



**HAL**  
open science

# Traitement des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu en réanimation

Lev Volkov

► **To cite this version:**

Lev Volkov. Traitement des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu en réanimation. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297446

**HAL Id: hal-03297446**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297446>**

Submitted on 23 Jul 2021

**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](mailto: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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
2018

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

## **THÈSE DE SPÉCIALITÉ**

pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**VOLKOV Lev**

le 16 octobre 2018

## **TRAITEMENT DES ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE BÊTA-LACTAMASES À SPECTRE ÉTENDU EN RÉANIMATION**

Composition du jury :

|  |                    |
|--|--------------------|
| M. le Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT | Président          |
| M. le Professeur Bruno HOEN              | Juge               |
| M. le Professeur Roland JAUSSAUD         | Juge               |
| Mme. le Docteur Elisabeth BAUX           | Juge et Directrice |
| Mme. le Docteur Sandrine HENARD          | Juge et Directrice |



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 Julien SCALA-BERTOLA

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Président de Conseil Pédagogique :* Pr Bruno CHENUUEL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESIM :* Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Mathias POUSSEL

*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**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -  
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Emile de  
LAVERGNE

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard  
FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc  
GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles  
GROSDIDIER - Oliéro GUERCI

Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER

Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain  
LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN -  
Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET -  
Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD -  
François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis  
REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-  
BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT -  
Gérard VAILLANT - Paul VERT

Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE<sup>17</sup><sub>355</sub> - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER  
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

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

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

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

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY  
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

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

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie générale*)**

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine générale*)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)**

Docteur Patrice GALLET

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

### 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# Remerciements

A mon Maître et Président,

**Monsieur le Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT,**

Professeur de Réanimation Médicale,

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques.

Vous me faites honneur en acceptant de présider le jury de cette thèse. Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre enseignement. Je suis admiratif devant la qualité et l'étendue de votre savoir et très fier de pouvoir continuer à travailler à vos côtés.

Je vous prie d'accepter l'expression de mon respect le plus profond.

A mon Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Bruno HOEN,

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales.

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mes remerciements.

**A mon Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur Roland JAUSSAUD**

Professeur de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique

Vous me faites honneur en acceptant d'être mon juge. Je vous remercie sincèrement pour l'enseignement que vous m'avez apporté et pour votre grande gentillesse. Je tacherai de ne jamais trop m'éloigner de ce vaste monde qu'est la Médecine Interne et dont j'ai pu, grâce à vous, entrevoir une partie.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A ma Juge et Directrice,

Madame le Docteur Elisabeth BAUX,

Docteur en Maladies Infectieuses et Tropicales.

Tu me fais l'honneur d'encadrer ce travail. Je te remercie infiniment pour tout ce que tu as fait pour moi. Ton enseignement, ton organisation, ta patience, ta rigueur et tes (très mérités) rappels à l'ordre motivateurs ont rendu ce travail possible.

Reçois l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A ma Juge et Directrice,

Madame le Docteur Sandrine HENARD,

Docteur en Maladies Infectieuses et Tropicales.

Tu me fais l'honneur d'encadrer ce travail. Je tiens à te remercier pour tes conseils, ton enseignement et ta gentillesse. J'ai eu grand plaisir à travailler sous ta direction.

Reçois l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

## **A ma famille.**

A ma mère et mon père dont le mélange complexe de sérieux, d'intelligence, de culture, de désorganisation, de frivolité et d'obstination m'ont toujours sidéré.

A ma sœur dont je suis très fier, et un peu jaloux aussi des fois (en ce qui concerne la couleur de cheveux bien évidemment).

A Lisa et Philia de qui j'ai été longtemps éloigné, chose qui n'arrivera plus.

A Masha et sa philosophie bizarroïde.

A Misha, l'inimitable et excellent compagnon.

A Sasha, la nouvelle pour moi.

A Tata et Baboulia qui m'étonneront toujours, chacune à sa manière.

Florence,

Merci d'être là pour moi. Merci de t'occuper de moi. Merci de me soutenir. Et surtout, merci  
de me supporter.

J'espère que tu vas continuer à le faire, car je ne puis imaginer ma vie sans toi.

## **A ma belle-famille**

Virginie, merci pour des trucs et des machins.

Thierry et Sylvie, je sais pas si je vous l'ai dit, mais une de vos filles est vachement chouette !

Julien, quand est-ce que tu regarderas où se situe Nancy sur une carte ?

Merci à Isabelle pour sa bonne humeur et à Jean-Paul pour ses blagues douteuses.

Merci également à Eric et Sandrine.

## **A mes amis.**

Igor. Merci.

Maxence. Bah merci aussi.

Blaise. Essaie de pas finir pas comme Hemingway.

Mishka Sibaeu. Nous t'attendons chez nous quand tu veux.

Morgane. Fais pas le malin toi !

Victor. Te dire de pas faire le malin ne servirait à rien.

Captain Morgane. Yes Sir !

## **A mes rencontres nancéiennes.**

Thibaut. Un point c'est tout ! Merci à Fred pour ses efforts intensifs pour vider notre cave. Arnaud, reste comme tu es, mais pas trop quand même. Merci particulièrement à « Lord » Le Berre pour son soutien spiritueux extrêmement actif. Gabi, faut te remercier toi aussi ? Florian, pour le barbeuk c'est quand tu veux. Valotta, merci pour tes playlists inimitables. Les frangins Bertrand ! Que dire, que dire... Votre compagnie restera toujours aussi plaisante, mes respects. Camille, Vincent et le p'tit. Merci pour votre amitié. Caï, vu que le Canada ça a l'air loin, viens plutôt chez nous. Rémy, prépare-toi pour la suite !

Sabine. Merci pour ta bonne humeur, ta bonne foi, ton calme, ta patience et ta couleur (à toi de faire le tri). N'empêche que si tu m'avais pas appris tout pleins de trucs, et bah j'aurais pas appris grand-chose.

Chichi, Marion, Anaïs, Carole, merci pour ce premier semestre, disons, inoubliable ! Morizot, toi aussi t'es inoubliable. Lucien Mortier, Lero, La Gouloue, Granier, Messerlin, Emeline, « Professeur » Vautrin. C'était bien cool, si c'était pas à recommencer, ça serait à recommencer.

Anaïs, merci pour ta patience, ta compréhension et ton professionnalisme. Ça m'a fait plaisir de bosser avec toi.

**Mais également à,**

Clémence et Julien pour leur encadrement gériatriquement extra-ordinaire. Thomas pour son aide. Victoire pour sa prescription de laxatifs et de doliprane ! Joris et Julien pour leur accueil MIELeux.

M. Allam, vous étiez un grand homme.

Mme. Wagner pour l'échographie ! M. Roche pour ses séances de politique et sa médecine, à M. Bindi et Mme Gilson.

Merci à M. Maurier pour sa bienveillance ! Merci à M. Guichard pour avoir essayé d'apprendre la médecine à un réanimateur.

Merci à Nathalie pour les leçons sur l'hirsutisme et l'embolie pulmonaire.

## SERMENT

*« Au moment d'être admis 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.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque ».*

# TABLE DES MATIÈRES

|  |    |
|--|----|
| ABREVIATIONS.....  | 20 |
| I. PRESENTATION DU SUJET.....  | 21 |
| 1 - LES ENTEROBACTERIES .....  | 21 |
| 2- LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES .....   | 23 |
| <i>Historique : .....</i>  | 23 |
| <i>Définition des enzymes bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) : .....</i>                | 25 |
| <i>Épidémiologie actuelle des entérobactéries productrices de BLSE : .....</i>               | 28 |
| 3 - FACTEURS DE RISQUE DE PORTAGE ET D'INFECTION A ENTEROBACTERIES PRODUCTRICE DE BLSE ..... | 31 |
| <i>La colonisation connue à EBLSE : .....</i>  | 31 |
| <i>Le voyage en zone d'endémie .....</i>   | 32 |
| <i>L'antibiothérapie préalable.....</i>  | 33 |
| <i>L'hospitalisation préalable.....</i>  | 33 |
| <i>Vie en collectivité (EHPAD, USLD).....</i>  | 34 |
| <i>Dispositif invasif.....</i>   | 34 |
| <i>Autres facteurs de risque .....</i>   | 34 |
| 4- LES ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE BLSE EN REANIMATION .....                             | 35 |
| <i>Épidémiologie .....</i>   | 35 |
| <i>Facteurs de risque de EBLSE en réanimation .....</i>                                      | 36 |
| <i>Gravité .....</i>   | 37 |
| 5 - TRAITEMENT DES BLSE.....   | 39 |
| II. ARTICLE.....   | 41 |
| INTRODUCTION.....  | 43 |
| PATIENTS AND METHODS.....  | 44 |
| RESULTS .....  | 47 |
| DISCUSSION.....  | 56 |
| REFERENCES.....  | 60 |
| I. CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES .....   | 65 |
| <i>Les carbapénèmes.....</i>   | 65 |
| <i>Les céphalosporines .....</i>   | 66 |
| <i>Bêta-lactamases/inhibiteurs de bêta-lactamases (BL/IBL) .....</i>                         | 66 |
| <i>Autres antibiotiques .....</i>  | 67 |
| <i>Ceftazidime/avibactam.....</i>  | 68 |
| II. BIBLIOGRAPHIE .....  | 70 |

# ABREVIATIONS

**AMPC** : adénosine monophosphate cyclique

**BGN** : bacilles à Gram négatif

**BL/BLI**: beta-lactams/beta-lactamase inhibitors

**BL/IBL** : bêta-lactamines/inhibiteurs de bêta-lactamases

**BLSE** : bêta-lactamase à spectre élargi

**C3G** : céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération

**CMI** : concentration minimale inhibitrice

**EBLSE** : entérobactérie productrice d'une bêta-lactamase à spectre élargi

**ECMO** : extra-corporal membrane oxygenation

**EHPAD** : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

**ESBL-PE**: extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae

**FQ** : fluoroquinolone

**ICU** : intensive care unit

**MIC** : minimal inhibitory concentration

**PAVM** : pneumonie acquise sous ventilation mécanique

**PK/PD** : pharmacokinetic/pharmacodynamic

**RRT** : renal replacement therapy

**SAPS** : simplified acute physiology score

**USLD** : unité de soin de longue durée

# I. PRESENTATION DU SUJET

## 1 - LES ENTEROBACTERIES

Les entérobactéries sont des bacilles à Gram négatif (BGN), poussant en culture sur un milieu aéro-anaérobie, fermentant le glucose et possédant une nitrate réductase. Les entérobactéries sont la première cause d'infection urinaire et font partie des bactéries les plus souvent isolées dans les hémocultures. En réanimation les BGN prédominent largement dans les infections, qu'elles soient acquises en communautaire ou en nosocomial et dans la majorité des cas il s'agit d'une entérobactérie [1][2].

Il existe une classification des entérobactéries en plusieurs groupes, en fonction de leur mécanisme génétique de résistance aux bêta-lactamines (**Tableau 1**).

Classe 0 pas de bêta-lactamase : *Proteus mirabilis*, *Salmonella spp.*

Classe 1 céphalosporinase de très bas niveau : *E.coli*, *Shigella spp.*

Classe 2 pénicillinase de bas niveau : *K.pneumoniae*, *K.oxytoca*, *Citrobacter koseri*

Classe 3 céphalosporinase inductible de bas niveau : *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.*, *Citrobacter freundii*, *Hafnia alvei*

Classe 4 céphalosporinase inductible + pénicillinase de bas niveau : *Y.enterocolitica*

Classe 5 céfuroximase : *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri*

Classe 6 BLSE chromosomique : *Kluyvera spp.*, *Citrobacter sedlakii*, *Erwinia persicina*

**Tableau 1.** Classification des entérobactéries selon leur mécanisme de résistance naturelle aux  $\beta$ -lactamines :

| Groupe \ Antibiotique | 0 | 1   | 2      | 3 | 4    | 5 | 6    |
|-----------------------|---|-----|--------|---|------|---|------|
| Amoxicilline          | S | S/I | R      | R | R    | R | I/R  |
| Ticarcilline          | S | S   | R      | S | R    | S | I    |
| Pipéracilline         | S | S   | S=>I/R | S | S=>I | S | I    |
| Amox.+ ac. clav.      | S | S/I | S      | R | R    | S | S=>I |
| Ticar.+ ac.clav       | S | S   | S      | S | S    | S | S=>I |
| Piper.+ tazo.         | S | S   | S      | S | S    | S | S=>I |
| C1G                   | S | S/I | S      | R | R    | R | R/I  |
| C3G                   | S | S   | S      | S | S    | S | S=>I |
| Carbapénèmes          | S | S   | S      | S | S    | S | S    |

Les entérobactéries sont capables d'acquérir en plus de ces résistances naturelles, des résistances acquises.

