

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Antibiothérapie des bactériémies à entérobactéries productrices de
bêtalactamase à spectre étendu en réanimation : application des
recommandations de la HAS pour le traitement des infections
suspectées et documentées à entérobactérie résistante aux
céphalosporines de troisième génération**

Présentée et soutenue publiquement le 18 janvier 2024 à 14h00
Pôle Formation

par **Camille LE BERRE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Saad NSEIR

Asseseurs :

Monsieur le Docteur Pierre Yves DELANNOY

Madame le Docteur Marion HOUARD

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Agnès MEYBECK

Avertissement :

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

Sommaire

I. LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
II. RESUME	7
III. INTRODUCTION.....	8
IV. MATERIEL ET METHODE	10
1. OBJECTIFS DE L'ETUDE, DEFINITIONS ET CRITERES DE JUGEMENT.....	10
2. DESIGN DE L'ETUDE.....	12
3. POPULATION.....	12
4. AUTORISATIONS ET ETHIQUE.....	13
5. RECUEIL DE DONNEES	13
6. ANALYSES STATISTIQUES	15
V. RESULTATS.....	16
1. DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES A L'ADMISSION.....	16
2. DONNEES AU DIAGNOSTIC DE BACTERIEMIE A E. BLSE	17
3. DONNEES MICROBIOLOGIQUES	19
4. TRAITEMENT EMPIRIQUE APPROPRIE ET ADEQUATION AUX RECOMMANDATIONS	21
5. PRESCRIPTION EMPIRIQUE DE CARBAPENEMES	22
6. FACTEURS ASSOCIES A UNE PRESCRIPTION EMPIRIQUE DE CARBAPENEMES CONFORME AUX RECOMMANDATIONS	23
7. ANTIBIOTHERAPIE DEFINITIVE ET ADEQUATION AUX RECOMMANDATIONS	25
VI. DISCUSSION	27
VII. CONCLUSION.....	34
VIII. REFERENCES	35
IX. ANNEXES	40

I. Liste des abréviations

E-BLSE : Entérobactérie productrice de Bêtalactamase à Spectre Etendu

C3G : Céphalosporines de 3^{ème} Génération

PIP – TAZ : Pipéracilline- Tazobactam

CEFTA – AVI : Ceftazidime – Avibactam

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

HAS : Haute Autorité de Santé

BGN : Bacille Gram Négatif

PNA : Pyélonéphrite Aigue

IU : Infection Urinaire

PAVM : Pneumonie Acquisse sous Ventilation Mécanique

SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française

SRLF : Société de réanimation de la langue française

RBP : recommandations de bonnes pratiques

II. Résumé

Objectif : Devant l'augmentation de l'incidence des entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE), la HAS a récemment publié des recommandations pour la prise en charge des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G). L'objectif principal de notre étude était de déterminer la proportion d'antibiothérapie probabiliste adéquate chez les patients de soins intensifs présentant une bactériémie à EBLSE, celle-ci étant définie comme une prescription conforme aux recommandations HAS pour la prise en charge des infections suspectées et documentées à entérobactérie résistante aux C3G.

Méthode : Réalisation d'une étude de cohorte rétrospective multicentrique dans 3 services de réanimation du Nord de la France. Tous les patients présentant une bactériémie à entérobactéries productrice de BLSE dans les 24h avant l'admission ou au cours du séjour en réanimation, pendant la période d'octobre 2017 à juin 2022 ont été inclus.

Résultats : Sur les 185 patients inclus, 175 ont reçu une antibiothérapie probabiliste dans les 24h après le diagnostic de bactériémie à EBLSE. Cent patients ont bénéficié d'un traitement par un carbapénème, et 81% de ces prescriptions étaient conformes aux recommandations. Les prescriptions non conformes étaient majoritairement l'absence de prescription d'un carbapénème alors que recommandé, dans 25% des cas. Le seul facteur indépendamment associé à une prescription probabiliste de carbapénèmes conforme aux recommandations était un antécédent de colonisation à E-BLSE (OR : 107,921 [9,303-1251,910], p= 0,0002). L'antibiothérapie initiale était appropriée chez 83/98 (85%) patients recevant une antibiothérapie conforme aux recommandations, et chez 56/77 (73%) patients recevant une antibiothérapie non conforme.

Conclusion : Nos résultats montrent bien la volonté des prescripteurs à privilégier l'épargne des carbapénèmes. L'implémentation des recommandations pourrait améliorer la proportion d'antibiothérapie initiale appropriée pour les patients présentant une bactériémie à EBLSE.

III. Introduction

Les entérobactéries sont une cause d'infections communautaires et nosocomiales extrêmement courantes. Parmi les entérobactéries, les souches productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE) sont de plus en plus fréquentes. Les BLSE, décrites pour la première fois en 1985, hydrolysent les pénicillines, les céphalosporines et les monobactams, avec un mécanisme de résistance le plus souvent d'origine plasmidique, avec plus de 200 types rapportés (1). Les mutations les plus fréquemment et anciennement décrites sont celles des gènes des bêtalactamases naturelles TEM 1 et 2 et SHV. Elles sont souvent associées à d'autres mécanismes de résistance, rendant difficile la prise en charge des infections dont elles sont l'origine. Ces souches BLSE restent néanmoins sensibles *in vitro* le plus souvent aux céphamycines (céfoxitime), aux associations de bêtalactamines et inhibiteurs de bêtalactamase, et aux carbapénèmes.

Pourtant, le traitement des infections à EBLSE se doit d'être optimal puisqu'elles sont associées à une augmentation de la durée d'hospitalisation et de la morbi-mortalité avec une mortalité estimée selon des études récentes autour de 35% (2), et deviennent donc un enjeu majeur de santé publique. Leur impact pronostique est d'autant plus important chez les patients les plus graves, notamment ceux pris en charge en réanimation. L'adéquation de l'antibiothérapie, directement corrélée au pronostic du patient, est également moins bonne en cas d'infection à EBLSE (3). Le traitement de référence des infections sévères est, aujourd'hui encore, les carbapénèmes. L'utilisation de ces molécules est donc grandissante. Ceci pose un problème épidémiologique majeur puisqu'on assiste à l'acquisition par les entérobactéries d'un nouveau mode de résistance aux carbapénèmes, la production de carbapénémase (4). Cela justifie une nécessité d'épargne de ces molécules et de recherche constante d'alternatives aux carbapénèmes.

En 2018, l'étude multicentrique randomisée contrôlée MERINO, visant à comparer une antibiothérapie par pipéracilline-tazobactam (PIP-TAZ) à une antibiothérapie par méropénème lors de bactériémies documentées à BGN résistants aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) (*Escherichia coli* ou *Klebsiella pneumoniae*), n'avait pas réussi à montrer la non-infériorité du traitement par PIP-TAZ sur le critère de jugement principal : mortalité toute cause à 30 jours. L'étude ne retenait pas la possibilité d'utilisation de PIP-TAZ pour ce type d'infections. (5)

Dans ce contexte, la Haute Autorité de Santé (HAS), la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et la Société de réanimation de langue française (SRLF) ont élaboré en 2019 de façon conjointe, une recommandation de bonne pratique (RBP) pour le traitement des infections à bacilles gram négatif résistants aux C3G, notamment les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (6).

Aussi, les bactériémies représentent une complication majeure, à haut taux de mortalité chez les patients de soins intensifs, avec une prédominance des infections à entérobactéries, fréquemment porteuses de BLSE (7).

L'objectif de notre étude était d'évaluer la mise en application des recommandations, pour le traitement probabiliste et définitif, chez les patients de réanimation présentant une bactériémie à EBLSE.

IV. Matériel et méthode

1. Objectifs de l'étude, définitions et critères de jugement.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'adéquation aux recommandations de la HAS pour le traitement des infections à entérobactéries résistantes aux C3G de l'antibiothérapie prescrite au cours des bactériémies à EBLSE prises en charge en réanimation.

Le critère de jugement principal était la proportion d'antibiothérapie probabiliste par un carbapénème conforme aux recommandations de la HAS.

