs sont associés à la prescription d'une alternative aux carbapénèmes en analyse univariée :

- La survenue de la bactériémie dans les 48 premières heures,
- La présence d'une défaillance circulatoire le jour de la bactériémie,
- Une porte d'entrée urinaire ou parties molles de la bactériémie.

- En documenté, le taux de prescription d'un carbapénème est de 75%. Les facteurs associés à la prescription d'un carbapénème en documenté sont :

- Un contexte nosocomial,
- L'origine hospitalière du patient,
- L'hospitalisation en réanimation depuis plus de 48 heures,

- Une longue durée d'hospitalisation en réanimation,
- L'exposition à une pénicilline dans les 3 mois,
- L'existence d'une défaillance respiratoire le jour de la bactériémie,
- La prescription d'un carbapénème en probabiliste.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence en ce qui concerne le taux de mortalité (à J30 et en réanimation), entre les patients recevant un carbapénème ou une alternative, que ce soit en probabiliste ou en documenté. Avoisinant les 40%, il justifie que l'on s'intéresse à la prise en charge de ces infections par une analyse des pratiques professionnelles.

Par contre, le taux d'adéquation de l'antibiothérapie probabiliste, ainsi que la proportion de bithérapie active étaient nettement supérieurs chez les patients recevant un carbapénème.

2. Discussion de nos résultats

a. Facteurs associés à la prescription probabiliste de carbapénèmes

- Concordants avec la littérature actuelle

Dans notre étude, le caractère nosocomial, la colonisation antérieure à BLSE et l'exposition antibiotique dans les 3 mois précédents sont trois facteurs associés à la prescription d'un carbapénème en probabiliste. Augustine MR et al. ont mené une étude rétrospective cas-témoin qui a permis de déterminer un score prédictif du risque de survenue d'une bactériémie à BLSE. Trois critères permettaient d'identifier les patients à haut risque : un antécédent de procédure ambulatoire le mois précédent, une colonisation ou une infection à BLSE au cours des 12 derniers mois, et au moins une antibiothérapie par une bêta-lactamine ou une fluoroquinolone au cours des 3 derniers mois (21). Les patients inclus dans notre étude

présentaient pour la plupart au moins un facteur de risque d'infection à BLSE puisque 199 étaient colonisés à BLSE et 306 avaient bénéficié d'une antibiothérapie dans les 3 mois précédents. Il s'agissait, dans 73% des cas, d'une pénicilline, qu'elle soit de l'amoxicilline ou une association à plus large spectre comme de la piperacilline-tazobactam. Contrairement à Du et al., nous n'avons en revanche pas mis en évidence de lien avec la prescription antérieure de C3G (4).

Le caractère nosocomial semble être également une donnée importante en faveur de la prescription d'un carbapénème.

L'analyse de ces prescriptions de carbapénème atteste du fait que les réanimateurs reconnaissent bien les facteurs de risque d'infection à BLSE. Leurs prescriptions semblent s'appuyer sur le terrain du patient : portage BMR, caractère nosocomial. Bien que la majorité de nos patients fût à haut risque d'acquisition d'une infection à BLSE et présentait une infection graves, seuls 59% d'entre eux ont reçu un traitement probabiliste comprenant un carbapénème. Le caractère rétrospectif de notre travail et l'absence de l'analyse de la prescription en temps réel ne nous permet pas de commenter ce résultat de façon certaine.

- Non décrits dans la littérature actuelle

L'origine pulmonaire de la bactériémie ainsi que la présence d'une défaillance respiratoire sont apparues dans notre étude comme étant associées à la prescription de carbapénème en probabiliste. Une nouvelle fois, le caractère rétrospectif perturbe l'interprétation de ce résultat. Il semblerait que ces bactériémies à point de départ respiratoire puissent survenir tardivement au cours du séjour patient (délai moyen de 21 jours, supérieur aux 13 jours de la population globale). Les patients ont donc pu être exposés à une antibiothérapie préalable et les colonisations BMR ont pu être évaluées. Le prescripteur pouvait alors se retrouver face à

deux facteurs de risques majeurs d'infection à BLSE justifiant une prescription de carbapénème.

