



HAL
open science

Traitement des infections à entérobactéries sécrétrices de BLSE : alternatives aux carbapénèmes

Elisabeth Baux-Pomarès

► **To cite this version:**

Elisabeth Baux-Pomarès. Traitement des infections à entérobactéries sécrétrices de BLSE : alternatives aux carbapénèmes. Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. hal-01731672

HAL Id: hal-01731672

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731672>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée
par

Elisabeth BAUX-POMARES

Le 4 septembre 2015 à Nancy

**TRAITEMENT DES INFECTIONS À ENTÉROBACTÉRIES
SÉCRÉTRICES DE BLSE :
ALTERNATIVES AUX CARBAPÉNÈMES**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Christian RABAUD
M. le Professeur Thierry MAY
M. le Professeur Alain LOZNIIEWSKI
Mme. le Docteur Sandrine HENARD
Mme. le Docteur Nejla AISSA

Président de thèse
Juge
Juge
Juge et directeur de thèse
Juge et directeur de thèse



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine

:

Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER

Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET

Christian JANOT - Michèle KESSLER – François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS

Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise

MONERET-VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
- Gilbert PERCEBOIS

Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU -
Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel
RENARD - Jacques ROLAND

René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC -
Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert
UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT
- Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeure Simone
GILGENKRANTZ Professeur Philippe HARTEMANN - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques
LECLÈRE

Professeur Alain LE FAOU – Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT - Professeur
Jacques POUREL Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT
- Professeur Michel VIDAILHET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Edoardo CAMENZIND

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

Docteure Nelly AGRINIER

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)

Docteur Aurore PERROT

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'Urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN (*stagiaire*)

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'Urgence ; Addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD (*stagiaire*)

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

55^{ème} Section : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeure Maria DELIVORIA- PAPADOPOULOS (1996) Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>	Professeur Brian BURCHELL (2007) <i>Université de Dundee (Royaume-Uni)</i> Professeur Yunfeng ZHOU (2009) <i>Université de Wuhan (CHINE)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)</i>	Professeur David ALPERS (2011) <i>Université de Washington (U.S.A)</i>
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	Professeur Daniel G. BICHET (2001) <i>Université de Montréal (Canada)</i>	Professeur Martin EXNER (2012) <i>Université de Bonn (ALLEMAGNE)</i>
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>	Professeur Marc LEVENSTON (2005) <i>Institute of Technology, Atlanta (USA)</i>	
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>		

REMERCIEMENTS

***A notre Maître et Président,
Monsieur le Professeur Christian Rabaud,
Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales***

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury.

*Nous admirons vos connaissances, votre expérience et nous vous remercions de votre
enseignement.*

*Nous sommes très fière de pouvoir faire partie de vos élèves et de travailler prochainement à
vos côtés.*

Soyez assuré de notre grand respect et de notre profonde admiration.

***A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur Thierry May,
Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales***

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.
Nous espérons en être digne.*

Vos connaissances sont pour nous un exemple.

*Nous vous remercions pour votre enseignement et votre confiance lors de ces semestres
passés à vos côtés.*

Soyez assuré de notre grand respect et de notre profonde admiration.

***A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur Alain Lozniewski,
Professeur de Bactériologie-Virologie***

Nous vous sommes reconnaissante de nous faire l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de notre travail.

Nous vous remercions pour votre enseignement.

Nous tenons à vous témoigner notre profond respect et de notre grande admiration.

***A notre Maître, Juge et Directrice,
Madame le Docteur Sandrine Hénard,
Maître de conférence de Maladies Infectieuses et Tropicales***

C'est avec honneur et plaisir que nous vous comptons parmi les membres de notre jury.

*Nous vous sommes reconnaissante d'être à l'initiative de ce travail. Merci de nous avoir
aiguillée, soutenue et corrigée. Votre enseignement, votre écoute et votre confiance nous ont
été particulièrement précieux.*

Soyez assurée de notre grand respect et de notre sincère reconnaissance.

***A notre Maître, Juge et Directrice,
Madame le Docteur Nejla Aissa,
Docteur en Bactériologie***

*Nous vous remercions pour l'honneur et le plaisir que vous nous faites en acceptant de juger
ce travail.*

*Votre disponibilité, vos conseils, votre soutien constants tout au long de notre travail ont
permis l'aboutissement de cette thèse. Nous espérons que ce travail sera digne de votre
confiance.*

Soyez assurée de notre grand respect et de notre sincère reconnaissance.

A tous ceux qui m'ont aidé pour la réalisation de cette thèse et également à tous ceux qui m'ont épaulée pendant ces cinq années d'internat

A toute l'équipe de gériatrie : et surtout à Vincent, et à tes cours de géographie qui ont su me donner le sourire...

A toute l'équipe de maladies infectieuses : C'est là que je commence et que je finis mon internat. Vous avez su me transmettre votre passion, soyez assurés de mon immense reconnaissance. Sandrine tu as été ma chef de clinique au début de mon internat. Je te remercie pour ton encadrement et pour ta disponibilité. Lorraine, tu m'as transmis ta discipline. J'ai beaucoup appris à tes côtés. Manal et Alexandre : des chefs au top. François : merci pour ton enseignement. Madame le Professeur Pulcini, je suis ravie de travailler à vos côtés. Vos conseils ont été précieux dans l'élaboration de cette thèse.

A Mathieu, on ne se voit pas autant que j'aimerais... Mais les six mois passés à tes côtés ont été agréables. A Eliette, pour ta bonne humeur constante ! A Anaïs, merci pour ton soutien infailible. A Romain, Suzanne, Alice, Florence et Sarah ce semestre fut pauvre en internes, mais riche en émotions !

A toute l'équipe de médecine A d'Epinal : Madame le Docteur Hélène Schumacher, Madame le Docteur Céline Robert, Madame le Docteur Isabelle Béguinot, Monsieur le Docteur Marc Auburtin. J'ai apprécié travailler à vos côtés. Je remercie également tous les membres de l'équipe para médicale qui ont également rendu ces six mois exceptionnels. Merci Loïc pour ces six mois en ta compagnie. Je n'ai jamais eu aussi froid de ma vie, que cet hiver-là dans les Vosges, mais ça valait le coup !

A toute l'équipe de MIMOS : Feu Monsieur le Professeur Kaminsky, je vous remercie pour votre enseignement, votre disponibilité et votre humanisme. A Shirine, même si je n'étais pas la préférée!!! A Sabine, à nos discussions de sortie de garde, à nos externes, à notre amitié qui a commencé là, et qui continuera longtemps j'espère. Aux infirmières et aides-soignantes dont je garde un très bon souvenir.

A toute l'équipe d'hématologie de Mercy : en particulier au Docteur Sorin Visanica, quel plaisir cela a été de travailler avec toi, toujours dans la bonne humeur ! Grâce à toi j'utilise un carnet, et plus ma main pour noter les choses à ne pas oublier... enfin, souvent... Et également un grand merci au Docteur Isabelle Guibaud, être ton interne a été très structurant. Merci aux infirmières : je ne garde que de bons souvenirs ! Et bien sûr, un grand merci à Vincent, et pas uniquement pour t'être occupé de mes patients qui décompensaient dès que ma voiture démarrait... pour m'avoir nourrie également (je me souviendrai toujours de ce sandwich aux tomates !)

A toute l'équipe de réanimation médicale de Brabois : A Antoine, pour ton aide, ton soutien, ton attention, tant sur le plan professionnel (je suis ravie d'avoir découvert la Normandie grâce aux vascularites) que sur le plan personnel.

A Benoit, pour tes anecdotes vosgiennes. A Nicolas, Alain, Nathanael, Adeline, Julie, Baha, Arnaud, Julien : merci pour votre aide durant ces six mois... Vous vous êtes bien amusés en m'effrayant avec vos histoires de garde à la mat!

A toute l'équipe de médecine vasculaire : A Monsieur le Professeur Denis Wahl et à Monsieur le Docteur Stéphane Zuily, pour votre gentillesse. A Sabine, pour ta disponibilité : qu'il s'agisse d'un dossier compliqué ou de ma vie compliquée...

A toute l'équipe de rhumatologie : en particulier les infirmières de tous les secteurs, et également un grand merci à toi Elodie, tu m'as aidée sur bien des aspects.

A toute l'équipe de bactériologie : Quelle chance d'avoir passé six mois à vos côtés ! Merci Nejla d'avoir pris le temps de m'expliquer tant de choses ! Merci à Janina et à Tahar pour votre disponibilité. A Anaëlle et à tous les techniciens de la tour: six mois inoubliables !

A mes amis, d'ici et d'ailleurs,

Claire et Clément pour votre accueil et pour votre soutien indéfectible.

Vincent et Estelle et vos voyages improbables !

Sabine et Eddy, bien sûr !

Anaïs et Erwan, même si vous avez quitté la Lorraine...

Isabelle, Grégory, Quentin-Come, Sabine, Emma, Adrien, les nantais

A tous ceux que j'oublie...

A ma famille, pour leur soutien tout au long des années.

Maman, tu m'as fait réciter mes cours d'anatomie en P1, et tu relis ma thèse : tu m'as aidée du premier au dernier jour !

Papa, tu m'as montré l'importance du travail, je t'en remercie.

A Hélène, Sébastien, Hugo et Clémence, Pierre, Cathy, Milo et Suzanne.

A Germain, merci pour nos rêves !

Apolline, merci pour ces parties de cache-cache après de longues heures de travail ! Sans ta joie, je ne sais pas comment serait mon quotidien.

Serment

« *A*u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle

aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements.....	15
Serment.....	23
Table des matières.....	24
Liste des abréviations	25
Traitement des infections à entérobactéries sécrétrices de BLSE : alternatives aux carbapénèmes	26
Introduction	27
Matériels et Méthodes	29
Design de l'étude	29
Données recueillies	29
Identification bactérienne et tests de sensibilité.....	30
Choix des molécules antibiotiques utilisées pour le traitement de l'infection	30
Analyse statistique.....	32
Résultats	33
Caractéristiques de la population.....	33
Caractéristiques de l'infection.....	36
Données microbiologiques.....	37
Traitements	39
Evolution.....	42
Apport de l'avis d'un infectiologue	49
Impact sur la consommation des carbapénèmes et des antibiotiques alternatifs au CRHU de Nancy	50
Discussion.....	53
Traitement	54
Apport de l'avis d'un infectiologue	60
Evolution.....	61
Impact sur la consommation des carbapénèmes et des antibiotiques alternatifs au CHRU de Nancy	62
Limites de l'étude	63
Conclusion	64
Bibliographie	65
Annexe 1 : Note d'information sur les modifications d'interprétation des antibiogrammes	77
Annexe 2 : Formulaire de recueil des données.....	79
Résumé de la thèse.....	92

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AT : Aspiration trachéale

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AZT : Aztréonam

BL-IBL : β -Lactamine - Inhibiteurs de β -Lactamases

BLSE : β -Lactamases à Spectre Etendu

C3G : Céphalosporine de Troisième Génération

C4G : Céphalosporine de Quatrième Génération

CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme - Société Française de Microbiologie

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CSAI : Commission Spécialisée des Anti-Infectieux

DDJ/1000 JH : Dose Définie Journalière pour 1000 Journées d'Hospitalisation

EBLSE : Entérobactérie sécrétrice de β -Lactamases à Spectre Etendu

ECBC : Examen CytoBactériologique des Crachats

EHPAD : Etablissement d'Hébergement Pour Personnes Âgées Dépendantes

EPC : Entérobactérie Productrice de Carbapénémase

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

I : intermédiaire

IU : infection urinaire

LBA : Lavage Broncho-alvéolaire

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

PAVM : Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique

PDP : Prélèvement Distal Protégé

PHRC : Protocole Hospitalier de Recherche Clinique

R : Résistant

S : Sensible

USLD : Unité de Soins de Longue Durée

VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine

TRAITEMENT DES INFECTIONS À
ENTÉROBACTÉRIES SÉCRÉTRICES DE
BLSE : ALTERNATIVES AUX
CARBAPÉNÈMES

INTRODUCTION

Les entérobactéries, à l'origine de la plupart des infections bactériennes, sont devenues, pour certaines, résistantes à de nombreuses β -lactamines en raison de la production de β -lactamases à spectre élargi (BLSE). Ces enzymes n'hydrolysent pas les céphamycines ni les carbapénèmes, et sont inhibées, à des degrés variables, par les inhibiteurs de β -lactamases.

La diffusion mondiale, en milieu hospitalier et communautaire, de ces enzymes chez les entérobactéries, est un problème majeur de santé publique (1-4), car les possibilités thérapeutiques dont on dispose pour traiter ces infections sont restreintes. Par ailleurs, des résistances à d'autres classes antibiotiques coexistent fréquemment et le nombre de nouvelles molécules antibiotiques en cours de développement est faible (5). Le traitement de référence des infections supposées ou documentées à entérobactéries sécrétrices de BLSE (EBLSE) repose principalement sur l'usage des carbapénèmes, avec comme principal corollaire l'émergence et la diffusion d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC), comme c'est déjà le cas dans certains pays d'Europe (6) et de façon plus vaste dans le monde (7, 8).

