

Année 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Thomas OLIVIER Né à Amiens le 29/12/1991

Présentée et soutenue publiquement le 28 Octobre 2019

PREVALENCE DES ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE BETA-LACTAMASE A SPECTRE ELARGI EN POPULATION GERIATRIQUE HOSPITALISEE

DIRECTEUR DE THESE : Professeur Marc PACCALIN

PRESIDENTE DU JURY : Mme le Professeur France CAZENAVE-ROBLOT

MEMBRES DU JURY : Mr le Professeur Christophe BURUCOA

Mr le Professeur Marc PACCALIN

Mme le Docteur Christine PRADERE

REMERCIEMENTS

A Mr le Professeur Paccalin, vous me faites l'honneur d'être membre de mon jury, et vous m'avez fait l'honneur d'encadrer cette thèse. Merci pour votre enseignement, votre patience et les opportunités que vous m'avez offertes.

A Mme le Professeur Cazenave-Roblot, vous me faites l'honneur de présider ce jury, merci d'avoir accepté de juger mon travail.

A Mr le Professeur Burucoa, vous me faites également l'honneur de juger mon travail et d'être membre de mon jury, je vous en remercie.

A Mme le Docteur Pradere, vous me faites le plaisir d'être membre de mon jury. Merci pour votre enseignement, votre sympathie et votre transmission pour cette passion de votre métier.

A Monsieur le Docteur Valero, merci également pour votre enseignement et votre sympathie durant ces six mois au D.

A Madame le Docteur Keuk, et Messieurs les Docteurs Sury, Bru et Lardeur, merci pour votre enseignement, votre confiance et vos conseils.

A mes parents, je vous adresse ici un merci qui paraît bien pauvre comparé à tout ce que vous m'avez transmis et ce que vous continuez à m'offrir. Votre amour, votre fierté et votre confiance sont la plus belle des récompenses.

A mes sœurs. Je n'ai pas été facile à vivre, vous non plus, mais vous êtes toujours là quand j'en ai besoin. Je remercie spécialement Anne-Charlotte, pour ton aide dans la partie statistique de ce travail.

A ma famille, mes grands-parents, les présents et les absents, j'espère vous rendre fiers.

A mes amis, Rodolphe et Lucie, pour votre amitié, votre droiture, et votre soutien sans faille. Les années et les kilomètres défilent, mais vous êtes toujours là. Merci.

A mes amis du Nord : Ludivine, Enguerrand, Casa, Mama, Juju, Léa, Olivier, Alice, Thibault, Alice, Elise, Romain, Sarah et encore tant à nommer. La distance ne change pas les sentiments que j'ai pour vous, merci pour ces années folles et ces aventures, j'espère qu'il y en aura beaucoup d'autres.

A mes amis d'ici, Benoit, PEQ, Toto, Humph, Hugo, Nuche, Vincent, Mathilde, Eugénie et tous les autres, pour ces rencontres incroyables, et toutes les aventures à venir.

A Clémence. Merci pour ces années incroyables et pleines de surprises, tu m'as fait grandir. Je te souhaite tout le meilleur du monde.

Liste des Abréviations

AP-HP : Assistance Publique des Hopitaux de Paris

ADL : Activities of Daily Living

BLSE : Bêta-Lactamase à Spectre Elargi

BMR : Bactérie Multi-Résistance

CAM : Confusion Assessment Method

CHU : Centre Hospitalier et universitaire

CIRS-G : Cumulative Illness Rating Scale – Geriatric

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CTX-M : CéfoTaXimase – Munich

C2G : Céphalosporine de 2eme génération

C3G : Céphalosporine de 3eme génération

DMS : Durée Moyenne de Séjour

EARS-Net : European Antimicrobial Surveillance Resistance Network

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

E-BLSE : Entérobactérie Productrice de Bêtalactamase à Spectre Elargi

ECBU : Examen Cyto-Bactériologique des Urines

E. coli : Escherichia coli

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EGS : Evaluation Gériatrique Standardisée

GDS : Geriatric Depression Scale

GIR : Groupe Iso-Ressource

HAS : Haute Autorité de Santé

IADL : Instrumental Activities of Daily living

IMC : Indice de Masse Corporelle

MMSE : Mini Mental State Examination

MNA : Mini Nutritionnal Assessment

NPI : Inventaire NeuroPsychiatrique

OMS / WHO : Organisation Mondiale de la Santé / World Health Organization

ONERBA : Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

(BMR-) RAISIN : Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales

SARM : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline

SHV : SulfHydryl Variable

SSR : Soin de Suite et Réadaptation

TEM : TEMoneira

USLD : Unité de Soin de Longue Durée

Sommaire

Remerciements	p3
Liste des abréviations	p5
Sommaire	p7
I. Introduction	p8
II. Justification.....	p9
A) Sujet âgé et polypathologie	
1. Vieillissement de la population	
2. Polypathologie	
B) Entérobactéries productrices de BLSE	
1. Physiopathologie	
2. Mécanismes de résistance	
3. Epidémiologie	
III. Problématique et objectifs	p19
IV. Patients et méthode	p20
V. Résultats	p22
VI. Discussion	p30
VII. Conclusion	p33
Références Bibliographiques.....	p34
Annexes.....	p38

Introduction

Il est observé depuis plusieurs années en France et dans le monde une émergence de bactéries multi-résistantes (BMR). Parmi elles on distingue les entérobactéries exprimant une bêta-lactamase à spectre élargi (E-BLSE), qui sont les BMR les plus fréquemment rencontrées.

Cette émergence, déjà bien décrite dans la littérature et fréquemment visible en pratique clinique quotidienne représente au-delà de la prise en charge de chacun des patients, un enjeu majeur de santé publique.

Avec le vieillissement de la population et la description des populations âgées dites fragiles, on observe également une émergence des E-BLSE dans ces populations.

Justification

A) Le sujet âgé et la polypathologie

i. Vieillissement de la population

Depuis plus d'un siècle on observe une augmentation de l'espérance de vie des populations dans le monde [1] et notamment en France [2].

Avec un âge moyen également en augmentation (Tableau 1), on observe une population grandissante de sujets âgés de 65 ans et plus. On estime ainsi à 22,3 millions le nombre de sujets de plus de 60 ans en 2050, contre 12,6 millions en 2005, soit une augmentation de 80% de cette tranche de population en moins de 50 ans (Figure 1).

En 2050, environ 15,6% de la population française aura 75 ans ou plus.

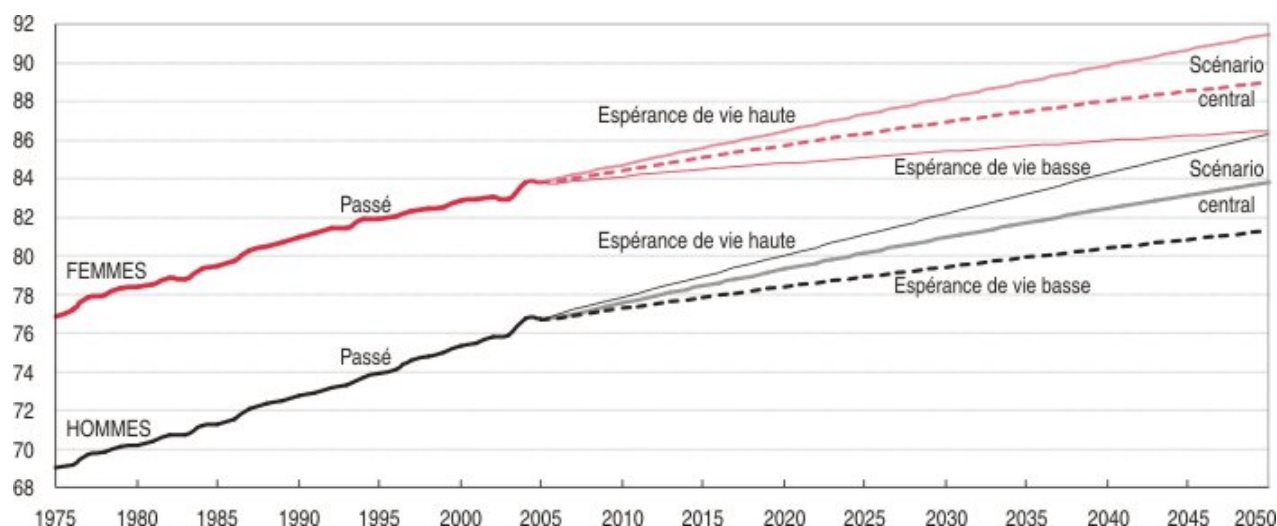
Tableau 1. Âge moyen et Âge médian de la population en 2019