A noter que ce résultat diverge avec les recommandations de 2019 de la Haute Autorité de Santé qui réservent le traitement par carbapénème pour la pneumonie de réanimation avec signe de gravité en cas d'immunodépression associée, laissant même la possibilité de prescrire une alternative en cas de pneumonie avec colonisation à BLSE sans ces critères sous couvert d'une bithérapie avec un aminoside (22).

A l'inverse, une origine urinaire de la bactériémie était associée à la prescription d'une alternative après analyse univariée. Comme décrit par la suite, le caractère précoce de la bactériémie et le choc septique sont associées de façon surprenante à cette même prescription d'alternative. Il est probable que ces résultats soient croisés. En effet, dans notre recueil, l'*Escherichia coli* était la bactérie qui était le plus fréquemment d'origine urinaire. Or, c'est également le germe qui est le plus souvent sensible aux alternatives aux carbapénèmes, notamment à la piperacilline-tazobactam (77% de sensibilité contre 15,7% pour la *Klebsielle pneumoniae*). Cela a pu pousser les médecins à davantage prescrire une alternative lors des bactériémies d'origine suspectée urinaire. De plus, ce site est le plus souvent considéré par les praticiens comme un site de bonne diffusion de l'antibiothérapie permettant alors l'utilisation d'une alternative aux carbapénèmes.

Dans notre étude, le choc septique était lui, associé à la prescription d'une alternative aux carbapénèmes. Plusieurs raisons peuvent l'expliquer. Premièrement, comme mentionné plus haut, l'origine urinaire était associée à la prescription d'une molécule non carbapénème. Or, 72% des bactériémies d'origine urinaire étaient en choc septique à J0 (contre 50% de toutes les bactériémies confondues). Deuxièmement, parmi les 89 patients qui présentaient un choc septique le jour de la bactériémie, l'épisode survenait dans les 48 premières heures pour 72

d'entre eux (81%). Cet état de choc était le motif d'admission en réanimation, et même, d'entrée à l'hôpital le plus souvent. Ceci peut expliquer le fait que, dans ce contexte non nosocomial, un traitement par alternative ait été initié en probabiliste malgré la gravité clinique. De plus, le praticien ne bénéficiait alors que de peu de temps avec parfois peu d'information sur le terrain, par exemple le portage BMR, l'exposition antérieure à une antibiothérapie, pour choisir son antibiothérapie. Il pouvait alors sous-estimer le risque d'infection à BLSE.

Il semblerait donc que le terrain et les antécédents infectieux du patient influaient davantage la prescription ou non d'un carbapénème que la gravité. Cela s'est confirmé avec l'analyse multivariée où seuls ces critères étaient statistiquement associés avec la prescription d'un carbapénème.

b. Antibiothérapie documentée : Discussion des pratiques

Notre étude met en évidence une faible utilisation des alternatives aux carbapénèmes en documenté (25%). La principale raison expliquant cela est le profil de résistance des germes étudiés, qui rendait, dans 70% des cas l'utilisation d'une alternative aux carbapénèmes impossible.

Lorsqu'une alternative était rendue efficace, l'origine intra-hospitalière du patient, l'acquisition de la bactériémie en réanimation, ou la prescription d'un carbapénème en traitement probabiliste étaient quand même associées à l'utilisation d'un carbapénème en traitement définitif. Cela aboutissait à un taux de désescalade lorsqu'elle était possible de 36%

Différents éléments peuvent en partie expliquer l'utilisation faible des alternatives.