Une prescription probabiliste d'un carbapénème était définie comme conforme aux recommandations de la HAS en cas de :

- Pyélonéphrite aiguë (PNA) ou infection urinaire (IU) masculine communautaire avec signes de gravité ou geste de drainage :
 - En l'absence de choc septique si antécédent d'IU/colonisation urinaire à EBLSE résistante à PIP-TAZ < 3 mois
 - En cas de choc septique si antécédent d'IU/colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois, ou antibiothérapie < 3 mois
- Pyélonéphrite aiguë (PNA) ou infection urinaire (IU) masculine associée aux soins avec signes de gravité :
 - En cas d'antécédent d'IU/colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois
 - En cas d'autre facteur de risque d'EBLSE (antibiothérapie < 3 mois)
- Infection intra-abdominale associée aux soins :
 - Si traitement récent (moins de 1 mois) par la PIP-TAZ ou par une céphalosporine active sur *P. aeruginosa*
 - Si colonisation ou infection à EBLSE ou à *P. aeruginosa* R à la PIP-TAZ dans les 3 derniers mois.

- Pneumonie nosocomiale en réanimation associée ou non à la ventilation mécanique :
 - o En cas de colonisation à EBLSE :
 - si signes de gravité
 - si immunodépression
- Aplasie fébrile
 - o En cas de choc septique et antécédent de colonisation/infection à EBLSE dans les 3 mois

Compte tenu du caractère rétrospectif de notre étude, un antécédent de voyage en zone d'endémie datant de moins de 3 mois n'a pas été retenu comme facteur de risque de EBLSE, cette donnée n'étant pas renseignée de manière exhaustive dans les dossiers médicaux.

Les objectifs secondaires de notre étude étaient de :

- Déterminer la proportion d'antibiothérapies initiales appropriées en fonction de l'adéquation ou non aux recommandations de la HAS.

Une antibiothérapie initiale appropriée était définie par la prescription d'au moins une molécule active sur EBLSE isolée dans l'hémoculture.

Une antibiothérapie initiale adéquate aux recommandations de la HAS était définie par un choix des molécules prescrites conforme aux recommandations :

 - o Choix d'une bêta-lactamine (C3G, PIP-TAZ, carbapénème) conforme aux recommandations
 - o Association d'amikacine conforme aux recommandations
- Déterminer la proportion de prescriptions d'un carbapénème après documentation de la bactériémie à EBLSE alors qu'une alternative était possible suivant les recommandations de la HAS.

Les alternatives possibles selon la HAS sont si l'évolution est favorable :

- En cas de PNA ou IU masculine par une souche sensible par ordre de préférence : cotrimoxazole, une fluoroquinolone, céfoxitine (pour *E. Coli*) ou témocilline, amoxicilline-acide clavulanique ou PIP-TAZ, un aminoside
- En cas d'infection intra-abdominale dont la source de l'infection est contrôlée, PIP-TAZ si la souche à une CMI ≤ 4
- En cas de pneumonie, PIP-TAZ si la souche à une CMI ≤ 4 , sinon fluoroquinolones si souche sensible à toutes les quinolones. L'utilisation de témocilline ou cotrimoxazole est possible.

2. *Design de l'étude*

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique d'évaluation de pratique de soins qui a été menée d'octobre 2017 à juin 2022 dans les services de réanimation polyvalente des centres hospitaliers de Roubaix et de Tourcoing et dans le service de réanimation médicale du CHRU de Lille.

3. *Population*

Nous avons inclus l'ensemble des patients ayant présenté une bactériémie à EBLSE dans les 24 heures précédant leur admission ou en cours d'hospitalisation dans les services de réanimation des hôpitaux de Tourcoing, Roubaix et Lille du 1er octobre 2017 au 1er juin 2022. Les cas étaient identifiés à partir des bases de données des laboratoires de microbiologie.

Les patients décédés à l'arrivée en réanimation et ceux pour lesquels l'information portant sur l'antibiothérapie n'était pas disponible (date de début, de fin, type et durée) ont été exclus de l'analyse. En cas d'épisodes multiples de bactériémie, seul le premier épisode était pris en considération et les épisodes suivants étaient considérés comme des récives. Le diagnostic d'EBLSE et les tests de sensibilité étaient réalisés suivant les recommandations du comité européen de l'antibiogramme (8).

4. Autorisations et éthique

Le projet a été déclaré conforme à la méthodologie de référence des dispositions CNIL de la MR-004. Il a reçu un avis favorable du comité d'éthique interne du Centre Hospitalier de Tourcoing et a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

5. Recueil de données

Les données suivantes ont été recueillies à l'admission en réanimation : les caractéristiques démographiques, le motif d'admission en réanimation, les comorbidités, la présence d'une immunodépression et la gravité à l'admission.

Les facteurs d'immunodépression retenus étaient :

- corticothérapie supérieure à 10 mg/jour pendant au moins 15 jours
- chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur dans les 3 mois précédents
- asplénie
- infection par le VIH
- transplantation d'organe solide
- neutropénie $<500/\text{mm}^3$

Les comorbidités étaient classées selon le score de McCabe (9) (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) (10,11).

A J0 de la bactériémie, les données suivantes ont été colligées :

- Facteurs de risque d'infection à EBLSE :
 - o Caractère nosocomial de l'infection,
 - o Antibiothérapies reçues dans les 3 mois précédents,
 - o Existence d'une colonisation à EBLSE

- délai de survenue de la bactériémie par rapport à l'admission à l'hôpital et en réanimation,
- source de la bactériémie,
- gravité de l'infection (IGSII, SOFA, PITT score) (annexe 4),
- présence d'un état de choc ou d'une autre défaillance d'organe.

Les données biologiques usuelles étaient relevées.

Concernant les données microbiologiques, les bactéries identifiées dans les hémocultures et leur sensibilité aux antibiotiques étaient recueillies. Le caractère polymicrobien de l'infection était également noté.

La nature des antibiotiques, leurs posologies, leurs modes d'administration ainsi que la durée d'utilisation étaient colligées. L'antibiothérapie probabiliste était définie par l'antibiothérapie prescrite avant l'obtention des résultats de la culture. Le délai (supérieur ou inférieur à 24 heures) d'instauration de l'antibiothérapie était précisé.

L'antibiothérapie définitive 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, une désescalade était définie par le passage d'une bithérapie à une monothérapie, et/ou la prescription d'une molécule à spectre plus étroit. Une escalade antibiotique était définie par le passage d'une monothérapie à une bithérapie et/ou la prescription d'une molécule à spectre plus large.

Tous les patients étaient suivis jusqu'à la sortie de réanimation. On notait 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.

Les complications liées au sepsis étaient spécifiées : la survenue d'un choc septique, d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), 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 coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) définie par la triade plaquettes $< 50\,000/\text{mm}^3$, taux de prothrombine (TP) $< 30\%$, présence de complexes solubles, ou d'une insuffisance hépatique aiguë (International normalised ratio (INR) > 4 alors que normal initialement).

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

6. *Analyses statistiques*

Les variables continues étaient exprimées par la moyenne \pm déviation standard ou la médiane (écart type) dépendant de la normalité de leur distribution. Elles étaient comparées en utilisant le test de Student ou le test de Mann-Whitney dépendant de la normalité de leur distribution. Les variables quantitatives 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 $p \leq 0,05$.

Pour déterminer les variables indépendamment associées à une prescription probabiliste de carbapénèmes conforme aux recommandations de la HAS, nous avons utilisé une analyse de régression logistique, où le modèle multivarié incluait toutes les covariables présentant un $p < 0,20$ dans le modèle non ajusté.

V. Résultats

1. Données démographiques et cliniques à l'admission

Au total, 186 patients ont été pris en charge pour une bactériémie à EBLSE pendant la période d'inclusion dans les 3 centres participants. Le dossier médical n'était pas disponible pour 1 patient. Le tableau 1 détaille les caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans l'étude.

On notait une nette majorité d'hommes, représentant 68% de la population recueillie. L'âge médian était de 60 ans. Le score de comorbidité de MacCabe était strictement supérieur à 1 dans 28% des cas. Les principales comorbidités étaient le diabète, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance respiratoire, l'insuffisance rénale et l'éthylisme chronique. Une immunodépression était retrouvée chez 24% des patients.

Le type d'admission en réanimation était majoritairement médical, pour 88% des cas. Les admissions chirurgicales urgentes représentaient 12% des cas.

