

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2016

N° 147

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE GENERALE

DES DE MEDECINE GENERALE

Par

Dylis Anthony

Né le 27/09/1988 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 26 octobre 2016

Mortalité à 30 jours chez les patients ayant une bactériémie à *Escherichia coli* de phénotype bêta-lactamase à spectre étendu : impact de la présence de troubles neurocognitifs et d'une incapacité à la marche

Président : Monsieur le Professeur Gilles Berrut

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Guillaume Chapelet

Membre du Jury : Madame le Professeur Laure De Decker
Monsieur le Professeur Eric Batard
Monsieur le Docteur Stéphane Corvec

1- Remerciements

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Guillaume Chapelet,
Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse, merci pour ton implication, ta disponibilité, ta gentillesse et ta compréhension.
Sois assuré de ma profonde reconnaissance, et de toute mon estime.

A Monsieur le Professeur Gilles Berrut,
Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse, je vous en remercie.
Merci pour cette passion pour la gériatrie que vous nous transmettez.
Soyez assuré de mon profond respect et de mon entière reconnaissance.

A Madame le Professeur Laure de Decker,
Merci de m'avoir initié à la recherche clinique et fondamentale. Merci de votre disponibilité. Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.
Soyez assurée de mon entière reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Eric Batard,
Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.
Soyez assuré de mon entière reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Stéphane Corvec,
Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.
Soyez assuré de mon entière reconnaissance.

A l'ensemble des médecins qui m'ont formé.

A mes parents, Jean-Paul et Béatrice Dylis, mon frère et ma sœur, Steven et Oriane Dylis, je n'y serais pas arrivé sans vous.

A mes amis fidèles toujours présents, merci de votre soutien.

A tous ceux que j'ai oublié de citer...

A Laura

2- Table des matières

1- Remerciements	2
3- Abréviations	6
4- Préambule.....	7
5- Introduction	8
5.1 Les bactériémies : un problème d'actualité	8
5.1.1 Définition d'une bactériémie	8
5.1.2 Epidémiologie des bactériémies en Europe et en Amérique du Nord	10
5.1.3 Mortalité à court et à long terme des bactériémies.....	11
5.2 Bactériémies à entérobactérie de phénotype BLSE	13
5.2.1 Résistance bactérienne et transmission.....	13
5.2.2 Résistance envers les bêta-lactamines	13
5.2.3 Définition des bêta-lactamases à spectre étendu.....	14
5.2.4 Apparition des bêta-lactamases à spectre étendu	15
5.2.5 Lieu de survenue des infections à entérobactérie BLSE.....	16
5.2.6 Facteurs prédictifs d'infection à entérobactérie BLSE	16

5.2.7	Epidémiologie des bactériémies à <i>E.coli</i> BLSE en France et Europe	17
5.3	Bactériémies à entérobactéries <i>BLSE</i> : mortalité à court terme et impact économique.....	20
5.3.1	Facteurs associés à la mortalité à court terme dans les bactériémies à entérobactéries	20
5.3.2	Facteurs associés à une mortalité à court terme lors des bactériémies à entérobactéries BLSE	21
5.3.3	Impact économique des bactériémies à entérobactérie BLSE.....	28
5.4	Paramètres gériatriques associés à la mortalité à court terme chez les patients ayant une bactériémie	29
6	Objectif	33
6.1	Objectif principal.....	33
6.2	Critère de jugement principal.....	33
7	Matériel et méthode	34
7.1	Population	34
7.2	Déroulement de l'étude	34
7.3	Test microbiologique	35
7.4	Statistiques.....	35

8 Résultats.....	37
8.1 Caractéristiques des patients	37
8.2 Facteurs associés à la mortalité à 30 jours	37
9 Discussion	41
9.1 Antécédent de démence, réduction de la capacité de marche, neutropénie et score de SOFA élevé associés à la mortalité à 30 jours	41
9.1.1 Antécédent de démence	41
9.1.2 Réduction de la capacité de marche	42
9.1.3 Neutropénie.....	43
9.1.4 Score de SOFA.....	44
9.1.5 Porte d'entrée urinaire de la bactériémie	44
9.2 Autres facteurs associés à la mortalité à court terme.....	45
9.3 Facteurs gériatriques non pris en compte	48
9.4 Limites de l'étude	48
10 Conclusion.....	50
11 Bibliographie.....	51

3- Abréviations

ADL : Activities of Daily Living

BGN : Bacille à Gram Négatif

BLSE : Bêta-Lactamase à Spectre Etendu

C3G : Céphalosporine de 3^{ième} Génération

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

ECDC : European Center for Disease prevention and Control

E.coli : Escherichia coli

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

IADL : Instrumental Activities of Daily Living

PLP : Protéine de Liaison de la Pénicilline

RAISIN : Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections

Nosocomiales

SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

SOFA : Sequential Organe Failure Assessment

4- Préambule

L'incidence des bactériémies en Europe et en Amérique du Nord est de 140 à 160 bactériémies par an pour 100000 habitants et elle continue d'augmenter (1,2). Malgré une légère diminution de l'incidence de mortalité à 30 jours, celle-ci se situe toujours entre 10% et 30%, et les bactériémies sont considérées comme la 7^{ième} cause de mortalité à travers le monde (3). *Escherichia coli* (*E.coli*) est la bactérie la plus retrouvée au sein des épisodes de bactériémies avec une incidence estimée de 35 par an pour 100000 habitants (1). Depuis les années 1980, ont émergé, au sein des entérobactéries, des bactéries sécrétant une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) (4). Elles sont responsables aussi bien d'infections nosocomiales que communautaires (5–7). *E.coli* est la bactérie la plus retrouvée au sein des entérobactéries isolées sur sang ou LCR et la résistance aux C3G, qui est de 10% en France, est essentiellement liée à la production de BLSE (78.5% des cas) (8,9). Aujourd'hui les patients ayant une bactériémie à entérobactérie BLSE ont une incidence de mortalité à 30 jours significativement plus importante que les non BLSE (10). Ainsi selon les études, 10 à 40% de ces patients décèdent dans les 30 jours suivant le début de la bactériémie (11–13). Par ailleurs, sur le plan économique, le coût des hospitalisations lié aux bactériémies à entérobactéries BLSE est estimé, par patient, à 22893 euros contre 9734 euros pour les non BLSE (14). Pour améliorer la prise en charge, des études ont identifié des facteurs associés à la mortalité à court terme au sein de ces bactériémies (13,15–19). Cependant alors que les sujets âgés sont exposés aux infections à entérobactérie BLSE (20), très peu de ces études prennent en compte des paramètres gériatriques comme les troubles neurocognitifs ou la marche qui pourraient avoir un impact sur la mortalité à court terme.

L'objectif de cette thèse est donc de renforcer les connaissances sur les facteurs associés à une mortalité à court terme au sein des bactériémies à *E.coli* BLSE et de montrer que des paramètres gériatriques comme les troubles neurocognitifs et l'incapacité de marche ont un impact sur la mortalité à 30 jours.

5- Introduction

5.1 Les bactériémies : un problème d'actualité

5.1.1 Définition d'une bactériémie

Une bactériémie est définie comme la mise en évidence d'une bactérie pathogène dans le sang par hémoculture, après avoir exclu une contamination (21). Celle-ci se définit par l'identification d'une bactérie en culture alors qu'elle n'est en réalité pas présente dans le sang (22). Il peut être difficile de distinguer une véritable bactériémie pathogène d'une contamination. Hall et Lyman ont réalisé une revue de littérature et proposent différents critères pour identifier une contamination (22) :

- Certaines bactéries peuvent représenter une contamination lorsqu'elles sont identifiées: *Staphylococcus à coagulase négative*, *Propionibacterium acnes*, *Micrococcus*, *Streptococcus viridans*, *Corynebacterium*, *Bacillus* autre que *Bacillus anthracis*
- Une seule hémoculture positive sur au moins 2 séries d'hémocultures (aérobie, anaérobie) réalisées dans les 24 premières heures est en faveur d'une contamination
- Une hémoculture qui pousse en 3 à 5 jours également
- L'absence de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS)
- La source de la culture est importante. Ainsi une hémoculture positive issue d'un cathéter veineux central est plus à risque d'une contamination. Si une hémoculture prélevée sur ce site est positive, il faut également une hémoculture en périphérie, par voie percutanée, positive au même germe.

Pour être considérée comme pathologique la bactériémie doit donc s'accompagner d'un sepsis. En 1992, l'American College of Chest Physicians et la Society of Critical Care Medicine ont défini le sepsis et ses conséquences (23). Ils donnent une définition du Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS), du sepsis, du sepsis sévère et du choc septique. Le SRIS correspond à une réaction de l'organisme à de multiples agressions (pancréatite, polytraumatisme, ou encore choc hémorragique) et avec au moins deux manifestations cliniques suivantes:

- température > 38°C ou < 36°C
- fréquence cardiaque > 90/min

- tachypnée avec une fréquence respiratoire > 20/min
- leucocytes > 12000/mm³ ou < 4000/mm³ ou plus de 10% de cellules immatures dans le sang.

Le sepsis (figure 1) est un SRIS lors d'une infection. Le sepsis sévère associe une dysfonction d'organe. Le choc septique est un sepsis sévère avec une hypotension ne répondant pas à un remplissage quantitativement et qualitativement adéquat avec nécessité d'utiliser des amines vaso-actives. Enfin, la défaillance multiviscérale est une altération de multiples organes pour laquelle l'homéostasie ne peut être maintenue sans intervention thérapeutique.

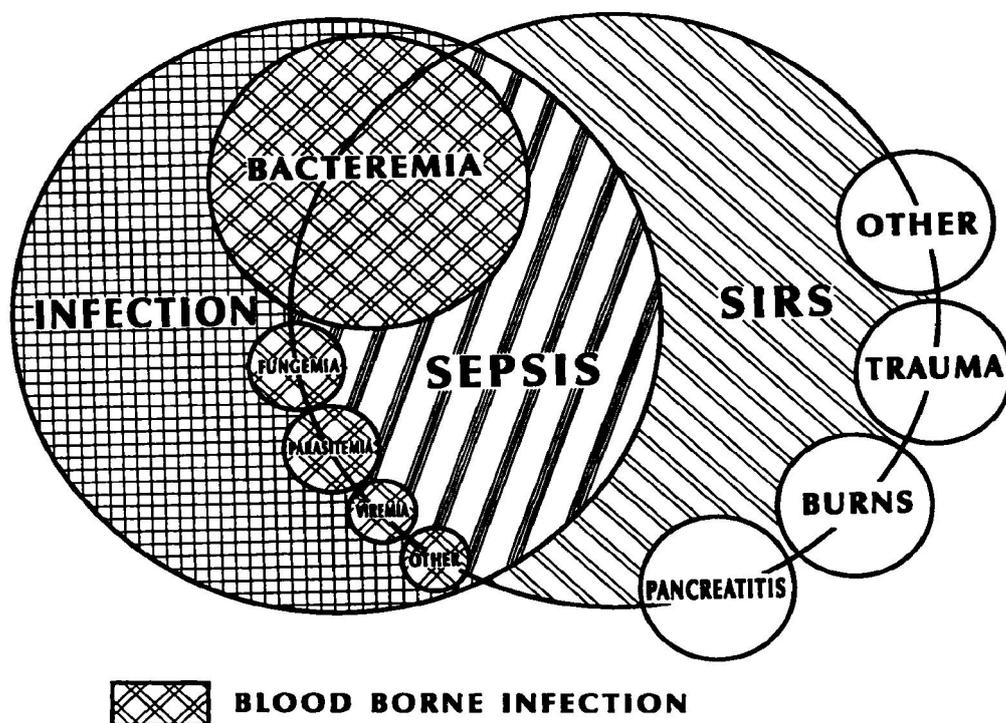


Figure 1 : Relation entre SRIS, infection et sepsis (Bone et al. 1992)

Devant l'amélioration des connaissances sur le plan physiopathologique et thérapeutique, The European Society of Intensive Care Medicine et The Society of Critical Care Medicine ont révisé cette définition en février 2016 (24). Le sepsis se définit alors comme une menace vitale avec dysfonction d'organe liée à une dysrégulation de la réponse de l'hôte à une infection. Sur le plan clinique la dysfonction d'organe se manifeste alors par un score de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) (Figure 2) supérieur ou égal à 2 points. Il existe un score de

SOFA simplifié (quickSOFA), ne nécessitant pas de résultats biologiques, et qui permet d'évaluer la sévérité des patients suspectés d'infection en dehors d'une structure hospitalière. Le choc septique est défini comme une continuité du sepsis où les conséquences circulatoires, cellulaires et métaboliques sont suffisamment importantes pour être associées à une mortalité plus importante que le sepsis seul. Cliniquement cela se traduit par la nécessité d'utiliser des amines vasopressives pour maintenir une pression artérielle supérieure ou égale à 65mmHg et un niveau de lactate supérieur à 2mmol/L malgré un remplissage correct. Dans cette définition le terme de sepsis sévère a été retiré. Cette définition permet d'identifier rapidement les patients les plus graves et d'adapter ainsi la prise en charge.

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

Abbreviations: Fio₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

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

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

Figure 2 : Score de SOFA (*singer et al.* 2016)

5.1.2 Épidémiologie des bactériémies en Europe et en Amérique du Nord

L'incidence des bactériémies dans son ensemble est actuellement, en Europe et en Amérique du Nord, estimée entre 140 et 160 bactériémies par an pour 100000 habitants (1–3). Cette incidence est plus importante chez les sujets âgés. En effet, une étude de 2007 retrouve que l'incidence passe de 140 pour 100000 habitants pour la tranche d'âge 40-59 ans à 1455 pour 100000 habitants après 80 ans (25).