- D'une part, la crainte de la moindre efficacité in vivo de l'alternative par rapport au carbapénème notamment médiatisée par l'étude Merino, où la piperacilline-tazobactam

entraînait une mortalité plus importante que le carbapénème (11). D'autres études évaluant des alternatives aux carbapénèmes ne retrouvaient pas ces résultats. Ainsi, Sfeir et al. ont réalisé une large méta-analyse de près de 4000 patients, afin de comparer un traitement par BL-IBL aux carbapénèmes. Ils ne retrouvaient pas de différence statistiquement significative sur la mortalité à J30 (10). Cette méfiance ne semblait pas, dans notre étude, être contrebalancée par les avantages de la désescalade décrits dans la littérature. Lew et al. ont ainsi rapporté des mêmes taux de succès et de survie associés à une diminution des effets indésirables, d'infections à *Clostridium difficile* et de la prévalence des germes résistants comme l'*Acinetobacter* résistant à l'imipenem (23). Récemment, Sadyrbaeva et al. retrouvaient même un taux de mortalité plus faible dans le groupe qui avait bénéficié d'une désescalade (24). Dans notre travail, l'évolution et la survenue de complications ne différaient pas entre les patients traités par carbapénèmes ou non.

- D'autre part, certaines alternatives récentes aux carbapénèmes n'étaient testées par le laboratoire que sur demande des praticiens et non de façon systématique. Cela ne permettait pas aux prescripteurs d'envisager une décroissance grâce à leur utilisation.
- Enfin, la durée moyenne de traitement antibiotique était courte, de 9 jours. Cette courte durée a pu, dans certains cas, freiner la décroissance du traitement. La réception de l'antibiogramme survenant parfois après plusieurs jours, un changement d'antibiotique n'était peut-être pas jugé pertinent lorsqu'il ne restait plus que quelques jours de traitement. Pourtant, des travaux ont montré que l'apparition des résistances aux carbapénèmes était corrélée à la durée de traitement (25), argument en faveur de l'intérêt d'une désescalade même effectuée tardivement. Encore une fois, l'interprétation des attitudes des prescripteurs est difficile dans ce contexte rétrospectif.

- *c. Emergence de carbapénémases*

Notre étude n'a pas montré de sur-risque d'apparition d'émergence de carbapénémases dans le groupe traité par carbapénème en probabiliste comme en documenté par rapport au groupe alternative. Pourtant, les travaux de McLaughlin et al. et de Yang et al. mettaient clairement en évidence une augmentation des résistances aux carbapénèmes avec leur utilisation (9,25). Il est possible que nous ayons manqué ce sur-risque en raison d'une prévalence de survenue de l'évènement trop faible, ou d'un suivi trop court des patients, la sortie de réanimation mettant fin au recueil des données. Enfin, l'apparition de résistances est étudiée, en général, à beaucoup plus grande échelle.

- *d. Mortalité et carbapénèmes*

Dans notre étude, le taux de mortalité à J30 était de 40%. Ce chiffre est élevé, témoignant de la gravité des bactériémies à BLSE et donc de l'importance d'une prise en charge rapide et appropriée pour tenter d'améliorer le pronostic. Le taux de mortalité constaté dans notre cohorte était logiquement supérieur aux taux rapportés par les études s'intéressant indifféremment aux patients pris en charge en secteur conventionnel (et qui sont majoritaires dans la plupart des études publiées) et en réanimation (1,2). Les données dans la littérature concernant les bactériémies à BLSE en réanimation sont pauvres. Russo et al. ont colligé 367 sepsis sévères et chocs septiques causés par une bactériémie à BLSE. Ils rapportaient un taux de mortalité de 43,9%, similaire à nos résultats (16).

En 2012, Vardaka et al. ont réalisé une méta-analyse étudiant la mortalité en fonction de la prescription d'un carbapénème ou d'une alternative dans les bactériémies à BLSE. Leurs résultats étaient similaires aux nôtres puisqu'ils concluaient en l'absence de différence de

mortalité entre les patients recevant un carbapénème et ceux recevant une BL-IBL comme traitement probabiliste ou documenté (17). Plus récemment, en 2018, Sfeir et al., dans leur méta-analyse de près de 4000 patients, ne retrouvaient également pas de différence entre carbapénème et BL-IBL comme traitement empirique ou définitif sur la mortalité à J30 (10).

