

Sommaire

LISTE DES TABLEAUX.....	16
LISTE DES FIGURES.....	17
LISTE DES ABREVIATIONS.....	18
INTRODUCTION	19
1. Les Entérobactéries.....	21
1.1. Définition des entérobactéries.....	21
1.2. Taxonomie	21
1.3. Habitat des entérobactéries	23
1.4. Caractères bactériologiques.....	23
1.4.1. Morphologie et structure de surface	23
1.4.2. Caractères culturaux	24
1.4.3. Caractères biochimiques.....	25
1.4.4. Caractères antigéniques.....	27
1.5. Zoom sur les deux principales espèces d'entérobactéries	29
1.5.1. <i>Escherichia coli</i>	29
1.5.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	32
2. Les principaux mécanismes de résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines	35
2.1. Mécanisme d'action des bêta-lactamines	35
2.2. Résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines	38
2.2.1. Résistance naturelle.....	39
2.2.2. Résistance acquise	41
2.2.3. Zoom sur la résistance liée à la production de bêta-lactamases	42
3. Généralités sur les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (E-BLSE)	48
3.1. Définition	48
3.2. Identification des E-BLSE.....	49
3.2.1. Détection phénotypique	49
3.2.2. Détection moléculaire.....	50
3.3. Épidémiologie.....	50
3.3.1. Évolution de l'épidémiologie des E-BLSE en France.....	50
3.3.2. En Europe	54
3.3.3. Dans le monde	58
3.4. Facteurs de risque d'acquisition d'une E-BLSE.....	60
3.4.1. Exposition récente à un antibiotique.....	60
3.4.2. Hospitalisation récente	62
3.4.3. Infection liée aux soins.....	63
3.4.4. Provenance d'un établissement de loin de longue durée.....	63

3.4.5.	Voyage	63
3.4.6.	Prise d'un traitement immunosuppresseur	64
3.4.7.	Existence d'une pathologie associée	64
3.4.8.	Antécédent de colonisation	66
3.4.9.	Age	66
3.4.10.	Sexe masculin	66
3.4.11.	Les recommandations de la HAS (Haute Autorité de Santé) en 2019	66
3.5.	Infection à E-BLSE : un facteur de mauvais pronostic	67
4.	Rôle du pharmacien hospitalier dans le bon usage des antibiotiques.....	68
4.1	Commissions participant au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé	68
4.1.1	CME : Commission Médicale d'Établissement	68
4.1.2	COMEDIMS : Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles	69
4.1.3	CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales	70
4.2	Missions de la pharmacie à usage intérieur dans le bon usage des antibiotiques	70
4.2.1	Gestion, approvisionnement, détention	70
4.2.2	Analyse des prescriptions d'antibiotiques, dispensation et pharmacie clinique	71
4.2.3	Information et formation	72
4.2.4	Suivi de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes	73
4.2.4.1	ConsoRes	73
4.2.4.2	CAQES : Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiencia des Soins	73
4.2.4.3	Certification HAS	74
4.2.4.4	Audits	74
4.3	Bon usage des antibiotiques appliqué aux E-BLSE	75
4.4	Évolution de la consommation d'antibiotiques depuis 2012	76
5.	Identification des facteurs de mauvais pronostics d'une infection à E-BLSE au Centre Hospitalier de Cannes - Simone Veil	78
5.1	Introduction	78
5.2	Objectifs de l'étude	79
5.2.1	Objectif principal	79
5.2.2	Objectif secondaire	79
5.3	Matériel et méthode	79
5.3.1	Population	79
5.3.2	Données recueillies	80
5.3.3	Caractéristiques microbiologiques	80
5.3.4	Thérapie anti-infectieuse : définition	81
5.3.5	Analyses statistiques	81
5.4	Résultats	82
5.4.1	Caractéristiques de la population	82
	Caractéristiques infectieuses et microbiologiques	84
5.4.2	84
5.4.3	Traitements antimicrobiens	86
5.4.4	Évolution	86
5.5	Discussion.....	90

CONCLUSION 96
BIBLIOGRAPHIE 98



LISTE DES TABLEAUX

Table 1. Subdivisions hiérarchiques de classification des entérobactéries(8)	22
Table 2. Classification des espèces d'entérobactéries les plus fréquentes en clinique humaine	22
Table 3. Classification des différentes sous-classes des bêta-lactamines	36
Table 4. Classification des entérobactéries par leur phénotype de résistance naturelle aux β-lactamines	41
Table 5. Classification moléculaire et fonctionnelle des bêta-lactamases	45
Table 6. Spectre d'activité des bêta-lactamases de classe A	46
Table 7. Résumé de la classification d'Ambler	47
Table 8. Evolution de l'incidence des E-BLSE pour 1000 journées d'hospitalisation de 2004 à 2008. Réseau BMR-Raisin	52
Table 9. Liste des antibiotiques critiques par l'ANSM - 2015	72
Table 10. Proposition de classement des molécules antibiotiques pouvant être utilisées en désescalade thérapeutique des infections à entérobactérie résistante aux C3G, en fonction de leur impact potentiel sur le microbiote digestif selon la HAS - 2019	76
Table 11. Caractéristiques de la population	82
Table 12. Antibiothérapie probabiliste et adaptée	86
Table 13. Analyse univariée des facteurs d'évolution défavorable	87
Table 14. Analyse multivariée des facteurs d'évolution défavorable	89

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Une entérobactérie.....	24
Figure 2. Conjugaison bactérienne.....	24
Figure 3. Composition de l'enveloppe des bactéries Gram négatif	28
Figure 4. Colonies d' <i>E.coli</i>	30
Figure 5. <i>E.coli</i> en contact des hématies	32
Figure 6. Colonies de <i>K.pneumoniae</i>	33
Figure 7. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	34
Figure 8. Structure chimique des bêta-lactamines.....	36
Figure 9. Structure de la paroi des bactéries Gram négatif.....	38
Figure 10. Mécanisme d'action des bêta-lactamines.....	38
Figure 11. Résistance bactérienne par production de bêta-lactamases	44
Figure 12. Test de synergie positif.....	49
Figure 13. Evolution de la répartition des espèces productrices de BLSE selon le réseau C-CLIN Paris Nord.....	51
Figure 14. Evolution de l'incidence des entérobactéries productrices de BLSE pour 100 admissions à l'hôpital Bichat-Claude-Bernard (AP-HP, Paris) entre 1991 et 2010	52
Figure 15. Densité d'incidence globale des SARM et des E-BLSE pour 1000 JH entre 2002 et 2019. Source BMR-Raisin, analyse Spares.....	53
Figure 16. Densité d'incidence globale pour 1000 JH des E-BLSE par espèce, de 2002 à 2019. Source BMR-Raisin, analyse Spares.....	54
Figure 17. Evolution de la proportion de <i>E.coli</i> résistants aux C3G en Europe entre 2003 et 2013. Source ECDC-EARS-Net	55
Figure 18. Proportion de <i>E.coli</i> résistant aux C3G en Europe en 2019. Source ECDC-EARS	56
Figure 19. Evolution de la proportion de <i>K.pneumoniae</i> résistants aux C3G en Europe entre 2003 et 2013. Source ECDC-EARS-Net.....	57
Figure 20: proportion de résistance de <i>K.pneumoniae</i> aux C3G en Europe en 2019. Source ECDC-EARS-Net.....	58
Figure 21. Situation épidémiologique de <i>E.coli</i> BLSE entre 2001-2002. Source : rapport HCSP février 2010	59
Figure 22. Situation épidémiologique de <i>E.coli</i> BLSE en 2005. Source : rapport HCSP février 2010	59
Figure 23. Evolution de la consommation d'antibiotiques de 2012 à 2019 dans les établissements de santé en nombre de DDJ/1000 JH - mission SPARES	77
Figure 24. Répartition des infections BLSE dans les services	84
Figure 25. Répartition des germes BLSE (%).....	85
Figure 26. Profil de sensibilité des E-BLSE isolées (%)	85
Figure 27. Profil de sensibilité et résistance des souches BLSE en fonction de l'évolution..	89

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BLSE : Bêta-lactamases à spectre étendu
BMR : Bactérie multi-résistante
C1G : Céphalosporine de première génération
C2G : Céphalosporine de deuxième génération
C3G : Céphalosporine de troisième génération
C4G : Céphalosporine de quatrième génération
CA-SFM : Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie
C-CLIN : Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales
CHCSV : Centre Hospitalier de Cannes - Simone Veil
CLIN : Comité de lutte contre les infections nosocomiales
CMI : Concentration minimale inhibitrice
COMEDIMS : Commission du médicament et dispositifs médicaux stériles
CTX-M : Céfotaximase-Munich
DDJ : Dose définie journalière
DGS : Direction générale de la santé
E-BLSE : Entérobactérie productrice de bêta-lactamases à spectre étendu
ECDC : European Center for Disease prevention and Control
EUCAST : European committee on antimicrobial susceptibility testing
HAS : Haute Autorité de Santé
HPST : Hôpital, patient, santé, territoire
IQSS : Indicateurs de qualité et de sécurité des soins
JH : Journée d'hospitalisation
LPS : Lipopolysaccharide
OMS : Organisation mondiale de la santé
OR : Odd Ratio
PLP : Protéines de liaison de la pénicilline
SHV : Sulfhydryl variable
TEM : Temoneira

INTRODUCTION

Les entérobactéries sont responsables de la plupart des infections bactériennes dont les plus fréquentes sont les infections urinaires(1). Ces bactéries sont progressivement devenues résistantes aux bêta-lactamines par la production d'enzymes, les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) qui hydrolysent les pénicillines, les céphalosporines et l'aztréonam mais pas les céphamycines ni les carbapénèmes. Elles sont inhibées à des degrés variables par les inhibiteurs de bêta-lactamases(2). Dans les années 1990, une nouvelle BLSE (CTX-M : Céfotaximase-Munich) a émergé au sein de l'espèce *E.coli*. Du fait de l'abondance des infections nosocomiales et communautaires dans laquelle cette espèce est impliquée, cela est devenu un problème majeur de santé publique(1). De plus, des co-résistances sont souvent retrouvées chez les entérobactéries-BLSE (E-BLSE) notamment aux fluoroquinolones mais également, plus récemment, aux carbapénèmes en raison de leur utilisation passée en traitement de référence, conduisant ainsi à un risque d'impasse thérapeutique. Afin de limiter la diffusion de ces bactéries hautement résistantes, une antibiothérapie probabiliste par carbapénèmes est à initier uniquement en présence de signes de gravité et après l'identification au préalable des facteurs de risque d'acquisition d'une E-BLSE tels que l'exposition récente à un antibiotique, un antécédent de colonisation dans les 3 mois, un voyage à l'étranger dans les 3 mois dans les zones géographiques connues à risque et notamment le sous-continent indien, l'Asie du Sud-Est, le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord, le bassin méditerranéen, une infection nosocomiale ou une anomalie de l'arbre urinaire(3). L'utilisation d'antibiotiques alternatifs aux carbapénèmes comme la pipéracilline-tazobactam, la témocilline, la céfoxitine, l'amoxicilline-acide clavulanique est recommandé pour un traitement documenté.

Développer une infection à E-BLSE est un facteur de mauvais pronostic puisque ces infections ont un taux de mortalité plus élevé par rapport aux infections non BLSE. Elles sont souvent associées à un traitement efficace retardé chez des patients présentant des comorbidités. Ces bactéries prolongent la durée d'hospitalisation avec des prises en charge plus lourdes entraînant ainsi un surcoût. L'impact économique pour la société est important, l'antibiorésistance aurait entraîné un coût global de 109,3 millions d'euros à la France en 2015(4). Pour lutter contre ce fléau, des campagnes de sensibilisation sur le bon usage des antibiotiques sont menées depuis plusieurs années et impliquent fortement le pharmacien hospitalier. Par ses missions, ce dernier joue un rôle central dans le bon usage des antibiotiques notamment lors de l'analyse et le suivi des prescriptions d'antibiotiques et dans le suivi de leur consommation.

Dans ce contexte, une étude avait été initiée dans le service d'infectiologie du Centre Hospitalier de Cannes - Simone Veil (CHCSV) sur l'identification des facteurs associés à une évolution défavorable des patients présentant une infection à E-BLSE. Le but était de déterminer si la prise d'antibiotique et en particulier des bêta-lactamines, dans les 6 mois précédent l'infection, était un facteur de mauvais pronostic. De nombreux autres facteurs, identifiés dans la littérature comme des potentiels facteurs de risque d'acquisition d'une E-BLSE, ont également été relevés afin de déterminer s'ils n'étaient pas également des facteurs de mauvais pronostics. Dans le but d'améliorer la prise en charge des infections à E-BLSE, cette étude a été réalisée par un pharmacien au Centre Hospitalier Simone Veil à Cannes en collaboration étroite avec les médecins infectiologues.

1. Les Entérobactéries

1.1. Définition des entérobactéries

Les entérobactéries appartiennent à une grande famille de bactéries définies par les caractères généraux suivants(5) :

- Bacilles à Gram négatif ;
- Aéro-anaérobies facultatifs ;
- Mobiles avec ciliature péritriche ou immobiles ;
- Fermentent le glucose avec ou sans production de gaz ;
- Oxydase négatives ;
- Réduisent les nitrates en nitrites ;
- Poussent sur milieux de cultures ordinaires ;
- Non sporulées

Les entérobactéries sont une famille très hétérogène pour ce qui est de leur pathogénie et de leur écologie. Les espèces qui composent cette famille sont en effet soit parasites (*Shigella*, *Yersinia pestis*), soit commensales (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella sp*), soit encore saprophytes (*Serratia sp*, *Enterobacter sp*)(6).

1.2. Taxonomie

La création du groupe des *Enterobacteriaceae* a été proposée par Rhan en 1937 dans lequel il rassembla les genres bactériens déjà décrits tels que *Escherichia*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Shigella* dans le genre unique *Enterobacter*(5). Les méthodes d'identification bactérienne étaient phénotypiques, c'est-à-dire se basant sur des caractères morphologiques, physiologiques et biochimiques.

Avec l'avènement de la biologie moléculaire dans les années 1990, le classement des bactéries au sein de cette famille a beaucoup évolué mais le nom *Enterobacteriaceae* a été conservé. Actuellement, la classification des entérobactéries se fait par séquençage de l'ARNr 5S et 16S(7).

Table 1. Subdivisions hiérarchiques de classification des entérobactéries(8)

Rang taxonomique	Classification
Domaine	Bacteria
Phylum	Proteobacteria
Classe	Gammaproteobacteria
Ordre	Enterobacteriales
Famille	Enterobacteriaceae

Les entérobactéries constituent l'une des familles les plus importantes de bactéries avec 32 genres et près de 140 espèces mais plus de 95% des souches isolées en bactériologie clinique représentent moins de 10 genres et 20 espèces(9)(10). Elles sont classées en sept groupes en fonction de leur phénotype de résistance naturelle aux bêta-lactamines(11).

Table 2. Classification des espèces d'entérobactéries les plus fréquentes en clinique humaine.

<i>Genus</i>	<i>Species</i>
<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>
	<i>koseri</i>
<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>
	<i>aerogenes</i>
	<i>sakasakii</i>
<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>
	<i>albertii</i>
<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>
	<i>oxytoca</i>
<i>Proteus</i>	<i>mirabilis</i>
	<i>vulgaris</i>
<i>Salmonella</i>	<i>enterica</i>
<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>
<i>Shigella</i>	<i>dysenterii</i>
	<i>flexneri</i>
	<i>sonnei</i>
	<i>boydii</i>
<i>Yersinia</i>	<i>pestis</i>
	<i>enterocolitica</i>
	<i>pseudotuberculosis</i>

1.3.Habitat des entérobactéries

Le terme « entérobactérie » fait référence à la localisation de cette famille : ce sont des hôtes normaux ou pathogènes du tube digestif de l'homme et des animaux. Elles sont également largement répandues dans l'environnement (sol, végétaux...)(5)

1.4.Caractères bactériologiques

1.4.1. Morphologie et structure de surface

Les entérobactéries sont des bacilles ayant en moyenne 2 à 3 μm de longueur et 0,6 μm de largeur. Elles sont généralement mobiles grâce à des flagelles d'une longueur comprise entre 15 et 20 μm répartis sur toute la surface. Certaines entérobactéries sont naturellement immobiles : *Yersinia pestis* ainsi que les espèces des genres *Klebsiella* et *Shigella*.

Les entérobactéries peuvent aussi émettre à leur surface des appendices différents des flagelles appelées *pili* ou *fimbriae*. Il s'agit de structures raides, fines et de nature protéique qui leur confèrent la capacité d'adhérer aux cellules eucaryotes. Plusieurs espèces produisent des pili de type 1 ou pili communs qui leur donnent un pouvoir d'adhésion à des types cellulaires variés dont les hématies, elles sont dites hémagglutinantes. Cette propriété est inhibée par le D-mannose. Il existe également des pili dont le pouvoir d'adhésion n'est pas inhibé par le D-mannose. Ces structures également appelées « adhésines » sont identifiées comme étant un facteur de virulence et sont donc une composante importante du pouvoir pathogène des entérobactéries(5).

Chez de nombreuses espèces d'entérobactéries, les bactéries donatrices ou mâles (bactéries F+) possèdent un plasmide conjugatif appelé facteur F (facteur de fertilité) qui code pour la synthèse de pili sexuels. Ils sont plus longs que les pili communs et en nombre plus restreint (1 à 4). Ils permettent à la bactérie F+ de s'associer à une bactérie F- (bactérie réceptrice ou femelle) et d'y transférer de manière unidirectionnelle son ADN par conjugaison. Le transfert de gène par conjugaison joue un rôle majeur dans la résistance aux antibiotiques.

Certaines entérobactéries peuvent produire une capsule comme le genre *Klebsiella*.

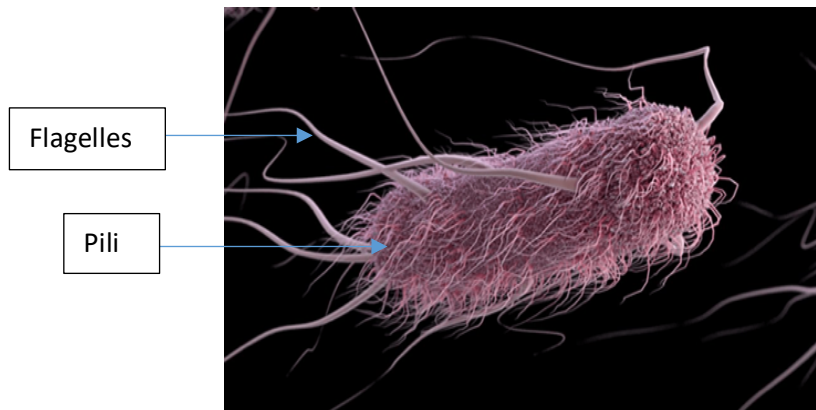


Figure 1. Une entérobactérie

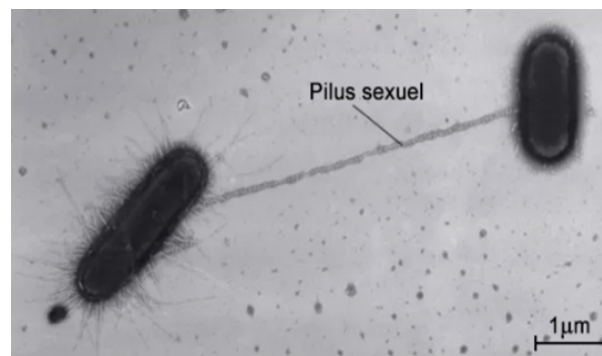


Figure 2. Conjugaison bactérienne

1.4.2. Caractères cultureux

Les entérobactéries poussent facilement en aérobie ou en anaérobie sur milieux ordinaires à 35-37°C. Après 18-24h d'incubation, lors d'une primoculture, les colonies ont un diamètre de 1,5 à 3mm. Chez certaines espèces des genres *Shigella* et *Yersinia*, la croissance est plus lente et nécessite au moins 48h d'incubation. Il existe également des entérobactéries dont les colonies restent très petites sur géloses ordinaires : les colonies naines. Il s'agit de mutants déficients en un ou plusieurs facteurs de croissance. Des milieux enrichis (sang, sérum...) sont nécessaires pour obtenir une croissance normale. Ces mutants existent chez toutes les espèces(5).

On distingue trois types de colonies(12) :

- *Colonies de type « smooth » ou S* : il s'agit de leur aspect habituel. Elles sont bombées et rondes à bord net, leur surface est lisse et brillante. C'est la présence chez la bactérie du lipopolysaccharide (LPS) complet composé du lipide A, du core et de l'antigène O, qui autorise cet aspect. Après repiquage en bouillon des colonies S, la culture se traduit par un trouble homogène sur toute la hauteur du tube dont l'agitation fait apparaître des ondes moirées.
- *Colonies de type « rough » ou R* : lors de la culture in vitro, après plusieurs repiquages, les bactéries peuvent produire un LPS incomplet se caractérisant par l'absence de l'antigène O ou l'absence de l'antigène O et du core. Les colonies sont rugueuses, sèches, plates, leur contour est irrégulier, leur teinte mate. En bouillon elles donnent une culture dont l'aspect est granuleux après agitation. Dans une suspension d'eau salée les bactéries s'auto-agglutinent.
- *Colonies de type « muqueuses »* : elles sont plus grandes que les colonies habituelles (leur diamètre peut atteindre 10mm). Elles ont une consistance gélatineuse et ont tendance à la confluence. Ces colonies s'observent chez les bactéries produisant une capsule, notamment *Klebsiella pneumoniae*.

1.4.3. Caractères biochimiques

L'identification des entérobactéries et sa classification en genres et espèces repose essentiellement sur leurs caractères biochimiques. En effet ces caractères peuvent être facilement étudiés étant donné la rapidité et l'intensité de leur métabolisme. Des « kits » de diagnostic et automates sont commercialisés comme les galeries d'identification API 20E (Appareillage et Procédé d'Identification) qui permettent l'identification d'une centaine de bacilles Gram négatif dont les entérobactéries.

Voici les caractères biochimiques communs à la famille des *Enterobacteriaceae* permettant son identification :

- Les entérobactéries sont aéro-anaérobies facultatifs c'est-à-dire que leur métabolisme peut être transféré de la respiration à la fermentation en l'absence d'oxygène ;
- Elles fermentent le glucose ;

- Elles réduisent le nitrate en nitrite ;
- Elles sont oxydase négatives.

D'autres caractères permettent ensuite d'identifier le genre et l'espèce.

Le substrat fermenté par les entérobactéries est un sucre dont le catabolisme par glycolyse ou par la voie pentose-phosphates permet d'obtenir du pyruvate. A partir de ce pyruvate, trois voies fermentaires sont possibles :

- Fermentation acide mixte : cette voie conduit à la formation d'une grande quantité d'acides (acide lactique, acide succinique, acide acétique et acide formique). Elle est mise en évidence par le virage au rouge de l'indicateur de pH rouge de méthyl (RM). Cette voie est notamment empruntée par les genres *Escherichia*, *Salmonella* et *Shigella*, on dit qu'elles sont RM positives.
- Fermentation butanediolique : elle conduit à une production importante de 2,3-butanediol et d'acétyl-méthyl-carbinol (acétoïne). Elle est mise en évidence par la réaction Voges-Proskauer (VP) qui permet la détection spécifique de l'acétoïne. Cette voie est notamment empruntée par les genres *Klebsiella*, *Entérobacter* et *Serratia*, on dit qu'elles sont VP positives.
- Fermentation du glycérol en 1,3-propanediol : rare, mise en évidence chez certaines espèces de *Citrobacter* et *Klebsiella*.

Les entérobactéries utilisent pour la plupart d'entre elles l'une des deux premières voies ci-dessus, elles sont donc soit RM positives et VP négatives, soit RM négatives et VP positives.

Chaque sucre ou polyalcool (lactose, mannitol, saccharose...) est considéré comme caractéristique d'une espèce lorsqu'il est fermenté ou non fermenté par plus de 90% des souches de l'espèce. En eau peptonée, la fermentation de ces sucres produit des acides qui entraînent le virage de l'indicateur pH (bleu de bromothymol ou rouge de phénol). La production d'indole, d'hydrogène sulfuré et la production de gaz ou non lors de la fermentation du glucose peuvent servir à l'identification d'espèce. La détection d'enzymes telles que la bêta-galactosidase, l'uréase, la gélatinase peuvent également servir à l'identification d'espèce.(5)

1.4.4. Caractères antigéniques

Les entérobactéries possèdent de nombreux antigènes. Outre l'antigène commun, trois sont importants pour l'identification des sérotypes ou sérovars et ont une grande signification clinique.

1.4.4.1 Antigène commun

Cet antigène, appelé « antigène de Kunitz » ou « enterobacterial common antigen » est présent chez toutes les entérobactéries sauf certaines *Erwinia* et de rares mutants. Il n'est pratiquement retrouvé que dans cette famille et a donc un intérêt taxonomique.

1.4.4.2 Antigène de paroi : antigène O

L'antigène O est la partie terminale du LPS. Celui-ci représente la principale composante non protéique de la membrane externe des bactéries Gram négatif et est composé de trois parties :

- Le Lipide A, situé au niveau de la partie proximale du LPS est aussi nommé endotoxine car il porte les propriétés toxiques et pyrogènes.
- Le « core » qui est la partie centrale
- L'antigène O ou antigène somatique est situé au niveau de la partie distale du LPS. Il est constitué d'un grand nombre répété d'oligosaccharides. D'une souche à l'autre dans la même espèce bactérienne, l'unité O peut montrer des variations dans sa structure ou ses arrangements, cela a conduit à une très grande variabilité de l'antigène O. La structure de l'antigène O est le facteur déterminant de la spécificité des sérogroupes. Chaque spécificité O est appelée facteur antigénique et est désignée par des chiffres O :1, O :2, O :3... L'identité d'un antigène O est valable seulement dans le cadre d'une même espèce bactérienne. Par exemple, l'antigène somatique du séro-groupe O1 d'*E. coli* n'a pas la même structure, ni la même spécificité antigénique, que l'antigène somatique du séro-groupe O1 de *Salmonella enterica* ou de *Vibrio cholerae*(12).

1.4.4.3 Antigène flagellaire : antigène H

Il s'agit de protéines, appelées flagellines, dont l'assemblage constitue les flagelles. L'antigène H est présent uniquement chez les entérobactéries mobiles. Il existe de nombreux facteurs antigéniques H dont la spécificité est fonction de la séquence et de la forme spatiale des molécules de flagelline. Ils sont désignés par des chiffres (H :1, H :2 ...) ou par des lettres (H :a, H :b ...) et contribuent à définir le sérovar.

