

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MEDECINE

Année 2019

N° 2019-39

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de MEDECINE GENERALE)

par

Charlotte MASCART

née le 03/08/1989 à Fontenay-aux-Roses

Présentée et soutenue publiquement le 23/04/2019

**ASSOCIATION ENTRE LES TRAITEMENTS PSYCHOTROPES ET LA
COLONISATION URINAIRE A ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES
DE BLSE CHEZ LE SUJET AGE**

PRESIDENTE DU JURY : Mme le Professeur Laure DE DECKER

MEMBRES DU JURY : M. le Professeur Éric BATARD
M. le Docteur Emmanuel MONTASSIER

DIRECTEUR DE THESE : M. le Docteur Guillaume CHAPELET

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur de Decker de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse, et de m'avoir permis de me former à la gériatrie.

A monsieur le Professeur Batard de me faire l'honneur de sa présence dans mon jury

A monsieur le Docteur Montassier de me faire l'honneur de sa présence dans mon jury.

A monsieur le Docteur Chapelet, de m'avoir permis de travailler sur ce sujet, et d'avoir dirigé ce travail de thèse. Merci pour ta bienveillance, ta pédagogie et ta disponibilité .

A Raphaële, pour notre travail commun.

A l'équipe du centre hospitalier de Fontenay-le-Comte, de m'avoir permis de découvrir cette spécialité.

A tous les médecins et les équipes qui m'ont formée.

Aux docteurs Meslin, Rousseau et Simonnet, pour leur investissement dans ma formation et leur compagnonnage précieux.

A Marion, Mélodie et Audrey, Zélie et Sarah, Zoé, François et Amandine, pour les bons moments à l'hôpital et en dehors.

Aux vieux de la vieille : Anne-Gaëlle, Ludivine, Laetitia, Sylvain, Marie. C'est un plaisir et un honneur de me former à vos côtés.

Aux canaris, pour ces années d'amitié, le chemin parcouru, et les projets à venir. A Louison.

A la fine équipe des années rennaises, pour ces dix ans d'aventures, qui continuent. A Tom et Louise.

A Marie et Nicolas, coéquipiers indispensables de toutes les traversées. A Dremmwel.

A Madeleine, pour sa présence précieuse depuis des années, sa joie communicative, ses récits d'aventures.

A Anne-Laure, pour ses 180g réguliers d'humour, de bon sens et d'oxygène.

A Clarisse, Lucie, Claire, Hélène, Eléonore et Victor, pour leur présence depuis le début de la vie nantaise. A Cécile, Jean-Malo, Faustine et Raphaël.

A Marc, pour son optimisme et sa combativité, sa sagesse, les rires et les moments ensemble.

A Guillaume, auteur de la meilleure blague du monde, vétéran de l'arche de Noé, pour son humour et son amitié.

A Julie, pour son autre regard,

A Armelle, pour m'avoir donné une passion,

A Dominique et Hélène,

A Gérard et Jean-Philippe. A Winston.

A Perig.

Enfin, et surtout, à toute ma famille pour son amour et son soutien inconditionnels, sans oublier Pauline et Annick. A tous mes frères et sœurs. Un immense merci à mes parents, et à mes sœurs Juliette et Clémence, pour leur humour en toutes circonstances, leur combativité, leur cohésion et leur fantaisie. Merci...

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADL : activity of daily living

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ANESM : agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé

ANMV : agence nationale du médicament vétérinaire

BLSE : bêta-bactamase à spectre étendu

BMR : bactérie multirésistante

CIRS-G : cumulative illness rating scale

CTX-M : Céfotaximase-Munich

EBLSE : entérobactéries productrices de bêta-Lactamases à spectre élargi

ECBU : examen cytot bactériologique des urines

EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

HAS : haute autorité de santé

INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale

IU : infection urinaire

ISRS : inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine

PLP : protéine de liaison plasmatique

SARM : Staphylocoque Résistant à la Méthicilline

SHV : Slufhydril Variable

TEM : Temoniema

SLD : soins de longue durée

TABLE DES MATIÈRES

Préambule	7
1 Entérobactéries productrices de BLSE : définition, classification	10
1.1. Généralités sur la résistance bactérienne	10
1.2. Entérobactéries productrices de BLSE : définition et classification	14
1.2.1. Entérobactéries	14
1.2.2. Mode d'action des bêtalactamines	15
1.2.3. L'émergence des bêta-lactamases	17
1.2.4. Classification phénotypique	20
2 Épidémiologie des Entérobactéries Productrices de Béta-Lactamases à Spectre Élargi.	22
2.1 Avènement des bêta-lactamases type CTX-M et mise en échec des mesures d'hygiène hospitalière.....	22
2.2. Diffusion communautaire des EBLSE à l'échelle mondiale	23
2.3. Prévalence des infections à EBLSE	26
2.4 Facteurs de risques de colonisation fécale, de colonisation urinaire, et d'infection urinaire à EBLSE.....	28
2.4.1. Lien entre portage digestif d'EBLSE, et colonisation ou infection urinaire à EBLSE	28
2.4.2. Colonisation et infection urinaire, physiopathologie	28
2.4.3 Colonisation des voies urinaires, infections urinaires et vieillissement.....	30
2.4.4. Facteurs de risque de colonisation fécale, et d'infections urinaires à EBLSE retrouvés dans la littérature	31
3. Le microbiote intestinal.....	36
3.1. Définition, composition	36
3.2. Facteurs influençant la composition du microbiote.....	37
3.2.1. Le PH.....	37
3.2.2. Les facteurs intrinsèques	37
3.2.3 Les facteurs extrinsèques	38
3.3 Fonctions du microbiote	38
3.4 Conséquences des modifications de la composition du microbiote	39
3.5 Microbiote et vieillissement	40
3.6 Microbiote et résistance bactérienne.....	42
3.6.1. Le microbiote intestinal, réservoir de la résistance bactérienne	42
3.6.2. Consommation d'antibiotiques et émergence d'antibiorésistance.....	43
3.6.3 Activité antibactérienne de molécules non utilisées à visée antibiotique... ..	45
3.7 Microbiote et psychotropes	46

4. Indications et consommation des psychotropes en France	48
5. Etude	52
5.1 Intérêt de l'étude	52
5.2 Objectif principal.....	52
5.3 Critère de jugement principal	52
5.4 Matériel et méthodes.....	53
5.4.1. Critères d'inclusion et exclusion	53
5.4.2. Variables recueillies	53
5.4.3. Constitution des groupes cas et témoins	55
5.5. Test statistiques	56
5.6 Résultats	57
5.6.1. Données générales de recueil	57
5.6.2. Description de la population étudiée	58
5.7. Discussion.....	63
5.7.1. Caractéristiques de la population étudiée	63
5.7.2. Paramètres gériatriques.....	64
5.7.3. Prévalence des colonisations et infections à EBLSE	67
5.7.4. Consommation de psychotropes.....	68
5.7.5. Comorbidités et conditions prédisposantes.....	69
5.7.8. Limites de notre étude.....	72
6. Conclusion.....	73
Bibliographie.....	74
Annexes.....	84
.....	84

PRÉAMBULE

La découverte des antibiotiques dans les années 1940 a révolutionné le pronostic et la prise en charge des maladies infectieuses.

Leur développement, adjoint au développement de l'hygiène publique et à l'essor de la vaccination, a permis une augmentation importante de l'espérance de vie, laquelle a doublé pour les femmes entre 1900 et 2003, et augmenté de 33 ans pour les hommes à la même période. Ce progrès est particulièrement lié à la diminution de la mortalité infantile due aux pathologies infectieuses (1,2). Le pronostic vital des infections pulmonaires (2), de la syphilis (3), et de la tuberculose (4) s'est considérablement amélioré.

Les premières bactéries résistantes aux antibiotiques ont été détectées dès les années 1940 (5,6). Depuis les années 1960, on assiste à l'émergence de bactéries multirésistantes, dont les Entérobactéries productrices de Béta Lactamases à Spectre Elargi (EBLSE) ; la prévalence de ces bactéries a considérablement augmenté pendant les dernières années, aussi bien en milieu hospitalier que communautaire (6–8). On assiste aujourd'hui à l'émergence des carbapénémases, faisant redouter les impasses thérapeutiques (9,10).

L'antibiorésistance serait la source de 12 500 décès en France chaque année, selon l'enquête conduite par trois agences nationales – Santé publique France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du

travail (Anses) – ainsi que l'Assurance Maladie et leurs ministères de tutelle, depuis 2014, dans le cadre du programme « One Health » (11).

Contenir l'apparition et la dissémination de la résistance bactérienne constitue donc aujourd'hui un enjeu majeur et urgent de santé publique, et un objectif difficile concernant les EBLSE. L'augmentation de la prévalence de ces germes multirésistants est multifactorielle, et leur réservoir, inaccessible (5,6,43).

Depuis plusieurs années, la recherche menée sur le microbiote intestinal permet une plus grande compréhension des phénomènes de colonisation par des germes pathogènes, et d'émergence de résistances (12,13).

Nous savons que certaines molécules développées pour des propriétés autres qu'antibactériennes possèdent des propriétés antibiotiques, et sont susceptibles d'induire une dysbiose au sein du microbiote (14–16). Cela a été montré pour certains psychotropes (17–20).

Cette catégorie de traitements est fréquemment prescrite en population française, et particulièrement en population gériatrique(21–24), laquelle présente une plus grande prévalence de facteurs de risque reconnus de colonisation à EBLSE (6, 89, 92, 99).

L'objectif de notre étude est de rechercher une association entre la consommation de psychotropes et la colonisation urinaire à EBLSE.

La mise en évidence d'un tel effet secondaire des psychotropes nous inciterait à renforcer notre vigilance quant aux recommandations de bonne prescription de ces traitements, notamment sur le plan de la réévaluation régulière de leur indication.

1 Entérobactéries productrices de BLSE : définition, classification

1.1. Généralités sur la résistance bactérienne

Les bactéries sont des organismes procaryotes. Les organismes procaryotes sont unicellulaires, et leur matériel génétique n'est pas séparé du cytoplasme par une enveloppe nucléaire. Le génome procaryote est constitué d'un double-brin d'ADN circulaire, dont plusieurs copies coexistent à chaque instant (25,26).

Ces organismes unicellulaires contiennent également une information génétique extra-chromosomique, portée par des éléments génétiques extra-chromosomiques : les plasmides et les transposons (27,28).

La résistance bactérienne se définit par un système de défense contre une ou plusieurs molécules antibiotiques. Lorsqu'on emploie un antibiotique, seules survivent les souches bactériennes pourvues de ce système de défense ; c'est ce que l'on appelle la pression de sélection liée aux antibiotiques (27,29).

Mécanismes biochimiques de l'antibiorésistance

Il existe, quelle que soit la famille d'antibiotiques concernée, quatre principaux mécanismes biochimiques de résistance aux antibiotiques (27,28,30)

- La diminution de la perméabilité de la bactérie à l'antibiotique, par modification de la structure de la paroi bactérienne, ou diminution du diamètre des porines chez les bactéries Gram négatif.

Les porines constituent les points de passage préférentiel des bêta-lactamases hydrophiles de petite taille, telles que le triméthoprim, la fosfomycine, la tétracycline, le chloramphénicol (31,32).

- L'efflux actif des antibiotiques hors de la cellule : par exemple, efflux actif de ticarcilline chez *Pseudomonas aeruginosa* (32).
- La modification de la cible des antibiotiques : c'est le mécanisme de résistance des entérocoques à l'ampicilline(32).
- La production d'enzymes détoxifiant l'antibiotique par hydrolyse ou oxydoréduction, ou par transfert de groupe : par exemple, les bêta-lactamases (32).

Support génétique de l'antibiorésistance

On distingue la résistance d'une bactérie à un antibiotique selon qu'elle est innée (résistance naturelle aux antibiotiques) ou acquise.

- **La résistance naturelle aux antibiotiques**, commune à toutes les bactéries d'une même espèce, repose sur une séquence du chromosome bactérien. Elle est stable dans le temps, et se transmet à chaque nouvelle génération bactérienne. En revanche, elle n'est pas ou peu transmissible sur le plan horizontal.

Par exemple, *Klebsiella spp* est naturellement résistante à l'ampicilline (27,28).

- **La résistance acquise**, caractère concernant uniquement certaines souches d'une espèce donnée, résulte d'une modification du capital génétique de la bactérie. Elle se transmet par deux grands mécanismes génétiques (27,28)

- *la résistance chromosomique* résulte d'une mutation sporadique du génome bactérien, sans lien avec la présence d'antibiotique. La résistance chromosomique à un antibiotique donné confère à la bactérie concernée un avantage génétique en sa présence. En son absence, toute mutation chromosomique causant

la perte ou la modification d'une protéine structurale, cette bactérie présente un contre-avantage par rapport aux autres bactéries d'une même espèce. La mutation chromosomique est stable et permanente, et a donc un caractère héréditaire. Elle se transmet sur le mode vertical, c'est-à-dire d'une cellule-mère aux cellules filles (27,28,30)

- *la résistance extra-chromosomique* repose sur les plasmides et sur les transposons. (27,28,30,33)

Les PLASMIDES sont des molécules d'ADN différentes de l'ADN chromosomique, capables de répllication autonome, et non essentielles à la survie de la cellule (27,28,30)

L'ADN plasmidique porte des séquences permettant la répllication plasmidique, et d'autres conférant une antibiorésistance à la bactérie-hôte.

Plusieurs plasmides différents peuvent coexister dans une même cellule procaryote, à condition de compatibilité mutuelle.

Les plasmides sont conjugables, c'est-à-dire qu'ils peuvent réaliser des transferts horizontaux, et transmettre ainsi la résistance bactérienne qu'elles codent à d'autres bactéries. C'est pourquoi on qualifie la résistance plasmidique de contagieuse, ou infectieuse.

Certains plasmides possèdent des séquences d'insertion permettant l'intégration d'une séquence génétique extra-chromosomique au chromosome. Ce mécanisme permet parfois la transmission de matériel génétique entre microorganismes phylogénétiquement éloignés (27,28,30)

Les TRANSPOSONS sont des fragments d'ADN insérés dans le génome d'un organisme hôte, et pouvant se déplacer d'un point à un autre du génome, à l'intérieur

d'une même cellule. Ils ne sont pas capables de réplication autonome, et codent pour des éléments de transposition et pour des mécanismes de résistance bactérienne. Les plasmides peuvent acquérir, puis perdre ces transposons (30).

Hormis les cas d'intégration de matériel génétique plasmidique, l'ADN chromosomique n'est pas modifié en présence de plasmides ; les protéines codées par ce génome ne sont modifiées ni en structure, ni en fonction. Les bactéries ne sont donc pas désavantagées, en l'absence de l'antibiotique auquel elles résistent. En présence de celui-ci, elles présentent au contraire un avantage sélectif sur les autres bactéries (27,28).

Dans un milieu donné, les bactéries sensibles à un antibiotique sont détruites en sa présence. Les bactéries résistantes à cet antibiotique persistent et se multiplient ; c'est la pression de sélection induite par les antibiotiques (27,29).

La résistance bactérienne aux antibiotiques repose sur une combinaison de différents mécanismes génétiques et biochimiques, avec un large spectre de substrats, permettant ainsi la résistance simultanée à plusieurs types d'antibiotiques (27).

On parle de résistance croisée lorsqu'un seul type de mécanisme de résistance confère à la souche bactérienne une résistance à tous les membres d'une famille d'antibiotique ; par sélection croisée, l'utilisation d'un antibiotique de cette famille sélectionne une résistance à tous les membres de sa classe (27).

On parle de co-résistance lorsque plusieurs mécanismes de résistance coexistent au sein d'une même bactérie, chacun conférant une résistance à un type d'antibiotiques. La conséquence de la co-résistance est la co-sélection : l'utilisation de l'un des antibiotiques à laquelle résiste la bactérie, entraîne la résistance de celles-ci à des classes d'antibiotiques non reliées (27).

1.2. Entérobactéries productrices de BLSE : définition et classification

1.2.1. Entérobactéries

Les entérobactéries constituent la famille bactérienne la plus fréquemment responsable d'infections communautaires et nosocomiales (34).

Il s'agit de bacilles Gram négatif, mobiles ou immobiles, aéro-anaérobies facultatifs, oxydase négative, réduisant les nitrates en nitrites et fermentant le glucose (35). La plupart des espèces d'entérobactéries sont des hôtes du tube digestif de l'Homme ou des animaux. Elles s'y comportent en germes commensaux (ex : *E. coli*, bactérie intestinale témoin de contamination fécale), ou pathogènes (ex : *Shigella*, *Salmonella*). D'autres se trouvent dans le milieu extérieur (sol, végétaux, aliments, eau) (35,36).

On distingue les entérobactéries pathogènes strictes (*Shigella*, *Salmonella*) et les entérobactéries pathogènes occasionnelles, développant ce pouvoir en cas de rupture d'une barrière immunologique, d'une diminution des résistances de l'organisme, ou d'un déséquilibre de la flore commensale de l'hôte ; ces entérobactéries pathogènes occasionnelles comprennent certaines entérobactéries commensales (*E. coli*), et certaines espèces présentes dans l'environnement (35,36).