Au contraire, Harris et al. ont publié en 2018 l'étude Merino qui étudiait la piperacilline-tazobactam versus un carbapénème en traitement documenté. L'étude avait été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du taux de mortalité avec le traitement alternatif (11). Notre étude, bien que non randomisée, ne retrouve pas ces conclusions.

Ces résultats divergents illustrent la difficulté de mettre en évidence clairement l'effet d'une classe thérapeutique par rapport à une autre pour ce type de pathologie. Beaucoup de critères varient entre les études. D'un point de vue clinique et microbiologique, on observe une grande hétérogénéité des germes notamment dans leurs mécanismes de résistances. Les portes d'entrée de l'infection, ainsi que les caractéristiques des patients varient. Les antibiothérapies sont le plus souvent insuffisamment décrites tant sur le plan pharmacocinétique que pharmacodynamique.

e. Taux d'adéquation et bithérapie

Dans notre étude, le taux d'adéquation global de l'antibiothérapie probabiliste était de 76%. Il s'agit d'une belle performance puisque dans d'autres études évaluant la prise en charge des bactériémies à BLSE, il n'était que de 37% (18). Ce taux était supérieur dans le groupe carbapénème (100% versus 64,4%, $p < 0,001$). Nous n'avons en effet pas recueilli de bactériémie à germe porteur d'une carbapénémase.

Tumbarello et al., tout comme Taconelli et al. ont montré qu'une antibiothérapie initiale adaptée en cas de bactériémie à BLSE était associée à une baisse de mortalité (2,19). L'adéquation de l'antibiothérapie initiale est d'ailleurs l'un des éléments inclus dans le calcul du score INCREMENT-ESBL, prédictif de la mortalité à J30 en cas de bactériémie à BLSE (20). Toutefois, d'autres études ne retrouvent, comme nous, pas d'impact de l'adéquation de l'antibiothérapie probabiliste sur la mortalité à J30. C'est en effet ce que Frakking et al. avaient constaté dans leur recueil de bactériémies à BLSE aux Pays-Bas (18).

La présence d'une bithérapie active plus fréquente dans le groupe carbapénème ne semble pas non plus avoir influencé la mortalité.

3. Limites de notre étude

Tout d'abord, il s'agit d'un recueil rétrospectif, avec tous les biais que cela engendre. Certaines données étaient manquantes, et il est possible que nous ayons parfois mal interprété certaines informations notamment la source de l'infection. Le caractère subjectif de la prescription (estimation de la gravité, expérience du praticien) n'a pu être analysé à travers notre étude que ce soit en probabiliste ou en documenté.

De plus, d'autres critères potentiellement impliqués dans le choix et la gestion de l'antibiothérapie, comme l'évolution des marqueurs du syndrome inflammatoire biologique (CRP, PCT, taux de leucocytes), n'ont pas été évalués.

Enfin, nous n'avons pas étudié l'évolution des patients en fonction des CMI. Pourtant, certaines études ont mis en évidence un rôle important du seuil de CMI choisi dans le succès ou l'échec de l'antibiothérapie. Ainsi, le travail de Retamar et al. étudiait l'impact sur la

mortalité à J30 de la CMI à la piperacilline-tazobactam dans 39 bactériémies à *Escherichia coli* BLSE. Il trouvait une augmentation de la mortalité chez les patients traités en empirique par piperacilline-tazobactam rendue sensible mais dont la CMI était supérieure à 2, dans les bactériémies de source non urinaire (0% de mortalité dans le groupe CMI < 2, versus 41.1% dans le groupe CMI > 2) (26).