1.4.4.4 Antigènes de surface

Les antigènes de surface ne sont retrouvés que chez certaines espèces. Il en existe deux types :

- L'antigène polysaccharidique qui est un antigène de capsule ou antigène d'enveloppe aussi appelé antigène K. Il est retrouvé chez les *Klebsiella* et certaines souches de *E.coli*. Chez *Salmonella*, notamment *Salmonella Typhi*, il joue un rôle dans la virulence et est appelé antigène Vi.
- Les antigènes protéiques, il s'agit des pili ou fimbriae.

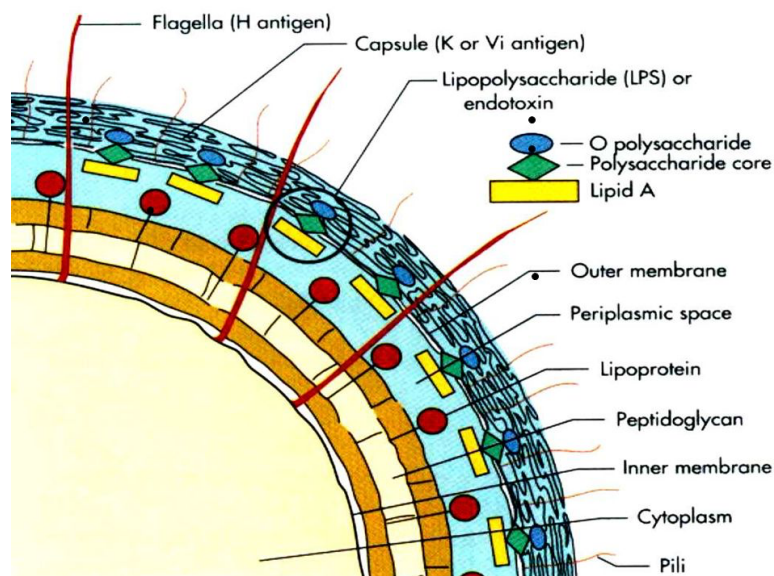


Figure 3. Composition de l'enveloppe des bactéries Gram négatif

1.5. Zoom sur les deux principales espèces d'entérobactéries

1.5.1. *Escherichia coli*

E.coli a été isolé pour la première fois par le pédiatre allemand Theodor Escherich en 1885 dans les selles d'un nouveau-né.

1.5.1.2 Habitat

E.coli aussi appelé « colibacille » est un commensal du tube digestif de l'Homme et des animaux à sang chaud. Chez l'Homme ils représentent 80% de la flore bactérienne aérobie du colon avec 10^7 à 10^9 bactéries par gramme de matières fécales chez l'adulte. Cette flore est toutefois minoritaire par rapport à la flore anaérobie stricte représentant 99% de la flore totale du colon. Ils sont également présents à un taux plus faible au niveau de l'intestin grêle. Dans cette flore certaines souches de *E.coli* sont potentiellement pathogènes si les conditions sont favorables et peuvent être à l'origine d'infections intestinales et extra-intestinales. Ils sont considérés comme des pathogènes opportunistes.

La présence de *E.coli* dans l'eau, les aliments ou le sol est anormale et est un témoin de contamination fécale.

1.5.1.3 Caractères bactériologiques

Les *E.coli* sont des bacilles Gram négatif de 2 à 4 μm de long, mobiles grâce à une ciliature péritriche. Ils possèdent les caractères généraux des entérobactéries ainsi que des caractères biochimiques particuliers permettant de les différencier des autres espèces : production d'indole à partir de tryptophane, absence d'utilisation du citrate comme source de carbone, absence de production d'acétoïne...

La plupart des souches d'*E.coli* se multiplient rapidement sur milieu ordinaire à une température optimale de culture à 37°C. Les colonies ont en moyenne 2mm de diamètre, sont rondes plates à bords réguliers.



Figure 4. Colonies d'*E.coli*

1.5.1.4 Caractères antigéniques

E.coli possède les antigènes somatiques O et les antigènes flagellaires H. Les antigènes d'enveloppes K sont présentes chez certaines souches de *E.coli* dont la plus connue est *E.coli* K1 responsable de méningites néonatales. Les antigènes de surfaces de type F sont responsables de la production des facteurs d'adhésions, les fimbriae ou pili. Ces propriétés d'adhérence représentent un facteur essentiel du pouvoir pathogène de *E.coli* et caractérisent les différentes variétés pathogènes. Par exemple, les antigènes F2 à F5 sont produits par les souches entérotoxigènes et leur confèrent un pouvoir d'adhésion aux entérocytes. Les antigènes F7 à F13 aussi appelés adhésines de type P sont produits par les souches uropathogènes et leur donnent une adhésion aux cellules uro-épithéliales.

1.5.1.5 Pouvoir pathogène

Les infections à *E.coli* sont de deux types : les infections extra-intestinales et les infections intestinales responsables de diarrhées.

- Les infections intestinales : les *E.coli* responsables de syndrome diarrhéique sont regroupés en six classes qu'on appelle pathotypes ou pathovars(5).

- Les *E.coli* entérotoxigènes (ECET/ETEC) produisent deux types de toxines, « ST » thermostable et « LT » thermolabile, à l'origine de diarrhées aqueuses aiguës sans glaires ni sang, crampes abdominales et nausées. Ils sont responsables de la diarrhée du voyageur (« turista ») et sont la principale cause de diarrhées infantiles dans les pays en voie de développement.
- Les *E.coli* entéropathogènes (ECEP/EPEC) responsables de diarrhées aqueuses chez le nourrisson dans les pays en voie de développement. Elles s'accompagnent généralement de fièvre, malaises et vomissements. Les ECEP ne sont pas toujours pathogènes. Il est donc nécessaire de prouver qu'elles possèdent les facteurs de pathogénicité suivants : la capacité d'adhérer aux entérocytes de l'intestin grêle et celle de produire des lésions histopathologiques au niveau des entérocytes.
- Les *E.coli* entéroagréatifs (ECEA/EAEC) sont responsables du même type de diarrhées que les ECEP mais avec une évolution parfois plus chronique.
- Les *E.coli* entérohémorragiques (ECEH/EHEC), aussi appelés *E.coli* producteurs de Shiga-toxines, sont responsables de diarrhées sanglantes et de crampes abdominales sévères. Elles peuvent se compliquer surtout chez les jeunes enfants et personnes âgées par une insuffisance rénale aiguë et un purpura thrombotique thrombocytopénique dénommés syndrome hémolytique et urémique (SHU). La majorité des souches isolées chez les patients sont du sérogroupe O157 et du sérotype O157 :H7.
- Les *E.coli* entéroinvasives (ECEI/EIEC) sont responsables d'infections se traduisant par un syndrome dysentérique comme celui provoqué par les Shigelles. Elles se caractérisent par de la fièvre, des diarrhées sanglantes et purulentes.
- Les *E.coli* à adhésion diffuse (ECAD/DAEC) sont responsables de diarrhées intenses.

- Les infections extra-intestinales :

E.coli uropathogène (UPEC) est le premier germe responsable d'infections urinaires communautaires survenant sur un arbre urinaire anatomiquement normal. Ils adhèrent aux cellules uroépithéliales grâce à leurs adhésines et sont responsables de cystites et de pyélonéphrites(13).

E.coli est également responsable de méningites néonatales, d'infections abdominales (appendicites, cholécystites, péritonites...), de sepsis, d'infections puerpérales, d'infections ostéo-articulaires ainsi que d'infections nosocomiales telles que les infections urinaires, les infections des plaies chirurgicales ou les bactériémies.

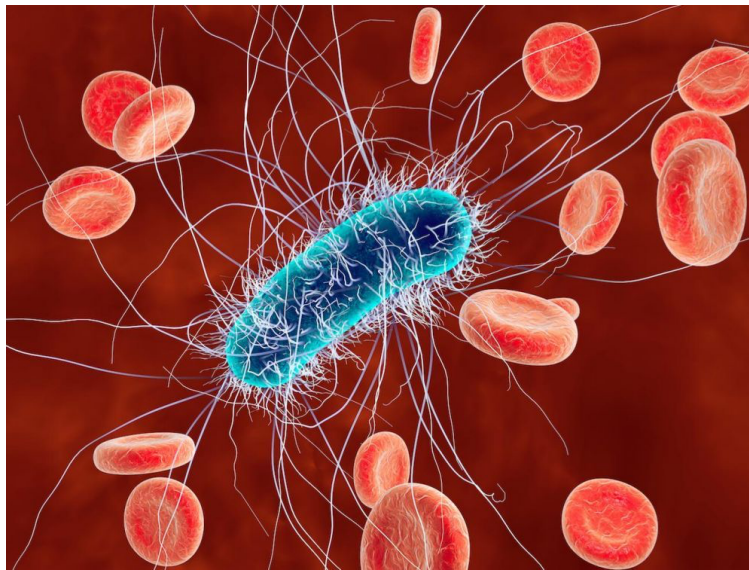


Figure 5. E.coli en contact des hématies

1.5.2. *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae aussi appelée bacille de Friedlander a été décrite pour la première fois par l'allemand Carl Friedlander en 1882. Elle provenait des poumons d'un patient mort d'une pneumonie(14). L'espèce *K.pneumoniae* est divisée en trois sous-espèces : *K.pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, *K.pneumoniae* subsp. *ozaenae* et *K.pneumoniae* subsp. *rhinosleromatis*. Nous parlerons ci-dessous de la sous-espèce *pneumoniae* qui est la plus fréquente en clinique et la plus virulente.

1.5.2.1 Habitat

K. pneumoniae est une espèce ubiquitaire, retrouvée dans les sols, poussières, les eaux de surface, les eaux usées, les végétaux. C'est également un germe commensal du tube digestif et des voies aériennes supérieures de l'Homme et des animaux. Elle est isolée dans 30% des selles d'individus n'ayant aucune pathologie digestive.

1.5.2.2 Caractères bactériologiques

Les *K.pneumoniae* présentent les caractères généraux des entérobactéries. Elles ont la particularité d'être immobiles et possèdent une capsule. Les colonies sont visibles dès 24h d'incubation sur des milieux non sélectifs ou sur des milieux sélectifs lactosés à 35-37°C. Elles sont rondes, bombées, grandes, 3 à 4 mm de diamètre et d'aspect muqueux.

L'identification de l'espèce repose également sur des caractères biochimiques particuliers. Elles ont une réaction Vöges-Proskauer (VP) positive, c'est-à-dire qu'elles produisent de l'acétoïne. Elles possèdent une uréase mais pas d'arginine dihydrolase ou d'ornithine décarboxylase et ne produisent pas d'hydrogène sulfuré.

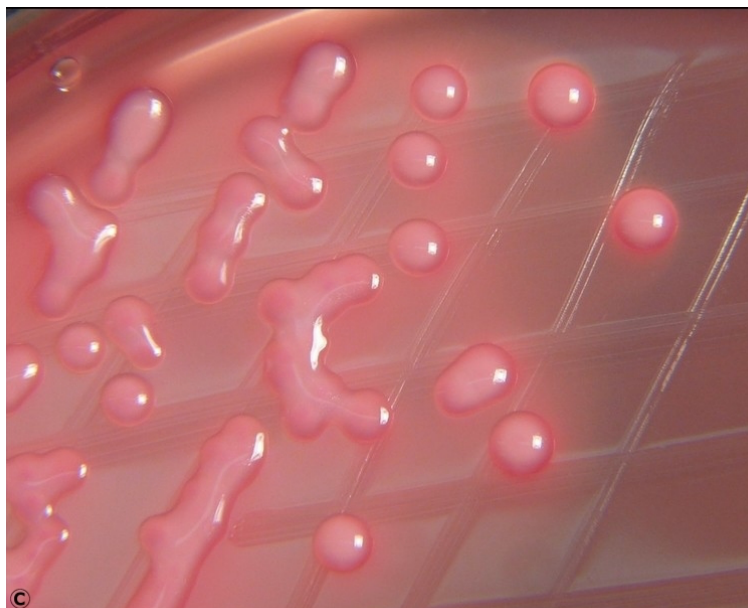


Figure 6. Colonies de *K.pneumoniae*

1.5.2.3 Caractères antigéniques

Les *K.pneumoniae* possèdent l'antigène somatique O et l'antigène de surface K. La capsule et le LPS confèrent le moyen d'échapper aux mécanismes de défense de l'hôte (la capsule s'oppose à la phagocytose).

Elles produisent des pili de type 1 et 3 qui permettent l'adhérence de la bactérie aux cellules trachéales et bronchiques ainsi qu'une adhésine non filamenteuse qui permet son adhérence aux cellules intestinales et uro-épithéliales.

1.5.2.4 Pouvoir pathogène

K.pneumoniae est un germe opportuniste surtout responsable d'infections nosocomiales de type urinaires, pulmonaires et de bactériémies. Les infections nosocomiales néonatales à *K.pneumoniae* sont également fréquentes.

Elle peut aussi être à l'origine d'infections communautaires, il s'agit majoritairement d'infections broncho-pulmonaires et intra-abdominales.



Figure 7. *Klebsiella pneumoniae*

2. Les principaux mécanismes de résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines

La pénicilline G est le premier antibiotique découvert en 1928 par le biologiste écossais Alexandre Fleming mais ne fut utilisé qu'à partir de 1941. Ce n'est qu'en 1945 que la pénicilline est fabriquée en grande quantité par l'industrie pharmaceutique et commercialisée. « L'âge d'or » des antibiotiques s'achève dans les années 1990 lorsqu'un nombre croissant de bactéries sont devenues résistantes aux antibiotiques(15).

2.1. Mécanisme d'action des bêta-lactamines

Les bêta-lactamines constituent la classe d'antibiotiques la plus utilisée dans le monde. C'est une vaste famille bactéricide, temps-dépendant couvrant un large spectre bactérien et qui sont actifs sur la paroi bactérienne.

Elles possèdent toutes un noyau azétidin-2-one à quatre sommets : le noyau bêta-lactame, qui est la partie efficace de la molécule. Toute ouverture de ce cycle entraîne par conséquent une inactivation de la molécule.

On distingue quatre sous-familles selon la nature de l'hétérocycle accolé au noyau bêta-lactame : les pénames ou pénicillines, les céphèmes ou céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes auxquels on peut ajouter les inhibiteurs de bêta-lactamases qui n'ont pas d'activité antibactérienne mais qui empêchent la dégradation de la bêta-lactamine associée, luttant ainsi contre les mécanismes de résistances bactériennes.

Au-delà de leur structure de base commune et d'un mécanisme d'action identique, les différences structurales agissent sur l'étendue du spectre d'activité de l'antibiotique, son affinité pour les protéines de liaison de la pénicilline (PLP), sa stabilité métabolique et sa pharmacocinétique ainsi que sur la résistance à l'égard de certaines enzymes bactériennes(16).

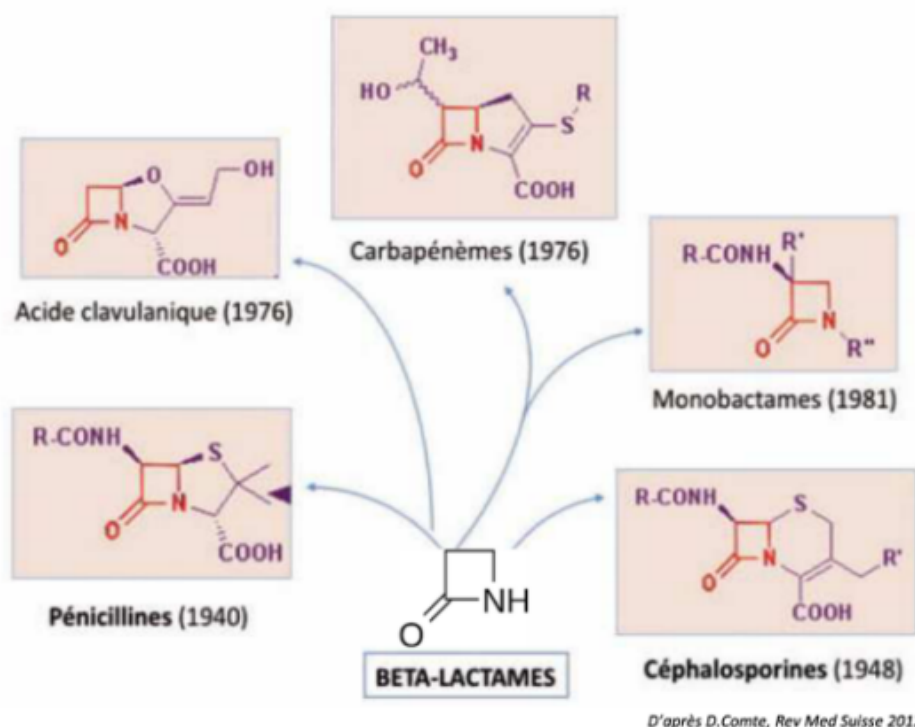


Figure 8. Structure chimique des bêta-lactamines

Table 3. Classification des différentes sous-classes des bêta-lactamines

Sous-classes de bêta-lactamines	Antibiotiques représentatifs
Pénicillines	
Benzyl-pénicillines	Pénicilline G
Pénicilline M	Cloxacilline, oxacilline
Amino-pénicillines (pénicilline A)	Ampicilline, amoxicilline, pivampicilline
Uréido-pénicillines	Pipéracilline, azlocilline
Carboxy-pénicillines	Carbénicilline, ticarcilline
Amidino-pénicillines	Mécillinam, pivmécillinam
Céphalosporines	
Première génération	Céfalexine, céfalotine, céfazoline
Deuxième génération	Céfoxitine, céfuroxime, céfotétan

Troisième génération	Céfotaxime, ceftriaxone, céfixime
Quatrième génération	Céfépime, cefpirome
Cinquième génération	Ceftobiprole, ceftaroline
Monobactames	Aztréonam
Carbapénèmes	Imipénem, méropénem, ertapénem
Inhibiteurs de bêta-lactamases	Acide clavulanique, sulfabactam, tazobactam, avibactam

Les bêta-lactamines pénètrent dans l'espace périplasmique des bactéries à Gram négatif par les porines. Elles traversent le peptidoglycane pour se lier de manière covalentes et irréversibles aux PLP qu'elles inhibent en agissant comme « substrats suicides ». En effet, elles vont reconnaître le cycle bêta-lactame du fait de leur analogie structurale avec leur substrat naturel. Les PLP ont des activités transglycosylase, transpeptidase et carboxypeptidase qui intervient dans la synthèse du peptidoglycane. Seules les transpeptidases et les carboxypeptidases sont inhibées par les bêta-lactamines entraînant un arrêt de croissance des bactéries (effet bactériostatique). Cela va provoquer dans un deuxième temps, une rupture de l'équilibre entre les PLP et les autolysines qui dégradent le peptidoglycane des bactéries en phase de croissance et entraîne la mort de la bactérie (effet bactéricide)(17).

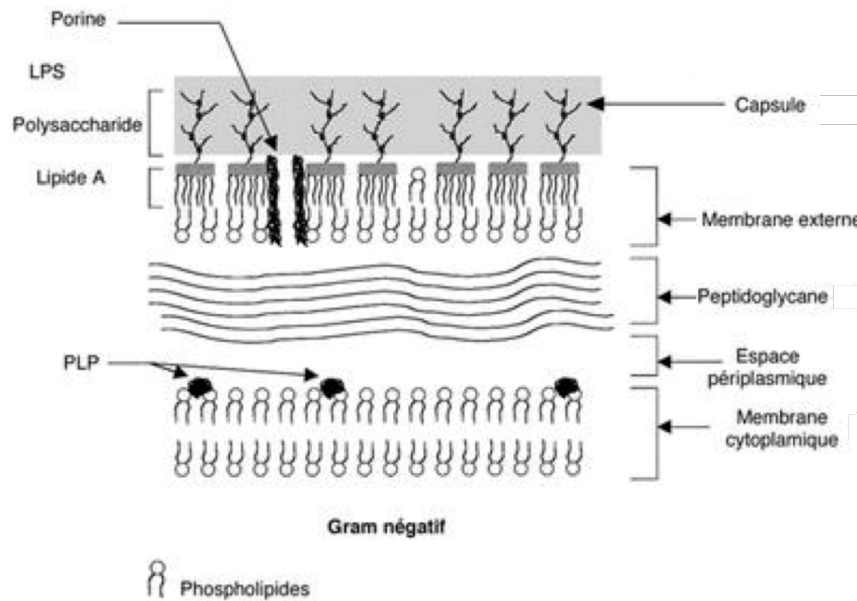


Figure 9. Structure de la paroi des bactéries Gram négatif

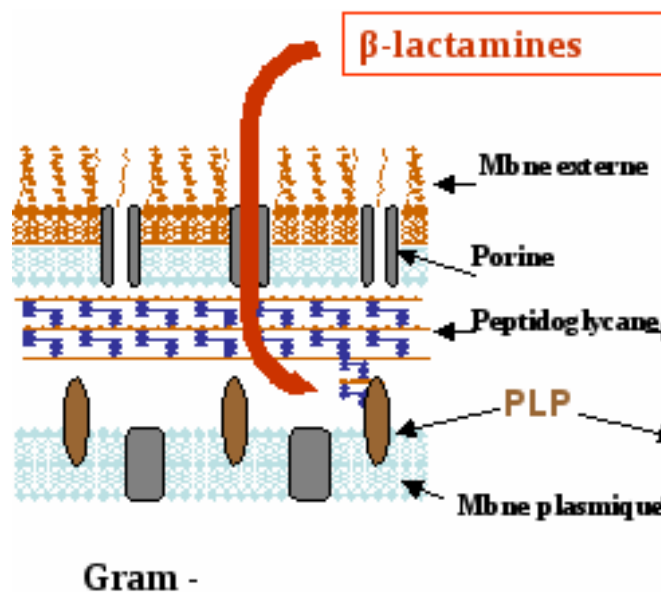


Figure 10. Mécanisme d'action des bêta-lactamines

2.2. Résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines

Une souche est qualifiée de résistante lorsqu'elle survit à un antibiotique mis en place. La définition selon le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) est « les souches catégorisées résistantes sont celles pour lesquelles il existe une

probabilité d'échec thérapeutique, quels que soient les traitements et la dose d'antibiotique ». Les catégories sensibles, sensibles à forte posologie et résistantes ainsi que les valeurs critiques sont déterminées par le CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) en France, et l'EUCAST (EUropean Comitte on Antimicrobial Susceptibility Testing) en Europe.

La résistance bactérienne est un phénomène ancien et naturel qui permet aux bactéries de s'adapter à leur environnement. Elle peut être naturelle ou acquise. Des gènes impliqués dans les mécanismes de résistances aux antibiotiques, ont été détectés dans l'ADN extrait des sédiments du permafrost datant de 30 000 ans ou dans le microbiome d'une grotte où l'homme n'avait jamais pénétré. La résistance acquise quant à elle, a été mise en évidence quelques mois après l'utilisation clinique de la pénicilline G avec l'isolement de souches de staphylocoque doré. L'usage intensif des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire a conduit à une forte augmentation de ces résistances(18).

Quatre mécanismes ont été décrits pour expliquer la résistance naturelle mais surtout acquise des bactéries aux antibiotiques :

- La production d'enzymes inactivant les bêta-lactamines : les bêta-lactamases. C'est le mécanisme de résistance le plus courant chez les entérobactéries.
- La diminution de la perméabilité membranaire par modification ou perte des porines.
- L'excrétion de l'antibiotique hors de la bactérie par des pompes à efflux.
- La diminution de l'affinité pour la cible par modification ou altération des PLP. Cette mutation est rare chez les entérobactéries

Dans le cadre de cette thèse, uniquement la résistance par production d'enzymes sera développée.

2.2.1. Résistance naturelle

La résistance naturelle ou intrinsèque est caractéristique d'une espèce bactérienne. Elle délimite le spectre naturel de l'antibiotique et constitue une aide à l'identification. Elle résulte de la présence d'un ou plusieurs gènes chromosomiques communs à toutes les bactéries d'une même espèce. Elle est permanente et stable, transmise à la descendance (transmission verticale) lors de la division cellulaire, mais elle n'est généralement pas transférable d'une bactérie à l'autre (transmission horizontale)(19). Les entérobactéries sont par exemple naturellement résistantes à la

pénicilline G ou à la vancomycine par imperméabilité du fait de la structure de la paroi des bacilles à Gram négatif. La résistance naturelle n'est pas un enjeu majeur au niveau épidémiologique.

Sept groupes d'entérobactéries ont été déterminés à partir de leur phénotype de résistance naturelle(20).

- Le groupe 0 inclut les entérobactéries ne possédant pas de gène codant pour une bêta-lactamase. Elles sont donc naturellement sensibles à toutes les bêta-lactamines.
- Les entérobactéries du groupe 1 possèdent un gène ampC codant pour une céphalosporinase constitutive de très bas niveau. Selon son niveau d'expression elles seront soit sensibles à toutes les bêta-lactamines soit auront une sensibilité intermédiaire aux céphalosporines de première génération et aux aminopénicillines avec et sans inhibiteurs. *E.coli* fait partie de ce groupe.
- Les entérobactéries du groupe 2 possèdent une pénicillinase chromosomique exprimée à bas niveau. Elles sont naturellement résistantes aux aminopénicillines et aux carboxypénicillines. *K.pneumoniae* fait partie de ce groupe.
- Les entérobactéries du groupe 3 possèdent une céphalosporinase inductible par les bêta-lactamines. Elles sont résistantes aux aminopénicillines seules ou associées aux inhibiteurs et sont résistantes aux céphalosporines de première génération. *Enterobacter spp* fait partie de ce groupe.
- Les entérobactéries du groupe 4 produisent une céphalosporinase inductible et une pénicillinase chromosomique de bas niveau.
- Les entérobactéries du groupe 5 possèdent une céfuroximase inductible et ont un spectre d'activité proche de celui des E-BLSE.
- Les entérobactéries du groupe 6 expriment une BLSE de bas niveau ou inductible.

Table 4. Classification des entérobactéries par leur phénotype de résistance naturelle aux β -lactamines.