Afin de limiter ce risque, l'utilisation de molécules antibiotiques alternatives aux carbapénèmes et fréquemment actives *in vitro* sur les EBLSE, a été encouragée. Certaines β -lactamines (telles que les céphamycines, la témocilline, l'aztréonam, le mécillinam, les associations β -lactamine-inhibiteur de β -lactamases (BL-IBL) ou les céphalosporines de 3ème génération (C3G)) conservent une activité *in vitro* sur certaines EBLSE (9). En 2009, le comité de l'antibiogramme de la société française de

microbiologie (CA-SFM) a modifié les concentrations critiques des C3G et de l'aztréonam (AZT) pour les entérobactéries, sur la base des propositions faites par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) : avant 2009, une souche est catégorisée sensible si la CMI des C3G et AZT était ≤ 4 mg/L alors que depuis 2009, elle l'est quand la CMI est ≤ 1 mg/L. Depuis 2011, le CA-SFM recommande de ne plus faire de lecture interprétative pour la catégorisation des souches d'EBLSE vis-à-vis des C3G et AZT, tout en continuant de les détecter. Cela permet en théorie leur utilisation plus large en pratique clinique (10). Cependant, l'efficacité par rapport aux carbapénèmes de ces molécules est débattue, bien que de plus en plus souvent recommandée (11).

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'utilisation des molécules antibiotiques alternatives aux carbapénèmes pour le traitement des infections documentées à EBLSE. L'objectif secondaire est d'évaluer l'efficacité des autres β -lactamines par rapport aux carbapénèmes.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

DESIGN DE L'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique observationnelle, réalisée au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Nancy (environ 2000 lits).

Les nouvelles recommandations du CA-SFM de 2011 ont été mises en place en mai 2014 dans l'établissement, après une réunion de la Commission Spécialisée des Anti-Infectieux (CSAI) et la diffusion d'une note informant l'ensemble des cliniciens de la problématique des infections à EBLSE et de la possibilité d'utiliser les β -lactamines alternatives aux carbapénèmes lorsque les données de l'antibiogramme le permettaient (Annexe 1). Tous les patients présentant, entre mai 2014 et mai 2015, un prélèvement à visée diagnostique, positif à EBLSE avec des signes cliniques d'infection, ont été inclus.

DONNÉES RECUEILLIES

Les données cliniques suivantes sont recueillies grâce à un questionnaire anonymisé qui figure en annexe 2 : les comorbidités des patients (dont le score de Charlson), les facteurs de risque d'infection ou de colonisation à EBLSE (lieu de résidence, voyage à l'étranger, prélèvement antérieur à EBLSE, dispositif médical en place, hospitalisation récente, antibiothérapie récente), les caractéristiques de l'infection (site de l'infection, bactériémie associée, drainage de collection), ainsi que la nature du prélèvement, l'espèce d'entérobactérie productrice de BLSE et sa sensibilité aux antibiotiques, le traitement probabiliste et le traitement après documentation microbiologique, la

justification du traitement documenté par carbapénème le cas échéant, l'existence de l'avis d'un infectiologue et l'évolution du patient.

IDENTIFICATION BACTÉRIENNE ET TESTS DE SENSIBILITÉ

L'identification des bactéries se fait par spectrométrie de masse MALDI-TOF® (bioMérieux) et les tests de sensibilité aux antibiotiques par automate Vitek 2 (bioMérieux), ou par méthode de diffusion en gélose par la méthode des disques. Pour les C3G, AZT et les BL-IBL qui sont catégorisés sensibles par ces deux méthodes, les CMI sont déterminées par E-tests, selon le communiqué du CA-SFM 2011.

La détection phénotypique de BLSE est déterminée par la méthode des disques combinés : les diamètres d'inhibition du céfotaxime, ceftazidime et céfépime seuls et en combinaison avec l'acide clavulanique sont mesurés. L'augmentation du diamètre d'inhibition, d'au moins 5mm, en présence d'acide clavulanique par rapport au diamètre d'inhibition de la céphalosporine seule indique la présence d'une BLSE (12).

CHOIX DES MOLÉCULES ANTIBIOTIQUES UTILISÉES POUR LE TRAITEMENT DE L'INFECTION

L'évaluation de l'utilisation des molécules antibiotiques alternatives aux carbapénèmes dans le traitement documenté des infections à EBLSE est réalisée sur plusieurs critères :

- nature du traitement documenté
- justification du traitement par carbapénème le cas échéant

- existence d'une alternative possible selon l'avis de deux infectiologues extérieurs à la prise en charge du patient.

Le traitement par carbapénème est considéré comme justifié dans les situations suivantes :

- inoculum : en cas d'abcès qu'il soit ou non drainé
- gravité clinique : en cas de choc septique, ou de sepsis sévère, ou d'infection grave (infection du système nerveux central, médiastinite...)
- comorbidités : en cas d'immunodépression (greffe ou chimiothérapie en cours notamment)
- infection plurimicrobienne
- évolution initiale défavorable sous traitement antibiotique alternatif aux carbapénèmes
- données de l'antibiogramme : en cas d'absence de sensibilité aux molécules alternatives

L'évaluation de l'efficacité des autres β -lactamines versus les carbapénèmes est réalisée également sur plusieurs critères :

- « guérison », définie par la résolution de l'hyperthermie, du syndrome inflammatoire biologique, des signes locaux et de la symptomatologie liés à l'infection
- « rechute » définie par la récurrence de l'infection au même germe et au même site dans le mois suivant l'arrêt de l'antibiothérapie
- « décès » défini par la survenue du décès au cours ou au décours du traitement de l'infection à EBLSE. L'imputabilité du décès à l'infection à

EBLSE est déterminée par deux infectiologues extérieurs à la prise en charge du patient.

ANALYSE STATISTIQUE

Les données du questionnaire sont saisies informatiquement via un sondage sécurisé créé sur *SurveyMonkey*. Ensuite, elles sont extraites sous forme d'une base de données Excel. Une analyse statistique descriptive est réalisée via le logiciel Stata version 9.2 (StataCorp LP, College Station, USA), avec des résultats exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives, et pour les variables quantitatives, des résultats exprimés en moyenne ou médiane, et écart-type. Les données qualitatives sont comparées avec le test du Chi2 (risque alpha fixé à 5%).

RÉSULTATS

CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Entre mai 2014 et mai 2015, après suppression des doublons et des données manquantes pour certains dossiers, 136 patients ont été inclus. Les caractéristiques démographiques sont décrites dans le tableau 1 et la figure 1 et les facteurs de risque d'infection à EBLSE sont rapportés dans le tableau 2.

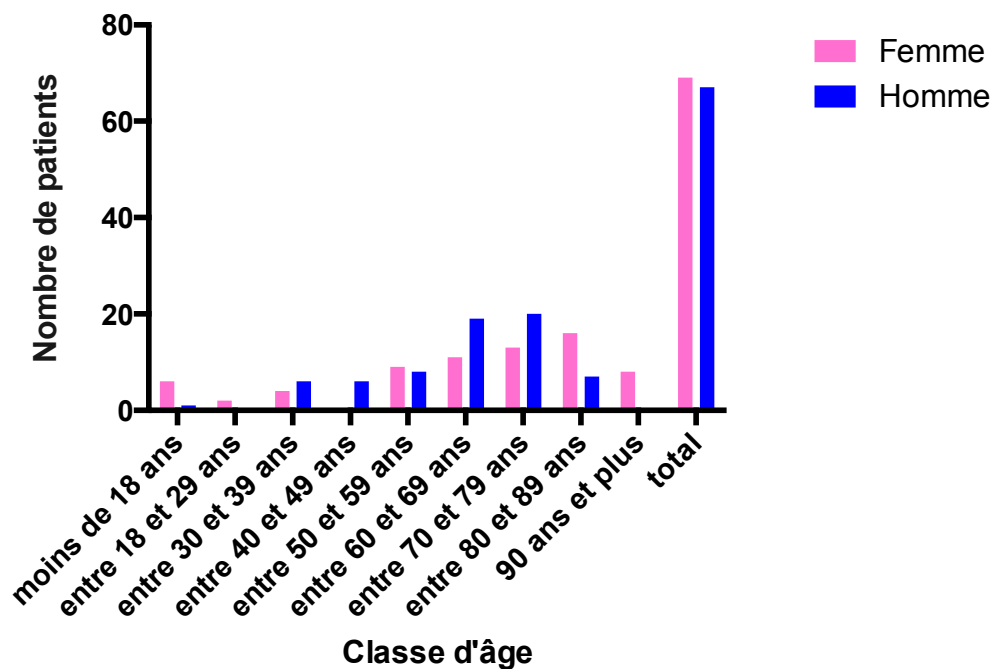


Figure 1 : Répartition des prélèvements à EBLSE en fonction de l'âge et du sexe

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des 136 patients

	N = 136
	moyenne ± DS ou n (%)
Age (année)	63,8 ± 21
Sexe féminin	69 (50,7)
Poids (Kg)	68,8 ± 24,3
Créatinine (mg/L)	14,9 ± 15,8
Hémodialyse ou dialyse péritonéale	5 (3,7)
Chimiothérapie	33 (24,3)
Immunosuppresseurs	19 (14,0)
Corticothérapie prolongée (≥ 0.5 mg/kg pendant ≥3 mois)	17 (12,5)
Neutropénie (< 500/mm ³)	3 (2,2)
Transplantation d'organe	21 (15,4)
Toxicomanie par voie IV	1 (0,8)
Score de Charlson modifié	Médiane : 5
Score de Mac Cabe	
Pas de pathologie chronique	10 (7,4)
Non fatale ou potentiellement fatale dans un délai de > 5 ans	70 (51,5)
Probablement fatale dans un délai de 1 à 5 ans	44 (32,4)
Probablement fatale dans un délai de < 1 an	12 (8,8)

Tableau 2 : Facteurs de risque d'infection à EBLSE

	N = 136
	n (%)
Prélèvement antérieur à EBLSE	43 (31,6)
Dispositif médical en place	60 (44,1)
Cathéter veineux central	30 (22,0)
Cathéter d'hémodialyse	7 (5,2)
Sondage urinaire à demeure ou itératif	19 (14,0)
Sonde JJ	8 (5,9)
Ventilation non invasive (à domicile)	3 (2,2)
Gastrostomie	1 (0,7)
Trachéotomie	1 (0,7)
Dérivation externe	1 (0,7)
Lieu de résidence	
Maison/appartement	124 (91,2)
USLD	2 (1,5)
EHPAD	7 (5,2)
Foyer	3 (2,2)
Voyage (durée > 7 jours) dans les 3 ans à l'étranger	6 (4,4)
Maghreb	4 (2,9)
Moyen/Proche Orient	1 (0,7)
Europe de l'Est	1 (0,7)
Hospitalisation dans l'année qui précède l'admission	108 (79,4)
Antibiothérapie précédant l'épisode infectieux, durant cette hospitalisation	39 (28,7)
Antibiothérapie dans l'année qui précède l'admission	84 (61,8)

CARACTÉRISTIQUES DE L'INFECTION

Les infections urinaires (IU) étaient les plus fréquemment retrouvées, concernant 89 patients (65,0%) avec 29 cystites (21,3% de toutes les infections), 36 pyélonéphrites (26,5%) et 24 infections urinaires masculines (17,6%). Les infections intra abdominales concernaient 13 patients (9,6%) avec principalement des cholécystites, appendicites, sigmoïdites et péritonites. Ensuite venaient les infections pulmonaires (7,4%) avec 5 pneumopathies et 5 pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM). Les autres infections retrouvées étaient 8 (5,9%) infections ostéo-articulaires sans prothèse articulaire, 7 (5,1%) infections cardio-vasculaires (5 bactériémies sur cathéter central, une infection locale de cathéter central et une médiastinite), 4 (2,9%) infections cutanées (2 plaies post-traumatiques, une fasciite nécrosante et un abcès cutané profond), 4 (2,9%) bactériémies isolées et une (0,7%) ventriculite (Figure 2).