	Âge moyen			Âge médian		
	Femmes	Hommes	Ensemble	Femmes	Hommes	Ensemble
2019 (p)	43,1	40,3	41,7	42,3	39,3	40,8
2018 (p)	42,8	40,1	41,5	42,1	39,1	40,6
2017 (p)	42,6	39,9	41,3	41,9	38,9	40,4
2016	42,5	39,6	41,1	41,6	38,7	40,2
2015	42,3	39,4	40,9	41,3	38,5	40,0
2014	42,1	39,3	40,7	41,1	38,3	39,7
2013	42,0	39,1	40,6	40,9	38,2	39,6
2012	41,9	39,0	40,5	40,7	37,9	39,3
2011	41,7	38,8	40,3	40,5	37,6	39,0
2010	41,5	38,6	40,1	40,2	37,4	38,8
2009	41,4	38,5	40,0	40,0	37,1	38,6

p : données provisoires arrêtées à fin 2018

Source : Insee, estimations de la population

Figure 1. Evolutions passées et futures de l'espérance de vie à la naissance des femmes et des hommes entre 2005 et 2050, selon les trois hypothèses retenues [2].



Source : Insee, projections de population 2005-2050

Parallèlement à cette hausse de l'espérance de vie globale, on observe une hausse de l'espérance de vie avec maladie [3]. La mortalité par cancer et par pathologies cardio-vasculaires est en effet en diminution, avec cependant une augmentation en incidence de ces pathologies [4].

Ces pathologies susceptibles de décompenser de façon globale ou isolée, sont à l'origine d'un plus grand nombre d'hospitalisations et d'une durée moyenne de séjour (DMS) plus longue pour cette population de sujets « polypathologiques » [5].

Ce vieillissement de la population, accompagné de l'augmentation des incidences de pathologies chroniques, forment ainsi un enjeu majeur de santé publique.

ii. Polypathologie

Avec le vieillissement de la population nous pouvons observer une nouvelle dynamique de diagnostic et de gestion des comorbidités. Depuis plusieurs années des modèles évoluent pour caractériser et prendre en charge au mieux les patients âgés à risque.

La prise en charge des patients gériatriques est devenue un enjeu majeur de santé publique, sur le plan médical comme sur le plan économique.

Il n'existe actuellement pas de définition précise et unanime du patient gériatrique, mais de nombreux modèles se complètent afin de réaliser une évaluation la plus globale possible.

On utilise par exemple en recherche clinique le score de Charlson [5, 6] (Annexe 1, 2) permettant depuis sa pondération à l'âge [6, 7] d'ajuster les résultats d'une recherche en fonction de l'âge et des co-morbidités, pour l'évaluation du risque de mortalité.

Ce score ne prend cependant pas en compte la qualité de vie ni les incapacités fonctionnelles, qu'il reste indispensable d'évaluer en Gériatrie [8].

Des échelles spécifiques permettent lorsqu'elles sont additionnées de réaliser une évaluation globale, comme recherchée lors d'une Evaluation Gériatrique Standardisée (EGS).

Les échelles et scores suivants sont validés et utilisés en pratique courantes pour l'EGS de chaque patient gériatrique :

- Comorbidités : Charlson, Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric (CIRS-G).
- Nutritionnel : Mini Nutritionnal Assessment (MNA)
- Cognitif : Mini Mental State Examination (MMSE), test de Dubois, test de l'Horloge
- Comportemental : Inventaire NeuroPsychiatrique (NPI) et ses variantes.
- Syndrome confusionnel : Confusion Assessment Method (CAM).
- Thymique : Geriatric Depression Scale (GDS) et mini-GDS
- Autonomie fonctionnelle : échelle de Katz (Activities of Daily Living, ADL) et l'échelle de Lawton (Instrumental Activities of Daily Living, IADL).
- Risque de chute : Test de Station Unipodale, Timed Up & Go Test etc.

De nouveaux concepts ont également émergé ces dernières années, participant à la représentation globale nécessaire à la prise d'un patient gériatrique.

Le concept de Fragilité est ainsi évoqué et détaillé par Fried et al. en 2001 [9], mettant en évidence un phénotype de patient à dépister selon des critères précis, à risque de déclin cognitif, fonctionnel et physique en cas d'exposition à un stress même mineur.

Ce concept de fragilité a été repris en 2005 par Rockwood et al. [10] selon un modèle de « déficit cumulé », avec une liste de déficits plus importante, et plus prédictif de décès et d'entrée en institution [11].

Le modèle de J.P. Bouchon [12] (Annexe 3) décrit pour la première fois en 1984, apparaît également comme un concept validé, qu'il est nécessaire de citer, permettant la compréhension des modèles décrits précédemment, avec ce même objectif d'évaluation et de prise en charge globale.

La complexité et la multitude de défaillances et déficits chez le patient gériatrique rendent indispensables l'utilisation d'outils, applicables en pratique clinique quotidienne.

La compréhension et l'application de ces concepts favorise la globalité recherchée, dans l'évaluation et la prise en charge de ces patients.

B) Entérobactéries productrices de Beta-Lactamases à Spectres Elargis (E-BLSE)

i. Physiopathologie

Les Bêta-Lactamases à Spectre Elargi (BLSE) sont des enzymes produites par une bactérie, lui conférant sa résistance vis-à-vis de nombreux antibiotiques [13, 14]. Ces enzymes permettent à la bactérie d'hydrolyser la molécule antibiotique (pénicilline ou céphalosporine notamment), ce qui la rend inactive.

Cette inactivation des bêta-lactamines pose donc un problème majeur, notamment par leur capacité à muter ou transmettre le support de résistance, exposant à un risque important d'impasse thérapeutique.

On classe ces BLSE selon la classification d'Ambler ou Blush (Annexe 4). La plus utilisée en pratique reste la classification d'Ambler, qui sépare les BLSE en quatre classes, en fonction de la séquence en acide aminée du site actif.

Ainsi les premières BLSE décrites étaient de type TEM et SHV, mais on observe depuis une quinzaine d'année une diffusion mondiale du sous-type CTX-M [15].

Les entérobactéries de phénotype sauvage sont également classées en 3 groupes (Annexe 5), en fonction de leur sensibilité aux différentes bêtalactamines. En effet, les entérobactéries peuvent être naturellement sensibles aux bêtalactamines, c'est le cas d'*Escherichia coli*, mais également naturellement résistantes à certaines bêtalactamines, c'est le cas des *Klebsielles*, qui sont naturellement résistantes aux ampicillines.

Les résistances acquises sont le résultat d'une mutation génétique ou de l'acquisition de matériel génétique.

ii. Mécanismes de résistance

Les sites actifs codant pour la production de BLSE sont pour la plupart issus de l'acquisition d'une anomalie génétique [17, 18], par plasmides circulants [16]. C'est cette localisation plasmidique des mutations génétiques qui explique la possibilité de transmission inter-bactérienne, et même à d'autres espèces bactériennes.

Plus rarement, la BLSE apparaît suite à une mutation génétique du chromosome bactérien.

Ces modifications sont à l'origine de plusieurs mécanismes de résistance, le plus fréquemment par hydrolyse directe de la bêtalactamine. Il existe d'autres mécanismes secondaires à des modifications de la paroi bactérienne, de sa perméabilité ou encore par modification des protéines de liaison [17, 18].

iii. Epidémiologie

Les BLSE ont été décrites pour la première fois en France dans les années 80, majoritairement avec *Klebsiella pneumoniae* [17].

Depuis le début du siècle cependant, on observe une véritable pandémie d'*Escherichia coli*, devenue la bactérie majoritaire d'expression de BLSE [17, 18], avec une augmentation continue de l'incidence des entérobactéries productrices de BLSE, contre un maintien de la diminution d'incidence des *Staphylocoques aureus* Résistants à la Méricilline (SARM) [19, 20].