	Groupe 0	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5	Groupe 6
Principales bactéries d'intérêt médical	<i>P.mirabilis</i> <i>Salmonella</i> spp.	<i>E.coli</i> <i>Shigella</i> spp.	<i>Klebsiella</i> spp. <i>C.koseri</i> <i>C.amalonaticus</i> <i>E.hermanii</i>	<i>Enterobacter</i> spp. <i>C.freundii</i> , <i>M.morganii</i> <i>P.agglomerans</i> <i>P.rettgeri</i> , <i>P.stuartii</i>	<i>Y.enterocolitica</i> <i>S.fonticola</i>	<i>P.vulgaris</i> <i>P.penneri</i>	<i>K.ascorbata</i> <i>K.cryocrescens</i> <i>R.aquatilis</i>
Mécanisme de résistance	Absence de β -lactamase	AmpC faiblement exprimée	Pénicillinase de bas niveau	AmpC de bas niveau	Pénicillinase + AmpC	Céfuroximase	BLSE chromosomique
AMX	S	S/R	R	R	R	R	R
AMC	S	S/R	S	R	R	S	S
TIC	S	S	R	S	I/R	R	R
TCC	S	S	S	S	S	S	S
PIP	S	S	R	S	I/R	R	S/R
TZP	S	S	S	S	S	S	S
CF	S	S/R	S	R	R	R	R
C2G	S	S	S	S	R	R	R
FOX	S	S	S	S	S	S	S
CTX	S	S	S	S	S	S	S/R
CAZ	S	S	S	S	S	S	S/R
FEP	S	S	S	S	S	S	S
IMP	S	S	S	S	S	S	S
ERT	S	S	S	S	S	S	S
ATM	S	S	S	S	S	S	S

S : sensible ; I : intermédiaire ; R : résistant ; antibiotiques : voir liste des abréviations ; C.koseri : *Citrobacter koseri* ; C.amalonaticus : *Citrobacter amalonaticus* ; E.hermanii : *Escherichia hermanii* ; P.agglomerans : *Pantoea agglomerans* ; P.rettgeri : *Providencia rettgeri* ; P.stuarti : *Providencia stuarti* ; Y.enterocolitica : *Yersinia enterocolitica* ; S.fonticola : *Serratia fonticola* ; P.penneri : *Proteus penneri* ; K.ascorbata : *Kluyvera ascorbata* ; K.cryocrescens : *Kluyvera cryocrescens* ; R.aquatilis : *Roseateles aquatilis*

2.2.2. Résistance acquise

La résistance acquise est l'acquisition d'un mécanisme de résistance pour une souche d'une espèce habituellement sensible(21). Les mécanismes génétiques de résistances acquises sont de deux types : les mutations chromosomiques spontanées et résistances extra-chromosomiques par acquisition d'un gène exogène. L'utilisation abusive des bêta-lactamines en santé humaine et animale a conduit à une augmentation des résistances dont la plus fréquente est la production de bêta-lactamases.

2.2.2.1 Mécanismes génétiques de résistances acquises

- **Les mutations chromosomiques**

Les mutations chromosomiques acquises sont le résultat de mutations au sein du génome bactérien. C'est un phénomène de résistance rare qui concerne 10 à 20% des bactéries. Son apparition est spontanée et indépendante de la présence d'un antibiotique. La présence de ce dernier permet seulement de sélectionner les mutants résistants à l'intérieur d'une population bactérienne sensible. En revanche, ils sont contre sélectionnés en l'absence d'antibiotique car la

mutation les rend généralement plus fragiles. Cette forme de résistance est héréditaire (transmission verticale), permanente et non transmissible à d'autres espèces. Elle n'affecte qu'un caractère, c'est pour cela que la résistance ne concerne qu'un antibiotique ou qu'une famille d'antibiotique ayant le même mécanisme d'action. L'utilisation d'une association d'antibiotiques prévient donc l'émergence de ces mutants résistants(19).

- **Résistances extra-chromosomiques**

Il s'agit de la résistance par acquisition d'ADN extra-chromosomique exogène. Les résistances extra-chromosomiques se font par transfert d'éléments génétiques mobiles : plasmides, transposons ou intégrons par transformation, transduction, transposition ou conjugaison. L'acquisition de ces gènes de résistance se fait dans la majorité des cas par transfert plasmidique par conjugaison. Un même plasmide peut porter des gènes de résistance à plusieurs antibiotiques et une bactérie peut héberger plusieurs plasmides résistants différents. La bactérie receveuse devient alors multi-résistante et transmet ses gènes de résistance à sa descendance. Contrairement à la mutation chromosomique, la bactérie n'est pas fragilisée. Cette transmission peut se faire entre deux espèces différentes de bactéries. Les résistances extra-chromosomiques représentent 80% des résistances acquises et sont responsables de phénomènes épidémiques par transmission horizontale et verticale.(19)

2.2.3. Zoom sur la résistance liée à la production de bêta-lactamases

2.2.3.1 Historique des bêta-lactamases

Les bêta-lactamases sont des enzymes datant de plusieurs millions d'années, qui existaient même avant la pression de sélection des antibiotiques. La première décrite dans la littérature est la céphalosporinase de type AmpC chez *E.coli* en 1940(2).

Les bacilles Gram négatif sont naturellement résistants à la pénicilline G. L'ampicilline est le premier antibiotique utilisable dans le traitement des infections à entérobactéries au début des années 1960. Cependant son utilisation a rapidement conduit à l'émergence de résistances. En 1963, TEM-1 qui est une pénicillinase à spectre étroit, a été la première bêta-lactamase plasmidique identifiée sur *E.coli* provenant d'un patient nommé Temoneira (d'où le nom TEM) en Grèce(22). Suite à cela, la bêta-lactamase TEM-1 s'est rapidement propagée au niveau mondial chez de nombreuses espèces de la famille des *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*,

Haemophilus influenzae et *Neisseria gonorrhoeae*(23). TEM-1 confère une résistance aux pénicillines, C1G, C2G mais pas aux C3G. TEM-2 a le même profil de résistance que TEM-1 et ne diffère de celle-ci que par un seul acide aminé(23)

En 1972, la bêta-lactamase SHV-1, ayant un profil de résistance similaire à TEM-1, a été décrite pour la première fois chez *K.pneumoniae*. Cette bêta-lactamase est retrouvée chez une grande majorité des *K.pneumoniae* (80-90%) où le gène est chromosomique(24). SHV-1 a été également identifiée chez plusieurs espèces d'entérobactéries dont *E.coli*, codée par un gène plasmidique. En réponse à ces résistances de plus en plus nombreuses, l'industrie pharmaceutique a développé de nouvelles bêta-lactamines et inhibiteurs de bêta-lactamases. C'est le cas des C3G développées dans les années 70-80 mais leur utilisation intensive a ensuite été à l'origine de nouvelles résistances(25).

En 1983 est décrite la première *K.pneumoniae* productrice de bêta-lactamases à spectre étendu en Allemagne. C'est un variant du SHV-1 qui diffère de celui-ci par un seul acide aminé et qui a été nommée SHV-2. En 1984, une souche de *K.pneumoniae* productrice d'une BLSE dérivant d'une TEM a été isolée en France et nommée TEM-3. Dans les deux cas le gène était plasmidique et transférable par conjugaison. Les BLSE de type TEM et SHV sont surtout retrouvées chez les espèces *K.pneumoniae* et *Enterobacter sp.* en milieu hospitalier.

Dans les années 90, une nouvelle enzyme, CTX-M est apparue(26). Contrairement aux variants TEM et SHV, CTX-M provient d'une bêta-lactamase chromosomique appartenant aux bactéries du genre *Kluyvera*. Elle confère un haut niveau de résistance au céfotaxime, d'où son nom, et une sensibilité variable à la ceftazidime. Certains variants CTX-M ont une activité ceftazidimase élevée(27). Cette nouvelle enzyme est surtout retrouvée chez *E.coli*(25).

En 1991, en Turquie a été isolée une bêta-lactamase de type OXA à spectre étendu. Elle confère une haute résistance aux pénicillines M (oxacilline, cloxacilline) et est faiblement inhibée par l'acide clavulanique. Elle hydrolyse plus fortement la ceftazidime que le céfotaxime(28).

Des BLSE de type BES, GES, VEB, PER, SFO et TLA appartenant à la classe A existent mais sont plus rares.

Face à cela, l'industrie pharmaceutique a mis sur le marché en 1986 de nouvelles molécules, les carbapénèmes, stables vis à vis des E-BLSE. Cependant, l'efficacité de ces molécules est menacée par l'apparition de nouvelles souches résistantes aux carbapénèmes. C'est une réelle course entre l'apparition de nouvelles résistances bactériennes et la mise sur le marché de

nouveaux antibiotiques. Jusqu'en 1990 les conséquences des résistances bactériennes étaient moindre face au développement de nouveaux antibiotiques. Depuis, le nombre de nouveaux antibiotiques mis sur le marché est en constante baisse. Le désintéressement de l'industrie pharmaceutique dans la recherche de nouveaux antibiotiques est avant tout financier. En effet, les antibiotiques sont beaucoup moins rentables que par exemple les anti-cancéreux ou les médicaments cardiovasculaires(29).

2.2.3.2 Définition des bêta-lactamases

Les bêta-lactamases sont des enzymes bactériennes qui hydrolysent le noyau bêta-lactame et qui rendent l'antibiotique inactif par ouverture de son cycle avant qu'il n'atteigne sa cible : les PLP. Les bêta-lactamines vont se lier aux bêta-lactamases du fait de leur analogie de structure avec les PLP. Ces enzymes sont sécrétées dans le périplasma des bactéries à Gram négatif. Les gènes de résistance peuvent être chromosomiques mais surtout plasmidiques. La présence de ces gènes au niveau des plasmides facilite sa dispersion dans le monde bactérien(30).

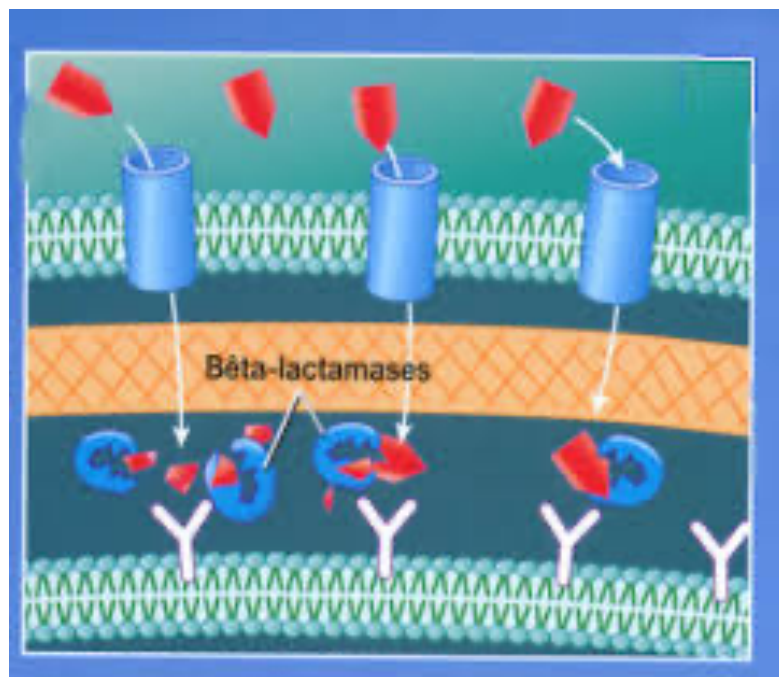


Figure 11. Résistance bactérienne par production de bêta-lactamases

2.2.3.3 Classification des bêta-lactamases

Les deux classifications des bêta-lactamases les plus utilisées sont la classification moléculaire d'Ambler en 1980 et la classification fonctionnelle de Bush-Jacoby-Medeiros en 1995 revue en 2009.

La classification Bush et al est fondée sur plusieurs critères : bactériologique, profil de substrats, profil d'inhibition ou encore point iso-électrique. Trois groupes ont été définis dans la classification de 2009 : le groupe 1 des céphalosporinases, le groupe 2 des serine bêta-lactamases dont le groupe 2be qui comprend les BLSE et le groupe 3 des metallo-bêta-lactamases(31)(32).

La classification d'Ambler divise également les bêta-lactamases en quatre groupes de A à D selon leur homologie de séquence des acides aminés(28). Les groupes A, C et D font partie des enzymes à sérine active, c'est-à-dire avec une sérine dans son site actif. Le groupe B contient les metallo-bêta-lactamases dont l'activité nécessite la présence d'ions métalliques.

Le tableau 5 ci-dessous compare la classification fonctionnelle et moléculaire des bêta-lactamases.

Table 5. Classification moléculaire et fonctionnelle des bêta-lactamases

Bush-Jacoby group (2009)	Bush-Jacoby-Medeiros group (1995)	Molecular class (subclass)	Distinctive substrate(s)	Inhibited by		Defining characteristic(s)	Representative enzyme(s)
				CA or EDTA	TZB ^a		
1	1	C	Cephalosporins	No	No	Greater hydrolysis of cephalosporins than benzylpenicillin; hydrolyzes cephamycins	<i>E. coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	NI ^b	C	Cephalosporins	No	No	Increased hydrolysis of ceftazidime and often other oxyimino-β-lactams	GC1, CMY-37
2a	2a	A	Penicillins	Yes	No	Greater hydrolysis of benzylpenicillin than cephalosporins	PC1
2b	2b	A	Penicillins, early cephalosporins	Yes	No	Similar hydrolysis of benzylpenicillin and cephalosporins	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2be	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams	Yes	No	Increased hydrolysis of oxyimino-β-lactams (cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefepime, aztreonam)	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	2br	A	Penicillins	No	No	Resistance to clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam	TEM-30, SHV-10
2ber	NI	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams	No	No	Increased hydrolysis of oxyimino-β-lactams combined with resistance to clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam	TEM-50
2c	2c	A	Carbenicillin	Yes	No	Increased hydrolysis of carbenicillin	PSE-1, CARB-3
2ce	NI	A	Carbenicillin, cefepime	Yes	No	Increased hydrolysis of carbenicillin, cefepime, and ceftiofame	RTG-4
2d	2d	D	Cloxacillin	Variable	No	Increased hydrolysis of cloxacillin or oxacillin	OXA-1, OXA-10
2de	NI	D	Extended-spectrum cephalosporins	Variable	No	Hydrolyzes cloxacillin or oxacillin and oxyimino-β-lactams	OXA-11, OXA-15
2df	NI	D	Carbapenems	Variable	No	Hydrolyzes cloxacillin or oxacillin and carbapenems	OXA-23, OXA-48
2e	2e	A	Extended-spectrum cephalosporins	Yes	No	Hydrolyzes cephalosporins. Inhibited by clavulanic acid but CepA not aztreonam	CepA
2f	2f	A	Carbapenems	Variable	No	Increased hydrolysis of carbapenems, oxyimino-β-lactams, cephamycins	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	3	B (B1)	Carbapenems	No	Yes	Broad-spectrum hydrolysis including carbapenems but not monobactams	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1
3b	3	B (B2)	Carbapenems	No	Yes	Preferential hydrolysis of carbapenems	L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
NI	4	Unknown					CphA, Sfh-1

^aCA, clavulanic acid; TZB, tazobactam.

^bNI, not included.

- **Classe A d’Ambler – groupe 2 de Bush et al**

La classe A est la plus diversifiée. Elle comprend les pénicillines à spectre restreint, les pénicillines à large spectre, les BLSE, les TEM Résistantes aux Inhibiteurs (TRI), les carbécillines, les céfuroximes et les carbapénèmes. Les TRI ne font pas parties de la famille des BLSE et présentent une diminution de sensibilité aux inhibiteurs de bêta-lactamases(25).

La plupart des pénicillines de cette classe sont hébergées par des plasmides et sont donc transmises facilement à différentes bactéries. *K.pneumoniae* exprime une pénicilline chromosomique de classe A appelée SHV. Les inhibiteurs des bêta-lactamases tels que l’acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam inhibent ces enzymes à l’exception des carbapénèmes(33). En revanche, l’avibactam, un inhibiteur des bêta-lactamases plus récent, est actif sur les carbapénèmes de classe A comme la KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*). Les BLSE de ce groupe sont les bêta-lactamases du type TEM, SHV et CTX-M.

Table 6. Spectre d’activité des bêta-lactamases de classe A

	Pénicilline G	Carboxypénicilline	C1G	C3G	ATM	IMP
Pénicillines à spectre restreint	+++	++	+/-	-	-	-
Pénicillines à spectre large	+++	++	++	-	-	-
BLSE	+++	++	++	++	++	-
Pénicillines résistantes aux inhibiteurs	+++	++	+/-	-	-	-
Carbécillines	++	+++	+	-	-	-
Céfuroximes	++	++	++	+	-	-
Carbapénèmes	++	+	+	+	++	++

- **Classe B d’Ambler – groupe 3 de Bush et al**

Les métallo-bêta-lactamases de classe B ont un large spectre d’activité et hydrolysent toutes les bêta-lactamines en dehors de l’aztréonam. Elles sont insensibles aux inhibiteurs de bêta-lactamases y compris l’avibactam. Les bêta-lactamases de classe B sont principalement des carbapénèmes comme IMP, VIM et NDM et sont inhibées par l’EDTA. Elles hydrolysent les carbapénèmes ce qui est problématique car il y a peu de solutions thérapeutiques lorsqu’elles sont rencontrées en clinique(27).

- **Classe C d'Amblar – groupe 1 de Bush et al**

Les bêta-lactamases de la classe C sont les céphalosporinases à large spectre de type AmpC qui peuvent être exprimées à haut niveau lors de résistances acquises. Elles ne sont pas inhibées par les inhibiteurs des bêta-lactamases à l'exception de l'avibactam. Chez les souches hyperproductrices d'AmpC, une résistance à l'aztréonam, aux céphamycines (céfoxitine) et aux C3G est observée. Les carbapénèmes et les C4G (céphalosporines de 4^{ème} génération) restent actives sur ces enzymes. Les gènes codant pour ces bêta-lactamases sont généralement chromosomiques mais de plus en plus détectés sur les plasmides comme chez *Klebsiella* et *E.coli*(34).

- **Classe D d'Amblar – groupe 2 de Bush et al**

Les bêta-lactamases de classe D sont les oxacillines qui constituent un groupe très hétérogène. Elles hydrolysent les pénicillines M et ne sont pas inhibées par les inhibiteurs de bêta-lactamases. Les BLSE type OXA appartiennent à cette classe ainsi que des carbapénémases. Ce sont des enzymes le plus souvent plasmidiques(23).

Table 7. Résumé de la classification d'Amblar

Classification de Amblar					
	Classe A Sérines Blactamases (penicillinases)	Classe B Metallo Blactamases	Classe C cephalosporinases	Classe D oxacillines	
chromosomiques	Penicillinases <i>K.Pneumoniae</i> <i>Citrobacter freundii</i>		AmpC non inductibles <i>E.coli</i> AmpC inductibles <i>Enterobacter sp</i> <i>Citobacter freundii</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Hafnia alvei</i> <i>Providencia stuartii</i> AmpC déréprimées		Spectre d'hydrolyse Penicillines C1G C2G C3G +/- C4G Carba penemes +/- autres Blactamines
	Penicillinases TEM SHV BLSE TEM SHV & CTX-M (souvent associées à d'autres macanismes de R) Carbapenemases <i>K.PneumoniaeC</i>		AmpC plasmidiques	OXA spectre étroit BLSE OXA Carbapenemases OXA 48 variants	
Éléments mobiles transférables (plasmides transposons)		Carbapenemases VIM IMP & NDM			

3. Généralités sur les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (E-BLSE)

3.1. Définition

Les E-BLSE sont des bactéries multi-résistantes c'est-à-dire qu'elles ne sont sensibles qu'à un petit nombre de familles ou de sous-familles d'antibiotiques. Elles sont caractérisées par une résistance à haut niveau aux amino-carboxy-acylurédopénicillines ainsi qu'aux C1G (céphalosporines de première génération) et C2G (céphalosporines de deuxième génération) et par une diminution plus ou moins franche de l'activité des C3G, C4G et de l'aztréonam(22). Elles n'hydrolysent pas les carbapénèmes. A la différence des céphalosporinases de type AmpC, les BLSE sont inhibées par les inhibiteurs de bêta-lactamases (acide clavulanique, tazobactam, sulbactam et avibactam) et n'hydrolysent pas les céphamycines mais peuvent inactiver les C4G(28). En cas de forte production de bêta-lactamases, celles-ci peuvent ne pas être toutes détruites par l'inhibiteur, ce qui conduit à un échec thérapeutique. Les BLSE sont ainsi nommée du fait de leur élargissement de spectre d'activité et afin de les différencier des « bêta-lactamases à large spectre » qui n'hydrolysent pas les C3G(22).

Sur l'antibiogramme, les E-BLSE étaient catégorisées sensibles (S) aux C3G ou à l'aztréonam pour des CMI ≤ 4 mg/L. En 2009, compte tenu du fait que les tests de détection des E-BLSE n'étaient pas toujours appliqués, le CA-SFM a modifié les CMI des C3G et de l'aztréonam : CMI ≤ 1 mg/L. Cependant par principe de précaution les E-BLSE catégorisées (S) étaient systématiquement interprétées sensibles à forte exposition (I) sur l'antibiogramme. Cela a conduit à l'utilisation systématique des carbapénèmes pour traiter les infections dues aux E-BLSE. En 2011, de nouvelles recommandations de la CA-SFM sont sorties afin de limiter l'utilisation des carbapénèmes à savoir abandonner ce principe de précaution d'interpréter (I) une souche (S) et de la catégoriser (S) sur l'antibiogramme. Les C3G et l'aztreonam sont des antibiotiques temps-dépendant ce qui signifie que l'efficacité in vivo dépend du temps (T) pendant lequel les concentrations sériques de l'antibiotique sont supérieures à un certain nombre de fois la CMI. En effet, les échecs thérapeutiques rapportés avec les C3G étaient observés pour des CMI ≥ 2 mg/L(35).

Les BLSE sont des bêta-lactamases de classe A de la classification d'Ambler à l'exception des BLSE de type OXA qui sont de la classe D et font partie du groupe 2be de la classification Bush-Jacoby-Medeiros(25). Plus de 230 BLSE ont été décrites à travers le monde(25).

3.2. Identification des E-BLSE

Il y a deux méthodes d'identification des E-BLSE, la détection phénotypique et la détection moléculaire.

3.2.1. Détection phénotypique

La détection phénotypique des E-BLSE est basée sur le fait qu'elles sont inhibées par l'acide clavulanique. La présence d'une synergie entre une C3G ou une C4G et l'acide clavulanique permet d'identifier une E-BLSE. Plusieurs tests existent comme le test des disques combinés, le E-test, mais le plus utilisé est le test de double synergie (TDS). Des systèmes automatisés permettent également l'identification des E-BLSE comme le Phoenix de Becton Dickinson® ou le Vitek 2 de Biomérieux®(22)

Selon les recommandations de la CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie), le test de double synergie consiste à placer à 30 mm l'un de l'autre un disque de céfotaxime, ceftazidime ou céfépime et un disque contenant de l'acide clavulanique. La présence d'une E-BLSE s'exprime par l'apparition d'une synergie en « bouchon de champagne ».

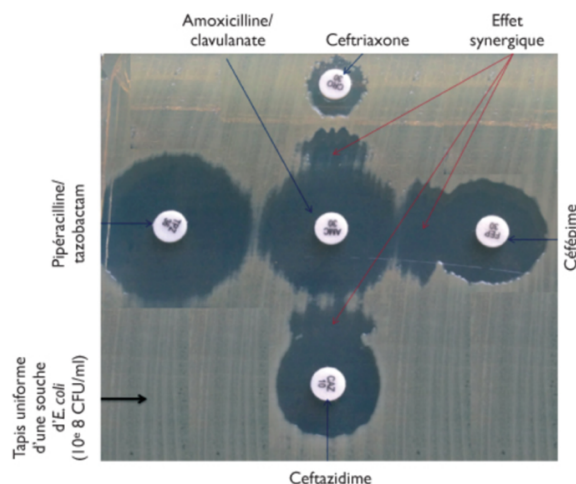


Figure 12. Test de synergie positif

3.2.2. Détection moléculaire

Les méthodes moléculaires détectent par PCR, directement à partir du prélèvement biologique, les gènes codant pour les BLSE y compris ceux s'exprimant à bas niveau qui peuvent ne pas être détectés par les méthodes phénotypiques. Elles peuvent également caractériser le type de BLSE (TEM, SHV, CTX-M...). L'absence de mise en culture de la bactérie permet un gain de temps considérable. Malheureusement, l'identification moléculaire des BLSE est réservée aux laboratoires de références ou de recherche et est plus utilisée à visée épidémiologique que diagnostique(28) (22).

3.3. Épidémiologie

3.3.1. Évolution de l'épidémiologie des E-BLSE en France

Les premières E-BLSE isolées étaient le plus souvent nosocomiales, retrouvées notamment dans les unités de soins intensifs et de type TEM ou SHV(25). En 2015, le nombre de décès attribuable aux infections à E-BLSE en France est estimée à 5500(36).

Selon les données épidémiologiques du réseau C-CLIN Paris Nord (Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales de l'Inter-région Nord), les espèces d'E-BLSE les plus souvent isolées en 1998 étaient *E.aerogenes* (54,2%) et *K.pneumoniae* (23,3%), bien devant *E.coli* (5,5%). Ces dernières années, les 3 espèces bactériennes qui représentent plus de 90% des E-BLSE sont *Escherichia coli* (48%) *Klebsiella pneumoniae* (31%) et *Enterobacter cloacae complex* (14%)(37).

Figure 4.8
Entérobactéries productrices de BLSE : évolution de la répartition (%) des espèces

ESBL-producing enterobacteria: evolution (%) of species distribution (réseau C-CLIN Paris Nord, 1998-2009). Cf. Tableau 4.12

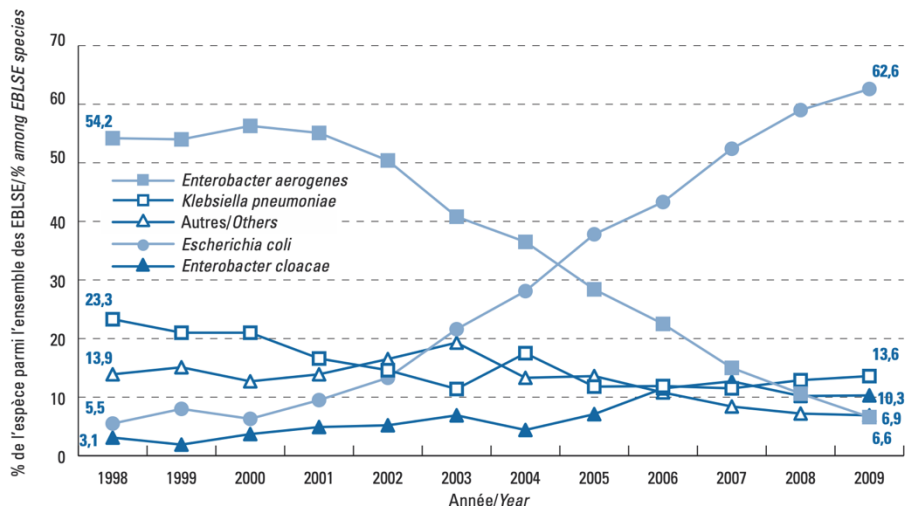


Figure 13. Evolution de la répartition des espèces productrices de BLSE selon le réseau C-CLIN Paris Nord

On a constaté au début des années 2000 une modification épidémiologique. En effet il y avait entre 1998 et 2009 une diminution de l'espèce *E.aerogenes* de 54,4% à 6,9% et de l'espèce *K.pneumoniae* de 23,3% à 13,6% ainsi qu'une augmentation de l'espèce *E.coli* de 5,5% à 62,6%. L'augmentation de l'espèce *E.coli* était liée à la diffusion de CTX-M au sein de l'espèce *E.coli*. Celle-ci était impliquée indifféremment dans les infections communautaires, notamment urinaires et hospitalières. Cela posait un problème majeur d'afflux de ces *E.coli* BLSE de la communauté vers l'hôpital, entraînant une ré-augmentation des infections nosocomiales à E-BLSE (cf. figure 14).