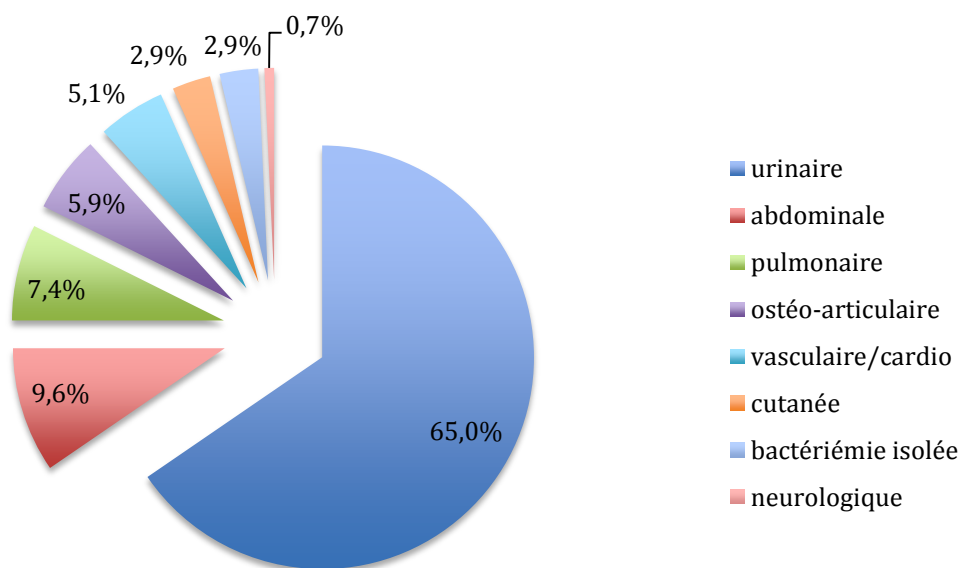


Figure 2 : Répartition des sites d'infection à EBLSE (%)

Trente-cinq patients (25,7%) étaient bactériémiques, 22 patients (16,2%) présentaient un choc septique et 19 (14%) un sepsis sévère. Trente-neuf patients (28,7%) ne présentaient aucun signe de sepsis. Parmi les 19 patients qui avaient une collection, 16 (84,2%) ont été drainés. Enfin, on dénombrait 59 infections nosocomiales (43,4%).

DONNÉES MICROBIOLOGIQUES

L'espèce la plus fréquemment isolée était *Escherichia coli* avec 90 prélèvements positifs (66,2%), puis *Klebsiella pneumoniae* avec 26 prélèvements positifs (19,1%). Il y avait ensuite 17 prélèvements positifs à *Enterobacter cloacae complex* (12,5%), 1 prélèvement positif à *Proteus mirabilis* (0,7%), 1 à *Citrobacter freundii* (0,7%) et enfin 1 à *Enterobacter aerogenes* (0,7%). Le profil de sensibilité des trois bactéries les plus fréquentes est décrit dans la figure 3.

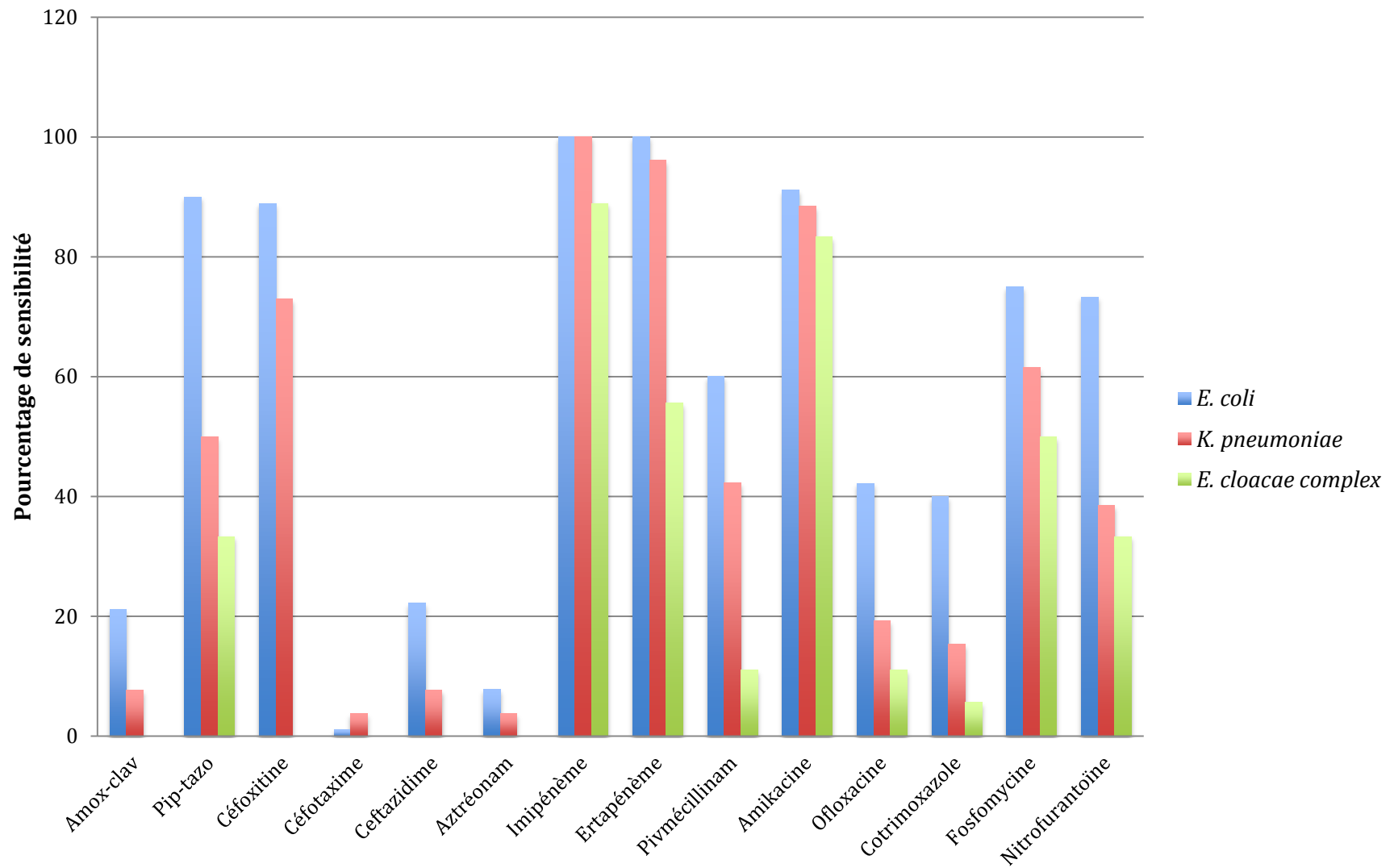


Figure 3 : Profils de sensibilité des 3 bactéries les plus fréquemment isolées

TRAITEMENTS

Le tableau 3 décrit les classes thérapeutiques des antibiotiques prescrits aux 136 patients, après documentation microbiologique, pour l'ensemble des infections et en détail pour les cystites, pyélonéphrites, infections urinaires masculines et les autres infections.

Au total, 60 patients infectés à EBLSE sur les 136 (44,1%) se sont vus prescrire des carbapénèmes. Ce traitement par carbapénème est jugé indispensable par les experts dans 38 cas sur les 60 prescriptions (63,3%). Les justifications de ces 38 traitements sont les données de l'antibiogramme pour 20 cas (52,6%), et/ou la gravité clinique pour 17 cas (44,7%) avec 12 chocs septiques et 9 sepsis sévères, et/ou l'évolution initiale défavorable pour 4 cas (10,5%), et/ou les comorbidités avec 10 patients sous chimiothérapie (26,3%) et 7 patients greffés (18,4%), et/ou un fort inoculum pour 7 cas (18,4%), et/ou une infection plurimicrobienne pour 1 cas (2,6%) (Figure 4).

Sur les 76 patients traités par une autre molécule qu'une carbapénème, 36 d'entre eux auraient dû recevoir une carbapénème, en raison : de la gravité clinique dans 14 cas (38,9%), et/ou des comorbidités avec 17 patients sous chimiothérapie (47,2%) et 10 patients greffés (27,8%), et/ou d'un fort inoculum dans 8 cas (22,2%) (Figure 4). Ces 36 patients ont été traités par BL-IBL pour 12 d'entre eux (33,3%), fluoroquinolone pour 11 d'entre eux (30,6%), furanes pour 4 d'entre eux (11,1%), BL-IBL + aminoside pour 2 patients (2,6%), cotrimoxazole pour 2 patients (2,6%), C3G pour 1 patient (2,8%). Quatre patients sont décédés avant la mise en route d'un traitement documenté.

Tableau 3 : Détail des traitements après documentation microbiologique, pour l'ensemble des infections et pour les cystites, pyélonéphrites, infections urinaires masculines et les autres infections.

	Toutes les infections	Cystites	Pyélonéphrites	Infections urinaires masculines	Autres infections
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
BL-IBL	19 (14,0)	3 (10,3)	6 (16,7)	2 (8,3)	8 (17,0)
C3G	6 (4,4)	3 (10,3)	2 (5,6)	0 (0)	1 (2,1)
Carbapénème	44 (32,4)	3 (10,3)	14 (38,9)	10 (4,2)	17 (36,2)
Fluoroquinolone	22 (16,2)	7 (24,1)	3 (8,3)	9 (37,5)	3 (6,4)
Aminoside – BL-IBL	2 (1,5)	0 (0)	1 (2,8)	0 (0)	1 (2,13)
Fosfomycine	3 (2,2)	3 (10,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Furanes	7 (5,2)	7 (24,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
C3G-aminoside	1 (0,7)	0 (0)	1 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Carbapénème-aminoside	11 (8,1)	0 (0)	5 (13,9)	1 (4,2)	5 (10,6)
BL-IBL - Fluoroquinolone	2 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4,3)
Céfoxitine	2 (1,5)	0 (0)	1 (2,8)	0 (0)	1 (2,1)
Cotrimoxazole	5 (3,7)	2 (6,9)	0 (0)	2 (8,3)	1 (2,1)
Carbapénème - Fluoroquinolone	5 (3,7)	0 (0)	1 (2,8)	0 (0)	4 (8,5)
Absence de traitement	7 (5,2)	1 (3,5)	2 (5,6)	0 (0)	4 (8,5)
TOTAL	136	29	36	24	47

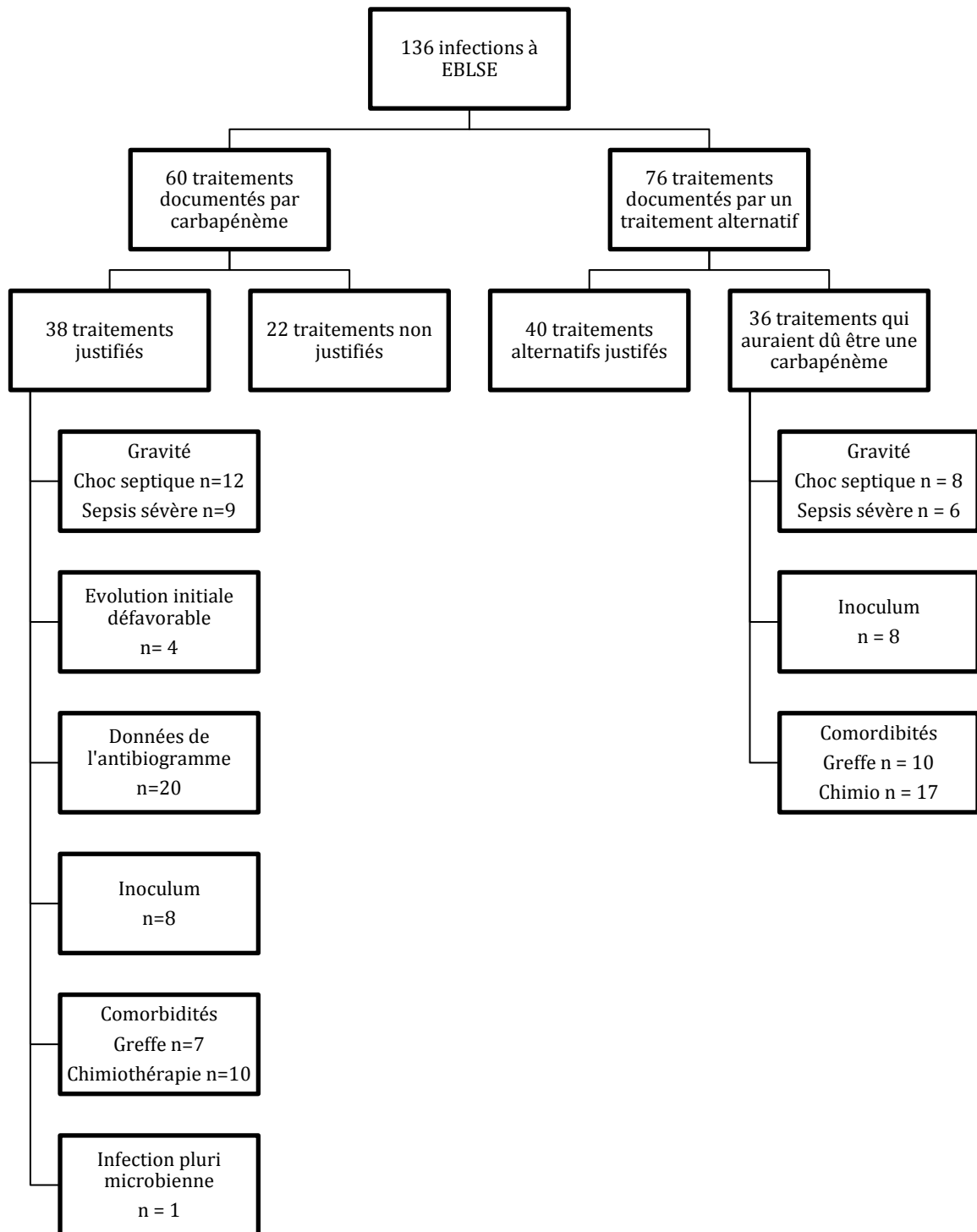


Figure 4 : Flow chart

(Un même patient peut avoir plusieurs justifications à un traitement par carbapénème)

EVOLUTION

Sur les 136 patients inclus, 115 (84,6%) ont guéri de leur infection et 21 patients (15,4%) sont décédés. Parmi les 21 décès, 12 (57,1%) sont imputables directement à l'infection à EBLSE. Le détail du traitement documenté selon que le décès soit imputable ou non à l'infection à EBLSE figure dans le tableau 4 : il n'y a pas de différence statistiquement significative selon la nature du traitement documenté dans ces deux situations ($p=0,432$).