Tableau 1. Caractéristiques à l'admission en réanimation

Démographie		n(%)
	Sexe (homme)	126 (68 %)
	Age (en année) médian (IQR)	60 (19)
Comorbidités		
	Score MacCabe >1	53 (28%)
	Diabète	64 (34,6%)
	Insuffisance cardiaque	25 (13,5%)
	Insuffisance respiratoire	34 (18,4%)
	Insuffisance rénale	21 (11,4%)
	Ethylisme chronique	26 (14%)
Immunodéficience		
	Immunodépression	40 (24%)
	Cancer solide	22 (11,9%)
	Hémopathie	18 (9,5%)
	Transplantation d'organe solide	9 (4,9%)
	Corticothérapie récente	23 (12%)
Admission		
	Médicale	162 (88%)
	Chirurgie non programmée	23 (12,4%)
Facteurs de risque de BLSE		
	Antibiothérapie dans les 3 derniers mois	153 (82,7%)
	Colonisation à EBLSE	147 (79,5%)
	Infection nosocomiale	166 (89,7%)

2. Données au diagnostic de bactériémie à *E. BLSE*

Au diagnostic de la bactériémie à E-BLSE, 98% des patients présentaient au moins 1 facteur de risque de BLSE connu, défini par l'administration d'une antibiothérapie dans les 3 derniers mois (82,7%), la colonisation connue à E-BLSE (79,5%) et le caractère nosocomial de l'infection (89,7%). Parmi nos patients, 117 (63,2%) présentaient les 3 facteurs de risque au diagnostic.

La source de l'infection était majoritairement respiratoire, chez plus de 55% des patients. Une source urinaire ou abdominale était retrouvée respectivement chez 14% et 13% des patients. L'origine de la bactériémie était une infection de cathéter dans 13% des cas. Les infections d'origine autres (parties molles, os, etc) représentaient seulement 4%. (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques au diagnostic de bactériémie à EBLSE (J0).

Données d'hospitalisation (jours médians, IQR)		
	Durée d'hospitalisation avant la bactériémie à EBLSE	21 (24)
	Durée d'hospitalisation en soins intensifs avant la bactériémie à EBLSE	15 (22)
Source de la bactériémie (n, %)		
	Pneumonie	103 (55,6%)
	Urinaire	26 (14,1%)
	Cathéters	24 (13%)
	Abdominale	24 (13%)
	Autres (os, parties molles, ...)	6 (3,2%)
Sévérité clinique au diagnostic (valeur, IQR)		
	SOFA score médian	6 (5)
	Pitt score	4 (4)
	Choc septique (n, %)	97 (52,7%)
	Ventilation mécanique (n, %)	134 (72,4%)
Issue		
	Durée de séjour en réanimation, jours médians (IQR)	35 (47)
	Mortalité en réanimation (n, %)	71 (38,4%)

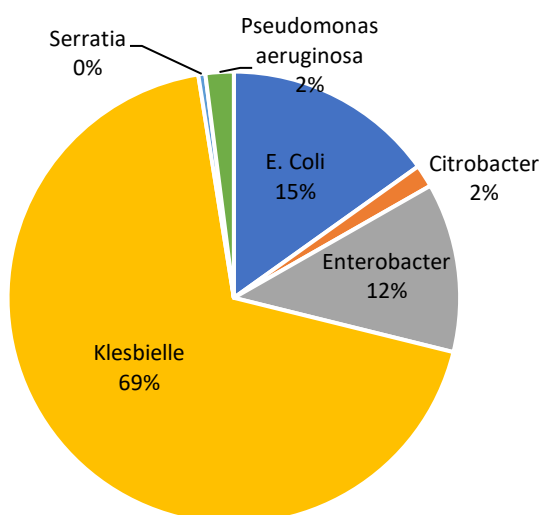
Les résultats sont exprimés par n (%) ou la médiane (écart type).

Concernant la sévérité de ces bactériémies à EBLSE, 52,7% des patients étaient en choc septique au diagnostic, et 72,4% étaient sous ventilation mécanique.

La mortalité toute cause en réanimation était de 38,4%.

3. Données microbiologiques

Figure 1 : Répartition des pathogènes



Parmi les pathogènes les plus représentés dans les bactériémies à EBLSE, on retrouvait *Klebsiella pneumoniae* (n=126, 68%), *Escherichia coli* (n=29, 16%) et *Enterobacter sp* (n=22,12%). La bactériémie était polymicrobienne dans 15 cas.

Tableau 3 : Résultats de la sensibilité aux antibiotiques in vitro des principaux pathogènes isolés

Antibiothérapie	Total	Klebsiella sp.	Escherichia coli	Enterobacter sp.	Autres
Amoxicilline-acive clavulanique	19/185 (10)	9/126 (7)	10/29 (34)	0/22 (0)	1/8 (13)
PIP-TAZ	54/185 (29)	24/126 (19)	24/29 (83)	4/22 (18)	2/8 (25)
PIP-TAZ CMI<8	25/185 (14)	7/126 (6)	17/29 (59)	0/22 (0)	1/8 (13)
témocilline	47/83 (57)	26/53 (49)	12/19 (63)	9/10 (90)	0/1 (0)
céfoxitine	83/159 (52)	69/115 (60)	14/17 (82)	0/20 (0)	0/7 (0)
céfepime	59/185 (32)	43/126 (34)	4/29 (14)	9/22 (41)	3/8 (38)
ertapénème	153/185 (83)	99/126 (76)	29/29 (100)	22/22 (100)	3/8 (38)
CEFTA-AVI	114/120 (95)	88/93 (95)	7/8 (88)	14/14 (100)	5/5 (100)
CEFTO-TAZO	64/109 (59)	47/83 (57)	6/6 (100)	7/15 (47)	4/5 (80)
lévofloxacine	54/185 (29)	32/126 (25)	11/29 (38)	8/22 (36)	3/8 (38)
amikacine	159/185 (86)	111/126 (88)	28/29 (97)	18/22 (82)	2/8 (25)
colistine	81/95 (85)	61/74 (82)	3/3 (100)	10/11(91)	7/7 (100)
cotrimoxazole	40/185 (22)	23/126 (18)	13/29 (45)	1/22 (5)	3/8 (38)
tigécycline	81/95 (85)	61/74 (82)	3/3 (100)	10/11 (91)	7/7 (100)

CMI : concentration minimale inhibitrice ; CEFTA-AVI : ceftazidime-avibactam ; CEFTO-TAZO : ceftolozane-tazobactam.

Concernant la sensibilité aux antibiotiques testés (tableau 3), la totalité des souches EBLSE était sensible au méropénème et à l'imipénème, contre seulement 83% de sensibilité à l'ertapénème. Seulement 29% des souches étaient sensibles à la PIP-TAZ. La CMI de PIP-TAZ était inférieure à 8 pour 14% des souches d'EBLSE.

On notait également 32% (59/185) de sensibilité au céfepime. La majeure partie des EBLSE était sensible à l'amikacine (86%), et lorsqu'elle était testée, à la colistine (85%).

Lorsque l'association CEFTA-AVI était testée, 95% des souches (114/120) y étaient sensibles.