A l'hôpital Bichat-Claude-Bernard (AP-HP, Paris), l'incidence des infections à BLSE est restée stable de 1996 à 2001 (0,1 pour 100 admissions) puis a augmenté jusqu'à atteindre 0,93 pour 100 admissions en 2010.

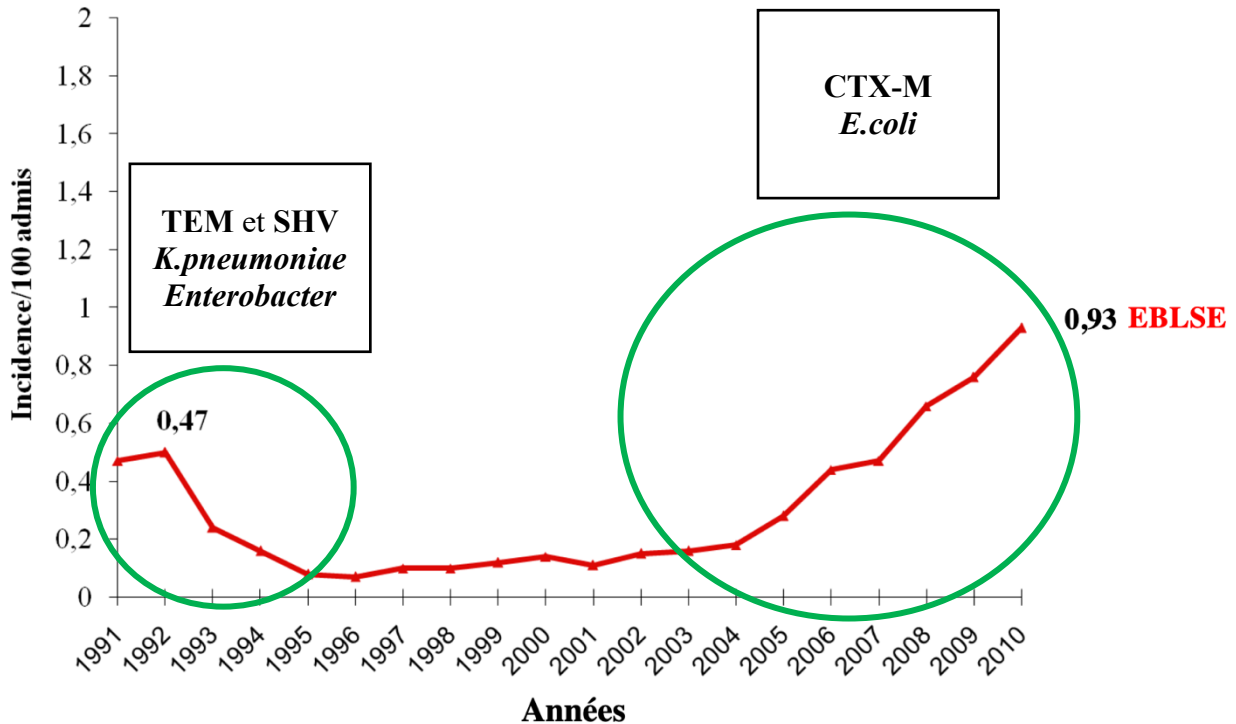


Figure 14. Evolution de l'incidence des entérobactéries productrices de BLSE pour 100 admissions à l'hôpital Bichat-Claude-Bernard (AP-HP, Paris) entre 1991 et 2010

Bien qu'il existe des disparités au sein des régions de France, les données du réseau RAISIN (réseau d'alerte, d'intervention et de surveillance des infections nosocomiales) montrent la même tendance d'augmentation de l'incidence des infections à BLSE au niveau national. De 2004 à 2008, elle a augmenté de 0,17 à 0,31 pour 1000 journées d'hospitalisation (JH).

Table 8. Evolution de l'incidence des E-BLSE pour 1000 journées d'hospitalisation de 2004 à 2008. Réseau BMR-Raisin

Région	Nombre d'établissements	Incidence EBLSE pour 1 000 JH					Evolution
		2004	2005	2006	2007	2008	p*
CClin Nord							
Hors AP-HP	66	0,19	0,21	0,20	0,29	0,33	<10-3
AP-HP	29	0,25	0,31	0,31	0,48	0,53	<10-3
CClin Est							
	46	0,05	0,07	0,08	0,11	0,18	<10-3
CClin Ouest							
	46	0,05	0,06	0,06	0,10	0,14	<10-3
CClin Sud-Est							
	87	0,27	0,24	0,24	0,29	0,36	0,52
CClin Sud-Ouest							
	28	Nd	0,18	0,23	0,25	0,27	0,33***
Total	302	0,17**	0,18	0,19	0,26	0,31	<10-3

Plus récemment, les données du réseau BMR-Raisin montre que l'incidence des infections à E-BLSE n'a cessé d'augmenter jusqu'à atteindre 0,71 cas pour 1000 journées d'hospitalisation en 2016. Mais depuis 2016, on constate une baisse avec 0,67 cas en 2017 et 0,53 cas en 2019 (cf. figure 15). Cette diminution d'incidence est principalement liée à la diminution des infections à *E.coli* BLSE (cf.figure 16). Elle a diminué de 0,41 cas pour 1000 JH en 2016 à 0,25 cas pour 1000 JH en 2019. L'incidence des infections à *Klebsiella pneumoniae* (0,18 cas pour 1000 JH) et *Enterobacter cloacae* (0,08 cas pour 1000 JH) est stable depuis 2016(36).

Parallèlement, on constate également une diminution de consommation des antibiotiques dans les établissements de santé français. En effets, les données épidémiologiques de la SPARES (Surveillance et Prévention de l'AntibioRésistance en Etablissement de Santé) pilotée par Santé Publique France montre une diminution de la consommation globale des antibiotiques de 9,6% entre 2015 et 2019(37). Ceci pourrait s'expliquer par les mesures prises pour lutter contre les infections nosocomiales et bactéries multi-résistantes ainsi que par la promotion du bon usage des antibiotiques, conduisant à une diminution du nombre de E-BLSE isolées à l'hôpital.

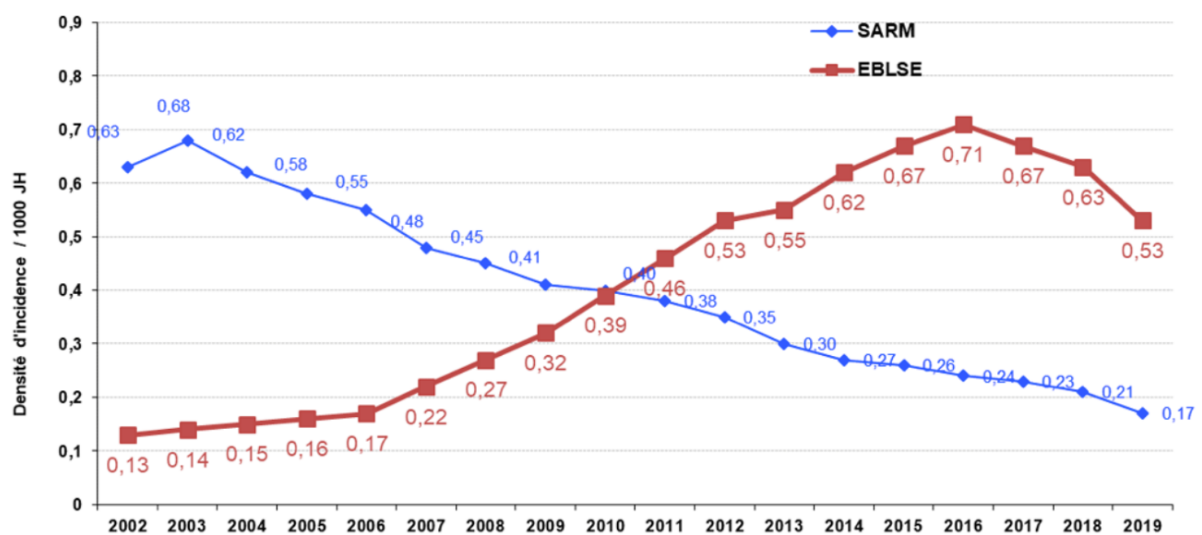


Figure 15. Densité d'incidence globale des SARM et des E-BLSE pour 1000 JH entre 2002 et 2019. Source BMR-Raisin, analyse Spares

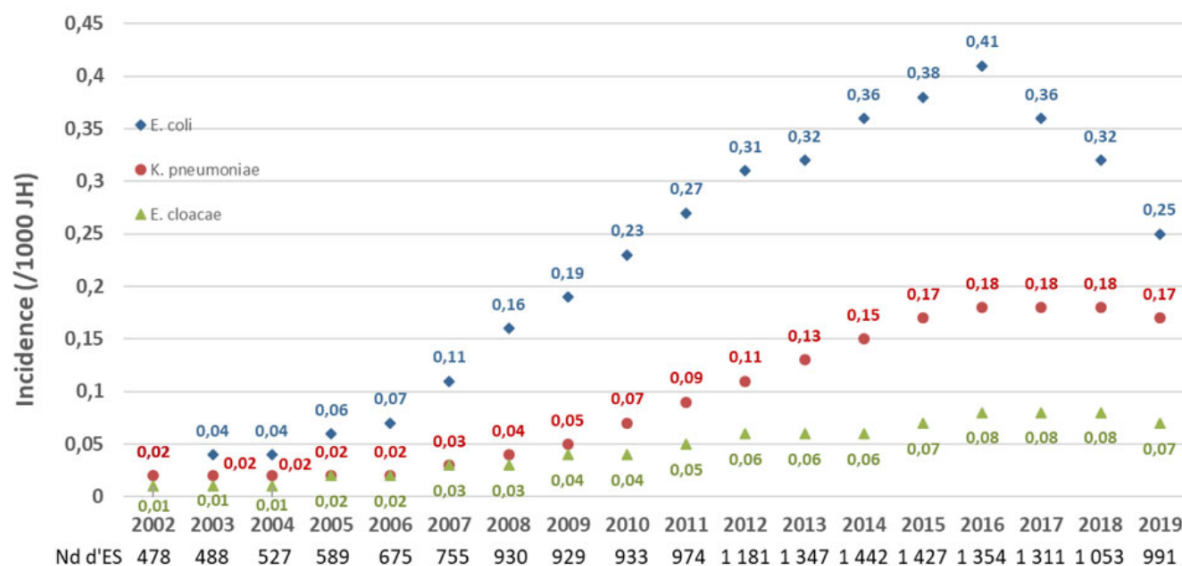


Figure 16. Densité d'incidence globale pour 1000 JH des E-BLSE par espèce, de 2002 à 2019. Source BMR-Raisin, analyse Spares

3.3.2. En Europe

Au niveau Européen, la proportion d'*E.coli* résistante aux C3G n'a cessé d'augmenter jusqu'en 2019 alors qu'en France elle diminue depuis 2015. Concernant *K.pneumoniae*, la proportion de résistance aux C3G a augmenté jusqu'en 2015 puis s'est stabilisé(36).

En 2003, de nombreux pays comme la France, l'Allemagne, la Norvège ou la Suède ont un taux de prévalence d'*E.coli* résistants aux C3G inférieur à 1%. Le Royaume-Uni, l'Espagne, la Finlande ont un taux compris entre 1 et 5%. L'Italie, le Portugal et la Grèce avaient déjà des taux compris entre 5 et 10%.

Le taux de résistance de *E.coli* aux C3G en France est passé de 3,8% en 2008 à 9,5% en 2013. La Suède, la Norvège, la Belgique, le Danemark sont passés d'un taux inférieur à 5% en 2008 à des taux entre 5 et 10% en 2013. L'Espagne, le Portugal, le Royaume-Uni, l'Allemagne, la Pologne, la Grèce ont dépassé les 10% d'*E.coli* résistants aux C3G en 2013. Seule la Bulgarie dépassait le seuil des 25% de résistance en 2008. En 2013, la prévalence d'*E.coli* résistants aux C3G était de 26,2% en Italie, 29,7% en Slovaquie et 39,6% en Bulgarie (cf figure 17).

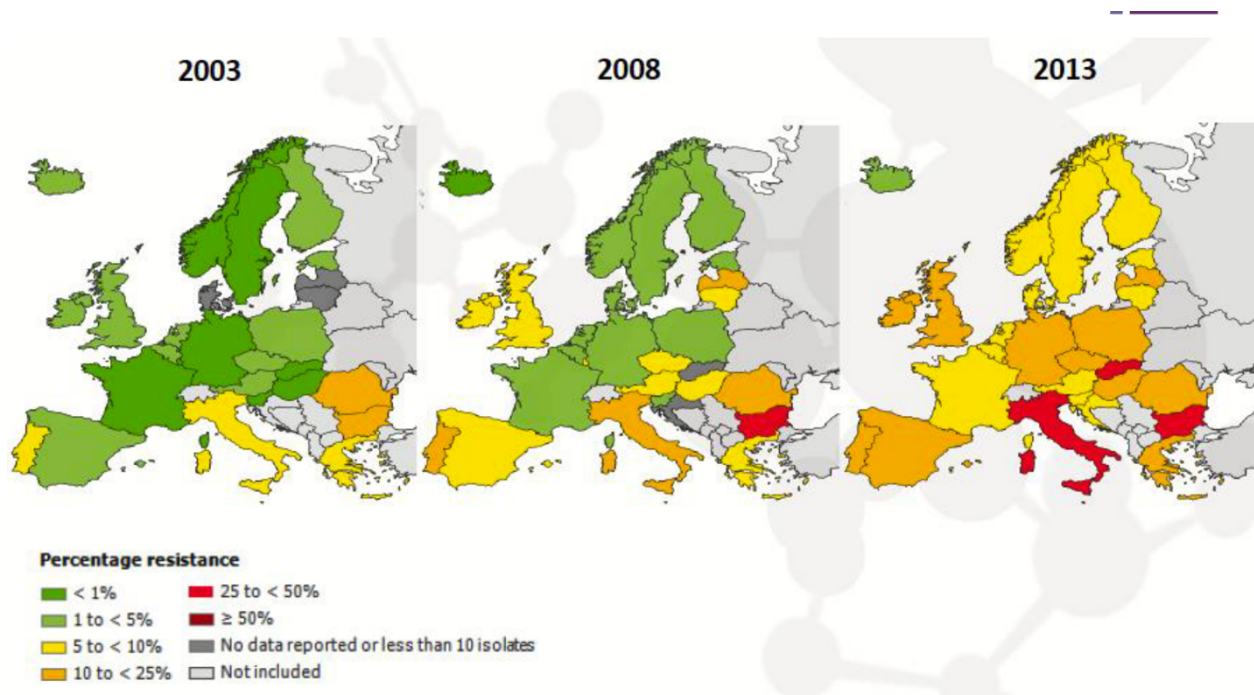


Figure 17. Evolution de la proportion de *E.coli* résistants aux C3G en Europe entre 2003 et 2013. Source ECDC-EARS-Net

L'EARS coordonné par l'ECDC (European Center for Disease prevention and Control) rédige un rapport annuel sur les résistances bactériennes en Europe. Dans son dernier rapport datant de 2019, la proportion d'*E.coli* résistant aux C3G était comprise entre 5 et 10% pour la France (8,8%), la Norvège, la Finlande, la Suède, le Danemark. Dix-sept pays rapportent une proportion de résistance comprise entre 10 et 25% dont l'Espagne, le Portugal, le Royaume-Uni, la Grèce, l'Allemagne, la Pologne. La Bulgarie et l'Italie sont les seuls pays à dépasser les 25% de résistances en 2019. Certains pays européens ont comme la France baissé leur taux de résistance. Cela place la France au 7^{ème} rang sur les 30 pays en 2019 alors qu'elle était au 13^{ème} rang en 2013.

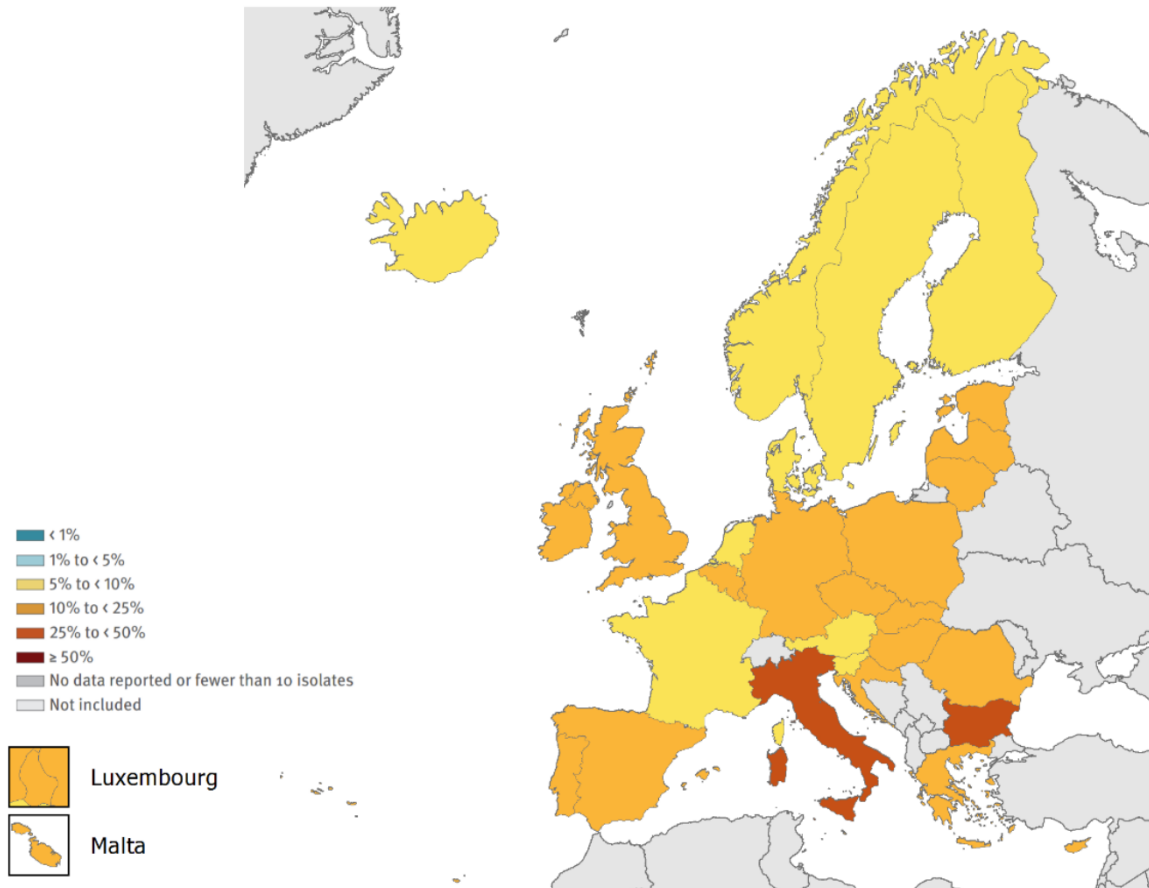


Figure 18. Proportion de E.coli résistant aux C3G en Europe en 2019. Source ECDC-EARS

Concernant *K.pneumoniae*, on constate entre 2008 et 2013 une augmentation des résistances aux C3G dans toute l'Europe. L'Espagne, le Royaume-Uni, l'Autriche, la Belgique, Allemagne ont des taux de résistance entre 10 et 25%. La France, le Portugal, la Slovénie, la Hongrie, la Lituanie et Chypre rapportent des taux entre 25 et 50% des *K.pneumoniae* résistants aux C3G. La Grèce, l'Italie, la Bulgarie, la Croatie, la Pologne avaient des taux de résistance supérieur à 50% en 2013. Seules la Norvège, la Finlande, la Suède et l'Island avaient des taux de résistance inférieur à 5% en 2013.

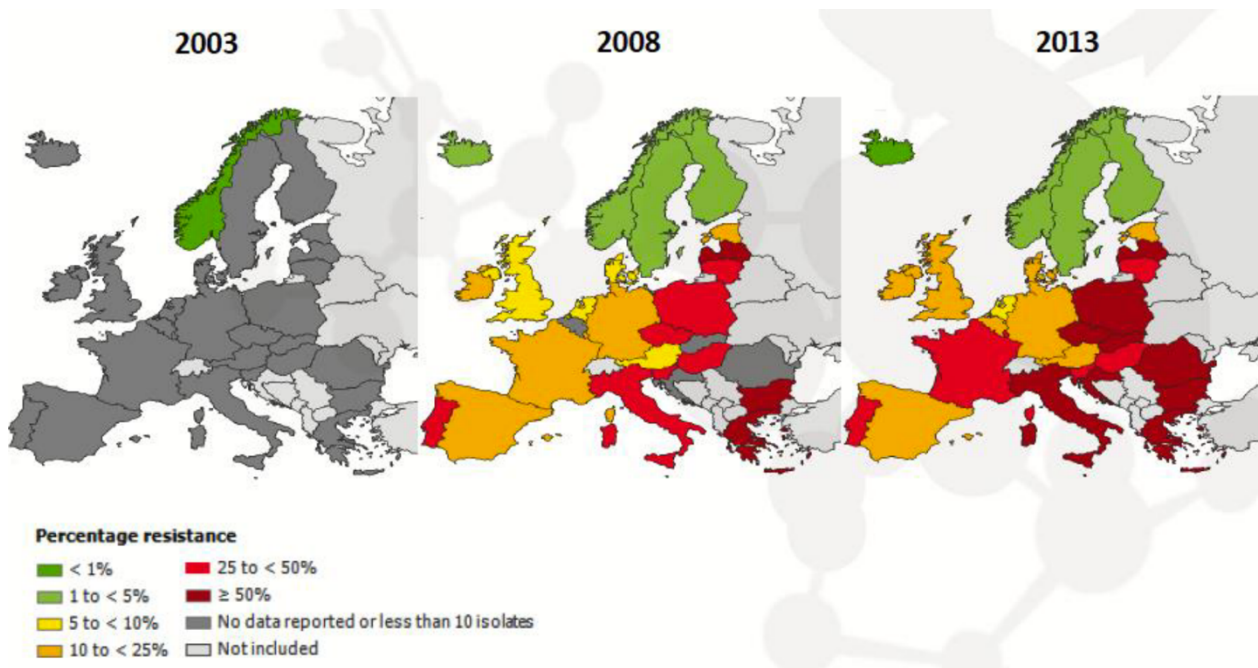


Figure 19. Evolution de la proportion de *K.pneumoniae* résistants aux C3G en Europe entre 2003 et 2013. Source ECDC-EARS-Net

Après 2014, la proportion de résistance aux C3G des *K.pneumoniae* se stabilise dans la plupart des pays d'Europe. En 2019, elle est de 30,2% en France et dépasse les 75% en Bulgarie. L'Islande est le seul pays avec un taux de résistance inférieur à 5%. La Suède, la Finlande et la Norvège ont quant à eux des taux de résistance compris entre 5 et 10%. Cela place la France au 15^{ème} rang sur les 30 pays participant au réseau EARS-Net.

En 2018, la proportion moyenne de résistance aux C3G chez *Klebsiella pneumoniae* chez les pays participant au réseau EARS est de 31,7% (source santé publique France).

Il existe en Europe un gradient Nord-Sud des résistances aux antibiotiques avec de meilleurs indicateurs en Europe du Nord(38).

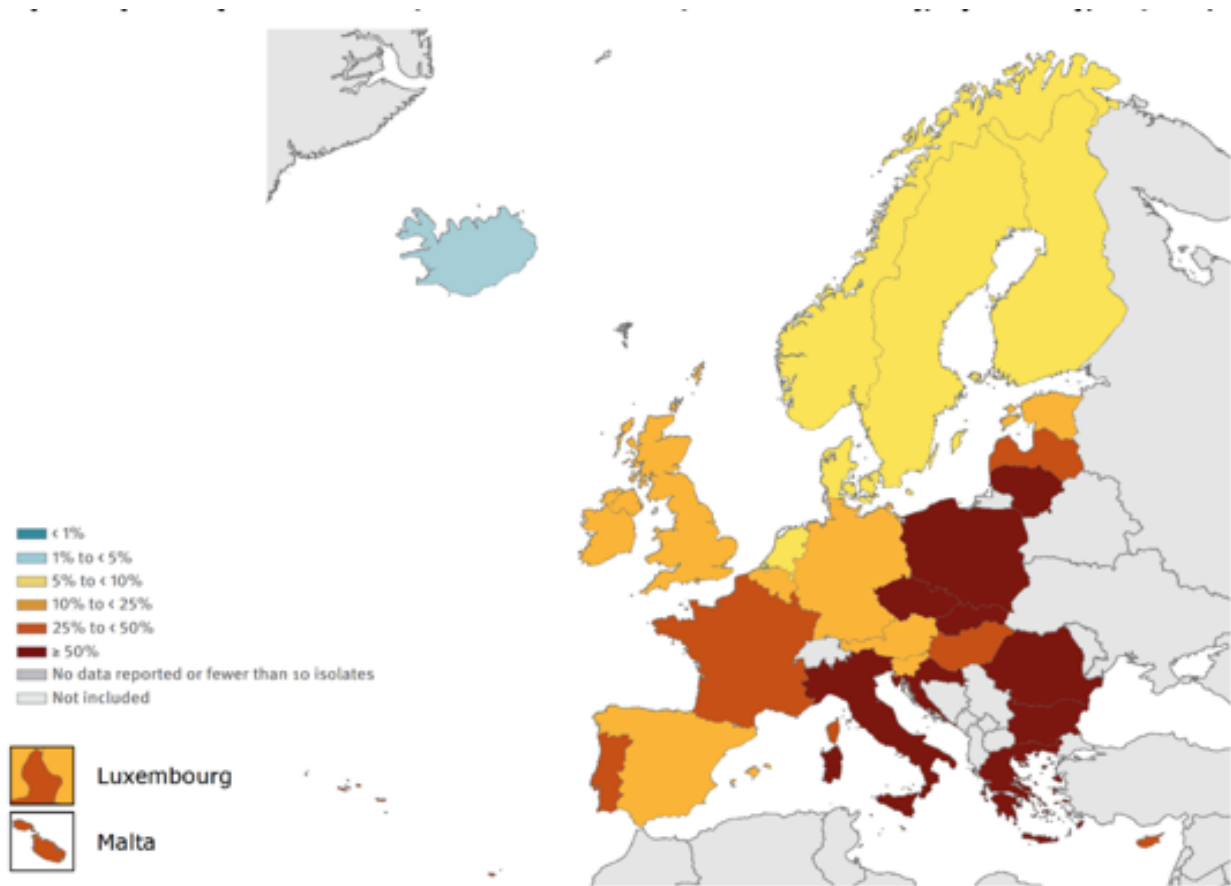


Figure 20: proportion de résistance de *K.pneumoniae* aux C3G en Europe en 2019. Source ECDC-EARS-Net

3.3.3. Dans le monde

Les différents réseaux de surveillance internationaux montrent une répartition inégale des résistances dans le monde avec par ordre décroissant de prévalence, l'Asie, l'Amérique du Sud, l'Europe et les États-Unis. Il n'existe pas de données concernant l'Afrique mais certaines études laissent supposer une forte prévalence pour ce continent(39).