Tableau 4 : Comparaison des traitements des patients décédés en fonction du traitement administré

Traitement actif sur l'EBLSE	Décès non dus à l'infection à EBLSE N= 9 n (%)	Décès secondaires à l'infection à EBLSE N= 12 n (%)
BL-IBL	2 (28,6)	2 (22,2)
Carbapénème	2 (28,6)	4 (4,4)
Fluoroquinolone	1 (14,3)	0 (0)
Aminoside	1 (14,3)	0 (0)
Carbapénème - Aminoside	1 (14,3)	3 (33,3)
Absence de traitement actif	2 (28,6)	3 (33,3)

Le traitement probabiliste était actif dans 29/112 (25,9%) des infections qui ont guéri et pour 11/21 (52,4%) des patients qui sont décédés (de l'infection à EBLSE 5/12 (41,7%) et d'une autre cause 6/9 (66,7%)).

Le détail de la prise en charge des patients qui sont décédés de l'infection à EBLSE est rapporté dans le tableau 5.

Dix patients, soit 7,4% de la population étudiée, ont récidivé leur infection dans le mois suivant la fin de l'antibiothérapie. Plus de la moitié d'entre eux (6 patients) avait été traitée par carbapénème, 2 patients avaient été traités par furanes, 1 patient avait été traité par BL-IBL (pipéracilline-tazobactam, CMI à 2 mg/L), et 1 patient avait été traité par cotrimoxazole. Il s'agit de 8 infections urinaires (4 cystites et 4 pyélonéphrites), 1 pneumopathie et 1 abcès abdominal.

Tableau 5 : Détail de la prise en charge des patients décédés de leur infection à EBLSE

	Gravité initiale	Date de début des symptômes	Traitement probabiliste	Traitement documenté	Date de décès	Informations cliniques
Patient 37 Entré le 07/06/2014	Sepsis sévère	07/06/2014	07/06/2014 pipéracilline-tazobactam actif	10/06/2014 imipénème	12/06/2014	Péritonite appendiculaire perforée et abcès du psoas de 17mm. Patient non drainé car en soins palliatifs. Liquide péritonéal stérile le 10 juin
Patient 48 Entré le 20/06/2014	Choc septique	20/06/2014	20/06/2014 ceftriaxone rovamycine inactif	-	21/06/2014	Pyélonéphrite

	Gravité initiale	Date de début des symptômes	Traitement probabiliste	Traitement documenté	Date de décès	Informations cliniques
Patient 103 Entré le 12/08/2014	Choc septique	16/08/2014	18/08/2014 vancomycine inactif	20/08/2014 imipénème amikacine linézolide	01/09/2014	Bactériémie sur cathéter dans les suites d'une aplasie post chimiothérapie (LAM)
Patient 106 Entré le 03/05/2014	Choc septique	19/08/2014	19/08/2014 ceftazidime amikacine vancomycine inactif	20/08/2015 imipénème vancomycine	23/08/2014	Bactériémie sur cathéter
Patient 113 Entré le 23/04/2014	Choc septique	21/08/2014	21/08/2014 oxacilline inactif	-	25/08/2014	Bactériémie sur cathéter patient sous oxacilline pour des hémocultures à SAMS

	Gravité initiale	Date de début des symptômes	Traitement probabiliste	Traitement documenté	Date de décès	Informations cliniques
Patient 138 Entré le 14/09/2014	Choc septique	14/09/2014	14/09/2014 imipénème linézolide actif	-	14/09/2014	Pyélonéphrite
Patient 161 Entré le 04/10/2014	Choc septique	12/10/2014	12/10/2014 pipéracilline- tazobactam amikacine actif	14/10/2014 méropénème clindamycine	23/10/2014	Pneumopathie
Patient 219 Entré le 08/01/2015	Sepsis	07/01/2015	10/01/2015 amoxicilline-acide clavulanique actif	Poursuite de l'amoxicilline- acide clavulanique (CMI E test à 4mg/L)	22/03/2015	Abcès drainé

	Gravité initiale	Date de début des symptômes	Traitement probabiliste	Traitement documenté	Date de décès	Informations cliniques
Patient 240 Entré le 01/02/2015	Choc septique	01/02/2015	01/02/2015 ceftriaxone inactif	-	04/02/2015	Pyélonéphrite
Patient 262 Entré le 02/03/2015	Sepsis sévère	26/01/2015	-	06/03/2015 imipénème amikacine	19/03/2015	Infection ostéo-articulaire sans prothèse
Patient 269 Entré le 06/03/2015	Sepsis sévère	12/03/2015	09/03/2015 ceftriaxone rovamycine inactif	12/03/2015 pipéracilline tazobactam (CMI E test à 1,5mg/L)	18/03/2015	Pyélonéphrite
Patient 293 Entré le 12/04/2015	Sepsis	12/04/2015	12/04/2015 céfotaxime inactif	16/04/2015 cotrimoxazole amikacine méropénème	30/05/2015	PAVM

Parmi les patients pour lesquels un traitement par carbapénème est jugé indispensable, il n'y a pas de différence statistiquement significative en terme de mortalité, toutes causes confondues, selon que les patients ont été traités par un carbapénème ou un traitement alternatif ($p = 0.895$) (Tableau 6). Six patients (15,8%) sont décédés de leur infection à EBLSE dans le groupe traitement par carbapénème et 5 patients (13,9%) dans le groupe traitement alternatif ($p=0,818$).

Tableau 6 : Issue des patients chez qui un traitement par carbapénème est jugé indispensable, en fonction de l'administration ou non de ce traitement

($p = 0.895$)

	Guéri	Décédé
	n (%)	n (%)
Traitement par carbapénème indispensable et reçu	29 (76,3)	9 (23,7)
Traitement par carbapénème indispensable mais non reçu	27 (75)	9 (25)

On ne retrouve également pas de différence significative entre ces deux groupes en terme de gravité clinique ($p = 0,173$) ou de fréquence de collection à drainer ($p= 0,525$). En revanche, les patients du groupe traitement alternatif ont plus souvent une comorbidité ou plus du score de Charlson ($p = 0,002$).

Chez les patients pour qui un traitement par carbapénème est jugé non nécessaire, 1 patient est décédé de son infection à EBLSE alors qu'il avait été traité par carbapénème (4,5%). Parmi ceux qui avaient eu un traitement alternatif, 2 patients sont décédés (5,0%) ($p = 0.936$) (Tableau 7). Aucun de ces deux décès n'est secondaire à l'infection à EBLSE.

Tableau 7 : Issue des patients chez qui un traitement par carbapénème est jugé non indispensable, en fonction de l'administration ou non de ce traitement

($p = 0.936$)

	Guéri n (%)	Décédé n (%)
Traitement par carbapénème non indispensable mais reçu	21 (95,5)	1 (4,5)
Traitement par carbapénème non indispensable et non reçu	38 (95,0)	2 (5,0)

APPORT DE L'AVIS D'UN INFECTIOLOGUE

Seulement 46 (35,3%) traitements documentés ont été conseillés par un infectiologue, comprenant une carbapénème pour 21 d'entre eux (45,7%), une BL-IBL pour 11 patients (23,9%) dont 4 fois de l'amoxicilline-acide clavulanique et 7 fois de la piperacilline-tazobactam, une fluoroquinolone pour 10 patients (21,7%), du cotrimoxazole pour 3 patients (6,5%), de la céfoxitine pour 2 patients (4,3%), de la fosfomycine pour 3 patients (6,5%), une furane pour 2 patients (4,3%).

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la fréquence de prescription des carbapénèmes ou des fluoroquinolones qu'il y ait ou non un avis d'un infectiologue. Les BL-IBL étaient quant à elles plus souvent prescrites lorsqu'un avis infectieux a été donné (19,6% versus 13,3%).

Le traitement par carbapénème jugé indispensable a été conseillé par un infectiologue chez 16/38 patients (42,1%) versus 5/22 patients (22,7%) pour le traitement par jugé non justifié ($p=0,129$).

Le traitement par traitement alternatif jugé justifié a été conseillé par un infectiologue chez 18/40 patients (45,0%) versus 9/36 patients (25,0%) pour le traitement alternatif qui aurait dû être une carbapénème ($p=0,069$)

Concernant les traitements des patients décédés de leur infection à EBLSE, 11/12 (91,7%) n'ont pas été conseillés par un infectiologue, et 1/12 (8,3%) l'a été ($p=0,041$) (sepsis sévère traité par imipénème secondaire à une infection ostéo-articulaire avec un prélèvement local pluri-microbien dont une *Klebsiella pneumoniae* BLSE)

IMPACT SUR LA CONSOMMATION DES CARBAPÉNÈMES ET DES ANTIBIOTIQUES ALTERNATIFS AU CRHU DE NANCY

Grâce à l'outil ConsoRes (outil de surveillance des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes dans les établissements hospitaliers, disponible sur <http://www.consores.net>) nous avons pu suivre l'évolution de la consommation trimestrielle des carbapénèmes, des BL-IBL et des C3G (en DDJ/1000JH) au CHRU de Nancy pendant la période de l'étude. Les figures 5, 6, et 7 représentent respectivement l'évolution de la consommation des carbapénèmes au CHRU de Nancy entre le 1er janvier 2014 et le 30 juin 2015, l'évolution de la consommation des BL-IBL et l'évolution de la consommation des C3G.

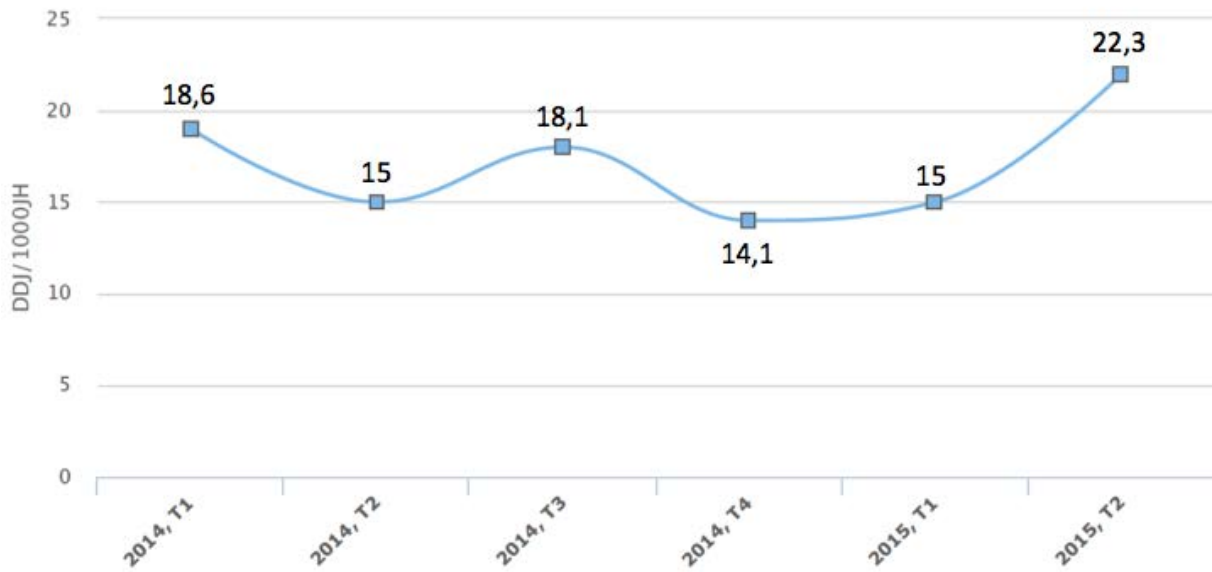


Figure 5 : Evolution de la consommation des carbapénèmes au CHRU de Nancy entre le 1^{er} janvier 2014 et le 30 juin 2015