En Europe et en Amérique du Nord, *E.coli*, *staphylococcus aureus* et *streptococcus pneumoniae* représentent 50% des bactéries isolées (1). L'incidence de *E.coli* est, selon les études, entre 20 et 50 par an pour 100000 habitants, entre 10 et 30 pour *staphylococcus aureus* et 10 pour *streptococcus pneumoniae* (1,3,26). Les bactériémies à *E.coli* sont plus fréquentes chez les plus de 65 ans (25,27). Notamment en raison de la fréquence des infections urinaires dans cette population, qui sont retrouvées comme porte d'entrée de la bactériémie dans 21 à 59% des cas (28).

L'incidence des bactériémies augmente depuis plusieurs années. Une étude danoise montre une augmentation de l'incidence de 46% sur la période 1992-2006 (114/100000 habitants en 1992, 166/100000 habitants en 2006) (2). Une autre étude, finlandaise, retrouve également une augmentation de l'incidence de 14% sur la période 2004-2007 (29). Selon les auteurs ces chiffres s'expliquent par deux principales raisons :

- modifications démographiques : population plus vieillissante, augmentation de l'espérance de vie avec une pathologie chronique, augmentation de soins nécessitant des traitements immunosuppresseurs.
- amélioration de la détection des bactériémies : meilleure reconnaissance clinique des bactériémies et amélioration des méthodes de cultures grâce aux automates (30).

5.1.3 Mortalité à court et à long terme des bactériémies

Avec des chiffres annuels de décès entre 158000 et 276000 pour l'Europe et 79000 et 94000 pour l'Amérique du Nord, les bactériémies sont considérées comme la 7^{ième} cause de décès dans le monde (3).

Sur la mortalité à court terme, *Goto et al.* retrouvent une incidence de mortalité à 30 jours entre 13 et 20% (3). Ces chiffres restent élevés même si des études ont récemment retrouvé une diminution de cette mortalité à court terme (2,31). Une première étude retrouve un pourcentage qui est passé de 22.7% à 20.6% (OR 0.73, 95% IC 0.64-0.82) sur la période 1996-2006 (2). Une deuxième étude de *Pien et al.* retrouve une mortalité à 30 jours de 12% ce qui est significativement plus bas qu'une étude de 1975 (19%, $p < 0.001$) et qu'une autre étude de 1992 (17%, $p < 0.001$) (31). Selon ces 2 auteurs l'amélioration de la survie peut s'expliquer par un diagnostic plus précoce, parfois même à une reconnaissance d'une bactériémie qui ne l'était pas auparavant et enfin à un traitement initié plus rapidement et plus efficace (2,31).

Les bactériémies ont également un impact sur la mortalité à long terme. Une étude danoise a comparé un groupe de patients avec une bactériémie (7783 patients) à un groupe contrôle (38906 patients) (26). Il y avait 22% de décès dans le groupe bactériémie contre 0.2% à 30 jours dans le groupe contrôle, 41,4% de décès contre 2.6% à 1 an et 75.8% de décès contre 36.6% à 10 ans (26). A 5 ans le risque de décès dans le groupe bactériémie restait 2 fois plus important (mortality rate ratio : 2.1, IC 95% 1.8-2.3). Mais dans cette étude, il était difficile de savoir si l'excès de mortalité était lié au sepsis lui-même ou aux comorbidités des patients. Une étude prospective de *Prescott et al.* de 2016 apporte un élément de réponse en confirmant que les patients avec un sepsis ont une mortalité à long terme plus importante comparé aux patients sans sepsis et que cela ne peut pas être expliqué par leurs comorbidités (32). Dans cette étude 960 patients hospitalisés pour sepsis de plus de 65 ans ont été comparés (après appareillage incluant l'âge, le sexe, le score de Charlson, l'ADL et iADL) à 3 groupes. Un groupe de patients non hospitalisés (777 patients), un groupe de patients avec une infection mais sans signe de sepsis (788 patients) et un groupe de patients avec une réponse inflammatoire systémique mais sans sepsis. Le groupe sepsis avait une mortalité tardive (entre 31 jours et 2 ans) supérieure aux 3 autres groupes : 22.1% comparativement au groupe non hospitalisé (IC 95% 17.5-26.7%, $p < 0.001$), 10.4% comparativement au groupe infection sans sepsis (IC 95% 5.4-15.4%, $p < 0.001$) et 16.2% comparativement au groupe réponse inflammatoire systémique sans sepsis (IC 95%, 10.2-22.2%).

5.2 Bactériémies à entérobactérie de phénotype BLSE

Avec une incidence qui augmente et une mortalité importante, aussi bien à court terme qu'à long terme, les études sur les bactériémies sont nécessaires. Depuis quelques années, une augmentation de l'incidence des infections à des bactéries multi-résistantes a été observée (6). Cette augmentation s'observe également dans le cadre des bactériémies à entérobactérie et notamment à *E.coli* BLSE (6,8).

5.2.1 Résistance bactérienne et transmission.

La résistance naturelle d'une bactérie à un antibiotique est une caractéristique intrinsèque à l'ensemble des souches auquel elle appartient. Par exemple, les entérobactéries, dont fait partie *E.coli*, sont naturellement résistantes aux glycopeptides (33). Ce type de résistance repose sur un support chromosomique transmis verticalement à la descendance et détermine ce qu'on appelle le phénotype sauvage de l'espèce (34).

La résistance acquise ne concerne qu'une petite proportion de l'espèce (34). Elle est liée à l'acquisition d'un ou plusieurs mécanismes de défense qui déterminent un phénotype différent du phénotype sauvage. L'acquisition de cette résistance se fait soit par mutation ponctuelle, soit par échange de matériel génétique d'une bactérie à une autre lié le plus souvent à un plasmide, c'est ce qu'on appelle la transmission croisée (33).

5.2.2 Résistance envers les bêta-lactamines

Les bêta-lactamines sont une classe d'antibiotiques contenant les dérivés de la pénicilline, les céphalosporines, les monobactames, les carbapénèmes et les inhibiteurs de la bêta-lactamase. Ils contiennent tous un noyau bêta-lactame dans leur structure moléculaire. Ils agissent en inhibant la synthèse du peptidoglycane qui est le constituant principal de la paroi. En se fixant aux Protéines de Liaisons de la Pénicilline (PLP), les bêta-lactamines inhibent la synthèse de ce peptidoglycane. Ainsi la paroi de la bactérie ne peut pas garder une forme rigide ce qui aboutit à sa destruction.

Dans la famille des bacilles à Gram négatifs (BGN), dont fait partie *E.coli*, on retrouve 3 principaux mécanismes de défense contre les bêta-lactamines: la modification de cible (diminution de l'affinité des bêta-lactamines pour les PLP), les phénomènes

d'imperméabilité et d'efflux qui expulsent l'antibiotique et surtout l'inactivation enzymatique par des bêta-lactamases, actuellement la plus fréquente (33,34). Il existe plusieurs types de bêta-lactamases dont 2 classifications sont reconnues. La plus utilisée est la classification d'Amblar, elle repose sur l'homologie entre les protéines. La seconde classification est celle de Bush-Jacoby-Medeiros et classe les bêta-lactamases selon leur fonctionnalité (35).

Classification d'Amblar	
Classe A	Pénicillinases
Classe B	Métallo- β -lactamases
Classe C	Cephalosporinases
Classe D	Oxacillinases

Tableau I : classification des Bêta-lactamases selon Amblar

Classification de Bush-Jacoby-Medeiros	
Groupe 1	Céphalosporinases Hydrolyse des céphalosporines à spectre élargi, résistance à l'acide clavulanique
Groupe 2 2a 2b 2be 2br 2d 2e 2f	Pénicillinase Pénicillinase de spectre étroit β -lactamase à spectre élargi (BLSE) Hydrolyse de la carbopénicilline Hydrolyse de l'oxacilline Céphalosporinase inhibée par le clavulanate Carbapénémase
Groupe 3	Métallo- β -lactamase Hydrolyse de l'imipenem, inhibée par l'EDTA, résistance au clavulanate
Groupe 4	Divers

Tableau II : classification des Bêta-lactamases selon Bush-Jacoby-Medeiros

5.2.3 Définition des bêta-lactamases à spectre étendu.

Pour *E.coli* quatre grands types de bêta-lactamases sont retrouvés : les pénicillinases, les TEM (Temoniera) résistants aux inhibiteurs, les céphalosporinases

et les bêta-lactamases à spectre étendu. Cette dernière enzyme, le plus souvent liée à un plasmide, confère un phénotype particulier en hydrolysant l'ensemble des pénicillines, céphalosporines et monobactames (aztréonam), mais reste sensible à la céphamycine et aux carbapénèmes. Le problème actuel des BLSE est la résistance bactérienne qu'elles entraînent, notamment aux C3G, ce qui complique la prise en charge en limitant les antibiotiques actifs. De plus, le plasmide qui porte le gène codant ces enzymes, porte souvent d'autres gènes de résistances à d'autres familles d'antibiotiques comme les fluoroquinolones, les aminosides ou l'amoxicilline-acide clavulanique (9,36). La conséquence est que la seule alternative thérapeutique est parfois l'utilisation de carbapénème. Malheureusement l'utilisation de ces molécules entraîne un risque d'apparition de carbapénèmases et donc d'échec thérapeutique. Cette particularité explique la lutte actuellement mise en place contre la diffusion de cette enzyme (5).

5.2.4 Apparition des bêta-lactamases à spectre étendu

Dans les années 60 l'utilisation de l'ampicilline et des céphalosporines a entraîné l'apparition des 1^{ères} bêta-lactamases, dénommées pénicillinases (TEM-1/2, SHV-1)(4). Il a fallu mettre en place de nouvelles thérapeutiques comme les inhibiteurs enzymatiques (acide-clavulanique) ou des céphalosporines de haut niveau. L'utilisation de ces nouvelles molécules a entraîné l'apparition, dès 1983, d'une enzyme avec une sensibilité diminuée envers les C3G. Il s'agissait d'une pénicillinase dérivant du type SHV-1 (Sulphydryl variable), et appelée SHV-2 par analogie. En 1984 une autre enzyme résistante aux C3G a été mise en évidence, dérivant cette fois d'une pénicillinase TEM, et appelée TEM-3 (4). C'est en 1988 que le nom de bêta-lactamase à spectre étendu a été utilisé pour la première fois. Il s'agissait donc de bêta-lactamases transférables mutées de la classe A (TEM/SHV) ayant une affinité augmentée pour les C3G. Ces deux bêta-lactamases à spectre étendu ont diffusé mondialement et par la suite de multiples variants ont été identifiés (37). A partir des années 1990 a été mis en évidence un nouveau type de bêta-lactamase à spectre étendu: les CTX-M (Cefotaximase-Munich) (38). Cette enzyme tire son nom d'une activité hydrolytique importante notamment sur la céfotaxime, et est présente principalement chez *E.coli* (4). Elle a également diffusé sur l'ensemble des continents (39). A partir des années 2000, les CTX-M sont même devenues les

enzymes les plus identifiées parmi les BLSE, et notamment chez *E.coli*, surpassant les SHV et les TEM.

5.2.5 Lieu de survenue des infections à entérobactérie BLSE

Selon le rapport du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), qui se base sur les données de l'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) France 2005-2007, 42% des détections hospitalières d'*E.coli* résistant aux C3G (marqueur de BLSE) se faisaient après 2 semaines d'hospitalisation (5). Toujours selon ce même rapport, la détection d'*E.coli* résistant aux C3G au sein des bactériémies à *E.coli* augmente au fil des jours. Ainsi, il est isolé 4% de résistance aux C3G au sein des bactériémies à *E.coli* le premier jour contre 14.2% après 1 mois. De plus 42% de ces détections se faisaient dans des services considérés comme à risque d'infections nosocomiales, c'est-à-dire la réanimation, l'hématologie et la chirurgie (5). L'ensemble de ces informations suggère un caractère nosocomial des infections à *E.coli* BLSE. Néanmoins l'origine communautaire de certaines infections a été mise en évidence au début des années 2000, et notamment dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)(40,41). Une étude française de 2004 retrouvait que sur 1390 souches d'entérobactéries isolées dans des laboratoires de ville, 49 (3.3%) exprimaient une BLSE et parmi elles 45 souches provenaient de patients vivant en EHPAD (39). En 2009, une étude multicentrique incluant 6 centres (Europe, Asie, Amérique du Nord) confirme la diffusion mondiale des infections à entérobactéries BLSE en ville (7). Cette étude incluant 983 patients ayant une infection à entérobactérie, retrouve que 339 (34.5%) patients avaient une BLSE, et surtout que 115 n'avaient eu aucun contact récent avec le système de soins.

5.2.6 Facteurs prédictifs d'infection à entérobactérie BLSE

Plusieurs études se sont intéressées aux facteurs prédictifs d'infections à entérobactérie BLSE. Dans une étude rétrospective de 2009, incluant 4758 bactériémies à *E.coli* dont 211 BLSE, *Ortega et al.* ont retrouvé des facteurs prédictifs d'infection à *E.coli* BLSE (42) :

- origine nosocomiale de l'infection (OR 1.68, IC 95% 1.04 – 2.71, p = 0.03)
- avoir une sonde urinaire (OR 1.88, IC 95% 1.28-2.76, p = 0.001)

- utilisation récente d'antibiotique de type bêta-lactamine (OR 2.81, IC 95% 1.95-4.04, $p < 0.001$).