GENRE	ESPECES
<i>Escherichia</i>	<i>E.coli</i>
<i>Shigella</i>	<i>S dysebteriae, S sonnei, S boydii, S flexnerii</i>
<i>Salmonella</i>	<i>S typhi, paratyphi A, B, C ... 2000 sérotypes</i>
<i>Klebsiella</i>	<i>K. Pneumoniae, K. oxytoca</i>
<i>Enterobacter</i>	<i>E. cloacae, E. aerogenes</i>
<i>Serratia</i>	<i>S. marcescens</i>
<i>Proteus</i>	<i>P. mirabilis, P. vulgaris</i>
<i>Providentia</i>	<i>P. rettgerii, P. stuartii</i>
<i>Morganella</i>	<i>M. morganii</i>
<i>Citrobacter</i>	<i>C freundii</i>
<i>Hafnia</i>	<i>H. alvei</i>
<i>Yersinia</i>	<i>Y. pestis, Y. enterocolitica, Y. pseudotuberculosis</i>

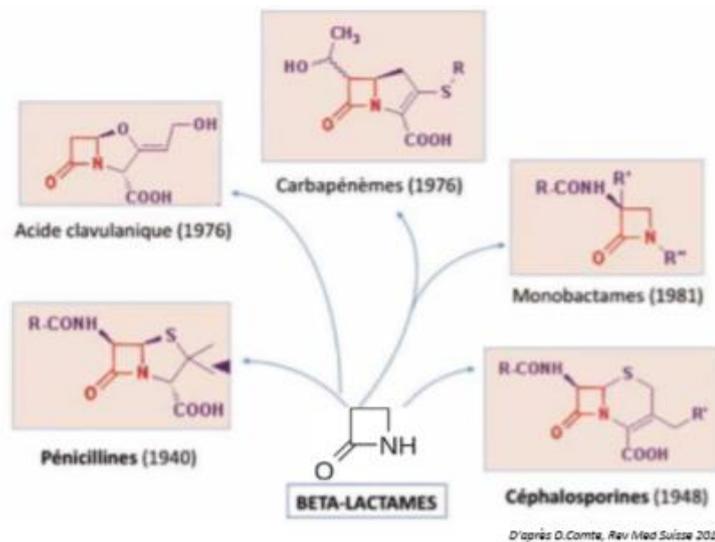
I.Famille des entérobactéries, extrait de « Les entérobactéries », cours du Pr A. Philippon, université Paris V, 2001.

1.2.2. Mode d'action des bêtalactamines

Les bêta-lactamines se caractérisent par un élément structural commun, le squelette bêta-lactame. Il s'agit d'une fonction amide incluse dans un cycle carboné tétragonal, très fragile. Toute ouverture de ce cycle provoque l'inactivation de la molécule (37).

- Les molécules de la sous-famille des pénicillines, et les inhibiteurs de bêta-lactamases, contiennent un noyau pénème : il s'agit d'un noyau bêta-lactame condensé avec une thiazolidine : le bicyclic ainsi obtenu est appelé N-pénème, ou acide 6-aminopénicillanique (6-APA) , et est naturellement produit par certaines espèces du genre *Penicillium* (38).
- Les molécules de la sous-famille des carbapénèmes contiennent un noyau pénème : ce sont des analogues structuraux dérivés des pénicillines (38).

- Les molécules de la sous-famille des céphalosporines de première, deuxième, troisième et quatrième génération, contiennent un noyau céphème : ce bicyclic, nommé N-céphème, est naturellement produit par une espèce de *Cephalosporium* (38).
- Les molécules de la sous-famille des monobactames contiennent un noyau monolactame (38).



1. Structure des antibiotiques de la famille des B-lactamines, Extrait de : «Les Bétalactamines », Dr. T. Challan Belval, CH Alpes-Léman.

Les bêta-lactamines interviennent dans la phase terminale de la synthèse du protéoglycane, composant essentiel de la paroi bactérienne des bactéries Gram+ et Gram- (39).

Le protéoglycane est un hétéropolymère constitué d'une épine dorsale polysaccharidique, de chaînes latérales peptidiques, et de ponts polypeptidiques (39,40).

Trois types d'enzymes fixées sur la membrane cytoplasmique interviennent dans l'ancrage et le maintien de la couche de protéoglycanes : les transglycosylases, les transpeptidases et les carboxypeptidases (39).

Ces deux dernières, appelées PLP (Protéines de Liaison aux Pénicillines), sont impactées par les bêtalactamines ; le cycle bêta lactame entre en compétition avec leur substrat, le dipeptide d'alanine, empêchant la synthèse du protéoglycane, et donc la synthèse de la paroi bactérienne (39).

Le tableau suivant présente les principales entérobactéries et leurs sensibilités naturelles aux différentes bêta-lactamines.

Groupe de β -lactamines	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Principaux genres d'entérobactéries rencontrées en milieu hospitalier.	<i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i>	<i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter koseri</i>	<i>Enterobacter</i> <i>Serratia</i> <i>Morganella</i> <i>Providencia</i> <i>Citrobacter freundii</i>	<i>Yersinia</i>
Aminopénicillines	S	R	R	R
Carboxypénicillines	S	R	S	R
Urédopénicillines	S	I/R	S	I/R
C1G	S	S	R	R
C3G	S	S	S	S
Carbapénèmes	S	S	S	S
Mécanismes de résistances	Absence de β -lactamase	Pénicillinase à bas niveau	Céphalosporinase à bas niveau	Pénicillinase + céphalosporinase

II. Sensibilité naturelle aux bêta-lactamines des principales entérobactéries, Extrait de *Antibiothérapie des infections à EBLSE et EPC*, Pr T. Ferry, CIRI Lyon.

1.2.3. L'émergence des bêta-lactamases

Les bêta-lactamases sont des enzymes d'inactivation, de type sérine ou métalloenzymes, dont les substrats sont les bêtalactamines qui constituent la plus importante famille d'antibiotiques (7,8,41–43).

Les bêta-lactamases sont apparues dans les années 1960.

- La première a été détectée en Grèce. Codée par un plasmide, elle confère aux entérobactéries une résistance à l'ampicilline et aux céphalosporines de première et deuxième générations. Il s'agit de la bêta-lactamase TEM, pour *Temoniema*, du nom du patient grec chez qui elle a été isolée. Cette bêta-lactamase, initialement retrouvée chez *E. coli*, a ensuite été transmise à d'autres entérobactéries, mais également à des bactéries d'autres familles (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*) (8,41).
- Un deuxième type de bêta-lactamases, le type SHV pour Sulfhydryl Variable, apparu suite à une mutation du génome d'une souche de *Klebsiella Pneumoniae*, s'est répandu (8).
- Dans les années 1980, de nouvelles bêta lactamases ont été détectées en France et en Allemagne, issues de mutations du matériel génétique codant pour les bêta-lactamases à spectre étroit TEM-1 et 2, et SHV-1 : ce sont les bêta lactamases à spectre élargi (BLSE) (7,8,41,42).

Les premières bêta-lactamases de type TEM et SHV étaient actives contre les pénicillines, et moyennement actives contre les céphalosporines de première génération (8). Les mutations génétiques successives de leur matériel génétique ont abouti à l'élargissement de leur spectre de résistance ; les entérobactéries porteuses de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) résistent aux pénicillines, aux céphalosporines de première et de deuxième génération, aux céphalosporines de troisième et de quatrième génération, et aux monobactames. Elles n'hydrolysent généralement pas la céphamycine, ni les inhibiteurs de bêta- lactamases (acide clavulanique, tazobactam et sulbactam), ni les carbapénèmes (8).

Cette résistance est supportée par le génome extra-chromosomique (plasmides) (8,42).

Jusqu'à la fin des années 1990, la majorité des entérobactéries productrices de BLSE produisaient des BLSE de type TEM ou SHV. Elles étaient principalement produites par *Klebsiella pneumoniae* et par *Enterobacter cloacae*, et responsables d'épidémies nosocomiales, notamment en unités de soins intensifs (8,42).

Dans les années 1980, une nouvelle famille de BLSE de type CTX-M, pour Cefotaximase-Munich, (isolement en Allemagne), a émergé. Ces BLSE ont été détectées au Japon, en Argentine et en Europe (8,42).

A partir de 1990, on a assisté à une diffusion massive de ce type de BLSE en Argentine et dans les pays voisins. On parle aujourd'hui de pandémie à EBLSE type CTM-X. En effet, ce groupe de BLSE a supplanté les BLSE type SHV et TEM dans les années 2000 (7,42,43).

Structurellement, les BLSE CTM-X ne sont pas proche de ces deux dernières familles. Un progéniteur a été identifié sur l'ADN chromosomique de *Kluyvera spp.*, une entérobactérie non pathogène appartenant au microbiote intestinal, en petit nombre. On la trouve également dans les sols, dans l'eau, dans les eaux usées, et dans les produits alimentaires d'origine animale (43). La séquence chromosomique codant pour la BLSE type CTX-M a été capturée par des éléments génétiques mobiles, puis intégrée dans des plasmides conjugatifs, qui ont ensuite diffusé parmi les entérobactéries pathogènes (7).

Les EBLSE type CTX-M sont aussi bien isolées en milieu hospitalier que communautaire. Elles sont isolées principalement chez *E. Coli*, contrairement aux BLSE type TEM ou SHV, lesquelles sont principalement retrouvées chez *K. pneumoniae* et *E. cloacae*, et rarement isolées en dehors du milieu hospitalier (44).

Les BLSE type CTX-M étant répandues également en milieu communautaire, la limitation de leur diffusion s'avère beaucoup plus complexe. De plus, elles présentent fréquemment une résistance associée aux fluoroquinolones ou aux aminoglycosides, favorisant le phénomène de co-sélection(7).

1.2.4. Classification phénotypique

Les bêta-lactamases peuvent être classées selon deux modes de classification phénotypique :

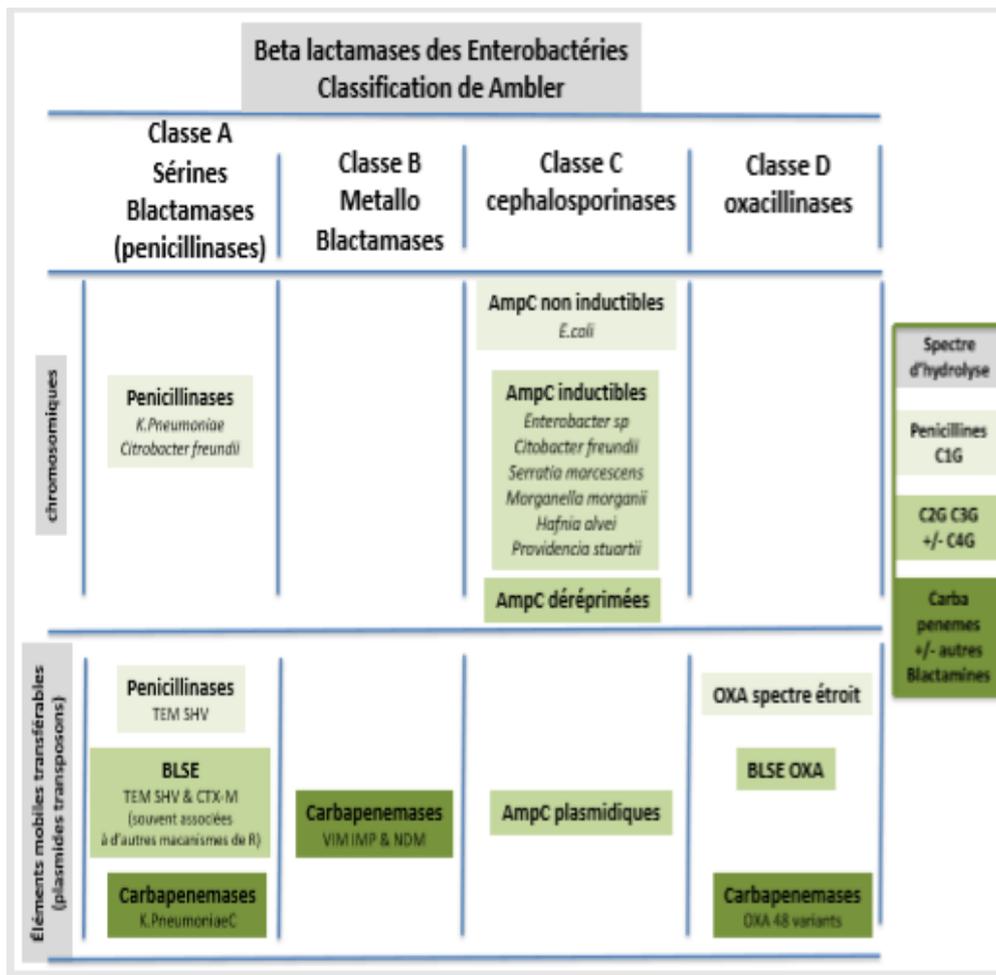
- la classification fonctionnelle de Bush, Jacoby, Medeiros (1981), basée sur les propriétés d'hydrolyse de certaines céphalosporines, et sur la capacité de l'acide clavulanique à contrecarrer cette hydrolyse. Cette classification est peu utilisée en pratique clinique (8)

Tableau 1. Principales bêta-lactamases et leurs inhibiteurs
 C1G: céphalosporine de première génération; C3G: céphalosporine de troisième génération; EDTA: acide éthylène diamine tétra acétique.

Enzyme	Activité enzymatique préférentielle					Inhibiteurs	
	Pénicilline	C1G	C3G	Aztréonam	Imipénem	Clavulanate	EDTA
Pénicillines à spectre restreint (exemple: TEM-I, SHV-I)	+++	+/-	-	-	-	+++	-
Céphalosporinases (exemple: Enterobacter)	++	+++	+	-	-	-	-
Bêta-lactamases à spectre élargi Dérivés de TEM, SHV	+++	++	++	++	-	+++	-
Métallo-bêta-lactamases Carbapénémase	++	++	++	-	++	-	++

III. Classification fonctionnelle des BLSE, extrait de « que signifie « bêta-lactamase à spectre élargi » en pratique », S. Vora, R. Auckenthaler, La Revue Médicale Suisse, 2009.

- La classification structurale d'Amblar, basée sur les analogies de séquences peptidiques des différentes beta-lactamases, et proposée en 1975. Elle divise les bêta-lactamases en quatre classes (7,8).



2. Classification d'Amblar, extrait de : « Bêta-lactamases et inhibiteurs de bêta-lactamases à l'usage du praticien », Dr. JP Bru, CH Annecy Genevois, 2015.

2 Épidémiologie des Entérobactéries Productrices de Béta-Lactamases à Spectre Élargi.

2.1 Avènement des bêta-lactamases type CTX-M et mise en échec des mesures d'hygiène hospitalière

Dès les années 1940, chaque commercialisation d'antibiotiques a été suivie de l'apparition de germes résistant à la molécule développée. Ce phénomène a pu être compensé pendant environ trente ans, par le développement de nouvelles molécules, contournant ces résistances (5,6,45).

L'apparition des staphylocoques résistants à la méticilline (SARM), dans les années 1970, a confronté la communauté médicale et scientifique à la prise en charge d'infections causées par des germes multirésistants, avec un risque d'impasse thérapeutique, et des taux de mortalité importants (46).

Toutefois, les études menées ont permis de déterminer les principaux facteurs de risque de colonisation à SARM, et de mettre en place des mesures de prévention de la transmission croisée (dépistage des patients à risque, hygiène des mains, isolement des patients colonisés ou infectés) (47,48). Ces méthodes ont prouvé leur efficacité, puisque l'incidence de SARM a diminué constamment depuis 2002 dans les services hospitaliers français, selon l'étude menée en 2016 par le réseau BMR-Raisin (surveillance nationale des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé) (49).

L'application de telles mesures de prévention ne suffit pas à limiter la diffusion des EBLSE, dont le réservoir diffère de celui des SARM. Alors que ces derniers sont des germes nosocomiaux (50), les *E. coli* porteurs de BLSE type CTX-M, qui représentent aujourd'hui la majorité des EBLSE (45), ont diffusé en milieu communautaire, provoquant une contamination de l'ensemble de l'environnement. Ces germes sont ubiquitaires, et leur réservoir, difficile à maîtriser (5,6,43).

2.2. Diffusion communautaire des EBLSE à l'échelle mondiale

L'émergence des bactéries résistantes est favorisée par une exposition importante aux antibiotiques.

L'activité humaine entraîne le rejet dans l'environnement de molécules antibiotiques ou de leurs produits de dégradation en quantité importante. Leur persistance dans l'environnement est ensuite corrélée :

- A leur stabilité : les pénicillines, très instables, persistent moins longtemps dans l'environnement que les fluoroquinolones, les macrolides, ou encore les céphalosporines, pourtant moins prescrits (31).
- A l'efficacité des techniques de traitement de l'eau : les stations d'épuration classiques ne permettent pas l'élimination des antibiotiques (51,52).

De plus, en santé animale, 95% des prescriptions antibiotiques concernent des animaux destinés à la consommation humaine. De gros efforts ont été faits en médecine vétérinaire, ayant permis de diminuer l'exposition globale aux antibiotiques de 48% en 10 ans dans le domaine de l'élevage (53–55).

Depuis 1999, l'agence nationale du médicament vétérinaire (Anses-ANMV) produit un rapport annuel du suivi des ventes d'antibiotiques en France (53). En 2013, la consommation d'antibiotiques critiques (fluoroquinolones et céphalosporines de troisième génération) dans le domaine de l'élevage s'était stabilisée ; la consommation de céphalosporines de troisième génération avait diminué de 9.8% en un an, et celle des fluoroquinolones de 1.8% ; cette diminution était plus importante dans les filières d'élevage ayant mis en œuvre des actions spécifiques, comme la filière porcine ; l'exposition des porcs aux céphalosporines de troisième génération a diminué de 66% entre 2010 et 2013 (56).

L'Anses-ANMV organise également un réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries animales (réseau RESAPATH) (57). Soixante-sept laboratoires y participent.

En 2013, 33428 antibiogrammes ont été collectés. Leur analyse a permis d'estimer la proportion de *E. Coli* résistant à au moins trois familles d'antibiotiques dans chaque filière d'élevage ; cette proportion est de 23% concernant les prélèvements bovins, 16.9% concernant les prélèvements porcins, 10% concernant les prélèvements réalisés chez les chevaux et les chiens (56).

En consommant de la viande (58), par ingestion d'eau, ou lors du traitement d'une infection aiguë, nous exposons notre microbiote intestinal aux antibiotiques. Cette exposition est à l'origine de la sélection de résistances bactériennes (cf. paragraphe : microbiote intestinal et résistance bactérienne).

La colonisation du tube digestif par des EBLSE ne provoque pas nécessairement d'infection à EBLSE chez un individu ; les personnes présentant un portage asymptomatique d'EBLSE sont désignés sous le terme de porteurs sains. Une étude récente a intégré 53 patients présentant une infection urinaire à EBLSE. Parmi l'entourage proche de ces patients vivant sous le même toit, 27% présentaient un portage d'EBLSE, et cette proportion était de 16% chez les proches ne vivant pas sous le même toit. Parmi un groupe témoin de 54 personnes n'ayant aucun rapport avec ces trois groupes, 7,4% présentaient un portage d'EBLSE (59).