Figure 2. Densité d'incidence des SARM et EBLSE pour 100 jours d'hospitalisation (densité d'incidence globale par année), entre 2002 et 2016. BMR-RAISIN 2016

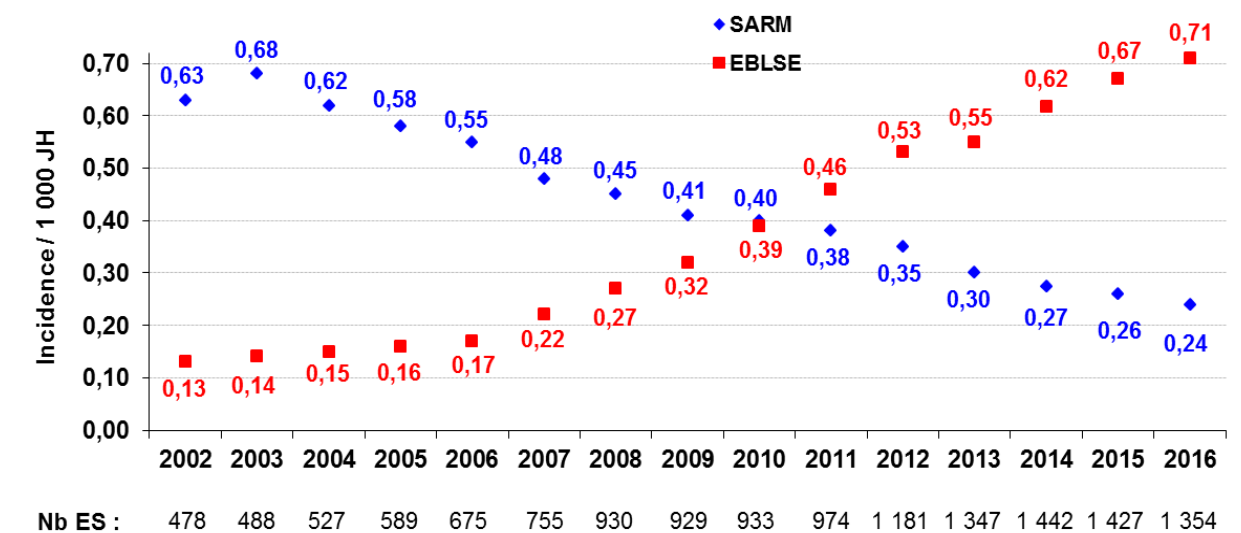
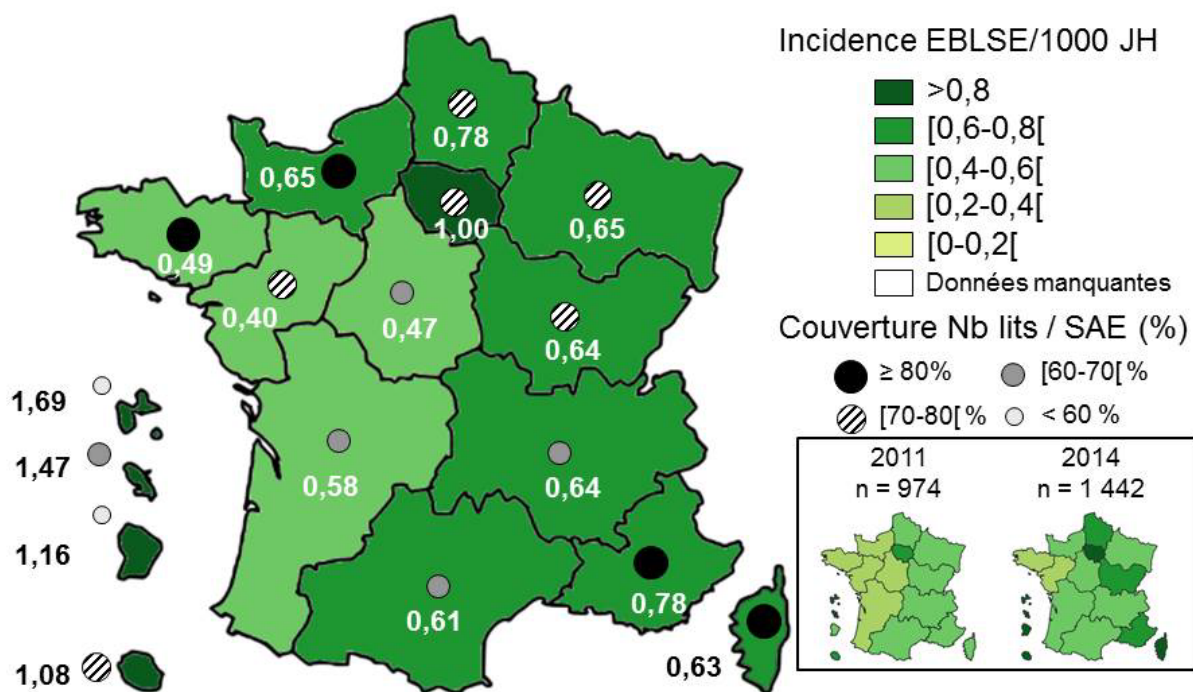
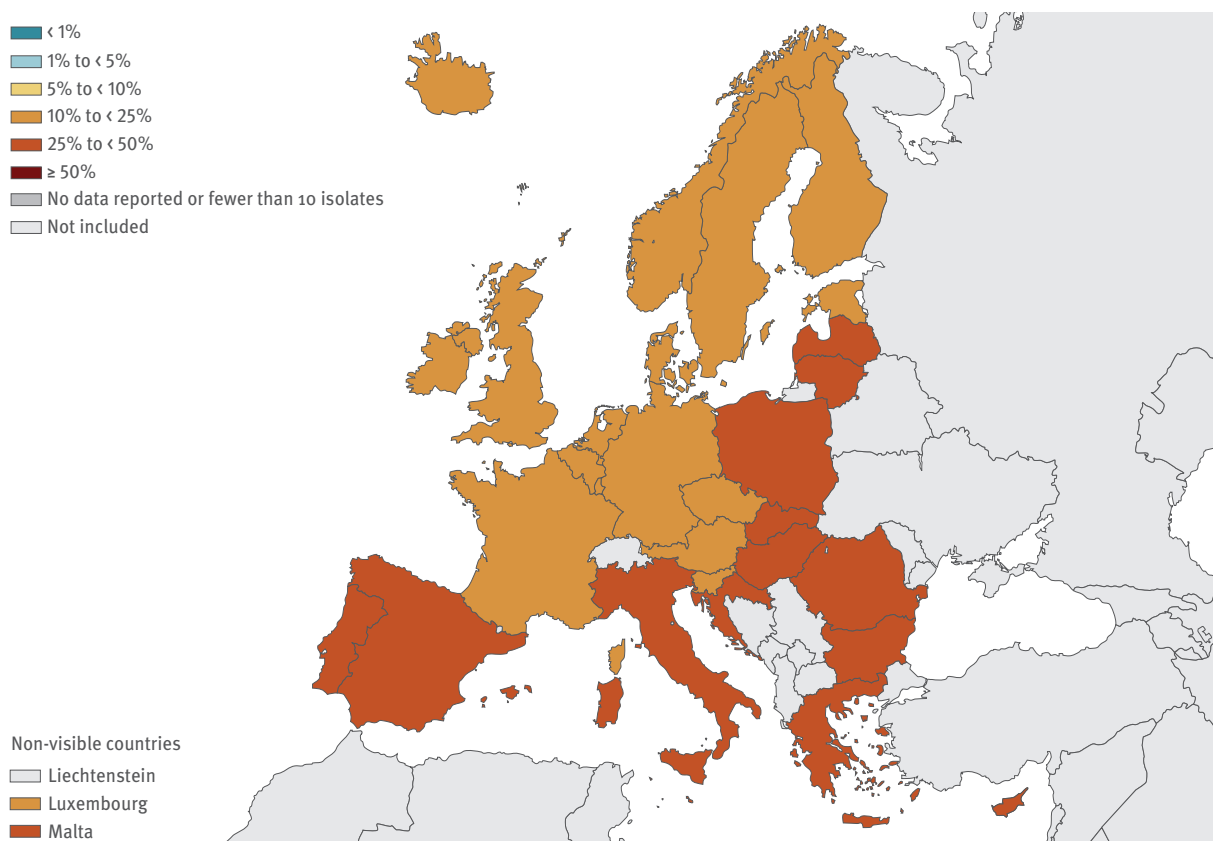


Figure 3. Incidences globales des EBLSE pour 1000 JH par région, BMR-RAISIN 2016



Le rapport Annuel de l'European Antimicrobial Surveillance Resistance Network (EARS-Net) met cependant en évidence une stabilité des résistances, voire une diminution de celles-ci chez *E. coli*-BLSE (statistiquement significatives uniquement pour les C3G, aminoglycosides et fluoroquinolones) sur la période 2014-2017 [20, 21].