En 2007, une étude réalisée par *Apisarnthanarak et al.* identifie d'autres facteurs prédictifs d'infections (43). Un groupe contrôle de patients ($n = 46$) ayant une infection communautaire à *E.coli* BLSE a été comparé à deux autres groupes. Un groupe ayant une infection à *E.coli* non BLSE ($n = 46$) et un deuxième groupe de patients n'ayant pas d'infection ($n = 138$). En analyse multivariée, les patients ayant ces différents facteurs étaient à risque d'infection à *E.coli* BLSE:

- un diabète (OR 4.41, IC 95% 1.9-13.2, $p < 0.001$)
- un antécédent de colonisation par *E.coli* BLSE (OR 11.4, IC 95% 1.2-67.8, $p < 0.001$)
- une utilisation depuis moins de 90 jours d'antibiotique (OR 15.1, IC 95% 4.2-44.2, $p = 0.04$) dont les céphalosporines de 3^{ième} génération et les fluoroquinolones.

Une 3^{ième} étude de *Rodriguez-Bano et al.* identifie d'autres facteurs (20). Cette étude multicentrique (11 hôpitaux espagnols) prospective, inclut 122 patients ayant une infection à *E.coli* BLSE et 244 patients n'ayant pas d'infection à *E.coli* BLSE. Plusieurs facteurs prédictifs ont été identifiés :

- âge supérieur à 60 ans (OR 1.9, IC 95% 1.07-3.5, $p = 0.02$)
- être une femme (OR 2.5, IC 95% 1.2 – 5.2, $p = 0.008$)
- infections urinaires récurrentes (OR 5.2, IC 95% 2.3-11.5, $p < 0.001$) sont également des facteurs de risque d'infection à *E.coli* BLSE.

Enfin dans une étude de *Yang et al.* incluant 58 patients dont 12 avec une infection à entérobactérie BLSE (*E.coli* ou *klebsiella pneumoniae*), il a été retrouvé en analyse multivariée que le fait de vivre en EHPAD ou dans des soins de longue durée était un facteur de risque d'infection à BLSE (OR 15.5, IC 95% 2.4-98.9) (44).

5.2.7 Épidémiologie des bactériémies à *E.coli* BLSE en France et Europe

Parmi les entérobactéries BLSE, *E.coli* est la principale bactérie isolée sur les prélèvements en France. En 2014, l'EARS-NET isole 10350 souches invasives d'*E.coli* (sang ou liquide cérébro-spinal) contre 2000 pour *klebsiella pneumoniae*, 2^{ième} bactérie isolée (9). Parmi elles 10% étaient résistantes aux C3G dont 78.5% étaient liées à la production d'une BLSE. En douze ans, la résistance aux C3G, au sein de ces souches, a été multipliée par 10 (Figure 3). Sur l'ensemble du territoire

européen, l'european center for disease prevention and control (ECDC) retrouve 11.9% de résistance aux C3G parmi les souches d'*E.coli* isolées (sang ou liquide cérébro-spinal) dont 75% à 100% liées à la production d'une BLSE (8). Le pourcentage de résistance aux céphalosporines au sein des souches de *E.coli* varie entre les pays de 4.4% (en Suède) à 38.1% (en Bulgarie). Avec 10% de résistance aux céphalosporines, la France est le 11^{ème} pays (sur 29) isolant le moins de BLSE (Figure 4).

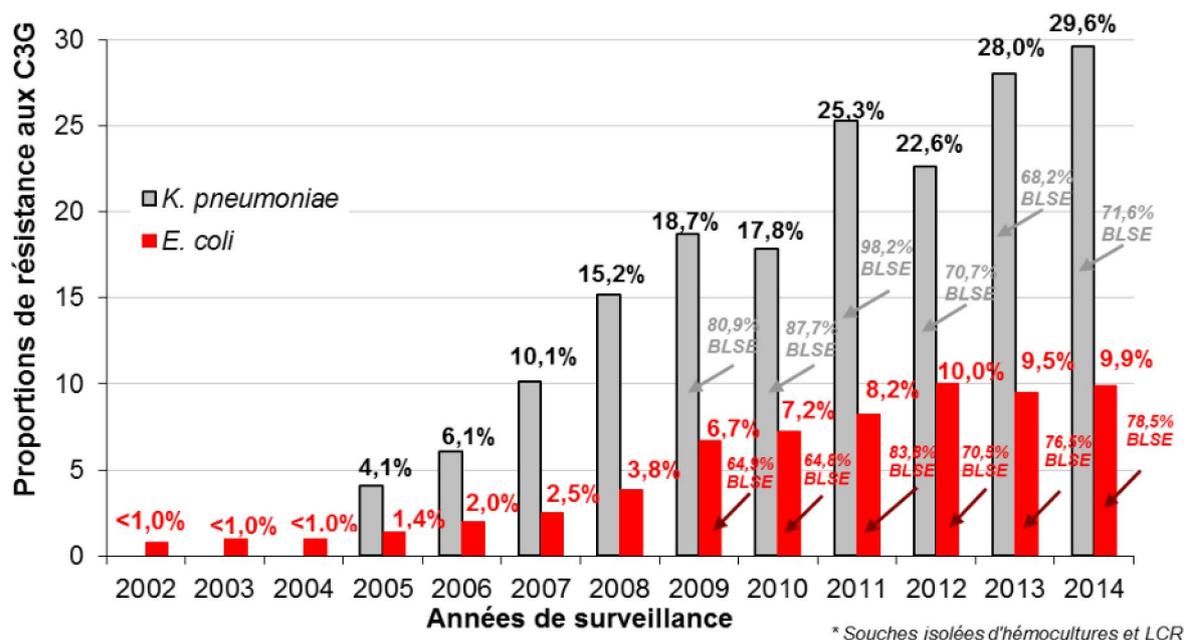


Figure 3 : Résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération et production de BLSE en France (EARS-Net France 2002-2014)

Dans son rapport sur la surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France (1347 établissements de santé), le Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN) confirme la diffusion des infections à *E.coli* BLSE (6). Dans ce rapport l'ensemble des souches d'entérobactéries BLSE identifiées dans un cadre diagnostique a été analysé. 12234 souches d'entérobactéries BLSE ont été retrouvées, 69% des détections l'étaient dans le cadre d'infections urinaires et 8% pour une bactériémie. Sur l'ensemble de ces souches, *E.coli* était retrouvée en grande majorité des cas, avec 58.8%, suivie par *Klebsiella pneumoniae* (22.9%). En comparaison, *E.coli*

n'était retrouvée que dans 18.5% des cas en 2002. L'incidence des infections à *E.coli* BLSE a augmenté dans tous les services et dans toutes les régions entre 2002 et 2013 devenant ainsi la bactérie la plus isolée au sein des entérobactéries BLSE. Ce rapport estime le nombre d'infections par an à entérobactérie BLSE entre 40000 et 83000, dont entre 4000 et 8000 bactériémies.

L'augmentation des infections invasives (dont les bactériémies) à *E.coli* BLSE est préoccupante. La lutte contre les bactériémies est nécessaire et passe, entre autre, par l'identification des facteurs associés à la mortalité pour améliorer la prise en charge des patients.

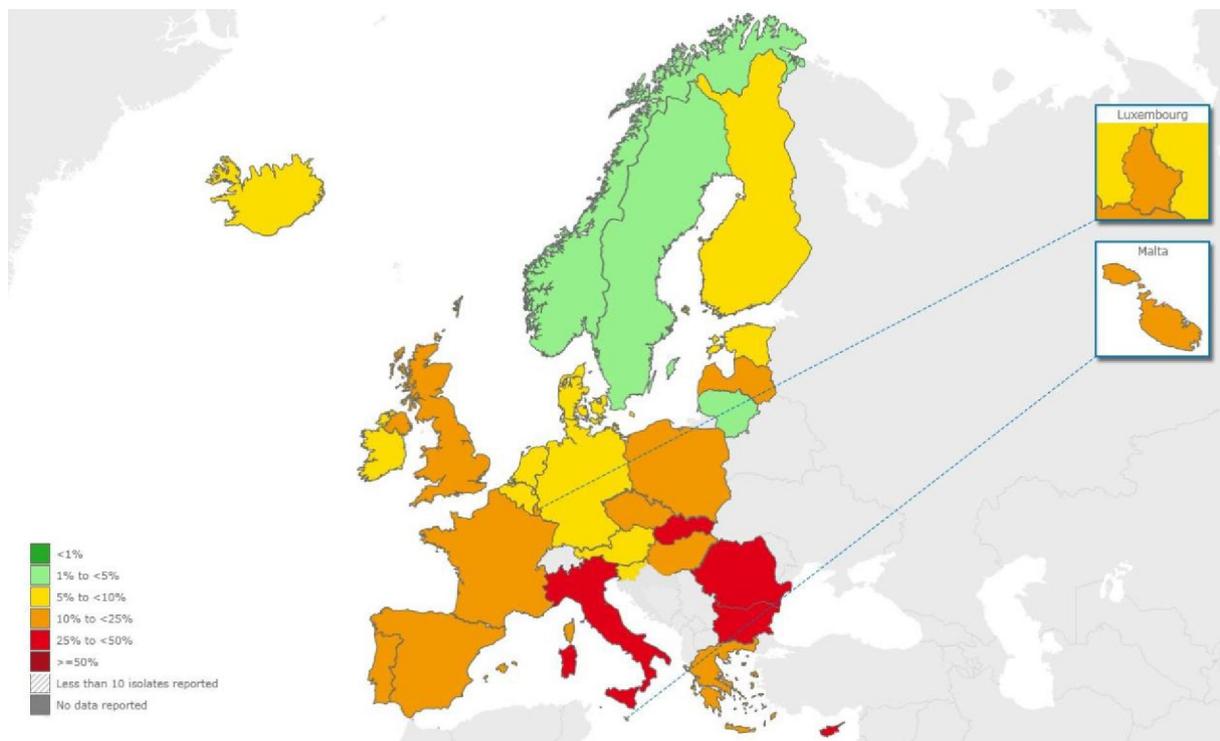


Figure 4 : Pourcentage de *E.coli* invasive isolée (sang ou liquide cérébro-spinal) résistante aux céphalosporines de 3^{ième} génération (antimicrobial resistance and healthcare associated infections, 2014)

5.3 Bactériémies à entérobactéries BLSE : mortalité à court terme et impact économique

5.3.1 Facteurs associés à la mortalité à court terme dans les bactériémies à entérobactéries

Si on s'intéresse dans un premier temps aux bactériémies à *E.coli* dans leur ensemble certains facteurs ont été identifiés comme associés à une mortalité à 30 jours. Une première étude rétrospective d'*Abenerthy et al.*, de 2015, incluant 28616 patients, a mis en évidence de multiples facteurs (45). Ainsi ont été identifiés, l'âge < 1 an (OR 1.6, IC 95% 1.01-2.71, $p = 0.045$) et > 44 ans (OR 3.42, IC 95% 2.69-4.45, $p < 0.0001$), l'origine respiratoire (OR 1.84, IC 95% 1.51-2.23, $p < 0.0001$) ou inconnue de l'infection (OR 1.45, IC 95% 1.28-1.65, $p < 0.0001$), la résistance à la ciprofloxacine (OR 1.3, IC95% 1.15-1.46, $p < 0.0001$), l'origine nosocomiale (OR 1.73, IC 95% 1.51-1.99, $p < 0.001$) de l'infection et enfin l'acquisition en hiver (OR 1.19, IC 95% 1.06-1.34, $p = 0.004$). A noter qu'être une femme (OR 0.85, IC 95% 0.78-0.92, $p < 0.0001$) et l'origine urinaire de l'infection (OR 0.57, IC 95% 0.51-0.63, $p < 0.0001$) étaient des facteurs associés à une réduction de la mortalité à 30 jours. L'étude prospective COLIBAFI, de *Lefort et al.*, incluant 15 hôpitaux français avait également identifié des facteurs associés à la mortalité : l'avancée en âge (OR = 1.25, IC95% 1.09-1.43, pour chaque majoration de l'âge de 10 ans), pathologie cirrhotique (OR 4.85, IC 95% 2.49-9.45), hospitalisation avant la bactériémie (OR 4.13, IC 95% 2.49-6.82) immunodépression chez un patient non hospitalisé avant la bactériémie (OR 3.73, IC 95% 2.25-6.18), une origine cutanée de la porte d'entrée (OR 6.45, IC 95% 1.68-24.79) (46).

Avec l'émergence des bactériémies à entérobactéries BLSE des études se sont intéressées à la mortalité liée à ces bactéries. En 2007 une revue de littérature avec méta-analyse, incluant 16 études, a retrouvé que les bactériémies à entérobactéries BLSE étaient à l'origine d'une mortalité plus importante que les non BLSE à court terme (RR 1.85, IC 95% 1.39-2.47, $p < 0.001$) (47). Mais avec seulement une étude ayant réalisé une analyse multivariée l'interprétation de cette méta-analyse était limitée. Les auteurs avaient alors conclu à la nécessité de réaliser plus d'études avec des analyses multivariées pour confirmer les résultats. En 2010 une étude de *Marchain et al.* confirme les résultats de la méta-analyse (10). Cette étude

multicentrique au sein de 10 hôpitaux israéliens, prospective, incluant 447 patients avec une bactériémie à entérobactérie (205 patients BLSE, et 242 patients non BLSE) montrait, en analyse multivariée, qu'un patient avec une bactériémie à entérobactérie BLSE avait une mortalité plus importante à 30 jours comparé à un patient ayant une bactériémie non BLSE (OR 2.3, IC 95% 1.07-4.8, p = 0.048).