## 2- LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

### *HISTORIQUE :*

La pénicilline est utilisée en médecine humaine depuis les années 1940. Dès les années 1950 apparaissent les premières résistances bactériennes à la pénicilline, dont le mécanisme le plus fréquent est la production de bêta-lactamases qui hydrolysent l'antibiotique, mais également la modification de cible et les pompes à efflux. Ces bêta-lactamases ont initialement un spectre étroit et n'hydrolysent quasiment que l'ampicilline. Les années 1980 voient la découverte et l'important développement des céphalosporines de 3ème génération (C3G) que sont le céfotaxime et la ceftriaxone. Ces molécules sont stables vis à vis de l'hydrolyse des premières bêta-lactamases et deviennent rapidement la pierre angulaire du traitement antibiotique en couvrant les pathogènes habituellement responsables de nombreuses infections [3].

Mais en quelques années, sous la pression sélective exercée par les C3G apparaissent de nouvelles résistances. Certaines bêta-lactamases à spectre étroit appelées TEM-1 provenant de *Escherichia coli* et SHV-1 provenant de *Klebsiella pneumoniae* sont portées par des plasmides. La transmission de ces plasmides entre les entérobactéries permet la diffusion rapide de ce mécanisme de résistance. Des mutations ponctuelles du site actif des enzymes TEM et SHV finissent par élargir le spectre de résistance et leur conférer une résistance aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. C'est la naissance des premières bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) [4].

La première entérobactérie productrice d'une bêta-lactamase à spectre élargi (EBLSE) plasmidique décrite était une *Klebsiella pneumoniae*, d'abord en Allemagne au début des années 1980 puis dans d'autres pays d'Europe Centrale [5]. Les EBLSE sont initialement surtout responsables d'infections nosocomiales et provoquent des épidémies dans les services de réanimation [3], [6].

Les années 1990 voient l'émergence d'une nouvelle enzyme BLSE appelée CTX-M, qui n'est pas apparentée aux enzymes TEM et SHV. Le gène codant pour cette enzyme est naturellement présent dans le génome d'une bactérie environnementale appelée *Kluyvera*. Les éléments mobiles du génome portant l'enzyme se transmettent puis se propagent aux entérobactéries [6].

Actuellement il existe plus de 80 enzymes CTX-M différentes, mais le variant le plus courant est appelé CTX-M15. Depuis le début des années 2000 un clone d'*Escherichia coli* porteur de cette enzyme CTX-M15 se propage rapidement dans le monde entier et devient endémique. La particularité de ce clone est qu'il est habituellement porteur de plusieurs gènes de résistances à d'autres classes d'antibiotiques le rendant souvent multi-résistant. Contrairement aux précédentes enzymes BLSE, CTX-M15 connaît un important essor dans les infections communautaires sortant définitivement le problème des infections à EBLSE du seul cadre nosocomial [7].

Les carbapénèmes, antibiotiques à spectre très large et actifs sur un grand nombre de BGN multi-résistantes, constituent la principale molécule utilisée dans le traitement des infections à EBLSE et sont de plus en plus utilisées. Cependant comme avec les classes antérieures, leur utilisation entraîne l'apparition de mécanismes de résistance. Les entérobactéries productrices de carbapénémases

ont actuellement une distribution mondiale entraînant parfois des situations d'impasse thérapeutique en absence d'alternative possible [8].

*DEFINITION DES ENZYMES BETA-LACTAMASES A SPECTRE ELARGI (BLSE) :*

Une BLSE est une enzyme de type bêta-lactamase capable d'hydrolyser et par conséquent de conférer à la bactérie porteuse de l'enzyme une résistance aux oxyimino-céphalosporines (céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, céfuroxime, céfépime), aux monobactames (aztréonam), mais ni aux céphamycines (céfoxitine) ni aux carbapénèmes. Les BLSE sont inhibées de façon variable par les inhibiteurs de bêta-lactamases que sont l'acide clavulanique et le tazobactam. Les plasmides porteurs des BLSE comportent souvent des gènes de résistance à d'autres antibiotiques, raison pour laquelle les BLSE sont souvent multi-résistantes [9]. Une EBLSE est habituellement détectée au laboratoire de façon phénotypique à l'aide d'un test synergique entre un disque de C3G et d'aztréonam et un disque d'acide clavulanique.

La première classification des bêta-lactamases date de 1980 par Ambler (**Tableau 2**), elle est basée sur la structure primaire des enzymes, c'est-à-dire sur leur séquence d'acides aminés [6]:

La classe A comporte les bêta-lactamases de type TEM, SHV ainsi que les CTX-M et certaines carbapénémases. La majorité des BLSE font partie de la classe A de classification d'Ambler.

La classe B correspond aux AmpC céphamycinases chromosomiques qui en état surexprimées confèrent une résistance aux céphalosporines de 3ème génération.

La classe D regroupe les AmpC plasmidiques et la famille des OXA.

Ces 3 classes sont des serines bêta-lactamases car elles comportent une serine dans leur site actif. La classe B est une métallo-bêta lactamase qui nécessite du zinc pour l'hydrolyse, elle confère une résistance à l'ensemble des bêta-lactamines, y compris les carbapénèmes. Par la suite d'autres classifications ont été élaboré, et notamment la classification fonctionnelle de Busch et al [10].

**Tableau 2.** Classification des  $\beta$ -lactamases selon la structure primaire des enzymes

d'après Ambler :

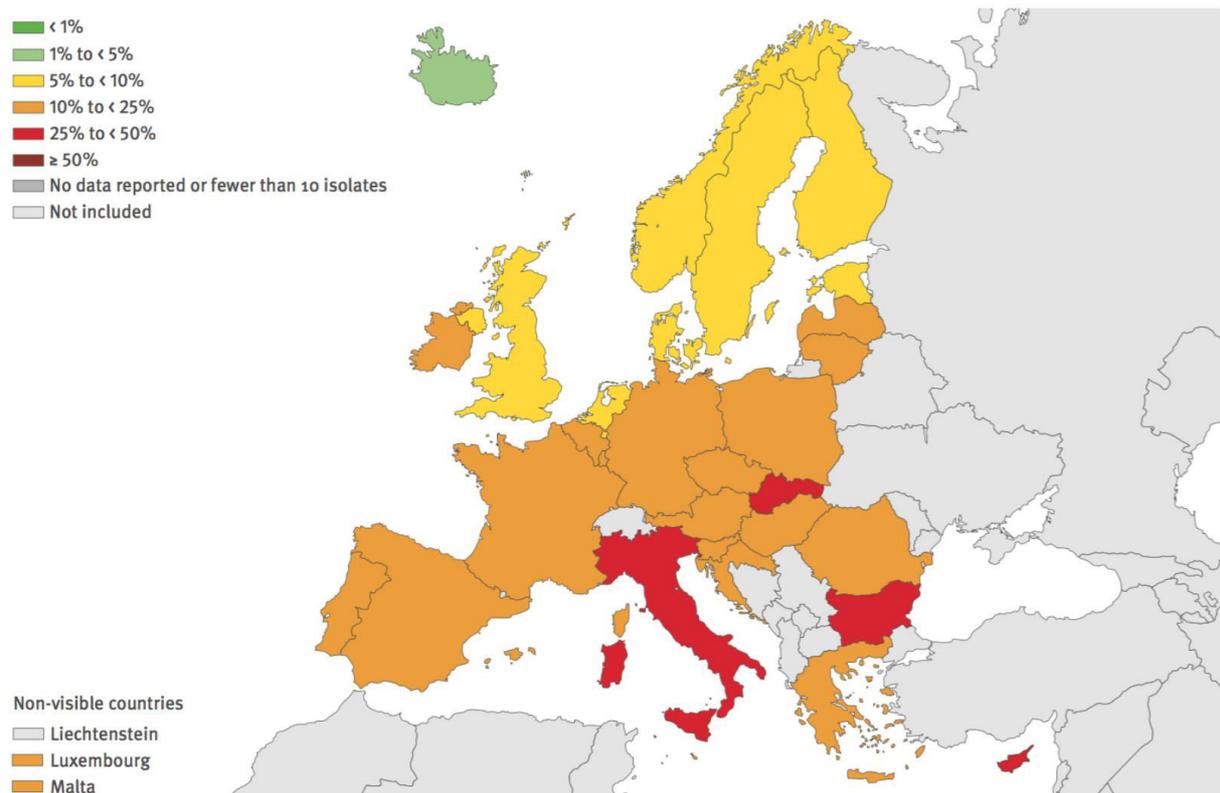
|                         | CLASSE DE LA BETA LACTAMASE | BETA LACTAMASES                    | EXEMPLES IMPORTANTS         | SURVENUE PREFERENTIELLE                             | RESISTANCES PHENOTYPIQUES IMPORTANTES |
|-------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------------|---|---------------------------------------|
| SERINES BETA-LACTAMASES | A                           | Bêta-lactamases à spectre élargi   | TEM-1, TEM-2, SHV-1, SHV-11 |   | Ampicilline, céfalotine               |
|                         |                             | BLSE type TEM                      | TEM-3, TEM-52               | Entérobactéries et non fermentantes                 |                                       |
|                         |                             | BLSE type SHV                      | SHV-5, SHV-12               |   | Pénicillines, C3G                     |
|                         |                             | BLSE type CTX-M                    | CTX-M-1, CTX-M-15           |   |                                       |
|                         |                             | carbapénémases                     | KPC, GES, SME               |   | Toutes les bêta-lactamines            |
|                         | C                           | AmpC céphamycinases chromosomiques | AmpC                        | <i>Enterobacter</i> spp.<br><i>Citrobacter</i> spp. | Céphamycines (céfoxitine)<br>C3G      |
|                         |                             | AmpC céphamycinases plasmidiques   | CMY, DHA, MOX, FOX          | Entérobactéries                                     | Céphamycines (céfoxitine)<br>C3G      |
|                         | D                           | Bêta-lactamases à spectre élargi   | OXA-1, OXA-9                | <i>A. baumannii</i>                                 | Oxacilline, ampicilline, céfalotine   |
| BLSE type OXA           |                             | OXA-2, OXA-10                      |                             | Pénicillines, C3G                                   |                                       |
| carbapénémases          |                             | OXA-48                             |                             | Toutes les bêta-lactamines                          |                                       |
| METALLO-BETA-LACTAMASES | B                           | carbapénémases                     | VIM, IMP                    | Entérobactéries et BGN non fermentants              | Toutes les bêta-lactamines            |

Les EBLSE ont une distribution mondiale avec une incidence qui augmente d'année en année posant un sérieux problème de santé publique. Le clone d'*Escherichia coli* CTX-M15 est devenu pandémique tant dans les infections nosocomiales que communautaires (**Figure 1**)



**Figure 1.** Distribution mondiale du clone *E.coli* producteur de BLSE CTX-M 15

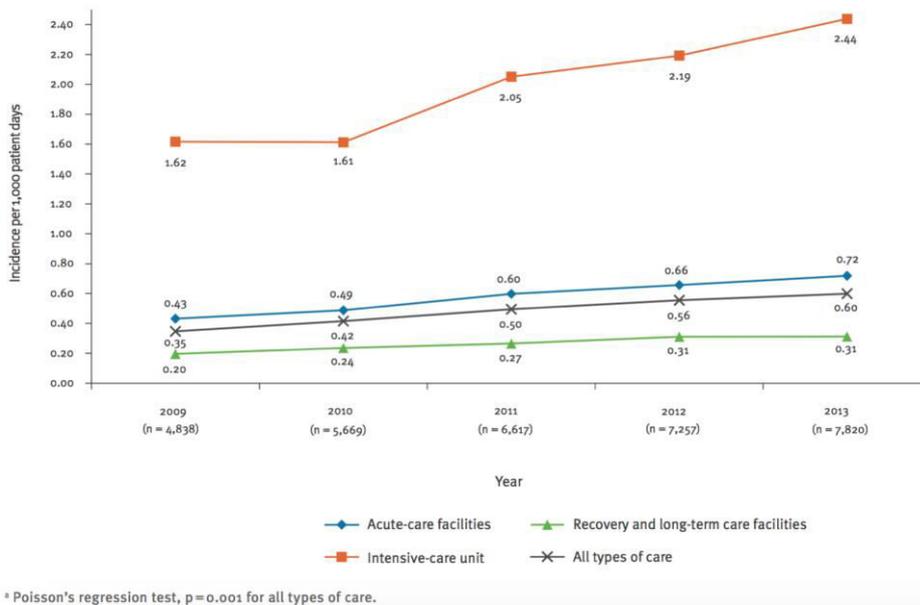
En Europe la distribution est inégale. Bien que les premières BLSE ont été décrites en Europe Centrale, les pays actuellement les plus touchés sont l'Europe du Sud-Est. Voici le pourcentage d'*Escherichia coli* résistant aux céphalosporines de 3ème génération [9] (**Figure 2**):



**Figure 2.** Pourcentage de prélèvements positif à *E.coli* résistante aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération par pays.

En France l'incidence des infections hospitalières à EBLSE a peu augmenté entre 2003 et 2006, puis a connu une augmentation majeure de 73% entre 2009 et 2013, soit de 0,35 par 1000 patients-jours en 2009 à 0,6 en 2009 avec des variations géographiques importantes [11] (**Figure 3**).

Incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* infections by type of care<sup>a</sup>, healthcare facilities cohort, surveillance network for healthcare-associated infections database, France, 2009–13 (n = 32,201)



**Figure 3.** Évolution de l' incidence d' entérobactéries productrices de BLSE en fonction du type de services entre 2009 et 2013.

En milieu hospitalier les EBLSE restent plus fréquentes qu'en communautaire. Dans une étude parisienne monocentrique de 2018 la prévalence de colonisation digestive à EBLSE chez les patients hospitalisés était de 17% [12].

Dans les infections communautaires en France le nombre d'EBLSE isolé est en constante augmentation. En 2006, 1,1% des entérobactéries isolées de prélèvement réalisés en communautaire étaient productrices de BLSE [13]. Le nombre d'Escherichia coli BLSE isolé en communautaires est passé de 3,4% en 2012 à 4% en 2016 [14]. La majorité des EBLSE en communautaire est porteuse de CTX-M-15. L' épidémiologie en réanimation sera détaillée ultérieurement.

### 3 - FACTEURS DE RISQUE DE PORTAGE ET D'INFECTION A ENTEROBACTERIES PRODUCTRICE DE BLSE

L'émergence mondiale des EBLSE et en particulier l'endémie des CTX-M a comme conséquence de rencontrer ces germes de plus en plus fréquemment, en communautaire et à l'hôpital. Le risque d'échec clinique avec une antibiothérapie probabiliste non adaptée a conduit à la recherche de facteurs de risque prédictifs d'infection à EBLSE, qui en cas de présence et notamment dans les infection graves chez des patients en réanimation peuvent faire utiliser d'emblée des antibiotiques à plus large spectre actifs sur les EBLSE.

#### *LA COLONISATION CONNUE A EBLSE :*

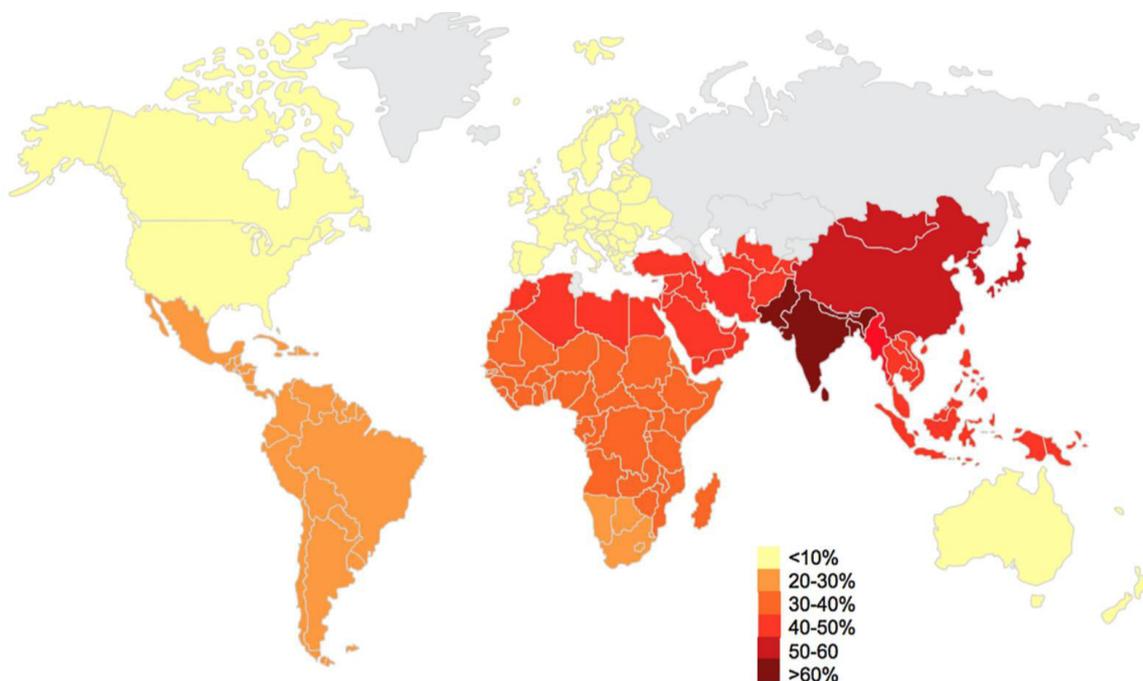
Le portage d'une EBLSE constitue un facteur de risque d'infection à ce même germe. Ce portage rectal est asymptomatique et peut être dépisté par un écouvillonnage rectal dans les situations à risque et notamment chez les patients hospitalisés en réanimation [15].

Dans une étude de 2013, la durée pendant laquelle le portage rectal persiste en cas d'acquisition après la sortie de l'hôpital est de 6,6 mois en médiane [16]. Cette durée varie en fonction des études, mais est de l'ordre de quelques mois.

Il faut considérer qu'un antécédent de portage ou d'infection à EBLSE constitue un facteur de risque d'être toujours porteur d'une EBLSE. Le portage urinaire asymptomatique est un facteur de risque au même titre que le portage rectal.

Le voyage récent à l'étranger et en particulier dans les lieux de forte prévalence de EBLSE constitue désormais un facteur de risque de portage et d'infection à EBLSE. Le taux d'acquisition global d'une EBLSE après un voyage en zone d'endémie est de 34,3%. Les zones à plus grand risque d'acquisition sont surtout l'Asie du Sud, puis l'Asie Centrale et l'Asie de l'Est. Le premier pays à risque est l'Inde. Parmi les voyageurs ayant acquis une EBLSE, 25% sont encore porteurs 6 mois après le retour et 11,3% à un an. De plus il existe un risque de transmission aux membres du même foyer qui n'ont pas voyagé [17].

La carte ci-dessous montre le taux d'acquisition d'entérobactéries multi-résistantes en fonction des régions de voyage [18] (**Figure 4**).



**Figure 4.** Taux d'acquisition d'entérobactéries multi-résistantes en fonction des régions de voyage

#### *L'ANTIBIOTHERAPIE PREALABLE*

La pression de sélection des antibiotiques constitue une cause majeure d'émergence et de dissémination de microorganismes résistants. L'utilisation d'antibiotiques entraîne systématiquement une pression de sélection sur la flore bactérienne colonisant le patient et notamment le tube digestif. Il a été démontré que l'utilisation d'antibiotiques entraînait la production d'enzymes BLSE. Ainsi toute antibiothérapie constitue un facteur de risque d'acquisition de EBLSE [19].

Parmi les antibiotiques les plus à risque la littérature cite la combinaison bêta-lactamines/inhibiteurs de bêta-lactamases (BL/IBL), les céphalosporines et plus particulièrement de troisième génération, le cotrimoxazole, les fluoroquinolones et les aminosides [15, 20, 21].

La période citée d'exposition aux antibiotiques générant un risque d'acquisition ultérieure de EBLSE est de 3 mois [22, 23].

#### *L'HOSPITALISATION PREALABLE*

L'hospitalisation expose à un contact avec les EBLSE, puisque celles-ci peuvent être présentes chez d'autres patients, mais est également souvent associée à d'autres facteurs de risque d'EBLSE. Une hospitalisation récente est un facteur de risque majeur d'EBLSE [15, 19, 21]. Dans une étude israélienne de 2004 une hospitalisation préalable dans les 3 mois constituait le facteur de risque indépendant le plus puissant d'une bactériémie à BLSE [23].

### *VIE EN COLLECTIVITE (EHPAD, USLD)*

L'exposition environnementale à des EBLSE et le contact avec des personnes arborant d'autres facteurs de risque de bactéries multi-résistantes (âge élevé, comorbidités, cathéter urinaire à demeure) font de la vie en collectivité un facteur de risque de portage et d'infection à EBLSE [15], [21].

### *DISPOSITIF INVASIF*

Les dispositifs invasifs tel que tout corps étranger intra-vasculaire comme un abord vasculaire central ou tout cathéter présent chez le patient comme un cathéter urinaire sont fréquemment, bien qu'inconstamment, cités dans la littérature. Cependant le risque d'acquisition d'une BLSE qui s'y associe n'est pas toujours significatif [19–21, 24].

### *AUTRES FACTEURS DE RISQUE*

D'autres facteurs de risque sont inconstamment décrits dans la littérature et notamment dans les articles déjà cités plus haut. Il s'agit de l'âge > 60 ans, de la gravité de l'état du patient, de la durée d'hospitalisation globale et spécifiquement en réanimation ou soins intensifs, de procédures invasifs ambulatoires récents, de la présence de comorbidités, de traitement immunosuppresseurs. Ils doivent également être pris en compte dans l'analyse du risque d'acquisition d'une EBLSE, mais sont moins récurrents dans la littérature que les précédents.

#### 4- LES ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE BLSE EN REANIMATION

##### ÉPIDEMIOLOGIE

En réanimation, les bactéries multi-résistantes sont plus fréquentes qu'en secteur d'hospitalisation conventionnelle. Ceci est lié en partie à une plus grande pression de sélection exercée par l'utilisation des antibiotiques et à la fréquence plus importante de facteurs de risque de EBLSE chez les patients en réanimation. Selon certains auteurs il existe un plus grand risque de transmission de microorganismes entre patients en réanimation [25]. D'autres auteurs considèrent que la prévalence de la colonisation digestive à EBLSE à l'admission ne prédit pas l'incidence de nouvelles colonisations par la suite et que la transmission inter-patient et la contamination environnementale ne semble pas si importante en réanimation [26].

Bien que l'enzyme CTX-M se propage en milieu communautaire, les EBLSE restent un problème nosocomial et par conséquent constituent un enjeu en réanimation. Dans une étude française de 2012, portant sur 210 patients admis en réanimation avec une infection communautaire seulement 3 (1,4%) étaient des infections à EBLSE, alors que sur 84 infections nosocomiales 6 (7,1%) étaient des BLSE. De même, 13% des patients devenaient colonisés en réanimation [27].

Une étude s'est intéressée aux profils de résistance des bacilles à Gram négatif (BGN) dans les réanimations d'Europe et des États-Unis entre 2009 et 2011 [25]. En Europe les BGN les plus couramment isolées en réanimation étaient par ordre de fréquence *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella pneumoniae*. Parmi les *Escherichia coli* isolées en réanimation 85,6% étaient sensibles à la

ceftriaxone, 84,9% étaient sensibles à la piperacilline-tazobactam. Parmi les *Klebsiella pneumoniae* isolées en réanimation 73,2% étaient sensibles à la ceftriaxone et 71,4% à la piperacilline-tazobactam. De façon générale les taux de sensibilité sont plus bas parmi les BGN isolés en réanimation comparées à celles isolées en secteur. Il existe une augmentation avec le temps du pourcentage d'entérobactéries porteuses de BLSE isolées en réanimation, surtout pour *Klebsiella pneumoniae* dont le taux de portage de BLSE est passé de 27,5% en 2009 à 41,8% en 2011 [25].

#### FACTEURS DE RISQUE DE EBLSE EN REANIMATION

Les facteurs de risque d'acquisition d'une EBLSE en réanimation sont identiques à ceux précédemment décrits. Néanmoins, on soulignera l'importance particulière de la colonisation digestive. Une étude française de 2012 s'intéressait aux facteurs prédictifs de colonisation à EBLSE à l'admission en réanimation [27]. Sur 531 patients 15% étaient colonisés à EBLSE à l'admission. Les facteurs associés à une colonisation à EBLSE étaient un transfert d'une autre réanimation, l'hospitalisation dans un autre pays, une chirurgie dans l'année précédente, la présence de comorbidités neurologiques et l'administration d'une C3G avant l'admission. Tous les patients de cette étude ayant présenté une infection à EBLSE en réanimation avaient un portage rectal à EBLSE et dans 82% il s'agissait de la même espèce.

La prévalence d'EBLSE en réanimation et le rapport étroit entre colonisation et infection pose donc la question de l'utilisation d'antibiotiques à large spectre en

probabiliste [27]. Dans une méta-analyse étudiant 13 études et portant sur 15045 patients non colonisés à l'admission en réanimation, le taux d'acquisition d'une colonisation digestive à EBLSE en réanimation était de 7% en tout, 4% en France et 3% aux États-Unis. Le temps moyen d'acquisition d'une colonisation à EBLSE après l'admission était de 11,4 jours. Les patients colonisés au niveau digestif à EBLSE avaient 49 fois plus de risque de développer une infection à EBLSE que les patients non colonisés, le temps moyen entre colonisation et infection était de 5,9 jours et le risque de mortalité toute cause confondue était de 1,57 fois supérieure entre les patients colonisés et les non-colonisés.

La colonisation à EBLSE apparaît donc comme étant le prérequis le plus important à une infection à EBLSE en réanimation.

#### *GRAVITE*

L'infection à EBLSE constitue un élément de gravité qu'il faut prendre en considération. Dans une étude française prospective de 2017, portant sur 201 épisodes infectieux à EBLSE, 19,4% ont été admis en réanimation. Sur 145 patients traités dont les données étaient disponibles, la mortalité à J15 était de 16,6% [28].