L'émergence des BLSE CTX-M produites par *E.coli* est un problème de santé publique mondial. Au début des années 2000 les CTX-M ont largement diffusé dans le monde où l'Asie, l'Amérique Latine et l'Europe se retrouvent en situation endémique (cf.figure 22).

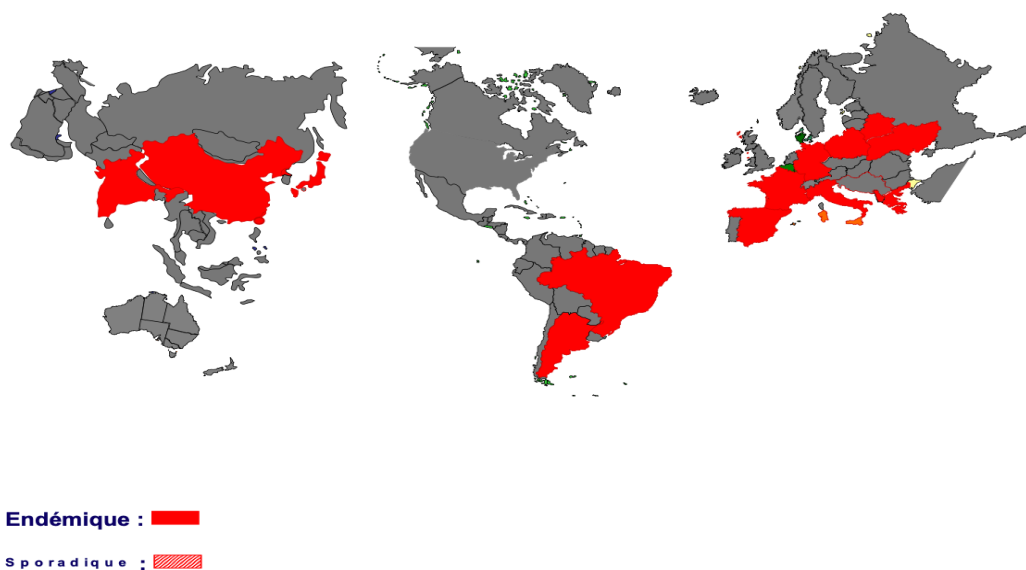


Figure 21. Situation épidémiologique de E.coli BLSE entre 2001-2002. Source : rapport HCSP février 2010

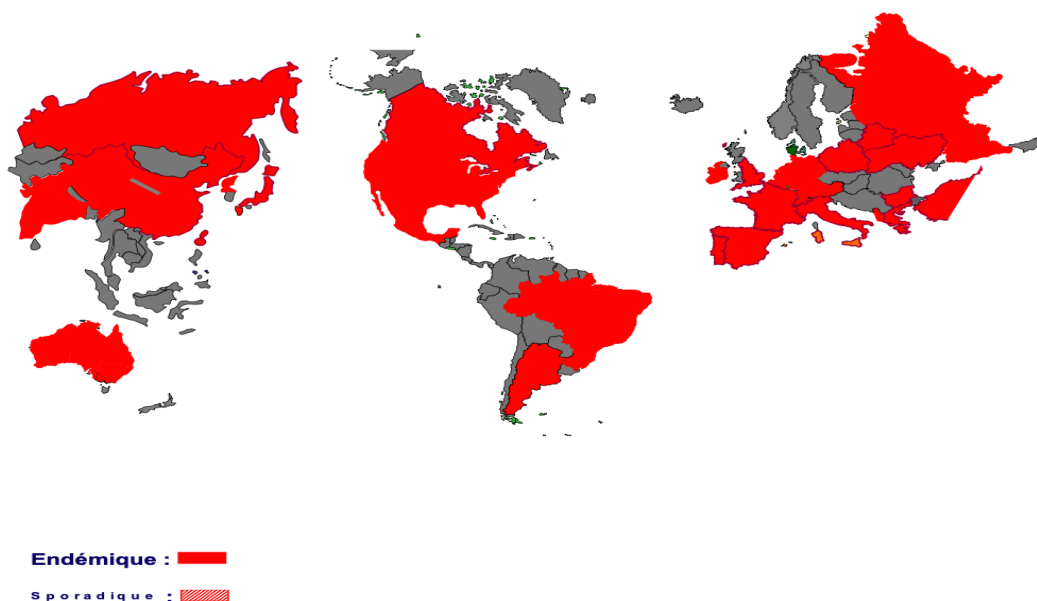


Figure 22. Situation épidémiologique de E.coli BLSE en 2005. Source : rapport HCSP février 2010

Pour lutter contre la résistance bactérienne croissante dans le monde, l’OMS (Organisation Mondiale de la Santé) publie en 2017 une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d’avoir de

nouveaux antibiotiques. Le groupe le plus critique comporte les Entérobactéries productrices de BLSE(40)

3.4. Facteurs de risque d'acquisition d'une E-BLSE

Identifier les facteurs de risque en milieu communautaire et hospitalier est essentiel pour limiter la diffusion de ces E-BLSE en mettant en place des mesures préventives. Il est également important d'identifier ces facteurs de risque afin d'optimiser l'antibiothérapie probabiliste.

3.4.1. Exposition récente à un antibiotique

Une étude cas-témoin a été réalisée au Danemark par Richelsen et al. sur une période de 11 ans (du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2017) afin d'identifier les facteurs de risques d'acquisition communautaire d'une *E.coli* et d'une *K.pneumoniae* BLSE. Ont été inclus 223 sujets avec une première infection à *E.coli* ou *K.pneumoniae* BLSE d'acquisition communautaire, 2214 sujets témoins avec une première infection à *E.coli* ou *K.pneumoniae* non BLSE d'acquisition communautaire et 2228 sujets témoins sans infection. Comparé au groupe témoin non BLSE les facteurs de risque étaient :

- L'utilisation récente (15 à 365 jours) d'antibiotiques vs. aucun antibiotique (OR:1,72 ; 95% CI ; 1,26-2,35).
- L'utilisation récente d'antibiotiques à large spectre (OR :1,77 ; 95% CI ; 1,33-2,36) ou à spectre étroit (OR :1,59 ; 95% CI ; 1,20-2,12).
- L'utilisation des fluoroquinolones (OR :3,56 ; 95% CI ; 2,52-5,05), du triméthoprime (OR : 1,74 ; 95% CI ; 1,06-2,84) et des pénicillines à spectre étroit (OR :1,43 ; 95% CI ; 1,07-1,91).
- L'intervalle depuis la dernière antibiothérapie. Plus l'administration d'antibiotiques est récente plus le risque de développer une infection à E-BLSE est important. Entre 15-91 jours précédant l'infection l'OR est de 1,82 (95% CI ; 1,37-2,42), entre 92 et 182 jours précédant l'infection l'OR est de 1,53 (95% CI ; 1,14-2,06) et entre 183 et 365 jours l'OR est de 1,41 (95% CI ; 1,06-1,88).

- Le nombre d'antibiotiques différents prescrit: l'administration récente de 2 antibiotiques différents (OR : 1,69 ; 95% CI ; 1,07-2,66) et de 3 antibiotiques ou plus (OR : 2,18 ; 95% CI ; 1,53-3,10) (41).

Une étude rétrospective a été menée de janvier 2013 à décembre 2016 en Chine par Xiao et al. afin d'identifier les facteurs de risque d'acquisition d'une *E.coli* BLSE. Ont été inclus 491 patients non transplantés atteints d'une bactériémie à *E.coli* dont 283 ayant une *E.coli* BLSE. Les facteurs de risque identifiés étaient la prise d'antibiotiques dans les 30 jours précédant la bactériémie à *E.coli* BLSE ($p=0,001$) et en particulier la prise de céphalosporines (OR : 3,025 ; 95% CI ; 1,468-6,231) et la prise de bêta-lactamines associées à un inhibiteur de bêta-lactamase ($p=0,032$). Le fait d'avoir une antibiothérapie probabiliste ($p = 0,001$) ou documentée ($p=0,039$) non appropriée est également un facteur de risque(38).

Une étude cas-témoin a été réalisée au Japon par Nakai et al. entre 2010 et 2013 incluant 212 patients colonisés ou infectés par une E-BLSE et 2089 par une entérobactérie non BLSE. La proportion de patients ayant reçu un ou plusieurs antibiotiques dans les 60 jours précédant l'infection était significativement plus élevée dans le groupe E-BLSE comparé au groupe non BLSE (67% vs 36% ; $p < 0,001$) (43).

Les infections urinaires sont les infections bactériennes communautaires les plus fréquentes et *E.coli* BLSE est le germe le plus retrouvé. Une revue de la littérature publiée par Larramendy et al. en 2020 a analysé 16 publications afin d'identifier les facteurs de risque d'acquisition communautaire d'une *E.coli* productrice de BLSE dans les infections urinaires. Deux études ont été publiées entre 2006 et 2009 et les autres entre 2012 et 2017. L'exposition récente à un antibiotique était le facteur de risque le plus fréquemment identifié dans la plupart de ces études.

- L'utilisation d'antibiotiques dans les 30 jours (OR : 3,1 ; 95% CI ; 1,4-6,7), dans les 3 derniers mois (OR : 4 ; 95% CI ; 1,6-10) ou dans les 12 derniers mois (OR : 4,6 ; 95% CI ; 1,9-11) précédant l'infection.
- L'utilisation des bêta-lactamines et en particulier les céphalosporines et pénicillines étaient un facteur de risque dans 5 études avec un OR compris entre 2,2 (95% CI ; 1,1-4,5) pour les C3G et 21,4 (95% CI ; 5,4-85,2) pour le céfuroxime.
- L'utilisation récente de fluoroquinolones était un facteur de risque majeur de développer une infection urinaire mais avec un intervalle de confiance étendu (OR : 19 ; 95% CI ; 3,3-111,4). D'autres études de cette publication montrent également que l'utilisation de

fluoroquinolones étaient un facteur de risque mais avec un OR compris entre 2,6 (95% CI 1,3-5,1) et 9,9 (95% CI 2,2-44,6).

- L'utilisation récente de nitrofurantoïne est également un facteur de risque (OR : 1,54 95% CI 1,1-2,3) (44).

L'exposition récente aux antibiotiques est un facteur de risque d'infection mais également de colonisation aux E-BLSE. Une étude sur les facteurs de risque de colonisation par une E-BLSE a été réalisée par Otter et al. à Londres en 2015. Pendant 4 mois, 4006 patients ont été dépistés par écouvillonnage rectal, 9% était porteur d'une E-BLSE. Le germe le plus souvent retrouvé était *E.coli* (77,8%), suivi de *K.pneumoniae* (8,4%), puis *C.freundii* (3,6%) et *E.cloacae* (2,8%). Il a été mis en évidence que plus de 2 antibiothérapies dans les 6 mois précédant l'hospitalisation était un facteur de risque de colonisation d'une EBLSE (OR 2,2 ; 95% CI ; 1,7-3,0) (45).

3.4.2. Hospitalisation récente

Dans l'étude de Richelsen et al. il a été démontré que plus de 3 hospitalisations au cours de la dernière année (OR : 2,18 ; 95% CI ; 1,45-3,28) et une hospitalisation dans les 91 jours précédant l'infection à E-BLSE (OR : 1,84 ; 95% CI ; 1,37-2,48) sont des facteurs de risque(41).

Dans la revue de la littérature de Larramendy et al. identifiant les facteurs de risque d'acquisition communautaire d'une *E.coli* productrice de BLSE dans les infections urinaires, une hospitalisation récente a été identifiée comme étant un facteur de risque dans les 30 jours (OR : 3,9 ; 95% CI ; 1,2-12,7) mais aussi lorsqu'elle est comprises entre 3 et 12 mois (OR : 2,9 ; 95% CI ; 1,3-6,6) précédant l'infection urinaire. Sont également des facteurs de risque, 1 à 2 hospitalisations (OR : 1,7 ; 95% CI ; 1,3-2,3) ou plus de 3 hospitalisations (OR : 3,9 ; 95% CI ; 2,6-5,8) l'année précédant l'infection et un antécédent de chirurgie compris entre 3 et 12 mois avant l'infection (OR : 2,8 ; 95% CI ; 1,9-8) (44).

Dans l'étude de Rodriguez-Bano et al. la durée de l'hospitalisation est un facteur de risque relativement faible de développer une E-BLSE (OR : 1,02 ; 95% CI ; 1-1,03) (46).

Dans l'étude rétrospective de Capsoni et al. réalisée à Milan entre janvier 2011 et décembre 2015, une hospitalisation dans les 90 jours précédant l'infection est un facteur de risque d'acquisition d'une E-BLSE (OR : 2,1 95% CI 1,2-3,9) (47).

Enfin, dans l'étude de Massart et al, contrairement aux idées reçues, seulement 0,5 % des patients ont acquis une infection à E- BLSE et 1,9 % des patients ont été colonisés par une E-BLSE des dans les unités de soin intensifs (48).

3.4.3. Infection liée aux soins

Dans l'étude de Xiao et al, un cathétérisme bilio-pancréatique dans les 30 jours précédant l'infection (OR : 2,318 95% IC 1,103-4,874) et un sondage urinaire (p=0,036) est un facteur de risque d'infection à E-BLSE(42).

Dans la revue de la littérature de Larramendy et al. les infections associées aux soins et en particulier au sondage urinaire sont des facteurs de risque (OR :3,3 95% CI 1,7-6,6) (44).

Dans l'étude Richelsen et al. avoir une intervention urologique dans les 91 jours précédant l'infection n'est pas un facteur de risque significatif de développer une infection à E-BLSE spécifiquement mais est un facteur de risque d'avoir une bactériémie en général (OR :15,55 95% CI 6,46-37,43) (41).

3.4.4. Provenance d'un établissement de loin de longue durée

Dans une étude menée en Israël par Ben Ami et al. un des facteurs de risque associés aux bactériémies à E-BLSE survenant dans les premières 72h d'hospitalisation était le transfert à partir d'un établissement de soin longue durée (OR : 4,76 ; 95% CI ; 1,82-12,4) (49).

Dans l'étude de Moor et al. vivre dans un établissement de soin de longue durée est un facteur de risque d'infection à E-BLSE (OR : 6,1 ; 95% CI ; 1,6-23,2) (50).

3.4.5. Voyage

Une étude prospective et multicentrique de Arcilla et al. portant sur 1847 volontaires sains (étaient exclus les patients colonisés par une E-BLSE avant le voyage) a analysé l'impact des voyages à l'étranger sur le risque de colonisation d'une E-BLSE. Le suivi s'est fait par écouvillonnage rectal immédiatement après le retour, à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois après le retour du voyage. Le taux de colonisation immédiatement après le retour était de 34,3% (95% CI ; 32,1-36,5). Les plus forts taux de colonisation par une E-BLSE étaient lors d'un voyage dans les pays suivants : Asie du sud (75,1% ; 95% CI ; 68,4-80,9) avec le plus fort taux pour l'Inde de 88,6% (95% CI ; 79,8-93,9), l'Asie du centre et de l'est avec 48,8% de portage (95% CI ; 38,4-

59,3) et l'Afrique du Nord avec 42% de portage (95% CI ; 31,8-52,9). La durée médiane de colonisation était de 30 jours (95% CI ; 28,9-33,1), 42,9% était encore colonisé 1 mois, 25,1% à 3 mois, 14,3% à 6 mois et 11,3% à 12 mois(51).

Selon la revue de la littérature de Larramendy et al. voyager en Asie, au Moyen-Orient ou en Afrique dans les 6 dernières semaines est un facteur de risque (OR :16,6 ; 95% CI ; 3,4-78,8). Cela met en évidence une contamination de l'environnement(44).

D'autres études vont dans ce sens avec des taux de colonisation au retour pouvant dépasser les 50%(52)(53).

3.4.6. Prise d'un traitement immunosuppresseur

Dans la revue de la littérature de Larramendy et al. la prise d'un traitement immunosuppresseur (OR : 1,5 ; 95% CI ; 1,1-2,1) et d'un traitement chronique par corticoïdes (OR :24,3 ; 95% CI ; 2,4-246,9) sont des facteurs de risque significatifs de développer une infection urinaire à *E.coli* BLSE(44).

Dans l'étude de Richelsen et al. comparé au groupe témoin ayant une infection non BLSE, un traitement par immunosuppresseur n'apparaît pas comme un facteur de risque significatif d'acquisition d'une E-BLSE. En revanche comparé au groupe témoin non infecté c'est un facteur de risque significatif (OR : 1,85 ; 95% CI ; 1,24-2,75). Cela indique que c'est un facteur de risque d'avoir une bactériémie en général et non spécifiquement une bactériémie à E-BLSE(41).

3.4.7. Existence d'une pathologie associée

- **BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive) et infections pulmonaires**

Une étude menée en Nouvelle-Zélande par Moor et al. entre 2003 et 2004 avec 98 cas et 171 témoins montre que les antécédents de BPCO est un facteur de risque de développer une infection à E-BLSE (OR :10,6 ; 95% CI ; 1,04-107,7). Le fait de retrouver la BPCO comme facteur de risque est surtout lié aux fréquentes hospitalisations et prises d'antibiotiques de ces patients(50).

Dans l'étude de Richelsen et al. les infections pulmonaires chroniques ne sont pas un facteur de risque significatif de développer une infection à E-BLSE spécifiquement mais sont un facteur de risque d'avoir une bactériémie en général (OR : 2,56 ; 95% CI ; 1,72-3,82) (41).

- **Diabète**

Une étude prospective canadienne réalisée par Laupland et al. sur deux ans chez des patients ayant une infection communautaire à *E.coli* BLSE, a mis en évidence le diabète comme étant un facteur de risque (OR :4,4 ; 95% CI ; 2,6-7,1) (54).

Dans l'étude Richelsen et al. le diabète n'est pas un facteur de risque significatif de développer une infection à E-BLSE spécifiquement mais est un facteur de risque d'avoir une bactériémie en général (OR :2,22 ; 95% CI ; 1,47-3,34) (37).

- **Cirrhose et pathologies hépatiques**

Une étude de Kang et al. en Corée du Sud réalisée de septembre 2008 à avril 2009 dans 18 hôpitaux sur les infections à *E.coli* BLSE d'origine communautaire a mis en évidence qu'avoir une pathologie hépatique est un facteur de risque (OR : 2,03 ; 95% CI ; 1,12-3,86) (55).

Dans l'étude Richelsen et al. avoir une pathologie hépatique modérée à sévère n'est pas un facteur de risque significatif de développer une infection à E-BLSE spécifiquement mais est un facteur de risque d'avoir une bactériémie en général (OR :6,48 ; 95% CI ; 1,72-24,43) (41).

- **Cancer**

Dans l'étude de Laupland et al. le cancer est identifié comme étant un facteur de risque significatif de développer une infection d'acquisition communautaire à *E.coli* BLSE (OR:11,1 ; 95% CI ; 7-17) (54).

Dans l'étude Richelsen et al. le cancer n'est pas un facteur de risque significatif de développer une infection à E-BLSE spécifiquement mais est un facteur de risque de développer une bactériémie en général (OR: 4,30 ; 95% CI ; 3,02-6,12) (41).

- **Pathologie urinaire**

Dans l'étude de Laupland et al. l'incontinence urinaire est identifié comme étant un facteur de risque significatif de développer une infection d'acquisition communautaire à *E.coli* BLSE (OR: 21,7 ; 95% CI ; 15-30,9) (54).

Les infections urinaires récidivantes (trois épisodes ou plus durant l'année précédant l'infection à E-BLSE) sont un facteur de risque de développer une infection urinaire à *E.coli* BLSE (OR : 3,8 ; 95% CI ; 1,8-8,1)(44).

- **Hémopathie**

Dans l'étude de Xiao et al., Capsoni et al. et Kang et al. les hémopathies n'apparaissent pas comme un facteur de risque significatif de développer une infection à EBLSE(42)(47)(55).

3.4.8. Antécédent de colonisation

Une étude incluant 3250 patients menée par Massart et al. dans 3 unités de soins intensifs en Bretagne de janvier 2016 à septembre 2017 a mis en évidence qu'un antécédent de colonisation à une E-BLSE est un facteur de risque majeur de développer une infection à E-BLSE (OR : 9,61 ; 95% CI ; 2,86-32,29) (48).

3.4.9. Age

Dans la revue de la littérature de Larramendy et al. sur les facteurs de risque d'acquisition communautaire d'une *E.coli* productrice de BLSE dans les infections urinaires, l'âge > 55ans est un facteur de risque significatif (OR : 2 95% CI 1,02-3,5) (44).

Dans étude de Ben Ami et al, l'âge > 65 ans est également un facteur de risque (OR : 2,4 ; 95% CI ; 1,6-3,6) (56).

3.4.10. Sexe masculin

Dans l'étude de Richelsen et al, Ben Ami et al. et Larramendy et al, être de sexe masculin est un facteur de risque significatif d'acquérir une infection à E-BLSE avec respectivement des OR à 2,01 (CI 95% ; 1,5-2,69), 2,57 (95% CI ; 1,08-6,12) et 1,6 (95% CI ; 1,2-2,1) (41)(44)(49).

3.4.11. Les recommandations de la HAS (Haute Autorité de Santé) en 2019

Au vu du grand nombre et de la diversité des facteurs de risque de développer une infection à E-BLSE, il est difficile de définir une population cible à risque. Les E-BLSE sont de plus en plus présentes dans le milieu communautaire comme le montre une étude de Ruppé et al. qui a mis en évidence le portage d'une *E.coli* BLSE chez des enfants sains, sans facteurs de risques identifiés, vivant dans un village isolé du Sénégal. Cela met en évidence une dissémination massive des BLSE dans la communauté, même dans des populations isolées.

En 2019, la HAS a émis la recommandation de prendre en compte les facteurs de risque suivants face aux infections à entérobactéries résistantes aux C3G :

- L'exposition à un antibiotique (amoxicilline-acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolones) dans les 3 mois précédents ;
- Une infection nosocomiale ou liée aux soins ;
- Un antécédent de colonisation ou d'infection à une entérobactérie résistante aux C3G dans les 3 mois ;
- Un voyage à l'étranger dans les 3 mois dans les zones géographiques connues à risque et notamment le sous-continent indien, l'Asie du Sud-Est, le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord, le bassin méditerranéen ;
- Une anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire (en cas d'infection urinaire).

3.5. Infection à E-BLSE : un facteur de mauvais pronostic

La mortalité suite à une infection provoquée par une E-BLSE est plus élevée que celle ne produisant pas de BLSE. En effet, plusieurs études démontrent une augmentation de la mortalité chez ces patients. L'étude de Capsoni et al. montre une mortalité plus importante chez les patients ayant une infection à bactérie multi-résistante (OR: 4,6 ; 95% CI ; 2-10,6)(47).

Une méta-analyse de Schwaber et al. réalisée à partir de 16 études démontre que la mortalité augmente significativement dans le groupe de patients atteints par une E-BLSE (RR : 1,85 ; 95% CI ; 1,39-2,47)(57).

De juin 2003 à novembre 2005, une étude prospective anglaise menée par Melzer et al. a collecté les données cliniques et microbiologiques de tous les patients atteints d'une bactériémie à *E.coli*. Parmi les 308 patients, 46 souffraient d'une infection *E.coli* à BLSE. Une plus grande proportion de patients sont décédés dans le groupe des *E.coli* à BLSE (OR : 3,57 95% CI 1,48-8,60). Le retard d'initiation d'un antibiotique adapté est également un facteur de risque de mortalité chez les patients ayant une infection à E-BLSE (OR : 3,36 95% CI 1,59-7,09) (58).

4. Rôle du pharmacien hospitalier dans le bon usage des antibiotiques

Selon l’OMS, le bon usage des antimicrobiens ou antimicrobial stewardship est défini comme l’ensemble cohérent de mesures en faveur de l’usage responsable d’antimicrobiens(59). Un usage responsable des antibiotiques repose notamment sur le choix du bon antibiotique, pour la bonne indication, par la bonne voie d’administration, à la juste dose et pendant la bonne durée(60). Cela implique une prescription qui aboutit à la meilleure efficacité pour le patient avec le moins d’effets secondaires : toxicité, infections à Clostridium difficile et sélection de bactéries résistantes(61).

Les missions des pharmacies à usage intérieur (PUI) décrites dans le Code de la santé publique (Article L. 5126 modifié) sont d'assurer la gestion, l'approvisionnement, la vérification des dispositifs de sécurité, la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation et la dispensation des médicaments, des dispositifs médicaux stériles et des médicaments expérimentaux ou auxiliaires et d'en assurer la qualité. Elles doivent mener toute action de pharmacie clinique, à savoir de contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé et de concourir à la qualité des soins, en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins et en y associant le patient. Elle doit également entreprendre toute action d'information aux patients et aux professionnels de santé sur les produits de santé, ainsi que toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage, et de concourir à la pharmacovigilance, à la matériovigilance, et à la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles.

Du fait de ses missions, le pharmacien hospitalier est un acteur central dans le bon usage des antibiotiques. Les plans d’actions mis en place pour promouvoir le bon usage des antibiotiques l’impliquent d’ailleurs fortement.

4.1 Commissions participant au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé

4.1.1 CME : Commission Médicale d’Etablissement

Selon la loi HPST n° 2009-879 du 21 juillet 2009, la CME contribue à la définition de la politique d’amélioration continue de la qualité, de la pertinence et de la sécurité des soins. Elle est composée des représentants des personnels médicaux, odontologiques, maïeutiques et pharmaceutiques(62). Le président de la CME ainsi que le directeur de l’établissement doivent déterminer une politique de bon usage des antibiotiques avec des indicateurs de suivi dans leur

établissement de santé. Pour cela, ils nomment un référent en antibiothérapie. Les sous-commissions spécialisées de la CME telles que le CLIN (Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales) et la COMEDIMS (Commission du médicament et des dispositifs médicaux stérile) ont été supprimés par la loi HPST afin de diminuer le nombre de commissions à l'hôpital et de laisser chaque établissement une liberté d'organisation. Même s'ils ne sont plus obligatoires, la plupart des établissements de santé ont conservé le CLIN et la COMEDIMS.