Le personnel soignant hospitalier présente aussi une proportion non négligeable de porteurs sains d'EBLSE : une étude basée sur les prélèvements de selles d'aides-soignants asymptomatiques travaillant au contact de patients colonisés à EBLSE a été réalisée à Pittsburg en 2002. La séquence génétique codant pour la BLSE type CTX-M était retrouvée dans plus de 50% des prélèvements de selles positifs à *E. coli* (60).

La durée du portage digestif d'EBLSE à la suite d'une colonisation est variable selon les études ; une étude retrouvait ainsi un portage d'EBLSE chez 10% des patients initialement diagnostiqués à un an (61), une autre faisait état d'un portage par 6% des patients initialement diagnostiqués à trois ans (62).

Un porteur de *E. coli* CTX-M excrète en moyenne 10^{10} *E. coli* dans l'environnement par jour, via ses excréta. Un patient atteint d'une infection urinaire à *E. coli* rejette en moyenne 10^8 à 10^9 *E. Coli* dans ses urines par jour (13).

Dans les pays à faible niveau de développement, les conditions d'hygiène publique favorisent la contamination féco-orale par EBLSE (63,64). La diffusion des EBLSE à l'échelle mondiale repose ainsi en partie sur la mondialisation du commerce de denrées alimentaires, mais également sur l'augmentation des voyages et des mouvements de populations (6,64)

Enfin, les caractéristiques des *E. coli* producteurs de BLSE type CTX-M expliquent leur propagation fulgurante ; *E. Coli* est une bactérie commensale du tube digestif de l'Homme, c'est le premier germe uropathogène en termes de fréquence (65). La résistance de type CTX-M se transmet par échange de plasmides (2–6), phénomène favorisé par la proximité des bactéries dans le tube digestif et permettant une transmission épidémique.

2.3. Prévalence des infections à EBLSE

Dans le monde

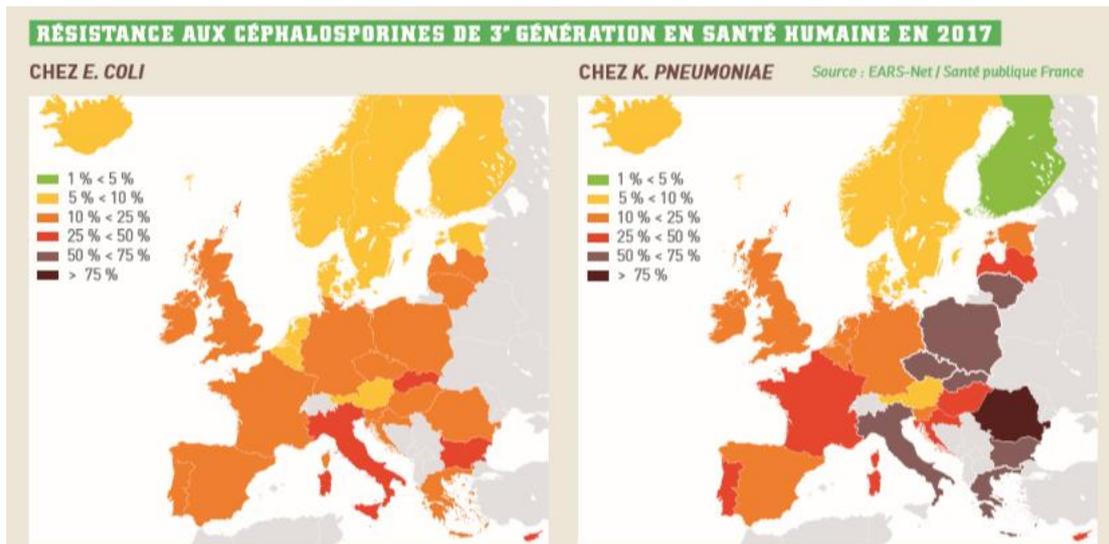
Plusieurs études étudient la prévalence des infections à EBLSE dans le monde.

Ces prévalences sont particulièrement élevées dans les pays d'Asie du Sud Est (particulièrement dans le sous-continent indien), en Amérique du Sud, et en Afrique ; les pays en voie de développement situés sur ces continents présentent en effet un plus faible niveau d'hygiène publique, une plus forte densité de population que les pays d'Europe ou les Etats Unis. Par ailleurs, les habitudes de prescription d'antibiotiques y sont différentes (58,66,67).

Une étude menée en 2011 détaillait les prévalences de portage d'EBLSE par continent ; cette prévalence était estimée à 70% en Asie du Sud Est, de 10 à 30% en Afrique, à 15% sur le continent américain, et à 5% en Europe (68).

Le taux d'acquisition d'EBLSE après un voyage en zone d'endémie était estimé à 34% en 2016. Le risque de transmettre cette EBLSE à un membre de la famille au retour était de 12% (64).

En Europe



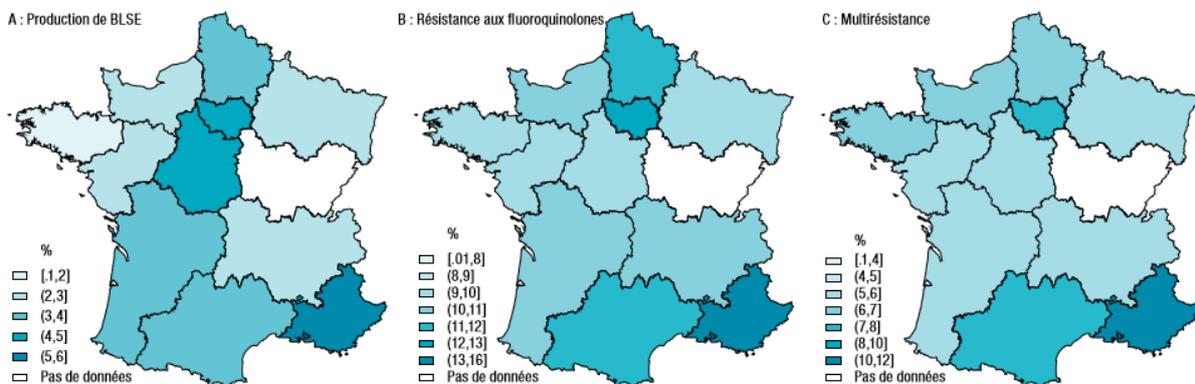
3. Résistance aux céphalosporines de 3^e génération en santé humaine en 2017, extrait de : *Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : une infection évitée, c'est un antibiotique préservé*, 2018.

En France

La carte suivante (figure n°4) représente les prévalences de BLSE en ville, En France, en 2013, selon une enquête réalisée par l'INVS (Institut National de Veille Sanitaire).

Dans la région Pays de la Loire, la prévalence d'entérobactéries productrices de BLSE était d'environ 4%.

Escherichia coli isolé des urines : répartition régionale de la fréquence de la résistance (non sensibilité) aux antibiotiques et de la production de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), France, 2013



4. Prévalence régionale des souches de *E. Coli* productrices de BLSE et multirésistantes, extrait de *Prévalence régionale de la production de bêta-lactamases à spectre élargi et de la résistance aux antibiotiques au sein des souches de E. coli isolées d'infections urinaires en ville en 2013*.

2.4 Facteurs de risques de colonisation fécale, de colonisation urinaire, et d'infection urinaire à EBLSE

2.4.1. Lien entre portage digestif d'EBLSE, et colonisation ou infection urinaire à EBLSE

Une infection urinaire à EBLSE peut consister en plusieurs tableaux cliniques différents ; une bactériémie, une infection urinaire basse (cystite) , une pyélonéphrite ou une prostatite. Les voies urinaires peuvent être contaminées de deux façons :

- par voie ascendante suite à la contamination de l'urètre par des EBLSE présentes sur la peau du périnée suite à l'excrétion de selles (34,69).
- par translocation (34).

Une étude rétrospective menée en Espagne en 2008 mettait en évidence, chez 67,4% des patients présentant une infection urinaire à EBLSE, un portage fécal de la même EBLSE (70).

Les facteurs de risque prédictifs de développer une infection à EBLSE en cas de portage digestif de EBLSE demeurent encore méconnus. Toutefois, selon les études, le risque de passage d'une colonisation à une infection est corrélé au taux d'E. coli producteurs de BLSE retrouvés dans les selles (71,72).

2.4.2. Colonisation et infection urinaire, physiopathologie

Les infections urinaires sont les infections les plus courantes chez les Humains (65). La bactérie la plus fréquemment responsable de ces infections est E. coli, normalement présente chez l'Homme, alors que la présence des autres entérobactéries est aléatoire (73).

Le tube digestif humain héberge 10^8 E. Coli par gramme de selles (13).

Suite à leur excrétion dans les selles, les entérobactéries peuvent coloniser les

voies urinaires par voie ascendante grâce à des facteurs de virulence bactérienne ; non seulement ces facteurs varient au sein de la famille des entérobactéries, mais leur taux d'expression, et les combinaisons d'associations de ces facteurs varient également selon les souches de *E. coli* (65,74).

Les facteurs de virulence permettent l'adhésion, et donc la formation d'un biofilm à la surface de l'épithélium ; il s'agit des adhésines, des flagelles, et des protéines auto-transporteuses(65,74,75).

Les entérobactéries uropathogènes disposent par ailleurs de systèmes de chélation du fer, nutriment indispensable à leur survie (65,74,75).

Suite à la colonisation, les bactéries peuvent exercer leur pouvoir pathogène :

- en sécrétant des toxines, provoquant une altération ou une destruction de l'épithélium local, mais pouvant également diffuser à distance .
- Par un mode d'action intracellulaire. Certaines souches de *E. coli* persistent ensuite dans des niches cellulaires, favorisant des infections urinaires récidivantes (76).

L'interaction des entérobactéries avec le système immunitaire joue un rôle important dans la genèse des infections urinaires. Ainsi, des études récentes ont montré que l'intensité de la réaction inflammatoire innée au niveau local, médiée par les cytokines comme l'interleukine iL-8, était corrélée à la chronicité et la récurrence des infections urinaires (77,78).

2.4.3 Colonisation des voies urinaires, infections urinaires et vieillissement

La colonisation urinaire concerne 20 à 50% des patients en soins de longue durée, selon les études (79).

L'infection urinaire est la deuxième cause d'infection chez le sujet âgé, après les infections bronchopulmonaires (80).

Cette fréquence importante des infections urinaires chez le sujet âgé s'explique par les modifications de fonction du système immunitaire (73). La ménopause semble jouer un rôle important chez les femmes, bien que le mécanisme n'en soit pas encore élucidé (81,82).

Les microorganismes responsables de ces infections diffèrent toutefois de ceux de l'adulte jeune, puisque *E. coli* représente moins de 50% des germes responsables, et que les bactéries Gram+ sont fréquemment impliquées (34).

En population générale, les principaux facteurs de risque de colonisation et d'infection urinaire retrouvés chez les patients âgés de plus de 75 ans sont les antécédents d'infections urinaires (83–85), l'hypertrophie prostatique (83), le sexe féminin, la dépendance pour les activités de la vie quotidienne, le taux de comorbidités, l'altération des fonctions cognitives, l'incontinence urinaire, la vie en institution (34,86).

Les résidents en soins de longue durée sont particulièrement à risque, puisqu'ils présentent plus de comorbidités, plus de dépendance pour les activités de la vie quotidienne, plus de troubles cognitifs, ainsi qu'une exposition plus importante aux germes nosocomiaux.(84) (cf. paragraphe 2.4.4 : tableaux IV et V).

Les études menées chez les résidents en soins de longue durée citent, en plus des facteurs de risque retrouvés en population gériatrique générale, l'antécédent d'infections urinaires (84,85), la pathologie cardiovasculaire (favorisant l'incontinence urinaire (86), et le sondage urinaire (83).

2.4.4. Facteurs de risque de colonisation fécale, et d'infections urinaires à EBLSE retrouvés dans la littérature

Année	Auteur	Étude	Nombre de patients	Facteurs de risque identifiés en analyse multivariée
2011 (87)	Ruppé E., Tulach F.	<i>Clinical predictive values of EBLSE carriage in patients admitted to medical wards</i>	500	Consommation d'antibiotiques dans les six derniers mois
2006 (88)	Ben Ami R, Schwaber MJ	<i>Influx of extended beta lactamase producing E. Coli into the hospital</i>	241	Comorbidités, consommation d'antibiotiques, insuffisance rénale, hémodialyse, l'hospitalisation dans les trois derniers mois, cathéter urinaire, les plaies chroniques, la consommation d'antihistaminiques, la dépendance.
2007 (89)	McGuest JC, Harris A.D.	<i>Risk factors for colonization with extended spectrum betalactamase producing bacteria in intensive care unit</i>	5209	Age supérieur à 60 ans, comorbidités (échelle CDS ID), consommation d'ATB préalable
2012 (6)	D .Vodovar, G.Marcadé	EBLSE : épidémiologie, facteurs de risque et mesures de prévention	Revue littérature	Age élevé, dépendance, hospitalisation récente, prise antérieure d'antibiotiques, procédures invasives (cathéter urinaire, sonde nasogastrique, cathéter, intubation), voyages en zone d'endémie
2008 (90)	Laupland K, Church D.	<i>Community onset extended spectrum</i>	247	Voyages en zone d'endémie, diabète, âge

Année	Auteur	Étude	Nombre de patients	Facteurs de risque identifiés en analyse multivariée
		<i>betalactamase producing E.coli : importance of international travel</i>		avancé, sexe féminin, cancer, pathologie cardiovasculaire, consommation d'antibiotiques dans l'année précédente
2008 (70)	Bano, Rodriguez	<i>Feecal carriage of extended spectrum betalactamase producing E. coli : prevalence, risk factors and molecular epidemiology</i>	212	Être un proche d'un patient présentant une infection urinaire à EBLSE
2009 (91)	Rooney, O'Leary	<i>Nursing home as a reservoir of BLSE producing ciprofloxacin E.Coli</i>	294	Vie en institution, antécédent d'infection urinaire, consommation récente d'antibiotiques (FQ)

IV. Tableau n°1 : facteurs de risque de colonisation fécale à EBLSE en milieu communautaire

Une étude prospective menée de 2007 à 2009 dans les unités de soins intensifs médicaux et chirurgicaux du centre hospitalo-universitaire de Maryland, a permis de recueillir les prélèvements périanaux de 5209 patients lors de leur admission. Les facteurs de risques de colonisation fécale à EBLSE étaient : l'âge supérieur à 60 ans, les comorbidités (échelle CDS ID), la consommation d'ATB préalable (89).

En 2011, Rupé *et al* ont réalisé une étude prospective unicentrique sur cinq mois, incluant 500 patients, dans un hôpital parisien. La prévalence d'EBLSE parmi les patients inclus était de 6.6%. Seule la consommation antérieure d'antibiotique était isolée comme un facteur de risque de portage rectal d'EBLSE (87).

L'étude prospective unicentrique menée par Ben Ami *et al*, en 2006, à Tel Aviv, retrouvait comme facteurs de risque de portage rectal d'EBLSE, les comorbidités, la consommation d'antibiotiques, l'insuffisance rénale, l'hémodialyse, la consommation d'antihistaminiques, l'hospitalisation dans les trois derniers mois, la présence d'un cathéter urinaire, la présence de plaies chroniques, la dépendance. La prévalence de colonisation fécale par EBLSE acquise en communauté était de 2,1% (88).

Année	Auteur	Étude	Nombre de patients	Facteurs de risque identifiés en analyse multivariée
2009 (92)	Ben ami <i>and Al.</i>	<i>A multinational survey of risk factors for infection in BLSE producing Enterobacteriae in non-hospitalized patients</i>	Méta-analyse	Résidence institution, hospitalisation récente, consommation récente d'antibiotiques, sexe masculin, âge supérieur à 65 ans
Incluant :				
2006 (93)	Calbo E., Garcia Vidal C.	<i>Risk factors for community onset urinary tract infection due to E. coli harbouring BLSE</i> → Étude rétrospective, unicentrique	76	
2006 (88)	Ben-Ami <i>and Al.</i>	<i>Influx of extended spectrum beta-lactamase producing E. Coli into the hospital</i> → Étude prospective unicentrique	80	
2004 (72)	Rodriguez-Bano J., Navarro MD.	<i>Epidemiology and clinical features of infection caused by E.coli in non-hospitalized patients, Rodriguez-Bano J, Navarro MD,2004</i> → Étude rétrospective unicentrique	49	

2003 (94)	Arpin C, Dubois V.	<i>Extended beta-Lactamase in community and private health care centers</i> → Étude rétrospective unicentrique	39	
2005 (95)	Pitout JDD, Nordmann P,	<i>Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases in the community</i>	Revue de la littérature	
2005 (96)	Asslan H, Azap OK,	<i>Risk factors for ciprofloxacin resistance among E. coli strains isolated from community acquired urinary tract in Turkey</i>		
2008 (97)	Rodriguez-Bano J., Navarro MD	<i>Risk factors for emerging bloodstream infection caused by extended-spectrum beta-lactamase</i>	215	Consommation d'antibiotiques dans les derniers mois
2002 (98)	Borer A, Gilad J	<i>Extended-spectrum beta-lactamase producing enterobacteriaceae strains in community-acquired bacteriemia in south Israel</i>	187	cathéter urinaire, dépendance
2004 (99)	Calbo E, Garcia Vidal C.	<i>Risk factors for the development of extended spectrum beta-lactamase producing bacteriae in non-hospitalized patient</i>	311	Âge de plus de 60 ans, antibiotiques dans les trois derniers mois, hospitalisation dans les trois derniers mois, sexe masculin
2004 (100)	Lavigne JP, Maschanders H.	<i>CTX-M beta-lactamase producing E. Coli in french hospitals : prevalence, molecular epidemiology and risk factors</i>	65	Diabète, pathologie rénale, cathéter urinaire, infections urinaires à répétition, chirurgie gynécologique

V. Facteurs de risque d'infection communautaire à EBLSE

La méta-analyse de Ben Ami *et al*, réalisée en 2009, est basée sur 6 études (92), réalisées en Europe, en Asie, en Amérique du Nord. Cette étude incluait 983 patients. Les principaux facteurs de risque d'infection urinaire à EBLSE retrouvés dans cette étude sont la résidence en soins de longue durée, l'hospitalisation récente, la consommation récente d'antibiotiques, le sexe masculin, l'âge supérieur à 65 ans.