Une autre étude française de 2016 sur les données du réseau OUTCOMEREA incluant 17 réanimations et plus de 16000 patients montrait un sur-risque significatif de mortalité de 1,8 fois chez les patients infectés à EBLSE comparés aux non infectés, ainsi qu'une augmentation de durée de séjour. Par ailleurs, les patients infectés, mais également colonisés sans infection à EBLSE, avaient une plus grande

exposition aux carbapénèmes [29]. Une des explications apportées à cette surmortalité chez les patients infectés à EBLSE en réanimation constitue le retard d'initiation d'une antibiothérapie adaptée à cause des multiples résistances des EBLSE.

De même, une étude de 2018 basée sur la cohorte rétrospective internationale de bactériémies à BLSE et carbapénémases INCREMENT, s'intéressait plus particulièrement aux patients en sepsis sévère et choc septique et évaluait les facteurs prédictifs de mortalité à J30. Parmi les facteurs indépendants associés à la mortalité on retrouvait une escalade thérapeutique entre l'antibiothérapie probabiliste et documentée. Cela montre qu'une antibiothérapie probabiliste inadaptée est un facteur de risque de mortalité [30].

Ainsi, une étude rétrospective italienne a montré, chez des patients présentant une bactériémie à EBLSE, que le groupe de patients recevant une antibiothérapie initiale probabiliste inefficace *in vitro* avait une mortalité à J21 de 59,5%, soit une surmortalité de presque 3 fois par rapport au groupe recevant une antibiothérapie efficace d'emblée. La mortalité à J21 parmi tous les patients était de 38,2% ce qui souligne de nouveau la gravité d'une infection à EBLSE [31].

Au vu de la résistance croissante aux carbapénèmes certains auteurs recommandent une optimisation de leur utilisation chez des patients présentant des facteurs de risque important de colonisation/infection, la considération de l'épidémiologie locale de susceptibilité des EBLSE aux BL/IBL et le site d'infection puisque les bactériémies d'origine urinaire sont associées à un meilleur pronostic [30].

## 5 - TRAITEMENT DES BLSE

Les EBLSE sont sensibles aux carbapénèmes, céphamycine (céfoxitine). La restauration de sensibilité avec l'acide clavulanique et le tazobactam a diminué au fil des années. Les EBLSE ont plus de résistance envers les fluoroquinolones, les aminosides et le bactrim.

Jusqu'en 2010 en France sur un antibiogramme d'une BLSE la sensibilité des céphalosporines de 3ème génération et de l'aztréonam était systématiquement interprétée et rendue intermédiaire ou résistante et ce quel que soit la concentration minimale inhibitrice (CMI). Cela forçait les cliniciens à prescrire une carbapénème et en entraînait une surconsommation évitable [32].

Par la suite il n'était plus recommandé de donner une lecture interprétative de l'antibiogramme, mais de se référer uniquement à la CMI. Les seuils critiques de CMI ont été revus à la baisse pour permettre d'utiliser des antibiotiques alternatifs aux carbapénèmes [33]. Cela peut cependant donner lieu à une discordance entre sensibilité *in vitro* et succès clinique, qui diffère en fonction du site d'infection [34].

La gravité d'une infection en réanimation, ainsi que l'incidence importante de colonisation à EBLSE et le risque majeur d'infection à EBLSE qui en résulte, pousse souvent à traiter un sepsis chez un patient en réanimation connu colonisé à EBLSE par des antibiotiques à large spectre comme les carbapénèmes pour ne pas prendre le risque d'un échec clinique [26]. Cependant cela entraîne une surconsommation de carbapénèmes et donc un risque de dissémination de BGN sécrétrices de carbapénémases [35].

Notre étude visait à décrire la mortalité de patients hospitalisés en réanimation et présentant une infection à EBLSE en fonction du traitement antibiotique reçu : carbapénèmes ou molécules alternatives.

## II. ARTICLE

# TREATMENT OF INFECTIONS WITH EXTENDED SPECTRUM BETA-LACTAMASE PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE IN ICU PATIENTS

## Abstract

**Objectives:** To describe the outcome of patients hospitalized in an ICU with an extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE) infection treated with carbapenems and alternative carbapenem-sparing therapy.

**Methods:** We performed a retrospective, descriptive, monocentric study in the University Hospital of Nancy. Patients over 18 years, hospitalized in an ICU and having at the admission or during the stay an infection with an ESBL-PE between January 1<sup>st</sup> 2016 and March 31<sup>st</sup> 2018 were included. Primary study outcome was patient's vital status at discharge of the ICU.

**Results:** In our study, 109 patients were included. Overall, 32 patients (29.4%) died during the ICU stay. *Escherichia coli* was the most frequent bacteria identified (41%), followed by *Enterobacter cloacae complex* (33%), and by *Klebsiella pneumonia* (19%). Ventilator-associated pneumonia and non-ventilator associated pneumonia were the most frequent sources of infection. The mean SAPS II score at the admission was 49.8. Invasive mechanical ventilation was required for 66% of the patients. The use of catecholamine was required for 64% of patients. Shock at the onset of the infection was present in 36,7% of patients. Among our patients, 84 (77.1%) received an empirical antimicrobial treatment, of which 22 (26.2%) received a carbapenem and 62 (73.8%) a non-carbapenem treatment. Ninety-five patients (87.2%) received a documented treatment, carbapenems were used in 55 (57.9%) patients and non-carbapenems in 40 (42.1%) patients. Overall, 32 patients (29.4%) died during the ICU stay. There was no statistically significant difference in mortality between patients treated with a carbapenem and patients treated with a non-carbapenem therapy. Mortality was 28.3% in the group of patients who received an appropriated empirical treatment and 30.2% in the group of patients who received a non-appropriated empirical treatment or who didn't receive any empirical treatment. Relapse occurred in 13 (12.1%) patients.

**Conclusion:** Infections with ESBL-PE in critically ill patients cause elevated mortality. Because of the sample size of this retrospective study, no difference between the groups was observed. Therefore, a larger study should be drawn.

**Keywords:** extended-spectrum beta-lactamase (ESBL), intensive care unit (ICU), carbapenems, beta-lactam/beta-lactam inhibitor.

## INTRODUCTION

Enterobacteriaceae are frequently responsible for infections in patients hospitalized in an intensive care unit (ICU) [1, 2]. The incidence of extended-spectrum beta-lactamase producing-Enterobacteriaceae (ESBL-PE) is growing, with an emerging worldwide distribution of community and hospital acquired infections [3, 4]. In France the incidence of intra-hospital ESBL-PE infections displayed a 73% raise between 2009 and 2013. In ICU, the incidence raised from 1,62 per 1000 patient day in 2009 to 2,44 per 1000 patient day in 2013 [5]. Infections by ESBL-PE are characterized by high rates of treatment failure with a risk of inappropriate initial treatment and an increased risk of mortality in ICU-patients [6, 7].

Carbapenems are the first choice of treatment in infections caused by ESBL-PE, especially in ICU patients where they are massively used in ESBL-PE infected patients and uninfected ESBL-PE carriers [7]. As the emergence of carbapenem-resistant strains becomes a serious public health threat [8], alternative non-carbapenem antibiotics are largely studied in the literature. It seems that alternative antibiotics, like the association of beta-lactam/beta-lactam inhibitor or cefepime, can be used in non-severe infections [9, 10]. However, their use in critically ill patients is more controversial without the existence of randomized clinical trials [10, 11].

This study describes the outcome of patients hospitalized in ICU with an ESBL-PE infection treated with carbapenems and alternative antibiotics.

## PATIENTS AND METHODS

**STUDY DESIGN.** We conducted a retrospective descriptive monocentric study at the two-site University Hospital of Nancy. The hospital has two medical ICUs, two surgical ICUs, one cardiac surgery ICU, one cardiological ICU, one respiratory ICU, one haematological ICU and one gerontological ICU.

**SCREENING.** Eligible patients were identified through the bacteriology laboratory. All the ESBL-PE positive samples were analyzed and included following the inclusion criteria.

**INCLUSION CRITERIA.** Patients were included if they were over 18 years, hospitalized in one of the ICUs between January 1<sup>st</sup> 2016 and March 31<sup>st</sup> 2018 and presenting at the admission or during the stay an infection by ESBL-PE at any site, proven by a microbiological isolate. Patients colonized but not infected by ESBL-PE were not included.

**EXCLUSION CRITERIA** were an unavailable antibiotic treatment data or an unavailable microbiological culture result.

**ESBL-PE INFECTION DIAGNOSIS.** Infection by ESBL-PE was defined by the diagnosis of infection by the physician associated with a first positive microbiological isolate with an ESBL-PE responsible for the infection.

**OUTCOMES.** The primary study outcome was patient's vital status at the discharge of the ICU. Secondary outcomes were vital status at the discharge of the ICU in patients treated with carbapenems and in patients treated with an alternative

therapy, relapse (defined by the occurrence of the infection at the same site and same microbiological documentation within 10 days after the end of an appropriate antibiotic treatment) and antibiotic change after reception of the antibiotic susceptibility test results.

DATA COLLECTION. The investigator collected clinical and biological information in a computerized data entry system (Wepi.org). Physical and demographical characteristics, length of total and ICU hospitalization, patient's provenance were collected. Comorbidities were recorded using the Charlson Comorbidity Score. Risk factors of ESBL-PE acquisition were chosen according to the literature: previous rectal or urinary colonization by an ESBL-PE [12], antibiotic treatment within 3 months [13], previous hospitalization within 3 months [12], [13], recent travel to an ESBL-PE endemic area [14], [15]. Glasgow Coma Scale on the admission and SAPS2 score were collected (or calculated if not available). Also recorded were the use of non-invasive ventilation and renal replacement therapy, the use and duration of invasive ventilation, the use and duration of extra-corporal membrane oxygenation (ECMO) and the use and duration of catecholamines (epinephrine, norepinephrine, dobutamine). Weaning from ventilation was defined by the removal of the endotracheal tube or by spontaneous ventilation on tracheostomy, during more than 48 hours. Community-onset infection was defined by an ESBL-PE infection within the first 48 hours after admission, while nosocomial-onset infection was defined by an ESBL-PE infection after the 48th hour after admission. Shock associated with the onset of ESBL-PE infection was defined by the need for catecholamines. In the case of shock, serum lactate level was recorded. Invasive treatment of the infection site was defined by drainage or surgery. Empirical antibiotic treatment and definitive

treatment after obtaining the antibiotic susceptibility test were recorded. An antibiotic treatment used for another cause at the moment of the onset of the ESBL-PE infection was not considered as an empirical therapy of the infection. The appropriateness of the treatment was defined by the use of an *in vitro* susceptible antibiotic within the 48 first hours after the implementation of the first microbiological sample.

STATISTICAL ANALYSIS. Descriptive statistics were used to assess baseline demographic and clinical characteristics, prevalence of ESBL-PE risk factors, as well as the use and duration of invasive treatments during the ICU stay of included patients, overall and by vital-status at the ICU discharge. We then described the infection and treatment characteristics: infection sites, species isolated, the main results of antibiotic susceptibility test, antibiotics (empirical and documented) prescribed and their appropriateness to antibiotic susceptibility test results, and practices of escalation or de-escalation between both treatments. Escalation practice is defined as change from a non-carbapenem empirical treatment to a carbapenem documented treatment among subjects susceptible *in vitro* to at least one non-carbapenem treatment and de-escalation as change from a carbapenem empirical treatment to a non-carbapenem documented treatment among subjects susceptible *in vitro* to at least one non-carbapenem treatment. Categorical variables are presented as frequencies and percentages, and continuous variables as means and standard deviations or median and minimum – maximum according to their Gaussian or not distribution. Finally, we compared the percentage of deaths during the ICU stay according to the empirical and documented antibiotic treatment (carbapenem vs non-carbapenem) and according to the appropriateness of the empirical antibiotic

treatment, using Chi-2 tests. The threshold *P*-values of less than 0.05 in 2-sided tests were considered significant. All analyses were performed by an independent biostatistician with the SAS version 9.4 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

ETHICAL STATEMENT. As this study did not modify the care of included patients and data were collected retrospectively from medical records, the approval of the protocol from an ethic committee was not required according to the current French law.

## RESULTS

POPULATION CHARACTERISTICS. From January 1st 2016 to March 31st 2018, 109 patients hospitalized in an ICU and presenting an infection with ESBL-PE were included. The flow chart of the study is shown in **Figure 1**. The majority of patients were men (67%), and the average age was 62.6 years. Patients were hospitalized in nearly 80% of cases in a surgical or medical ICU and went from another ICU in 24.8%, from home in 21.1%, and from a medical ward in 20.2%. Patient baseline characteristics are summarized in **Table 1**. Overall, 32 patients (29.4%) died during the ICU stay.