Figure 4. Prévalence (en %) de souches isolées d'*Escherichia coli* résistantes aux fluoroquinolones, par pays, en Europe, 2017



Ces infections à EBLSE demeurent donc un problème majeur de santé publique, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a ainsi décrit la résistance bactérienne comme une priorité, avec notamment la publication en 2017 d'une liste de pathogènes répartis en 3 groupes de priorité différente [22].

Les E-BLSE, accompagnées de *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, se trouvent ainsi dans le groupe 1, de priorité critique.

Problématique et objectif de l'étude

Il est fréquent actuellement en service hospitalier d'avoir à faire à des patients présentant une BLSE, qu'ils soient colonisés asymptomatiques, ou infectés.

Le risque de transmission et de dissémination est d'autant plus important en milieu médical, notamment en milieu hospitalier, chez des patients par définition plus fragiles, et donc à risque de morbi-mortalité plus élevé.

L'objectif de cette étude est d'évaluer une prévalence de ces germes BLSE dans une population de patients à risque (personnes âgées) hospitalisés, et secondairement d'analyser la stratégie thérapeutique pour la comparer aux recommandations actuelles, pour améliorer si nécessaire les pratiques futures.

Patients & méthode

1) Méthodologie

Cette étude est une étude observationnelle menée rétrospectivement.

2) Lieu de l'étude

L'étude a été menée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers, département de la Vienne (86) en région Nouvelle-Aquitaine. Il comporte 1885 lits de court, moyen et long séjours, répartis en 3 sites en 2017 (Poitiers 1411 lits, Lusignan 245 lits, et Montmorillon 229 lits). Le pôle de Gériatrie du CHU de Poitiers compte 86 lits de court séjour (médecine gériatrique aiguë), 136 lits de Soins de Suite et Réadaptation (SSR), 91 lits en unité de soins de longue durée (USLD) et 164 lits d'EHPAD sur les sites de La Milétrie et de Lusignan ; le site gériatrique de Montmorillon comporte 42 lits en USLD et 136 lits d'EHPAD.

Le CHU de Poitiers présente une activité importante dans un bassin de population estimé à 436 000 habitants dans la Vienne et alentour, et reste le CHU de référence du Poitou-Charentes, pour environ 1 800 000 habitants.

3) Population de l'étude

La population étudiée représente l'ensemble des patients colonisés ou infectés à E-BLSE, ayant été hospitalisés à une ou plusieurs reprises dans une unité de Gériatrie du CHU de Poitiers, (court, moyen ou long séjour), entre Septembre 2017 et Septembre 2018.

4) Critères d'inclusion

Les patients inclus dans l'étude présentaient tous comme caractéristique, et ce quel que soit l'âge ou le sexe :

- Hospitalisation entre Septembre 2017 et Septembre 2018
- Hospitalisation dans une des unités gériatriques
- Au moins un prélèvement positif à E-BLSE, sur la période de l'étude, à visée de dépistage ou de diagnostic.

Il n'a pas été nécessaire de définir de critère d'exclusion après inclusion de la population choisie.

5) Recueil des données

Les données recueillies sont extraites des dossiers informatisés des patients et concernant les prélèvements, fournies par le laboratoire de Microbiologie.

Les données recueillies dans les dossiers patients étaient :

- L'âge
- Le sexe
- Le lieu de vie avant hospitalisation
- Le diagnostic principal retenu
- La présence d'une antibiothérapie antérieure notifiée dans l'année
- La présence d'une hospitalisation antérieure dans l'année
- La présence ou non de fièvre
- Le groupe iso-ressource (GIR) pour juger de l'autonomie
- Les éléments nécessaires au calcul du score de co-morbidités de Charlson
- La taille, le poids avec le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC)
- L'albuminémie et l'hémoglobine
- Le taux de protéine C-réactive au moment du prélèvement bactériologique positif, ainsi que le taux de leucocytes (et de polynucléaires neutrophiles PNN)
- L'antibiothérapie utilisée en probabiliste et/ou selon l'antibiogramme
- Le délai de négativation en cas d'hémocultures positives
- La durée de traitement antibiotique
- La durée d'hospitalisation
- Le mode de sortie

Les données fournies par le laboratoire de Microbiologie étaient :

- La date de prélèvement
- Le type de prélèvement
- Le germe identifié et l'antibiogramme

Résultats

a) Période

Cette étude porte sur une période de un an, de Septembre 2017 à Septembre 2018 inclus.

b) Inclusion

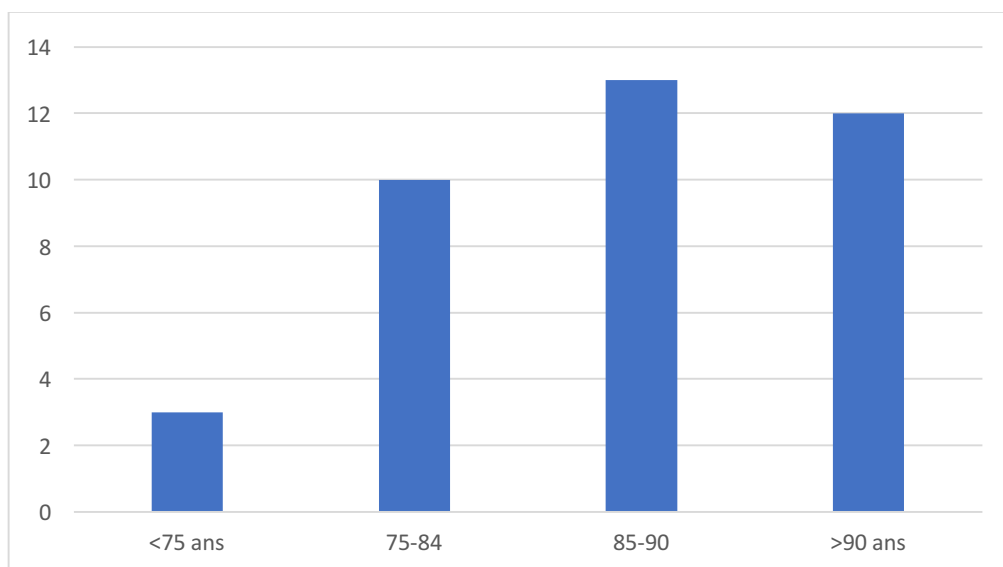
Trente-huit patients ont été inclus dans cette étude.

c) Démographie

Cette population était légèrement plus féminine, avec 55,26% de femmes (n=21) pour 44,74% d'hommes (n=17).

L'âge médian est de 89 ans [84-91,7], pour un âge moyen de 86,63 ans, avec un âge minimum de 50 ans, et un âge maximum de 105 ans.

Figure 5. Répartition des patients par groupe d'âge



Les scores (AG)GIR et de Charlson ont été notifiés, avec notamment un score de Charlson moyen à 7,53 (Charlson médian à 7 [6,0-9,75]), et un GIR moyen à 2,7.

d) Séjour Hospitalier

Vingt-quatre patients (63%) provenaient du domicile, et quatorze (37%) résidaient en EHPAD ou en foyer-logement.