L'étude rétrospective multicentrique menée sur 187 patients pendant huit mois, en Israël, en milieu communautaire, retrouvait une prévalence d'EBLSE de 5% parmi les patients atteints d'infection urinaire inclus. Les principaux facteurs de risque d'infection urinaire à EBLSE retrouvés étaient la présence d'une sonde urinaire, et la dépendance (98).

3. Le microbiote intestinal

3.1. Définition, composition

Un microbiote est un ensemble de microorganismes : virus, champignons, bactéries, parasites, qui vivent dans un environnement spécifique (101).

Le microbiote intestinal est le microbiote le plus important chez l'homme. Il comporte 10^{12} à 10^{14} microorganismes, soit 2 à 10 fois plus que de cellules constituant le corps humain (101).

L'existence du microbiote intestinal est connue depuis plus d'un siècle. Toutefois, jusque dans les années 2000, les équipes de recherche ne disposaient pas d'outils technologiques permettant son étude à un coût raisonnable (102). En effet, certaines bactéries composant le microbiote ne sont pas cultivables en laboratoire, avec les méthodes bactériologiques traditionnelles. L'exploration du microbiote nécessitait donc de nouveaux outils (102). Parmi ceux-ci, les techniques de métagénomique ont été développées (102). Elles sont utilisées à l'issue d'un processus comprenant le recueil d'échantillons de selles, leur transport, leur conservation et leur mise en condition. De nombreuses études ont été menées dans le cadre du projet d'étude MetaHit, lequel a pour objectif de comprendre le rôle du microbiote intestinal humain dans la santé et dans la maladie. Financé par la commission européenne et coordonné par l'INRA, ce projet mené entre 2008 et 2012 reposait sur la collaboration de treize centres de recherche situés dans huit pays différents. Il a permis la constitution de cohortes nécessaires à la recherche(103).

A l'âge adulte, le microbiote est principalement composé de bactéries (plus de 99% des gènes retrouvés lors des études sont d'origine bactérienne). Les bactéries

aérobies et anaérobies cohabitent, mais il s'agit principalement de germes anaérobies, majoritairement des familles *Bacteroidetes* et *Firmicutes*; ces deux familles bactériennes représentent 90% des bactéries composant le microbiote intestinal (104,105). Le reste du génome séquencé lors des études correspond à des gènes viraux, d'archaea, ou de virus (104–106).

Les entérobactéries sont présentes en faible quantité dans le microbiote intestinal. L'espèce la plus représentée est *Escherichia Coli* (107).

3.2. Facteurs influençant la composition du microbiote

3.2.1. Le PH

La composition de l'écosystème est influencée par le pH du milieu, la teneur en oxygène et la résistance aux composants antibactériens des sels biliaires. Elle varie de la partie proximale à la partie distale du tube digestif (107).

3.2.2. Les facteurs intrinsèques

L'âge

La composition du microbiote intestinal se modifie tout au long de la vie : ainsi, dans la période post-natale, le microbiote des nouveaux nés et nourrissons présente une diversité interindividuelle importante, influencée notamment par le mode d'allaitement (107). Ensuite, cette variabilité interindividuelle s'atténue.

En effet, la pression de sélection de l'hôte et des compétiteurs bactériens aboutit à une homéostasie de l'écosystème, dans lequel quelques espèces sont très abondantes, alors que de nombreuses autres sont peu représentées (104,106).

La composition du microbiote se modifie encore chez les patients âgés ; nous aborderons ce point plus loin dans ce chapitre.

Le patrimoine génétique de l'individu

La richesse de certains microorganismes au sein du microbiote est déterminée par le patrimoine génétique de l'individu (107). Le microorganisme le plus concerné est *Christansenellaceae* ; d'autres microorganismes de la famille des *Firmicutes*, ou des *Archea*, sont concernées. Cela a notamment été mis en évidence dans une étude sur des jumeaux, menée en Angleterre (108).

3.2.3 Les facteurs extrinsèques

- Le régime alimentaire (106,107,109)
- Le lieu de vie en communauté ou en institution (106,109)
- L'exposition aux antibiotiques (106,107)
- L'exposition à des germes environnementaux ; l'hospitalisation est ainsi citée comme un facteur extrinsèque de variabilité du microbiote intestinal (106,107)

3.3 Fonctions du microbiote

L'étude du microbiote est menée afin de comprendre son rôle dans la santé et la maladie des individus.

Les différentes études menées permettent de distinguer plusieurs grandes fonctions du microbiote :

- Un effet-barrière vis-à-vis des xénobiotiques et des germes pathogènes (107,110,111)
- Un rôle de synthèse de certains acides biliaires, de vitamines essentielles à l'organisme, de certains acides aminés, et d'acides gras saturés à chaîne courte (106,107)

- Un rôle de métabolisme des polysaccharides (106,107)
- Un rôle dans le développement et le fonctionnement du système immunitaire (106,107)
- Un rôle dans la régulation des fonctions endocrines du système digestif (106,107)
- Un rôle dans le contrôle de la prolifération des cellules de l'hôte, et dans la régulation de la vascularisation (106,107)
- Un rôle dans le métabolisme de certains traitements (107)

3.4 Conséquences des modifications de la composition du microbiote

Des associations ont été mises en évidence entre la composition du microbiote, et le profil fonctionnel de celui-ci.

Selon différentes études, la modification de ce profil fonctionnel est associée à certaines pathologies (106,107,110,111), parmi lesquelles on peut citer :

- Certaines pathologies métaboliques : obésité, diabète (107,110)
- La maladie cardiovasculaire (107,110)
- Certaines pathologies neurologiques, et certains troubles psychiatriques (107,110)
- Le cancer colorectal (106,110)
- Certaines pathologies hépatiques chroniques (106)
- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, le syndrome de l'intestin irritable (106,111)

3.5 Microbiote et vieillissement

La composition du microbiote se modifie au cours du vieillissement. On observe une diminution de la richesse en germes anaérobies, principalement les Firmicutes, et en particulier *Faecalibacterium prausnitzii*. La diversité des espèces bactériennes augmente, le microbiote s'enrichissant d'espèces anaérobies facultatives, comprenant les entérobactéries et les *clostridia*, espèces appartenant normalement au pathobionte (bactéries opportunistes sous-dominantes de la flore commensale, pouvant devenir pathogènes en cas de dysbiose) (106,109,112).

Cette modification de la composition du microbiote est influencée par l'âge, mais également par des facteurs extrinsèques. Parmi les facteurs extrinsèques précédemment cités comme influant sur la composition du microbiote, deux semblent particulièrement importants chez les sujets âgés :

- Le lieu de résidence : les patients institutionnalisés présentent une moins grande richesse en bactéries anaérobies strictes(106,109).
- Le régime alimentaire : un régime peu varié, pauvre en légumes, fruits, céréales, et riche en viande rouge, en acides gras saturés, participe aussi à une dysbiose en défaveur des anaérobies strictes (106,109).

La diminution de la production salivaire, la diminution de la mobilité intestinale liées à l'âge, participent également à la modification de la composition du microbiote intestinal (109,113).

La dysbiose induite entraîne une modification des rôles de barrière et de modulation de la réponse immunitaire innée (113).

Le microbiote interagit normalement avec le système immunitaire en modulant la prolifération des cellules régulatrices de l'activité immunitaire, comme les lymphocytes

TCD4. Il protège ainsi l'organisme d'une réaction immunitaire exagérée, laquelle conduit aux maladies inflammatoires (106,112,113).

En cas de perte de cette fonction de régulation, et de l'effet barrière du microbiote, certains composés bactériens passent dans le sang, atteignant ainsi les tissus périphériques, participant à la persistance d'une réaction inflammatoire modérée et continue, l'inflammaging (113), impliqué dans la survenue de pathologies liées à l'âge, et considéré comme un déterminant de la fragilité des sujets âgés (113).

Faecalibacterium prausnitzii, cité plus haut comme l'une des bactéries anaérobies raréfiées dans le microbiote des patients âgés, est considérée comme un marqueur de bonne santé du microbiote (113). Cette bactérie produit du salicylate, un acide gras à chaîne courte à propriétés anti-inflammatoires, interagissant avec le système immunitaire de l'Hôte (113). Les études s'appuyant sur la métabolomique établissent que les métabolites retrouvés dans les urines des patients âgés « en bonne santé » et fragiles diffèrent, notamment concernant les acides gras saturés à chaîne courte. Ceux-ci sont retrouvés en plus grande quantité dans les urines des patients « en bonne santé » (112).

La modification du profil fonctionnel du microbiote est également associée à certains syndromes gériatriques, tels que la sarcopénie et l'altération des fonctions cognitives (106,109). La modification en composition du microbiote intestinal, altérant ses fonctions, serait ainsi un des paramètres déterminants du « bien vieillir » et de la longévité des sujets âgés (106,109).

3.6 Microbiote et résistance bactérienne

3.6.1. Le microbiote intestinal, réservoir de la résistance bactérienne

Le microbiote intestinal est considéré comme un réservoir de résistance bactérienne ; en effet, les germes anaérobies strictes et anaérobies facultatifs qui le composent portent des gènes de résistance bactérienne aux antibiotiques. L'ensemble des gènes de résistances à un ou plusieurs antibiotiques donnés dans un environnement donné est appelé résistome (12,105,110,114).

Plusieurs études utilisant des techniques de métagénomique ont montré que les gènes de résistance aux antibiotiques appartiennent particulièrement à la flore commensale non pathogène du tube digestif (12,114). Une petite partie du résistome correspond aux gènes de résistance chromosomique et extra-chromosomique portés par les bactéries anaérobies facultatives (12,114), comprenant particulièrement les entérobactéries, ubiquitaires dans le tube digestif (12,114). *E. coli* est la principale entérobactérie retrouvée dans le tube digestif ; c'est un germe commensal du microbiote (12,114)

Les gènes de résistance peuvent se transmettre d'un microorganisme à l'autre par transformation, conjugaison ou transduction (12).

Or, une étude a montré que la transmission de gènes de résistance aux bactéries pathogènes par les germes anaérobies strictes ne constitue pas le mécanisme principal d'émergence de bactéries pathogènes résistantes dans le tube digestif (115). En fait, c'est en provoquant une dysbiose qu'on favorise principalement l'émergence des résistances, puisque la fonction de résistance à la colonisation par les germes pathogènes, assurée par les bactéries anaérobies strictes (12,114), est altérée.

Cette fonction s'exerce (12) :

- Par des mécanismes directs, tels que la compétition directe des microorganismes commensaux avec les pathogènes pour les sites d'ancrage à l'épithélium digestif, ou la compétition pour des nutriments rares (12).
- Par des mécanismes indirects, comme la production de métabolites protecteurs (acides gras saturés à chaîne courte) empêchant l'ancrage et l'invasion de pathogènes dans l'endothélium intestinal, et l'activation locale du système immunitaire inné (12).

3.6.2. Consommation d'antibiotiques et émergence d'antibiorésistance

La consommation d'antibiotiques à élimination fécale sous forme de métabolites actifs provoque une destruction de la flore commensale (12).

La pharmacodynamie et la pharmacocinétique des antibiotiques ont été étudiées afin de déterminer la concentration d'antibiotiques dans le sang et au niveau du foyer infectieux nécessaire à l'éradication du germe ciblé et prévenant l'émergence de résistance bactérienne (12).

Or, l'émergence possible de résistance bactérienne au niveau du foyer infectieux clinique ne représente qu'une toute petite partie du risque de sélection de germes résistants induit par l'antibiotique (12).

Lorsque les antibiotiques sont éliminés par voie urinaire, ou sous forme de métabolites inactifs dans les selles, ils n'influencent pas sur le microbiote intestinal. Mais les concentrations des antibiotiques administrés par voie orale ou parentérale et éliminés dans les selles sous forme active s'avèrent différentes des concentrations sériques, et des concentrations au niveau du site infecté (12).

Les paramètres PK/PD, déterminant l'effet de l'antibiotique en fonction du temps, sont déterminants pour l'impact écologique des antibiotiques sur la flore digestive. Ces paramètres sont propres à chaque antibiotique (12,114).

Le maintien de concentrations d'antibiotiques au-dessus de la Concentration de Prévention de formation de Mutants (CMI de la sous-population de germes pathogènes résistants), avec une cinétique d'élimination rapide conduisant à des concentrations inférieures à la CMI semblent limiter la sélection de germes résistants (12).

Les antibiotiques ne créent pas, mais sélectionnent des résistances au sein du microbiote intestinal, par pression de sélection (12).

Par exemple, lors d'un traitement par bêta-lactamines, plusieurs types de germes résistants peuvent être sélectionnés : les bactéries naturellement résistantes, comme les entérocoques ; les bactéries possédant une céphalosporinase inducible ; les bactéries exogènes porteuses de BLSE ; les bactéries ayant acquis des gènes de résistance à partir d'autres bactéries exogènes du microbiote (12,116).

Lors d'un traitement par fluoroquinolones, quelle que soit la molécule utilisée, de très fortes concentrations sont retrouvées dans les selles, et restent élevées pendant plusieurs jours à une concentration supérieure à la CMI des entérobactéries sensibles ; les fluoroquinolones créent une perturbation complète de la flore. C'est un effet secondaire systématique et non évitable de toute prescription de quinolones. Après le traitement par quinolones, il faut en moyenne deux mois au microbiote pour revenir à son état antérieur (résilience du microbiote). Pendant cet intervalle de temps, la colonisation par les bactéries pathogènes est favorisée (12,116)

Le retour du microbiote à l'état antérieur est plus ou moins complet ; certaines bactéries commensales, qui n'étaient plus isolées dans les échantillons de selles, sont

à nouveau détectées ; cela suggère l'existence de niches, c'est-à-dire de réservoirs de bactéries qui peuvent recoloniser la lumière digestive, le long du tube digestif (13).

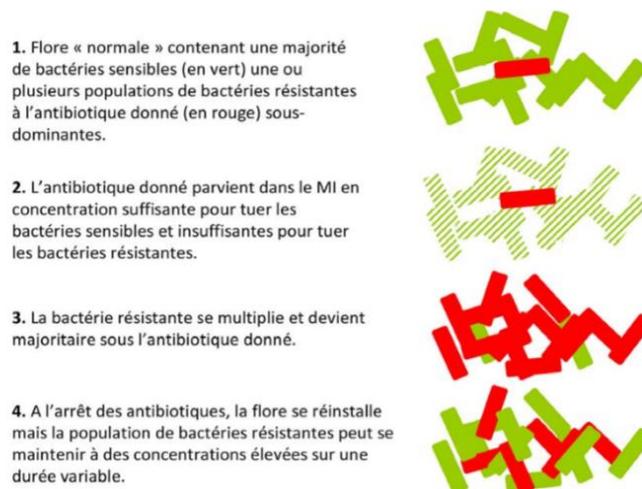


Fig. 1 Élimination des bactéries sensibles et sélection de bactéries résistantes dans le microbiote intestinal (MI) lors de l'administration d'un antibiotique

5.Élimination des bactéries sensibles et sélection de bactéries résistantes dans le microbiote intestinal lors de l'administration d'un antibiotique, extrait de Résistance aux antibiotiques et microbiote intestinal : la face cachée de l'Iceberg, V. de Latours, E. Ruppé, 2011.

3.6.3 Activité antibactérienne de molécules non utilisées à visée antibiotique

De nombreuses études ont montré que plusieurs traitements non utilisés à visée antibiotique induisent également une dysbiose au sein du microbiote.

Une revue de la littérature a permis de recenser différentes molécules pour lesquelles de telles propriétés ont été démontrées (16).

Parmi ces traitements, les psychotropes sont surreprésentés. Les deux autres principales classes thérapeutiques concernées par ces études sont les inhibiteurs calciques, et les antimétabolites (chimiothérapies et immunosupresseurs) (19).

Pour l'ensemble des molécules citées, on observe une modification de la flore anaérobie, et l'augmentation du taux d'espèces bactériennes pathogènes(14).

Une étude menée en 2017(15) a testé in vitro l'impact d'un ensemble de petites molécules caractérisées par leur grande diversité chimique et pharmacologique, sur une flore bactérienne représentative du microbiote intestinal. Cette étude a montré que de nombreuses molécules non antibiotiques avaient un impact sur la flore commensale, et sur plusieurs espèces bactériennes différentes de cette flore. Par ailleurs, les espèces bactériennes commensales dites protectrices, car productrices d'acides gras saturés à chaînes courtes, étaient les plus impactées.

Les mécanismes de cette activité antibactérienne font l'objet de nombreuses études.

La dysbiose peut résulter :

- de modifications du milieu (acidités, nutriments) : c'est le cas des inhibiteurs de la pompe à protons (16,117,118), de la metformine (16,119).
- de lésions de l'épithélium : c'est le cas des AINS dans l'intestin grêle (16,120).
- d'une activité antibactérienne intrinsèque, dans le cas des antimétabolites (chimiothérapies ou immunosuppresseurs), ou d'une activité antibactérienne par synergie ou antagonisme avec les antibiotiques (19).

3.7 Microbiote et psychotropes

Les psychotropes de la famille des antipsychotiques et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), tels que la fluoxétine, la paroxétine, et la sertraline, ont montré une activité antibactérienne sur la flore commensale (19).

Cette induction d'une dysbiose repose sur différents mécanismes, selon les molécules.

Une étude menée sur des rats, et une étude sur une population d'enfants traités par rispéridone ont montré que leur microbiote était plus pauvre en bactéries

anaérobies ; le ratio *Bacteroidetes* / *Firmicutes* était modifié (17,18). Par ailleurs, la consommation de rispéridone est associée à une modification des taux de leptine et de grêline, impliquées dans la relation hôte-microbiote, et à une augmentation de certaines interleukines : IL8 et 1b, dont le taux est corrélé à la prise de poids, et à la résistance à l'insuline (17).

L'olanzapine, quant à elle, semble présenter une activité antibiotique intrinsèque (20).