**Table 1. Characteristics of the patients at baseline**

| <b>Characteristics</b>                       | <b>Overall<br/>N=109</b> | <b>Survivors<br/>N=77</b> | <b>Non-survivors<br/>N=32</b> |
|--|--------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Age (years), mean [SD]                       | 62.6 [14.1]              | 61.6 [14.7]               | 61,5 [12.5]                   |
| Male gender, N (%)                           | 73 (67)                  | 49 (63.6)                 | 24 (75)                       |
| <b>Clinical parameters</b>                   |                          |                           |                               |
| Weight (Kg), mean [SD]                       | 78.8 [19.4]              | 78.9 [18.7]               | 78.4 [21.4]                   |
| <b>Charlson Comorbidity Index, mean [SD]</b> | 4.7 [2.6]                | 4.2 [2.6]                 | 5.7 [2.3]                     |
| <b>Provenance, N (%)</b>                     |                          |                           |                               |
| Home   | 23 (21,1)                | 17 (22.1)                 | 6 (18.8)                      |
| Long care facility                           | 5 (4,6)                  | 4 (5.2)                   | 1 (3.1)                       |
| Emergency                                    | 14 (12,8)                | 13 (16.9)                 | 1 (3.1)                       |
| Medical ward                                 | 22 (20,2)                | 10 (13)                   | 12 (17.5)                     |
| Surgical ward                                | 18 (16,5)                | 14 (18.2)                 | 4 (12.5)                      |
| Another ICU                                  | 27 (24,8)                | 19 (24.7)                 | 8 (25)                        |
| <b>Hospitalization ward, N (%)</b>           |                          |                           |                               |
| Medical ICU                                  | 41 (37,6)                | 25 (32.5)                 | 16 (50)                       |
| Surgical ICU                                 | 45 (41,2)                | 33 (42.9)                 | 12 (37.5)                     |
| Cardiac surgery ICU                          | 5 (4,6)                  | 5 (6.5)                   | 0                             |
| Cardiological ICU                            | 3 (2,8)                  | 2 (2.6)                   | 1 (3.1)                       |
| Respiratory ICU                              | 4 (3,7)                  | 2 (2.6)                   | 2 (6.3)                       |
| Hematological ICU                            | 8 (7,3)                  | 8 (10.4)                  | 0                             |
| Gerontological ICU                           | 3 (2,8)                  | 2 (2.6)                   | 1 (3.1)                       |
| <b>ESBL-PE risk factors, N (%)</b>           |                          |                           |                               |
| Antibiotic treatment within 3 months         | 91 (83,5)                | 65 (84.4)                 | 26 (81.3)                     |
| Previous hospitalization within 3 months     | 97 (89)                  | 69 (89.6)                 | 28 (87.5)                     |
| Recent travel to an ESBL-PE endemic area     | 2 (1,8)                  | 2 (2.6)                   | 0                             |
| Previous ESBL-PE colonization                | 37 (33,9)                | 26 (33.8)                 | 11 (34.4)                     |

The mean SAPS II score at admission was  $49.8 \pm 22.1$ . Invasive mechanical ventilation was required for 66% of the patients (median= 14.5 days [1–78]; N=72). Catecholamine use was required for 64% of patients (median= 5.0 days [1.0 – 85.0]; N=70). Shock at the onset of the infection was present in 36,7% of patients (median serum lactate level= 2.3 mmol/L [0.6 – 15.0]; N=40). Patient specific ICU management are summarized in **Table 2**.

**Table 2: Characteristics of severity during ICU stay**

| <b>Characteristics</b>   | <b>Overall<br/>N=109</b> | <b>Survivors<br/>N=77</b> | <b>Non-survivors<br/>N=32</b> |
|--|--------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| <b>SAPS 2, mean [DS]</b>   | 49.8 [22.1]              | 43.7 [18.9]               | 64.4 [22.8]                   |
| <b>Glasgow score at admission, median [min-max]</b>                    | 14 [3-15]                | 9.9 [3-15]                | 9.9 [3-15]                    |
| <b>Ventilation</b>   |                          |                           |                               |
| Non-invasive ventilation, n (%)  | 34 (31.2)                | 21 (27.3)                 | 13 (40.6)                     |
| Invasive Mechanical ventilation, n (%)                                 | 72 (66.1)                | 46 (59.7)                 | 26 (81.3)                     |
| Duration of mechanical ventilation (days), N=72<br>median [min-max]    | 14.5 [1-78]              | 12 [1-64]                 | 18 [1-78]                     |
| <b>Catecholamine therapy</b>   |                          |                           |                               |
| Norepinephrine, n (%)  | 70 (64.2)                | 45 (58.4)                 | 25 (78.1)                     |
| Duration of Norepinephrine infusion (days), N=70<br>median [min-max]   | 4.5 [1-53]               | 4 [1-49]                  | 6 [1-53]                      |
| Epinephrine, n (%)   | 7 (6,4)                  | 2 (2.6)                   | 5 (15.6)                      |
| Duration of Epinephrine infusion (days), N=7<br>median [min-max]       | 2 [1-17]                 | 2 [1-17]                  | 1.5 [1-2]                     |
| Dobutamine, n (%)  | 12 (11)                  | 8 (10.4)                  | 4 (12.5)                      |
| Duration of Dobutamine infusion (days), N=12<br>median [min-max]       | 4,5 [1-38]               | 6.5 [2-17]                | 2 [1-38]                      |
| Patients with any kind of catecholamine                                | 70 (64.2)                | 45 (58.4)                 | 25 (78.1)                     |
| Duration of any kind of catecholamine (days), N=70<br>median [min-max] | 5 [1-85]                 | 4 [1-59]                  | 6 [1-85]                      |
| <b>Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)</b>                      |                          |                           |                               |
| ECMO, n (%)  | 7 (6.4)                  | 3 (3.9)                   | 4 (12.5)                      |
| Duration of ECMO (days), N=7<br>median [min-max]                       | 11 [5-34]                | 6 [5-9]                   | 21 [11-34]                    |
| <b>Renal Replacement Therapy (RRT)</b>                                 |                          |                           |                               |
| RRT, n (%)   | 28 (25.7)                | 12 (37.5)                 | 16 (20.8)                     |
| <b>Surgery</b>   |                          |                           |                               |
| Invasive treatment of the infection site, n (%)                        | 27 (24.8)                | 25 (32.5)                 | 2 (6.3)                       |
| <b>Shock at onset of the infection, n (%)</b>                          | 40 (36,7)                | 23 (29.9)                 | 17 (53.1)                     |
| <b>Serum lactate level if shock, median [min-max]</b>                  | 2.3 [0.6-15]             | 2.1 [0.7-10.4]            | 3.7 [0.6-15]                  |
| <b>Hospitalization length (days), median [min-max]</b>                 |                          |                           |                               |
| Total hospitalization length   | 41 [2-253]               | 47 [7-202]                | 31 [2-253]                    |
| ICU hospitalization length   | 18 [1-116]               | 18 [2-88]                 | 9.5 [1-116]                   |

PATHOGENS AT BASELINE. *Escherichia coli* was the most frequent bacteria identified (41%), followed by *Enterobacter cloacae complex* (33%) and *Klebsiella pneumonia* (19%). Distribution of isolated species figures in **Figure 2**. The most frequent sources of infection were ventilator-associated pneumonia (in 31.2% of cases) followed by non-ventilator associated pneumonia (in 17.4% of cases) and urinary tract infection in males (in 12.8% of cases); infection sites are represented in **Figure 3**.

*In vitro*, among 108 tested samples 14 (12.8%) were susceptible to amoxicillin/clavulanic acid, 60 (55.6%) to piperacillin/tazobactam and 17 (15.7%) to ceftazimide. Among 87 tested samples, only 5 (5.7%) were susceptible to cefepime and among 109 tested samples, 59 (54.1%) were susceptible to ceftazidime. Eleven per cent of the 108 tested strains were resistant to ertapenem. Among the 108 tested samples 92.6% of the microbiological isolates were susceptible to at least one aminoglycoside between amikacin and gentamicin, 21.1% were susceptible to ofloxacin, and 22.9% were susceptible to cotrimoxazole. Therefore, 71/109 (65%) of the isolates were susceptible to at least one non-carbapenem antibiotic between cotrimoxazole, fluoroquinolones, cefepime, ceftazidime or a beta-lactam/beta-lactamase inhibitor.

#### ANTIBIOTIC TREATMENT

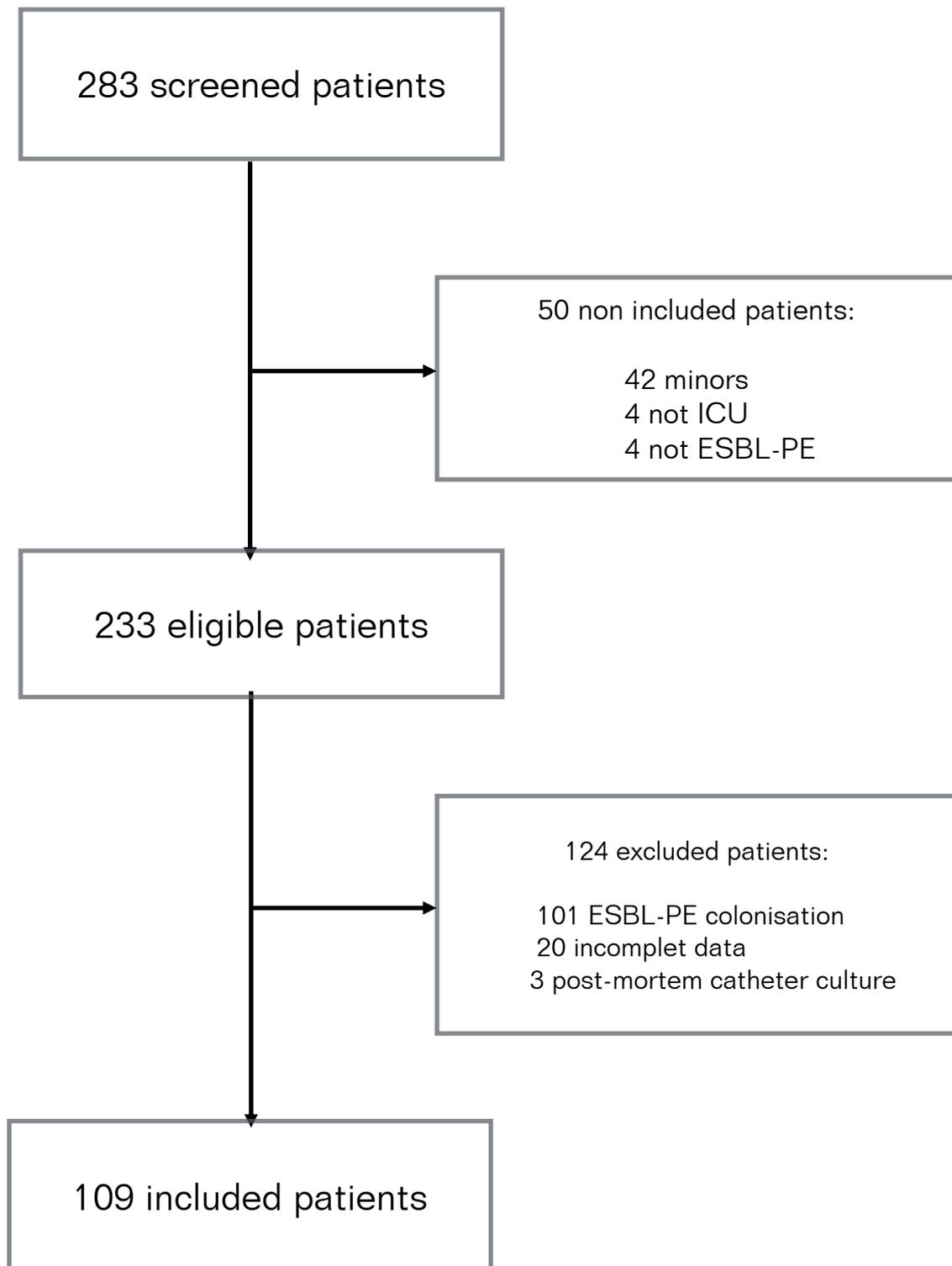
In our study, 84 of 109 patients (77.1%) received an empirical antimicrobial treatment, of which 22 (26.2%) received a carbapenem and 62 (73.8%) a non-carbapenem treatment. The most used non-carbapenem empirical treatment was piperacillin/tazobactam in 37 (44%) cases. In those patients who received an

empirical carbapenem treatment, only 1 (4.5%) was not susceptible *in vitro*, meanwhile in the 62 patients who received an empirical non-carbapenem treatment 37 (59.7%) were not susceptible *in vitro*, this difference being statistically significant ( $p < 0,001$ ).

In our population study, 95 patients (87.2%) received a documented treatment, 11 (10.1%) patients died before treatment could be adjusted to susceptibility testing and 3 (2.7%) patients did not receive any documented treatment. Among the 95 patients with documented treatment, carbapenems were used in 55 (57.9%) patients and non-carbapenems in 40 (42.1%) patients. Piperacillin/tazobactam was used in 27 (28.4%) cases and cefepime was used in 2 (2.1%) cases. Documented treatment was different from the empirical treatment in 44 (61.1%) patients. Among the 17 patients empirically treated with carbapenems a de-escalation was observed for 5 (29.4%) patients. Among the 77 patients empirically treated with non-carbapenem an escalation was observed in 27 (35.1%) patients.