5.3.2 Facteurs associés à une mortalité à court terme lors des bactériémies à entérobactéries BLSE

Pour améliorer la prise en charge des patients ayant une bactériémie à entérobactérie BLSE, des études se sont intéressées à la mortalité à court terme ainsi qu'aux facteurs associés à cette mortalité (Tableau III). Dans ces études les chiffres de mortalité à 30 jours pour les bactériémies à entérobactérie BLSE se situent entre 10% et 40% (11–13,15–18,48–52). Une seule étude de *kang et al* retrouvait une mortalité à 30 jours de 60%, mais il s'agissait de patients avec une bactériémie à entérobactérie BLSE secondaire à une péritonite et à un stade avancé de carcinome hépato-cellulaire, l'impact des comorbidités était donc important (52). Si on ne s'intéresse qu'aux seules bactériémies à *E.coli* BLSE, les chiffres à 30 jours se situent entre 10% et 30% (11–13,49,51). En plus du pourcentage de mortalité à 30 jours, toutes ces études ont identifié des facteurs associés à la mortalité à court terme. Ainsi a été retrouvé :

- La sévérité du tableau clinique en période aiguë. Avec la nécessité d'une hospitalisation en soins intensifs, la présence d'un sepsis sévère, d'un choc septique ou encore d'un score de sévérité clinique élevé (Pitt score, APACHE II, SOFA). Ces facteurs ont été identifiés lors d'analyses multivariées (12,13,15,16,18,48,51,53).
- Certaines comorbidités, comme une pathologie hépatique (12), un antécédent de bactériémie (17), ou un score de comorbidité de Charlson ≥ 2 (11).
- La neutropénie a été identifiée dans 2 études (49,53).
- L'origine pulmonaire (13,18), abdominale (13) et inconnue (13). A noter que l'infection urinaire est un facteur non associé à une mortalité dans plusieurs études (15,19).
- En termes de thérapeutique, une antibiothérapie dans les 30 jours précédents la bactériémie (15), une antibiothérapie probabiliste inadaptée (19,50) et une antibiothérapie définitive inadaptée (18).

- Un temps de positivité des hémocultures inférieur à 480 min (11).
- Un traitement par corticoïdes ou immunosuppresseur mais uniquement lors d'une analyse univariée (53,54)

Ces études prennent le plus souvent en compte l'ensemble des bactériémies à entérobactérie BLSE incluant alors *E.coli* mais aussi *klebsiella pneumoniae*, *proteus mirabilis*, ou encore *enterobacter cloacae*. Au final seulement 5 études prennent en considération *E.coli* BLSE uniquement, pourtant première bactérie identifiée dans ces études.

Auteur	Année	Type d'étude	Lieux d'acquisition	Bactérie incluse	Nombre	Groupe contrôle	Facteurs de risque identifiés (en analyse multivariée)	Réf
<i>Ku et al.</i>	2014	rétrospectif / monocentrique	communautaire / nosocomiale	<i>E.coli</i> BLSE/ <i>Klebsiella pneumoniae</i> BLSE	191	bactériémie à BLSE ayant survécu	antibiothérapie dans les 30 jours (OR 9.084, IC 95% 1.570 -52.572, p = 0.014) SOFA élevé (OR 1.847, IC 95% 1.493-2.286, p < 0.001) origine urinaire (OR 0.076, IC 95% 0.010-0547, p = 0.011)	(15)
<i>Aguiar et al.</i>	2014	rétrospectif / monocentrique	nosocomiale	<i>K.pneumoniae</i> BLSE / <i>E.coli</i> BLSE / <i>Enterobacter cloacae</i> BLSE / <i>Proteus mirabilis</i> BLSE	39	bactériémie à BLSE ayant survécu	élévation d'un point dans le score de PITT (OR : 1.42, IC95% 1.05-1.92, p = 0.005) ventilation mécanique au moment du diagnostic (p = 0.02)	(48)

<i>Falcone et al</i>	2014	prospective / monocentrique	nosocomiale	<i>K.pneumoniae</i> BLSE / <i>E.coli</i> BLSE/ <i>Enterobacter cloacae</i> BLSE / <i>Proteus mirabilis</i> BLSE	94	bactériémie à BLSE ayant survécu	choc septique (p=0.01)	(16)
<i>Kang et al.</i>	2013	rétrospectif / multicentrique	communautaire	<i>E.coli</i> BLSE	92	bactériémie à BLSE ayant survécu	pathologie hépatique (OR 9.03, IC95% 1.47-55.28, p = 0.017) score de Pitt (OR 1.85 IC 95% 1.25-2.73 P = 0.02)	(12)
<i>Alvarez et al.</i>	2012	rétrospectif / monocentrique	communautaire / associé aux soins / nosocomiale	<i>E.coli</i> non BLSE / <i>E.coli</i> BLSE	212	bactériémie ayant survécu	charlson \geq 2 (OR 2.62, IC 95% 1.1-6.23, p = 0.03) score de Pitt > 1.5 (OR 13.46, IC 95% 5.62-32.24, p < 0.01) temps de positivité des hémocultures < 8h (OR 2.35, IC 95% 1.06-5.67, p = 0.01)	(11)
<i>De Rosa et al.</i>	2011	rétrospectif / monocentrique	communautaire / associé aux soins / nosocomiale	<i>E.coli</i> BLSE / <i>K.pneumoniae</i> BLSE / <i>P.mirabilis</i> BLSE	128	bactériémie à BLSE ayant survécu	choc septique (p = 0.016) antécédent de bactériémie (p = 0.013)	(17)

<i>Wang et al.</i>	2011	rétrospectif / multicentrique	communautaire / nosocomiale	<i>E.coli</i> BLSE / <i>K.pneumoniae</i> BLSE	113	bactériémie à BLSE ayant survécu	pneumonie (OR 5.2, IC 95% 1.3-21 p = 0.021) Sepsis sévère (OR 24.3 IC 95% 5.6-105, p < 0.001) antibiothérapie définitive inadaptée (OR 11.3, IC 95% 1.7-72.8, p=0.011)	(18)
<i>Rodriguez Bano et al.</i>	2010	prospectif / multicentrique	communautaire	<i>E.coli</i> BLSE/ <i>E.coli</i> non BLSE	282	bactériémie communautaire à <i>E.coli</i> non BLSE	Score de Pitt > 1 (OR 4.5, IC 95% 2.2-4.9, p < 0.001) sepsis sévère ou choc septique (OR 2.5, IC 95% 1.4-5) traitement probabiliste inadapté (RR 3.3, IC 95% 1.6-6.2, p < 0.001) origine urinaire (RR 0.4, IC 95% 0.2-0.8, p < 0.01)	(19)

<i>Rodriguez Bano et al.</i>	2010	prospectif / multicentrique	nosocomiale	<i>E.coli</i> BLSE/ <i>E.coli</i> Non BLSE	96	1 ^{er} groupe : patient avec réalisation d'hémoculture pour sepsis nosocomial 2 ^{ème} groupe : bactériémie nosocomiale à <i>E.coli</i> non BLSE	Score de Pitt > 1 (OR 3.9, IC 95% 1.2-12.9, p = 0.02) origine abdominale, pulmonaire, inconnue (OR 4.6, IC 95% 1.4-15.2, p= 0.01) résistance à 3 antibiotiques (OR 4.9, IC95% 1-23, p = 0.04)	(13)
<i>Gudiol et al.</i>	2010	prospectif / monocentrique	communautaire / nosocomiale	<i>E.coli</i> BLSE / <i>E.coli</i> non BLSE	135	bactériémie à <i>E.coli</i> BLSE et <i>E.coli</i> non BLSE	neutropénie (p = 0.01)	(49)
<i>Tumbarello et al.</i>	2007	rétrospectif	communautaire / associé aux soins / nosocomiale	<i>E.coli</i> BLSE / <i>K.pneumoniae</i> BLSE / <i>P.mirabilis</i> BLSE	186	bactériémie à BLSE ayant survécu	antibiothérapie probabiliste inadaptée (OR 6.28, IC 95% 3.18-12.42, p < 0.001) source inconnue de la bactériémie (OR 2.69, IC95% 1.38-5.27, p = 0.004)	(50)

<i>Metan et al.</i>	2005	rétrospectif / monocentrique	nosocomiale	<i>E.coli</i> BLSE	53	bactériémie à BLSE ayant survécu	analyse univariée uniquement diabète (p = 0.014) admission soins intensifs (p = 0.036)	(51)
<i>Kang et al</i>	2004	rétrospectif / monocentrique	communautaire / nosocomiale	<i>E.coli</i> BLSE / <i>K.pneumoniae</i> BLSE	133	bactériémie à BLSE ayant survécu	céphalosporine comme antibiothérapie définitive (OR 9.18, IC95% 1.55-54.51, p = 0.015) neutropénie (OR 9.03, IC 95% 1.24-65.97, p = 0.030 péritonite (OR 10.25, IC 95% 1.26-83.25, p = 0.029) choc septique (OR 45.25, IC 95% 6.55- 312.84, p < 0.001)	(53)

Tableau III : facteurs identifiés dans les études et associés à une mortalité à 30 jours au sein des bactériémies à entérobactérie BLSE

5.3.3 Impact économique des bactériémies à entérobactérie BLSE

En termes d'économie, en 2007, le coût de l'ensemble des hospitalisations en lien avec les bactériémies à *E.coli* résistant aux C3G était de 18.1 millions d'euros en Europe (55). Deux autres études confirment que les bactériémies à entérobactérie BLSE sont associées à un coût d'hospitalisation plus important que les non BLSE (14,56). Une étude de *Leistner et al.* avec 1851 patients retrouve un coût d'hospitalisation par patient de 22893 euros pour les bactériémies à entérobactéries BLSE contre 9734 euros pour les non BLSE ($p < 0.001$) (14). Dans une étude sur l'impact économique des bactériémies à entérobactéries BLSE *schwaber et al.* retrouvent une augmentation de la durée d'hospitalisation par rapport au non BLSE (1.56 fold, $p = 0.001$) et un coût plus important d'hospitalisation (1.57 fold, $p = 0.003$) (56).

5.4 Paramètres gériatriques associés à la mortalité à court terme chez les patients ayant une bactériémie

La mortalité à court est plus importante chez les sujets âgés. Ainsi une étude finlandaise avec une large cohorte (33473 bactériémies) a retrouvé que la mortalité à 30 jours liée à une bactériémie est plus importante chez les patients de 65 ans et plus. Dans cette étude 70% des décès survenaient après cette tranche d'âge (29). En 2010, *Pien et al.* retrouvaient que la mortalité hospitalière liée à une bactériémie était également plus importante avec l'avancée en âge (OR 1.41, IC 95% 1.26-1.58, $p < 0.001$) (31). Une autre étude, récente, sur les bactériémies communautaires chez les plus de 65 ans a retrouvé que la tranche d'âge 75-84 ans était plus à risque de mortalité (OR 2.02, IC 95% 1.02-4.02) et que les 85 ans et plus étaient également à risque (OR 3.8, IC 95% 1.75-8.25) (57).

En raison, entre autre, de cette mortalité plus importante chez les sujets âgés, des études se sont intéressées à certains paramètres gériatriques (démence, autonomie, capacité de marche, dénutrition) et à leur conséquence sur la mortalité dans le cadre des bactériémies. Certains de ces facteurs ont été associés à une mortalité à court terme plus importante (en analyse multivariée) (Tableau IV):

- Pour la démence, 6 études l'ont identifiée comme facteur associé à la mortalité. *Salive et al.* ont montré en 1993, dans une étude prospective sur 6 ans, que la démence était un facteur de risque de mortalité dans le cadre de septicémie (OR :1.6, IC 95% 1.3-2.0) (58). Une autre étude de *Yahav et al.* évaluant la mortalité à long terme après une bactériémie à *staphylococcus aureus* a également retrouvé ce même résultat (OR 1.234, 95% CI 1.004–1.516) (59). Une 3^{ième} étude, rétrospective, de *Esparcia et al.* a de nouveau identifié la démence comme un facteur de risque de mortalité (OR 3.10, 95% CI 1.19-8.07). Une étude sur les patients âgés fragiles ayant une bactériémie à point de départ urinaire retrouvait également la démence (OR 5.676, IC 95% 2.37-15.96) (60,61). Une étude de *Rebello et al.* sur les facteurs de risque de mortalité à l'hôpital en cas de bactériémie (OR 2.812, IC 95% 1.039-7.611) (62). Et enfin une seule étude de *Marchaim et al.* met en évidence un risque de mortalité majoré chez les patients ayant des troubles cognitifs dans le

cadre des bactériémies incluant des entérobactéries BLSE et non BLSE (OR 3.1, IC 95% 1.5-6.8, $p = 0.004$) (10).

- Pour ce qui est du statut fonctionnel, 5 études mettent en évidence ce paramètre comme facteur de risque de mortalité. Il faut noter que les méthodes de mesure sont différentes entre les études (critère de katz, alitement, score de barthel, capacité de marche). L'étude de *Marchaim et al.* prenant en considération les bactériémies à entérobactérie BLSE et non BLSE (*E.coli*, *klebsielle pneumoniae*, *proteus mirabilis*) a trouvé qu'une altération du statut fonctionnel (critère de katz) était un facteur de risque de mortalité (OR 2.9, IC 95% 1.1-8.3, $p = 0.04$) (10). *Reunes et al* ont mis en évidence que l'alitement était un facteur de risque de mortalité hospitalière en cas de bactériémie (OR 12.9, 95% CI 1.7-95.4) (63). Dans une étude rétrospective de 2011 *Chin et al.* ont retrouvé que la dépendance représentée par la marche (marche sans aide, avec aide ou incapacité à marcher) était un facteur de risque de mortalité à 30 jours (OR 10.9, 95% CI 2.2-54.6) (64). Une étude de 1998 qui retrouve qu'un score de barthel < à 60 (OR 6.7%, 95% CI 1.8-25.5) est un facteur de risque de mortalité (65). Enfin une étude de 2011 qui retrouve qu'un ADL (activities daily of living) < 2 est un facteur de risque de mortalité (OR 8.3, 95% CI 4.3-16.4) (66).
- 1 étude retrouve que les patients institutionnalisés sont à risque de mortalité à 30 jours notamment dans le cadre de bactériémie à *Staphylococcus aureus* (OR 1.319, 95% CI 1.430-2.207) (59).
- Sur le plan de la nutrition, 3 études retrouvent l'hypoalbuminémie (inférieure à 30g/L) comme facteur de risque de mortalité (60,64,67). Une autre étude a trouvé, en analyse univariée, que l'hypoalbuminémie était associée à une mortalité plus importante (68).