V. CONCLUSION

Les facteurs associés à la prescription de carbapénèmes en probabiliste comme en documenté sont principalement liés au terrain de survenue de la bactériémie (contexte nosocomial, exposition antibiotique antérieure, colonisation connue à BLSE). Leur utilisation permet une meilleure adéquation de l'antibiothérapie à l'antibiogramme mais n'apporte pas de bénéfice sur la mortalité dans notre étude.

A la lumière de ce travail et au vu de l'importance accordée au terrain du patient dans le choix de l'antibiothérapie, il apparaît qu'une détection plus rapide des patients porteurs de BLSE, paramètre associé à la prescription de carbapénème, semble être un point important dans l'amélioration de nos pratiques, que ce soit par une amélioration des techniques de dépistage ou par la recherche systématique des antécédents infectieux du patient.

Notre travail n'avait pas pour vocation de discuter l'intérêt ou non de l'épargne des carbapénèmes. Cependant, pour les praticiens choisissant cette stratégie, l'utilisation de techniques de diagnostic rapide des résistances, ainsi qu'un test plus fréquent de la sensibilité des nouvelles molécules semblent être des pistes d'amélioration.

BIBLIOGRAPHIE

1. Denis B, Lafaurie M, Donay J-L, Fontaine J-P, Oksenhendler E, Raffoux E, et al. Prevalence, risk factors, and impact on clinical outcome of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteraemia: a five-year study. *Int J Infect Dis*. 2015 Oct;39:1–6.
2. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of Mortality in Patients with Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Importance of Inadequate Initial Antimicrobial Treatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2007 Jun 1;51(6):1987–94.
3. Namikawa H, Yamada K, Yamairi K, Shibata W, Fujimoto H, Takizawa E, et al. Mortality caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae bacteremia; a case control study: alert to Enterobacteriaceae strains with high minimum inhibitory concentrations of piperacillin/tazobactam. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2019 Jul;94(3):287–92.
4. Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Medicine*. 2002 Dec 1;28(12):1718–23.
5. Palacios-Baena ZR, Gutiérrez-Gutiérrez B, Calbo E, Almirante B, Viale P, Oliver A, et al. Empiric Therapy With Carbapenem-Sparing Regimens for Bloodstream Infections due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Results From the INCREMENT Cohort. *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 30;65(10):1615–23.
6. Ng TM, Khong WX, Harris PNA, De PP, Chow A, Tambyah PA, et al. Empiric Piperacillin-Tazobactam versus Carbapenems in the Treatment of Bacteraemia Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0153696.
7. Muhammed M, Flokas ME, Detsis M, Alevizakos M, Mylonakis E. Comparison Between Carbapenems and β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitors in the Treatment for Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(2):ofx099.
8. Stewardson AJ, Allignol A, Beyersmann J, Graves N, Schumacher M, Meyer R, et al. The health and economic burden of bloodstream infections caused by antimicrobial-susceptible and non-susceptible Enterobacteriaceae and *Staphylococcus aureus* in European hospitals, 2010 and 2011: a multicentre retrospective cohort study. *Euro Surveill [Internet]*. 2016 Aug 18
9. Yang P, Chen Y, Jiang S, Shen P, Lu X, Xiao Y. Association between antibiotic consumption and the rate of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria from China based on 153 tertiary hospitals data in 2014. *Antimicrob Resist Infect Control [Internet]*. 2018 Nov 19;7.
10. Sfeir MM, Askin G, Christos P. Beta-lactam/beta-lactamase inhibitors versus carbapenem for bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2018 Nov;52(5):554–70.
11. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 11;320(10):984–94.

12. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019. <http://www.eucast.org> .
13. McCABE WR, Jackson GG. Gram-Negative Bacteremia: I. Etiology and Ecology. *Arch Intern Med.* 1962 Dec 1;110(6):847–55.
14. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study | *JAMA* | JAMA Network [Internet].
15. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. :4.
16. Russo A, Falcone M, Gutiérrez-Gutiérrez B, Calbo E, Almirante B, Viale PL, et al. Predictors of outcome in patients with severe sepsis or septic shock due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Nov;52(5):577–85.
17. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Dec;67(12):2793–803.
18. Frakking FNJ, Rottier WC, Dorigo-Zetsma JW, van Hattem JM, van Hees BC, Kluytmans JAJW, et al. Appropriateness of empirical treatment and outcome in bacteremia caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Jul;57(7):3092–9.
19. Tacconelli E, Cataldo MA, Mutters NT, Carrara E, Bartoloni A, Raglio A, et al. Role of place of acquisition and inappropriate empirical antibiotic therapy on the outcome of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae infections. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2019 Jul;54(1):49–54.
20. Palacios-Baena ZR, Gutiérrez-Gutiérrez B, De Cueto M, Viale P, Venditti M, Hernández-Torres A, et al. Development and validation of the INCREMENT-ESBL predictive score for mortality in patients with bloodstream infections due to extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Mar;72(3):906–13.
21. Augustine MR, Testerman TL, Justo JA, Bookstaver PB, Kohn J, Albrecht H, et al. Clinical Risk Score for Prediction of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Bloodstream Isolates. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38(3):266–72.
22. Antibiothérapies des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives ; Haute Autorité de santé. Internet : www.has-sante.f.
23. Lew KY, Ng TM, Tan M, Tan SH, Lew EL, Ling LM, et al. Safety and clinical outcomes of carbapenem de-escalation as part of an antimicrobial stewardship programme in an ESBL-endemic setting. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Apr;70(4):1219–25.
24. Sadyrbaeva-Dolgova S, Aznarte-Padial P, Pasquau-Liaño J, Expósito-Ruiz M, Calleja Hernández MÁ, Hidalgo-Tenorio C. Clinical outcomes of carbapenem de-escalation regardless of microbiological results: A propensity score analysis. *International Journal of Infectious Diseases.* 2019 Aug;85:80–7.
25. McLaughlin M, Advincula MR, Malczynski M, Qi C, Bolon M, Scheetz MH. Correlations of Antibiotic Use and Carbapenem Resistance in Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Oct;57(10):5131–3.
26. Retamar P, López-Cerero L, Muniain MA, Pascual Á, Rodríguez-Baño J, ESBL-REIPI/GEIH Group. Impact of the MIC of piperacillin-tazobactam on the outcome of patients with bacteremia due to extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Jul;57(7):3402–4.

ANNEXES

Annexe 1 : Score de McCabe

McCabe score	
1	Non-fatal
2	Ultimately fatal, disease estimated to become fatal within 5 years
3	Rapidly fatal, estimated to be fatal within 1 year

Annexe 2 : Score IGS II

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
Âge (an)												40						40-59				6069	7074	7579		> 80	
FC (b · min-1)				40												120-159			> 160								
PAS (mmHg)		> 70						7099				100120		> 200													
T (°C)												< 39			> 39												
P _a O ₂ /F _I O ₂ Si VA/CPAP				< 100	100-99		> 200																				
Diurèse L · j-1		< 0,5						0,5-0,99			1																
Urée mmol · L-1g · L-1												< 10	0,6				10-29,90,6-1,79				> 30	> 1,8					
Globules blancs / l 000		< 1,0										1,0-19,9			> 20												
Kaliémie mmol · l-1									< 3		3,0-4,9				> 5												
Natrémie mmol · L-1							< 125				125-144	145															
HCO ₃ mmol · L-1						< 15			15-19		20																
Bilirubine mmol · L-1mg · L-1												< 68,4	< 40			68,4-102				> 102	> 60						
Glasgow (points)	< 6	6 à 8				9 à 10					14-15																
Maladie chroniques																				Métastases	Hématologie					sida	
Type d'admission											Chirurgie programmée					Médical		Chirurgie urgente									
Total																											