Although these differences were statistically not significant, mortality was higher in the group of patients treated with carbapenems than with non-carbapenems empirically (40.9% vs 27.4%), as well as documented (23,6% vs 20%) (**Figure 4**).

Mortality was 28.3% in the group of patients who received an appropriated empirical treatment (13 of 46) and 30.2% in the group of patients who received a non-appropriated empirical treatment or who didn't receive any empirical treatment (19 of 63). Relapse occurred in 13 (12.1%) patients.



**Figure 1: Study flow chart**

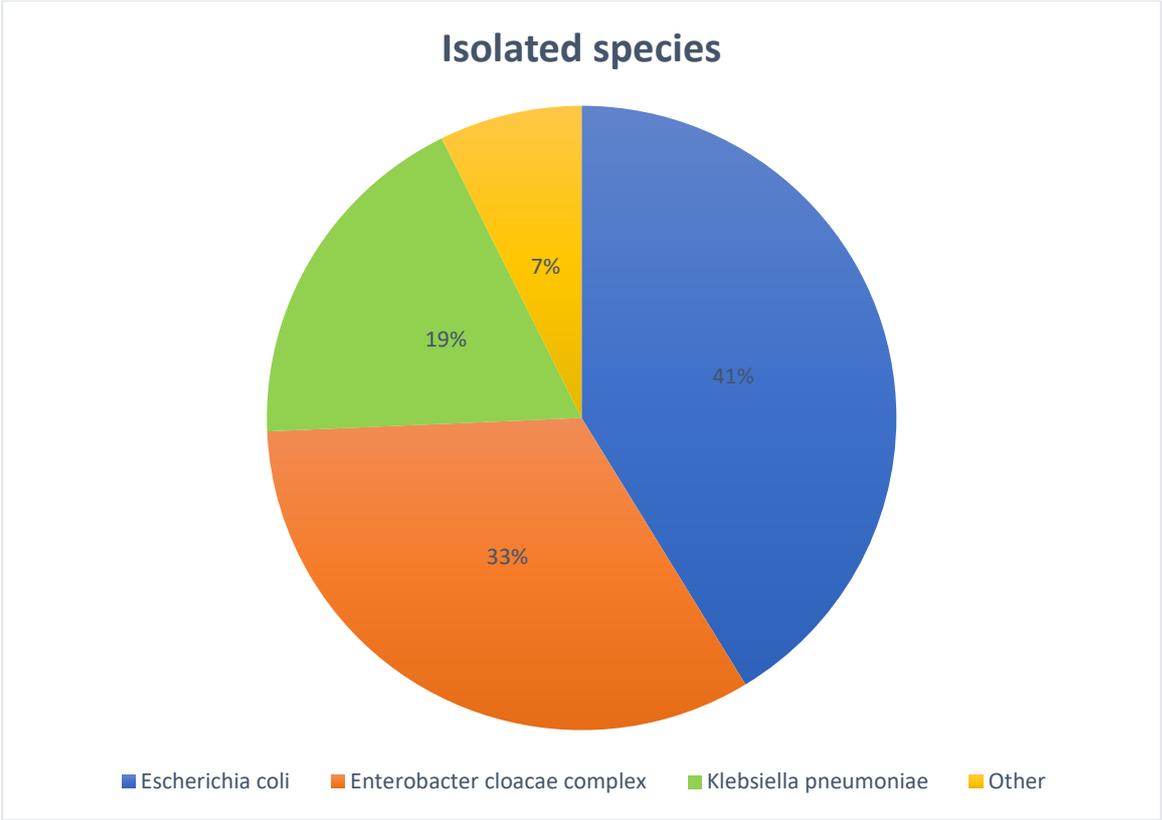


Figure 2. Distribution of isolated ESBL-PE species in 109 positive microbiological cultures

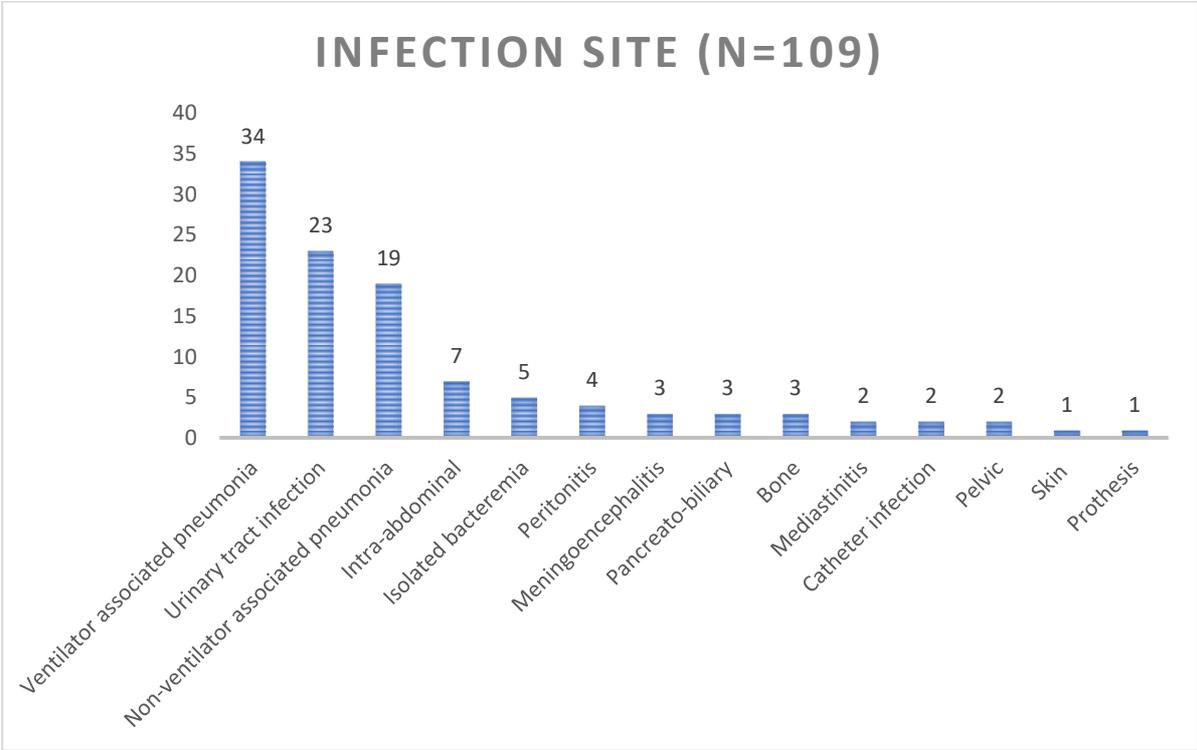
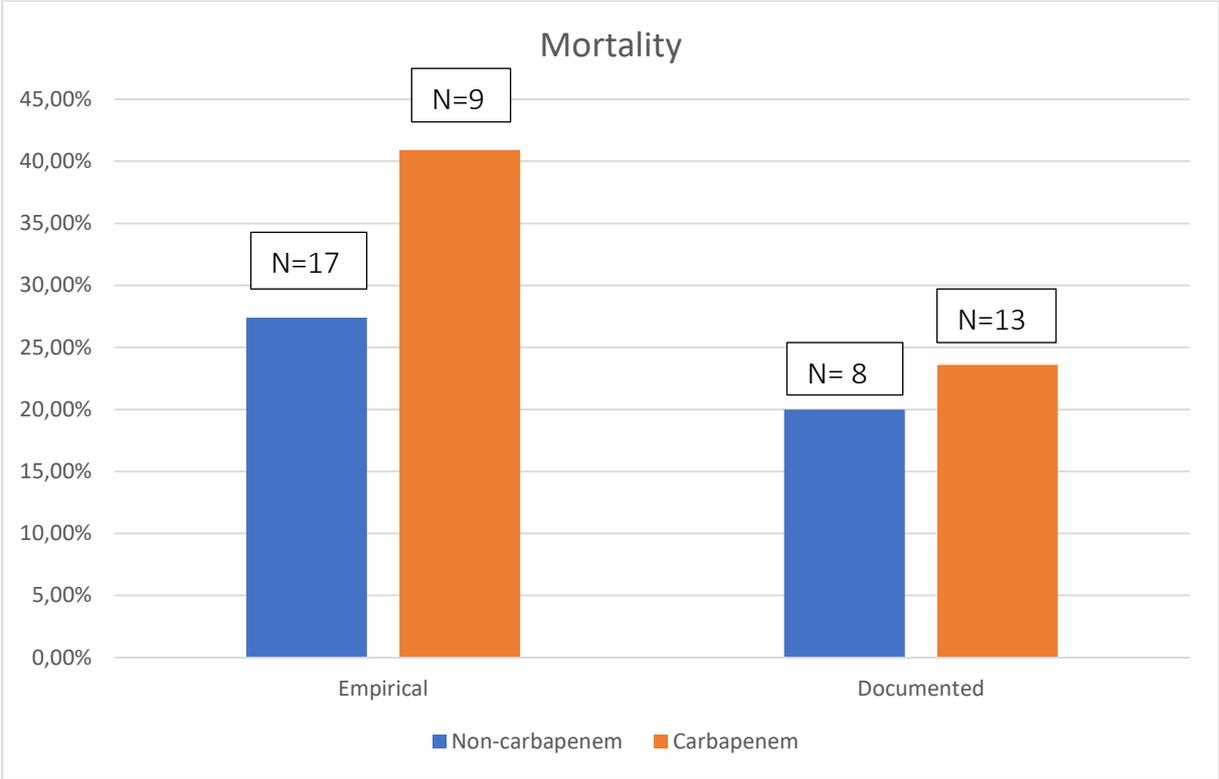


Figure 3. Distribution of ESBL-PE infections by infection site in 109 patients



**Figure 4.** Mortality rates among patients treated with carbapenem and non-carbapenem therapy, empirically and documented.

## DISCUSSION

This retrospective study describes the outcome of ICU patients, treated for an ESBL-PE infection. The overall ICU mortality was 29.4%. In our small population of 109 patients, there was no statistically significant difference in mortality between patients treated with a carbapenem and patients treated with a non-carbapenem alternative antibiotic.

Risk factors of ESBL-PE acquisition are well defined in the literature [12]–[15] and are the same in ICU patients [16]. In our study, 93.6% of patients had at least one risk factor of ESBL-PE acquisition, mostly a recent hospitalization within 3 months and a previous use of antibiotics within 3 months. This is consistent with the literature [17], [18]. It shall be noticed that according to a meta-analysis of Detsis *et al.*, patients colonized with an ESBL-PE are 49 times more likely to develop an ESBL-PE infection [16].

In our population, patients status was severe with a mean SAPS 2 score of 48.8, a median duration of mechanical ventilation in 66.1% of patients of 14.5 days, a median duration of catecholamines in 64.2% of patients of 5 days and a median ICU length of stay of 18 days. This severity could be explained by a large provenance of patients from another ICU in near one quarter of cases, by the fact that ESBL-PE infections were nosocomial in more than 80% and that patients had several comorbidities as shown by a mean Charlson comorbidity score of 4.7 (a Charlson score of 5 gives a probability of survival at 10 years of 21%). A French multi-centric study conducted by Barbier *et al.* using the database of the OUTCOMEREA network

showed that ESBL-PE infections were associated with a 1,8-fold increase overall hazard of dying in the ICU [7]. Their overall in-ICU mortality in the group of ESBL-PE infected patients was of 41.8%. Our study underlines the importance of screening ESBL-PE acquisition risk factors in ICU patients because of the high risk of ESBL-PE infection and an increased mortality rate that their presence implies. This increased mortality is probably due to a delay for appropriate antibiotic treatment.

The use of an alternative carbapenem-sparing therapy is debated and is the subject of an abundant literature [9], [10], [19]–[23]. Until recently, most studies were retrospective and studied alternative antibiotics which were beta-lactams/beta-lactamase inhibitors (BL/BLI) mainly piperacilline/tazobactam, cefepime and fluoroquinolones. Some found a lower mortality in carbapenem treatment [19], especially when compared to non-BL/IBL, but most of them admitted the alternative use of BL/IBL in non-critically ill patients [10], [22], [24]. However, these conclusions might not be reasonably applicable in critically ill patients and studies of alternative therapies in ICU are rare.

Indeed, in critically ill patients, physicians are likely to use carbapenem therapy: in our study, empirical therapy was a carbapenem in 26.2% whereas definitive therapy was a carbapenem in 57.9%. An empirical non-carbapenem therapy had a significantly greater risk to be ineffective than a carbapenem. Tumbarello *et al.* [6] have shown that inadequate antimicrobial therapy within the first 72 hours of an ESBL-PE infection is an independent predictor of mortality. It therefore seems understandable that intensivists are reluctant to use an empirical non-carbapenem therapy in critically ill patients in presence of ESBL-PE risk factors.

In our study, the antibiotic treatment was upgraded even if *in vitro* susceptible alternatives were present in 65% of patients. De-escalation to a non-carbapenem therapy was scarce. Piperacillin/tazobactam was the most used non-carbapenem treatment. Recently Harris *et al.* published a large prospective, randomized, controlled trial, the MERINO trial [25] which compared piperacillin/tazobactam to meropenem in treatment of bloodstream infection due to ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. Piperacillin/tazobactam could not demonstrate noninferiority to meropenem on the primary outcome that was all-cause mortality at day 30 and the trial was stopped prematurely on the grounds of harm and futility. Mortality in the per-protocol analysis was 10.6% in the piperacillin/tazobactam group and 3.8% in the meropenem group, ICU admission was approximately of 7%. Authors do not support use of piperacilline/tazobactam in ESBL-PE bloodstream infections.

Considering increased mortality of ESBL-PE infections in ICU, risk of inadequate empirical therapy with non-carbapenems and results of the MERINO trial, it is difficult to justify the use of piperacillin/tazobactam as a treatment of ESBL-PE in ICU patients.

Newer BL/IBL like ceftazidime/avibactam could be an option of alternative therapy [26], but must be studied in randomized trials. In our study ceftazidime/avibactam was used in one patient infected with a *Klebsiella pneumoniae* that became resistant to carbapenems and ceftolozane/tazobactam in one patient with an *Escherichia coli* bloodstream infection in de-escalation of meropenem. These two patients died.

Our study has several limitations. First, it is a retrospective, descriptive study and was not designed to compare mortality. Second, the small population size induces an indication bias that overestimates mortality in the carbapenem group. Third, treatment susceptibility was evaluated *in vitro* without consideration of the MIC and the infection site ignoring the inoculum effect for drugs like piperacillin/tazobactam or cefepime.

In conclusion, critically ill patients infected with ESBL-PE have an elevated mortality rate. Therefore, risk factors of ESBL-PE acquisition must systematically be screened in ICU patients and if present, empirical therapy must be active on ESBL-PE regarding the high risk of empirical therapy failure and increased mortality. Carbapenems remain the drug of choice in this population.

## REFERENCES

- [1] G. Dabar *et al.*, “Community- and healthcare-associated infections in critically ill patients: a multicenter cohort study,” *Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.*, vol. 37, pp. 80–85, Aug. 2015.
- [2] C. Alberti *et al.*, “Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study,” *Intensive Care Med.*, vol. 28, no. 2, pp. 108–121, Feb. 2002.
- [3] M.-H. Nicolas-Chanoine *et al.*, “Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15,” *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 61, no. 2, pp. 273–281, Feb. 2008.
- [4] J.-R. Zahar *et al.*, “Predominance of healthcare-associated cases among episodes of community-onset bacteraemia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae,” *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 49, no. 1, pp. 67–73, Jan. 2017.
- [5] “Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016,” *European Centre for Disease Prevention and Control*, 15-Nov-2017. [Online]. Available: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2016>. [Accessed: 30-Jun-2018].
- [6] M. Tumbarello *et al.*, “Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 51, no. 6, pp. 1987–1994, Jun. 2007.

- [7] F. Barbier *et al.*, “Colonization and infection with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure?,” *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 71, no. 4, pp. 1088–1097, Apr. 2016.
- [8] L. K. Logan and R. A. Weinstein, “The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace,” *J. Infect. Dis.*, vol. 215, no. suppl\_1, pp. S28–S36, Feb. 2017.
- [9] K. Z. Vardakas, G. S. Tansarli, P. I. Rafailidis, and M. E. Falagas, “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.*, vol. 67, no. 12, pp. 2793–2803, Dec. 2012.
- [10] M. Muhammed, M. E. Flokas, M. Detsis, M. Alevizakos, and E. Mylonakis, “Comparison Between Carbapenems and  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase Inhibitors in the Treatment for Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Open Forum Infect. Dis.*, vol. 4, no. 2, p. ofx099, 2017.
- [11] A. Russo *et al.*, “Predictors of outcome in patients with severe sepsis or septic shock due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae,” *Int. J. Antimicrob. Agents*, Jun. 2018.
- [12] R. Ben-Ami *et al.*, “Influx of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase—Producing Enterobacteriaceae into the Hospital,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 42, no. 7, pp. 925–934, Apr. 2006.

- [13] R. Ben-Ami *et al.*, “A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 49, no. 5, pp. 682–690, Sep. 2009.
- [14] L. Armand-Lefèvre, A. Andremont, and E. Ruppé, “Travel and acquisition of multidrug-resistant Enterobacteriaceae,” *Med. Mal. Infect.*, Mar. 2018.
- [15] M. S. Arcilla *et al.*, “Import and spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study,” *Lancet Infect. Dis.*, vol. 17, no. 1, pp. 78–85, Jan. 2017.
- [16] “ICU Acquisition Rate, Risk Factors, and Clinical Significanc...: Critical Care Medicine,” *LWW*. [Online]. Available: [http://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2017/04000/ICU\\_Acquisition\\_Rate,\\_Risk\\_Factors,\\_and\\_Clinical.18.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2017/04000/ICU_Acquisition_Rate,_Risk_Factors,_and_Clinical.18.aspx). [Accessed: 16-Jun-2017].
- [17] L. Surgers *et al.*, “Clinical and microbiological determinants of severe and fatal outcomes in patients infected with Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamase,” *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, pp. 1–8, Feb. 2017.
- [18] P. Nasa, D. Juneja, O. Singh, R. Dang, and A. Singh, “An observational study on bloodstream extended-spectrum beta-lactamase infection in critical care unit: incidence, risk factors and its impact on outcome,” *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 23, no. 2, pp. 192–195, Mar. 2012.
- [19] D. L. Paterson *et al.*, “Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases,” *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 39, no. 1, pp. 31–37, Jul. 2004.

- [20] S. A. Kim, J. Altshuler, D. Paris, and M. Fedorenko, "Cefepime versus carbapenems for the treatment of urinary tract infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae," *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 51, no. 1, pp. 155–158, Jan. 2018.
- [21] K. J. Walker, Y. R. Lee, and A. R. Klar, "Clinical Outcomes of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Infections with Susceptibilities among Levofloxacin, Cefepime, and Carbapenems," *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2018. [Online]. Available: <https://www.hindawi.com/journals/cjidmm/2018/3747521/>. [Accessed: 30-May-2018].
- [22] Y. B. Seo *et al.*, "Randomized controlled trial of piperacillin-tazobactam, cefepime and ertapenem for the treatment of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*," *BMC Infect. Dis.*, vol. 17, no. 1, p. 404, 07 2017.
- [23] J. Rodríguez-Baño, M. D. Navarro, P. Retamar, E. Picón, Á. Pascual, and Extended-Spectrum Beta-Lactamases–Red Española de Investigación en Patología Infecciosa/Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria Group, " $\beta$ -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," *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 54, no. 2, pp. 167–174, Jan. 2012.

- [24] J. Rodríguez-Baño, M. D. Navarro, P. Retamar, E. Picón, Á. Pascual, and Extended-Spectrum Beta-Lactamases–Red Española de Investigación en Patología Infecciosa/Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria Group, “ $\beta$ -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,” *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 54, no. 2, pp. 167–174, Jan. 2012.
- [25] P. N. A. Harris *et al.*, “Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial,” *JAMA*, vol. 320, no. 10, pp. 984–994, Sep. 2018.
- [26] N. Sternbach, Y. Leibovici Weissman, T. Avni, and D. Yahav, “Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: a systematic review and meta-analysis,” *J. Antimicrob. Chemother.*, Apr. 2018.

### III. CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES

Depuis presque 20 ans, de nombreuses études se sont intéressées aux alternatives aux carbapénèmes dans le traitement des infections à EBLSE, sans qu'il n'existe d'essai clinique randomisé pouvant apporter une preuve réelle. Dans des études observationnelles aucun antibiotique n'a significativement dépassé les carbapénèmes.

#### *LES CARBAPENEMES*

Ce sont les antibiotiques de choix utilisés dans le traitement des infections sévères à EBLSE. Ils sont très stables face à l'hydrolyse des BLSE. De nombreuses études ont comparé les carbapénèmes avec des antibiotiques alternatifs. Dans une étude prospective observationnelle de 2004 portant sur des bactériémies à *Klebsiella pneumoniae* dans 12 hôpitaux dans des pays différents, l'utilisation des carbapénèmes par rapport aux autres antibiotiques était associée à une mortalité significativement inférieure à J14. Les auteurs évoquent l'effet inoculum des pénicillines et céphalosporines comme une explication potentielle et par une possible non atteinte des cible PK/PD [36].

Une méta-analyse de 2012 incluant 21 études et 1584 patients montrait une mortalité inférieure des carbapénèmes comparées à des antibiotiques ne faisant pas partie de la classe des bêta-lactamine/inhibiteur de bêta-lactamase (BL/IBL), c'est-à-

dire étant des C3G, fluoroquinolones, ou aminosides, mais pas de différence en cas de comparaison avec les bêta-lactamines/inhibiteurs de bêta-lactamases. Cependant les auteurs soulignent que certains patients ayant reçu des BL/IBL en probabilité recevaient des carbapénèmes par la suite et que la plupart des études incluses n'étaient pas conçues pour étudier une alternative aux carbapénèmes [37].

#### *LES CEPHALOSPORINES*

Les enzymes BLSE de type SHE et TEM hydrolysent parfois mieux le ceftazidime que le céfotaxime. Les enzymes BLSE de type CTX-M hydrolysent mieux le céfotaxime que le ceftazidime et beaucoup hydrolysent également le céfépime. Il peut donc exister une sensibilité *in vitro* aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. Cependant le céfotaxime et la ceftriaxone ne doivent pas être utilisés pour le traitement des infections à EBLSE.

Le céfépime est une céphalosporine de 4<sup>ème</sup> génération qui peut avoir une efficacité *in vitro* sur les EBLSE. Certaines études ont suggéré la possibilité de son utilisation dans les infections à EBLSE [38]. Dans le cas de son utilisation il est indispensable d'en avoir la CMI car le céfépime est soumis à l'effet inoculum [39].

#### *BETA-LACTAMASES/INHIBITEURS DE BETA-LACTAMASES (BL/IBL)*

Une des principales molécules étudiées en alternative aux carbapémènes dans les infections à EBLSE est l'association pipéridine/tazobactam. De nombreuses

études ont suggéré la possibilité de son utilisation sur des patients non graves [40] [41], mais son utilisation en réanimation était déconseillée. Une étude multicentrique, contrôlée, randomisée, ouverte de non infériorité vient d'être publiée. Il s'agit de l'étude MERINO [42], [43] qui comparait la pipéracilline/tazobactam avec le meropénème dans le traitement de bactériémies à *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* BLSE, il y avait 7% d'admission en réanimation. La pipéracilline/tazobactam n'a pas réussi à prouver sa non-infériorité et l'essai a été arrêté précocement pour nocivité et futilité.

Dans l'état actuel des choses, vu la gravité d'une infection à EBLSE, le risque d'échec d'une antibiothérapie probabiliste non adaptée et les résultats de l'étude MERINO il paraît difficile de recommander la pipéracilline/tazobactam dans le traitement des EBLSE en réanimation.

#### AUTRES ANTIBIOTIQUES

Les gènes de l'enzyme BLSE sont souvent situés sur des plasmides comportant également des gènes de résistance à d'autres classes d'antibiotiques comme les aminosides. Plus particulièrement *Escherichia coli* CTX-M possède très souvent une résistance aux aminosides. L'aminoside qui a la plus grande susceptibilité envers les EBLSE est l'amikacine. La méta-analyse de 2012 souligne qu'il n'existe pas de preuve qu'une bithérapie sur une infection à EBLSE diminue la mortalité comparée à une monothérapie [37].

Les EBLSE productrices de CTX-M sont dans la grande majorité des cas résistantes aux FQ (55% à 100% selon les régions) [6]. Cependant ils peuvent être utilisés en cas de sensibilité in vitro.

L'utilisation du cotrimoxazole, de la témocilline et de la colistine a été évoqué [44]. La tigécycline peut être indiquée dans les infections intra-abdominales et des tissus mous, elle est inférieure à l'imipénèm dans les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) [44].

#### *CEFTAZIDIME/AVIBACTAM*

Dans une méta-analyse de 2018, le ceftazidime/avibactam est comparé à tout autre antibiotique toute infection confondue. Parmi toutes les infections, 2327 étaient des entérobactéries dont 26% étaient des EBLSE. Le comparateur principal reste les carbapénèmes puisque sur les 7 études, il n'y a que des carbapénèmes dans 6 études et quasiment que des carbapénèmes dans la dernière. Dans cette méta-analyse il n'y a pas de différence significative sur la mortalité toute cause confondue à J30, ni de différence sur la réponse clinique. Il y a par contre une réponse microbiologique significativement meilleure pour le ceftazidime/avibactam dans les infections urinaires. Il serait donc possible d'utiliser le ceftazidime/avibactam comme alternative aux carbapénèmes, bien qu'il n'y ait pas d'études spécifiquement sur les EBLSE [45].