Au final très peu d'études prennent en compte ces paramètres gériatriques au sein des bactériémies à entérobactérie BLSE. Une seule étude a retrouvé une association entre démence, faible autonomie et mortalité à court terme et une autre étude incluant *E.coli* BLSE et *Klebsiella pneumoniae* BLSE a pris en considération la démence et la marche sans trouver d'association significative avec la mortalité à 30 jours (10,15).

Démence					
Auteurs	Année	Type étude	Nombre inclus	Facteurs de risque de mortalité	Référence
<i>Salive et al</i>	1993	prospective	10269 patients (65 ans ou plus)	cognitive fonction impairment : (OR : 1.6, IC 95% 1.3-2.0)	(58)
<i>Tal et al.</i>	2005	rétrospective	191 patients (75 ans et plus)	démence (OR 5.676, IC 95% 2.37-15.96, p 0.0003) albumine (OR 0.317, IC95% 0.148-0.644, p = 0.0021)	(60)
<i>Rebello et al.</i>	2011	rétrospective	135 patients (65 ans et plus)	troubles cognitifs à l'admission (OR : 3.621, IC 95% 1.226-10.695, p = 0.02)	(62)
<i>Esparcia et al.</i>	2013	rétrospective	270 patients (75 ans et plus)	démence (OR 3.10, IC 95% 1.19-8.07)	(61)
<i>Yahav et al.</i>	2016	rétrospective	1692 patients	démence (OR 1.234, IC 95% 1.004-1.516) provenir d'une institution (OR 1.319, IC 95% 1.430-2.207)	(59)
Statut fonctionnel					
<i>Deulofeu et al.</i>	1998	prospective	242 patients (15 ans et plus)	index de barthel inférieur à 60 (OR 11.7, IC 95% 3.2-43, p < 0.01)	(65)
<i>Gavazzi et al.</i>	2005	rétrospective	62 patients (65 ans et plus)	ADL < 2 (OR 8.3, IC 95% 4.3-16.4)	(66)
<i>Chin et al.</i>	2011	rétrospective	86 patients (65 ans et plus)	statut fonctionnel (marche, marche avec aide, ne marche pas) (OR : 10.9, IC 95% 2.2-54.6) albumine < 28g/l (OR = 10.9, IC 95% 2.0-361.2)	(64)
<i>Reunes et al.</i>	2011	rétrospective	142 patients (70 ans et plus)	être alité (OR 12.9, IC 95% 1.7-95.4, p = 0.012)	(63)
Démence et statut fonctionnel					
<i>Marchaim et al.</i>	2010	prospective	447 patients (205 entérobactéries BLSE et 242 non	altération de la conscience aux urgences (OR 3.1, IC 95% 1.5-6.8, p = 0.04)	(10)

			BLSE) (18 ans et plus)	statut fonctionnel dépendant (ADL) (OR 2.04, IC95% 1.43-2.94, p < 0.001)	
Dénutrition					
<i>Burlaud et al.</i>	2010	rétrospective	167 patients inclus (60 ans et plus)	albumine < 30 g/l (p < 0.001)	(67)

Tableau IV : paramètres gériatriques associés à une mortalité à court terme parmi l'ensemble des bactériémies

Aucune étude, à notre connaissance, ne prend en compte ces paramètres dans le cadre de bactériémies à *E.coli* BLSE, alors qu'il s'agit de la bactérie la plus identifiée au sein des entérobactéries. Notre hypothèse est donc que la démence et la capacité de marche sont des facteurs associés à la mortalité dans les bactériémies à *E.coli* de phénotype BLSE.

6 Objectif

6.1 Objectif principal

L'objectif de l'étude est de mettre en évidence que les deux paramètres gériatriques que sont la démence et la capacité de marche, sont des facteurs associés à la mortalité à 30 jours dans les bactériémies à *E.coli* BLSE

6.2 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la mortalité du patient à 30 jours, définie comme la survenue du décès dans les 30 jours suivant le diagnostic de bactériémie à *E.coli* BLSE

7 Matériel et méthode

7.1 Population

Les données des hémocultures sont issues du service de bactériologie du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Nantes recueillies de janvier 2008 à avril 2015. Etaient inclus les patients ayant eu une bactériémie à *E.coli* de phénotype BLSE, analysée dans le service de bactériologie du CHU de Nantes, et présentant un SRIS. Tous les patients étaient issus du CHU de Nantes.

7.2 Déroulement de l'étude

Il s'agissait d'une étude épidémiologique monocentrique, non contrôlée, rétrospective, conduite en 2015 au CHU de Nantes. Le dossier médical des patients ayant une hémoculture positive à *E.coli* de phénotype BLSE entre janvier 2008 à avril 2015 a été analysé. Etaient inclus dans l'étude uniquement les patients présentant des signes d'infections à *E.coli* BLSE :

- une ou plusieurs hémocultures positives à *E.coli* BLSE
- signes cliniques de SRIS, c'est-à-dire la présence d'au moins deux paramètres suivants : fréquence cardiaque supérieure à 90/min, température corporelle supérieure à 38°C ou inférieure à 36°C, fréquence respiratoire supérieure à 20/min, leucocytes supérieurs à 12000/mm³ ou inférieurs à 4000/mm³ ou plus de 10% de cellules immatures.

Pour les patients inclus, seul le premier épisode de bactériémie était considéré. Le renseignement sur la mortalité était obtenu par l'intermédiaire du site internet : <http://www.avis-de-deces.net/> ou par la présence du patient dans le CHU un mois après la bactériémie.

Grâce au dossier informatique, différents paramètres étaient recueillis car identifiés comme des facteurs associés à la mortalité à 30 jours dans des études précédentes:

- pour l'hémoculture : Date et heure de prélèvement, lieu de prélèvement, temps de positivité (différence de temps entre le moment de prélèvement et le moment d'identification du germe), germe identifié : *E.coli* de phénotype BLSE, antibiogramme et profil de résistance.
- Pour les patients : Age, sexe, décès à 30 jours, le motif d'hospitalisation, hospitalisation dans les 30 jours, le score de charlson, la présence d'un

antécédent de démence, présence d'une neutropénie, traitement antibiotique dans les 30 jours, traitement par immunosuppresseur ou corticoïde, la capacité de marche avant la bactériémie (marche, marche avec une canne, ne marche pas)

- Pour l'infection : bactériémie nosocomiale (apparition après plus de 48h d'hospitalisation, notion d'hospitalisation dans les 30 derniers jours ou patient hémodialysé), sepsis sévère, choc septique, ventilation mécanique, présence d'un cathéter, porte d'entrée de la bactériémie (urinaire, abcès hépatique, pancréato-biliaire, péritonite, pulmonaire, cathéter, autre, non connu), traitement probabiliste adapté (antibiothérapie probabiliste débutée dans les 24h et active in vitro), score de SOFA.

Pour l'analyse finale un temps de positivité des hémocultures inférieur à 480 min et un score de Charlson supérieur à 2 ont été intégrés dans l'analyse. Ce seuil se base sur le résultat d'une étude précédente (11). Par ailleurs, the Society Of Critical care Medicine a récemment proposé d'utiliser le score de SOFA pour évaluer la sévérité clinique d'un sepsis, raison pour laquelle nous l'avons utilisé pour l'analyse (24).

7.3 Test microbiologique

L'identification des bactéries a été faite en utilisant un IDGN card (de janvier 2008 à mars 2013) MALDI-TOF mass spectromètre (avril 2013 à avril 2015) (Vitek® MS, bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France). La sensibilité aux antibiotiques a été testée en utilisant VitekXL2 (bioMérieux). Les hémocultures ont été analysées avec une procédure standard : Identification bactérienne (MALDI-TOF, Vitek® MS, bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France), sensibilité aux antibiotiques (Vitek2® ASTN233 card). Les tests de sensibilité aux antibiotiques ont été interprétés avec les recommandations de L'EUCAST (69).

7.4 Statistiques

Les caractéristiques des patients sont décrites par la moyenne et l'écart type pour les variables quantitatives, et par la fréquence et le pourcentage pour les variables qualitatives. La comparaison entre les groupes a été faite par un T-test (variables quantitatives) ou un chi-square test (variables qualitatives). Les analyses univariées et multivariées ont été réalisées pour comparer l'association entre la mortalité à 30

jours et les autres variables. Les variables statistiquement significatives en analyse univariée ou avec un $p < 0.2$ étaient intégrées dans une régression logistique pour l'analyse multivariée. Les variables reconnues dans la littérature comme significatives et les variables que nous pensions être des facteurs confondants ont été intégrés dans l'analyse multivariée. Le risque relatif a été exprimé par un Odd ratio et avec un intervalle de confiance à 95%. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme significative. Les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel SSPS version 15.0.

8 Résultats

8.1 Caractéristiques des patients

Sur les 4860 bactériémies à *Escherichia coli* recueillies, 205 produisaient une bêta-lactamase à spectre étendu. Soixante-et-une hémocultures ont été exclues car il s'agissait du même épisode de bactériémie que la première hémoculture. Deux patients ont été exclus car la bactériémie correspondait à une contamination et 2 autres patients ont été exclus car nous n'avons pas eu accès au dossier permettant de recueillir les informations nécessaires à l'étude. Au total l'étude a inclus 140 patients. Le tableau V montre les caractéristiques démographiques et cliniques des deux groupes. L'âge moyen (+/- déviation standard) était de 62.6 +/- 20 ans. Les hommes étaient majoritaires (56.7%). Quarante-vingt-dix bactériémies (70%) étaient considérées comme nosocomiales. L'origine de l'infection était urinaire dans 61 cas (43.6%), sur cathéter dans 20 cas (14.3%), inconnue dans 18 cas (12.9%), digestive dans 12 cas (8.6%), pancréato-biliaire dans 12 cas (8.6%), pulmonaire dans 8 cas (5.7%), péritonéale dans 2 cas (1.4%), méningée dans 1 cas (0.7%), 1 cas d'abcès pelvien (0.7%), 1 cas d'abcès sacré (0.7%), 1 cas d'hématome de psoas (0.7%), 1 cas de chorio-amnionite (0.7%), 1 cas d'origine ostéo-articulaire (0.7%).

8.2 Facteurs associés à la mortalité à 30 jours

La mortalité à 30 jours était de 15.7% (22/140). En analyse univariée (tableau VI) un traitement par corticoïde ou immunosuppresseur (OR : 3.87, IC 95% 1.46-10.25, p = 0.007), une neutropénie (OR : 5.07, IC 95% 1.95-13.24, p = 0.001), un score de SOFA élevé (OR : 1.37, IC 95% 1.20-1.56, p < 0.001), un temps de positivité de l'hémoculture inférieur à 480 min (OR : 3.33, IC 95% 1.21-9.13, p < 0.02), porte d'entrée urinaire de la bactériémie (OR : 0.158, IC 95% 0.04-0.56, p = 0.004) et porte d'entrée pulmonaire étaient des facteurs associés à la mortalité (OR : 11.08, IC 95% 2.41-50.62, p = 0.002)

En analyse multivariée (tableau VI), un antécédent de démence (OR 54.51, IC 95% 1.2-2472.22, p = 0.040), la neutropénie (OR : 12.94, IC 95% 1.01-166, p = 0.049) un score de SOFA élevé (OR : 1.69, IC 95% 1.26-2.27, p < 0.001), la capacité à la marche (OR 0.03, IC 95% 0.001-0.59, p = 0.021) et une porte d'entrée urinaire de la

bactériémie (OR : 0.074, IC 95% 0.01-0.84, $p < 0.036$) étaient des facteurs associés à la mortalité à 30 jours.