Annexe 3 : Score SOFA

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b	
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: FIO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

Annexe 4 : Pitt Score

Criterion	Points
Fever (oral temperature)	
≤35°C or ≥40°C	2
35.1–36.0°C or 39.0–39.9°C	1
36.1–38.9°C	0
Hypotension	2
Acute hypotensive event with drop in systolic blood pressure > 30 mm Hg and diastolic blood pressure > 20 mm Hg	
or	
Requirement for intravenous vasopressor agents	
or	
Systolic blood pressure < 90 mm Hg	
Mechanical ventilation	2
Cardiac arrest	4
Mental status	
Alert	0
Disoriented	1
Stuporous	2
Comatose	4

* All criteria are graded within 48 hours before or on the day of first positive blood culture. The highest point score during that time is recorded.

AUTEUR : BENETAZZO Lucie

Date de soutenance : 7 Novembre 2019

Titre de la thèse : Bactériémies à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu en réanimation : Evaluation des pratiques professionnelles quant à la prescription de carbapénèmes.

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : RÉANIMATION

DES + spécialité : ANESTHESIE-REANIMATION

Mots-clés : Bactériémie, bêta-lactamase à spectre étendu, carbapénème, réanimation

Résumé : **Introduction** : La prévalence des entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) augmente. Elles sont responsables d'infections sévères. Leur traitement de référence sont les carbapénèmes. L'émergence des carbapénémases incite à rechercher des traitements alternatifs. Notre travail consistait en une évaluation des pratiques professionnelles concernant la prise en charge des bactériémies à BLSE en réanimation. **Méthodes** : Entre Janvier 2011 et Septembre 2017, les patients présentant une bactériémie à BLSE dans 6 services de réanimation ont été inclus dans une cohorte observationnelle, rétrospective. Nous avons étudié les attitudes des praticiens quant à la prescription d'un carbapénème ou d'une alternative, en probabiliste et en documenté. L'objectif principal était de déterminer les facteurs associés à la prescription ou non de carbapénème en probabiliste et en documenté. Les objectifs secondaires étaient d'analyser l'impact de cette prescription en termes de taux d'adéquation de l'antibiothérapie probabiliste et de mortalité. **Résultats** : 330 patients ont été inclus dans l'analyse, 59% ont reçu un carbapénème en traitement probabiliste. Les facteurs associés à cette prescription étaient, en multivariée, l'origine intra-hospitalière du patient, la survenue de la bactériémie après 48 heures de réanimation, la colonisation à BLSE et une exposition récente à un antibiotique. En documenté, 75% des patients ont reçu un carbapénème. Les facteurs associés étaient un contexte nosocomial, une origine intra-hospitalière du patient, la durée d'hospitalisation en réanimation, une exposition récente à une pénicilline, un traitement par carbapénème en probabiliste et la persistance d'une défaillance respiratoire à J1 de la bactériémie. Le taux de mortalité global à J30 était de 40%, similaire dans les groupes carbapénème ou alternative, en probabiliste et en documenté (42% versus 41% en probabiliste, $p = 0,936$ et 39,5% contre 38,6% en documenté, $p = 0,990$). Le taux d'adéquation de l'antibiothérapie probabiliste était supérieur dans le groupe carbapénème probabiliste (100% versus 64,4%, $p < 0,001$). **Conclusion** : En traitement probabiliste comme en documenté, le terrain du patient est l'élément majeur pris en compte dans le choix de l'utilisation de carbapénème ou d'alternative dans les bactériémies à BLSE en réanimation. L'évaluation des facteurs de risque individuels comme la colonisation à BLSE est fondamentale et devrait être précoce.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Gilles Lebuffe

Asseseurs :

- Monsieur le Professeur Eric Kipnis,
- Monsieur le Docteur Olivier Robineau,
- Madame le Docteur Marion Houard

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Pierre-Yves Delannoy