Dans le cas des phénothiazines (chlorpromazine, par exemple), trois mécanismes différents ont été décrits ; la chlorpromazine a une action directe sur les pompes à efflux de la membrane plasmique de certaines bactéries, ainsi que sur les ATPases qui permettent la fourniture énergétique nécessaire à leur fonctionnement. De plus, cette molécule a également une action propre sur les plasmides, modifiant la sensibilité aux antibiotiques des germes portant ces vecteurs de résistance acquise. Enfin, la chlorpromazine agit de façon synergique avec certains antibiotiques, et de façon antagoniste avec d'autres (20).

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) présentent d'une part une activité antimicrobienne intrinsèque, dont les mécanismes ne sont pas encore connus : d'autre part, une activité synergique avec les antibiotiques. L'hypothèse avancée pour expliquer ce phénomène est que les ISRS inhiberaient l'expression des pompes d'efflux, qui constituent un des principaux mécanismes d'antibiorésistance bactérienne (19).

4. Indications et consommation des psychotropes en France

La consommation de psychotropes en France et en Europe fait l'objet d'études épidémiologiques régulières, avec une attention particulière portée aux adolescents, aux statistiques d'utilisation détournée, ou procuration illégale de ces molécules, et à la consommation par les sujets âgés.

Les psychotropes comportent (121):

- les neuroleptiques, classés selon leurs effets antiproductifs (antipsychotiques), sédatifs ou désinhibiteurs.
- les antidépresseurs, classés selon les neurotransmetteurs impliqués dans leur mode d'action.
- les anxiolytiques.
- les hypnotiques.

Les études de l'interaction des psychotropes avec le microbiote intestinal ont montré des associations concernant en particulier les neuroleptiques antipsychotiques, et les antidépresseurs de la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (cf. paragraphe : microbiote et psychotropes) (17–20). Nous rappelons ici les principales propriétés, les recommandations de prescription, et les statistiques de consommation de ces deux catégories de psychotropes.

Les neuroleptiques

Les neuroleptiques agissent en bloquant les récepteurs dopaminergiques. Ils ont également des effets antihistaminiques type H1, des effets anticholinergiques, ainsi

qu'une action sur les récepteurs muscariniques M1 et les récepteurs vasculaires alpha1(122).

On distingue habituellement au sein de cette classe médicamenteuse :

- les antipsychotiques classiques, parmi lesquels on peut citer l'Haldol et la chlorpromazine (121,122)
- les antipsychotiques dit de seconde génération, ou atypiques. Ceux-ci ont un effet antagoniste anti 5HT2, qui limite les effets extrapyramidaux induits par les antipsychotiques classiques. On peut citer la rispéridone, l'olanzapine, la clozapine et la quétiapine (120,121).

Une étude conduite entre 2007 et 2013, menée par l'INSERM en France, et reposant sur la base des données de remboursement de l'assurance maladie, pour les patients âgés de plus de 16 ans, retrouvait les chiffres suivants concernant la consommation d'antipsychotiques (22) :

- En 2007, la prévalence de prescription de ces traitements dans la population générale de l'étude était de 2.07%. Soixante-huit pour cent de ces prescriptions concernaient les patients âgés de 16 à 65 ans, et 29.4% concernaient les patients âgés de plus de 65 ans.
- De 2007 à 2013, l'incidence de prescription des traitements antipsychotiques a diminué de 20,8 % en population générale, et de 10,3% dans le sous-groupe âgé de plus de 65 ans.
- La prévalence d'antipsychotiques de première génération a diminué de 14,1% dans l'ensemble de la population, alors que celle des antipsychotiques de seconde génération a augmenté de 28.4%. L'incidence de prescription des

antipsychotiques de première génération a également diminué de 20.8%, alors que celle des antipsychotiques de seconde génération a augmenté de 18%.

Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Ces molécules appartiennent à la famille des antidépresseurs. Contrairement à d'autres classes d'antidépresseurs (les antidépresseurs tricycliques, les imipraminiques), ils présentent peu d'effets secondaires antihistaminiques et anticholinergiques, et sont de ce fait généralement mieux tolérés (123,124). On peut citer dans cette famille la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline (122,123).

La recommandation de l'AFSSAPS de 2006 les indique comme molécules de première intention dans le traitement des troubles anxieux et dépressifs de l'adulte (124).

Leurs principaux effets indésirables sont les troubles digestifs, à type de nausées.

L'enquête réalisée dans le cadre du Baromètre Santé en 2010 faisait état d'une consommation d'antidépresseurs chez 6.2% des individus âgés de 18 à 85 ans (125).

Particularités chez le sujet âgé

Les antipsychotiques sont recommandés chez le sujet âgé en cas de trouble psychotique sévère et non contrôlable. Le choix de la molécule se fait selon le rapport bénéfice-risque, en évaluant régulièrement le risque d'évènements cérébro-vasculaires, cardiovasculaires, neurologiques, cognitifs et métaboliques. Il est recommandé d'initier le traitement aux posologies les plus faibles possibles, avec une majoration progressive de la posologie si besoin. La durée du traitement doit

normalement être limitée. Les molécules recommandées sont la rispéridone, et l'olanzapine (122,126).

En France, le plan Alzheimer 2008-2012 (127), puis la HAS, en 2010 puis en 2017, ont préconisé la mise en place de programmes spécifiques pour diviser par trois la fréquence de prescription des antipsychotiques, et en réduire l'usage inapproprié chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer ou maladies apparentées (127).

Une cohorte de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, ou maladies apparentées, est étudiée en région PACA depuis 2008. Pour l'année 2010, sur la base des remboursements de traitements spécifiques Alzheimer ou de déclaration d'ALD pour maladie d'Alzheimer ou apparentée, une population de 34 696 patients a été étudiée. Vingt-six pour cent de ces patients avaient reçu au moins un traitement antipsychotique dans l'année, dont 61,3% en avaient une consommation chronique (définie par trois délivrances consécutives d'une même classe pharmaceutique au cours de l'année). Quarante-sept pour cent (47%) de cette population avait reçu un traitement antidépresseur, et 45,3% un traitement anxiolytique. L'antipsychotique le plus prescrit était la rispéridone, le deuxième était le thiapride. (128).

L'étude de la prescription des traitements psychotropes chez le sujet âgé est particulièrement importante lorsqu'on s'intéresse à l'épidémiologie des colonisations et infections à entérobactéries productrices de BLSE ; en effet, l'âge et le fait d'être institutionnalisé représentent des facteurs de risque reconnus d'acquisition de BLSE (6,89,90,91,92,99). Or, la prescription de psychotropes est un facteur de risque que l'on peut potentiellement réduire dans le cadre de la lutte contre l'expansion du portage de bactéries résistantes.

5. Etude

5.1 Intérêt de l'étude

Nous avons évoqué dans l'introduction la menace représentée par la dissémination de l'antibiorésistance type BLSE. L'étude des causes conduisant à la colonisation du microbiote intestinal par des germes pathogènes a mis en évidence le rôle des antibiotiques, ainsi que des molécules d'autres classes thérapeutiques. Parmi ces molécules, les psychotropes étaient représentés. Nous avons vu que cette catégorie de traitement est fréquemment prescrite, particulièrement chez les patients âgés.

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude ayant déjà exploré le lien entre colonisation ou infection urinaire à EBLSE, et consommation de psychotropes.

5.2 Objectif principal

Notre objectif principal sera de déterminer s'il existe une corrélation entre la consommation de psychotropes et la colonisation urinaire à EBLSE.

5.3 Critère de jugement principal

Notre critère de jugement principal sera la mise en évidence d'une différence significative du nombre d'échantillons urinaires positifs à EBLSE entre un groupe de patients consommant des psychotropes, et un groupe de patients n'en consommant pas.

5.4 Matériel et méthodes

5.4.1. Critères d'inclusion et exclusion

Les patients inclus dans l'étude ont été recrutés à partir d'une cohorte constituée entre mars et novembre 2014 dans le cadre d'une étude bactériologique prospective, portant sur la détection par PCR d'E. Coli sensibles à la Pénicilline dans les urines, dans un contexte d'infection urinaire. Cette cohorte a été réalisée à partir des ECBU réalisés sur les échantillons d'urines reçus par le service de bactériologie du CHU de Nantes. Les prélèvements avaient été réalisés chez les patients pris en charge dans les services d'urgences, de médecine polyvalente post-urgences, de médecine interne, de médecine gériatrique et de maladies infectieuses et tropicales.

Les critères d'inclusion dans notre étude étaient :

- Un ECBU attestant d'une bactériurie à entérobactérie moins de 48 heures après l'admission à l'hôpital.
- Un âge de plus de 18 ans.

Les critères d'exclusion étaient :

- Un ECBU négatif, ou positif à une bactérie d'une autre famille que les entérobactéries
- L'âge de moins de 18 ans
- La grossesse
- La réalisation de l'ECBU plus de 48 heures après l'admission à l'hôpital

5.4.2. Variables recueillies

Les caractéristiques cliniques recueillies chez les patients inclus dans l'étude étaient l'âge, le sexe, et les différents facteurs de risque de colonisation et d'infection

à EBLSE répertoriés dans les tableaux IV et V (*cf paragraphe 2.4., 27*), que nous rappelons ici :

Age, sexe, voyage récent en zone d'endémie, comorbidités (selon l'échelle de Charlson), niveau de dépendance, antécédents d'infections urinaires à répétition, lieu de vie (en institution vs communautaire), consommation d'antibiotiques dans les six derniers mois, hospitalisation dans les trois derniers mois, présence de matériel étranger (cathéter urinaire, cathéter veineux, sonde nasogastrique, matériel d'intubation), antécédents d'infections urinaires, le cancer, le diabète, l'insuffisance rénale, la pathologie hépatique, les plaies chroniques, la pathologie cardiovasculaire (comprenant les cas d'HTA).

Nous avons ajouté les facteurs de risque d'infection et de colonisation urinaires retrouvés dans les études concernant la population gériatrique : l'incontinence urinaire, les troubles cognitifs, la pathologie prostatique.

Nous avons choisi l'échelle de Charlson pour le recueil des comorbidités, car c'est l'échelle la plus fréquemment utilisée dans les études (12,13).

Nous avons également relevé les cas d'HTA, cette pathologie fréquente chez le sujet âgé ne figurant pas dans l'indice de Charlson.

Concernant l'évaluation de la dépendance, nous nous sommes basés sur l'évaluation de la marche : les patients considérés comme dépendants ne pouvaient pas marcher seuls, ni avec aide humaine ou technique.

Nous avons renseigné pour chaque patient la présence ou non d'une EBLSE dans les urines, ainsi que la prise de psychotropes appartenant à la famille des benzodiazépines, des antidépresseurs, des neuroleptiques ou des hypnotiques.

5.4.3. Constitution des groupes cas et témoins

La cohorte d'ECBU constituée en 2014 a été analysée ; les ECBU stériles ont été exclus, ainsi que les ECBU positifs à une bactérie d'une autre famille que les Entérobactéries.

Les ECBU restant ont ensuite été classés en deux catégories : ECBU des patients-cas, c'est-à-dire des patients présentant une bactériurie à EBLSE, et ECBU des patients-témoins, c'est-à-dire des patients présentant une bactériurie à Entérobactérie non productrice de BLSE.

Le caractère BLSE était spécifié par le laboratoire sur le prélèvement urinaire.

Il était nécessaire de favoriser autant que possible la comparabilité des groupes cas-témoins lors de leur constitution.

Ainsi, pour chaque ECBU à EBLSE, les sexe et âge du patient correspondant ont été renseignés.

Pour chaque cas, quatre témoins appariés en âge et en sexe ont été recrutés.

Si les témoins présentaient des critères d'exclusion lors du recueil des données, d'autres cas similaires en âge et en sexe étaient sélectionnés dans la cohorte d'ECBU servant de base.

Si un cas présentait des critères d'exclusion lors du recueil de données, l'ensemble du groupe « 1 cas-4 témoins » correspondant était exclu de l'étude.

5.5. Test statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS version 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

L'analyse descriptive des variables binaires a été réalisée en utilisant le test exact de Fisher ou le test de Chi-2. Concernant les variables continues, la normalité de répartition a d'abord été testée avec le test de Shapiro-Wilk. Dans un deuxième temps, les variables dont la répartition suit une loi normale ont été analysées et comparées en utilisant le Test de Student, et celles n'étant pas de répartition significativement normale ont été analysées et comparées à l'aide du test non paramétrique de Mann-Whitney.

Les analyses de régression logistique binaire uni- et multivariées ont été réalisées dans l'objectif de mettre en évidence les facteurs associés à la présence d'EBLSE dans les urines.

Les variables étant reconnues comme associées à la présence d'EBLSE dans les urines (colonisation et/ou infection), les variables statistiquement significatives ou ayant un $p < 0.2$ en analyse univariée, étaient sélectionnées pour l'analyse multivariée.

Une régression logistique univariée a ensuite été conduite. Les résultats étaient exprimés sous forme d'ODDS ratio, avec un intervalle de confiance à 95%, et étaient considérés comme présentant une association statistiquement significative avec la présence d'une EBLSE dans les urines si $p < 0.05$.

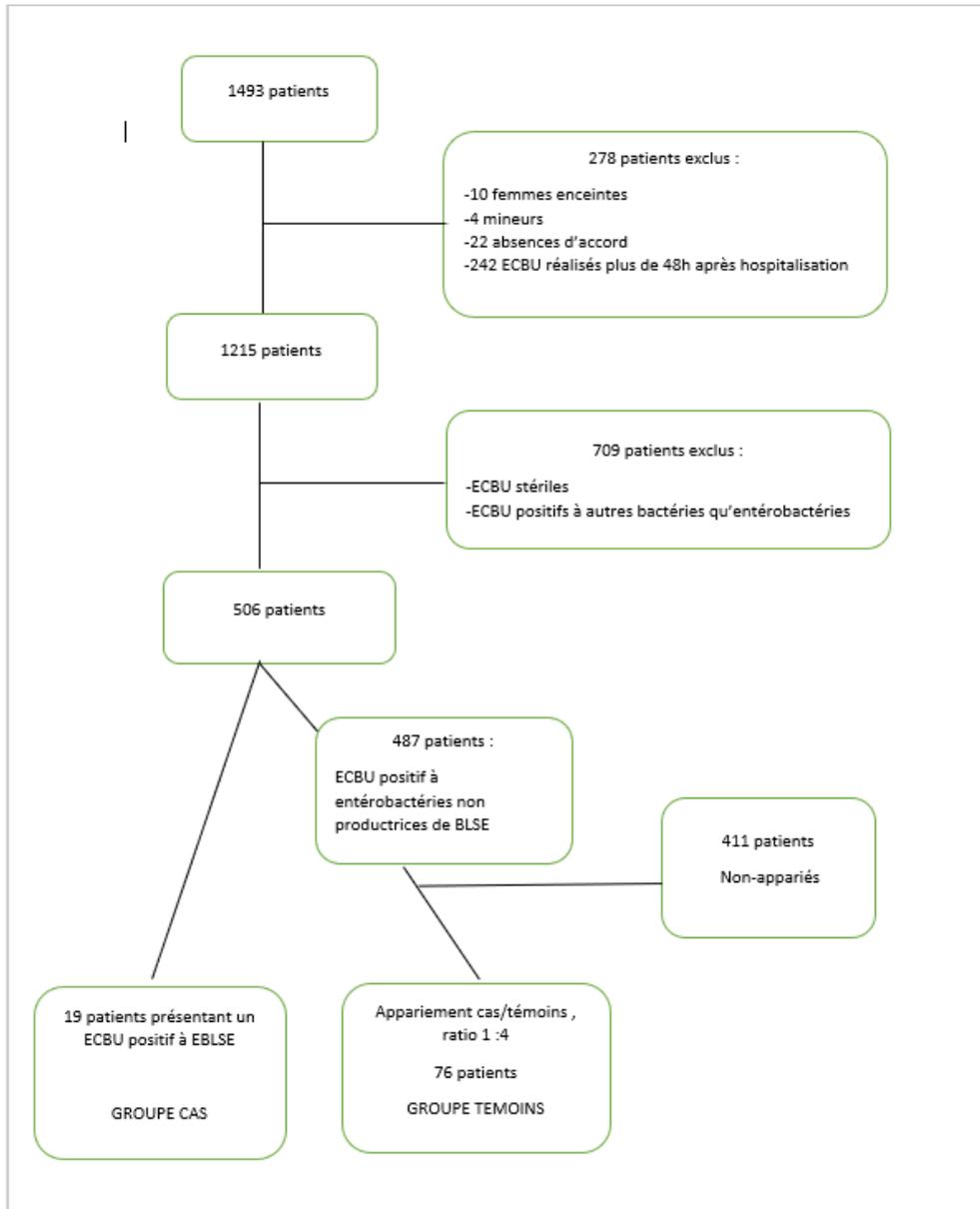
5.6 Résultats

5.6.1. Données générales de recueil

La cohorte d'ECBU réalisée entre avril et septembre 2014 au CHU de Nantes contenait 1493 ECBU. Parmi ces 1493 ECBU, 278 ont été exclus de l'étude, car ils correspondaient à des patients présentant les critères d'exclusion : femmes enceintes (10 cas), patients mineurs (4 cas), incapacité d'exprimer l'accord ou refus (22 cas), prélèvements réalisés après 48 heures d'hospitalisation (242 cas).

Lors des analyses microbiologiques des 1215 ECBU retenus, seuls 506 étaient positifs à entérobactéries. Les 709 ECBU positifs à une bactérie d'une autre famille, ou stériles, ont été exclus.

Parmi les 506 ECBU positifs à entérobactéries, 19 étaient positifs à EBLSE, et ont constitué le groupe cas. Suite à l'appariement, 76 ECBU positifs à entérobactéries non productrices de BLSE ont été recensés afin de constituer le groupe témoin.



6. Flow chart

5.6.2. Description de la population étudiée

La moyenne d'âge de l'échantillon étudié était de 71 ans, +/- un écart-type de 23,1 ans. Parmi les sujets étudiés, 50% avaient plus de 75 ans, 25% avaient plus de 88 ans. 25% des patients seulement avaient moins de 63 ans.

Le groupe-cas comptait 12 femmes pour 19 patients, le groupe-témoins, 48 femmes sur 76 patients ; le pourcentage de femmes était de 63.2% dans chacun des deux groupes.