	Total N = 140	Vivant N = 116	Décès N = 22	p
<u>Caractéristique des patients</u>				
Age (+/- DS)	62.6 +/- 20	62 +/- 20.3	64.9 +/- 19.5	P = 0.539
Femme, n(%)	62 (44.3)	54 (46.5)	8 (36.4)	P = 0.485
Antécédent d'hospitalisation (30 jours), n(%)	75 (53.6)	62 (53.4)	13 (59.1)	P = 0.650
Charlson > 2, n(%)	111 (79.3)	92 (79.3)	19 (86.4)	P = 0.567
Démence, n(%)	12 (8.6)	8 (6.9)	4 (18.2)	P = 0.103
Pathologie hépatique, n(%)	27 (19.3)	25 (21.5)	2 (.1)	P = 0.245
Antibiotique récent (30 jours), n(%)	45 (32.1)	57 (49.1)	8 (36.4)	P = 0.805
Corticoïde ou traitement immunosuppresseur, n(%)	56 (40)	41 (35.3)	15 (68.2)	P = 0.008
Marche (capacité), n(%)	125 (89.3)	107 (92.2)	18 (81.8)	P = 0.079
Neutropénie, n(%)	34 (24.3)	22 (19)	12 (54.5)	P = 0.01
<u>Caractéristique de la bactériémie</u>				
Nosocomiale, n(%)	98 (70)	84 (72.4)	14 (63.6)	P = 0.6
Score SOFA, n(+/- DS)	4.41 +/- 4.1	3.5 +/- 3.5	8.9 +/- 3.9	P < 0.01
Traitement probabiliste adapté, n(%)	65 (46.4)	58 (50)	7 (31.8)	P = 0.103
Temps de positivité < = 480 min, n(%)	25 (17.9)	17 (1.5)	8 (36.4)	P = 0.03
<u>Site de l'infection</u>				
Urinaire, n(%)	61 (43.6)	58 (50)	3 (13.6)	P = 0.02
Pulmonaire, n(%)	8 (5.7)	3 (4.3)	5 (22.7)	P = 0.003
Abdominal, n(%)	29(20.7)	24 (20.7)	5 (22.7)	P = 0.782
Cathéter, n(%)	19 (13.6)	15 (12.9)	4 (18.2)	P = 0.506
Inconnu, n(%)	21 (15)	16 (13.8)	5 (22.7)	P = 0.331

Tableau V : caractéristiques démographiques et cliniques de la population (survivant / décès)

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
<u>Caractéristique des patients</u>				
Age	0.54 (0.98-1.03)	0.536	1.01 (0.96-1.07)	0.784
Femme	0.38 (0.26-1.68)	0.381	0.85 (0.18-4.09)	0.836
Charlson > 2	1.65 (0.45-6.04)	0.448	5.00 (0.28-88.36)	0.273
Démence	2.97 (0.81-10.9)	0.101	54.51 (1.2-2472.22)	0.040
Pathologie hépatique	0.36 (0.08-1.65)	0.188	0.47 (0.05-4.79)	0.522
Antibiotique récent (30 jours)	1.21 (0.47-3.12)	0.702	3.34 (0.64-17.50)	0.153
Corticoïde ou traitement immunosuppresseur	3.87 (1.46-10.25)	0.007	1.58 (0.12-21.55)	0.733
Marche (capacité)	0.3 (0.08-1.10)	0.071	0.03 (0.01-0.59)	0.021
Neutropénie	5.07 (1.95-13.24)	0.001	12.94 (1.01-166.00)	0.049
<u>Caractéristique de la bactériémie</u>				
Nosocomiale	0.74 (0.27-2.00)	0.550	-	
Score SOFA	1.37 (1.2-1.56)	< 0.01	1.69 (1.26-2.27)	< 0.001
Traitement probabiliste adapté	0.43 (0.16-1.13)	0.085	0.42 (0.08-2.21)	0.305
Temps de positivité ≤ 480 min	3.33 (1.21-9.13)	0.020	3.20 (0.48-21.13)	0.228
<u>Site de l'infection</u>				
Urinaire	0.158 (0.04-0.56)	0.004	0.07 (0.01-0.84)	0.036
Pulmonaire	11.08 (2.42-50.62)	0.002	1.17 (0.06-24.62)	0.921
Abdominal	1.13 (0.38-3.37)	0.830	-	
Cathéter	1.50 (0.45-5.03)	0.514	-	
Inconnu	1.84 (0.6-5.68)	0.290	-	

Tableau VI : analyse univariée et multivariée des facteurs associés à la mortalité à 30 jours chez les patients ayant une bactériémie à *E.coli* BLSE

9 Discussion

Cette étude montre une association entre un antécédent de démence, une réduction de la capacité de marche, une neutropénie, un score de SOFA élevé et la mortalité à 30 jours. Par ailleurs, l'origine urinaire de la bactériémie est un paramètre non associé à la mortalité à court terme.

9.1 Antécédent de démence, réduction de la capacité de marche, neutropénie et score de SOFA élevé associés à la mortalité à 30 jours

9.1.1 Antécédent de démence

Cette étude met en évidence un lien entre antécédent de démence et mortalité à 30 jours dans le cadre de bactériémie à *E.coli* BLSE. Ce résultat est concordant avec d'autres études (10,58–62). L'étude de *Salive et al.* avait déjà identifié cette association dans le cadre des septicémies (58). Il s'agissait d'une étude prospective de 10269 patients, mais à la différence de cette étude ils avaient inclus des patients ayant une septicémie et non une bactériémie et il n'y avait pas de précision sur les bactéries identifiées. Une autre étude de *Rebello et al.* a mis en évidence que des troubles cognitifs sévères (Short Portable Mental Status Questionnaire > 4) étaient associés à une mortalité hospitalière plus importante chez les patients de 65 ans et plus ayant une bactériémie communautaire (62). Il s'agissait d'une étude rétrospective, monocentrique, incluant 175 bactériémies communautaires survenues chez 135 patients. Sur ces 135 patients seulement 93 avaient des critères de sepsis, ce qui inclut des biais de sélection. De plus les auteurs reconnaissent qu'ils avaient des données manquantes dans leur étude pouvant ainsi entraîner d'autres biais. Seule l'étude de *Marchaim et al.* s'intéressait aux bactériémies à entérobactéries BLSE (10). L'étude incluait 447 patients ayant une bactériémie à entérobactérie BLSE ou non BLSE (*E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) et a mise en évidence un lien entre démence et mortalité hospitalière à court terme. Cependant les auteurs ne définissent pas la démence et utilise plutôt le terme « reduced consciousness at ER », ce qui peut inclure des patients sans antécédent de démence, et donc la présence de biais de sélection. De plus, l'objectif principal de l'étude était de connaître les facteurs d'acquisition à entérobactérie BLSE ainsi que le

pronostic à court terme de ces bactériémies, par conséquent l'ensemble des facteurs confondants pour la mortalité n'a pas été pris en compte. Finalement, bien qu'ayant seulement 11 patients aux antécédents de démence dans cette étude, celle-ci apporte un élément nouveau dans la population de patients ayant une bactériémie à *E.coli* BLSE. Deux hypothèses peuvent expliquer ce résultat :

- Une dénutrition majorée chez les patients déments, pouvant entraîner une altération du système immunitaire et donc une possible surmortalité(58,62,70). En effet une association entre maladie d'Alzheimer et perte de poids a été observée (71). Dans cette étude il n'a pas été possible de recueillir le statut nutritionnel par manque de données dans le dossier informatique. Le caractère rétrospectif de l'étude en est principalement responsable, mais il serait intéressant de le prendre en compte lors d'une étude prospective future.
- Un retard au diagnostic qui entraîne un retard à l'initiation d'une antibiothérapie. *Yahav et al.* dans une étude prospective, monocentrique, retrouvaient que 49.1% (119/236) des 75 ans ou plus ayant une bactériémie (nosocomiale ou communautaire) avaient une altération de la conscience au cours de cette bactériémie contre seulement 22.5% (61/233) chez les moins de 75 ans ($p < 0.001$) (72). La démence est un facteur prédisposant au syndrome confusionnel et donc à de potentiels troubles de la conscience (73). On peut alors émettre l'hypothèse que les patients ayant une démence sont à risque de retard diagnostic, en lien avec une présentation clinique atypique, ce qui entraîne un retard à l'introduction d'une antibiothérapie. *Gavazzi et al* dans une revue de littérature avaient émis cette hypothèse pour expliquer que la mortalité lors d'une infection pouvait être plus importante chez les sujets âgés (74). Il est néanmoins nécessaire de confirmer cette hypothèse par d'autres études.

9.1.2 Réduction de la capacité de marche

Dans cette étude, la réduction de la capacité de marche a été associée à la mortalité à 30 jours. Ce résultat est concordant avec d'autres études sur les bactériémies (64–66). *Deulofeu et al.* dans une étude prospective avaient utilisé le score de Barthel pour évaluer le statut fonctionnel (65). Cette étude, qui incluait des bactériémies à Gram positive et à Gram négative, a retrouvé qu'un score inférieur à 60 était associé à une mortalité à 30 jours. *Chin et al*, dans une étude sur les bactériémies

(nosocomiale ou communautaire) à porte d'entrée urinaire, évaluaient le statut fonctionnel par la capacité de marcher (marche sans aide, avec aide ou ne marche pas). Ils avaient également retrouvé une mortalité hospitalière plus importante (64). Cette étude n'inclut que des patients ayant une bactériémie sur une porte d'entrée urinaire et de plus de 65 ans, ce qui n'est pas la même population cible que notre étude. Une seule étude sur les entérobactéries BLSE a évalué la marche mais sans trouver de mortalité significativement plus importante (15). Notre étude apporte donc un élément nouveau chez les patients ayant une bactériémie à *E.coli* BLSE. Deux hypothèses peuvent être faites pour expliquer ces résultats :

- Plusieurs auteurs ont évoqué que l'altération des capacités à se mobiliser pourrait refléter un état nutritionnel précaire et/ou une altération du système immunitaire (58,62).
- Des études ont montré qu'une antibiothérapie probabiliste inadaptée dans le cadre des bactériémies à entérobactérie BLSE pouvait être un facteur associé à la mortalité à court terme (75). Une autre hypothèse serait que les patients ayant une altération de la capacité de marche ont moins d'antibiothérapies probabilistes adaptées (74). Notamment par souhait de ne pas initier de thérapeutique agressive chez un patient considéré comme fragile. *Leibovici et al.* ont récemment soulevé ce problème éthique chez les patients avec une démence sévère, une altération de la qualité de vie, ou en fin de vie (76). Selon ces auteurs, le bénéfice d'une antibiothérapie à large spectre est faible, proportionnellement à la réduction de leur capacité fonctionnelle, de leur fonction cognitive ou de leur qualité de vie. Le coût pour la société serait important, notamment par la sélection et la diffusion de bactérie résistante. Selon eux, il serait nécessaire de mettre en place un modèle de décision incluant la qualité de vie et le risque de résistance pour prendre une décision dans ce genre de situation.

9.1.3 Neutropénie

La neutropénie a également été identifiée comme facteur de risque dans cette étude, comme cela avait déjà été démontré dans des études antérieures (49,77). En effet les patients ayant une neutropénie sont immunodéprimés et sont donc moins capables de se défendre efficacement contre les bactéries. De plus, dans cette étude, la neutropénie était présente le plus souvent chez des patients avec une pathologie

hématologique. En effet, les patients ayant ce type de pathologie sont immunodéprimés à la fois en raison de la pathologie en elle-même qui peut causer une neutropénie, mais aussi en lien avec des chimiothérapies cytotoxiques qui causes des neutropénies.

9.1.4 Score de SOFA

Le score de SOFA, est un score permettant d'évaluer la sévérité clinique en se basant sur la dysfonction d'organe (78). Dès 1998, *Vincent et al.* avaient mis en évidence qu'un score de SOFA élevé à l'admission en soins intensif était associé à une mortalité plus importante, et que ce score s'aggravait dans le groupe « non-survivor » (44% augmentation) comparé au groupe « survivor » (20% d'augmentation), avec une différence significative ($p < 0.001$). Dans cette étude il a été identifié comme facteur associé à une mortalité à 30 jours. Deux études ont déjà mis en évidence ce facteur dans les bactériémies à entérobactéries BLSE (15,16). Plusieurs autres études avaient retrouvé que la sévérité du tableau clinique initial était un facteur de mortalité, mais elles ont soit utilisé les définitions de sepsis sévère /choc septique soit utilisé des scores de sévérité clinique différents (PITT score ou APACHE II) (12,13,17,48,50,53,54,79). La présentation clinique initiale joue donc un rôle central dans la prise en charge des bactériémies à *E.coli* BLSE. Il est probable que la dysfonction d'organe liée à la réponse inflammatoire excessive de l'organisme soit parfois trop avancée pour améliorer le pronostic. Il serait nécessaire de continuer le travail sur ce score de sévérité clinique et notamment de savoir à partir de quel seuil le risque de mortalité augmente. Récemment The Society of Critical Care Medicine a conclu qu'un score de SOFA à 2 dans le cadre d'un sepsis entraînait un risque de mortalité hospitalière de 10% (24). Il serait intéressant de savoir si cela reste vrai pour les bactériémies à *E.coli* BLSE. A notre connaissance, il n'y a pas d'étude sur les bactériémies à *E.coli* BLSE évaluant l'incidence de mortalité à 30 jours en fonction du chiffre du score de SOFA.

9.1.5 Porte d'entrée urinaire de la bactériémie

Dans notre étude l'origine urinaire est considérée comme un facteur non associé à la mortalité à 30 jours. Plusieurs études avaient retrouvé ce même résultat dans le cadre des bactériémies à entérobactéries BLSE (15,16). Certains antibiotiques ont une concentration urinaire importante avec une forte activité bactéricide. Par conséquent cette forte concentration d'antibiotique pourrait rapidement détruire une

grande quantité de germe, expliquant ainsi le bon pronostic des infections urinaires (15).

9.2 Autres facteurs associés à la mortalité à court terme

Contrairement à notre étude, l'avancée en âge et un score de Charlson ≥ 2 ont été associés à une mortalité à 30 jours dans d'autres études (11,45). Néanmoins des études incluant des bactériémies à *E.coli* BLSE et non BLSE avaient trouvé des résultats contradictoires concernant ces 2 paramètres (13,80). Une des explications de l'absence de significativité dans notre étude est le manque de puissance. En effet, en comparaison, *Abernethy et al.* avaient inclus 28616 bactériémies à *E.coli* pour mettre en évidence une différence de mortalité en fonction de l'âge alors que notre étude n'a inclus que 140 patients (45). Une autre hypothèse, est que la sévérité du tableau clinique initial ait plus d'impact que l'âge ou les comorbidités sur la mortalité à court terme, expliquant les résultats contradictoires des études. Cette hypothèse avait déjà été évoquée par *Ku et al* (15).