4.1.2 COMEDIMS : Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles

La COMEDIMS a été instaurée dans les établissements hospitaliers publics par la circulaire ministérielle de 1976 et rendue obligatoire par le décret du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur. Elle était définie par la circulaire comme « un lieu de concertation entre les médecins prescripteurs et le pharmacien de l'hôpital ». La présidence de la commission était assurée dans 80% des cas par un pharmacien et à 20% par un médecin. En plus des pharmaciens et des médecins, elle était composée de préparateurs en pharmacie, d'infirmiers, d'un représentant du laboratoire de microbiologie, d'un membre du CLIN et autres professionnels de santé ainsi que du directeur et autres membres de la direction. Elle avait pour mission d'élaborer la liste des médicaments et des dispositifs médicaux stériles dont l'utilisation est recommandée au sein de l'établissement, d'élaborer et de diffuser des recommandations en matière de prescription et de bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux stériles et de lutter contre la iatrogénie médicamenteuse. Elle a également un rôle pharmaco-économique.

C'est la Commission des Anti-Infectieux (CAI), une sous-commission du COMEDIMS qui était responsable du bon usage des antibiotiques. Elle était chargée d'impulser et de coordonner des actions en matière de bon usage des antibiotiques, en association avec le CLIN et la COMEDIMS.

La COMEDIMS a été supprimée par la loi HPST n° 2009-879 du 21 juillet 2009. Ses missions sont désormais reportées à la CME et au directeur de l'établissement de santé qui ont la responsabilité d'organiser la politique d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. Néanmoins, beaucoup d'établissements ont gardé le nom COMEDIMS pour cette sous-commission de la CME.

4.1.3 CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales

En 1989 le CLIN est devenu une instance obligatoire dans les établissements de santé puis est supprimé par la loi HPST. Il continue tout de même d'exister dans beaucoup d'établissements. Le décret du 6 décembre 1999 relatif à l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé indique que son rôle est de définir une politique de lutte contre les infections nosocomiales et de prévenir les résistances bactériennes aux antibiotiques avec une mission de promouvoir le bon usage des antibiotiques(63). Pour cela, il travaille en collaboration avec l'Équipe Opérationnelle d'Hygiène (EOH) qui l'aide à réaliser ses missions. Avec la loi HPST c'est la CME qui a la charge de la lutte contre les infections nosocomiales, aidée par l'EOH et par un coordinateur de la gestion des risques. L'EOH est composée d'une équipe pluridisciplinaire réunissant des médecins, pharmaciens, infirmiers, hygiénistes.

4.2 Missions de la pharmacie à usage intérieur dans le bon usage des antibiotiques

La HAS a publié des recommandations professionnelles en 2008 : « Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé » où elle détaille le rôle des pharmaciens hospitaliers dans le bon usage des antibiotiques(64). Ses missions sont définies par la loi n°92-1279 du 8 décembre 1992 abrogée par l'ordonnance n° 2000-548 du 15 juin 2000. Comme tous médicaments, les antibiotiques sont de la responsabilité du pharmacien et nécessitent une surveillance particulière.

4.2.1 Gestion, approvisionnement, détention

La pharmacie, après avis de la COMEDIMS et du CLIN, constitue la liste des antibiotiques disponibles au livret thérapeutique et dont l'usage est recommandé au sein de l'établissement. Il contient également les équivalences thérapeutiques définies par la COMEDIMS, des recommandations de bon usage du médicament et des données pharmaco-économiques(65). La pharmacie achète, stock et met à disposition des prescripteurs les médicaments. Elle doit s'assurer que les antibiotiques inscrits au livret thérapeutique soient disponibles en quantité suffisante dans l'établissement. Le pharmacien doit informer les professionnels de santé sur les ruptures de stock effectives ou à venir ainsi que sur les alternatives possibles. Un plan d'action national français de lutte contre l'antibiorésistance a été mis en place depuis 2016 en suivant une approche «One

Health», recommandé par l’OMS, incluant les aspects humains, vétérinaires et environnementaux. Dans celui-ci, l’ANSM s’engage à améliorer la disponibilité des antibiotiques en France(66). Les prescriptions argumentées d’antibiotiques non inscrits au livret thérapeutique sont possibles en concertation avec le pharmacien et éventuellement après avis de l’infectiologue.

4.2.2 Analyse des prescriptions d’antibiotiques, dispensation et pharmacie clinique

La dispensation est définie dans le Code de la Santé Publique (article R. 4235-48) comme l’acte pharmaceutique associant à la délivrance des médicaments l’analyse pharmaceutique de la prescription médicale, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du médicament(67).

Les prescriptions d’antibiotiques sont de préférence informatisées pour faciliter la traçabilité et la dispensation est nominative. Lors de l’analyse pharmaceutique, le pharmacien peut consulter le dossier médical du patient, ses données biologiques et microbiologiques. Il vérifie que la prescription concorde avec les recommandations actuelles. En cas de non-conformité, le pharmacien contacte le prescripteur et un avis du référent antibiothérapie peut être demandé.

Dans le cadre du plan national d’alerte sur les antibiotiques 2011-2016 et à la demande de la DGS (Direction Générale de la Santé), l’ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) a établi une liste d’antibiotiques critiques en 2013 qui a été réactualisée en 2015. Elle comprend deux catégories : les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances et les antibiotiques de derniers recours(68). Tous les antibiotiques de la liste sont soumis à prescription et à dispensation contrôlés par des mesures spécifiques dont les modalités sont proposées par chaque établissement de santé et validées en CME. Cette liste peut être actualisée et adaptée à chaque établissement de santé qui peut réaliser sa propre liste en se basant sur celle-ci.

Table 9. Liste des antibiotiques critiques par l'ANSM - 2015

<p>Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes</p> <ul style="list-style-type: none">- association amoxicilline-acide clavulanique- céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable ; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations, et pour la catégorie « autres céphalosporines » ; préoccupation pour la ceftriaxone- fluoroquinolones- témocilline* <p>* <i>Pression de sélection en lien avec la problématique d'une dose optimale non établie</i></p> <p>Antibiotiques de dernier recours</p> <p><u>Vis à vis des cocci à Gram positif</u></p> <ul style="list-style-type: none">- daptomycine- glycopeptides**- linézolide, tédizolide <p><u>Vis à vis des bactéries à Gram négatif</u></p> <ul style="list-style-type: none">- colistine injectable- pénèmes**- phénicolés- tigécycline <p><u>Vis à vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif</u></p> <ul style="list-style-type: none">- fosfomycine injectable <p><i>**Particulièrement générateurs de résistances bactériennes</i></p>
--

Comme mentionné dans le plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016, la dispensation de tous les antibiotiques doit se faire pour une durée de 48 à 72h afin de permettre une réévaluation du traitement. Une réévaluation doit être aussi prévue à 7-10 jours de l'antibiothérapie. La HAS recommande également des durées de prescription d'antibiotiques les plus courtes possibles.

Une indication doit être renseignée par le prescripteur pour les antibiotiques à dispensation contrôlée.

La conciliation médicamenteuse et le déploiement de la pharmacie clinique dans les services de soin participe au bon usage des antibiotiques.

4.2.3 Information et formation

Les informations produites par le laboratoire de microbiologie, la pharmacie et les services cliniques doivent être connectées(64). Avec son expertise, le pharmacien peut conseiller le prescripteur et l'informer du bon usage des antibiotiques selon les recommandations. Il peut lui transmettre une opinion pharmaceutique sur le logiciel de prescription ou directement par téléphone. Afin de promouvoir le bon usage des antibiotiques dans son établissement de santé, le

pharmacien participe à la rédaction de protocoles, rédige des livrets d'aide à la prescription comme l'antibioguide qui est en accord avec la politique anti-infectieuse de son établissement et qu'il diffuse aux services de soin. Il assiste également à des réunions pluridisciplinaires comme les staffs de réanimation où des traitements par antibiotiques y sont souvent débattus.

L'ECDC publie en 2017 son rapport « Proposals for UE guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans » où il nomme le pharmacien « gardien du bon usage des antibiotiques » devant recevoir une formation initiale et continue appropriée et participe à la formation des professionnels de santé.

4.2.4 Suivi de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes

4.2.4.1 ConsoRes

Les pharmaciens hospitaliers ont pour mission de suivre la consommation d'antibiotiques dans leurs établissements et de transmettre ces informations à la CME, la COMEDIMS, le CLIN mais également à l'ARS, à la HAS via des indicateurs de suivi. Afin de lutter contre l'antibiorésistance, le réseau de prévention des infections associés aux soins (RéPias) a mis en place cinq missions nationales dont la mission SPARES (Surveillance et Prévention de l'AntibioRésistance en Etablissement de Santé) pour les établissements de santé qui a été confié au CPias (Centre d'appui pour la Prévention des Infections Associées aux Soins) Grand-Est et Nouvelle-Aquitaine. Elle a pour objectif de faciliter la surveillance sur la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes grâce à un outil commun, ConsoRes. Le pharmacien renseigne dans ConsoRes tout au long de l'année des informations sur la résistance de toutes les bactéries dont les E-BLSE ainsi que sur la consommation d'antibiotique en nombre de doses définies journalière (DDJ) pour 1000 journées d'hospitalisation (JH).

4.2.4.2 CAQES : Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficienc e des Soins

Le CAQES faisant suite au CBU (Contrat de Bon Usage du médicament) depuis janvier 2018, contient un indicateur national sur la surveillance et le bon usage des antibiotiques : « taux de traitement antibiotique de plus de 7 jours non justifié » c'est-à-dire calculer le nombre de

traitements par antibiotique prescrits pour une durée de plus de 7 jours non justifiés / le nombre total de traitements par antibiotique prescrits pour une durée de plus de 7 jours. Les indicateurs régionaux de la région Provence-Alpes-Côte-D'azur concernant le bon usage des antibiotiques sont : « le taux d'évolution entre l'année 2019 et 2020 de la consommation totale d'antibiotiques en DDJ (dose définie journalière) pour 1000 journées d'hospitalisation » et « le taux d'évolution de la consommation totale de carbapénèmes entre l'année 2019 et 2020 en DDJ pour 1000 journées d'hospitalisation ». Le taux cible pour ces deux derniers indicateurs est de 0%. Le pharmacien hospitalier est en charge de renseigner ces données.

4.2.4.3 Certification HAS

La nouvelle certification des établissements de santé pour la qualité des soins publiée en 2020 par la HAS contient des critères liés aux risques infectieux. Ces critères concernent notamment la pertinence des prescriptions d'antibiotiques et la maîtrise des bonnes pratiques d'antibioprophylaxie liées aux actes invasifs. La conciliation des traitements médicamenteux du patient est un critère qui peut également avoir un impact positif sur le bon usage des antibiotiques. La HAS a également mis en place des indicateurs de qualité et de sécurité des soins (IQSS) qui font partie de la certification. Certains IQSS traitent de l'antibiorésistance comme l'indicateur ATBIR « Taux de patients ayant une prescription d'antibiothérapie de sept jours ou moins pour une infection respiratoire basse » ou l'indicateur PCC « Bonnes pratiques de précautions complémentaires contact ». Ce dernier mesure le taux de patients porteurs ou infectés par une E-BLSE, le *Clostridium difficile* ou la gale, pour lesquels des précautions complémentaires ont été réalisées selon les recommandations nationales.

4.2.4.4 Audits

Afin de suivre au mieux la consommation des antibiotiques, le pharmacien réalise régulièrement des audits au sein des services cliniques comme des audits sur la consommation des carbapénèmes ou des fluoroquinolones.

4.3 Bon usage des antibiotiques appliqué aux E-BLSE

La diffusion des E-BLSE a favorisé, par l'utilisation des carbapénèmes qui était le traitement de référence, l'émergence des entérobactéries productrices de carbapénémase. Face à la dissémination de ces bactéries hautement résistante, le Haut Conseil de la Santé Public (HCSP) avait déjà publié en 2010 un rapport sur les recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination(1). Il y est recommandé d'utiliser à chaque fois que possible une alternative thérapeutique aux carbapénèmes pour les infections à E-BLSE. Il y est également écrit que « l'usage des carbapénèmes, loin d'être idéal, doit être regardé comme une fausse bonne solution : il s'agit d'une solution efficace sur le plan thérapeutique à l'échelle individuelle, mais d'une solution à haut risque car favorisant le développement de carbapénémases ». Cependant les alternatives étaient peu nombreuses et non validées.

La HAS a publié en 2019 de nouvelles recommandations concernant la place des carbapénèmes et leurs alternatives dans les infections à entérobactéries résistantes aux C3G(3). La présence de facteurs de risques, la gravité de l'infection et les antécédents d'infections ou de colonisation à une E-BLSE doivent être pris en compte avant d'instaurer un traitement par carbapénèmes qui est un traitement de dernier recours. Depuis les recommandations de 2011 disant de ne plus catégoriser (I) les souches sensibles à certaines C3G par principe de précaution mais de les catégoriser (S) l'usage des carbapénèmes est d'autant plus limité. Les bêta-lactamines telles que la pipéracilline-tazobactam, la témocilline, la céfoxitine, l'amoxicilline-acide clavulanique peuvent être utilisés en alternative dans le cas d'un traitement documenté et selon les indications. La durée du traitement doit être raccourcie au maximum. Il est également recommandé de mettre en place une désescalade de l'antibiothérapie c'est-à-dire privilégier un antibiotique ayant le spectre le plus étroit possible et ayant un impact moindre sur le microbiote digestif du patient. Le relais oral de l'antibiothérapie doit également être privilégiée quand cela est possible.

Table 10. Proposition de classement des molécules antibiotiques pouvant être utilisées en désescalade thérapeutique des infections à entérobactérie résistante aux C3G, en fonction de leur impact potentiel sur le microbiote digestif selon la HAS - 2019

Impact écologique potentiellement croissant	Molécules
Rang 1	Aminosides (mais risque de toxicité)*
Rang 2	Témocilline, cotrimoxazole (TMP-SMX) **
Rang 3	Céfoxitine, amoxicilline-clavulanate
Rang 4	Pipéracilline-tazobactam, céfépime, fluoroquinolones**
Rang 5	Carbapénèmes (incluant l'ertapénème), ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam

* Le risque de toxicité rénale et auditive doit être pris en compte ; à n'utiliser que pour les pyélonéphrites aiguës simples et pour une durée courte (5 jours au maximum).

** Compte tenu de leur excellente biodisponibilité orale, ces molécules doivent être utilisées en 1^{re} intention pour le relais oral des infections urinaires.

4.4 Évolution de la consommation d'antibiotiques depuis 2012

La consommation globale d'antibiotiques a augmenté de 1,9% de 2012 à 2015 et a baissé de 9,6% de 2015 à 2019. De 2012 à 2019, la consommation des carbapénèmes a augmenté de 9,5% du fait de l'augmentation des E-BLSE. Il est à noter que cette consommation était en baisse de 2015 à 2018 puis s'est stabilisée sur l'année 2019(37). Cette diminution montre que la politique du bon usage des antibiotiques est efficace même si davantage d'efforts sont à fournir afin de lutter contre l'antibiorésistance, en particulier sur la consommation de carbapénèmes en accord avec les recommandations de la HAS 2019.

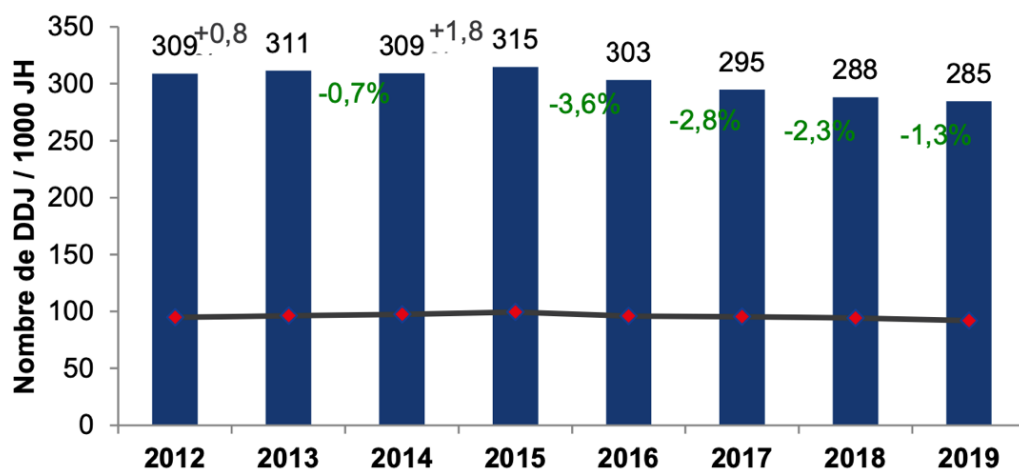


Figure 23. Evolution de la consommation d'antibiotiques de 2012 à 2019 dans les établissements de santé en nombre de DDJ/1000 JH - mission SPARES

5. Identification des facteurs de mauvais pronostics d'une infection à E-BLSE au Centre Hospitalier de Cannes - Simone Veil

5.1 Introduction

Les infections à E-BLSE posent un problème majeur de santé publique en France et dans le monde. En 2019, elles représentent en France 0,53 cas pour 1000 JH et diffusent également en milieu communautaire. Selon les données du réseau EARS-Net France de 2019, 30,2% des souches de *K.pneumoniae* et 8,8% des souches d'*E.coli* étaient résistantes aux C3G(69). Ces bactéries sont impliquées dans les infections urinaires, les infections post-opératoires du site chirurgical ainsi que des pneumonies nosocomiales chez des patients ventilés(22). Elles ont un taux de mortalité plus élevé par rapport aux infections non BLSE. La méta-analyse de Schwaber et Carmeli indique des taux de mortalité de 20% pour une bactériémie non BLSE et de 34% pour une bactériémie BLSE(57). Elles sont souvent associées à un traitement efficace retardé chez des patients présentant des comorbidités. De nombreux travaux ont été réalisés sur l'identification des facteurs de risque d'acquisition d'une E-BLSE mais peu se sont intéressés aux facteurs de mauvais pronostic. En effet, la HAS a publié en 2019 les facteurs de risque de développer une infection à E-BLSE: l'exposition à un antibiotique (amoxicilline-acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolones) dans les 3 mois précédents ; une infection nosocomiale ou liée aux soins; un antécédent de colonisation ou d'infection à une entérobactérie résistante aux C3G dans les 3 mois; un voyage à l'étranger dans les 3 mois dans les zones géographiques connues à risque et notamment le sous-continent indien, l'Asie du Sud-Est, le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord, le bassin méditerranéen et une anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire (en cas d'infection urinaire)(3) (cf chapitre 3.4). Les principaux facteurs de mortalité décrits dans la littérature sont le retard d'initiation d'une antibiothérapie adaptée, un sepsis ou un choc septique, un score Pitt > 1, un score Charlson > 2 et les souches BLSE résistantes à plus de 3 antibiotiques(46)(58)(70)(71). Ces bactéries prolongent la durée d'hospitalisation avec des prises en charge plus lourdes entraînant ainsi un surcoût(72).

Le traitement de référence pour traiter ces infections était l'utilisation de carbapénèmes mais face à l'émergence des entérobactéries productrices de carbapénémase c'est désormais un traitement de dernier recours. Ainsi, la HAS a ainsi publié en 2019 de nouvelles recommandations concernant la place des carbapénèmes et leurs alternatives dans les infections à entérobactéries

résistantes aux C3G. En l'absence de signes de gravité (présence d'un choc septique ou infection avec dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital) elle ne recommande pas l'usage de carbapénèmes même en présence de facteurs de risque. Des alternatives sont proposées pour le traitement documenté telles que la pipéracilline-tazobactam, la témocilline, la céfoxitine, l'amoxicilline-acide clavulanique(3). Il est donc intéressant d'identifier les patients présentant des facteurs de risque d'évolution défavorable afin d'évaluer l'impact des traitements probabilistes mis en place sur l'évolution des patients. C'est pourquoi, nous avons mené au CHCSV une étude rétrospective afin d'identifier ces facteurs de mauvais pronostic.

5.2 Objectifs de l'étude

5.2.1 Objectif principal

Identifier les facteurs potentiels d'évolution défavorable des patients hospitalisés ayant développé une infection à entérobactérie BLSE au CHCSV. L'évolution défavorable est définie par le décès ou l'apparition d'un nouvel épisode dû au même germe dans les 72h après la fin du traitement antibiotique.

5.2.2 Objectif secondaire

Recueillir des données épidémiologiques sur les infections à E-BLSE concernant le CHCSV.

5.3 Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique sur une période de deux ans concernant des patients présentant une infection à E-BLSE au CHCSV. Les patients ou leurs proches ont consenti par écrit à l'informatisation de leurs données personnelles à des fins d'hospitalisation et de recherche clinique potentielle.

5.3.1 Population

Tous les prélèvements positifs à une E-BLSE entre le 1^{er} janvier 2018 et 31 décembre 2019 ont été extraits de la base de données électronique du laboratoire du CHCSV. C'est un hôpital régional MCO de 869 lits disposant d'un service d'urgence et d'une unité de soins intensifs. Les prélèvements proviennent des patients hospitalisés dans les différents services, en dehors de la

pédiatrie ou accueillis dans le cadre des urgences ou de consultations ambulatoires. Les caractéristiques des patients et données nécessaires à l'étude ont été relevées à partir du dossier patient informatisé Dx Care® et dans les dossiers papiers pour les services non informatisés.

Pour les patients ayant eu plusieurs prélèvements positifs à la même souche E-BLSE lors de la même hospitalisation, un seul prélèvement a été pris en compte pour éviter les doublons de cas. En revanche, une souche E-BLSE avec un profil de sensibilité différent pour un même épisode a été comptabilisée. Ont été exclus de l'analyse les patients colonisés par une E-BLSE.

5.3.2 Données recueillies

Les données suivantes ont été recueillies : données démographiques (nom, âge, sexe, date de naissance), comorbidités (hémopathies, diabète, BPCO, asthme, cancers, pathologies urinaires comprenant les infections urinaires à répétition, la présence de sonde urinaire, les hypertrophies bénignes de la prostate, les vessies neurologiques, cirrhose), prise de traitements immunosuppresseurs, voyage à l'étranger dans les 6 derniers mois, antibiothérapie par une bêta-lactamine ou une fluoroquinolone dans les 6 derniers mois, une hospitalisation dans les 6 derniers mois, la date d'admission à l'hôpital, les services où le patient a été hospitalisé, les types de prélèvements, la durée d'hospitalisation et le micro-organisme isolé et les résultats de l'antibiogramme.

Les patients provenant de SSR (Soins de Suite et de Réadaptation) ou d'EHPAD (Etablissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes) ont été identifiés.

Les infections associées aux soins, définies comme une infection survenant plus de 48h après l'hospitalisation, les décès, les récurrences de l'infection et les guérisons ont été relevés.

5.3.3 Caractéristiques microbiologiques

Les souches d'entérobactéries ont été isolées à partir de divers prélèvements à savoir les hémocultures, les urines, le liquide péritonéal, les expectorations, le liquide de ponction pleural, le liquide d'ascite et des prélèvements d'abcès profond ou sur cathéter invasif. Les hémocultures ont été prélevées à l'aide de flacons aérobies et anaérobies et incubées dans un système de détection automatisée de type Bactalert 3D. La date de positivité de l'hémoculture était la date à laquelle le sang a été prélevé. Les analyses bactériologiques des urines ont été réalisées sur des échantillons d'urine prélevées sur miction, sur sonde ou lors de dérivation des urines.

De janvier à fin mai 2018 les antibiogrammes étaient réalisés en milieu liquide sur automate Phoenix et interprétés selon les recommandations du CA-SFM 2015(73). Les suspicions de BLSE étaient confirmées grâce au E-test BLSE. Depuis le 1^{er} juin 2018, les tests de sensibilité aux antibiotiques sont réalisés selon la méthode de diffusion en milieu gélosés. Les souches présentant un profil de résistance par un autre mécanisme n'ont pas été retenues (céphalosporinase surexprimée, céphalosporinase plasmidique, imipénémase, oxacillinase).

5.3.4 Thérapie anti-infectieuse : définition

Une antibiothérapie dite probabiliste a été définie par une prescription d'antibiotique(s) réalisée avant que ne soit connue la sensibilité du microorganisme responsable de l'infection(74).

L'antibiothérapie documentée a été définie comme une prescription d'antibiotiques réalisée après l'identification définitive des bactéries et la détermination de la sensibilité aux médicaments.

Une antibiothérapie adaptée cliniquement est un traitement contenant au moins un antibiotique sensible et efficace contre les E-BLSE.

Une antibiothérapie inappropriée est définie par un antibiotique résistant à l'antibiogramme ou non efficace cliniquement. Par exemple, l'amoxicilline-acide clavulanique peut être sensible sur l'antibiogramme mais non adapté cliniquement dans le cas d'une infection urinaire masculine.

La posologie et la durée de traitement n'ont pas été prises en compte dans la définition d'un traitement anti-infectieux approprié.

5.3.5 Analyses statistiques

Une analyse descriptive a d'abord été effectuée. Des pourcentages et valeurs absolues ont été utilisés pour décrire les variables qualitatives. La moyenne et l'écart type ont été utilisés pour décrire les variables quantitatives. Pour comparer les groupes d'évolution favorable et défavorable, une analyse univariée a été réalisée. Les données qualitatives ont été analysées à l'aide du test de Chi² ou de Fischer si l'échantillon était trop petit. Pour les données quantitatives, ont été réalisées un test de Student ou de Mann-Whitney dans le cas où les données ne sont pas distribuées selon une loi normale ou si elles sont peu nombreuses. Une analyse multivariée par régression logistique a été réalisée pour toutes les variables avec une valeur $p < 0,2$. Les données ont été recueillies sur

le logiciel Microsoft Excel 2013. Les analyses statistiques ont été réalisées par BIOSTATGV et StatView. Le seuil de significativité des tests a été fixé à 5%.

5.4 Résultats

5.4.1 Caractéristiques de la population

Ont été exclus de l'étude les doublons de cas et les prélèvements de patients colonisés. Parmi les 165 prélèvements restants, 11 ont été exclus pour manque de données sur leur évolution. Les données des 154 prélèvements à visée diagnostique ont été recueillies et détaillées dans le tableau. 11. Les services dont proviennent ces prélèvements sont rapportés dans la figure 24.