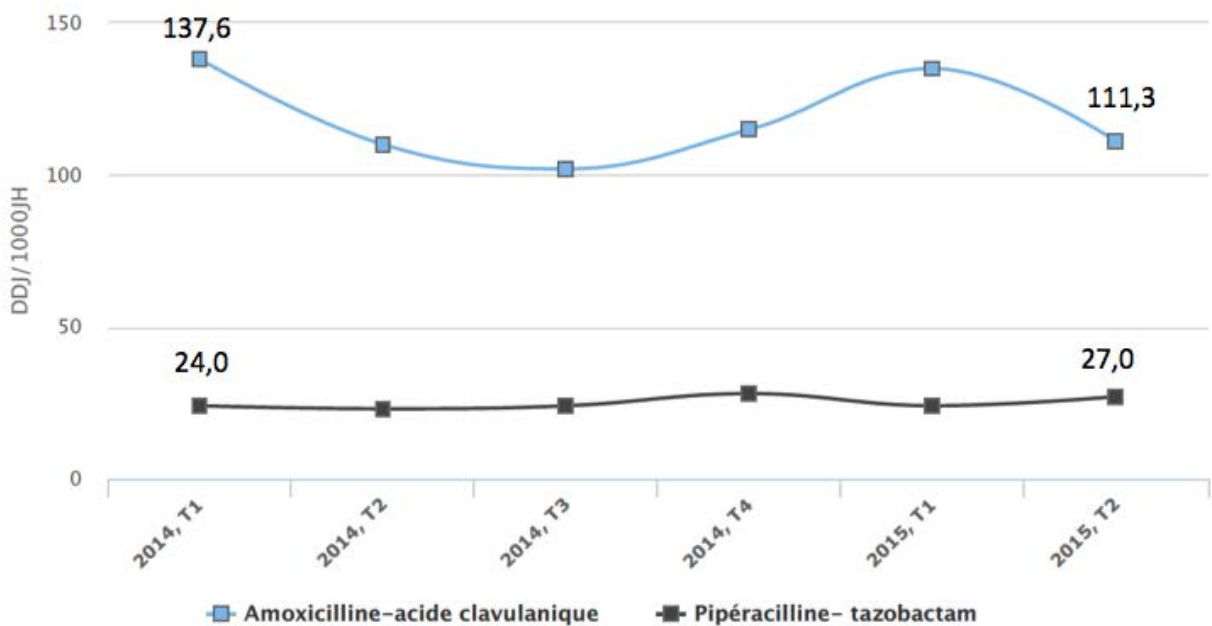
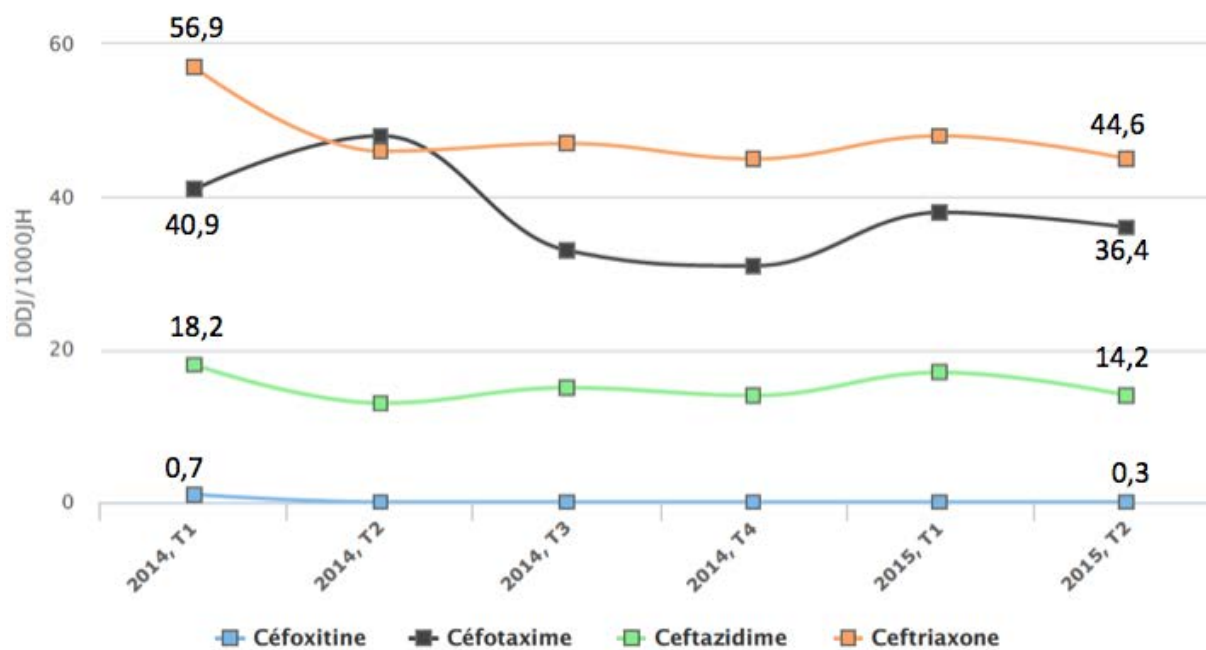


Figure 6 : Evolution de la consommation des BL-IBL au CHRU de Nancy entre le 1^{er} janvier 2014 et le 30 juin 2015



**Figure 7 : Evolution de la consommation des C3G au CHRU de Nancy
entre le 1^{er} janvier 2014 et le 30 juin 2015**

DISCUSSION

Les molécules alternatives aux carbapénèmes dans le traitement documenté des infections à EBLSE sont de plus en plus utilisées en pratique courante, notamment depuis l'application des recommandations du CA-SFM de ne plus faire de lecture interprétative pour les C3G et l'AZT. Cependant, leur efficacité reste controversée dans la littérature. S'il est bien établi que les carbapénèmes doivent toujours être utilisés dans certaines situations cliniques (telles qu'un fort inoculum non drainé (11, 13-17)), rares sont les autres situations où leur usage reste incontournable si les données de l'antibiogramme le permettent.

Notre étude avait pour principal objectif de décrire en pratique courante l'utilisation des molécules antibiotiques alternatives aux carbapénèmes pour le traitement des infections documentées à EBLSE, dans tous les types d'infections, après la mise en place des nouvelles recommandations du CA-SFM au CHRU de Nancy. L'originalité de cette étude est son hétérogénéité, qui lui confère une adéquation plus grande avec le quotidien des cliniciens. Ainsi, un large spectre de sites d'infection a été couvert, de même que des données sur différentes espèces bactériennes.

Nous avons colligé 136 dossiers d'infections à EBLSE sur les 12 mois de l'étude. Sur la même période, 147 cas de colonisations ont également été recensés, ce qui représente un total de 283 souches d'EBLSE isolées sur une période de 12 mois dans un CHRU d'environ 2000 lits en France. Cela confirme la tendance actuelle de l'augmentation de la prévalence des EBLSE en France. Dans notre étude, les facteurs de risque d'infection à EBLSE sont ceux décrits dans la littérature, avec cependant quelques différences : nous

avons beaucoup de patients immunodéprimés (greffés rénaux et patients atteints d'hémopathies) et peu de patients ayant voyagé dans des zones réputées à risque de colonisation/infection à EBLSE. Certains de nos patients inclus étaient des enfants, avec ou sans pathologie sous-jacente, ce qui est également en accord avec les données de la littérature (18, 19). Concernant l'origine communautaire ou nosocomiale, nos données sont également en accord avec la littérature (1, 20) confirmant, même à petite échelle, que les EBLSE sont loin d'être présentes exclusivement à l'hôpital.

TRAITEMENT

La question de l'antibiothérapie de choix dans le traitement des infections à EBLSE reste débattue, et c'est tout l'intérêt de l'étude que nous avons menée. Les molécules alternatives aux carbapénèmes de la famille des β -lactamines ont été utilisées différemment selon la molécule.

Ainsi, l'AZT ou les C3G n'ont quasiment pas été prescrites, principalement en raison des données de l'antibiogramme qui ne le permettaient pas. Les taux de sensibilité des C3G et de l'AZT sont en effet souvent bas (9, 21, 22). Cependant des succès de traitement d'infections à EBLSE par C3G ont été rapportés dans des cas cliniques ou des études rétrospectives (23, 24). Il s'agit néanmoins d'un faible nombre de patients et de succès mitigés. Leur usage semble possible en cas d'infections à EBLSE peu sévères et à faible inoculum, dues à des souches ayant des CMI basses. Des études prospectives ont également été réalisées : une première étude a comparé l'activité de la ceftazidime à celles de l'imipénème ou de l'association céfopérazone-sulbactam chez 22 patients atteints d'infections urinaires ou digestives principalement dues à *E. coli* BLSE (26).

Aucun décès n'est à déplorer dans chacun des groupes, et l'évolution, bien que nécessitant parfois un drainage et/ou une pluri-antibiothérapie, ne présente pas de différence significative. Une autre étude prospective évalue l'utilisation de la ceftriaxone dans les pyélonéphrites chez 111 femmes, mettant en évidence une moins bonne réponse clinique et biologique en cas d'infection à EBLSE par rapport à une infection à une entérobactérie qui ne sécrète pas de BLSE (25). Enfin, quand le traitement probabiliste par C3G est comparé à un traitement probabiliste par carbapénèmes ou par BL-IBL, alors on observe un taux de mortalité plus élevé avec le traitement par C3G (27, 28).

Bien que la question d'un traitement par C3G ou AZT se pose pour peu de patients, les données de CMI, inoculum et posologie de C3G sont à considérer, avant d'entreprendre un tel traitement.

Deux molécules de la famille des BL-IBL (amoxicilline-acide clavulanique et pipéracilline-tazobactam) ont été plus fréquemment utilisées dans notre étude. Comme pour les céphalosporines à large spectre et l'AZT, l'EUCAST a également proposé de ne plus interpréter les résultats bruts d'antibiogramme obtenus pour les associations pipéracilline-tazobactam, amoxicilline-acide clavulanique et ampicilline-sulbactam, permettant leur utilisation thérapeutique potentielle pour les souches catégorisées sensibles, mais uniquement en cas d'infection urinaire et/ou de bactériémie avec une porte d'entrée urinaire (10).

Certaines études retrouvent une supériorité des carbapénèmes par rapport aux BL-IBL. Une étude multicentrique et multinationale décrit une surmortalité à J90 en cas de

bactériémie à EBLSE d'origine non urinaire, traitée par pipéracilline-tazobactam par rapport à un traitement par carbapénème (29). Une autre étude décrit une mortalité accrue en cas de bactériémie à EBLSE si un traitement probabiliste par pipéracilline-tazobactam était proposé versus un traitement par carbapénème, alors que tous les traitements documentés étaient réalisés par carbapénème (30). D'autres études trouvent à l'inverse, une non infériorité des BL-IBL par rapport aux carbapénèmes : dans les bactériémies à *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* sécréteurs de BLSE ou de céphalosporinase hyperproduite (AmpC) (31), dans une méta analyse portant sur les bactériémies à *Escherichia coli* BLSE (32), et dans une autre méta analyse portant sur les bactériémies à EBLSE (33) ou dans des infections variées à EBLSE (34).

Ces résultats sont encourageants pour l'épargne future des carbapénèmes. Néanmoins l'effet inoculum, observé en particulier avec l'association pipéracilline-tazobactam, peut aboutir à des échecs cliniques, alors que la CMI *in vitro* était basse et caractérisait la molécule sensible (14, 16, 35). Les données actuelles suggèrent que l'utilisation des BL-IBL pour le traitement des infections à EBLSE serait efficace, si les conditions de CMI basse, faible inoculum et dose d'antibiotique suffisante sont respectées.

Quant à la céfoxitine, seule céphamycine actuellement disponible en France, son utilisation est restée très confidentielle. Les données de la littérature pour l'usage des céphamycines restent pour le moment limitées, avec principalement des études *in vitro* ou sur animal, ou des études rétrospectives.

Un modèle pharmacologique propose l'utilisation de la céfoxitine en alternative aux carbapénèmes, sous réserve d'une perfusion continue à 8 grammes par jour. Si une

perfusion discontinue est retenue, la détermination des CMI est obligatoire (22). Un modèle *in vitro* puis sur un modèle de pyélonéphrite murine concluent à une efficacité comparable de la céfoxitine par rapport aux carbapénèmes (ertapénème et imipénème) (36). Deux études rétrospectives comparant une céphamycine à une carbapénème (pour le traitement des bactériémies à *Klebsiella pneumoniae* BLSE pour la première et des infections urinaires à EBLSE pour la seconde), ne retrouvent pas de différence significative sur l'évolution clinique (37, 38). Une étude nuance néanmoins ces données avec une efficacité comparable entre les céphamycines et les carbapénèmes seulement chez les patients qui ne sont pas porteurs d'une hémopathie maligne ou d'une neutropénie (39). En revanche, une autre étude portant sur des bactériémies à *Klebsiella pneumoniae* BLSE chez des patients hémodialysés chroniques conclut à une surmortalité en cas de traitement pas flomoxef par rapport à un traitement par carbapénème (40).