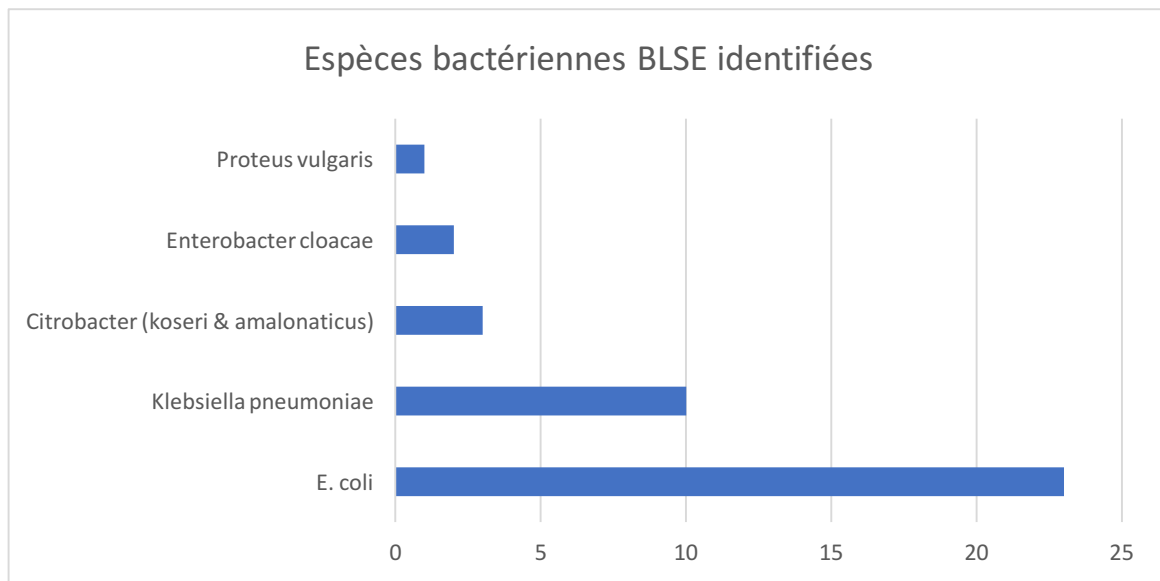
La Durée Moyenne de Séjour était de 45 jours, avec un minimum de 7 jours d'hospitalisation, et un maximum de 196 jours (incluant le soin de suite et réadaptation).

Sur cette même période de un an entre Septembre 2017 et Septembre 2018, les unités de Gériatrie du CHU de Poitiers ont accueilli 3183 patients, soit une prévalence d'entérobactéries BLSE estimée à 1,19% (11,9 cas d'E-BLSE pour 1000 patients sur un an).

Le mode de découverte correspondait au premier prélèvement dont le résultat était positif à E-BLSE, qu'il soit prélevé à visée diagnostique (avec signes cliniques ou clinico-biologiques d'infection), de dépistage, ou que ce soit une colonisation de découverte fortuite.

Au total 39 entérobactéries productrices de BLSE ont été identifiées (1 cas de co-infection E. coli BLSE et Citrobacter koseri BLSE).

Figure 6. Espèces bactériennes BLSE identifiées (N=39)



Trente-sept (95%) de ces germes ont été trouvés dans les urines, une bactériémie à *Klebsiella pneumoniae* sans porte d'entrée retrouvée, et un cas d'*E. coli* dans un prélèvement de plaie profonde.

On distinguait treize patients (34%) considérés comme colonisés à E-BLSE, et vingt-cinq (66%) avec infections symptomatiques ayant amené à un traitement antibiotique.

Tableau 2. Comparaison des deux groupes de patient en fonction de l'âge, du sexe et de la survenue ou non de décès durant l'hospitalisation

	Patients colonisés n=13	Patients infectés n=25
Age moyen (min-max), en années	83,3 (50-105)	88,3 (77-96)
Sexe ratio (H/F)	1,16 (7/6)	0,66 (10/15)
Décès durant l'hospitalisation	0	4

Vingt-quatre patients (66%) avaient reçu au moins une antibiothérapie dans l'année (pour évènement intercurrent aigu). Parmi ces patients, 79% (n=19) ont reçu une antibiothérapie à risque d'émergence d'E-BLSE.

Parmi les vingt-cinq patients traités pour une infection à E-BLSE, trente-six pourcents (n=9) avaient reçu un traitement probabiliste, avant réception de l'antibiogramme, en raison de signes cliniques de mauvaise tolérance, dont 8 par C3G.

Figure 7. Algorithme des stratégies de prise en charge

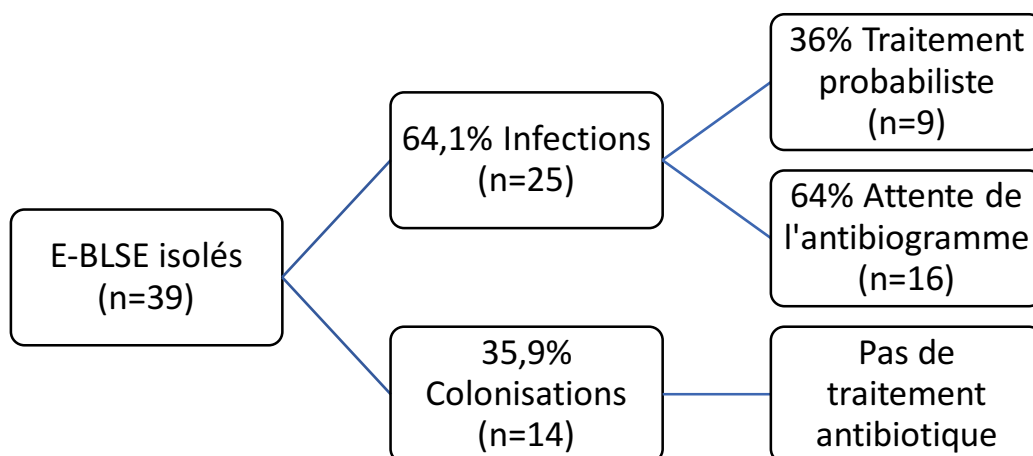
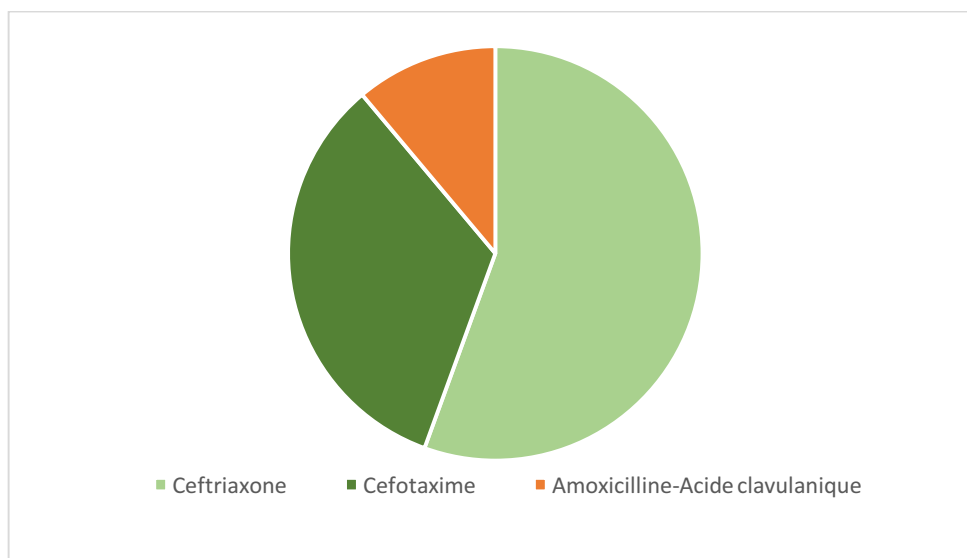