Table 11. Caractéristiques de la population

	n = 154 (%)
Sexe	
Masculin	82 (53,2)
Féminin	72 (46,8)
Age en années (moyenne \pm SD)	78 \pm 15,6
Age \geq 65 ans	131 (85,1)
Lieu de résidence	
Maison de retraite	25 (16,2)
SSR	23 (14,9)
Comorbidités	
Nombre de comorbidité \geq 1	117 (76,0)
Hémopathie	16 (10,4)
BPCO /asthme	16 (10,4)
Diabète	37 (24,0)
Cancer	44 (28,6)
Pathologie urinaire	55 (35,7)
Cirrhose	2 (1,3)

Traitement immunosuppresseur	31 (20,1)
Voyage	9 (5,8)
Tunisie	3 (1,9)
Italie	2 (1,3)
Asie	1 (0,6)
Autre	3 (1,9)
Mort	33 (21,4)
Récidive	18 (11,7)
Guéri	103 (66,9)
Bactériémie	40 (26,1)
Infection nosocomiale	49 (31,8)
Site BLSE	
Urines	106 (68,8)
Hémocultures	21 (13,6)
Poumons	13 (8,4)
Abscesses	6 (3,9)
Autre	8 (5,2)
Durée d'hospitalisation en jours (moyenne \pm SD) (n = 149)	13,8 \pm 14,6
Hospitalisation dans les 6 derniers mois	95/136 (69,9)
Antibiothérapie dans les 6 derniers mois	86/126 (68,3)
Bêta-lactamines	71/126 (56,3)
C3G +/- inhibiteurs de bêtalactamase	61/126 (48,4)
Fluoroquinolones	20/126 (15,9)

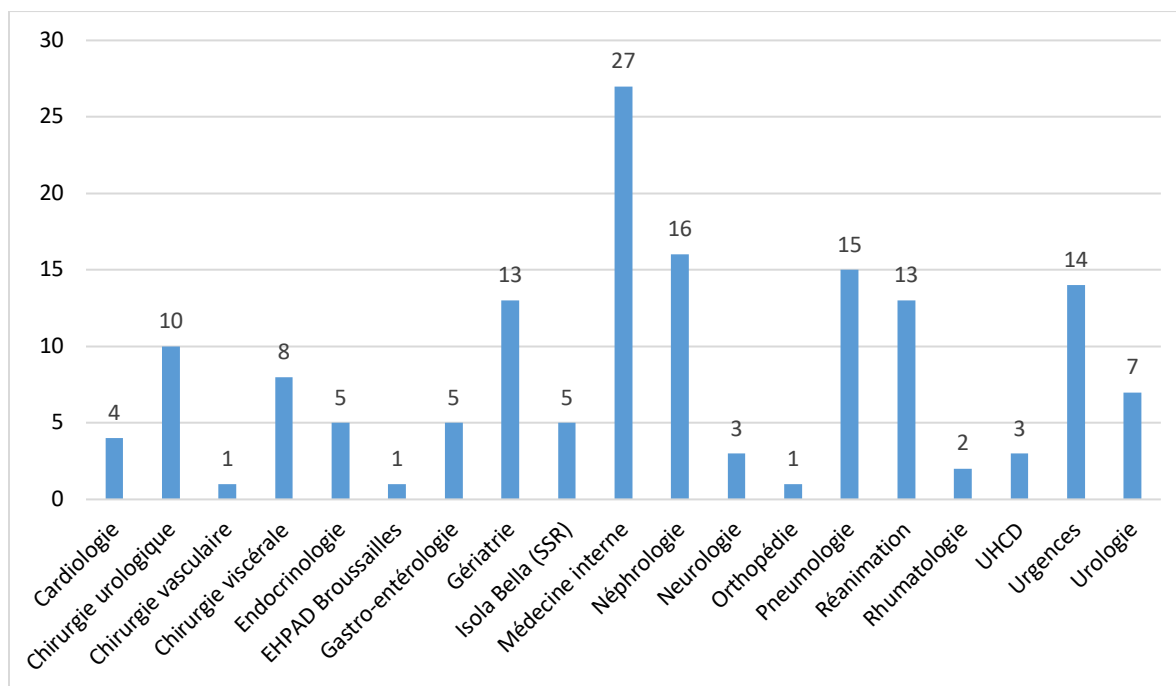


Figure 24. Répartition des infections BLSE dans les services

5.4.2 Caractéristiques infectieuses et microbiologiques

Parmi les 154 prélèvements positifs à E-BLSE, les prélèvements urinaires étaient majoritaires avec 106 ECBU (examen cytotabériologique des urines) (68,8%). Les hémocultures représentaient 21 prélèvements (13,6%) et les ECBC (examen cytotabériologique des crachats) 13 prélèvements (8,4%). Quarante patients (26,1%) étaient bactériémiques et 49 patients (31,8%) présentaient une infection nosocomiale.

Le germe majoritairement isolé était *E.coli* avec 96 prélèvements positifs (62,3%), puis *K.pneumoniae* avec 35 prélèvements positifs (22,7%) et enfin *E.cloacae* avec 14 prélèvements positifs (9,1%). Parmi les prélèvements restants, ont été identifiées les espèces *C.freundii*, *M.morganii*, *E.aerogenes*, *K.oxytoca*, *K.variicola* et *S.marcescens* (figure 26). Les résultats de l'antibiogramme ont indiqué que 2 souches sur 154 étaient résistantes à l'amikacine (1,3%), alors que 64 souches sur 153 (58,2%) étaient résistantes à la gentamicine. Les carbapénèmes étaient sensibles dans 152 cas sur 154 (98,7%), la céfoxitine était sensible dans 115 cas sur 154 (74,7%) et la piperacilline-tazobactam dans 91 cas sur 152 (59,9%). Le profil de sensibilité de ces bactéries est détaillé dans la figure 26.

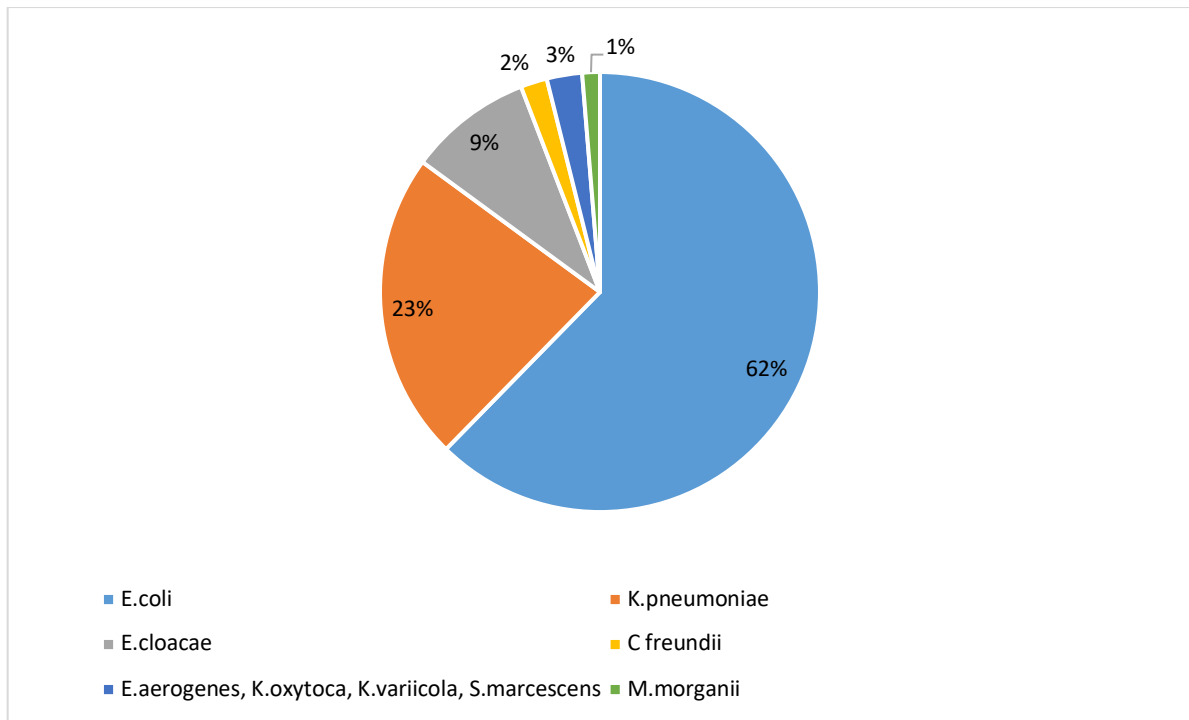


Figure 25. Répartition des germes BLSE (%)

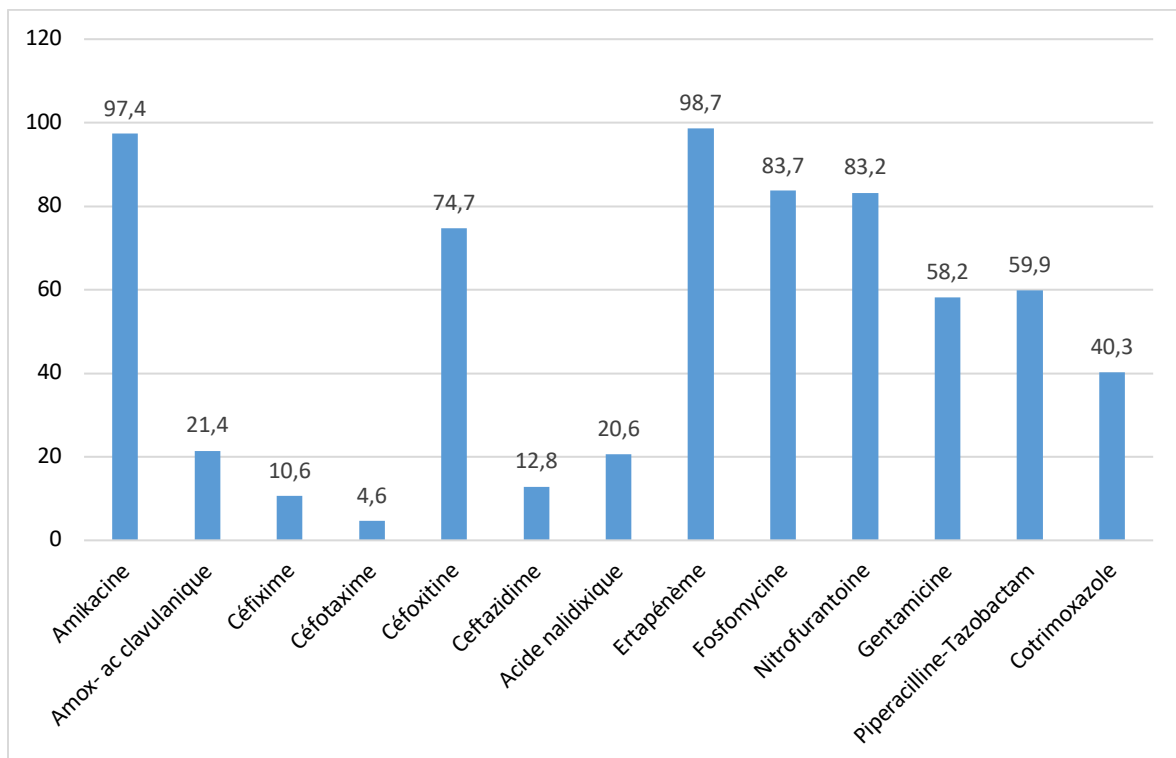


Figure 26. Profil de sensibilité des E-BLSE isolées (%)

5.4.3 Traitements antimicrobiens

Dans 32 cas sur 153 (20,9%), les patients n'ont pas reçu d'antibiothérapie probabiliste. Parmi les 121 antibiotiques donnés en traitement probabiliste, 63 étaient sensibles sur l'antibiogramme (52,1%) mais seulement 39 ont reçu un antibiotique cliniquement (32,2%). Un aminoside en association a été prescrit pour 36 patients (29,7%). Un traitement probabiliste par carbapénème a été administré chez 17 patients (14,0%). La durée moyenne de l'antibiothérapie adaptée était de 11,1 jours. Les données des traitements antibiotiques probabilistes et adaptés sont résumées dans le tableau 12.

Table 12. Antibiothérapie probabiliste et adaptée

	n = 121 (%)
Antibiotique probabiliste avec au moins un antibiotique sensible in vitro	63 (52,1)
Antibiothérapie probabiliste cliniquement efficace	39 (32,2)
Antibiothérapie probabiliste par une carbapénème	17 (14,0)
Durée antibiothérapie adaptée en jours (moyenne ± SD)	11,1 ± 8,4

5.4.4 Évolution

Sur les 154 patients, 103 (66,9%) ont guéri et 51 (33,1%) ont eu une évolution défavorable dont 33 sont morts (21,4%). Parmi les décès, 19 étaient dus à une cause infectieuse probable (57,6%), 8 à une cause infectieuse peu probable (24,2%) et 6 n'avaient pas de lien avec l'infection (18,2%).

En analyse univariée, les facteurs de mauvais pronostic retrouvés sont l'âge ($p=0,032$), la présence d'une pathologie urinaire ($p<0,001$), une antibiothérapie dans les 6 derniers mois ($p=0,007$) et en particulier un traitement par une C3G +/- un inhibiteur de bêta-lactamase ($p=0,002$), une hospitalisation dans les 6 derniers mois ($p=0,005$) et une E-BLSE résistante à la pipéracilline-tazobactam ($p=0,006$). Une durée plus longue de traitement adapté était un facteur d'évolution favorable, elle est de 12,6 jours ± 8,8 dans le groupe évoluant favorablement et 7,8 jours ± 6,4 dans le groupe évoluant défavorablement ($p=0,001$). Les patients venant d'une maison de retraite semblent plus à risque d'évoluer défavorablement ($p=0,084$).

En analyse multivariée, la présence d'une pathologie urinaire (OR : 3,00 ; 95% CI ; 1,24-7,50) et un antécédent d'hospitalisation dans les 6 derniers mois (OR : 4,41 ; 95% CI ; 1,45- 15,96) sont des facteurs significatifs de mauvais pronostic. Une durée plus longue de traitement adaptée était un facteur d'évolution favorable (OR : 0,89 ; 95% CI 0,83-0,96). Ces données sont reprises dans le tableau 14.

Il n'existait pas de différence entre les 2 groupes concernant le sexe, la durée d'hospitalisation, le site de l'infection et les comorbidités hormis pour les pathologies urinaires. La présence d'une bactériémie ou d'une infection associée aux soins n'apparaissent pas comme un facteur d'évolution défavorable. Aucun lien significatif n'a été établi entre l'administration d'un traitement probabiliste, même lorsque celui-ci est adapté, et une évolution favorable. Une antibiothérapie probabiliste par carbapénème n'est pas associée à une évolution favorable. L'administration d'une fluoroquinolone dans les 6 derniers mois n'est pas un facteur d'évolution défavorable.

Table 13. Analyse univariée des facteurs d'évolution défavorable

	Évolution favorable n= 103 (%)	Évolution défavorable n= 51(%)	P value
Sexe			0,329
Masculin	52 (50,5)	30 (58,8)	
Féminin	51 (49,5)	21 (41,2)	
Age en années (moyenne ± SD)	76,2 ± 16,7	81,5 ± 12,6	0,032
Lieu de résidence			
Maison de retraite	13 (12,6)	12 (23,5)	0,084
SSR	14 (13,6)	9 (17,6)	0,538
Comorbidités			
Hémopathie	8 (7,8)	8 (15,7)	0,130
BPCO/Asthme	12 (11,7)	4 (7,8)	0,466
Diabète	24 (23,3)	13 (25,5)	0,765
Cancer	29 (28,2)	15 (29,4)	0,871
Pathologies urinaires	27 (26,2)	28 (54,9)	<0,001

Cirrhose	0	2 (3,9)	0,108
Traitement immunosuppresseur	20 (19,4)	11 (21,6)	0,754
Voyage	7 (6,8)	2 (3,9)	0,718
Bactériémie	23 (22,3)	17 (33,3)	0,152
Site BLSE			0,138
Urines	74 (71,8)	32 (62,7)	
Hémocultures	10 (9,7)	11 (21,5)	
Poumons	7 (6,8)	6 (11,8)	
Abscess	5 (4,9)	1 (2,0)	
Autre	7 (6,8)	1 (2,0)	
Durée d'hospitalisation en jours (moyenne ± SD)	12,23 ± 10,6	16,84 ± 19,9	0,127
Hospitalisation dans les 6 derniers mois	55 (53,4)	40 (78,4)	0,005
Antibiothérapie dans les 6 derniers mois	49 (47,6)	37 (72,5)	0,012
C3G ou inhibiteurs de bêta-lactamase dans les 6 derniers mois	32 (31,1)	29 (56,9)	0,002
Fluoroquinolones	11 (10,7)	9 (17,6)	0,322
Durée de traitement adapté en jours (moyenne ± SD)	12,6 ± 8,8	7,8 ± 6,4	0,001
Antibiotique probabiliste	79 (76,7)	42 (82,4)	0,550
Antibiotique probabiliste avec un antibiotique sensible in vitro	43 (41,7)	20 (39,2)	0,475
Antibiotique probabiliste cliniquement efficace	24 (23,3)	15 (29,4)	0,550
Antibiotique probabiliste avec carbapénème	9 (8,7)	8 (15,7)	0,417

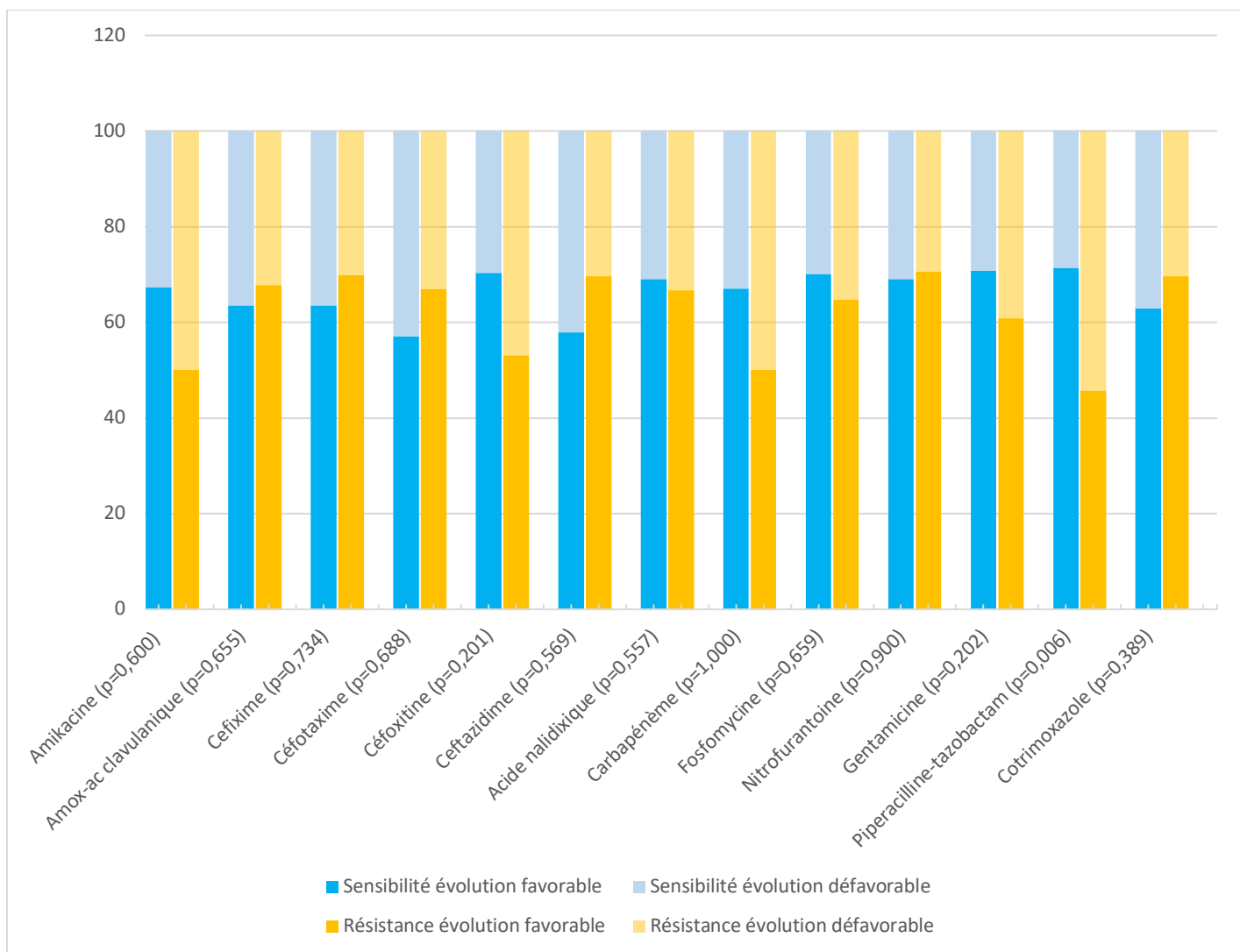


Figure 27. Profil de sensibilité et résistance des souches BLSE en fonction de l'évolution

Table 14. Analyse multivariée des facteurs d'évolution défavorable

	OR (95% CI)	P value
Hospitalisation dans les 6 derniers mois	4,41 (1,45-15,96)	0,014
Pathologie urinaire	3 (1,24-7,50)	0,016
Durée de traitement adapté	0,89 (0,83-0,96)	0,003

5.5 Discussion

Les facteurs de risque d'évolution défavorable ont été recueillis sur une période de deux ans. La population de cette étude était essentiellement composée de sujets âgés de plus de 65 ans dont la majorité souffrait d'au moins une comorbidité (76%). Deux facteurs ont été associés à une évolution défavorable indépendamment de l'âge, une hospitalisation dans les 6 derniers mois et la présence d'une pathologie urinaire. Une durée plus longue d'un traitement adapté était un facteur d'évolution favorable. Cependant, la prescription d'une antibiothérapie probabiliste même adaptée n'a pas de lien avec une évolution favorable dans notre étude.

Le taux de mortalité dans cette étude (20,8%) était comparable à celui retrouvé dans la littérature qui variait de 15 à 40% pour des infections à E-BLSE(46)(70)(75)(72)(76).

La présence d'une pathologie urinaire était un facteur d'évolution défavorable dans cette étude. L'étude de Mita et al. incluant 101 patients a mis en évidence que les pathologies urinaires ($p=0,041$) et les cathétérismes urinaires ($p=0,047$) étaient significativement plus retrouvés dans le groupe de patients ayant guéri. L'étude de Xiao et al. publiée en 2019 a analysé les facteurs de risque de développer une bactériémie à *E.coli* BLSE ainsi que l'évolution des 298 patients inclus. Les pathologies du système urinaire ou un cathétérisme urinaire n'ont pas été identifiés comme facteurs de mortalité à 30 jours(39). L'étude de Lim et Spelman publiée en 2019 n'a également pas retrouvée de lien entre les pathologies obstructives urinaires et les cathétérismes urinaires et la mortalité(77). Certaines études comme Rosa et al. et Rodriguez-Bano et al. ne recherchent pas les comorbidités telles que les pathologies urinaires mais utilisent uniquement le score de Charlson(43)(69). Dans l'ensemble, peu d'études s'intéressent à la présence de pathologies urinaires parmi les comorbidités relevées (43)(74)(75). Pourtant la méta-analyse de Larramendy et al. a montré que les infections urinaires récidivantes (trois épisodes ou plus durant l'année précédant l'infection à E-BLSE) étaient un facteur de risque de développer une infection urinaire à *E.coli* BLSE (OR : 3,8 ; 95% CI ; 1,8-8,1)(41).

Dans cette étude l'évolution défavorable inclut les décès mais aussi les récidives. Au vu des résultats retrouvés dans la littérature, une hypothèse serait que l'évolution défavorable des patients ayant une pathologie urinaire serait surtout liée aux récidives plutôt qu'aux décès. En effet, l'étude de Pena et al. indique que lorsque le site infectieux était urinaire, la mortalité était moindre (OR = 0.1 95% CI 0.03- 0.7 ; $P=0.01$)(78). Parmi les patients présentant une pathologie urinaire,

beaucoup présentaient des infections urinaires à répétition. Une autre hypothèse serait que du fait de leurs infections à répétition, les patients étaient plus souvent hospitalisés et étaient fréquemment exposés à une antibiothérapie. Au regard de l'absence de recherche de ce critère dans la littérature, il serait intéressant de mener d'autres études prospectives et multicentriques afin de confirmer ces résultats.

Une hospitalisation récente était un facteur de mauvais pronostic dans cette étude. Tumbarello et al. ont conduit une étude rétrospective afin d'identifier les facteurs de risque de mortalité chez 186 patients ayant une bactériémie à E-BLSE. L'analyse univariée a montré qu'il y avait une proportion plus élevée de patients ayant été hospitalisés dans les 12 derniers mois dans le groupe des non-survivants ($p=0,05$) (76). Les études de Xiao et al., Mita et al. ainsi que l'étude prospective de Rubio-Perez portant sur l'identification des facteurs de risque et de mortalité des patients en chirurgie n'ont pas établi de lien entre une hospitalisation récente et la mortalité(42)(79)(80).

Il est à noter que le taux d'hospitalisation de notre population dans les 6 derniers mois est très élevé (69,9%) et donc cela expose ces patients à un risque plus important d'être colonisé par une E-BLSE pendant l'hospitalisation. Une hypothèse pour expliquer ce résultat serait que ces patients ont probablement reçu des antibiotiques durant leur hospitalisation. En effet, certaines études ont établi un lien entre une exposition récente à un antibiotique et une évolution défavorable(81). De plus, on constate dans notre étude un taux similaire de patients récemment hospitalisés récemment (70,7%) et de patients ayant reçu un traitement antibiotique (69,2%). De nombreuses études ne recherchent pas ce facteur de risque de mortalité(42)(82).

Une durée plus longue d'un traitement adapté était un facteur d'évolution favorable contrairement à ce qui est recommandé dans les mesures de bon usage des antibiotiques qui préconisent de réduire au maximum cette durée(3). Une hypothèse serait qu'une réévaluation du traitement était plus précoce et/ou régulière dans le groupe évoluant favorablement et donc que cet allongement de la durée du traitement est justifié. Cependant un biais doit être pris en compte car dans le groupe ayant évolué défavorablement, la majorité des patients sont décédés (64,7%) et donc la durée du traitement s'est retrouvée écourtée.

Aucun lien significatif n'a été établi entre l'absence de prescription d'antibiothérapie probabiliste et une évolution défavorable. De plus, un traitement probabiliste inadapté a été administré pour 67.8% des patients et n'était pas associé à une évolution défavorable. En effet, la probabilité de prescrire un antimicrobien probabiliste adapté était plus faible lorsque le micro-organisme est multirésistant(46). La méta-analyse de Schwaber et Carmeli a été réalisée à partir de 16 études dont 10 ont montré que les infections BLSE étaient associées à un retard de traitement efficace pouvant expliquer ainsi les résultats de cette étude (pooled RR 5.56, 95% CI 2.94–10.51, $p < 0.001$)(57). Des résultats discordants ont été observés dans la littérature concernant le lien entre un traitement probabiliste inadapté et la mortalité. La méta-analyse de Rottier et al. suggérerait qu'une antibiothérapie initiale inappropriée serait responsable d'une mortalité augmentée chez les patients ayant une infection à E-BLSE (pooled OR : 1,37 95% CI 1,04-1,82)(83). La méta-analyse de Treccarichi et al. indique également que ce facteur est significativement associé à la mortalité dans 9 études avec un OR allant de 2,1 à 14,9(84).