Si les céphamycines ne sont pas hydrolysées par les BLSE, d'autres mécanismes de résistance comme des modifications des porines peuvent conduire à leur résistance (41). Il a ainsi été décrit une résistance croisée entre flomoxef et ertapénème, avec de façon parallèle une augmentation des CMI à l'imipénème et au méropénème, chez un patient traité par flomoxef pour une bactériémie à *Klebsiella pneumoniae* BLSE (42). Le mécanisme de résistance décrit est une acquisition de céphalosporinase plasmidique, associée à une perte de porine.

Les études disponibles sont discordantes et de faible puissance. Le PHRC national COLIFOX, évaluera la non-infériorité de la céfoxitine versus l'ertapénème dans le traitement des infections urinaires à *E. coli* porteurs de BLSE.

Des molécules n'appartenant pas à la famille des β -lactamines, ont également été utilisées : les fluoroquinolones, le cotrimoxazole, la fosfomycine ou les furanes.

Pour les cystites, environ un quart des patients ont été traités par furanes. Cette molécule est d'un grand intérêt devant l'émergence de résistances bactériennes et l'absence de développement de nouveaux antibiotiques (44). De même, la fosfomycine, rarement utilisée dans notre étude, est un traitement de choix pour les cystites (45). Plus de 50% des souches étudiées restaient sensibles à cette molécule dans notre étude, et avec un taux de sensibilité qui peut être supérieur dans la littérature (46). Cependant, l'usage de cet antibiotique engendre également de façon rapide une résistance, comme le prouve l'étude d'Oteo *et al.* (47), où, sur une période de quatre ans, alors que la consommation de fosfomycine avait augmenté de 50%, le taux de résistance était passé de 2,2% à 21,7%. Le cotrimoxazole a des taux de sensibilité bas pour les entérobactéries en général, et pour les EBLSE en particulier (46). Néanmoins, ce traitement peut être utilisé avec succès dans le traitement de nombreuses infections : urinaires, neuro-méningées (48), digestives (49)...

La classe des fluoroquinolones a été, après les carbapénèmes, la famille d'antibiotique la plus utilisée dans notre étude. Des études comparent leur efficacité aux carbapénèmes et là encore les résultats sont discordants. Alors que certaines études décrivent une surmortalité en cas de traitement par fluoroquinolone par rapport aux carbapénèmes ou aux BL-IBL (27, 28), d'autres concluent que ce traitement permet avantageusement d'éviter le recours aux carbapénèmes, sans pour autant modifier le pronostic des patients (50-52).

Malgré toutes ces données, l'usage des carbapénèmes est nécessaire et même indispensable dans certaines situations. Dans notre étude, les 38 prescriptions de carbapénèmes, justifiées selon l'avis de deux infectiologues, l'étaient en raison des données de l'antibiogramme, de la gravité clinique, des comorbidités, d'un fort inoculum, d'une infection plurimicrobienne ou de l'évolution défavorable sous traitement alternatif.

En effet, les co-résistances entre les β -lactamines et les autres familles d'antibiotiques sont fréquentes en présence de souches d'EBLSE (9, 53-55). C'est pourquoi les carbapénèmes restent parfois les seules molécules encore sensibles, ou alors les seules qui diffusent dans le tissu infecté. De même, certains auteurs recommandent l'usage de carbapénèmes en raison de la gravité clinique (56, 57). Les comorbidités, notamment l'immunodépression (58), rendent également nécessaire la prescription de carbapénèmes.

Un fort inoculum justifie de privilégier les carbapénèmes par rapport aux céphalosporines et aux BL-IBL, comme les abcès, méningites, endocardites... (14, 16, 17, 35).

Dans les cas des infections plurimicrobiennes, on choisit généralement d'utiliser le plus petit nombre de molécules actives sur l'ensemble des germes responsables de l'infection. Dans ces cas-là, les molécules ayant un large spectre, à l'instar des carbapénèmes, sont privilégiées.

Enfin, une évolution défavorable justifie souvent un élargissement de l'antibiothérapie et un recours fréquent aux carbapénèmes.

APPORT DE L'AVIS D'UN INFECTIOLOGUE

On ne retrouve pas de différence significative à l'apport de l'avis de l'infectiologue en ce qui concerne la diminution de l'usage des carbapénèmes. Outre le faible effectif et le manque de puissance qui en découle, l'explication réside dans le fait que ce sont les cas les plus complexes et les plus graves qui ont été présentés à un infectiologue. Il s'agit des situations qui justifient l'utilisation de carbapénèmes. De façon parallèle, c'est dans le groupe sans avis d'un infectiologue qu'il y a le plus de consommation de BL-IBL. On s'interroge néanmoins sur le rationnel d'utilisation de ces molécules : les prescripteurs avaient-ils évalué l'usage de ces molécules, et réfléchi en terme d'inoculum et de CMI ? Ou se sont-ils basés sur la seule réponse "sensible" fournie par l'antibiogramme ?

Se démasque alors l'intérêt du dialogue clinico-biologique et de l'avis de l'infectiologue. Si peu de cliniciens connaissent la différence entre CMI en E-test et en méthode automatisée, comment cette donnée peut-elle faire partie du raisonnement dans le choix de la molécule ? Le fait que notre étude ne mette pas en évidence de réduction de la consommation de carbapénèmes grâce à l'avis de l'infectiologue, ne signifie pas qu'il n'est pas nécessaire de poursuivre dans cette voie le conseil en antibiothérapie. Bien au contraire, les préserver n'est pas synonyme de les abandonner, mais d'améliorer les pratiques de prescriptions.

Enfin, la méthode recommandée pour la détermination de la CMI est le E-test. Il semble d'ailleurs en pratique que la corrélation entre les différentes méthodes d'étude de la sensibilité, par méthode de diffusion en gélose (disques, E-test) et méthode automatisée par l'automate Vitek 2 (bioMérieux) ne soit pas parfaite. Cependant ces données sur les

EBLSE ne sont pas connues. Nous prévoyons de réaliser une étude bactériologique afin de répondre à cette question.

EVOLUTION

Seize pour cent des patients de notre étude sont décédés au décours de la prise en charge de l'infection à EBLSE. Les chiffres de mortalité retrouvés dans la littérature sont très disparates (de 20.9% à 60.8%) (27, 55, 58-60). Notre taux de mortalité, inférieur à la littérature peut être lié aux critères d'inclusion. En effet, la littérature rapporte essentiellement des infections urinaires fébriles (pyélonéphrites ou infections urinaires masculines) et des bactériémies. Notre cohorte inclut l'ensemble des infections à EBLSE d'une année dans un CHRU. Les infections au cours desquelles le pronostic vital n'est pas engagé ont également été colligées, comme les cystites, les infections ostéo articulaires chroniques ou les infections locales de cathéter central.

On ne retrouve pas de différence de mortalité en fonction de l'indication ou non d'un traitement par carbapénème, que le traitement administré ait été une carbapénème ou un traitement alternatif. La notion de nécessité de traitement par carbapénème n'est pas retrouvée dans la littérature et semble intéressante pour comparer le traitement par carbapénème versus les traitements alternatifs. Une étude prospective comparant les traitements en sous-groupes permettrait peut-être d'apporter une réponse à ce sujet largement débattu.

Dans la littérature, les facteurs de risque de mortalité retrouvés au cours des infections à EBLSE sont une bactériémie (61), un traitement empirique inadéquat (61) (facteur

débatu (62)), un choc septique (61), un score Pitt >1 (62), une résistance à plus de trois antibiotiques autres que les pénicillines ou céphalosporines (62). La nature du traitement, quant à elle, n'est pas univoque et varie en fonction des études, comme nous l'avons discuté plus haut.

Il est intéressant de souligner que pour 43% des patients décédés durant le suivi, ce décès n'est pas lié à l'infection à EBLSE. Les patients porteurs et infectés par des EBLSE sont fragiles, comme le prouvent certains des facteurs de risque d'infection ou colonisation à EBLSE : dialyse, transplantation d'organes solide, cancer, diabète, cardiopathies, VIH, AVC, maladie rhumatismale, pneumopathie chronique, cirrhose, âge avancé, antibiothérapie récente, hospitalisation prolongée, hospitalisation récente, institutionnalisation, admission en soins continus, matériel exogène... (2, 28, 62-66)

IMPACT SUR LA CONSOMMATION DES CARBAPÉNÈMES ET DES ANTIBIOTIQUES ALTERNATIFS AU CHRU DE NANCY

Les données d'évolution de consommation des carbapénèmes au CHRU de Nancy pendant la durée de notre étude ne montrent aucun impact significatif. La consommation des carbapénèmes a même augmenté. Les consommations de ceftazidime et de pipéracilline-tazobactam sont restées stables, les consommations de ceftriaxone et de cefotaxime ont baissé grâce aux modifications des pratiques indépendamment de la problématique des EBLSE. La consommation de céfoxitine est restée anecdotique, ce qui est cohérent avec l'utilisation très faible que nous avons relevée dans notre étude.

L'utilisation des carbapénèmes dans l'indication d'infections documentées à EBLSE reste faible (21% selon l'étude Spa-Carb réalisée en 2011) par rapport aux autres indications (notamment en traitement probabiliste, de choc septique, d'antécédent de colonisation à EBLSE...). L'impact des recommandations du CA-SFM sur la consommation des carbapénèmes est donc très peu significatif, et il faudrait y associer d'autres mesures visant notamment le traitement probabiliste ou la désescalade rapide après documentation microbiologique.

LIMITES DE L'ÉTUDE

Il s'agit des limites classiques des études rétrospectives, à savoir l'exhaustivité des données, ainsi que leur précision. De surcroît, il n'y a pas de groupe contrôle dans notre étude. De même, il s'agit d'une étude monocentrique et les pratiques de prescription peuvent être influencées localement.

Il n'a pas été réalisé de caractérisation de l'enzyme par biologie moléculaire. Ce choix est délibéré car il s'agit d'une étude clinique et la nature de l'enzyme n'influence pas la prise en charge thérapeutique. Néanmoins cette information manquante limite notre analyse microbiologique et la possibilité de comparaison à la littérature.

Bien que le nombre de sujets inclus dans cette étude ne soit pas parmi les plus élevés de la littérature, l'apport de cette étude est sa largeur d'inclusion et l'hétérogénéité des infections. Alors que la plupart des études sur le sujet n'incluent que des infections urinaires ou des bactériémies, nous apportons des informations sur les traitements des autres sites d'infections à EBLSE.

CONCLUSION

Les infections à EBLSE sont trop souvent traitées par carbapénèmes, alors qu'il existe des alternatives thérapeutiques, notamment depuis l'application des nouvelles recommandations de l'EUCAST et du CA-SFM

Notre étude montre d'une part que les carbapénèmes restent encore trop souvent prescrites alors que des traitements alternatifs pourraient être utilisés. Les cliniciens n'ont pas encore tous le réflexe de désescalader l'antibiothérapie pour une BL-IBL, la céfoxitine ou une C3G après documentation microbiologique, car certains ne connaissent pas les nouvelles recommandations de l'EUCAST et du CA-SFM. Nous avons également montré que les carbapénèmes restent encore trop souvent prescrites même après avis d'un infectiologue connaissant ces nouvelles recommandations, ce qui confirme que des études cliniques avec une méthodologie rigoureuse sont nécessaires pour convaincre et apporter des preuves d'efficacité des molécules alternatives, notamment pour la céfoxitine ou très peu de données sont disponibles dans la littérature.

Nous avons d'autre part montré que les carbapénèmes n'étaient pas prescrites dans des situations où elles auraient dues l'être (choc septique/sepsis sévère à EBLSE, inoculum élevé, comorbidités importantes), mettant potentiellement en danger la vie des patients. La collaboration étroite entre l'infectiologue, le bactériologiste et le clinicien prenant en charge le patient, doit également être renforcée, afin d'éviter ces situations.

Si l'application optimisée des nouvelles recommandations de l'EUCAST et du CA-SFM peut avoir un impact sur la consommation des carbapénèmes et prévenir l'émergence des EPC, il est aussi important d'optimiser la prescription des carbapénèmes dans les autres indications et d'insister sur la désescalade après documentation microbiologique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nicolas-Chanoine MH, Gruson C, Bialek-Davenet S, Bertrand X, Thomas-Jean F, Bert F, et al. 10-Fold increase (2006-11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(3):562-8.
2. Rodríguez-Baño J, López-Cerero L, Navarro MD, de Alba PD, Pascual A. Faecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2008;62(5):1142-9.
3. Pallecchi L, Bartoloni A, Fiorelli C, Mantella A, Di Maggio T, Gamboa H, et al. Rapid Dissemination and Diversity of CTX-M Extended-Spectrum β -Lactamase Genes in Commensal *Escherichia coli* Isolates from Healthy Children from Low-Resource Settings in Latin America. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2007;51(8):2720-5.
4. Ibrahimagić A, Bedenić B, Kamberović F, Uzunović S. High prevalence of CTX-M-15 and first report of CTX-M-3, CTX-M-22, CTX-M-28 and plasmid-mediated AmpC beta-lactamase producing Enterobacteriaceae causing urinary tract infections in Bosnia and Herzegovina in hospital and community settings. *Journal of Infection and Chemotherapy.* (0).
5. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK, Jr., Bradley J, Guidos RJ, Jones RN, et al. 10 x '20 Progress--development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2013;56(12):1685-94.