Dans notre ère où l'antibiorésistance devient une véritable menace sanitaire, les infections à EBLSE constituent un défi thérapeutique majeur chez les patients hospitalisés en réanimation. En raison de l'absence de données fiables à ce jour, du

risque d'échec d'une antibiothérapie probabiliste non adaptée, de la gravité d'une infection à EBLSE et de l'échec de la pipéracilline/tazobactam à montrer sa non-infériorité vis-à-vis du méropénème, les carbapénèmes restent l'antibiothérapie de référence pour les infections à EBLSE en réanimation.

## IV. Bibliographie

- [1] G. Dabar *et al.*, “Community- and healthcare-associated infections in critically ill patients: a multicenter cohort study,” *Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.*, vol. 37, pp. 80–85, Aug. 2015.
- [2] C. Alberti *et al.*, “Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study,” *Intensive Care Med.*, vol. 28, no. 2, pp. 108–121, Feb. 2002.
- [3] Y. Pfeifer, A. Cullik, and W. Witte, “Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens,” *Int. J. Med. Microbiol. IJMM*, vol. 300, no. 6, pp. 371–379, Aug. 2010.
- [4] P. N. A. Harris, “Clinical management of infections caused by Enterobacteriaceae that express extended-spectrum  $\beta$ -lactamase and AmpC enzymes,” *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 36, no. 1, pp. 56–73, Feb. 2015.
- [5] H. Lahlaoui, A. Ben Haj Khalifa, and M. Ben Moussa, “Epidemiology of Enterobacteriaceae producing CTX-M type extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL),” *Med. Mal. Infect.*, vol. 44, no. 9, pp. 400–404, Sep. 2014.
- [6] J. D. D. Pitout, “Infections with Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae,” *Drugs*, vol. 70, no. 3, pp. 313–333, Feb. 2010.
- [7] M.-H. Nicolas-Chanoine *et al.*, “Intercontinental emergence of Escherichia coli clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15,” *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 61, no. 2, pp. 273–281, Feb. 2008.
- [8] L. K. Logan and R. A. Weinstein, “The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace,” *J. Infect. Dis.*, vol. 215, no. suppl\_1, pp. S28–S36, Feb. 2017.

- [9] “Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016,” *European Centre for Disease Prevention and Control*, 15-Nov-2017. [Online]. Available: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2016>. [Accessed: 30-Jun-2018].
- [10] K. Bush and G. A. Jacoby, “Updated Functional Classification of beta-Lactamases,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 54, no. 3, pp. 969–976, Mar. 2010.
- [11] I. Arnaud, S. Maugat, V. Jarlier, P. Astagneau, for the National Early Warning, and Investigation and Surveillance of Healthcare-Associated Infections Network (RAISIN)/multidrug resistance study group, “Ongoing increasing temporal and geographical trends of the incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* infections in France, 2009 to 2013,” *Eurosurveillance*, vol. 20, no. 36, Sep. 2015.
- [12] S. Jolivet *et al.*, “Prevalence of carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteria and associated factors in a French hospital,” *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 0, no. 0, Mar. 2018.
- [13] D. Vodovar, G. Marcadé, L. Raskine, I. Malissin, and B. Mégarbane, “Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi : épidémiologie, facteurs de risque et mesures de prévention,” *Rev. Médecine Interne*, vol. 34, no. 11, pp. 687–693, Nov. 2013.
- [14] S. Thibaut, T. Coeffic, D. Bouteille, and J. Caillon, “Évolution des souches d’*Escherichia coli* productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) isolées en milieu communautaire de 2012 à 2016,” *Médecine Mal. Infect.*, vol. 48, no. 4, Supplement, pp. S78–S79, Jun. 2018.
- [15] R. Ben-Ami *et al.*, “Influx of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase—Producing *Enterobacteriaceae* into the Hospital,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 42, no. 7, pp. 925–934, Apr. 2006.
- [16] G. Birgand, L. Armand-Lefevre, I. Lolom, E. Ruppe, A. Andreumont, and J.-C. Lucet, “Duration of colonization by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* after hospital discharge,” *Am. J. Infect. Control*, vol. 41, no. 5, pp. 443–447, May 2013.

- [17] M. S. Arcilla *et al.*, “Import and spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study,” *Lancet Infect. Dis.*, vol. 17, no. 1, pp. 78–85, Jan. 2017.
- [18] L. Armand-Lefèvre, A. Andremont, and E. Ruppé, “Travel and acquisition of multidrug-resistant Enterobacteriaceae,” *Med. Mal. Infect.*, Mar. 2018.
- [19] R. Ben-Ami *et al.*, “A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 49, no. 5, pp. 682–690, Sep. 2009.
- [20] T. Goulenok *et al.*, “Risk factors for developing ESBL E. coli: can clinicians predict infection in patients with prior colonization?,” *J. Hosp. Infect.*, vol. 84, no. 4, pp. 294–299, Aug. 2013.
- [21] M. Tumbarello *et al.*, “Identifying patients harboring extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission: derivation and validation of a scoring system,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 55, no. 7, pp. 3485–3490, Jul. 2011.
- [22] M. R. Augustine *et al.*, “Clinical Risk Score for Prediction of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* in Bloodstream Isolates,” *Infect. Control Amp Hosp. Epidemiol.*, vol. 38, no. 3, pp. 266–272, Mar. 2017.
- [23] R. Colodner *et al.*, “Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients,” *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.*, vol. 23, no. 3, pp. 163–167, Mar. 2004.
- [24] K. E. Goodman *et al.*, “A Clinical Decision Tree to Predict Whether a Bacteremic Patient Is Infected With an Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Organism,” *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 63, no. 7, pp. 896–903, Oct. 2016.
- [25] H. S. Sader, D. J. Farrell, R. K. Flamm, and R. N. Jones, “Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009–2011),” *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 78, no. 4, pp. 443–448, Apr. 2014.

- [26] “ICU Acquisition Rate, Risk Factors, and Clinical Significanc...: Critical Care Medicine,” *LWW*. [Online]. Available: [http://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2017/04000/ICU\\_Acquisition\\_Rate,\\_Risk\\_Factors,\\_and\\_Clinical.18.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2017/04000/ICU_Acquisition_Rate,_Risk_Factors,_and_Clinical.18.aspx). [Accessed: 16-Jun-2017].
- [27] K. Razazi, L. P. G. Derde, M. Verachten, P. Legrand, P. Lesprit, and C. Brun-Buisson, “Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit,” *Intensive Care Med.*, vol. 38, no. 11, pp. 1769–1778, Nov. 2012.
- [28] L. Surgers *et al.*, “Clinical and microbiological determinants of severe and fatal outcomes in patients infected with Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamase,” *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, pp. 1–8, Feb. 2017.
- [29] F. Barbier *et al.*, “Colonization and infection with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure?,” *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 71, no. 4, pp. 1088–1097, Apr. 2016.
- [30] A. Russo *et al.*, “Predictors of outcome in patients with severe sepsis or septic shock due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae,” *Int. J. Antimicrob. Agents*, Jun. 2018.
- [31] M. Tumbarello *et al.*, “Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 51, no. 6, pp. 1987–1994, Jun. 2007.
- [32] E. Masson, “Frequency and epidemiology of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* isolates susceptible to third-generation cephalosporins or to aztreonam,” *EM-Consulte*. [Online]. Available: <http://www.em-consulte.com/article/873961/alertePM>. [Accessed: 14-Jun-2017].
- [33] R. Leclercq *et al.*, “EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing,” *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 19, no. 2, pp. 141–160, Feb. 2013.

- [34] C.-C. Sheu, S.-Y. Lin, Y.-T. Chang, C.-Y. Lee, Y.-H. Chen, and P.-R. Hsueh, "Management of infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: current evidence and future prospects," *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, vol. 16, no. 3, pp. 205–218, Mar. 2018.
- [35] F. Barbier *et al.*, "Infection-related ventilator-associated complications in ICU patients colonised with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae," *Intensive Care Med.*, Apr. 2018.
- [36] D. L. Paterson *et al.*, "Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases," *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 39, no. 1, pp. 31–37, Jul. 2004.
- [37] K. Z. Vardakas, G. S. Tansarli, P. I. Rafailidis, and M. E. Falagas, "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.*, vol. 67, no. 12, pp. 2793–2803, Dec. 2012.
- [38] K. J. Walker, Y. R. Lee, and A. R. Klar, "Clinical Outcomes of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Infections with Susceptibilities among Levofloxacin, Cefepime, and Carbapenems," *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2018. [Online]. Available: <https://www.hindawi.com/journals/cjidmm/2018/3747521/>. [Accessed: 30-May-2018].
- [39] S. A. Kim, J. Altshuler, D. Paris, and M. Fedorenko, "Cefepime versus carbapenems for the treatment of urinary tract infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae," *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 51, no. 1, pp. 155–158, Jan. 2018.
- [40] J. Rodríguez-Baño, M. D. Navarro, P. Retamar, E. Picón, Á. Pascual, and Extended-Spectrum Beta-Lactamases–Red Española de Investigación en Patología Infecciosa/Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria Group, " $\beta$ -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," *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 54, no. 2, pp. 167–174, Jan. 2012.

- [41] M. Muhammed, M. E. Flokas, M. Detsis, M. Alevizakos, and E. Mylonakis, "Comparison Between Carbapenems and  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase Inhibitors in the Treatment for Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Open Forum Infect. Dis.*, vol. 4, no. 2, p. ofx099, 2017.
- [42] P. N. A. Harris *et al.*, "Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E coli or Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial," *JAMA*, vol. 320, no. 10, pp. 984–994, Sep. 2018.
- [43] P. N. A. Harris *et al.*, "Meropenem versus piperacillin-tazobactam for definitive treatment of bloodstream infections due to ceftriaxone non-susceptible Escherichia coli and Klebsiella spp (the MERINO trial): study protocol for a randomised controlled trial," *Trials*, vol. 16, p. 24, Jan. 2015.
- [44] D. M. Livermore, M. Warner, S. Mushtaq, M. Doumith, J. Zhang, and N. Woodford, "What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline," *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 37, no. 5, pp. 415–419, May 2011.
- [45] N. Sternbach, Y. Leibovici Weissman, T. Avni, and D. Yahav, "Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: a systematic review and meta-analysis," *J. Antimicrob. Chemother.*, Apr. 2018.

VU

NANCY, le **27 septembre 2018**  
Le Président de Thèse

NANCY, le **1<sup>er</sup> octobre 2018**  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10465

NANCY, le **2 octobre 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

---

## RÉSUMÉ

**Objectifs:** Décrire la mortalité des patients hospitalisés en réanimation et présentant une infection à entérobactérie productrice de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) en fonction du traitement par carbapénèmes ou par une antibiothérapie alternative.

**Méthodes:** Nous avons effectué une étude rétrospective, descriptive et monocentrique au CHU de Nancy. Les patients âgés de plus de 18 ans, hospitalisés en réanimation et présentant lors de l'admission ou pendant le séjour une infection par une EBLSE entre le 1er janvier 2016 et le 31 mars 2018 étaient inclus. L'objectif principal était le statut vital du patient à la sortie de réanimation.

**Résultats:** Dans notre étude, 109 patients étaient inclus. Au total, 32 patients (29,4%) étaient décédés pendant le séjour en réanimation. *Escherichia coli* était la bactérie la plus fréquemment identifiée (41%), suivie de *Enterobacter cloacae complex* (33%) et de *Klebsiella pneumoniae* (19%). La pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) et la pneumonie non associée à la ventilation mécanique étaient les sources d'infection les plus fréquentes. Le score IGS II à l'admission était en moyenne de 49,8. Une ventilation mécanique invasive était nécessaire pour 66% des patients. L'utilisation de catécholamine était nécessaire pour 64% des patients. Un état de choc au début de l'infection était présent chez 36,7% des patients. Parmi nos patients, 84 (77,1%) avaient reçu un traitement antibiotique probabiliste dont 22 (26,2%) par un carbapénème et 62 (73,8%) par un traitement alternatif aux carbapénèmes. Quarante-et-un patients (37,6%) avaient reçu un traitement documenté dont 55 patients (57,9%) par un carbapénème et 40 patients (42,1%) par un traitement alternatif aux carbapénèmes. Lors du séjour en réanimation 32 patients (29,4%) sont décédés. Nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative de mortalité entre les patients traités avec un carbapénème et les patients traités avec un traitement alternatif. La mortalité était de 28,3% dans le groupe de patients ayant reçu un traitement probabiliste approprié et de 30,2% dans le groupe de patients ayant reçu un traitement probabiliste non approprié ou n'ayant reçu aucun traitement probabiliste. Une rechute était constatée chez 13 patients (12,1%).

**Conclusion:** Les infections à entérobactéries productrices de BLSE chez les patients en réanimation sont associées à une forte mortalité. En raison de la taille de l'échantillon de cette étude rétrospective, aucune différence entre les groupes n'était observée. Par conséquent, une étude plus vaste devrait être réalisée.

---

**TITRE EN ANGLAIS:** Treatment of infections with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in ICU patients

---

**THÈSE :** MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2018

---

**MOTS CLEFS :** entérobactéries,  $\beta$ -lactamase à spectre élargi, carbapénème, inhibiteur de  $\beta$ -lactamases, réanimation

---

**INTITULÉ ET ADRESSE :**

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

---