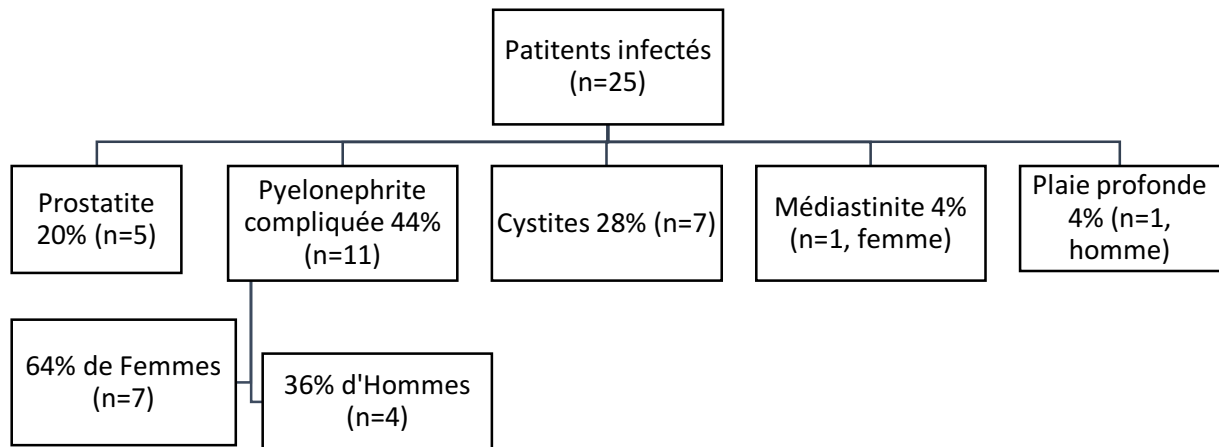
Figure 8. Molécules utilisées en probabiliste



Au total, 89% (n=8) ont eu un traitement probabiliste en accord avec les recommandations actuelles.

Les différents types d'infection sont représentées dans la figure suivante.

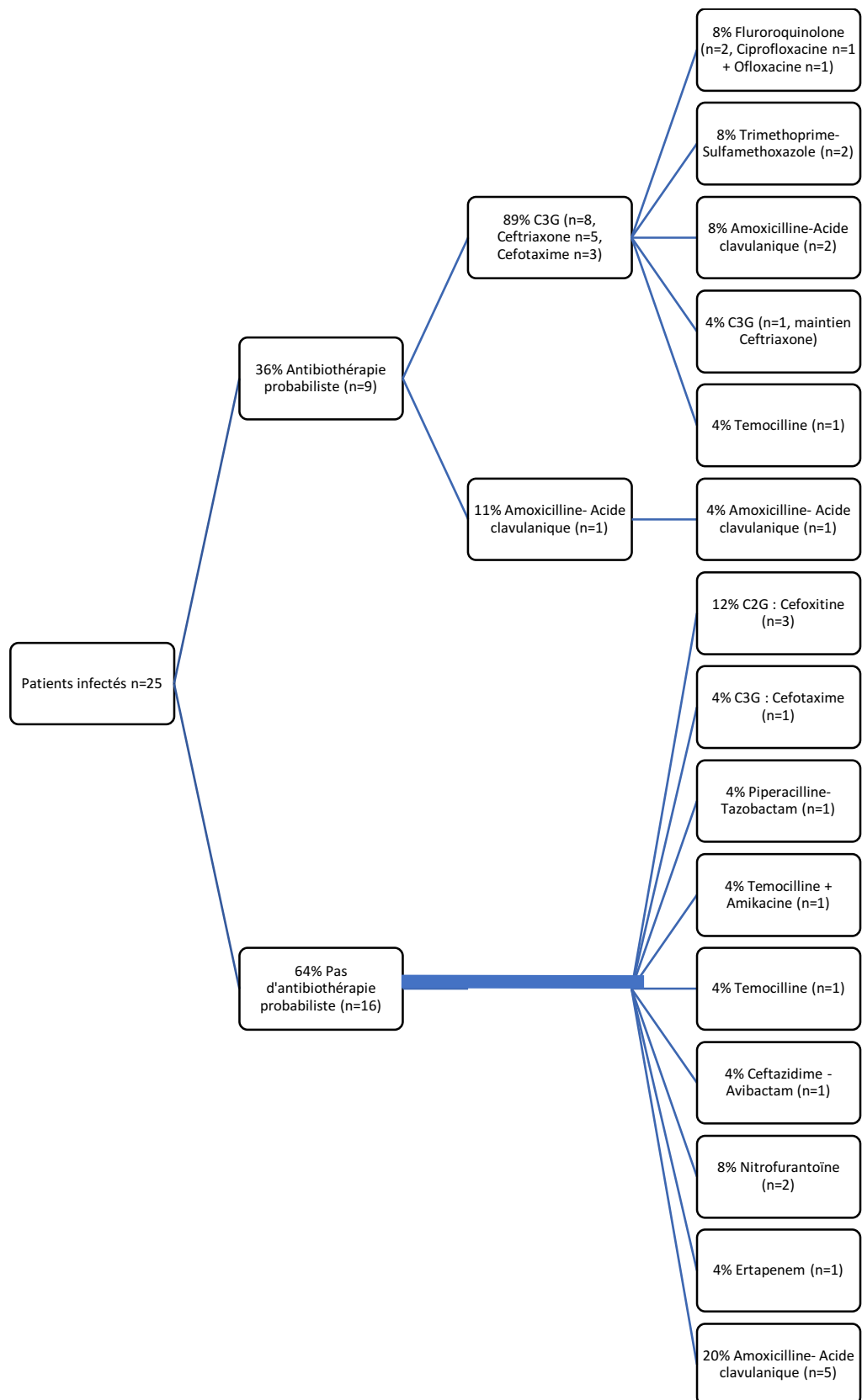
Figure 9. Type d'évènement infectieux à E-BLSE



On peut observer la majorité d'infection du tractus urinaire, avec notamment une majorité de pyélonéphrites, qui représentent presque une infection sur deux.

Après réception des antibiogrammes, la figure ci-dessous montre les différents antibiotiques utilisés pour le traitement des infections symptomatiques à E-BLSE chez les vingt-cinq patients, mettant en évidence une nette prédominance de l'Amoxicilline-Acide Clavulanique avec 32% (n=8) de prescription.

Figure 10. Molécules utilisées en probabiliste et adapté à l'antibiogramme



Parmi les 38 patients, sept (18%) présentaient un antécédent d'infection à E-BLSE traitée dans les 8 mois précédents l'hospitalisation étudiée. Ces sept patients ont présenté des prélèvements positifs aux mêmes germes, et quatre (57%) d'entre eux ont été traités à nouveau, devant un tableau d'infection urinaire symptomatique.

Soixante-quatorze patients (n=28) sont rentrés à domicile (avec ou non une réadaptation en SSR), 10,5% (n=4) sont décédés durant l'hospitalisation.

Parmi les quatre patients décédés, tous étaient infecté à E-BLSE, trois sont décédés de décompensation cardiaque.

Six patients (15,8%) ont été institutionnalisés (n=3) ou transférés dans un service d'USLD (n=3).

Discussion

Cette étude est à notre connaissance l'une des seules études de prévalence en population gériatrique hospitalisée et s'inscrit ainsi dans la continuité de nombreuses études réalisées à échelle nationale et internationale.

La prévalence des E-BLSE au sein du service de Gériatrie du CHU de Poitiers estimée à 1,19% montre un taux de E-BLSE inférieur à la moyenne nationale, estimée entre 5 et 10% selon les auteurs [25, 26, 27].

Cependant il n'existe pas à notre connaissance d'étude de prévalence hospitalière à l'échelle nationale, et une étude réalisée en 2017 en région parisienne met en évidence des taux bien plus inquiétants, entre 15% et 21% selon les unités de soins [26].

Il est également admis depuis plusieurs années que la prévalence d'E-BLSE est plus importante à l'hôpital qu'en ville [19, 20, 21, 23], ce qui peut être expliqué notamment par les facteurs de risque intra-hospitaliers, identifiés dans de nombreuses études antérieures [27, 28, 29, 30, 31].

E. coli reste l'espèce majoritaire parmi les E-BLSE. Notre étude le montre également, avec une prévalence d'E. coli estimée à 58,9%, comparable aux taux connus à échelle nationale (source EARS 2017) et même internationale (source OMS 2017), souvent supérieurs à 60%.

Les données démographiques montrent une prédominance d'infections urinaires chez des femmes avec 56% (n=14) des infections identifiées dans notre étude.

Cette donnée est en accord avec la littérature [18, 34, 35, 36], expliquée notamment par des raisons anatomiques, même si certaines études mettent en avant des infections urinaires à E-BLSE plus fréquentes chez l'homme [37, 38].