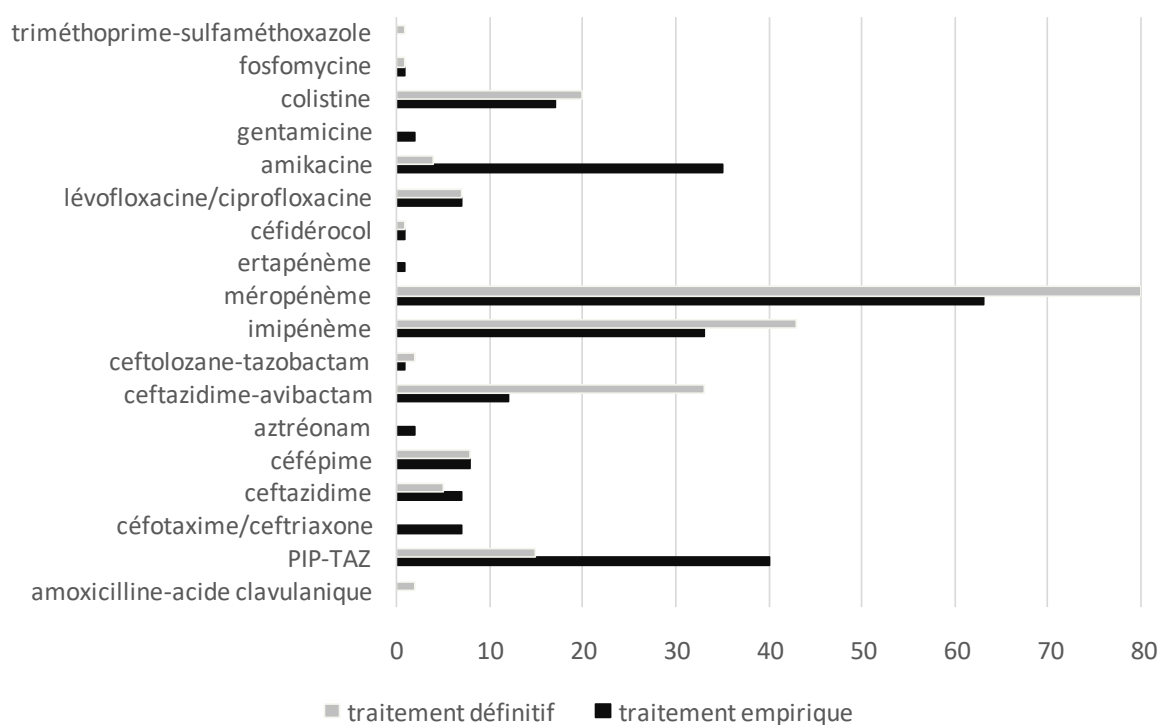
4. Traitement empirique approprié et adéquation aux recommandations

Au total, 175 patients, soit 95% de la population étudiée, ont reçu une antibiothérapie probabiliste dans les 24h suivant le diagnostic d'infection à EBLSE.

Le traitement probabiliste comprenait au moins un carbapénème dans 57% des cas (100/175). Les autres bêtalactamines prescrites en empirique étaient PIP-TAZ chez 40 patients (23%), CEFTA-AVI chez 12 patients (7%), céfépime chez 8 patients (5%) et ceftazidime chez 7 patients (4%).

Une bithérapie était prescrite de manière probabiliste chez 23% des patients de notre cohorte (42/185), avec utilisation d'aminosides chez 36 patients (21%), et de fluoroquinolones chez 6 patients (3%).

Figure 1 : Antibiothérapie probabiliste et définitive des bactériémies à EBLSE en soins intensifs



L'antibiothérapie initiale prescrite devant la suspicion d'infection à EBLSE était appropriée chez 139 patients (79%). Elle était en adéquation avec les recommandations pour 98 patients (56%). L'antibiothérapie probabiliste était appropriée chez 83/98 (85%) patients ayant reçu une antibiothérapie conforme aux recommandations, et chez 56/77 (73%) patients ayant reçu une antibiothérapie non conforme aux recommandations.

Le tableau 4 résume le caractère approprié de l'antibiothérapie probabiliste selon son adéquation aux recommandations de la HAS.

Tableau 4 : antibiothérapie appropriée et adéquation aux recommandations pour le traitement des infections à EBLSE.

		Antibiothérapie appropriée		
		-	+	
Adéquation avec les recommandations	-	21	56	77
	+	15	83	98
		36	139	175

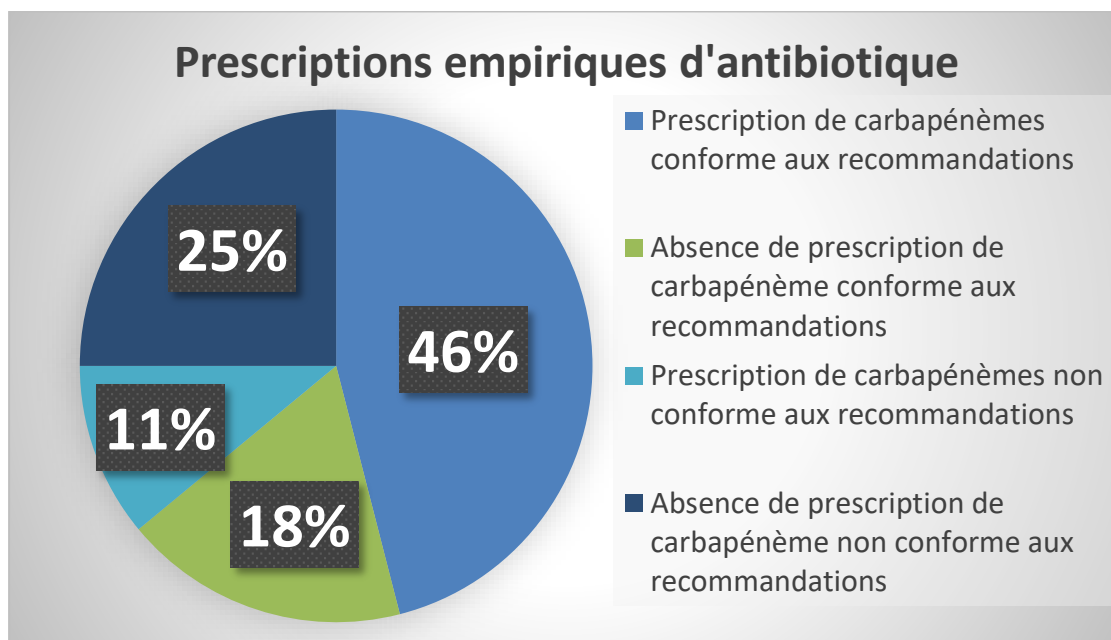
Aussi, le choix empirique d'une monothérapie ou d'une bithérapie avec ajout d'un aminoside était conforme aux recommandations pour 102 patients (58%).

5. Prescription empirique de carbapénèmes.

La conformité des prescriptions empiriques de carbapénèmes aux recommandations de la HAS est résumé dans la figure 3.

Sur les 100 patients ayant bénéficié d'une prescription probabiliste de carbapénèmes, cette prescription suivait les recommandations dans 81% des cas (81/100).

Figure 2 : Proportion de prescription empirique de carbapénème ou non - carbapénème, concordante avec les recommandations



Lorsque les recommandations de prescription d'une antibiothérapie avec ou sans carbapénème n'étaient pas suivies (36% des cas), c'est l'absence de prescription de carbapénème alors qu'elle était recommandée qui prédominait, représentant 25% des prescriptions totales.

6. Facteurs associés à une prescription empirique de carbapénèmes conforme aux recommandations

Les différents facteurs associés à une prescription empirique de carbapénèmes conforme aux recommandations sont résumés dans le tableau 5.

En analyse univariée, les facteurs associés de façon significative à la prescription probabiliste adéquate de carbapénèmes étaient l'insuffisance respiratoire chronique ($p=0,048$), un SOFA élevé au diagnostic ($p=0,008$), la présence d'un choc septique ($p=0,013$), une origine pulmonaire de la bactériémie ($p=0,035$), et une colonisation à EBLSE connue ($p < 0,001$).

En analyse multivariée, seule la colonisation connue à EBLSE était identifiée comme facteur indépendant d'adéquation de la prescription probabiliste de carbapénèmes aux recommandations de la HAS (p = 0,002).

Tableau 5. Analyse univariée et multivariées des facteurs associés à une prescription probabiliste de carbapénèmes en adéquation avec les recommandations.

Variables	Facteurs associés à une prescription probabiliste de carbapénèmes adéquate aux recommandations			
	Univarié		Multivarié	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Sexe (Masculin)	0,744 [0,256-2,162]	0,587		
Age	0,975 [0,938-1,012]	0,186	0,979 [0,918-1,043]	0,506
Diabète	1,647 [0,539-5,030]	0,381		
Insuffisance cardiaque chronique	1,776 [0,368-8,575]	0,475		
Insuffisance respiratoire chronique	0,328 [0,109-0,990]	0,048	0,551 [0,115-2,631]	0,455
Insuffisance rénale chronique	2,250 [0,267-18,929]	0,456		
Cancer	0,584 [0,139-2,450]	0,463		
Hémopathie	2,250 [0,267-18,929]	0,456		
Immunodépression	1,989 [0,528-7,496]	0,310		
Allergie pénicilline	0,935 [0,098-8,879]	0,953		
Antibiothérapie dans les 3 mois	1,083 [0,316-3,711]	0,899		
Colonisation à E BLSE	54,312 [10,192-289,417]	<0,0001	107,921 [9,303-1251,910]	0,0002
Durée d'hospitalisation	1,009 [0,987-1,031]	0,422		
SOFA au diagnostic	54,312 [10,192-289,417]	0,008	1,061 [0,787-1,431]	0,696
Choc septique	3,885 [1,334-11,313]	0,013	11,029 [0,936-129,888]	0,056
VM au diagnostic de bactériémie	0,874 [0,300-2,548]	0,805		
Porte d'entrée respiratoire	3,152 [1,087-9,134]	0,035	3,456 [0,768-15,558]	0,106

7. Antibiothérapie définitive et adéquation aux recommandations

Au total, 182 patients (98%) ont reçu une antibiothérapie définitive adaptée aux résultats de la culture et de l'antibiogramme. Celle-ci comprenait un carbapénème dans 123 cas (68%).