Des études ont retrouvé qu'une porte d'entrée pulmonaire ou à haut risque de la bactériémie (pulmonaire, abdominale ou inconnue) était associée à une mortalité à 30 jours (13,18). La première étude de *Wang et al.* est une étude rétrospective, incluant deux centres médicaux de Corée du Sud (18). L'objectif principal de l'étude était d'identifier les facteurs de risques de mortalité dans le cadre d'une bactériémie à entérobactérie BLSE (*E.coli* BLSE ou *klebsiella pneumoniae* BLSE) chez des patients ayant un cancer sous-jacent (hémopathie ou cancer solide). Avec des patients ayant une bactériémie à *klebsiella pneumoniae* BLSE, l'étude a inclus plus de bactériémies à porte d'entrée pulmonaire. Ainsi *Wang et al* avaient 29 patients avec une porte d'entrée pulmonaire de leur bactériémie dont 14 sont décédés, contre 8 patients dont 5 décès dans cette étude. En ne tenant compte que des bactériémies à *E.coli* BLSE nous avons probablement diminué le nombre de bactériémies à porte d'entrés pulmonaire. La puissance de notre étude est alors insuffisante. L'étude de *Rodriguez-Bano et al.* traitant des bactériémies nosocomiales à *E.coli* BLSE a retrouvé qu'une porte d'entrée à haut risque de la bactériémie (pulmonaire, abdominale, inconnue) était associée à une mortalité à 30 jours (13). L'objectif de l'étude était de décrire les facteurs de risque d'acquisition de bactériémie à *E.coli* BLSE et de décrire également le pronostic à court terme. Quatre-vingt-seize patients

ayant une bactériémie nosocomiale à *E.coli* BLSE ont été inclus pour l'étude et ils ont été comparés à 2 groupes contrôles. Un groupe contrôle de patients ayant une bactériémie nosocomiale à *E.coli* non BLSE et un second groupe de patients ayant un sepsis d'origine nosocomiale et pour lesquels une hémoculture a été faite (positive ou non). Cependant, l'étude des facteurs de risque de mortalité n'étaient pas l'objectif principal de l'étude pouvant biaiser l'interprétation de ces résultats. De plus, tous les facteurs de confusions n'ont pas été pris en compte dans l'étude de *Rodriguez-Bano et al.*, ce qui peut expliquer l'absence de significativité dans notre étude. Ainsi, contrairement à *Rodriguez-Bano et al.* nous n'avons pas séparé les portes d'entrées des bactériémies en haut risque ou bas risque dans notre analyse statistique. En prenant en considération plus de variables dans notre analyse nous avons potentiellement diminué la probabilité de mettre en évidence une différence entre les différentes portes d'entrées des bactériémies.

Contrairement à notre étude *kang et al.* ont retrouvé qu'une pathologie hépatique était un facteur associé à la mortalité à 30 jours (12). Dans cette étude, la majorité des patients décédés ayant une pathologie hépatique avaient une bactériémie à porte d'entrée digestive et notamment sur une péritonite bactérienne spontanée. De plus ces patients avaient le plus souvent une antibiothérapie probabiliste inadaptée par céphalosporine de 3^{ème} génération. L'hypothèse des auteurs pour expliquer leur résultat est que ces patients n'ont pas supporté une antibiothérapie probabiliste inadaptée en raison de l'altération de leur fonction hépatique. Dans notre étude 78.6% des patients avec une pathologie hépatique (22/28) avaient une infection nosocomiale, contrairement à l'étude de *kang et al.* qui n'avait que des infections communautaires. De plus *Kang et al.* avaient 30.4% d'antibiothérapie adaptée contre 46.4% dans notre étude. Enfin sur les 28 patients de notre étude ayant une pathologie hépatique, 11 avaient une bactériémie à porte d'entrée urinaire, 11 à porte d'entrée intra-abdominale et aucune sur une péritonite spontanée. Par conséquent l'importance des infections nosocomiales de notre étude où une antibiothérapie à large spectre est possiblement plus fréquente et l'importance des bactériémies à porte d'entrée urinaire, de meilleur pronostic, peut être à l'origine de cette différence de résultat.

Une étude de *Ku et al.* sur les facteurs de risque de mortalité à 28 jours des bactériémies à *E.coli* BLSE et à *klebsiella pneumoniae* a retrouvé qu'une antibiothérapie dans les 30 jours précédant l'infection était un facteur associé à la

mortalité à court terme (15). Cette étude rétrospective a pris en compte l'ensemble des bactériémies à *E.coli* BLSE et à *klebsiella pneumoniae* survenant chez des patients de 65 ans et plus. L'absence de significativité dans notre étude est possiblement liée à des données manquantes en lien avec le caractère rétrospectif de l'étude. De plus *Ku et al.* ont inclus uniquement des patients de plus de 65 ans, or deux études récentes ont montré que cette tranche de la population avait une prescription d'antibiotiques plus importante que la tranche d'âge inférieure (en dehors des patients de moins de 18 ans) (81,82). En 2011, une étude réalisée aux Etats-Unis a retrouvé une prévalence de prescription d'antibiotiques plus importante chez les 65 ans et plus (1048 prescription pour 1000 habitants) comparativement à la tranche d'âge 20-39 ans (685/1000) et la tranche d'âge 40-64 ans (790/1000) ($p < 0.001$) (81). Une autre étude réalisée dans 5 pays européens (Italie, Allemagne, Danemark, Hollande, Angleterre) a également retrouvé une augmentation de la prévalence de prescription d'antibiotiques à partir de 50 ans et jusqu'à 79 ans (82). Ainsi il est possible que *Ku et al.* aient mis en évidence une différence en rapport avec une prescription plus importante d'antibiotiques dans cette population.

Enfin nous n'avons pas identifié de différence significative sur la survie à 30 jours chez les patients recevant une antibiothérapie probabiliste inadaptée. Les études sur l'efficacité de l'antibiothérapie probabiliste sont contradictoires, certaines, montrant un risque de mortalité si elle est inadaptée (19,50,54,77,80,83,84), d'autres non (12,13,15,17,48,49,53). Cependant, certaines études retrouvent que l'antibiothérapie probabiliste inadaptée est associée à la mortalité à court terme chez les patients ayant une porte d'entrée à haut risque de la bactériémie (inconnue, pulmonaire, péritonéale) ou présentant un tableau clinique initialement sévère (53,54,84). A partir de ce constat, l'hypothèse pour expliquer nos résultats est que comparativement à certaines études, il y a plus de bactériémies à porte d'entrée à « bas risque » associées à une antibiothérapie probabiliste adaptée proche des autres études. En effet, notre étude retrouve 67% de porte d'entrée à « bas risque » (urinaire, biliaire, cathéter) contre 20% de porte d'entrée à « haut risque » (inconnue, pulmonaire, péritonéale). *Tumbarello et al.* dans leur étude avaient seulement 44% de porte d'entrée à « bas risque » et 49.4% de « haut risque ». *Kang et al* avaient 53.9% de porte d'entrée à bas risque et 46.1% à haut risque. De plus le taux d'antibiothérapie probabiliste adaptée est de 46%, ce qui est relativement proche de 52.2% (97/186) de *Tumbarello et al.* (50) ou 47.2% (135/286) de *Kang et al.* (54). Ainsi avec un

pourcentage de bactériémie à « bas risque important » et un pourcentage d'antibiothérapie adaptée proche des autres études, la puissance de notre étude est insuffisante pour montrer une association entre antibiothérapie adaptée et mortalité à court terme chez des patients ayant une bactériémie à *E.coli* BLSE.

9.3 Facteurs gériatriques non pris en compte

Les paramètres gériatriques comme une faible autonomie, la dénutrition ont été associés à une mortalité plus importante dans le cadre d'études sur les bactériémies (60,64,66,67). A notre connaissance aucune étude ne les a retrouvés dans le cadre de bactériémie à *E.coli* BLSE, et seulement une étude a retrouvé que la faible autonomie (ADL et IADL) était associée à une mortalité (à court terme) plus importante au cours de bactériémie à entérobactérie BLSE (10). Dans cette étude l'ensemble des facteurs de confusion n'a pas été pris en compte, incluant donc des biais. Une hypothèse pour expliquer ces résultats est que les patients avec une faible autonomie ou dénutris ont des réserves physiologiques trop basses pour résister à un stress comme une bactériémie (62).

En raison du caractère rétrospectif de cette étude et du risque de données manquantes nous avons pris la décision de ne pas rechercher l'autonomie et le statut nutritionnel mais il serait nécessaire de les évaluer lors d'études prospectives futures.

9.4 Limites de l'étude

Cette étude comporte des limites. D'abord, il s'agit d'une étude rétrospective, avec des conséquences pour le recueil de données. Ainsi dans notre étude nous n'avons pas pu cibler les différentes formes de démence. L'autre problème est que l'antécédent de démence a reposé sur la présence de l'information dans les dossiers informatiques, ainsi il est possible qu'il y ait des données manquantes ou même des données erronées. Il est possible que des biais existent, avec le risque de sous-estimer certains paramètres sur la mortalité à court terme.

Ensuite il s'agit d'une étude monocentrique, il est possible que les caractéristiques épidémiologiques puissent changer d'un centre hospitalier à un autre. Cependant nous faisons l'hypothèse que notre population est représentative. En effet, dans cette étude, il y a eu 16.6% de bactériémies à *E.coli* dont 4.4% de BLSE. Notre chiffre est

plus bas que les données nationales françaises (9.9%), mais une étude de 2013 avait trouvé que l'incidence d'*E.coli* BLSE était plus basse dans l'inter-région de l'Ouest comparativement à d'autres régions (0.4-0.6/1000 journées d'hospitalisation) (6). De plus, la mortalité à 30 jours est de 15.7%, ce qui est concordant avec d'autres études (12,17). La porte d'entrée des bactériémies était majoritairement urinaire (43.6%), avec une origine nosocomiale de l'infection (70%) ce qui est également en accord avec d'autres études (15,18).

Enfin nous n'avons pas eu la possibilité d'intégrer certains éléments de l'évaluation gériatrique que sont l'état nutritionnel, par la mesure de l'albumine, ou l'autonomie, par la mesure de l'ADL et de L'IADL.

10 Conclusion

La reconnaissance de patients ayant un antécédent médical de démence et/ou une incapacité à la marche peut permettre une prise en charge plus adaptée en cas de suspicion de bactériémie à *E.coli* BLSE. Notamment par la mise en place d'une antibiothérapie à large spectre. Cependant une réflexion pour évaluer le bénéfice d'une telle antibiothérapie chez ces patients est nécessaire.

Ces résultats ouvrent la porte à 2 principales perspectives :

- L'étude des facteurs associés à la transmission des bactéries sécrétant de BLSE : les patients avec des troubles neurocognitifs et des troubles de la marche sont fréquents en EHPAD (85). Résider en EHPAD a été identifié comme facteur associé à un risque d'infection à entérobactéries BLSE (41). Dans cette étude sur les 6 patients vivant en institution (EHPAD, foyer logement), 4 avaient un antécédent de démence et 4 avaient une faible capacité de marche. Malgré ces faibles chiffres, on peut émettre l'hypothèse que la transmission de *E.coli* BLSE dans les EHPAD peut être difficile à contrôler et notamment chez les patients avec des troubles neurocognitifs ou ayant des troubles de la marche. La lutte contre la diffusion des entérobactéries BLSE passe par la limitation de l'utilisation de C3G ou des fluoroquinolones, antibiotiques à large spectre exerçant une pression de sélection importante pouvant favoriser l'émergence de bactéries résistantes (43). Il serait alors intéressant de savoir dans quelle mesure la prescription de ces antibiotiques dans les EHPAD est évitable afin d'améliorer l'utilisation des antibiotiques et de limiter la diffusion des BLSE.
- Identification approfondie des facteurs associés à la mortalité dans une étude prospective et multicentrique. L'évaluation gériatrique permet d'identifier les patients vulnérables. Il serait alors intéressant d'intégrer les paramètres de l'évaluation gériatrique comme la fragilité, la polymédication, l'autonomie, les capacités sensorielles, l'état nutritionnel, la marche et l'équilibre, la thymie, et la fonction cognitive dans une même étude afin de poursuivre l'identification de facteurs associés à la mortalité.