Concernant les paramètres gériatriques, 50% des patients présentaient un indice de Charlson supérieur à 6 (risque de décès dans l'année supérieur à 85%) (129). La moyenne du score était de 5,42, 17% des patients avaient un indice de Charlson inférieur à 2, et 25% des patients avaient un indice de Charlson inférieur ou égal à 3 (soit un risque de décès dans l'année compris entre 12% et 26%) (129).

Il n'existait pas de différence significative de l'indice de Charlson entre les deux groupes.

Les troubles cognitifs concernaient 29.5% de la population étudiée, et 21.6% des patients présentaient une incapacité fonctionnelle pour la marche. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes pour ces deux paramètres.

La prévalence de prélèvements urinaires positifs à EBLSE était de 3.7% dans la population étudiée.

Variable d'intérêt

38,9% des patients consommaient des psychotropes, respectivement 52,6% des patients du groupe cas, et 35,5% des patients du groupe témoins. Aucune différence significative n'était rapportée entre les deux groupes. Aucun patient du groupe cas ne consommait d'antipsychotiques.

Variables à différence de répartition statistiquement significative entre les deux groupes

Parmi les variables répertoriées dans la littérature comme associées à un risque accru de colonisation et/ou infection à EBLSE, on notait une prévalence significativement plus élevée dans le groupe cas que dans le groupe témoins pour la

consommation d'antibiotiques (cas : 42.1%, Témoins 7.9%, $p < 0,001$), l'antécédent de colonisation à EBLSE (Cas : 21,1%, témoins : 1,3%, $p = 0.005$) et l'antécédent d'hospitalisation dans les trois derniers mois (Cas : 52.6%, témoins 22.4%, $p = 0.010$).

Caractéristiques cliniques	Total N=95	EBLSE N=19	Non-EBLSE N=76	p-value
- Age en années, moyenne +/- SD, n(%)	71.2+/- 23.1	71.2+/-23.1	71.2+/-23.7	1.000
- Sexe féminin, n(%)	60 (63.2)	12 (63.2)	48 (63.2)	1.000
- Résidence en structure sociale, n(%)	17 (17.9)	4 (21.1)	13 (17.1)	0.740
Critères gériatriques				
- Troubles cognitifs, n(%)	28 (29.5)	6 (31.6)	22 (28.9)	0.786
- Marche ¹ , n(%)	84 (88.4)	16 (84.2)	68 (89.5)	0.688
- Score de Charlson ≥ 2 , n(%)	79 (83)	17 (89.5)	62 (81.6)	0.010
Comorbidités et facteurs prédisposants				
- Hospitalisation antérieure ² , n(%)	27 (28.4)	10 (52.6)	17 (22.4)	0.010
- Colonisation antérieure à EBLSE, n(%)	5 (5.3)	4 (21.1)	1 (1.3)	0.005
- Antibiothérapie antérieure ³ , n(%)	14 (14.7)	8 (42.1)	6 (7.9)	<0.001
- Cathéter urinaire, n(%)	17 (17.9)	6 (31.6)	11 (14.5)	0.099
- Infections urinaires répétées	10 (10.5)	2 (10.5)	8 (10.5)	1.000
- Cancer actif, n(%)	15 (15.8)	3 (15.8)	12 (15.8)	1.000
- Maladie cardiovasculaire, n(%)	43 (45.3)	9 (47.4)	34 (44.8)	0.596
- Insuffisance rénale chronique, n(%)	29 (30.5)	6 (31.6)	23 (30.3)	1.000
- Plaies chroniques, n(%)	9 (9.5)	4 (21.1)	5 (6.6)	0.075
- Pathologie prostatique, n(%)	10 (10.5)	2 (10.5)	8 (10.5)	1.000
- Voyage récent en zone d'endémie, n(%)	1 (1.1)	0	1 (1.3)	1.000
Psychotropes	37 (38.9)	10 (52.6)	27 (35.5)	0.196
- Neuroleptiques, n(%)	3 (3.2)	0	3 (3.9)	1.000
- Antidépresseurs, n(%)	16 (16.8)	4 (21.1)	12 (15.8)	0.732
- Benzodiazépines, n(%)	20 (21.1)	5 (26.3)	15 (19.7)	0.538
- Hypnotiques, n(%)	9 (9.5)	3 (15.8)	6 (7.9)	0.377

¹ Capacité de marcher ; ² Au cours des trois derniers mois ; ³ Au cours des six derniers mois

.comparaison des groupes EBLSE et non-EBLSE réalisée par le test de Chi-2

EBLSE : entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi ; UI à répétition : infections urinaires à répétition

VI. Caractéristiques de la population étudiée

Analyse univariée

L'analyse de régression logistique univariée retrouvait les variables suivantes significativement associées à la présence d'EBLSE dans les urines :

- hospitalisation dans les trois derniers mois (OR 4.10, IC [1,42 ;11,78] p=0,009)
- colonisation antérieure des urines à EBLSE (OR 20,00 IC [2,09 ;191,73] p=0,009),
- antibiothérapie dans les six derniers mois (OR 8.48 IC [2,47 ;29,17] p =0,001) ,
- présence d'un cathéter urinaire (OR 2,73 IC [0,86 ;8,70] p= 0,009). (Voir tableau VII).

Il n'existait pas d'association statistiquement significative entre la consommation de psychotropes et la présence d'EBLSE dans les urines en analyse univariée.

Analyse multivariée

L'analyse de régression logistique multivariée retrouvait les variables suivantes significativement associées à la présence d'EBLSE dans les urines :

- colonisation urinaire antérieure à EBLSE (OR 44,87 IC [1,26;1594,19] p= 0,037),
- antibiothérapie dans les six derniers mois (OR 7,12 IC [1,15;44,18] p= 0,035).

L'hospitalisation dans les trois derniers mois et la présence d'un cathéter urinaire n'étaient plus associées à la présence d'EBLSE dans les urines en analyse multivariée.

Il n'existait pas d'association statistiquement significative entre la consommation de psychotropes et la présence d'EBLSE dans les urines en analyse multivariée. (cf tableau VII).

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Caractéristiques cliniques				
- Age en années, moyenne +/- SD, n(%)	1.00 (0.98-1.82)	1.000	0.98 (0.93-1.93)	0.360
- Sexe féminin, n(%)	1.00 (0.35-2.83)	1.000	1.34 (0.31-5.83)	0.692
- Résidence en structure sociale, n(%)	1.29 (0.37-4.53)	0.689	0.34 (0.30-3.72)	0.374
Critères gériatriques				
- Troubles cognitifs, n(%)	1.13 (0.38-3.36)	0.822	0.98 (0.93-1.03)	0.360
- Marche ¹ , n(%)	0.63 (0.15-2.63)	0.524	0.20 (0.20-2.10)	0.181
- Score de Charlson ≥ 2 , n(%)	1.03 (0.89-1.20)	0.701	1.01 (0.63-1.60)	0.974
Comorbidités et facteurs prédisposants				
- Hospitalisation antérieure ² , n(%)	4.10 (1.42-11.78)	0.009	4.57 (0.82-25.55)	0.84
- Colonisation antérieure à EBLSE, n(%)	20.00 (2.09-191,73)	0.009	4.57 (1.26-1594.19)	0.037
- Antibiothérapie antérieure ³ , n(%)	8.48 (2.47-29.17)	0.001	7.12 (1.15-44.18)	0.035
- Cathéter urinaire, n(%)	2.73 (0.86-8.70)	0.009	1.47 (0.26-8.47)	0.665
- Infections urinaires répétées	1.00 (0.19-5.14)	1.000	0.19 (0.13-2.60)	0.211
- Cancer actif, n(%)	1.00 (0.25-4.00)	1.000	0.26 (0.26-2.70)	0.262
- Maladie cardiovasculaire, n(%)	0.71 (0.26-2.00)	0.522	0.70 (0.11-4.61)	0.713
- Insuffisance rénale chronique, n(%)	1.06 (0.36-3.14)	0.911		
- Plaies chroniques, n(%)	3.79 (0.90-15.8)	0.068	1.47 (0.26-8.47)	0.665
- Pathologie prostatique, n(%)	1.00 (0.19-5.14)	1.000		
- Voyage récent en zone d'endémie, n(%)				
Psychotropes	2.02 (0.73-5.57)	0.176	1.31 (0.30-5.82)	0.726

EBLSE : entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi ; UI à répétition : infections urinaires à répétition

¹ Capacité de marcher ; ² Au cours des trois derniers mois ; ³ Au cours des six derniers mois

-comparaison des groupes EBLSE et non-EBLSE réalisée par le test de Chi-2

VII. Analyses univariée et multivariée des facteurs de risque de colonisation ou infection urinaires à EBLSE

5.7. Discussion

Notre étude ne permet pas de mettre en évidence de différence significative quant à la consommation de psychotropes entre les deux groupes, bien que le pourcentage de patients traités par psychotropes soit plus important dans le groupe cas que dans le groupe témoin (52,6% vs 35.5%).

5.7.1. Caractéristiques de la population étudiée

Age

L'âge moyen de la population étudiée était de 71 ans, avec un écart-type important (23 ans) ; un patient sur deux avait plus de 75 ans, et un sur quatre, plus de 85 ans. Surtout, seuls 25% des patients inclus avaient moins de 63 ans. Notre échantillon de population constitue ainsi une population âgée, présentant donc un risque plus important d'infection ou de colonisation à entérobactéries. (7,10,12,13,16)

La consommation d'antipsychotiques atypiques a augmenté parmi les patients de plus de 75 ans entre 2006 et 2013 (23) ; l'âge élevé des sujets inclus dans cette étude constitue donc un point d'intérêt pour l'exploration de notre hypothèse.

Sexe

Les femmes sont majoritaires au sein de la population étudiée. Cette caractéristique est conforme aux données de la science ; en effet, l'espérance de vie des femmes est plus importante que celle des hommes (84,8 ans vs 78,4 ans en 2018) (130).

De plus, le sexe féminin est un facteur de risque d'infection urinaire, la colonisation des voies urinaires par contamination fécale étant favorisée par les caractéristiques anatomiques féminines (34).

Lieu de vie

Dans notre étude, 17% des patients vivaient en structure sociale de soins type EHPAD ou SLD. En population générale, en 2015, 10% des personnes âgées de plus de 70 ans, et un tiers des patients de plus de 90 ans vivaient en institution (131). Ainsi, étant donné la moyenne d'âge et la distribution des âges de la population étudiée, le taux de patients institutionnalisés est cohérent avec les données épidémiologiques.

Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes de patients concernant le lieu de vie.

5.7.2. Paramètres gériatriques

Taux de comorbidités

L'indice de Charlson était en moyenne de 5.2 dans la population étudiée, et supérieur à 6 pour plus de 50% des patients. Cela correspond à un niveau élevé de comorbidités, corrélé à un risque de décès dans l'année de plus de 85% (129) (*cf annexe n°1 : score de Charlson et valeur pronostique*).

Seuls 17% des patients présentent un indice de Charlson inférieur ou égal à 2. Cette valeur constitue un seuil d'interprétation : en effet, pour un indice de Charlson égal à 2, le risque de décès dans l'année est de 26%. A partir d'un indice supérieur à 2, le risque de décès dans l'année est de 52% (129).

Les patients des deux groupes présentaient un taux important de comorbidités, favorisant là encore la colonisation et l'infection urinaires à EBLSE (6, 70, 72, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100).

L'absence de différence entre les groupes cas et témoin s'explique, d'une part, par l'appariement par âge, d'autre part, par la taille réduite de notre population d'étude.

Une étude menée sur un plus grand nombre de patients permettrait peut-être d'observer une différence du taux de comorbidités entre les deux groupes de patients.

Nous avons choisi d'évaluer les co-morbidités en utilisant le score de Charlson, indice de co-morbidité le plus utilisé dans les études cliniques (129,132). L'utilisation de cet indice dans le contexte d'une infection a été validée (133).

Toutefois, étant donné l'âge moyen de la population incluse dans notre étude, il pourrait être intéressant d'évaluer les comorbidités grâce au score CIRS-G dans une étude prospective ultérieure ; en effet, cet indice a été validé pour l'évaluation des comorbidités des patients de plus de 65 ans. Il permet une évaluation de la sévérité des pathologies incluses dans le score, et serait peut-être plus discriminant dans ce contexte. (134,135).

Cancer, maladie cardiovasculaire, insuffisance rénale chronique

Aucune différence significative n'était constatée entre les deux groupes concernant ces comorbidités ; ces dernières appartiennent aux pathologies recensées dans l'indice de comorbidité de Charlson (129).

Nous avons par ailleurs recensé l'HTA chez nos patients, que nous avons rassemblée avec l'insuffisance cardiaque afin de créer la variable « maladie cardiovasculaire ».

La distribution des pathologies considérées comme facteurs de risque de BLSE ne différait pas entre les deux groupes ; ainsi, on peut considérer que les patients-cas et témoins présentaient réellement un indice de comorbidité de Charlson comparable vis-à-vis de la pathologie index.

Capacité de marche

Nous avons utilisé ce critère dans notre étude afin d'estimer la dépendance dans la population étudiée.

Seuls 11 patients présentaient une dépendance pour la marche.

La dépendance est définie comme l'impossibilité totale, pour un individu, d'effectuer les actes de la vie quotidienne et de s'adapter à son environnement. Elle résulte d'une ou plusieurs incapacités (129).

Une incapacité est définie comme une limitation fonctionnelle, résultant d'une déficience.

La survenue d'une incapacité signe la fin de la période de vie sans incapacité, également appelée « vie en bonne santé » d'un individu. Selon l'INSEE, en 2018, l'espérance de vie sans incapacité était de 64,1 ans pour les femmes, et de 62,7 ans pour les hommes. (130)

Vingt-cinq pour cent des patients inclus ayant plus de 85 ans, et 50% plus de 75 ans, il est possible que le taux d'incapacité, et éventuellement de dépendance, ait été sous-estimé, notamment par manque de données.

Par ailleurs, les patients inclus dans notre étude peuvent présenter d'autres incapacités que la marche, aboutissant à une dépendance ; en effet, une étude épidémiologique menée sur trois cohortes de patients de 65 ans suivis sur plus de 32 ans a montré qu'au cours du temps, les premières causes de dépendance sont l'incapacité à s'habiller et à faire sa toilette seul (136).

Il pourrait être intéressant d'utiliser une échelle d'évaluation de la dépendance au cours d'une étude ultérieure, telle que l'échelle ADL. (cf Annexe n°3).

Troubles cognitifs

La prévalence des troubles cognitifs était de 29,5% des patients dans notre étude, sans différence significative entre les deux groupes de patients.

En 2014, en France, la prévalence des maladies d'Alzheimer et autres pathologies cognitives apparentées était de 2 pour mille chez les patients âgés de 40 à 60 ans, et de 60 pour mille chez les patients âgés de plus de 65 ans (137).

Le pourcentage de patients souffrant de troubles cognitifs semble faible dans notre étude. S'agissant d'une étude rétrospective, il est possible que cette caractéristique ait été sous-évaluée, du fait de non-renseignements dans les dossiers médicaux consultés.

De plus, en Europe, les maladies d'Alzheimer et les maladies apparentées sont sous-diagnostiquées ; seuls 50% à 60% des patients seraient diagnostiqués (138). Si les troubles cognitifs sévères sont le plus souvent signalés, les troubles cognitifs légers voire modérés peuvent n'avoir pas été diagnostiqués pour les sujets de notre étude.

Afin d'éviter ce biais, il semblerait pertinent, lors d'une étude prospective ultérieure, de réaliser une évaluation cognitive des patients inclus.

5.7.3. Prévalence des colonisations et infections à EBLSE

La prévalence d'EBLSE dans notre population était de 3,7 %, donc cohérente avec la prévalence d'EBLSE renseignée à l'époque de la constitution de la cohorte en Pays de la Loire (cf paragraphe 2.3, figure 4).

5.7.4. Consommation de psychotropes

La prévalence de consommation de psychotropes dans la population étudiée est de 38%. On constate que le pourcentage de patients consommant des psychotropes est plus important dans le groupe cas que dans le groupe témoin, sans pour autant constater de différence significative entre les deux groupes quant à la prévalence d'EBLSE (52.6% dans le groupe EBLSE vs 35.5% dans le groupe Entérobactéries non BLSE).

On constate par ailleurs qu'aucun patient du groupe BLSE ne consomme d'antipsychotiques ; seuls trois patients de notre étude consomment des molécules de cette famille pharmacologique, et ils appartiennent au groupe témoin.

Or, selon les données de la littérature, les antipsychotiques, et notamment les antipsychotiques de seconde génération, induisent une dysbiose du microbiote favorable à l'émergence de résistance bactérienne (17,18,20).

Il serait intéressant de recenser un nombre plus important de patients au cours d'une étude ultérieure, afin d'augmenter les chances de recruter des patients sous psychotropes, notamment antipsychotiques et antidépresseurs.

Enfin, notre étude étant rétrospective, il est possible que le nombre de patients consommant des psychotropes ait été sous-estimé, du fait de données manquantes.

5.7.5. Comorbidités et conditions prédisposantes

Antécédents de colonisation à EBLSE et consommation d'antibiotiques dans les six derniers mois

Parmi les facteurs de risque de colonisation et d'infection par EBLSE retrouvés dans la littérature, seule la consommation antérieure d'antibiotiques ainsi qu'un antécédent de colonisation à EBLSE diffèrent significativement entre les groupes cas et témoins en analyse multivariée.

La plupart des différentes études recensant les facteurs de risque de colonisation et d'infection à EBLSE ont mis ces deux paramètres en évidence ; ils sont en effet à l'origine de toute la problématique de l'antibiorésistance et de la propagation des germes multirésistants. La prise d'antibiotiques, notamment les fluoroquinolones, favorise, par pression de sélection, une dysbiose du microbiote (12, 114). Les phénomènes de co-résistance et de résistance croisée permettent ensuite une sélection croisée et une co-sélection de bactéries antibiorésistantes (27, 28).

Après une infection par EBLSE, la durée du portage digestif rapportée dans la littérature varie entre un et trois ans, selon les études (61,62).