Les autres bêtalactamines prescrites étaient principalement une association d'une bêtalactamine avec un inhibiteur de bêtalactamase : ceftazidime-avibactam pour 22 patients (12%), PIP-TAZ pour 15 patients (8%).

LA PIP-TAZ était prescrite pour 8 patients présentant une pneumonie, 4 une infection liée au cathéter, 2 une infection du tractus urinaire, et 1 une infection intra-abdominale.

En cas de prescription d'une antibiothérapie définitive par PIP-TAZ, la CMI à la PIP-TAZ pour les EBLSE était ≤ 4 mg/L dans 8 cas ; à 8 mg/L dans 3 cas et à 16 mg/L dans 3 cas.

Chez les patients traités de façon définitive par PIP-TAZ, 8 des 15 prescriptions (53%) étaient conformes aux recommandations de la HAS.

Les autres bêtalactamines prescrites après documentation étaient céfépime chez 8 de nos patients (4%), ceftazidime pour 5 patients (3%)

Parmi nos patients, 20 ont reçu une bithérapie définitive avec de la colistine (11%), 5 avec un aminoside (3%) et 7 avec une fluoroquinolone (4%).

Un seul patient a bénéficié d'une antibiothérapie définitive par aminoside en monothérapie, et 2 patients par fluoroquinolone, dans un contexte de bactériémie à point de départ urinaire. Enfin, un patient a reçu une monothérapie de fluoroquinolone pour une bactériémie secondaire à une infection de cathéter.

Suivant les recommandations de la HAS pour le traitement définitif des infections à EBLSE, au moins une alternative aux carbapénèmes aurait pu être prescrite en cas d'évolution favorable dans 65 cas (36%), avec comme propositions d'alternatives possibles :

- fluoroquinolone pour 36 patients (20%)
- témocilline pour 35 patients (19%)
- PIP-TAZ pour 25 patients (14%)
- triméthorpime – sulfaméthoxazole pour 25 patients (14%)
- aminoside pour 20 patients (11%)
- céfoxitine pour 9 patients (5%)

Au total, dans notre cohorte, un traitement définitif ne contenant pas de carbapénème était prescrit chez 54 patients (30%).

VI. Discussion

Dans notre étude rétrospective multicentrique, notre objectif principal était d'évaluer la prise en charge des patients de réanimation présentant une bactériémie à EBLSE et de déterminer l'adéquation de l'antibiothérapie aux recommandations de la HAS de 2019, lors de l'introduction de l'antibiothérapie probabiliste, puis une fois l'infection documentée.

Nous avons retrouvé que la décision ou non de prescription empirique d'un carbapénème était conforme aux les recommandations de la HAS dans près de deux tiers des cas pour le traitement des bactériémies EBLSE. Dans le tiers restant, la prescription antibiotique initiale n'était pas conforme aux recommandations majoritairement par non-prescription d'un carbapénème alors que celle-ci était recommandée. Cela témoigne de la sensibilisation et de la volonté des réanimateurs à épargner les carbapénèmes.

L'évaluation de l'antibiothérapie définitive a révélé la prescription d'une alternative aux carbapénèmes dans quasiment un tiers des cas. Les molécules utilisées étaient alors CEFTA-AVI, puis PIP-TAZ.

La plupart de nos patients (95%) a reçu une antibiothérapie probabiliste dans les 24h suivant le diagnostic de bactériémie à EBLSE. Les recommandations de la Surviving sepsis campaign préconisent la détection rapide et l'introduction la plus précoce possible d'un traitement antibiotique afin d'améliorer la survie des patients en sepsis (12).

Tous nos patients sauf 3 avaient au moins un facteur de risque de EBLSE. Seuls 10% des patients présentaient une infection à EBLSE d'origine communautaire, cependant ce type d'infection tend à augmenter ces dernières années (13,14). Parmi les autres facteurs de risque d'infection à EBLSE, la colonisation à EBLSE, l'antécédent d'infection à EBLSE ou l'administration d'une antibiothérapie dans les 3 derniers mois étaient retrouvés chez 80% de nos patients.

L'association entre ces facteurs de risque et l'infection à EBLSE a été prouvée dans de nombreuses études, néanmoins, aucun des facteurs précédemment cités ne s'avère être totalement discriminant pour identifier une bactériémie à entérobactérie résistante aux C3G. (15)

Dans notre cohorte, le seul facteur indépendant associé à la prescription de carbapénème en accord avec les recommandations était la colonisation à EBLSE. Chez les patients de réanimation, le dépistage de BMR anal est devenu systématique à l'entrée, guidant la réflexion du clinicien précédant l'introduction d'une antibiothérapie probabiliste en cas de suspicion d'infection à EBLSE (6). Les réanimateurs semblent donner plus de poids à une colonisation connue à EBLSE qu'aux autres facteurs de risque de EBLSE que sont ; une antibiothérapie récente ou le caractère nosocomial de l'infection, pour guider leur prescription probabiliste de carbapénème. Si l'on regarde des données épidémiologiques en réanimation, 71 % des patients admis en soins critiques sont exposés à une antibiothérapie (16). La prise en compte plus large des facteurs de risque, notamment la présence d'un seul facteur impliqueraient une sur-prescription importante de carbapénèmes. Plusieurs scores prédictifs d'une infection à EBLSE ont été élaborés puis validés. Malgré tout, même actualisés ces scores mènent à une sur-estimation du risque d'infection à EBLSE et donc à une sur-prescription de carbapénèmes. (17).

Il n'est pas retrouvé d'étude décrivant spécifiquement l'antibiothérapie préalable comme facteur de risque indépendant d'infection à EBLSE, notamment en soins critiques. En revanche, l'impact de la colonisation à EBLSE a été spécifiquement décrit chez les patients de réanimation (18,19). Dans l'étude de Houard M. et al, la colonisation à EBLSE ressortait comme facteur indépendant associé à une pneumonie acquise sous ventilation due à EBLSE.

En probabiliste, 57% de nos patients recevaient un traitement par carbapénèmes, alors que 71% auraient dû en recevoir en suivant les recommandations de la HAS.

L'unique présence d'un facteur de risque, ou le calcul de score prédictif ne peut pas guider seul la prescription empirique, notamment de carbapénèmes. C'est donc dans ce contexte que plusieurs sociétés savantes nationales et internationales ont publié des recommandations pour le traitement des infections à EBLSE (6, 20, 21). Les recommandations de la société américaine des maladies infectieuses (IDSA) n'évoquent néanmoins que très peu le traitement probabiliste des infections suspectées à EBLSE et se concentrent bien plus sur l'adaptation du traitement et ses alternatives, une fois la documentation microbiologique complète obtenue. (20).

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste doit s'intégrer dans un processus global, fondé sur la recherche de facteurs de risque, la sévérité de l'infection et son origine, et l'existence de comorbidités et de facteurs individuels tels qu'une insuffisance rénale, ou une allergie médicamenteuse.

Les recommandations de la HAS se sont positionnées sur un algorithme guidant la prescription probabiliste en cas de suspicion d'infection à EBLSE en fonction de la sévérité de l'infection et de son site (6).

Dans notre cohorte, les alternatives aux carbapénèmes le plus souvent prescrites en probabiliste étaient les associations d'une bêtalactamines et d'un inhibiteur de bêtalactamase,

dans presque un tiers des cas. On retrouvait PIP-TAZ dans 23% des cas et CEFTA-AVI pour 7% des cas.

Les recommandations françaises se positionnent contre l'utilisation en probabiliste des nouvelles associations comme CEFTA-AVI, et préconisent de les réserver pour les infections documentées aux bactéries productrices de carbapénémases. (6)

De plus, l'utilisation de CEFTA-AVI ne reste que très peu étudiée pour le traitement des infections à EBLSE sévères des patients de soins critiques. (22)

Bien que dans la littérature, l'utilisation de PIP-TAZ pour le traitement des infections à EBLSE est largement décrite (23,24) celle-ci est actuellement controversée, notamment dans les suites de l'étude MERINO (5).

Lorsqu'elle est proposée dans les recommandations françaises, pour les infections graves, la PIP-TAZ en probabiliste est très souvent associée à l'amikacine (6). Cette association a pour objectif l'élargissement du spectre antibiotique afin d'augmenter la proportion d'antibiothérapie probabiliste appropriée, mais aussi la synergie de l'activité bactéricide, bien qu'on ne retrouve pas forcément d'impact pronostique notamment en terme de mortalité. (25)

Suivant les recommandations françaises, l'adjonction d'amikacine en probabiliste est indiquée en cas de choc septique, ou en cas d'infections abdominales, ou urinaires et en cas de PAVM chez les patients aux antécédents de colonisation à EBLSE (6). Or, dans notre cohorte, on retrouvait uniquement 20% de patients bénéficiant d'une antibiothérapie probabiliste comprenant un aminoside, alors que 50% de nos patients présentaient un choc septique au moment du diagnostic. La toxicité rénale des aminosides peut expliquer la réticence des cliniciens à la prescription de ceux-ci. Cependant, l'atteinte rénale du patient de soins critiques est très souvent multifactorielle : injection de produit de contraste, hypovolémie, complication du sepsis, et peut difficilement être uniquement rattachée à l'utilisation souvent en dose unique d'un aminoside. (26)

Concernant l'antibiothérapie définitive des patients de notre cohorte, 68% des patients recevaient un carbapénème. Les alternatives aux carbapénèmes prescrites le plus fréquemment étaient des associations d'une bêtalactamines et d'un inhibiteur de bêtalactamase, telle que CEFTA-AVI (12%), ou PIP-TAZ (8%). Céfépime et ceftazidime étaient utilisés de manière exceptionnelle. Cependant, les recommandations de la HAS ne considèrent pas l'association CEFTA-AVI comme une alternative aux carbapénèmes, réservant son utilisation au traitement des infections par des bactéries productrices de carbapénémase. (6)

Devant l'émergence de ce type de bactéries ces dernières années, il paraît ainsi raisonnable de garder ce type d'antibiothérapie pour les situations où aucune autre alternative ne peut être utilisée (6, 22)

Après stabilisation du patient, il est recommandé de réaliser dès que possible une désescalade vers l'antibiothérapie au spectre le plus étroit. Nous avons observé que 30% de nos patients recevaient un traitement définitif ne comprenant pas de carbapénèmes. Cependant nous avons constaté également qu'un groupe de patients traité par un carbapénème en définitif aurait pu bénéficier d'une autre alternative thérapeutique. On notait néanmoins la volonté des prescripteurs à réduire le spectre dès que possible, en limitant ainsi l'exposition aux carbapénèmes.

Dans notre cohorte, un traitement définitif par PIP-TAZ était prescrit chez 15 patients et conforme aux recommandations chez 8 d'entre eux. Ceci peut s'expliquer par les résultats de l'étude MERINO publiée en 2018, qui n'avait pas pu conclure à la non-infériorité sur la mortalité à 30 jours d'un traitement par PIP-TAZ en comparaison d'un traitement par méropénème pour les infections documentées à EBLSE, et qui a conduit à restreindre son utilisation dans cette indication. (5)

Nous n'avons pas retrouvé d'utilisation de témocilline dans notre cohorte, bien qu'elle aurait pu être prescrite dans 19% des cas. La témocilline pourrait avoir une place dans les

traitements des infections sévères en cas d'évolution rapidement favorable, et est recommandée actuellement pour le traitement des infections urinaires et des pneumonies à entérobactéries résistantes aux C3G. (6). Hormis des données microbiologiques de sensibilité et d'une étude de pharmacocinétique, il n'est pas retrouvé d'études rapportant l'utilisation de témocilline chez les patients de soins critiques, rendant donc son utilisation difficile chez nos patients. Deux études randomisées contrôlées comparant un traitement par témocilline versus méropénème dans le traitement des entérobactéries résistantes aux C3G sont en cours et pourraient ainsi venir modifier nos prises en charge. (27,28)

Au total, 36 patients, soit 20% de notre cohorte auraient pu bénéficier d'un traitement définitif par fluoroquinolone, or on ne retrouvait que 3 patients ayant reçu ce traitement. Encore une fois, ceci est probablement dû au manque de données concernant ces traitements et leur efficacité, en particulier chez le patient de soins critiques. (29)

Concernant l'utilisation des céphamycines, une méta analyse comprenant 8 études observationnelles de patients traités pour une infection du tractus urinaire et/ou une bactériémie à EBLSE, ne retrouvait pas de différence de mortalité entre les patients traités par céphamycines ou carbapénèmes. Néanmoins, une limite importante de ces études non randomisées est la prescription de carbapénèmes plus fréquente chez les patients les plus graves, présentant des infections sévères et chez la plupart des patients avec une bactériémie. Ceci ne nous permet donc pas de conclure sur la possibilité d'utilisation des céphamycines chez les patients de soins critiques. (23)

Notre étude a des limites. Premièrement, le recueil de données est certes multicentrique, mais réalisé sur 3 services de réanimation du Nord de la France, avec probablement une écologie très différente, émanant d'une stratégie antibiotique différente par rapport à d'autres régions du monde, ce qui diminue sa validité externe. Néanmoins, les pathogènes EBLSE les plus fréquemment retrouvés dans notre étude étaient *K. pneumoniae*, *E. coli* et *Enterobacter sp.*

Ces résultats sont plutôt concordants avec les études épidémiologiques en France et à l'étranger.

(30)

Aussi, cette étude a été réalisée en partie au cours de la pandémie COVID-19, ce qui peut avoir influencé les résultats, avec la nette prédominance de pneumonies, particulièrement dans les secteurs de soins intensifs. (31). Certains nouveaux outils utilisés au cours de cette pandémie, notamment l'accès large aux PCR multiplex n'ont pas été évalués.

Pour finir, le caractère rétrospectif observationnel de notre étude n'a pas permis d'évaluer de façon totalement exhaustive les facteurs de risque de EBLSE, avec l'absence de données recueillies concernant les antécédents de voyage et/ou d'hospitalisation à l'étranger, ainsi que le recueil uniquement dans l'anamnèse d'une antibiothérapie préalable. Nous n'avons également pas pu recueillir tous les facteurs motivant le clinicien à la prescription, ou non, de carbapénèmes, notamment la connaissance d'une co-infection.

VII. Conclusion

Au total dans notre cohorte, la prescription probabiliste de carbapénème en secteur de soins intensifs s'avère moins fréquente que la prescription attendue en appliquant les recommandations de la HAS pour le traitement empirique des infections suspectées à entérobactéries résistantes aux C3G. Ceci reflète la sensibilisation des médecins réanimateurs et l'effort global d'épargne des carbapénèmes.

L'implémentation des recommandations françaises aurait tendance à augmenter la proportion d'antibiothérapie initiale appropriée.

Bien que son utilisation pour le traitement probabiliste et définitive des infections à EBLSE soit controversée, l'association pipéracilline-tazobactam reste un traitement fréquemment prescrit. En prescription documentée, ceftazidime-avibactam est la molécule préférée en alternative aux carbapénèmes. L'utilisation de cette molécule n'est néanmoins pas recommandée en cas d'infection à EBLSE, afin de préserver leur activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes.

Aussi, le manque de données chez les patients les plus graves, hospitalisés en soins critiques concernant l'utilisation de traitements autres que les bêtalactamines, pousse le clinicien à ne pas prescrire ces antibiotiques, même après la documentation.

D'autres études seraient nécessaires, certaines étant déjà en cours, pour évaluer l'intérêt de l'utilisation des associations de bêtalactamine avec inhibiteurs de bêtalactamase, ainsi que d'autres classes d'antibiotiques connues pour être actives, *in vitro* sur les BLSE, en épargne des carbapénèmes.

VIII. Références

1. Philippon, A. Les bêta-lactamases à spectre élargi ou étendu (BLSE). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 28, 287–296 (2013).
2. Schwaber, M. J. et al. Clinical and Economic Impact of Bacteremia with Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 50, 1257–1262 (2006).
3. Tumbarello, M. et al. Predictors of Mortality in Patients with Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae : Importance of Inadequate Initial Antimicrobial Treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 51, 1987–1994 (2007).
4. Jean, S.-S., Harnod, D. & Hsueh, P.-R. Global Threat of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 12, 823684 (2022).
5. Harris, P. N. A. 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* 320, 984 (2018).
6. HAS – Antibiothérapie des infections à enterobactéries et à Pseudomonas aeruginosa chez l’adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives. Mai 2019, mis à jour Mars 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2968915/fr/antibiotherapie-des-infections-a-enterobacteries-et-a-pseudomonas-aeruginosa-chez-l-adulte-place-des-carbapenemes-et-de-leurs-alternatives
7. Kallel, H. et al. Epidemiology and Prognosis of Intensive Care Unit–Acquired Bloodstream Infection. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 103, 508–514 (2020).
8. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST 2012). Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 2.0. Available online: <http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST-files/Breakpoint->

tables/Breakpoint-table-v-2.0-120222.pdf (accessed on 1 August 2023).

9. McCabe, W.R.; Jackson, C.G. Gram-negative bacteremia: Etiology and ecology. *Arch. Intern. Med.* 1962, 110, 847–855.
10. Le Gall, J.R.; Lemeshow, S.; Saulnier, F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993, 270, 2957–2963.
11. Vincent, J.L.; Moreno, R.; Takala, J.; Willatts, S.; De Mendonça, A.; Bruining, H.; Reinhart, C.K.; Suter, P.M.; Thijs, L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996, 22, 707–710.
12. Dellinger, R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign. *Critical Care Medicine* 51, 431–444 (2023)
13. Kern, W.V.; Rieg, S. Burden of bacterial bloodstream infection—a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020, 26, 151–157.
14. McDanel, J.; Schweizer, M.; Crabb, V.; Nelson, R.; Samore, M.; Khader, K.; Blevins, A.E.; Diekema, D.; Chiang, H.Y.; Nair, R.; Perencevich, E. Incidence of Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL)-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Infections in the United States: A Systematic Literature Review. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2017, 38, 1209–1215.
15. Rottier, W.C.; Bamberg, Y.R.; Dorigo-Zetsma, J.W.; van der Linden, P.D.; Ammerlaan, H.S.; Bonten, M.J. Predictive value of prior colonization and antibiotic use for third-generation cephalosporin-resistant enterobacteriaceae bacteremia in patients with sepsis. *Clin. Infect. Dis.* 2015, 60, 1622–1630.
16. Vincent, J.L.; Sakr, Y.; Singer, M.; Martin-Loeches, I.; Machado, F.R.; Marshall, J.C.; Finfer, S.; Pelosi, P.; Brazzi, L.; Aditjaningsih, D.; Timsit, J.F.; Du, B.; Wittebole, X.; Maca, J.; Kannan, S.; Gorordo-Delso, L.A.; De Waele, J.J.; Mehta, Y.; Bonten, M.J.M.; Khanna, A.K.; Kollef, M.; Human, M.; Angus, D.C.; EPIC III Investigators. Prevalence

- and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA*. 2020, 323, 1478-1487.).
17. Madrid-Morales, J.; Sharma, A.; Reveles, K.; Velez-Mejia, C.; Hopkins, T.; Yang, L.; Walter, E.; Cadenaa, J. Validation of Available Extended-Spectrum-Beta-Lactamase Clinical Scoring Models in Predicting Drug Resistance in Patients with Enteric Gram-Negative Bacteremia Treated at South Texas Veterans Health Care System. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021, 65, e02562-20
 18. Houard, M.; Rouze, A.; Ledoux, G.; Six, S.; Jaillette, E.; Poissy, J.; Preau, S.; Wallet, F.; Labreuche, J.; Nseir, S.; Voisin, B. Relationship between digestive tract colonization and subsequent ventilator-associated pneumonia related to ESBL-producing Enterobacteriaceae. *PLoS ONE*. 2018,13, e0201688
 19. Barbier, F.; Bailly, S.; Schwebel, C.; Papazian, L.; Azoulay, E.; Kallel, H.; Siami, S.; Argaud, L.; Marcotte, G.; Misset, B., Reignier, J.; Darmon, M.; Zahar, J.R.; Goldgran-Toledano, D.; de Montmollin, E.; Souweine, B.; Mourvillier, B.; Timsit, J.F.; OUTCOMEREA Study Group. Infection-related ventilator-associated complications in ICU patients colonised with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Intensive Care. Med.* 2018,44, 616-626.).
 20. Tamma, P.D. ; Aitken,S.L. ; Bonomo, R.A. ; Mathers, A.J. ; van Duin,D. ; Clancy, C.J. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin. Infect. Dis.* 2022, 75, 187-212.
 21. Paul, M. ; Carrara, E. ; Retamar, P. ; Tängden, T. ; Bitterman, R. ; Bonomo, R.A ; de Waele, J. ; Daikos, G.L. ; Akova, M. ; Harbarth, S. ; Pulcini, C. ; Garnacho-Montero, J. ; Seme, K. ; Tumbarello, M. ; Lindemann, P.C. ; Gandra, S. ; Yu, Y. ; Bassetti, M. ; Mouton, J.W. ; Tacconelli, E. ; Rodríguez-Bano, J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by

- multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin. Microbiol. Infect.* 2022, 28, 521-547.)
22. Isler, B. et al. Is Ceftazidime/Avibactam an Option for Serious Infections Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase- and AmpC-Producing Enterobacterales?: a Systematic Review and Meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 65, e01052-20 (2020).
 23. Karaiskos, I. & Giamarellou, H. Carbapenem-Sparing Strategies for ESBL Producers: When and How. *Antibiotics* 9, 61 (2020).
 24. Zhang, H. et al. Carbapenem-sparing beta-lactam/beta-lactamase inhibitors versus carbapenems for bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* 128, 194–204 (2023).
 25. Benetazzo, L. et al. Combination Therapy with Aminoglycoside in Bacteremias due to ESBL-Producing Enterobacteriaceae in ICU. *Antibiotics* 9, 777 (2020).
 26. Sales, G. T. M. & Foresto, R. D. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 66, s82–s90 (2020).
 27. Marin-Candon, A. ; Rosso-Fernandez, C.M. ; Bustos de Godoy, N. ; Lopez-Cerero, L. ; Gutierrez-Gutierrez, B. ; Lopez-Cortes, L.E. ; Barrera Pulido, L. ; Borreguero Borreguero, I. ; Leon, M.J. ; Merino, V. ; Camean-Fernandez, M. ; Retamar, P. ; Salamanca, E. ; Pascual, A. ; Rodriguez-Bano, J; ASTARTE Study Group. Temocillin versus meropenem for the targeted treatment of bacteraemia due to third-generation cephalosporin-resistant Enterobacterales (ASTARTE): protocol for a randomised, pragmatic trial. *BMJ. Open.* 2021, 11, e049481.
 28. Luyt, C.E. Piperacillin-tazobactam and Temocillin as Carbapenem-alternatives for the Treatment of Severe Infections Due to Extended-spectrum Beta-lactamase Producing Gram-negative Enterobacteriaceae in the Intensive Care Unit (PITAGORE). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05565222>. (Last access 4th sept 2023).
 29. Lo, C.L.; Lee, C.C.; Li, C.W.; Li, M.C.; Hsueh, P.R.; Lee, N.Y.; Ko, W.C. Fluoroquinolone

therapy for bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Microbiol. Immunol. Infect.* 2017, 2017, 355-361.

30. Bush, K.; Bradford, P.A. Epidemiology of β -lactamase-producing pathogens. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020, 33, e00047-19.
31. Grasselli, G. et al. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest* 160, 454–465 (2021).

IX. Annexes

Annexe 1 : score Mac Cabe

Pronostic dans les 3 mois précédent la réanimation	Points
Pas de maladie mortelle	0
Maladie mortelle à 5 ans ^a	1
Maladie mortelle à 1 an ^b	2

a. Insuffisance cardiaque NYHA stade III ; Insuffisance respiratoire nécessitant une oxygénothérapie longue durée ; Néoplasie sans métastase ; Hypertension pulmonaire.

b. Insuffisance cardiaque NYHA stade IV ; Insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique ; Néoplasie métastatique ; Décompensation hémorragique d'une cirrhose.

Annexe 2 : score IGS II

Variable		Points
Âge	≤ 39 ans	0
	≥ 40 ans et ≤ 59 ans	7
	≥ 60 ans et ≤ 69 ans	12
	≥ 70 ans et ≤ 74 ans	15
	≥ 75 ans et ≤ 79 ans	16
	≥ 80 ans	18
Fréquence cardiaque	< 40/min	11
	≥ 40/min et < 70/min	2
	≥ 70/min et < 120/min	0
	≥ 120/min et < 160/min	4
	≥ 160/min	7
Pression artérielle systolique	< 70 mmHg	13
	≥ 70 mmHg et < 100 mmHg	5
	≥ 100 mmHg et < 200 mmHg	0
	≥ 200 mmHg	2
Température centrale	< 39°C	0
	≥ 39°C	3
Rapport PaO ₂ /FiO ₂	Patient ni ventilé ni sous CPAP/VNI	0
	< 100 mmHg	11
	≥ 100 mmHg et < 200 mmHg	9
	≥ 200 mmHg	6
Diurèse	< 500 ml/24h	11
	≥ 500 ml/24h et < 1000 ml/24h	4
	≥ 1000 ml/24h	0
Urée	< 10 mmol/l	0
	≥ 10 mmol/l et < 30 mmol/l	6
	≥ 30 mmol/l	10
Leucocytes	< 1 000 / mm ³	12
	≥ 1 000 / mm ³ et < 20 000 / mm ³	0
	≥ 20 000 / mm ³	3
Kaliémie	< 3 mmol/l	3
	≥ 3 mmol/l et < 5 mmol/l	0
	> 5 mmol/l	3
Natrémie	< 125 mmol/l	5

	≥ 125 mmol/l et < 145 mmol/l	0
	≥ 145 mmol/l	1
Bicarbonate	< 15 mmol/l	6
	≥ 15 mmol/l et < 20 mmol/l	3
	≥ 20 mmol/l	0
Bilirubine totale	$< 68,4$ μ mol/l	0
	$\geq 68,4$ μ mol/l et $\leq 106,6$ μ mol/l	4
	$> 102,6$ μ mol/l	9
Score de Glasgow	≥ 3 et ≤ 5	26
	≥ 6 et ≤ 8	13
	≥ 9 et ≤ 10	7
	≥ 11 et ≤ 13	5
	≥ 14	0
Maladie chronique	Aucune	0
	Maladie VIH stade SIDA	17
	Hématopathie maligne	10
	Cancers métastasés	9
Type d'admission	Chirurgie programmée	0
	Raison médicale	6
	Chirurgie en urgence	8

Annexe 3 : score SOFA

Défaillance d'organe	Paramètre	0 point	1 points	2 points	3 points	4 points
Rénale	Créatinine	< 110 μ mol/l	≥ 110 μ mol/l et ≤ 170 μ mol/l	≥ 171 μ mol/l et ≤ 299 μ mol/l	≥ 300 μ mol/l et ≤ 440 μ mol/l ou diurèse < 500 ml/24h	> 440 μ mol/l ou diurèse < 200 ml/24h
Hépatique	Bilirubine	< 20 μ mol/l	≥ 20 μ mol/l et ≤ 32 μ mol/l	≥ 33 μ mol/l et ≤ 101 μ mol/l	≥ 102 μ mol/l et ≤ 204 μ mol/l	> 204 μ mol/l.
Coagulation	Plaquettes	$> 150.10^3/mm^3$	$> 100.10^3/mm^3$ et $\leq 150.10^3/mm^3$	$> 50.10^3/mm^3$ et $\leq 100.10^3/mm^3$	$> 20.10^3/mm^3$ et $\leq 50.10^3/mm^3$	$\leq 20.10^3/mm^3$
Neurologique	Score de Glasgow	15	≥ 13 et ≤ 14	≥ 10 et ≤ 12	≥ 6 et ≤ 9	≤ 5
Cardiovasculaire	PAM	Absence d'hypotension	< 70 mmHg	Utilisation de Dopamine ≤ 5 μ g/kg/min	Utilisation de Dopamine > 5 μ g/kg/min ou de Noradrénaline/Adrénaline $\leq 0,1$ μ g/kg/min	Utilisation de Dopamine > 15 μ g/kg/min ou de Noradrénaline/Adrénaline $> 0,1$ μ g/kg/min
Respiratoire	PaO ₂ /FiO ₂	> 400	300 à 400	200 à 300	100 à 200 avec ventilation artificielle	≤ 100 avec ventilation artificielle

Annexe 4 : score Pitt

Variable		Points
Fièvre	$\leq 35^{\circ}\text{C}$ ou $\geq 40^{\circ}\text{C}$	2
	$35.1^{\circ}\text{C} - 36^{\circ}\text{C}$ ou $39.0 - 39.9^{\circ}\text{C}$	1
	$36.1^{\circ}\text{C} - 38.9^{\circ}\text{C}$	0
Hypotension artérielle	Épisode hypotensif aiguë avec baisse de la TAS > 30 mmHg et TAD > 20 mmHg Ou Nécessité de drogues vasoactives Ou TAS < 90 mmHg	2
Ventilation mécanique		2
Arrêt cardio-circulatoire		4
État neurologique	Vigil	0
	Désorientation	1
	Stupeur	2
	Coma	4

AUTEUR : Nom : LE BERRE
Date de soutenance : 18 janvier 2024

Prénom : Camille

Titre de la thèse : Antibiothérapie des bactériémies à Entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre étendue en réanimation : application des recommandations de l'HAS pour le traitement des infections suspectées et documentées à entérobactérie résistante aux céphalosporines de troisième génération.

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Réanimation – Infectiologie
DES + FST/option : Médecine intensive - Réanimation

Mots-clés : Enterobactérie productrice de bêtalactamase à spectre étendu, épargne de carbapénème, recommandations, antibiothérapie, bactériémie, réanimation

Objectif : Devant l'augmentation de l'incidence des Enterobactéries productrices de BLSE (EBLSE), la HAS a récemment publié des recommandations pour la prise en charge des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G). L'objectif principal de notre étude était de déterminer la proportion d'antibiothérapie probabiliste adéquate chez les patients de soins intensifs présentant une bactériémie à EBLSE, celle-ci étant définie comme une prescription conforme aux recommandations HAS sur la prise en charge des infections suspectées et documentées à entérobactérie résistante aux C3G.

Méthode : Réalisation d'une étude de cohorte rétrospective multicentrique sur 3 services de réanimation du Nord de la France. Tous les patients présentant une bactériémie à entérobactérie productrice de BLSE dans les 24h avant l'admission ou au cours du séjour en réanimation, pendant la période d'octobre 2017 à juin 2022 ont été inclus.

Résultats : Sur les 185 patients inclus, 175 ont reçu une antibiothérapie probabiliste dans les 24h après le diagnostic de bactériémie à EBLSE. Cent patients ont bénéficié d'un traitement par carbapénème, et 81% de ces prescriptions étaient conformes aux recommandations. Les prescriptions non conformes étaient majoritairement l'absence de prescription d'un carbapénème alors que recommandé, dans 25% des cas. Le seul facteur indépendamment associé à une prescription probabiliste de carbapénèmes conforme aux recommandations était un antécédent de colonisation à EBLSE (OR : 107,921 [9,303-1251,910], p=0,0002). L'antibiothérapie initiale était appropriée pour 83/98 (85%) patients recevant une antibiothérapie conforme aux recommandations, et chez 56/77 (73%) des patients recevant une antibiothérapie non conforme.

Conclusion : Nos résultats montrent bien la volonté des prescripteurs à privilégier l'épargne des carbapénèmes. L'implémentation des recommandations pourrait améliorer la proportion d'antibiothérapie initiale appropriée pour les patients présentant une bactériémie à EBLSE.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Saad NSEIR

Assesseurs : Monsieur le Docteur Pierre Yves DELANNOY
Madame le Docteur Marion HOUARD

Directeur de thèse : Madame le Docteur Agnès MEYBECK