11 Bibliographie

1. Laupland KB. Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(6):492-500.
2. Søgaaard M, Nørgaard M, Dethlefsen C, Schønheyder HC. Temporal changes in the incidence and 30-Day mortality associated with bacteremia in hospitalized patients from 1992 through 2006: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis.* 2011;52(1):61-9.
3. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(6):501-9.
4. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(4):933-51.
5. Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. 2010 février [consulté le 2 nov 2015] p. 1-71. http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20100202_enterobactBLSE.pdf
6. Arnaud I, Jarlier V. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin-Résultat 2013. France: Institut de veille sanitaire; 2015 [consulté le 24 mars 2016] p. 104. http://www.invs.sante.fr/content/download/112236/396722/version/3/file/rapport_surveillance_bacteries_multiresistantes_etablissements_sante_france_resultats_2013.pdf
7. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Calbo ES, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2009;49(5):682-90.
8. European centre for disease prevention and control. Annual epidemiological report Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. [consulté le 10 oct 2015]. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report.pdf>

9. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. EARS-Net France - Synthèse 2002-2014 contribution de la France au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques. 2014 [consulté le 24 mars 2016].
http://www.invs.sante.fr/content/download/98461/355365/version/6/file/Synth%C3%A8se_EARS-Net_France_2002-2014_cor_16112015.pdf
10. Marchaim D, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, Maor Y, Rahav G, et al. National multicenter study of predictors and outcomes of bacteremia upon hospital admission caused by enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(12):5099-104.
11. Álvarez R, Viñas-Castillo L, Lepe-Jiménez JA, García-Cabrera E, Cisneros-Herreros JM. Time to positivity of blood culture association with clinical presentation, prognosis and ESBL-production in *Escherichia coli* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(9):2191-5.
12. Kang C-I, Wi YM, Ko KS, Chung DR, Peck KR, Lee NY, et al. Outcomes and risk factors for mortality in community-onset bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*, with a special emphasis on antimicrobial therapy. *Scand J Infect Dis*. 2013;45(7):519-25.
13. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Cisneros JM, Peña C, et al. Risk Factors and prognosis of nosocomial bloodstream Infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*. 2010;48(5):1726-31.
14. Leistner R, Gürntke S, Sakellariou C, Denkel LA, Bloch A, Gastmeier P, et al. Bloodstream infection due to extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive *K. pneumoniae* and *E. coli*: an analysis of the disease burden in a large cohort. *Infection*. 2014;42(6):991-7.
15. Ku NS, Kim YC, Kim MH, Song JE, Oh DH, Ahn JY, et al. Risk factors for 28-day mortality in elderly patients with extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014;58(1):105-9.
16. Falcone M, Vena A, Mezzatesta ML, Gona F, Caio C, Goldoni P, et al. Role of empirical and targeted therapy in hospitalized patients with bloodstream infections caused by ESBL. *Ann Ig*. 2014;26:293–304.
17. Rosa FGD, Pagani N, Fossati L, Raviolo S, Cometto C, Cavallerio P, et al. The effect of inappropriate therapy on bacteremia by ESBL-producing bacteria. *Infection*. 2011;39(6):555-61.

18. Wang S-S, Lee N-Y, Hsueh P-R, Huang W-H, Tsui K-C, Lee H-C, et al. Clinical manifestations and prognostic factors in cancer patients with bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011;44(4):282-8.
19. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruíz M, Peña C, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis*. 2010;50(1):40-8.
20. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, et al. Community infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008;168(17):1897-902.
21. Schönheyder HC, Paul M. Placing the burden of bacteraemia in perspective. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(6):489-91.
22. Hall KK, Lyman JA. Updated Review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(4):788-802.
23. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;101(6):1644-55.
24. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
25. Uslan DZ, Crane SJ, Steckelberg JM, Cockerill FR, Sauver JL, Wilson WR et al. Age-and sex-associated trends in bloodstream infection: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Intern Med*. 2007;167(8):834-9.
26. Nielsen SL. The incidence and prognosis of patients with bacteremia. *Dan Med J*. 2015;62(7):1-25.
27. Gavazzi G, Mallaret M-R, Couturier P, Iffenecker A, Franco A. Bloodstream Infection: differences between young-old, old, and old-old patients. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(10):1667-73.
28. Yahav D, Eliakim-Raz N, Leibovici L, Paul M. Bloodstream infections in older patients. *Virulence*. 2016;7(3):341-52.

29. Skogberg K, Lyytikäinen O, Ollgren J, Nuorti JP, Ruutu P. Population-based burden of bloodstream infections in Finland. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(6):170-6.
30. Laupland KB, Church DL. Population-based epidemiology and microbiology of community-onset bloodstream infections. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(4):647-64.
31. Pien BC, Sundaram P, Raoof N, Costa SF, Mirrett S, Woods CW, et al. The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. *Am J Med.* 2010;123(9):819-28.
32. Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM, Angus DC, Iwashyna TJ. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *Br Med J.* 2016 [consulté le 17 juill 2016];p 353: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4869794/>
33. Rice LB. Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to β -lactams, glycopeptides, and fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(2):198-208.
34. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med.* 2004;10(12):122-9.
35. Babic M, Hujer AM, Bonomo RA. What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. *Drug Resist Updat.* 2006;9(3):142-56.
36. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(3):159-66.
37. Cantón R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:144-53.
38. Bauernfeind A, Schweighart S, Grimm H. A new plasmidic cefotaximase in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Infection.* 1990;18(5):294-8.
39. Suzuki S, Shibata N, Yamane K, Wachino J -i., Ito K, Arakawa Y. Change in the prevalence of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Japan by clonal spread. *J Antimicrob Chemother.* 2008;63(1):72-9.

40. Pitout JDD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(1):52-9.
41. Arpin C, Coulange L, Dubois V, André C, Fischer I, Fourmaux S, et al. Extended-spectrum- β -lactamase-producing enterobacteriaceae strains in various types of private health care centers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(9):3440-4.
42. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Muñoz A, et al. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(3):568-74.
43. Apisarnthanarak A, Kiratisin P, Saifon P, Kitphati R, Dejsirilert S, Mundy LM. Clinical and molecular epidemiology of community-onset, extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* infections in Thailand: A case-case-control study. *Am J Infect Control.* 2007;35(9):606-12.
44. Yang Y-S, Ku C-H, Lin J-C, Shang S-T, Chiu C-H, Yeh K-M, et al. Impact of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* on the outcome of community-onset bacteremic urinary tract infections. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010;43(3):194-9.
45. Abernethy JK, Johnson AP, Guy R, Hinton N, Sheridan EA, Hope RJ. Thirty day all-cause mortality in patients with *Escherichia coli* bacteraemia in England. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(3):251-8.
46. Lefort A, Panhard X, Clermont O, Woerther P-L, Branger C, Mentré F, et al. Host factors and portal of entry outweigh bacterial determinants to predict the severity of *Escherichia coli* bacteremia. *J Clin Microbiol.* 2011;49(3):777-83.
47. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(5):913-20.
48. Aguiar EB, Maciel LC, Halpern M, de Lemos AS, Ferreira ALP, Basto ST, et al. Outcome of bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae after solid organ transplantation. *Transplant Proc.* 2014;46(6):1753-6.
49. Gudíol C, Calatayud L, García-Vidal C, Lora-Tamayo J, Císnal M, Duarte R, et al. Bacteraemia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*

- (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(2):333-41.
50. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(6):1987-94.
 51. Metan G, Zarakolu P, Çakır B, Hascelik G, Uzun O. Clinical outcomes and therapeutic options of bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;26(3):254-7.
 52. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee KD, Kim HB, Oh M, et al. Clinical outcome of bacteremic spontaneous bacterial peritonitis due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Korean J Intern Med.* 2004;19(3):160-4.
 53. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(12):4574-81.
 54. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(2):760-6.
 55. De Kraker MEA, Davey PG, Grundmann H. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Med.* 2011 [consulté le 20 oct 2015];8(10).<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3191157/>
 56. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(4):1257-62.
 57. Hernández C, Fehér C, Soriano A, Marco F, Almela M, Cobos-Trigueros N, et al. Clinical characteristics and outcome of elderly patients with community-onset bacteremia. *J Infect.* 2015;70(2):135-43.

58. Salive ME, Wallace RB, Ostfeld AM, Satterfield S, Havlik RJ. Risk factors for septicemia-associated mortality in older adults. *Public Health Rep.* 1993;108(4):447-53.
59. Yahav D, Yassin S, Shaked H, Goldberg E, Bishara J, Paul M, et al. Risk factors for long-term mortality of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* févr 2016;1-6.
60. Tal S, Guller V, Levi S, Bardenstein R, Berger D, Gurevich I, et al. Profile and prognosis of febrile elderly patients with bacteremic urinary tract infection. *J Infect.* 2005;50(4):296-305.
61. Esparcia A, Artero A, Eiros JM, Balaguer M, Madrazo M, Alberola J, et al. Influence of inadequate antimicrobial therapy on prognosis in elderly patients with severe urinary tract infections. *Eur J Intern Med.* 2014;25(6):523-7.
62. Rebelo M, Pereira B, Lima J, Decq-Mota J, Vieira JD, Costa JN. Predictors of in-hospital mortality in elderly patients with bacteraemia admitted to an Internal medicine ward. *Int Arch Med.* 2011;4:33.
63. Reunes S, Rombaut V, Vogelaers D, Brusselaers N, Lizy C, Cankurtaran M, et al. Risk factors and mortality for nosocomial bloodstream infections in elderly patients. *Eur J Intern Med.* 2011;22(5):39-44.
64. Chin BS, Kim MS, Han SH, Shin SY, Choi HK, Chae YT, et al. Risk factors of all-cause in-hospital mortality among Korean elderly bacteremic urinary tract infection (UTI) patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;52(1):50-5.
65. Deulofeu F, Cervelló B, Capell S, Martí C, Mercadé V. Predictors of mortality in patients with bacteremia: the importance of functional status. *J Am Geriatr Soc.* 1998;46(1):14-8.
66. Gavazzi G, Escobar P, Olive F, Couturier P, Franco A. Nosocomial bacteremia in very old patients: predictors of mortality. *Aging Clin Exp Res.* 2005;17(4):337-42.
67. Burlaud A, Mathieu D, Falissard B, Trivalle C. Mortality and bloodstream infections in geriatrics units. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;51(3):106-9.
68. Greenberg BM, Atmar RL, Stager CE, Greenberg SB. Bacteraemia in the elderly: predictors of outcome in an urban teaching hospital. *J Infect.* 2005;50(4):288-95.

69. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical breakpoints for bacteria. [consulté le 5 sept 2016]. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
70. Chandra RK. Nutrition, immunity and infection: From basic knowledge of dietary manipulation of immune responses to practical application of ameliorating suffering and improving survival. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(25):14304-7.
71. Gillette-Guyonnet S, Nourhashémi F, Andrieu S, de Glisezinski I, Ousset PJ, Rivière D, et al. Weight loss in Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(2):637S-42S.
72. Yahav D, Schlesinger A, Daitch V, Akayzen Y, Farbman L, Abu-Ghanem Y, et al. Presentation of infection in older patients--a prospective study. *Ann Med*. 2015;47(4):354-8.
73. Weber JB, Coverdale JH, Kunik ME. Delirium: current trends in prevention and treatment. *Intern Med J*. 2004;34(3):115-21.
74. Gavazzi G, Krause K-H. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(11):659-66.
75. Trecarichi EM, Cauda R, Tumbarello M. Detecting risk and predicting patient mortality in patients with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections. *Future Microbiol*. 2012;7(10):1173-89.
76. Leibovici L, Paul M. Ethical dilemmas in antibiotic treatment: focus on the elderly. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(1):27-9.
77. Trecarichi EM, Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Fianchi L, Chiusolo P, et al. Incidence and clinical impact of extended-spectrum- β -lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *J Infect*. 2009;58(4):299-307.
78. Vincent J-L, De Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1793-800.
79. Kang C-I, Song J-H, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Yeom J-S, et al. Risk factors and treatment outcomes of community-onset bacteraemia caused by extended-

spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36(3):284-7.

80. Peralta G, Sánchez MB, Garrido JC, Benito ID, Cano ME, Martínez-Martínez L, et al. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(4):855-63.
81. Hicks LA, Bartoces MG, Roberts RM, Suda KJ, Hunkler RJ, Taylor TH, et al. US outpatient antibiotic prescribing variation according to geography, patient population, and provider specialty in 2011. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1308-16.
82. Mor A, Frøslev T, Thomsen RW, Oteri A, Rijnbeek P, Schink T, et al. Antibiotic use varies substantially among adults: a cross-national study from five european countries in the ARITMO project. *Infection*. 2015;43(4):453-72.
83. Qureshi ZA, Paterson DL, Peleg AY, Adams-Haduch JM, Shutt KA, Pakstis DL, et al. Clinical characteristics of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing enterobacteriaceae in the era of CTX-M and KPC-type β -lactamases. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(9):887-93.
84. Retamar P, López-Prieto MD, Rodríguez-López F, de Cueto M, García MV, González-Galan V, et al. Predictors of early mortality in very elderly patients with bacteremia: a prospective multicenter cohort. *Int J Infect Dis*. 2014;26:83-7.
85. Bouvier G, Lincot L, Rebiscoul C. Vivre à domicile ou en institution: effets d'âge, de santé, mais aussi d'entourage familial. *Fr Portrait Soc*. 2011;8:125-34.

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,

(tampon et signature)

Titre de Thèse :

Mortalité à 30 jours chez les patients ayant une bactériémie à *Escherichia coli* de phénotype bêta-lactamase à spectre étendu : impact de la présence de troubles neurocognitifs et d'une incapacité à la marche

RESUME

Des études ont identifié des facteurs associés à la mortalité à 30 jours dans les bactériémies à *E.coli* BLSE. Peu d'études prennent en considération les facteurs gériatriques comme la démence ou la marche. Ces paramètres sont pourtant associés à la mortalité dans d'autres études sur les bactériémies.

Cette étude rétrospective a inclut 140 patients ayant une bactériémie à *E.coli* BLSE survenue au CHU de Nantes entre janvier 2008 et avril 2015. La mortalité à 30 jours était de 15.7%. En analyse multivariée un antécédent de démence ($p = 0.04$), une incapacité à la marche ($p = 0.021$), un score de SOFA élevé ($p < 0.001$) et une neutropénie ($p = 0.049$) étaient associés à la mortalité à 30 jours. L'origine urinaire de la bactériémie était un facteur non associé à la mortalité à 30 jours ($p = 0.036$)

Cette étude identifie de nouveaux facteurs associés à la mortalité chez des patients ayant une bactériémie à *E.coli* BLSE.

MOTS-CLES

Bactériémie - *E.coli* BLSE – Mortalité – Démence - Marche.