Les études de Pena et al. et de Hyle et al. ont révélé qu'une thérapie antimicrobienne inappropriée était associée à une mortalité augmentée uniquement dans les infections autre qu'urinaires(78)(85).

En revanche, les études de Rodriguez-Bano et de Xiao ne retrouvaient pas de lien entre un traitement probabiliste inapproprié et la mortalité(42)(46). Comme pour notre étude, ces études n'étaient peut-être pas suffisamment puissantes pour détecter ce lien.

Une hypothèse, comme le montre les études de Pena et de Hyle, serait qu'une majorité de patients avaient une infection urinaire et que seuls 26,1% des patients étaient bactériémiques. La plupart des études retrouvées dans la littérature ont porté sur des patients avec une bactériémie à E-BLSE donc avec des infections potentiellement plus graves.

Il n'y a pas de lien entre la prescription d'une antibiothérapie probabiliste par carbapénèmes et une évolution plus favorable même si 98,7% des souches sont sensibles aux carbapénèmes dans cette étude. La question d'un traitement probabiliste par carbapénèmes ou par un antibiotique alternatif a longtemps été débattue dans la littérature avant les recommandations de la HAS en 2019(3). Nos résultats vont dans le sens de ces recommandations à savoir que les carbapénèmes ne doivent être prescrites qu'en cas d'infection documentée ou en l'absence d'alternative. La récente étude de John et al. a comparé un traitement probabiliste par pipéracilline-

tazobactam vs carbapénème. Cette étude multicentrique et rétrospective a inclus 117 patients, 66 ont reçu de la pipéracilline-tazobactam et 51 ont reçu des carbapénèmes. Les résultats n'ont montré aucune différence entre les deux groupes concernant la mortalité, la durée d'hospitalisation, la durée d'hospitalisation en unité de soins intensifs ou sur une récurrence de la bactériémie à E-BLSE. Cela suggère qu'une antibiothérapie probabiliste par pipéracilline-tazobactam pourrait être utilisée en l'absence de signes de gravité, en attendant les résultats de l'antibiogramme afin d'éviter l'utilisation des carbapénèmes(86). L'étude de Rodriguez-Bano, n'a également pas montré de différence de mortalité entre les patients traités en probabiliste par une bêta-lactamine + inhibiteur de bêta-lactamase et ceux traités par carbapénème(87). Ces résultats sont à interpréter avec précaution. En effet, seules 59,9% des souches étaient sensibles à la pipéracilline-tazobactam dans notre étude. De plus, une infection par une E-BLSE résistante à la pipéracilline-tazobactam était associée à une évolution défavorable en analyse univariée.

Les E-BLSE étaient souvent sensibles aux aminosides et en particulier à l'amikacine avec une sensibilité de 97,4% dans cette étude. Selon le site et la gravité de l'infection, une antibiothérapie par C3G + amikacine pourrait être utilisée en attendant l'antibiogramme. Cependant la majorité des patients de notre étude avait une infection urinaire d'évolution généralement favorable et pour lesquels une association d'un antibiotique avec amikacine ou un traitement par carbapénèmes n'est pas recommandée selon les recommandations de la HAS.

En analyse univariée, l'exposition à une antibiothérapie par C3G ou inhibiteur de bêta-lactamase dans les 6 derniers mois est associée à une évolution défavorable. En revanche, il n'y a pas de lien avec la prise de fluoroquinolones. Les études de Lim et Spelman et de Tumarello et al., n'ont pas montré de lien entre une antibiothérapie récente et une mortalité plus élevée(76)(77). Nham et al ont publié une étude en 2020 sur les facteurs de risque de développer une bactériémie à *K.pneumoniae* BLSE et l'évolution chez des patients atteints de cancer. L'exposition récente à une C3G était un facteur de risque significatif de développer une *K.pneumoniae* BLSE. En revanche aucun lien n'a été établi entre l'exposition à une antibiothérapie, y compris une C3G, et le décès à 14 et 30 jours(88). Ku et al. ont étudié les facteurs de risque de mortalité à 28 jours de 191 patients âgés de plus de 65 ans avec une bactériémie à *K.pneumoniae* ou *E.coli* BLSE. Une exposition à une antibiothérapie dans les 30 jours précédant l'infection est un facteur de risque de

mortalité en analyse multivariée ($p=0,014$). Ku émet l'hypothèse que ces patients sont plus susceptibles d'avoir une infection plus compliquée avec un mauvais pronostic.

Il est à noter qu'un grand nombre de patients ont reçu un traitement antibiotique dans les 6 derniers mois (68,3%). Une prescription en excès d'antibiotique est un facteur de risque d'acquisition d'une E-BLSE et pourrait également être un facteur d'évolution défavorable en favorisant l'apparition de souches plus virulentes. Ne pas prescrire d'antibiotiques lors d'une colonisation ou d'une infection virale (faire un test rapide d'orientation diagnostique pour les angines par exemple) est essentiel.

L'absence de lien retrouvé entre l'exposition à une antibiothérapie par C3G ou inhibiteur de bêta-lactamase et une évolution défavorable en analyse multivariée peut être due aux données manquantes liées au caractère rétrospectif de l'étude. De plus, il est possible que le dossier patient n'ait pas mentionné les antibiotiques pris en ville. Enfin, notre étude a évalué la prise d'antibiothérapie sur une période de 6 mois précédant l'infection alors que Ku et al. sur une période de 30 jours. L'étude de Ku et al. ont inclus uniquement les patients de plus de 65 ans. La proportion d'antibiotiques prescrits pour cette population est plus importante que dans le reste de la population.

La présence d'une bactériémie à E-BLSE n'apparaît pas être un facteur d'évolution défavorable dans cette étude probablement due au manque de données disponibles car beaucoup d'hémocultures n'ont pas été réalisées. De plus, il est possible que certaines hémocultures aient été faites après l'administration d'un antibiotique en ville, donnant lieu à des hémocultures stériles.

Cette étude nous a également permis d'avoir des données épidémiologiques concernant le CHCSV. L'espèce la plus retrouvée est *E.coli* (60,6%) suivie par *K.pneumoniae* (24,8%) et *E.cloacae* (14%). Cela concorde avec les résultats publiés en 2019 par la mission Spares qui indique que les 3 espèces bactériennes qui représentent plus de 90% des E-BLSE sont *E.coli* (48%), *K.pneumoniae* (31%) et *E.cloacae* (14%)(37). Il s'agit majoritairement d'infections urinaires. Selon notre étude, 70% des infections BLSE étaient acquises en milieu communautaire et les infections urinaires étaient le plus fréquemment retrouvées. Cela est en accord avec les données de la littérature qui montrent une diffusion importante de *E.coli* productrice de CTX-M dans la communauté responsable d'infections notamment urinaires(25).

L'une des forces de cette étude est qu'à la différence des études microbiologiques, cette étude s'appuie sur des critères cliniques. Elle a permis d'identifier certains facteurs de mauvais

pronostic très peu décrits dans la littérature. En effet, la présence d'une pathologie urinaire ou une hospitalisation récente ont été étudiées en tant que facteurs de risques d'acquisition d'une E-BLSE mais pas comme facteur de mauvais pronostic. De plus, toutes les E-BLSE, tous les sites d'infections ainsi que tous les services d'hospitalisation ont été inclus dans cette étude rendant la population de cette étude représentative de celle retrouvée à l'hôpital en vie réelle. Enfin toutes les études retrouvées dans la littérature traitent des facteurs associés à la mortalité sans prendre en compte les récives.

Cette étude présente cependant des limites. Il s'agit d'une étude rétrospective ce qui nous a confronté à des données manquantes. En effet, de nombreuses hémocultures nous permettant d'identifier le caractère bactériémique de l'infection n'ont pas été réalisées. De plus, des données concernant l'évolution de certains patients non hospitalisés, avec un passage aux urgences uniquement, n'ont pas pu être recueillies. Enfin, dans certains cas, en raison d'un manque de renseignements cliniques sur les dossiers des patients, nous n'avons pas pu faire la différence entre colonisation et infection lorsque les E-BLSE étaient isolées sur les ECBU. De plus, il s'agit d'une étude monocentrique et il est possible que l'épidémiologie soit différente dans d'autres centres hospitaliers. Cependant les données recueillies concordent avec les chiffres des autres études laissant penser que notre population est représentative. Cette étude n'a peut-être pas été assez puissante pour détecter tous les facteurs associés à une évolution défavorable. De nouvelles études prospectives et multicentriques devraient être réalisées afin de confirmer nos résultats.

CONCLUSION

Les antibiotiques sont une découverte majeure du XXe siècle, ils ont permis une réduction de la mortalité due aux infections bactériennes.

Cependant, depuis, la sur-prescription des antibiotiques tant en santé humaine qu'animale, a entraîné l'apparition de bactéries multi-résistantes comme les E-BLSE, associées à une augmentation de la morbidité, de la mortalité et ayant un lourd impact économique.

De plus, leur diffusion rapide à l'échelle nationale comme mondiale a imposé la mise en place de mesures urgentes afin de prévenir une pandémie.

C'est pourquoi depuis quelques années, des campagnes de bon usage des antibiotiques ont vu le jour impliquant les professionnels de santé et notamment les pharmaciens hospitaliers. Ces derniers, en collaboration avec les équipes médicales, d'hygiène et de biologie et via les commissions médicales d'établissement, ont un rôle important à jouer dans la lutte contre le mésusage des antibiotiques. Ils doivent veiller au respect des recommandations notamment celle de prescrire des carbapénèmes en dernier recours. Ils doivent analyser et réévaluer les prescriptions d'antibiotiques et suivre leurs consommations. Enfin, leur mission d'information sur le bon usage des antibiotiques auprès des équipes médicales est primordiale.

Dans ce contexte, un travail a été initié en 2018 par le service d'infectiologie mettant en évidence le fait que prescrire une bêta-lactamine, qui est la classe d'antibiotiques la plus prescrite en ville et à l'hôpital, entrainerait d'avantage d'évolution défavorable chez les patients présentant une infection à E-BLSE. Pour tenter de confirmer cela, cette étude a été déployée sur une durée et un effectif plus importants. Le choix du pharmacien pour mener cette étude, en collaboration avec l'équipe d'infectiologues, est justifiée par ses mission et sa transversalité. A l'issue de cette étude, ce facteur n'a finalement pas été identifié comme tel mais elle a permis de mettre en évidence d'autres facteurs associés à une évolution défavorable : la présence d'une pathologie urinaire et une hospitalisation récente. Identifier les facteurs de mauvais pronostic d'une infection à E-BLSE permet de repérer les patients à risque d'évoluer défavorablement et de les surveiller étroitement.

Cependant, de nouvelles études prospectives et multicentriques devraient être réalisées afin de confirmer les résultats de cette étude.

De plus, il serait intéressant de déterminer si les facteurs entraînant une évolution défavorable favoriseraient l'apparition de souches plus virulentes. Pour confirmer cette hypothèse, il faudrait faire un séquençage génomique par PCR afin de déterminer les gènes de virulences des souches d'E.coli et K.pneumoniae responsables d'une évolution défavorable.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haut Conseil de la santé publique. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. 2010 févr p. 71.
2. Bush K. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 24 sept 2018 [cité 26 févr 2021];62(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6153792/>
3. Haute Autorité de Santé. Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte: place des carbapénèmes et leurs alternatives [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/recommandations_infections_enterobacteries.pdf
4. Touat M, Opatowski M, Brun-Buisson C, Cosker K, Guillemot D, Salomon J, et al. A Payer Perspective of the Hospital Inpatient Additional Care Costs of Antimicrobial Resistance in France: A Matched Case–Control Study. *Appl Health Econ Health Policy*. juin 2019;17(3):381-9.
5. Joly B, Reynaud A docteur en pharmacie. Entérobactéries: systématique et méthodes de diagnostic. Paris Cachan (Val-de-Marne): EdTec & Doc Edmédicales internationales; 2003. xxii+356. (Monographies de microbiologie).
6. FMPMC-PS - Bactériologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 15 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.7.html>
7. Dauga C, Doré J, Sghir A. La diversité insoupçonnée du monde microbien. *Med Sci (Paris)*. mars 2005;21(3):290-6.
8. de Vienne DM. Lifemap: Exploring the Entire Tree of Life. *PLoS Biol*. 22 déc 2016;14(12):e2001624.
9. Morales-López S, Yepes JA, Prada-Herrera JC, Torres-Jiménez A. Enterobacteria in the 21st century: a review focused on taxonomic changes. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 30 avr 2019;13(04):265-73.
10. Rock C, Donnenberg MS. Human Pathogenic Enterobacteriaceae. In: Reference Module in Biomedical Sciences [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 20 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383001367>
11. Philippon A, Arlet G. Entérobactéries et bêta-lactamines : phénotypes de résistance naturelle. *Pathologie Biologie*. avr 2012;60(2):112-26.
12. Mainil PJ. SZALO I.M., TAMINIAU B., MAINIL J. :17.
13. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends Mol Med*. nov 2016;22(11):946-57.
14. Martin RM, Bachman MA. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 22 janv 2018 [cité 13 janv 2021];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5786545/>
15. Antibiotiques : quand les bactéries font de la résistance [Internet]. Institut Pasteur. 2018 [cité 24 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/dossiers/antibiotiques-quand-bacteries-font-resistance>
16. Les β -lactames - Structure chimique et classification [Internet]. [cité 18 janv 2021]. Disponible sur: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Besancon_Girard-Thernier_Beta-lactame/co/2_2.html
17. Jehl F. Mécanisme d'action, pharmacocinétique et pharmacodynamie des antibiotiques.

18. Petit F. Spread of antibiotic resistance in water: a public health and environmental issue. *Environnement, Risques & Santé*. 1 avr 2018;17(1):40-6.
19. Carle S. La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important ! *Pharmactuel* [Internet]. 2009 [cité 20 janv 2021];42(0). Disponible sur: <https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/977>
20. Robin F, Gibold L, Bonnet R. Résistances naturelles et acquises aux β -lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne ? *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 sept 2012;2012(445):47-58.
21. Philippon A. Résistance bactérienne : définitions, mécanismes, évolution. *EMC - Maladies infectieuses*. janv 2008;5(3):1-13.
22. Elhani D. [The widening challenge of extended spectrum β -lactamases]. *Ann Biol Clin (Paris)*. avr 2012;70(2):117-40.
23. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update. *Clin Microbiol Rev*. oct 2005;18(4):657-86.
24. Chaves J, Ladona MG, Segura C, Coira A, Reig R, Ampurdanés C. SHV-1 beta-lactamase is mainly a chromosomally encoded species-specific enzyme in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. oct 2001;45(10):2856-61.
25. Cattoir V. LES NOUVELLES BETA-LACTAMASES A SPECTRE ETENDU (BLSE).
26. Cantón R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clinical Microbiology and Infection*. 1 janv 2008;14:144-53.
27. Ruppé E. Épidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX-M. *Antibiotiques*. 1 mars 2010;12(1):3-16.
28. Rodriguezvillalobos H, Struelens M. Résistance bactérienne par β -lactamases à spectre étendu : implications pour le réanimateur. *Réanimation*. juin 2006;15(3):205-13.
29. Elsevier. Nouveaux antibiotiques [Internet]. Elsevier Connect. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/aru/nouveaux-antibiotiques>
30. Charlier P, Coyette J, Dehareng D, Dive G, Duez C, Dusart J, et al. Résistance bactérienne aux β -lactamines. 14:12.
31. Philippon A. Classification moléculaire des β -lactamases de classe A et bioinformatique. *Bul de l'Ac Vét de France*. 2016;(1):54.
32. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. mars 2010;54(3):969-76.
33. Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology. *Current Issues in Molecular Biology* [Internet]. 2015 [cité 9 déc 2020]; Disponible sur: <https://www.caister.com/cimb/abstracts/v17/11.html>
34. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. janv 2009;22(1):161-82, Table of Contents.
35. CA-SFM. Argumentaires pour les recommandations faites en 2011 à propos des céphalosporines de 3ème génération et l'aztréonam vis-à-vis des entérobactéries [Internet]. 2011. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2011-Argu-Reco-CaSFM.pdf>
36. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 14 mars 2021]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques
37. SPF. Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes

- en établissement de santé. Mission Spares. Résultats préliminaires 2019 [Internet]. [cité 14 mars 2021]. Disponible sur: /import/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-et-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante.-mission-spares.-resultats-preliminaire
38. Antibiorésistance : la situation en France et dans le monde – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/antibioresistance-la-situation-en-france-et-dans-le-monde/>
39. 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. *La Revue de Médecine Interne*. 1 nov 2013;34(11):687-93.
40. L’OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d’avoir de nouveaux antibiotiques [Internet]. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
41. Richelsen R, Smit J, Anru PL, Schønheyder HC, Nielsen H. Risk factors of community-onset extended-spectrum β -lactamase *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: an 11-year population-based case–control–control study in Denmark. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 7 août 2020 [cité 7 mars 2021];0(0). Disponible sur: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30481-X/abstract](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30481-X/abstract)
42. Xiao T, Yang K, Zhou Y, Zhang S, Ji J, Ying C, et al. Risk factors and outcomes in non-transplant patients with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia: a retrospective study from 2013 to 2016. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 27 août 2019 [cité 10 mars 2021];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6712786/>
43. Nakai H, Hagihara M, Kato H, Hirai J, Nishiyama N, Koizumi Y, et al. Prevalence and risk factors of infections caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Infection and Chemotherapy*. mai 2016;22(5):319-26.
44. Larramendy S, Deglaire V, Dusollier P, Fournier J-P, Caillon J, Beaudeau F, et al. Risk Factors of Extended-Spectrum Beta-Lactamases-Producing *Escherichia coli* Community Acquired Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Infect Drug Resist*. 3 nov 2020;13:3945-55.
45. Otter JA, Natale A, Batra R, Auguet OT, Dyakova E, Goldenberg SD, et al. Individual- and community-level risk factors for ESBL Enterobacteriaceae colonization identified by universal admission screening in London. *Clinical Microbiology and Infection*. 1 oct 2019;25(10):1259-65.
46. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Cisneros JM, Peña C, et al. Risk Factors and Prognosis of Nosocomial Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *Journal of Clinical Microbiology*. 1 mai 2010;48(5):1726-31.
47. Capsoni N, Bellone P, Aliberti S, Sotgiu G, Pavanello D, Visintin B, et al. Prevalence, risk factors and outcomes of patients coming from the community with sepsis due to multidrug resistant bacteria. *Multidiscip Respir Med*. 2019;14:23.
48. Massart N, Camus C, Benezit F, Moriconi M, Fillatre P, Le Tulzo Y. Incidence and risk factors for acquired colonization and infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacilli: a retrospective analysis in three ICUs with low multidrug resistance rate. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. mai 2020;39(5):889-95.
49. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, et

al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis*. 1 avr 2006;42(7):925-34.

50. Moor CT, Roberts SA, Simmons G, Briggs S, Morris AJ, Smith J, et al. Extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing enterobacteria: factors associated with infection in the community setting, Auckland, New Zealand. *Journal of Hospital Infection*. 1 avr 2008;68(4):355-62.

51. Arcilla MS, Hattem JM van, Haverkate MR, Bootsma MCJ, Genderen PJJ van, Goorhuis A, et al. Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 janv 2017;17(1):78-85.

52. Vading M, Kabir MH, Kalin M, Iversen A, Wiklund S, Nauc ler P, et al. Frequent acquisition of low-virulence strains of ESBL-producing *Escherichia coli* in travellers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 d c 2016;71(12):3548-55.

53. Rupp  E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, Consigny P-H, El Mniai A, Boussadia Y, et al. High Rate of Acquisition but Short Duration of Carriage of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae After Travel to the Tropics. *Clin Infect Dis*. 15 ao t 2015;61(4):593-600.

54. Laupland KB, Church DL, Vidakovich J, Mucenski M, Pitout JDD. Community-onset extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*: Importance of international travel. *Journal of Infection*. 1 d c 2008;57(6):441-8.

55. Kang C-I, Song J-H, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Yeom J-S, et al. Risk factors and treatment outcomes of community-onset bacteraemia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents*. sept 2010;36(3):284-7.

56. Ben-Ami R, Rodríguez-Ba o J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Calbo ES, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 1 sept 2009;49(5):682-90.

57. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. nov 2007;60(5):913-20.

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

59. Programmes pour le bon usage des antimicrobiens dans les établissements de santé dans les pays à revenu intermédiaire tranche inférieure [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2020 p. 60. Disponible sur:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332624/9789240003071-fre.pdf>

60. Programmes d'Antimicrobial Stewardship : le bon usage des antibiotiques [Internet].

DIAG-INNOV. [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: [https://diag-](https://diag-innov.biomerieux.fr/programmes-antimicrobial-stewardship-strategie-nationale-lutter-resistance-antibiotiques/)

[innov.biomerieux.fr/programmes-antimicrobial-stewardship-strategie-nationale-lutter-resistance-antibiotiques/](https://diag-innov.biomerieux.fr/programmes-antimicrobial-stewardship-strategie-nationale-lutter-resistance-antibiotiques/)

61. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clinical Infectious Diseases*. 15 janv 2007;44(2):159-77.

62. Chapitre VI : Pharmacies à usage intérieur. (Articles L5126-1   L5126-11) - Légifrance [Internet]. [cité 26 juin 2021]. Disponible sur:

<https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006171372/>

63. Sous-section 1 : Dispositions applicables aux établissements de santé. (Articles R6111-1 à R6111-8) - Légifrance [Internet]. [cité 6 juill 2021]. Disponible sur:

<https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006196673/2010-11-03/>

64. Haute Autorité de Santé. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé [Internet]. 2008. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/bon_usage_des_antibiotiques_recommandations.pdf

65. Ministère de la Santé et des Solidarités Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins. Prise en charge thérapeutique du patient hospitalisé [Internet]. Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/prise_en_charge_therapeutique_du_patient_hospitalise_Circuit_du_medicament.pdf

66. Ministère de solidarité et de la santé. PLAN D'ACTION NATIONAL FRANÇAIS DE LUTTE CONTRE L'ANTIBIORÉSISTANCE [Internet]. 2021. Disponible sur:

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/8_pages_antibioresistance-final_-fr.pdf

67. Direction générale de l'offre de soin. Qualité de la prise en charge médicamenteuse. Outils pour les établissements de santé [Internet]. 2012. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_qualite_de_la_prise_en_charge_medicamenteuse.pdf

68. Liste des antibiotiques critiques - Actualisation 2015. 2016;14.

69. Santé public France. EARS-Net France, 2002-2019 [Internet]. Disponible sur:

https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiaya_7oPTxAhVGDGMBHYzjDyoQFjABegQIAhAD&url=https%3A%2F%2Fwww.santepubliquefrance.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F304245%2F2857251&usg=AOvVaw1ta3vPgSq7C00EI5fpm35A

70. De Rosa FG, Pagani N, Fossati L, Raviolo S, Cometto C, Cavallerio P, et al. The effect of inappropriate therapy on bacteremia by ESBL-producing bacteria. *Infection*. déc 2011;39(6):555-61.

71. Álvarez R, Viñas-Castillo L, Lepe-Jiménez JA, García-Cabrera E, Cisneros-Herreros JM. Time to positivity of blood culture association with clinical presentation, prognosis and ESBL-production in *Escherichia coli* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 sept 2012;31(9):2191-5.

72. Marchaim D, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, Maor Y, Rahav G, et al. National multicenter study of predictors and outcomes of bacteremia upon hospital admission caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. déc 2010;54(12):5099-104.

73. Société Française de la Microbiologie. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de la Microbiologie. 2015.

74. Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2015 [cité 14 août 2021]. Disponible sur: <https://sfar.org/antibiotherapie-probabiliste-des-etats-septiques-graves/>

75. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. déc 2004;48(12):4574-81.

76. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Treccarichi EM, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial

treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2007;51(6):1987-94.

77. Lim CL, Spelman D. Mortality impact of empirical antimicrobial therapy in ESBL- and AmpC-producing Enterobacteriaceae bacteremia in an Australian tertiary hospital. *Infect Dis Health.* août 2019;24(3):124-33.

78. Peña C, Gudiol C, Calatayud L, Tubau F, Domínguez MA, Pujol M, et al. Infections due to *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamase among hospitalised patients: factors influencing mortality. *Journal of Hospital Infection.* 1 févr 2008;68(2):116-22.

79. Rubio-Perez I, Martin-Perez E, Domingo-García D, Garcia-Olmo D. Specific Clinical Profile and Risk Factors for Mortality in General Surgery Patients with Infections by Multi-Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Surgical Infections.* juill 2017;18(5):625-33.

80. Mita Y, Shigemura K, Osawa K, Kitagawa K, Kotaki T, Shirakawa T, et al. Clinical Risk Factors for Death Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase: Producing Bacteria. *Urol Int.* 2019;102(2):205-11.

81. Ku NS, Kim YC, Kim MH, Song JE, Oh DH, Ahn JY, et al. Risk factors for 28-day mortality in elderly patients with extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Arch Gerontol Geriatr.* févr 2014;58(1):105-9.

82. Mortality caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae bacteremia; a case control study: alert to Enterobacteriaceae strains with high minimum inhibitory concentrations of piperacillin/tazobactam - PubMed [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31005401/>

83. Rottier WC, Ammerlaan HSM, Bonten MJM. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* juin 2012;67(6):1311-20.

84. Trecarichi EM, Cauda R, Tumbarello M. Detecting risk and predicting patient mortality in patients with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections. *Future Microbiol.* oct 2012;7(10):1173-89.

85. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Bilker WB, Lautenbach E. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: variability by site of infection. *Arch Intern Med.* 27 juin 2005;165(12):1375-80.

86. John R, Colley P, Nguyen HL, Berhe M. Outcomes analysis in patients with extended-spectrum beta-lactamase bacteremia empirically treated with piperacillin/tazobactam versus carbapenems. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 28 mars 2019;32(2):187-91.

87. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón E, Pascual Á, Extended-Spectrum Beta-Lactamases-Red Española de Investigación en Patología Infecciosa/Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria Group. β -Lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis.* 15 janv 2012;54(2):167-74.

88. Nham E, Huh K, Cho SY, Chung DR, Peck KR, Lee NY, et al. Characteristics and Clinical Outcomes of Extended-Spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia in Cancer Patients. *Infect Chemother.* 2020;52(1):59.