Ces deux paramètres présentent ainsi une forte corrélation avec la colonisation ou l'infection à EBLSE au moment de l'étude.

Aucune différence significative n'était retrouvée entre les deux groupes concernant les autres facteurs de risque recensés.

Hospitalisation dans les trois derniers mois

Une différence importante existait entre les deux groupes quant à ce facteur de risque : en effet, 52.6% des patients du groupe cas répondaient à ce critère, alors que 22,4% des patients du groupe témoin étaient concernés.

Cette différence était significative en analyse univariée, non retrouvée lors de l'analyse multivariée.

L'hospitalisation dans les trois derniers mois est un facteur de risque reconnu de colonisation et d'infection à BLSE dans les études (6,88,92).

Nous attribuons l'absence de différence en analyse multivariée à un manque de puissance de notre étude.

Présence d'un cathéter urinaire

Parmi les patients recensés dans notre étude, 19.9% portaient un cathéter urinaire. Leur répartition ne différait pas significativement entre les deux groupes, bien qu'une différence importante soit constatée : 31.6% des patients cas, et 14.1% des patients témoins étaient concernés par ce paramètre.

Selon les études, le port d'un cathéter urinaire constitue un facteur de risque de colonisation ou d'infection à EBLSE (6, 88, 98, 100).

Là encore, nous imputons ce résultat à un manque de puissance de notre étude.

Infections urinaires à répétition

Ce paramètre a été mis en évidence dans la littérature en tant que facteur de risque de colonisation et d'infection urinaire à EBLSE, et en tant que facteur de risque d'infection urinaire en population gériatrique (91, 100).

La proportion de patients répondant à ce critère était identique dans les deux groupes de patients.

Plaies chroniques, escarres

Cette variable est reconnue dans la littérature comme un facteur de risque d'acquisition d'EBLSE (88). La proportion de patients répondant à ce critère différait entre les deux groupes (21.1% des patients-cas, vs 6.1% des patients-témoins), bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative.

Les pathologies les plus pourvoyeuses de plaies chroniques sont répertoriées dans l'indice de Charlson : le diabète compliqué, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, l'insuffisance cardiaque congestive, l'hémiplégie (129).

Nous n'avons pas détaillé la prévalence du diabète, ni de l'hémiplégie entre les deux groupes.

La survenue d'escarres est également sous-tendue par la dénutrition, critère non renseigné dans notre étude et dont la prise en compte pourrait être intéressante lors d'une étude prospective ultérieure (139,140).

L'interprétation de ce paramètre paraît difficile dans notre étude, en l'absence de renseignements précis sur les facteurs de risque de plaies chroniques dans les deux groupes de patients.

Voyage en zone d'endémie

La population de notre étude était une population âgée, présentant un indice de comorbidité élevé selon Charlson. Seul un patient inclus a voyagé en zone d'endémie au cours de l'année 2014. Ainsi, ce paramètre n'était pas associé à la colonisation ou à l'infection par EBLSE dans la population étudiée.

5.7.8. Limites de notre étude

Tout d'abord, notre étude était une étude rétrospective, ce qui entraîne une perte d'information susceptible de fausser le recueil de données. Le critère EBLSE était systématiquement recueilli si présent, car il était indiqué par écrit sur les résultats d'ECBU. En revanche, la consommation de psychotropes a pu être sous-estimée.

Par ailleurs, notre étude manquait de puissance du fait de la faible taille de notre échantillon de patients.

Il s'agissait d'une étude unicentrique. Or, la prévalence d'EBLSE en France varie selon les régions(*cf paragraphe 2.3, figure 4*). Ainsi, il est possible que les résultats de notre étude ne soient pas extrapolables à l'ensemble de la population.

La moyenne d'âge de la population d'étude était de 71 ans, un quart des sujets avaient plus de 85 ans. Or, nous n'avons pas recensé l'ensemble des critères de l'évaluation gériatrique, particulièrement les statut nutritionnel et cognitif, et l'évaluation de la dépendance basée sur l'échelle ADL (*cf annexe n°2*).

Enfin, notre étude explore un lien indirect entre la consommation de psychotropes et la colonisation urinaire à EBLSE. Il serait intéressant d'explorer directement ce lien, en analysant au cours du temps les échantillons de selles d'une cohorte de patients constituée de cas traités par psychotropes, et de témoins n'en consommant pas. L'analyse statistique pourra être réalisée classe par classe pour les psychotropes ; l'ancienneté du traitement et sa posologie devraient être renseignés, afin d'analyser l'influence de ces deux paramètres sur la survenue de la dysbiose et de la colonisation à BMR.

6. Conclusion

La communauté médicale et scientifique est aujourd'hui lancée dans une course contre la montre dont l'objectif est de développer de nouveaux antibiotiques, avant l'émergence et la diffusion de bactéries résistantes à tout traitement existant.

En l'absence de nouvelles molécules, le principal axe de lutte contre la diffusion de l'antibiorésistance consiste à limiter la transmission inter-individuelle de BMR, et éviter la colonisation du tube digestif de l'individu par ces microorganismes ; il s'agit d'un objectif complexe concernant les EBLSE.

Notre étude ne montre pas d'association entre la colonisation urinaire à EBLSE et la consommation de psychotropes, bien que l'activité antibiotique et l'induction de dysbiose médiées par certains d'entre eux aient été prouvées.

La mise en évidence d'une telle association permettrait de préciser les modalités d'usage des psychotropes les plus écologiques vis-à-vis du microbiote, et d'affiner les recommandations en matière de dépistage des EBLSE. Cela nous semble particulièrement intéressant en population gériatrique ; les processus physiopathologiques du vieillissement favorisent la colonisation du microbiote à germes pathogènes, et la consommation de psychotropes de type antipsychotiques atypiques a augmenté dans cette classe d'âge au cours des dernières années.

Des études prospectives, basées sur l'analyse prospective d'échantillons de selles au fil du temps au sein d'une cohorte de patients, seraient nécessaires afin de rechercher directement le lien entre consommation de psychotropes et émergence de BMR au sien du microbiote.

Bibliographie

1. C. Michelet. Les maladies infectieuses et tropicales passé, présent et Avenir. Service Maladies infectieuses et réanimation médicale - [Internet]. [consulté 23/04/ 2019]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/66670785-Les-maladies-infectieuses-et-tropicales-passe-present-et-avenir-c-michelet-service-maladies-infectieuses-et-reanimation-medicale.html>
2. La mortalité en France: le recul se poursuit [Internet]. [consulté 23/04/2019]. Disponible sur: <https://www.jstor.org/stable/1534403>
3. Freney J, Hansen W. Histoire du traitement de la syphilis avant la pénicilline. *Antibiotiques* 3(4) : 233-240
4. La tuberculose. [Internet]. [cité 24/03/2019]. Disponible sur: <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/MODULE7/item106/indexI1.htm>
5. Trémollières F. Quand le miracle antibiotique vire au cauchemar. *Médecine/science* 2016 26;925-9.
6. Vodovar D, Marcadé G, Raskine L, Malissin I, Mégarbane B. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi : épidémiologie, facteurs de risque et mesures de prévention. *Rev Médecine Interne*. 2013;34(11):687-93.
7. Ruppé F. Épidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX-M [Internet]. *Antibiotiques*. 2010;12-3.
8. Vera S, Auckenthaler R. Que signifie « bêta-lactamases à spectre élargi » en pratique ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. 2009;5;199-4.
9. Robert J, Pantel A, Mérens A, Lavigne J-P, Nicolas-Chanoine M-H. Incidence rates of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae clinical isolates in France: a prospective nationwide study in 2011–12. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(10):2706-12.
10. Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, El-Mniai A, Boussadia Y, Consigny PH, et al. Acquisition of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae by healthy travellers to India, France, February 2012 to March 2013. *Eurosurveillance*. 2014;19(14):20768.
11. Symposium «One Health / Une seule santé», programme et concept, au prisme des sciences humaines et sociales - Sciencesconf.org [Internet]. [consulté 24/03/2019]. Disponible sur: <https://1healthshumaine.sciencesconf.org/>
12. Ruppé E, de Lastours V. Entérobactéries résistantes aux antibiotiques et microbiote intestinal : la face cachée de l'iceberg. *Réanimation*. 2012;21(3):252-9.
13. Ruppé É, Andremont A. Le microbiote intestinal est l'avenir de la multirésistance bactérienne. *J Anti-Infect*. 2013;15(4):166-77.
14. Bastard QL, Javaudin F, Montassier E. Effet majeur sur le microbiote intestinal des médicaments non antibiotiques. *médecine/sciences*. 2018;34(8-9):654-6.
15. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson EE, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018;555(7698):623-8.

16. Le Bastard Q, Al-Ghalith GA, Grégoire M, Chapelet G, Javaudin F, Daily E, Batard E, Knights D, Montassier E. Systematic review: Human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications . *Aliment pharmacol ther.* 2018;47:332-345.
17. Bahr SM, Weidemann BJ, Castro AN, Walsh JW, deLeon O, Burnett CML, et al. Risperidone-induced weight gain is mediated through shifts in the gut microbiome and suppression of energy expenditure. *EBioMedicine.* 2015;2(11):1725-34.
18. Bahr SM, Tyler BC, Woodrige N, Kirky JR, Butcher BD. Use of the second-generation antipsychotic, risperidone, and secondary weight gain are associated with an altered gut microbiota in children. *transl. Psychiatry.* 2015; 6,5:652
19. Munoz-Bellido JL, Munoz-Criado S, Garcia-Rodriguez JA. Antimicrobial activity of psychotropic drugs: selective serotonin reuptake inhibitors. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2000;14: 177-180
20. Nehme A, Saulnier P, Ramadan A, Cassisa, Guillet C, Eveillard M. Antibacterial activity of antipsychotic agents, their association with lipid nanocapsules and its impact on the properties of the nanocarriers and ... *Plos One.* 2018
21. Hilleret H, Le Saint L, Falconnet C, Perrenaud JJ, Michel JP, Vogt Ferrier. Réflexions sur l'usage des psychotropes chez la personne très âgée . *Rev Med Suisse.* 2008;4:2045-2411
22. Cousin F.-R., Synthèse : Modalités de prescription et de consommation des antidépresseurs en France et ailleurs, *L'Encéphale du praticien*, 2000 (5), p.73-74
23. Montastuc F, Larivière A, Noize P, Pambrun E, Diaz-Bazin M, Tournier Bernard B, Pariente A, Antipsychotics use: 2006-2013 trends in prevalence and incidence and characterization of users. *European Journal of clinical pharmacology.* 2018. [consulté 23/04/2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29307053>
24. Haute Autorité de Santé - Prescription des Psychotropes chez le Sujet Agé (Psycho SA) - Programme Pilote 2006-2013 [Internet]. [consulté 23/04/ 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_677086/fr/prescription-des-psychotropes-chez-le-sujet-age-psycho-sa-programme-pilote-2006-2013
25. Lynch M, Marinov GK. Membranes, energetics, and evolution across the prokaryote-eukaryote divide [Internet]. *eLife.* 2017 [consulté 23/04/2019]. Disponible sur: <https://elifesciences.org/articles/20437>
26. Panowala Lakna. Difference Between Prokaryotic and Eukaryotic Cells [Internet]. *ResearchGate.* [consulté 23/04/2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/314051827_Difference_Between_Prokaryotic_and_Eukaryotic_Cells
27. Courvalin P. La résistance des bactéries aux antibiotiques : combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques. *Bull Académie Vét Fr.* 2008 (161)1
28. _Lozniewski A, Rabaud C, Résistance bactérienne aux antibiotiques_CCLin SE. Fiches conseil pour la prévention du risque infectieux: infections liées aux soins. 2010 [Internet]. [consulté 23/04/ 2019]. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/document/376365711/2010-ResistanceAntibiotiques-CCLinSE-pdf>
29. Résistance aux antibiotiques. Inserm - La science pour la santé. [Internet] [consulté 23/04/2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>

30. Génétique bactérienne. Cours de bactériologie générale [Internet]. [consulté 23/04/2019]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/gene3.html>
31. Antibiotiques: résistance bactérienne. Cours de bactériologie générale [Internet]. [consulté 23/04/2019]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/antibio3.html>
32. Rahman S ur, Ali T, Ali I, Khan NA, Han B, Gao J. The Growing Genetic and Functional Diversity of Extended Spectrum Beta-Lactamases. *BioMed Res Int.* 2018 [consulté 23/04/2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5892270/>
33. Roy PH. Dissémination de la résistance aux antibiotiques : le génie génétique à l'oeuvre chez les bactéries. *MS Médecine Sci Rev Pap* 1997. Vol 13 N° 8-9 P927-33 .
34. ECN - PILLY [Internet]. [consulté 23/04/2019]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/fr/ecnpilly-edition-2018-disponible-en-librairie.html>
35. Les entérobactéries, cours de bactériologie générale [Internet]. [consulté 23/04/2019]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/entero.html>
36. Freney J. Entérobactéries [Internet]. EM-Consulte.2007 [consulté 23/04/2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/60989/entérobactéries>
37. Bêta-lactamines , pénicillines, céphalosporines. Site de pharmacologie médicale [Internet]. [consulté 23/04/2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-lactamines-penicillines-cephalosporines>
38. Belval Challan T., Les Bêta-lactamines [Internet]. [cité 29 janv 2018]. Disponible sur: www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/lyon/betalactamines-challan-belval-duciv-2016.pdf
39. Gutmann L, Williamson R. Paroi bactérienne et bêta-lactamines. *médecine/sciences.* 1987;3(2):75.
40. Cours de bactériologie générale [Internet]. [consulté 23/04/ 2019]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/anatomie.html>
41. Beta-lactamases -généralités [Internet]. [consulté 23/04/2019]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/mecanisme/bla/generalites.html>
42. Livermore D, Canton R, Gniadkowski M et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemiotherap.*2007;59 165-174
43. Cantón R, González-Alba JM, Galán JC. CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion. *Front Microbiol .* 2012 [cité 21 janv 2019];3.
44. Cullen. The changing pattern of antimicrobial resistance within 42:033 *Escherichia coli* isolates from nosocomial, community and urology patient-specific urinary tract infections, Dublin, 1999–2009 - *BJU International - Wiley Online Library* -2012.[Internet]. [cité 23/04/2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1464-410X.2011.10528.x>
45. Zahar J-R, Bille E, Schnell D, Lanternier F, Mechai F, Masse V, et al. Diffusion communautaire des entérobactéries sécrétrices de β -lactamase à spectre élargi (EBLSE). *médecine/sciences.* 1 nov 2009;25(11):939 44.

46. Bactériémies à Staphylocoque aureus résistant à la métiline (SARM) : évolution de la mortalité , source: Tellier P, Time trends in staphylococcus aureus bacteriemia 1988-2010 in a tertiary center with high meticillin resistance rates [Internet]. [23/04/2019]. Disponible sur: <https://www.antibio-responsable.fr/actualites/bacterimies-staphylocoque-aureus-resistant>
47. Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medley GF, et al. Isolation measures in the hospital management of methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA): systematic review of the literature. *BMJ*. 2004;329(7465):533.
48. Recommandations sur le dépistage des BLSE-SPILF, CMT, SNM inf. [Internet]. [cité 24/03/2019]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>
49. BMR / Surveillance en incidence / Surveillance des infections associées aux soins (IAS) / Infections associées aux soins / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [24/03/2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Surveillance-en-incidence/BMR>
50. INVS | Epidémiologie des Sarm en France [Internet]. [consulté 24/03/2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2005/snmi/sarm.html>
51. Bréchet C, Hocquet D, Bertrand X. Eaux usées et Escherichia coli producteur de β -lactamases à spectre étendu. /data/revues/22106545/unassign/S2210654515000241/ [Internet]. 28 avr 2015 [cité 12 mars 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/972930>
52. Contamination microbienne en mer par les rejets urbains et agricoles - dossier - environnement littoral - Ifremer [Internet]. [consulté 23/04/2019]. Disponible sur: <http://envlit.ifremer.fr/var/envlit/storage/documents/dossiers/microbio/micro-c31.htm>
53. Annales de Médecine Vétérinaire [Internet]. [consulté 23/04/2019]. Disponible sur: <http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/resume.php?type=fr&id=325>
54. Maugat S, Berger-Cabonne A. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. *Maladies infectieuses, Rapports et synthèses*. 2016. [Internet]. [consulté 23/04/2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2016/Consommation-d-antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-en-France-necessite-d-une-mobilisation-determinee-et-durable>
55. Maugat S, Berger-Cabonne A. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : une infection évitée, c'est un antibiotique préservé ! *Maladies infectieuses, rapports et synthèses*. 2018 / Rapports et synthèses. [Internet]. [consulté 23/04/2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2018/Consommation-d-antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-en-France-une-infection-evitee-c-est-un-antibiotique-preserve>
56. Antibiotiques vétérinaires : résultats encourageants et efforts à poursuivre - Chambres d'Agriculture de Bretagne [Internet]. [cité 23/04/2019]. Disponible sur: <http://www.bretagne.synagri.com/synagri/ag-antibiotiques-veterinaires-resultats-encourageants-et-effets-a-poursuivre>
57. Le réseau Résapath | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [consulté le 23/04/2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/le-r%C3%A9seau-r%C3%A9sapath>