6. European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenemase-producing bacteria in Europe: interim results from the European Survey on carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) project. Stockholm: ECDC; 2013.
7. Sonnevend A, Ghazawi AA, Hashmey R, Jamal W, Rotimi VO, Shibl AM, et al. Characterization of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae with High Rate of Autochthonous Transmission in the Arabian Peninsula. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131372.
8. Wang JT, Wu UI, Lauderdale TL, Chen MC, Li SY, Hsu LY, et al. Carbapenem-nonsusceptible Enterobacteriaceae in Taiwan. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121668.
9. Fournier D, Chirouze C, Leroy J, Cholley P, Talon D, Plesiat P, et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections. *Medecine et maladies infectieuses*. 2013;43(2):62-6.
10. Leclercq R, Canton R, Brown DF, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2013;19(2):141-60.
11. Harris PN, Tambyah PA, Paterson DL. beta-lactam and beta-lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? *The Lancet Infectious diseases*. 2015;15(4):475-85.
12. Giske C., Martinez-Martinez L., Canton R., Stefani S., Skov R. , Glupczynski Y., et al. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. 2013.

www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_v1.0_20131211.pdf consulté le 22 août 2015

13. Betriu C, Salso S, Sanchez A, Culebras E, Gomez M, Rodriguez-Avial I, et al. Comparative in vitro activity and the inoculum effect of ertapenem against Enterobacteriaceae resistant to extended-spectrum cephalosporins. *International journal of antimicrobial agents*. 2006;28(1):1-5.
14. Burgess DS, Hall RG, II. In vitro killing of parenteral beta-lactams against standard and high inocula of extended-spectrum beta-lactamase and non-esbl producing *Klebsiella pneumoniae*. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2004;49(1):41-6.
15. Harada Y, Morinaga Y, Kaku N, Nakamura S, Uno N, Hasegawa H, et al. In vitro and in vivo activities of piperacillin-tazobactam and meropenem at different inoculum sizes of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014;20(11):0831-9.
16. Thomson K, Moland E. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45:3548 - 54.
17. Wu N, Chen BY, Tian SF, Chu YZ. The inoculum effect of antibiotics against CTX-M-extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2014;13:45.

18. Hanna-Wakim RH, Ghanem ST, El Helou MW, Khafaja SA, Shaker RA, Hassan SA, et al. Epidemiology and characteristics of urinary tract infections in children and adolescents. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2015;5:45.
19. Murray TS, Peaper DR. The contribution of extended-spectrum beta-lactamases to multidrug-resistant infections in children. *Current opinion in pediatrics*. 2015;27(1):124-31.
20. Saltoglu N, Karali R, Yemisen M, Ozaras R, Balkan, II, Mete B, et al. Comparison of community-onset healthcare-associated and hospital-acquired urinary infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and antimicrobial activities. *International journal of clinical practice*. 2015.
21. Bert F, Bialek-Davenet S, Leflon-Guibout V, Noussair L, Nicolas-Chanoine MH. Frequency and epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* isolates susceptible to third-generation cephalosporins or to aztreonam. *Medecine et maladies infectieuses*. 2014;44(2):76-8.
22. Guet-Revillet H, Emirian A, Groh M, Nebbad-Lechani B, Weiss E, Join-Lambert O, et al. Pharmacological Study of Cefoxitin as an Alternative Antibiotic Therapy to Carbapenems in Treatment of Urinary Tract Infections Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(8):4899-901.
23. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for

the clinical microbiology laboratory. *Journal of clinical microbiology*. 2001;39(6):2206-12.

24. Rodriguez-Bano J, Picon E, Navarro MD, Lopez-Cerero L, Pascual A. Impact of changes in CLSI and EUCAST breakpoints for susceptibility in bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18(9):894-900.

25. Suankratay C, Jutivorakool K, Jirajariyavej S. A prospective study of ceftriaxone treatment in acute pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2008;91(8):1172-81.

26. Bin C, Hui W, Renyuan Z, Yongzhong N, Xiuli X, Yingchun X, et al. Outcome of cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2006;56(4):351-7.

27. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, de Cueto M, Rios MJ, et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta -lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;43(11):1407-14.

28. Rodriguez-Bano J, Picon E, Gijon P, Hernandez J, Ruiz M, Pena C, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50:40 - 8.

29. Ofer-Friedman H, Shefler C, Sharma S, Tirosh A, Tal-Jasper R, Kandipalli D, et al. Carbapenems Versus Piperacillin-Tazobactam for Bloodstream Infections of Nonurinary Source Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;1-5.
30. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, et al. Carbapenem Therapy Is Associated With Improved Survival Compared With Piperacillin-Tazobactam for Patients With Extended-Spectrum beta-Lactamase Bacteremia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2015;60(9):1319-25.
31. Harris PN, Yin M, Jureen R, Chew J, Ali J, Paynter S, et al. Comparable outcomes for beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations and carbapenems in definitive treatment of bloodstream infections caused by cefotaxime-resistant *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial resistance and infection control.* 2015;4:14.
32. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Retamar P, Picon E, Pascual A. beta-Lactam/beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2012;54(2):167-74.
33. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(12):2793-803.

34. Trivedi M, Patel V, Soman R, Rodriguez C, Singhal T. The outcome of treating ESBL infections with carbapenems vs. non carbapenem antimicrobials. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2012;60:28-30.
35. López-Cerero L, Picón E, Morillo C, Hernández JR, Docobo F, Pachón J, et al. Comparative assessment of inoculum effects on the antimicrobial activity of amoxicillin-clavulanate and piperacillin-tazobactam with extended-spectrum β -lactamase-producing and extended-spectrum β -lactamase-non-producing *Escherichia coli* isolates. *Clinical Microbiology and Infection*. 2010;16(2):132-6.
36. Lepeule R, Ruppe E, Le P, Massias L, Chau F, Nucci A, et al. Cefoxitin as an alternative to carbapenems in a murine model of urinary tract infection due to *Escherichia coli* harboring CTX-M-15-type extended-spectrum beta-lactamase. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(3):1376-81.
37. Lee CH, Su LH, Tang YF, Liu JW. Treatment of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia with carbapenems or flomoxef: a retrospective study and laboratory analysis of the isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(5):1074-7.
38. Doi A, Shimada T, Harada S, Iwata K, Kamiya T. The efficacy of cefmetazole against pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2013;17(3):e159-63.
39. Matsumura Y, Yamamoto M, Nagao M, Komori T, Fujita N, Hayashi A, et al. Cefmetazole and flomoxef for the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia: a multicenter retrospective study. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015.

40. Yang CC, Li SH, Chuang FR, Chen CH, Lee CH, Chen JB, et al. Discrepancy between effects of carbapenems and flomoxef in treating nosocomial hemodialysis access-related bacteremia secondary to extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in patients on maintenance hemodialysis. *BMC infectious diseases*. 2012;12:206.
41. Martinez-Martinez L, Hernandez-Alles S, Alberti S, Tomas JM, Benedi VJ, Jacoby GA. In vivo selection of porin-deficient mutants of *Klebsiella pneumoniae* with increased resistance to cefoxitin and expanded-spectrum-cephalosporins. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1996;40(2):342-8.
42. Lee CH, Chu C, Liu JW, Chen YS, Chiu CJ, Su LH. Collateral damage of flomoxef therapy: in vivo development of porin deficiency and acquisition of blaDHA-1 leading to ertapenem resistance in a clinical isolate of *Klebsiella pneumoniae* producing CTX-M-3 and SHV-5 beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(2):410-3.
43. Pangon B, Bizet C, Bure A, Pichon F, Philippon A, Regnier B, et al. In vivo selection of a cephamycin-resistant, porin-deficient mutant of *Klebsiella pneumoniae* producing a TEM-3 beta-lactamase. *The Journal of infectious diseases*. 1989;159(5):1005-6.
44. Munoz-Davila M. Role of Old Antibiotics in the Era of Antibiotic Resistance. Highlighted Nitrofurantoin for the Treatment of Lower Urinary Tract Infections. *Antibiotics*. 2014;3(1):39-48.
45. Rodriguez-Bano J, Alcalá J, Cisneros J, Grill F, Oliver A, Horcajada J, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Archives of internal medicine*. 2008;168:1897 - 902.

46. Sultan A, Rizvi M, Khan F, Sami H, Shukla I, Khan HM. Increasing antimicrobial resistance among uropathogens: Is fosfomycin the answer? *Urology annals*. 2015;7(1):26-30.
47. Oteo J, Orden B, Bautista V, Cuevas O, Arroyo M, Martinez-Ruiz R, et al. CTX-M-15-producing urinary *Escherichia coli* O25b-ST131-phylogroup B2 has acquired resistance to fosfomycin. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(4):712-7.
48. Yaita K, Komatsu M, Oshiro Y, Yamaguchi Y. Postoperative meningitis and epidural abscess due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a case report and a review of the literature. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2012;51(18):2645-8.
49. Sinha R, Bhakta A. Extended spectrum beta lactamase peritonitis: Time for innovation? *Indian journal of nephrology*. 2012;22(5):374-6.
50. Huang SS, Lee MH, Leu HS. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* other than *Escherichia coli* and *Klebsiella*. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2006;39(6):496-502.
51. Park SH, Choi SM, Chang YK, Lee DG, Cho SY, Lee HJ, et al. The efficacy of non-carbapenem antibiotics for the treatment of community-onset acute pyelonephritis due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(10):2848-56.
52. To KK, Lo WU, Chan JF, Tse H, Cheng VC, Ho PL. Clinical outcome of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia in an area with high

endemicity. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2013;17(2):e120-4.

53. Valverde A, Coque TM, Sanchez-Moreno MP, Rollan A, Baquero F, Canton R. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae during nonoutbreak situations in Spain. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(10):4769-75.

54. Thibaut S, Caillon J, Marquet A, Grandjean G, Potel G, Ballereau F. Epidemiology of third-generation cephalosporin-resistant community-acquired Enterobacteria isolated from elderly patients. *Medecine et maladies infectieuses*. 2014;44(2):57-62.

55. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *The Journal of infection*. 2007;55(3):254-9.

56. Paterson D, Bonomo R. Extended-spectrum b-lactamases: a clinical update. *Clinical microbiology reviews*. 2005;18:657 - 86.

57. Société de Pathologie Infectieuse en Langue Française : Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte ; 2014, http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-infections_urinaires-long.pdf consulté le 22 août 2015

58. Kang CI, Park SY, Chung DR, Peck KR, Song JH. Piperacillin-tazobactam as an initial empirical therapy of bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *The Journal of infection*. 2012;64(5):533-4.

59. 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;70(4):1219-25.
60. Peralta G, Lamelo M, Alvarez-Garcia P, Velasco M, Delgado A, Horcajada J, et al. Impact of empirical treatment in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. bacteremia. A multicentric cohort study. *BMC infectious diseases.* 2012;12(1):245.
61. De Rosa FG, Pagani N, Fossati L, Raviolo S, Cometto C, Cavallerio P, et al. The effect of inappropriate therapy on bacteremia by ESBL-producing bacteria. *Infection.* 2011;39(6):555-61.
62. Rodriguez-Bano J, Picon E, Gijon P, Hernandez J, Cisneros J, Pena C, et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Journal of clinical microbiology.* 2010;48:1726 - 31.
63. Laupland K, Gregson D, Church D, Ross T, Pitout J. Incidence, risk factors and outcomes of *Escherichia coli* bloodstream infections in a large Canadian region. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2008;14:1041 - 7.
64. Endimiani A, Luzzaro F, Brigante G, Perilli M, Lombardi G, Amicosante G, et al. *Proteus mirabilis* bloodstream infections: risk factors and treatment outcome related to the expression of extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2005;49(7):2598-605.

65. Lautenbach E, Patel J, Bilker W, Edelstein P, Fishman N. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;32:1162 - 71.
66. Mosqueda-Gomez JL, Montano-Loza A, Rolon AL, Cervantes C, Bobadilla-del-Valle JM, Silva-Sanchez J, et al. Molecular epidemiology and risk factors of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* A case-control study. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2008;12(6):653-9.

ANNEXE 1 : NOTE D'INFORMATION SUR LES MODIFICATIONS D'INTERPRÉTATION DES ANTIBIOGRAMMES

Face à la montée inquiétante des résistances aux carbapénèmes, antibiotiques souvent prescrits dans le cadre des infections à entérobactéries sécrétrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE), la Commission Spécialisée des Anti-Infectieux du CHRU s'est réunie le 1^{er} avril 2014 pour proposer des alternatives prônant l'utilisation des céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) et de l'aztréonam en application des recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM).