L'âge supérieur à 60-65 ans est connu comme facteur de risque selon plusieurs études [36, 37], et notre étude va dans ce sens. Cela s'explique probablement par le plus grand nombre de co-morbidités et d'hospitalisations chez ces patients âgés.

Notre étude ne met pas en évidence d'augmentation de prévalence selon le lieu d'origine des patients.

Une étude récente réalisée par Pulcini et al. dans l'Est de la France mettait ainsi en évidence une incidence significativement plus importante chez les patients résidents en EHPAD. Cependant cette étude se concentrait sur une population non hospitalière [39].

Il est également observé dans notre étude que 81,6% des patients (n=32) présentaient au moins un facteur de risque d'infection à E-BLSE, et 50% (n=19) présentaient au moins deux facteurs de risque comme l'âge supérieur à 65 ans, et l'utilisation de céphalosporines ou de fluoroquinolones dans les 3 mois précédents. Le mécanisme dit de pression de sélection explique ce risque d'émergence de BLSE lors de l'usage de certaines antibiothérapies.

Quatre-vingt-neuf pourcents (n=8) ont été traités en probabiliste en accord avec les recommandations actuelles [32, 33].

L'étude de Rodriguez-Baño et al. [36] avait retrouvé une efficacité de l'Amoxicilline-Acide Clavulanique dans 93% des cas (avec une Concentration Minimale Inhibitrice CMI $\leq$ 8mg/L). Notre travail semble rejoindre cette tendance.

Concernant les antibiotiques utilisés, hors Amoxicilline-Acide Clavulanique, on observe une utilisation homogène des autres molécules disponibles, avec par exemple 8% (n=2) de prescription de Nitrofurantoïne, et 8% (n=2) d'utilisation de Temocilline (dont n=1 associé à l'Amikacine). La Temocilline notamment est reconnue comme une alternative fiable au traitement des infections urinaires bactériennes à E-BLSE [40].

Notre étude comporte cependant de nombreuses limites. Le faible effectif ne permet pas de conclusion significative, mais uniquement des tendances comparables aux données de la littérature.

De plus sa nature observationnelle, rétrospective et sans randomisation ne permet pas d'analyser les facteurs de risque d'infection à E-BLSE, bien que déjà identifiés dans des travaux antérieurs [35, 37, 38].

Le caractère uni centrique avec un effet-centre important ajoute encore à la difficulté d'extrapolation de nos résultats.

Il existait également un déficit partiel d'informations dans les dossiers patients concernant par exemple les signes cliniques objectifs (fièvre, signes fonctionnels urinaires) ou les résultats biologiques (protéine C-Réactive non mesurée systématiquement au moment du prélèvement positif à E-BLSE), ne permettant donc pas l'analyse correcte de ces données au sein de notre population.

La poursuite d'un travail similaire avec une augmentation de l'effectif semble intéressante, notamment à visée pronostique et thérapeutique, en étudiant de façon plus précise les molécules utilisées, les bactéries et leurs sensibilités.

Conclusion

Les infections et colonisations à E-BLSE restent un problème majeur de santé publique, tout comme le vieillissement de la population. Notre étude semble, malgré ses nombreuses limites, confirmer les données de la littérature sur l'augmentation d'incidence des E-BLSE à l'hôpital, dans une population à risque et de plus en plus importante.

La prédominance de prescription d'Amoxicilline-Acide Clavulanique semble également en accord avec la tendance actuelle, consistant à éviter tant que possible l'utilisation de carbapénèmes dans les infections à E-BLSE.

La poursuite de ce travail sur le versant thérapeutique et pronostique, avec un effectif plus grand permettrait une évaluation plus précise de l'intérêt et des possibilités de traitement chez ces patients gériatriques colonisés ou infectés à E-BLSE.

Bibliographie

1. Division des Nations Unies pour la population. 2009. World Population Prospects: The 2008 revision. New York, Etats-Unis. Département des affaires sociales et économiques. <https://donnees.banquemondiale.org/indicateur/SP.POP.TOTL.FE.Z.S>. [Consulté le 23/08/2019].
2. Isabelle Robert Dobée, Division Enquêtes et études démographiques, Insee. Projections de population pour la France Métropolitaine à l'horizon 2050. INSEE 2016. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1280826> [Consulté le 3/09/2019].
3. EHLEIS Country Reports; Issue 11. May 2018. [http://www.eurohex.eu/pdf/Reports 2018/2018 TR4%202 Country %20Reports%2011 Translation.pdf](http://www.eurohex.eu/pdf/Reports%202018/2018%20TR4%2020Country%20Reports%2011%20Translation.pdf) [consulté le 2/09/2019].
4. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z et al. *Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport*. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 161 p. <http://www.santepubliquefrance.fr/> [Consulté le 2/09/2019].
5. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40:373-83.
6. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of combined comorbidity index. J Clin Epidemiol 1994; 47:1245-51
7. Laure de Decker. L'indice de co-morbidité de Charlson. Ann Gerontol 2009;2:159-60.
8. Berrut G, De Decker L. Evaluation des comorbidités chez la personne âgée. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil 2015;13 (supplément 1):7-12.
9. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56:M146-M156.
10. Rockwood K, Song X, Macknight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-95.
11. Mitnitski A, Song X, Skoog I, et al. Relative fitness and frailty of elderly men and women in developed countries and their relationship with mortality. J Am Geriatr Soc 2005;53:2184-9.
12. Bouchon JP. 1+2+3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie. Rev Prat 1984;34:888.
13. Livermore DM. Bacterial Resistance: Origins, Epidemiology, and Impact. Clin Infect Dis 2003;36(Suppl 1): S11-23.

14. Vora S, Auckenthaler R. Que signifie “bêtalactamases à spectre élargi” en pratique ? *Rev Med Suisse* 2009;5:1991-4.
15. Canton R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006;9: 466-475.
16. Pfaller MA, Segreti J. Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (Suppl. 4) S153-63.
17. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Euro Surveill.* 2008 Nov 20;13(47). pii: 19044. Review. Erratum in: *Euro Surveill.* 2008 Nov 27;13(48). pii: 19051.
18. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159-166.
19. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements en France – Résultats 2016. Réseau BMR-RAISIN. www.cpias-ile-de-france.fr/surveillance/bmr/BMR2016.pdf. [Consulté le 15/09/2019].
20. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Surveillance Resistance Network (EARS-Net), 2017. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>. [Consulté le 15/09/2019].
21. ONERBA - Rapport d'Activité Annuel. Conseil Scientifique de l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques, Novembre 2018. onerba.org/publications/rapports-onerba. [Consulté le 15/09/2019].
22. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery and development of new antibiotics. World Health Organization, Février 2017. <https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short-Summary-25Feb-ET-NM-WHO.pdf>. [Consulté le 15/09/2019].
23. Reddy P, Malczynski M, Obias A, et al. Screening for extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae among high- risk patients and rates of subsequent bacteremia. *Clin Infect Dis* 2007;45:846–52.
24. Harris AD, McGregor JC, Johnson JA, et al. Risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and intensive care unit admission. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1144–9.

25. Jolivet S, Vaillant L, Lolom I, et al. Prévalence de portage hospitalier des entérobactéries productrices de beta-lactamases à spectre étendu en région parisienne. Groupe Hospitalier Bichat, AP-HP, 2017. Disponible sur internet sur : https://sf2h.net/wp-content/uploads/2017/01/LUCET_Jean-Christophe_20170608_1610_Salle_Erato-Uranie.pdf. [Consulté le 18/09/2019].
26. Martin D, Thibaut-Jovelin S, Fougnot S, et al. Prévalence régionale de la production de bêta-lactamase à spectre élargi et de la résistance aux antibiotiques au sein des souches de *Escherichia coli* isolées d'infections urinaires en ville en 2013 en France. Bull Epidemiol Hebd. 2016;(24-25):414-8.
27. Rossignol L, Maugat S, Blake A, et al. Risk factors for resistance in urinary tract infections in women in general practice: A cross-sectional survey. J Infect. 2015;71:302-11.
28. Al-Assil B, Mahfoud M, Hamzeh AR. Resistance trends and risk factors of extended spectrum beta- lactamases in *Escherichia coli* infections in Aleppo, Syria. Am J Infect Control. 2013;41:597–600.
29. Doi Y, Park YS, Rivera JI, et al. Community-associated extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States. Clin Infect Dis. 2013;56:641–8.
30. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:498-504.
31. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase- producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. Clin Infect Dis 2010;50:40-48.
32. Caron F, Galperine T, Flateau C, et al. Recommandations pour la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte. Med Mal Infect 2018;48;5:327-58.

33. Haute Autorité de Santé – Recommandations de bonne pratique « Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives » - HAS, Mai 2019. Disponible sur Internet sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/recommandations_infections_enterobacteries.pdf. [Consulté le 23/09/2019].
34. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poinet L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:52-69.
35. Recommandations de bonne pratique – Diagnostic et Antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Afssaps 2008. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1761676X09000315>. [Consulté le 28/09/2019].
36. Rodriguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008;168:1897-1902.
37. Ben-Ami R, Rodriguez-Baño J, Arslan H, et al. A multinational survey of risk-factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009;49:682-690.
38. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis* 2006;42:925-934.
39. Pulcini C, Clerc-Urmes I, Attinsonoun CA, Fougnot S, Thilly N. Antibiotic resistance of Enterobacteriaceae causing urinary tract infections in elderly patients living in the community and in the nursing home: a retrospective observational study. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:775-81.
40. Vallée M, Bruyère F, Roblot F, Brureau L. Place de la témocilline dans le traitement des infections urinaires. *Prog Urol* 2017;27:609-617.

Annexes

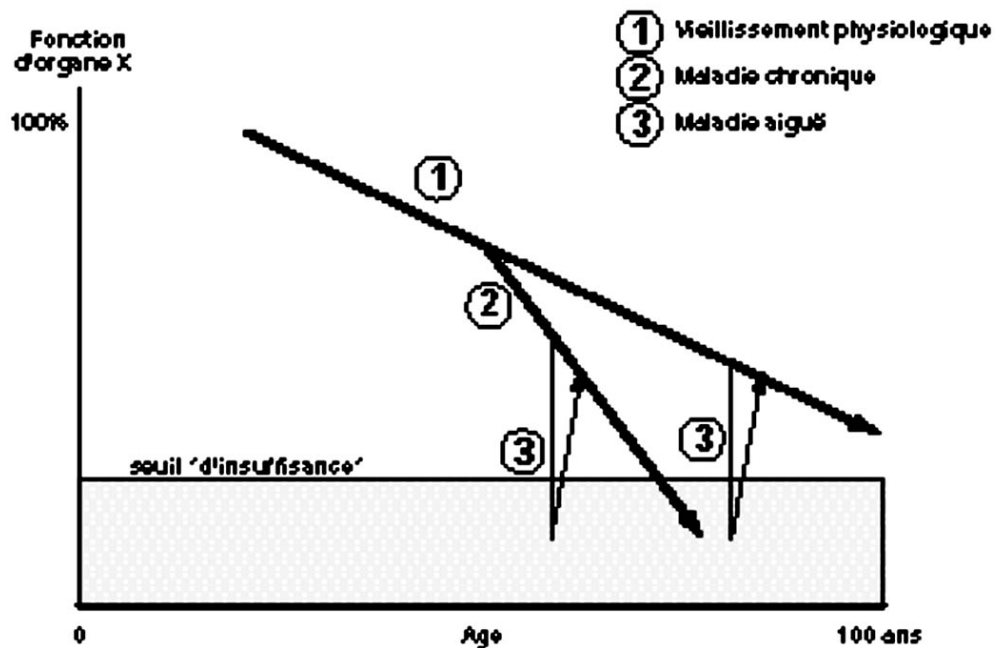
Annexe 1 : Indice de co-morbidité de Charlson

Pondération	Maladie présentée
1	Infarctus du myocarde
	Insuffisance cardiaque congestive
	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
	Accident vasculaire cérébral
	Démence
	Maladie pulmonaire chronique
	Connectivite
	Maladie ulcéreuse peptique gastroduodénale
	Diabète
2	Hémiplégie (vasculaire et autres)
	Insuffisance rénale modérée à terminale (créat. > 30 mg/L)
	Diabète compliqué
	Tumeur solide
	Leucémie
	Lymphome
3	Cirrhose hépatique avec ou sans saignement
6	Tumeur solide métastatique
	Maladie à VIH (avec ou sans Sida)

Annexe 2 : Pondération à l'âge de l'indice de Charlson

50-59 ans	= 1
60-69 ans	= 2
70-79 ans	= 3
80-89 ans	= 4
90-99 ans	= 5

Annexe 3: Modèle 1+2+3 de JP Bouchon



J.P. Bouchon, 1+2+3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie, Rev Prat 1984, 34:888.

Annexe 4: Classification d'Ambler des BLSE

Type	Ambler Molecular Class	Characteristics	Examples of Enzymes
Narrow-spectrum β -lactamases ^{12,18,19}	A	Hydrolyze penicillin; produced primarily by <i>Enterobacteriaceae</i>	Staphylococcal penicillinase, TEM-1, TEM-2, SHV-1
Extended-spectrum β -lactamases ²⁰	A	Hydrolyze narrow and extended-spectrum β -lactam antibiotics	SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
Serine carbapenemases ²⁰	A	Hydrolyze carbapenems	KPC-1, IMI-1, SME-1
Metallo- β -lactamases ^{21,22}	B	Hydrolyze carbapenems	VIM-1, IMP-1, NDM-1
Cephalosporinases ^{10,23,24}	C	Hydrolyze cephamycins and some oxyimino β -lactams; inducible; chromosomally mediated	AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
OXA-type enzymes ²⁵⁻²⁷	D	Hydrolyze oxacillin, oxyimino β -lactams, and carbapenems; produced by <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA enzymes

Annexe 5: Classification des entérobactéries par groupe

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

PREVALENCE DES ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE BETA-LACTAMASE A SPECTRE ELARGI EN POPULATION GERIATRIQUE HOSPITALISEE

Introduction et Justification de l'étude

Le vieillissement de la population française et mondiale, accompagné de l'augmentation d'incidence des infections à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (E-BLSE), pose des problèmes majeurs de santé publique. L'objectif de ce travail est d'évaluer la prévalence des E-BLSE dans une population de sujets gériatriques hospitalisés, pour la comparer aux données actuelles épidémiologiques et de la littérature, afin d'orienter des travaux futurs pouvant aider à l'amélioration des pratiques.

Patients & Méthode

Dans cette étude observationnelle rétrospective, nous avons inclus tous les patients avec au moins un prélèvement positif à E-BLSE, dans les unités de Gériatrie du CHU de Poitiers, entre Septembre 2017 et Septembre 2018. Le recueil des données a été réalisé via les dossiers informatiques pour chaque patient. La prévalence a été estimée par rapport au nombre total de patients hospitalisés dans ces unités sur la même période, et une revue de la littérature a été réalisée pour analyser ces résultats.

Résultats

Au total 38 patients ont présenté au moins un prélèvement positif à E-BLSE, pour une prévalence estimée à 1,19%. Trente-quatre pourcents (n=13) étaient considérés comme colonisés contre 66% (n=25) considérés infectés et donc ayant reçu un traitement antibiotique. Le score de Charlson n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative sur les infections ou leurs évolutions. On observait une majorité d'infections urinaires féminines, avec 56% (n=14) des infections identifiées. Neuf patients ont reçu un traitement probabiliste, dont 89% étaient en accord avec les recommandations actuelles. Les molécules utilisées suite à la réception des antibiogrammes étaient majoritairement l'association Amoxicilline-Acide clavulanique avec 32% (n=8), suivie notamment de la Temocilline avec 8% (n=2) de prescription, reconnue comme une alternative fiable pour les infections urinaires à E-BLSE.

Conclusion

Ce travail semble s'aligner sur les données actuelles de la littérature, avec une prévalence d'E-BLSE en augmentation parallèlement à une population vieillissante plus nombreuse. L'aspect thérapeutique de ces infections restant un souci de santé publique, une analyse plus précise des molécules et de leur efficacité pour ces populations à risque semble intéressante.

Mots-clés

Gériatrie; infections ;entérobactéries ;BLSE