58. Nadimpalli M, Vuthy Y. Meat and Fish as Sources of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*, Cambodia .Emerging Infectious Diseases journal - CDC 2019 ; Volume 25, 1
59. Babu R, Kumar A et al. Faecal carriage rate of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in hospitalised patients and healthy asymptomatic individuals coming for health check up. Journal of global antimicrobial resistance. 2016 ;6 : 150-153
60. Luo Y, Cui S et al. Characterization of *Escherichia coli* isolates from healthy food handlers in hospital. Micro. Drugs. Resist.2011 ;17(3)443-8
61. Zahar JR, Lanternier F, Mechai F, Filley F, Taieb F, Mainot EL, et al. Duration of colonisation by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamase and risk factors for persistent faecal carriage. J Hosp Infect. 2010;75(1):76 8.
62. Kola A , Host M et al.Surveillance of extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria and routine use of contact isolation: experience from a three-year period. J Hosp Infect. 2007;66(1):46 51.
63. Surgers L, Jolivot PA.Épidémiologie clinique et bactériologique des BLSE et facteurs de risque de mortalité associés aux infections.Medecine et Maladies Infectieuses.2014 ;44(6)85
64. Arcilla MS, van Hattem JM et al.Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Infect Dis. 2017;17(1):78 85.
65. al UG et. Uropathogenic *Escherichia coli* virulence and innate immune responses during urinary tract infection. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23403118>
66. Farra A, Franck T et al.High rate of faecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in healthy children in Bangui, Central African Republic. Clin Microbiol Infect. 2016;22(10):891.e1-891.e4.
67. Lanchel M, Melin P et al.Prevalence and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Ngaoundere, Cameroon. Clin Microbiol Infect. 2013;19(9):E416 20.
68. Woerther PL, Brudet C et al. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. 2013 ;26(4) :744
69. Yamamoto S,Tsuzamoto T.Genetic evidence supporting the fecal-perineal-urethral hypothesis in cystitis caused by *Escherichia coli*. J. Urol. 1997 ;157 (3) :1127_9
70. Rodríguez-Baño J, López-Cerero L, Navarro MD, de Alba PD, Pascual A. Faecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology. J Antimicrob Chemother. 2008;62(5):1142 9.
71. Ruppé E, Lixandru B, Cojocar R, Büke Ç, Paramythiotou E, Angebault C, et al. Relative Fecal Abundance of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Strains and Their Occurrence in Urinary Tract Infections in Women. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(9):4512 7.
72. Rodriguez-Bano J, Navarro M et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. Journal of clinical Microbiology.2004 ;42 (3) :1089

73. Wagenlehner FME, Hoyme U, Kaase M, Fünfstück R, Naber KG, Schmiemann G. Uncomplicated Urinary Tract Infections. *Dtsch Ärztebl Int.* 2011;108(24):415.
74. Nielubowicz GR, Mobley HL, Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat.Rev.Urol.*2010 ;7(8)430-41
75. Wells TJ, Tree JJ, Ulett GC, Schembri MA. Autotransporter proteins: novel targets at the bacterial cell surface. *FEMS Microbiol Lett.* 2007;274(2):163-72.
76. Dakhal BK, Kluerus RR, Mulvey MA. Mechanisms and consequences of bladder cell invasion by uropathogenic *Escherichia coli*. *Eur. J. Clin. Invest.*2008 ;38(2) :2-11
77. Hannan TJ, Mysorekar IU. Early severe inflammatory responses to uropathogenic *E. coli* predispose to chronic and recurrent urinary tract infection. *Los.pathog.*2010 ;12 (6) :8
78. Rubino JJ, Geddes K. Innate IL-17 and IL-22 responses to enteric bacterial pathogens. *Trends Immunology.*2012 ;33(3) ;112-8
79. Haber N, Paute J, Gouot A, Sevali JG, Rouquet ML, Sahraoui L, et al. [Incidence and clinical characteristics of symptomatic urinary infections in a geriatric hospital]. *Med Mal Infect.* 2007;37(10):664-72.
80. Infections urinaires - SPILF - Infectiologie [Internet]. [consulté 23/04/2019]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/fr/recherche.html>
81. Jackson S, Boyko E. Predictors of urinary tract infection after menopause: a prospective study. *The American Journal of Medicine.*2004 ;15 (12) :903-911
82. McG J, Harris A. Risk factors for urinary tract infections in postmenopausal women. *Emerging infectious Diseases.*2007 :13(8) : 1144-1149
83. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Urinary tract infection in older adults. *Aging Health* 2013 ;9(5).
84. VJ J-MM and Q. Infectious diseases in the nursing home setting: challenges and opportunities for clinical investigation. *Clinic Infectious Disease* 2010 :15 ;51(8) :931-16
85. Winsemius, Erlebe C. Risk factors and consequences of bacteriuria in non-catheterized nursing home residents. 1993 :48 (6) 266-27
86. Carjouw MA, den Etzen WE. Predictive factors of urinary tract infections among the oldest old in the general population. A population-based prospective follow-up study. *BMC med.*2011 ;16 :9-57
87. Bréchet D, Hoquet D. Clinical predictive values of extended-spectrum beta-lactamase carriage in patients admitted to medical wards. 2015 ;03-001
88. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, et al. Influx of Extended-Spectrum β -Lactamase—Producing Enterobacteriaceae into the Hospital. *Clin Infect Dis.*2006;42(7):925-34.
89. Harris AD, McGregor JC, Johnson JA, Strauss SM, Moore AC, Standiford HC, et al. Risk Factors for Colonization with Extended-Spectrum β -Lactamase-producing Bacteria and Intensive Care Unit Admission. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(8):1144.
90. Laupland K, Church D. Community-onset extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*: Importance of international travel. *J infect.*2008 :57(6)441-448

91. Rodney PJ, O'Leary MC. Nursing homes as a reservoir of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. *J antimicrob chemother.*2009 ;64(3) :635-41
92. 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.
93. Calbo E et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum β -lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.*2006 ;57 : 780-783
94. Arpin C, Duros G. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in community and private health care centers. *antimicrobial agents chemother.*2003 47 (11) :3506-14
95. Pitout J, Nordman P. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *Journal of antimicrobial chemotherapy.*2005 (56) :52-59
96. Azap H et al. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *antimicrobial agents chemoters.*2005 :36(5) :94-8
97. Rodríguez-Bano, Navarro MD. Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin microbiol infect.*2008 ;14(2) :180-3
98. Borer A, Gilad J. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae strains in community-acquired bacteremia in Southern Israel.2002 ;8(1).
99. Colodner R. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J clin microbiot infect disease.*2004 ;3 :163-7
100. Lavigne J-P, Marchandin H, Delmas J, Moreau J, Bouziges N, Lecaillon E, et al. CTX-M β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in French Hospitals: Prevalence, Molecular Epidemiology, and Risk Factors. *J Clin Microbiol.*2007;45(2):620-6.
101. Microbiote intestinal (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [consulté 23/04/ 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
102. Blottière HM, Doré J. Impact des nouveaux outils de métagénomique sur notre connaissance du microbiote intestinal et de son rôle en santé humaine - Enjeux diagnostiques et thérapeutiques. *médecine/sciences.*2016;32(11):944-51.
103. MetaHIT Consortium (Metagenomics of the Human Intestinal Tract consortium) - Wellcome Sanger Institute [Internet]. [consulté 23/04/ 2019]. Disponible sur: <https://www.sanger.ac.uk/resources/downloads/bacteria/metahit/>
104. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimarães VD, Sokol H, Doré J, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol.* 2009;9(1):123.

105. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Paslier DL, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174.
106. Lakshminarayanan B, Stanton C, O'Toole PW, Ross RP. Compositional dynamics of the human intestinal microbiota with aging: Implications for health. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(9):773-86.
107. Lynch S, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;375:2369-2379.
108. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhman R, et al. Human Genetics Shape the Gut Microbiome. *Cell*. 2014;159(4):789-99.
109. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012;488(7410):178.
110. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(1):20.
111. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, Weerd H de, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108(Supplement 1):4586-91.
112. Collino S, Montolin I. Metabolic Signatures of Extreme Longevity in Northern Italian Centenarians Reveal a Complex Remodeling of Lipids, Amino Acids, and Gut Microbiota Metabolism [Internet]. [cité 23/04/2019]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0056564>
113. O'Toole PW, Jeffery IB. Microbiome–health interactions in older people. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(1):119-28.
114. Schaik W van. The human gut resistome. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* [Internet]. 2015;370(1670).
115. Ruppé E, Ghoulane A, Tap J, Pons N, Alvarez A-S, Maziers N, et al. Prediction of the intestinal resistome by a three-dimensional structure-based method. *Nat Microbiol*. 2019;4(1):112.
116. Casals-Pascuals, Vergara A. Intestinal microbiota and antibiotic resistance_ Perspectives and solutions. *Human microbiome journal*. 2018;9:11-18.
117. Jackson MA, Goodrich J. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *JK Gut*. 2015;65(5):749-516.
118. Imhann F, Bonder MJ, Vila AV, Fu J, Mujagic Z, Vork L, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. 2016;65(5):740-8.
119. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528:262.
120. Rodgers, Aranoff. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clinic microbiol infect*. 2016;22(2).

121. Masson E. Classification des psychotropes [Internet]. EM-Consulte. [cité 12 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/298187/classification-des-psychotropes>
122. *Antipsychotiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 24/03/ 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antipsychotiques-les-points-essentiels>
123. *Antidépresseurs : Les points essentiels [Internet]. [cité 24/03 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidepresseurs-les-points-essentiels>
124. afssaps 2006 antidépresseurs - Recherche Google [Internet]. [consulté 23/04/2019]. Disponible sur: https://www.google.com/search?biw=1280&bih=578&ei=gMmHXPqCIMnCgwePrpewDg&q=afssaps+2006+antid%C3%A9presseurs&oq=afssaps+2006+antid%C3%A9presseurs&gs_l=psy
125. Baromètre santé 2010 [Internet]. [cité 17 mars 2019]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/barometre-sante-2010/index.asp>
126. Masson E. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/35763/pharmacologie-et-mode-d-action-des-neuroleptiques>
127. Haute Autorité de Santé - Limiter la prescription de psychotropes chez la personne âgée confuse agitée et chez le patient Alzheimer présentant des troubles du comportement perturbateurs [Internet]. [consulté 23/04/ 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_819869/fr/limiter-la-prescription-de-psychotropes-chez-la-personne-agee-confuse-agitee-et-chez-le-patient-alzheimer-presentant-des-troubles-du-comportement-perturbateurs
128. Bonin-Guillaume S, Martin G, Zafack J, Gentile G, Allaria-Lapierre V, Sciortino V, et al. Consommation d'antipsychotiques chez les sujets atteints de maladie d'Alzheimer et maladies apparentées de la cohorte PACA-Alz 2010. *Thérapie*. 2014;69(3):213-22.
129. Charlson M, Pompei p. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J chronic. Dis.* 1987 ;40(5) :373-83
130. Espérance de vie en bonne santé – Indicateurs de richesse nationale | Insee [Internet]. [consulté 23/04/ 2019]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3281641?sommaire=3281778>
131. L'enquête auprès des établissements d'hébergement pour personnes âgées (EHPA) - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [consulté 23/04/ 2019]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/open-data/etablissements-de-sante-sociaux-et-medico-sociaux/article/l-enquete-aupres-des-etablissements-d-hebergement-pour-personnes-agees-ehpa>
132. Charlson M, Szatrowski. Validation of a combined comorbidity index. *1994 ;47(11) 1245-1250*

133. Scott B, Murray MD. Charlson Index is associated with one-year mortality in emergency department patients with suspected infection. *Acad emerg med*.2008 31(5) 530-6
134. Harboun M, Ankri J. [Comorbidity indexes: review of the literature and application to studies of elderly population]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2001;49(3):287 98.
135. Pamelee PA, Thuras PD. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *Journal of the american geriatrics sci*. 1995 ;43(2).100-7
136. 4 cohortes épidémiologie de la dépendance | CNSA [Internet]. [consulté 23/04/2019]. Disponible sur: <https://www.cnsa.fr/soutien-a-la-recherche-et-a-l-innovation/resultats-d-actions-innovantes/4-cohortes>
137. La maladie d'Alzheimer et les autres démences / Maladies neurodégénératives / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 24/04 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-neurodegeneratives/La-maladie-d-Alzheimer-et-les-autres-demences>
138. Brooker D, La Fontaine J, Evans S, Bray J, Saad K. Public health guidance to facilitate timely diagnosis of dementia: ALzheimer's COoperative Valuation in Europe recommendations. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29(7):682 93.
139. Fontaine J, Raynaud Simon A. Escarres en gériatrie : place de la prise en charge nutritionnelle .*La presse médicale* 2008 :37 (7-8) 1150-1157.
140. Salomon-Poisson AS, Colomb V. Prise en charge du risque nutritionnel: vers une amélioration des pratiques. *Nutr Clin Métabolisme*. 1 oct 1997;11(3):161 8.

Annexes

Catégorie	Score	Critères à satisfaire
Infarctus du myocarde (IM)	1	Antécédent d'IM documenté
Insuffisance cardiaque (IC)	1	IC symptomatique avec réponse au traitement spécifique
Maladie vasculaire périphérique	1	Claudication intermittente, pontage artériel périphérique, gangrène, insuffisance artérielle aiguë, anévrisme non traité > 6 cm
Accident vasculaire cérébral	1	AIT ou AVC +/- séquelles mineures
Démence	1	Déficit cognitif chronique
Maladie pulmonaire chronique	1	Dyspnée symptomatique due à une affection respiratoire chronique
Connectivite	1	LED, polymyosite, connectivite mixte, PPR, PR modérée à sévère
Ulcère gastroduodénal	1	Ulcère nécessitant un traitement
Maladie hépatique légère	1	Cirrhose sans HTP, hépatite chronique
Diabète (sans complication)	1	Diabète sous thérapie médicamenteuse
Diabète avec atteinte d'organe cible	2	Rétino-, neuro-, néphro- pathie
Hémiplégie	2	Hémi- ou paraplégie
Maladie rénale modérée ou sévère	2	Créatininémie > 3 mg/dL, dialyse, transplantation, syndrome urémique
Tumeur solide secondaire (non métastatique)	2	Thérapie initiale ≤ 5 dernières années ; exclure cancers cutanés hors mélanomes, carcinomes in situ du col utérin
Leucémie	2	LMC, LLC, LAM, LAL, PV
Lymphome	2	Lymphomes de type +/- hodgkinien
Maladie hépatique modérée ou sévère	3	Cirrhose avec HTP
Tumeur solide secondaire métastatique	6	Métastase
SIDA	6	SIDA et complication(s) lié(es) au SIDA

1. Score de Charlson, Charlson et al, 1987

Score de Charlson	Mortalité à 1 an
0	12 %
1-2	26 %
3-4	52%
≥ 5	85 %

2. Valeur pronostique du score de Charlson, selon Charlson et al, 1987

Système d'organes	Score				
	aucun problème	léger problème	problème modéré	problème sévère	problème très grave
1. Cardiaque (cœur uniquement)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2. Hypertension artérielle (score basé sur la sévérité; les lésions organiques sont cotées séparément)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
3. Vasculo-hématopoïétique (sang, vaisseaux sanguins et cellules sanguines, moelle osseuse, rate, ganglions).....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
4. Appareil respiratoire (poumons, bronches, trachée sous le larynx)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
5. Ophtalmologique et ORL (yeux, oreilles, nez, pharynx, larynx).....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
6. Appareil gastro-intestinal supérieur (oesophage, estomac et duodénum; pancréas; hors diabète).....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
7. Appareil gastro-intestinal inférieur (intestins, hernies).....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
8. Hépatique (foie et voies biliaires)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
9. Rénal (uniquement les reins)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
10. Appareil génito-urinaire (uretères, vessie, urètre, prostate, appareil génital)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
11. Téguments musculo-squelettiques (muscles, os, peau).....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
12. Nerveux central et périphérique (cerveau, moelle épinière, nerfs; hors démence)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
13. Endocrino-métabolique (y compris diabète, thyroïde ; seins ; infections systémiques ; intoxications)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
14. Troubles psychiatriques / comportementaux (y compris démence, dépression, anxiété, agitation/délire, psychose).....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

3.CIRS -G

Echelle d'autonomie (ADL)

ECHELLE A.D.L		Nom
		Prénom
		Date
		Score
Hygiène Corporelle	Autonome Aide partielle Dépendant	1 ½ 0
Habillage	Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage mais besoin d'aide pour se chausser. Dépendant	1 ½ 0
Aller aux toilettes	Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite. Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller. Ne peut aller aux toilettes seul	1 ½ 0
Locomotion	Autonomie A besoin d'aide (cane, déambulateur, accompagnant) Grabataire	1 ½ 0
Continence	Continent Incontinence occasionnelle Incontinent	1 ½ 0
Repas	Se sert et mange seul Aide pour se servir, couper la viande ou peler un fruit Dépendant	1 ½ 0

Total = /6

4.Echelle ADL

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis (e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé (e) si j'y manque.

Vu, le Président du Jury,

(Indiquer le NOM, Prénom et titre et faire signer)

Vu, le Directeur de Thèse,

(Indiquer le NOM, Prénom et titre et faire signer)

Vu, le Doyen de la Faculté,

(nous nous chargeons de faire signer le Doyen)

Étude de l'association entre la consommation de psychotropes et la colonisation urinaire à EBLSE chez le sujet âgé.

RESUME

Introduction : la lutte contre l'émergence et la diffusion de l'antibiorésistance constitue aujourd'hui un enjeu urgent de santé publique, particulièrement en ce qui concerne les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE). Les psychotropes sont des facteurs induisant une dysbiose du microbiote intestinal qui pourraient favoriser cette émergence. L'objectif de cette étude était de mettre en évidence une association entre la consommation de psychotropes et la colonisation urinaire à EBLSE.

Matériel et méthodes : dans cette étude cas témoin (4:1), rétrospective unicentrique menée au CHU de Nantes, sur une cohorte de patients constituée entre mars et novembre 2014, les données suivantes ont été recueillies chez des patients ayant un ECBU positif à entérobactéries présentant ou pas un phénotype BLSE: l'âge, le sexe, les critères gériatriques (comorbidités, marche, troubles cognitifs), les facteurs de risque de colonisation ou infection à EBLSE retrouvés dans la littérature, la consommation d'un traitement psychotrope.

Résultats : 95 patients ont été inclus dans l'étude, 19 patients dans le groupe EBLSE, et 76 patients dans le groupe non-EBLSE. L'âge moyen de la population était 71 ans. Il n'y avait pas de différence significative de consommation de psychotropes entre les deux groupes. La colonisation antérieure à EBLSE et la consommation d'antibiotiques dans les six derniers mois étaient significativement associés à la colonisation urinaire par EBLSE.

Conclusion : Des études prospectives incluant un nombre plus important de patients seront nécessaires pour poursuivre cet axe de recherche, notamment afin de mettre en évidence le lien direct entre consommation de psychotropes et colonisation digestive à EBLSE.

Mots-clefs : EBLSE, microbiote intestinal, antibiorésistance, psychotropes