Le CA-SFM recommande désormais de ne plus interpréter les résultats d'antibiogramme bruts obtenus pour les C3G et l'aztréonam vis-à-vis des EBLSE, permettant leur utilisation thérapeutique potentielle pour les souches catégorisées sensibles après détermination des CMI exactes.

C'est pourquoi, la Commission encourage, lorsque cela est possible d'un point de vue bactériologique et clinique, l'utilisation des molécules alternatives aux carbapénèmes (cf. tableau ci-joint) pour le traitement des infections à EBLSE. Les arguments en faveur de ces recommandations sont résumés dans le diaporama disponible sur le site Antibiolor (www.antibiolor.org/).

L'application de ces recommandations nécessitera que le choix de l'antibiothérapie alternative soit guidé par un infectiologue référent.

Ainsi, à chaque fois qu'une EBLSE aura été isolée à partir d'un prélèvement à visée diagnostique, l'infectiologue référent, après en avoir été informé par le service de bactériologie, contactera le clinicien en charge du patient pour proposer une conduite thérapeutique adaptée.

L'application de ces nouvelles recommandations sera effective à partir du 19 mai 2014.

Pr. Th. May

Président de la CSAI

Pr. A. Lozniewski

Chef du Service de Bactériologie

Contacts :

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales : 0383154109 ou 0383154094 ou 0612174325

Service de Bactériologie : 0383851203 ou 03838551354

Référents en charge du dossier : Dr Sandrine Hénard – Dr Nejla Aissa

Alternatives aux carbapénèmes face à une Entérobactérie BLSE

	Cystite	Infection sévère	Remarques
Carbapénèmes			Impact écologique
C3G/C4G		Effet inoculum Fortes posologies	Concerne moins de 20% des souches, seulement si CMI adéquates
Amoxicilline-clavulanate		Effet inoculum Fortes posologies	Impact écologique (activité anti-anaérobie)
Pipéracilline-tazobactam		Effet inoculum Fortes posologies	Impact écologique (activité anti-anaérobie)
Céfoxitine		Fortes posologies	Uniquement IV, posologie de 2 g x 3/j
Fosfomycine-trométamol			1 sachet/j pendant 1 ou 3 j
Pivmécillinam			Durée de traitement supérieure à 5 j
Cotrimoxazole			
Nitrofurantoïne			Durée de traitement longue
Tigécycline			A réserver aux EPC
Fluoroquinolones			Impact écologique
Aminosides		En association	

ANNEXE 2 : FORMULAIRE DE RECUEIL DES DONNÉES

Données démographiques

Identifiant : /_____/

Age : /_____/

Sexe: Masculin Féminin

Poids : /_____/

Date d'entrée à l'hôpital : /____/____/____/ (jj/mm/aaaa)

Co-morbidités

Créatinine (mg/l) : _____

Hémodialyse ou dialyse péritonéale	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Chimiothérapie ambulatoire	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Immunosuppresseurs	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Corticothérapie prolongée (≥ 0.5 mg/kg pendant ≥ 3 mois)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Neutropénie ($< 500/mm^3$)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Transplantation d'organe	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Toxicomanie par voie IV	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non

Indice des comorbidités de Charlson modifié

Infarctus du myocarde	1
Insuffisance cardiaque congestive	1
Maladie vasculaire périphérique	1
Accident vasculaire cérébral (sauf hémiplégie)	1
Démence	1
Maladie pulmonaire chronique	1
Connectivite	1
Ulcères gastro-duodénaux	1
Diabète (sans complication)	1
Maladie hépatique légère	1
<hr/>	
Hémiplégie	2
Maladie rénale modérée ou sévère	2
Diabète avec atteinte d'organe cible	2
Tumeur	2
Leucémie	2
Lymphome, myélome multiple	2
Maladie hépatique modérée ou sévère	3
<hr/>	
Tumeur métastasée	6
SIDA	6
<hr/>	
Total des points	-----
Rajouter 1 point pour la classe 50-59 ans, 2 points si 60-69 ans, 3 points si 70-79 ans, 4 points si 80-89 ans et 5 points si 90-99 ans.	
<hr/>	
Total des points avec l'âge	-----

En cas de pathologie chronique, indiquer si celle-ci est (score de Mac Cabe) :

- Pas de pathologie chronique
- Non fatale ou potentiellement fatale dans un délai de > 5 ans (score = 1)
- Probablement fatale dans un délai de 1 à 5 ans (score = 2)
- Probablement fatale dans un délai de < 1 an (score = 3)

Facteurs de risque de colonisation/infection à EBLSE

Prélèvement antérieur à EBLSE ? oui non Ne sait pas

Si oui, plvt clinique ? oui non Date /__/__/ (mm/aaaa)

Si oui, plvt de dépistage ? oui non Date /__/__/ (mm/aaaa)

Dispositifs en place oui non

Si oui :

Cathéter central oui non

Cathéter d'hémodialyse oui non

Sondage urinaire à demeure ou itératifs oui non

Ventilation non invasive (à domicile) oui non

Gastrostomie oui non

Trachéotomie oui non

Lieu de résidence : maison/appartement USLD EHPAD
 foyer SDF

Voyage (durée > 7 jours) dans les 3 ans à l'étranger oui non

Si oui : Asie Afrique Noire Maghreb
 Moyen/Proche Orient Europe du Sud Autre

Le patient a-t-il été **hospitalisé** (>24h) dans l'année qui précède l'admission ?

oui non

Le patient a-t-il reçu des **antibiotiques** (> 48h) dans l'année qui précède l'admission ?

oui non

Caractéristiques de l'infection

Date des premiers signes de l'infection : /__/__/__/ (jj/mm/aaaa)

Site de l'infection :

Urinaire

Cystite

Pyélonéphrite

Prostatite

Endovasculaire

Infection locale de cathéter

Bactériémie sur cathéter

Thrombophlébite septique

Cardiovasculaire

Endocardite

Médiastinite

Intra-abdominale

Péritonite

Abscès, cholécystite, pancréatite

Neurologique

Méningite

Abscès cérébral

Cutanée

Plaie post-traumatique

Dermo-hypodermite non nécrosante

Dermo-hypodermite nécrosante

- Escarre
- Ostéo-articulaire
 - Sur prothèse
 - Sans prothèse
 - Infection du site opératoire
- Bactériémie isolée

Présence de :

- SRIS
- Sepsis
- Sepsis sévère
- Choc septique
- Absence de signes cliniques

Présence d'une collection à drainer ? oui non

Présence d'une bactériémie associée à l'infection ? oui non

Données microbiologiques

Date du prélèvement (Jour / mois /année) : /__/__/__/ (jj/mm/aaaa)

Numéro d'analyse : /_____/

Service où est hospitalisé le patient au moment du prélèvement : /_____/

Nature du prélèvement bactériologique isolant l'EBLSE :

- ECBU
- Hémoculture
- Culture de cathéter
- Prélèvement respiratoire (AT, LBA, ECBC, PDP)
- Collection, pus, liquide de drainage
- LCR
- Prélèvement osseux
- Prélèvement cutané
- Autre : à préciser

Espèce(s):

- Citrobacter sp.*
- Citrobacter freundii*
- Citrobacter koseri*
- Enterobacter sp.*
- Enterobacter aerogenes*
- Enterobacter cloacae* complex
- Escherichia coli*
- Hafnia alvei*
- Klebsielle pneumoniae*
- Klebsiella oxytoca*
- Morganella morganii*
- Proteus mirabilis*
- Proteus vulgaris*
- Providencia stuartii*
- Salmonella sp.*
- Serratia sp.*
- Serratia marcescens*
- Shigella sp.*
- Autre : /_____/

Date de rendu de l'antibiogramme : /__/__/__/ (jj/mm/aaaa)

Antibiogramme :

AMC	diamètre	
	CMI Vitek2	
	CMI E-test	
TCC	diamètre	
	CMI Vitek2	
	CMI E-test	
TZP	diamètre	
	CMI Vitek2	
	CMI E-test	
FOX	diamètre	
	CMI Vitek2	
	CMI E-test	
CTX	diamètre	
	CMI Vitek2	
	CMI E-test	
CRO	diamètre	
	CMI Vitek2	
	CMI E-test	
CAZ	diamètre	
	CMI Vitek2	
	CMI E-test	
FEP	diamètre	
	CMI Vitek2	
	CMI E-test	

TEMO		
PIV		
IMP		
ERT		
MEM		
DOR		
AK		
TOB		
CN		
NET		
NA		
NOR		
OFX		
CIP		
SXT		
FOS		
COL		
TIGE		
NF		

Données thérapeutiques

Traitement(s) antibiotique(s) probabiliste(s) reçu(s) avant le résultat du prélèvement bactériologique : oui non

Si oui, **date de début du traitement probabiliste** (jj/mm/aaaa) : /__/__/__/

Molécule (DCI)	Dose unitaire	Rythme / jour	Voie IV, IM ou PO	Date première dose	Date dernière dose

Date de début du traitement après documentation EBLSE : (jj/mm/aaaa) :
 /__/__/__/

Molécule (DCI)	Dose unitaire	Rythme / jour	Voie IV, IM ou PO	Date première dose	Date dernière dose

Date de fin du traitement après documentation à EBLSE : (jj/mm/aaaa) :
 /__/__/__/

Traitement par carbapénème ? oui non

Si oui, pour quel(s) motif(s) :

- Données de l'antibiogramme
- Gravité clinique
- Evolution initiale défavorable
- Co-morbidités
- Infection polymicrobienne
- Inoculum élevé
- Absence de réévaluation
- Autre : /_____/

Données de suivi

STATUT à la fin du traitement : guéri vivant non guéri décédé

Si décès, date : /___/___/___/ (jj/mm/aaaa)

Le décès est-il en rapport direct avec une mauvaise évolution de l'infection à EBLSE ?
 oui non

Le traitement de l'infection à EBLSE a-t-il été poursuivi jusqu'à la date prévue ?
 oui non

Si non, pourquoi ? Echec clinique Echec microbiologique
 Allergie Insuffisance rénale
 Intolérance Autre raison : /_____/

Date de sortie de l'hôpital: /____/____/____/ (jj/mm/aaaa)

STATUT à la sortie de l'hôpital: vivant décédé

Le décès est-il en rapport direct avec l'infection à EBLSE ?

oui non

Récidive ou rechute de l'infection à EBLSE dans le mois suivant la fin du traitement ?

(même site et même germe)

oui non

Commentaires généraux

/_____/
/_____/
/_____/
/_____/
/_____/
/_____/

VU

NANCY, le 31 juillet 2015
Le Président de Thèse

Professeur Christian RABAUD

NANCY, le 24 août 2015
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine
Le Vice-Doyen,

Professeur Marc DEBOUVERIE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 7045

NANCY, le 28 août 2015

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Contexte : Les entérobactéries sécrétrices de BLSE (EBLSE) sont un problème de santé publique car l'usage des carbapénèmes, traitement de référence de ces infections, est un facteur de risque de sélection de souches résistantes à ces antibiotiques. Suite aux nouvelles recommandations des sociétés européennes et françaises de microbiologie, des alternatives thérapeutiques basées sur l'utilisation d'antibiotiques actifs *in vitro* sont possibles. Cette étude évalue en pratique clinique l'utilisation des molécules alternatives aux carbapénèmes dans les infections à EBLSE.

Méthode : Les patients infectés par une EBLSE au CHRU de Nancy entre mai 2014 et mai 2015 sont inclus. On recueille : données épidémiologiques, nature du traitement documenté, justification et nécessité de l'usage de carbapénème et issue de l'infection.

Résultats : Cent trente-six patients sont inclus, avec 65% d'infections urinaires, 9,6% d'infections intra abdominales. Trente-huit patients sur les 60 patients traités par carbapénème n'avaient pas d'alternative thérapeutique. Ces 38 traitements sont justifiés par les données de l'antibiogramme (52,6%), la gravité clinique (44,7%), les comorbidités (44,7%), l'inoculum élevé (18,4%). Sur les 76 patients traités par une molécule alternative, 36 auraient dû recevoir une carbapénème en raison de la gravité clinique (38,9%), des comorbidités (47,2%), un fort inoculum (22,2%). Il n'y a pas de différence significative concernant le taux de décès imputable à l'infection à EBLSE selon traitement reçu (traitement justifié par carbapénème versus traitement alternatif non indiqué $p=0,895$, ou traitement alternatif justifié versus traitement par carbapénème non justifié $p=0,936$).

Conclusion : Les carbapénèmes sont trop souvent prescrites quand des traitements alternatifs pourraient être utilisés et ne le sont parfois pas dans des situations où elles auraient dues l'être. La collaboration entre infectiologue, bactériologiste et clinicien doit être renforcée.

TITRE EN ANGLAIS

Treatment of infections with ESBL-producing Enterobacteriaceae: alternatives to carbapenems

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE - ANNÉE 2015

MOTS CLEFS : entérobactéries, β -lactamase à spectre élargi, carbapénème, inhibiteur de β -lactamases, céphamycine

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex