

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2014

Thèse n°

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 15 octobre 2014 à Poitiers
par **Monsieur Jean-Marie Turmel**

Évaluation des pratiques des médecins généralistes face aux infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta lactamases à spectre élargi en 2014.

Composition du jury :

Président : Madame le Professeur France Roblot

Membres :

Monsieur le Professeur Christophe Burucoa

Monsieur le Professeur Marc Paccalin

Directeur de thèse : Madame le Docteur Magali Garcia

Remerciements

A Madame le Professeur Roblot, qui me fait l'honneur de présider ce jury. Merci d'avoir fait partie de ceux qui m'ont fait aimer la spécialité des maladies infectieuses et tropicales. Merci pour vos enseignements, que ce soit au cours du deuxième ou du troisième cycle.

A Messieurs les Professeurs Paccalin et Burucoa qui me font l'honneur de participer à ce jury.

Au Docteur Magali Garcia, qui m'a guidé tout au long de ce travail. Merci pour le temps consacré à m'encadrer, souvent pris sur son temps personnel. Merci pour ses conseils et ses remarques pertinentes.

Aux Docteurs Annie Allery et Vincent Grau du laboratoire BIO86, et **au docteur Samuel Vitet** du laboratoire MEDILAB, pour le temps qu'ils ont consacré à me fournir les données nécessaires à la réalisation de ce travail. Merci pour leur enthousiasme et leur travail.

A tous les médecins généralistes de Vienne, Deux-Sèvres et Indre qui ont répondu au questionnaire. Merci pour le temps qu'ils y ont consacré, aux aurores, entre les consultations, ou à des heures tardives.

A mes parents : à papa, qui a éveillé en moi l'envie de faire ce beau métier, et m'a permis de suivre ses traces. A maman, pour son soutien tout au long de ce cursus, ainsi qu'à mes frères et sœurs.

A ma femme, qui m'a soutenu au cours de ces dernières années d'études. Merci pour sa patience et son attention qu'elle a su montrer tout au long de l'élaboration de ce travail.

A mes amis, de Poitiers ou d'ailleurs, qui m'ont supporté et encouragé depuis la première année de médecine. Merci pour leur fidèle amitié.

Table des matières

Introduction	4
I. Infections urinaires	5
1. Epidémiologie bactérienne des infections urinaires	5
2. Recommandations françaises de 2008	6
3. Emergence des résistances bactériennes	7
II. Bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE)	8
1. Historique	8
2. Aspects microbiologiques.....	9
3. Facteurs de risque d'infection à entérobactéries sécrétrices de BLSE	10
4. Multirésistance au sein des souches productrices de BLSE.....	11
III. Epidémiologie des entérobactéries BLSE	12
1. A l'échelle mondiale	12
2. A l'échelle européenne.....	13
3. A l'échelle nationale	15
4. A l'échelle régionale	17
IV. Matériel et méthode	18
1. Données microbiologiques	18
2. Données cliniques	19
3. Méthode d'analyse des données.....	20
V. Résultats	22
1. Examens cyto bactériologiques des urines positifs à entérobactéries BLSE.....	22
2. Patients inclus	24
3. Prise en charge initiale	27
4. Prise en charge finale.....	30
5. Difficultés de prise en charge	32
VI. Discussion	33
Conclusion	43
Annexes	44
Annexe 1 : Score de morbidité de Charlson	44
Annexe 2 : Questionnaire en ligne.....	45
Annexe 3 : Contenu du mail envoyé à chaque médecin acceptant de remplir le formulaire	52
Bibliographie	53
Résumé	58
Liste des figures	59
Liste des Tableaux	60
Abréviations	61
Serment	62

Introduction

Nous assistons actuellement à une diffusion à l'échelle mondiale de bactéries multi-résistantes (BMR) et notamment d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (E- BLSE) favorisée par un mésusage des antibiotiques et par leur transmission interhumaine. Les E-BLSE diffèrent des autres BMR par leur émergence en milieu communautaire, principalement au cours des infections urinaires.

Les médecins généralistes sont les principaux prescripteurs d'antibiotiques et les principaux intervenants dans la gestion des infections urinaires (1,2). A ce titre et dans ce contexte, ils constituent une cible de choix dans l'étude de ce phénomène de résistance émergent en milieu communautaire. Ils sont 65% à percevoir la résistance bactérienne comme un problème dans leur pratique quotidienne (3).

Dans ce contexte, il nous semblait pertinent de s'intéresser à ce sujet afin d'essayer de mettre en lumière les difficultés auxquelles peuvent se heurter les médecins généralistes dans la prise en charge des infections urinaires à E-BLSE en milieu communautaire, à travers cette étude qui évalue les pratiques professionnelles.

Cette étude a pour objectif secondaire de faire un état des lieux de l'écologie bactérienne locale à travers notamment l'évaluation de la sécrétion de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) parmi les entérobactéries isolées dans les examens cytbactériologiques des urines (ECBU), en milieu communautaire, dans notre région.

I. Infections urinaires

Les infections urinaires constituent un motif fréquent de consultation en médecine générale, elles seraient le 2^{ème} type d'infection bactérienne après les infections respiratoires (4). Tous types confondus, elles constituaient en 2009, 1.5% des actes de consultation en médecine générale (1). Leur prévalence annuelle est estimée entre 4 et 6 millions de cas en France, ce qui représente 6 à 9 épisodes /100 habitants par an (5). Parmi ces infections urinaires, la cystite est largement prépondérante, représentant environ trois cas sur quatre. Près de 75% de ces infections urinaires sont traitées en médecine de ville générant ainsi la prescription de nombreuses antibiothérapies. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) rapporte qu'en 2011, 70% des prescriptions antibiotiques en ville sont réalisées par des médecins généralistes (2).

Sur le plan démographique, les femmes sont les plus touchées par ces infections, avec deux pics de fréquence : l'un au début de l'activité sexuelle, et l'autre en période post-ménopausique (5). Parmi les patients âgés ne vivant pas en institution, les infections urinaires sont à l'origine de 25% des infections (6).

La dénomination « infection urinaire » regroupe plusieurs pathologies qui peuvent être de gravité variable : la cystite, la pyélonéphrite, et la prostatite. Etant donné le risque de complications, il est nécessaire de traiter ces infections de manière adaptée, c'est-à-dire par une antibiothérapie de spectre et de durée adaptés.

1. Epidémiologie bactérienne des infections urinaires

Toutes infections urinaires communautaires confondues chez des patients non sondés, les bactéries les plus fréquemment isolées sont les entérobactéries (84.8%). Parmi celles-ci, l'espèce *Escherichia (E.) coli* est la principale (70%). Les autres entérobactéries majoritairement isolées sont les *Proteus mirabilis*, les *Klebsiella (K.) spp.* et les *Citrobacter spp.* (7). Chez l'homme, la proportion d'*E. coli* est plus basse, variant de 40 à 60% selon l'âge. Les staphylocoques sont peu impliqués dans la survenue d'infections urinaires en dehors de *Staphylococcus (S.) saprophyticus* chez la femme jeune (9.5% chez les 15-29 ans). *S. aureus* est rarement impliqué (0.9%) (7).

2. Recommandations françaises de 2008

Les infections du tractus urinaire font l'objet de recommandations à l'initiative de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), élaborées par la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) en 2008 (4).

Une infection urinaire est dite « compliquée », s'il existe un ou des facteurs de risque de complication parmi :

- Pathologies organiques ou fonctionnelles de l'arbre urinaire : reflux vésico-rénal, lithiase, tumeur, etc...
- Comorbidités : diabète, immunodépression, insuffisance rénale
- Grossesse

En l'absence de ces facteurs de risque, l'infection urinaire est dite « simple ».

Il est recommandé de traiter la cystite simple par fosfomycine-trométamol en dose unique en première intention, par nitrofurantoïne (5 jours) ou par fluoroquinolones (dose unique ou 3 jours) en seconde intention.

Le traitement de la cystite compliquée doit être différé si la clinique le permet. Si ce n'est pas possible, un traitement par nitrofurantoïne (5 jours) doit être envisagé en première intention. En seconde intention, la patiente peut être traitée par céfixime ou quinolones (7 jours). Un traitement différé permet la prescription de l'antibiotique au spectre le plus étroit.

La pyélonéphrite aiguë simple peut être traitée en ambulatoire en l'absence de signe de gravité. Il est préconisé d'utiliser une céphalosporine de 3^{ème} génération (C3G) injectable ou une fluoroquinolone, sans préférence pour l'une ou l'autre de ces classes. Le traitement est secondairement adapté à l'antibiogramme, pour une durée totale de 10 à 14 jours, ou 7 jours en cas d'utilisation des fluoroquinolones. Il est précisé qu'en cas de traitement par fluoroquinolone dans les 6 mois précédents l'épisode, cette classe doit être évitée en raison du risque d'échec.

En cas de pyélonéphrite compliquée, la stratégie antibiotique recommandée est la même qu'en cas de pyélonéphrite aiguë simple. Seule la durée change, avec un minimum de 10 jours, et une durée de 21 jours en cas d'abcès, de bactérie multi-résistante (BMR), ou d'insuffisance rénale sévère.

Toute infection urinaire survenant chez un homme doit être considérée, dans ces recommandations, comme une prostatite aiguë. L'antibiothérapie probabiliste est la même que pour une pyélonéphrite aiguë : C3G injectable ou fluoroquinolone. En revanche, le traitement de relais est limité à 2 classes d'antibiotiques : les fluoroquinolones ou les sulfamides. La durée de traitement est de 14 à 21 jours en fonction de la présentation clinique (4).

3. Emergence des résistances bactériennes

Les entérobactéries sont à l'origine de plus de trois infections urinaires sur quatre en médecine générale, or on assiste au sein de ces bactéries, à l'émergence de phénomènes de résistance aux antibiotiques.

Parmi les classes qui ont une indication dans le traitement des infections urinaires, une augmentation des taux de résistance en milieu communautaire est observée pour trois d'entre elles (figure 1) :

- Les quinolones, avec 16,1% de taux de résistance à l'acide (ac.) nalidixique rapportés parmi les souches d'*E. coli* isolées en 2011 contre 11% en 2004. Le taux de résistance varie en fonction de l'âge et du sexe des patients, atteignant 24,9% chez les hommes de plus de 65 ans. Le taux de résistance aux fluoroquinolones suit la même progression : 5,5% en 2004 *versus* 9,8% en 2011 vis-à-vis de la ciprofloxacine (8).
- Les sulfamides, avec des taux de résistance au sulfaméthoxazole-triméthoprimé s'élevant à 14,4% en 2004 et 19,3% en 2011 au sein des souches d'*E. coli* (8).
- Les C3G restent les molécules les plus actives sur les souches d'*E. coli*. Néanmoins, on assiste aussi à une progression de leur taux de résistance : 0,8% en 2006 *versus* 3,7% en 2011 (8). La résistance des entérobactéries aux C3G est essentiellement due à la production d'enzymes dégradant certaines bêta-lactamines : les céphalosporinases de haut niveau et les bêta-lactamases à spectre élargi.

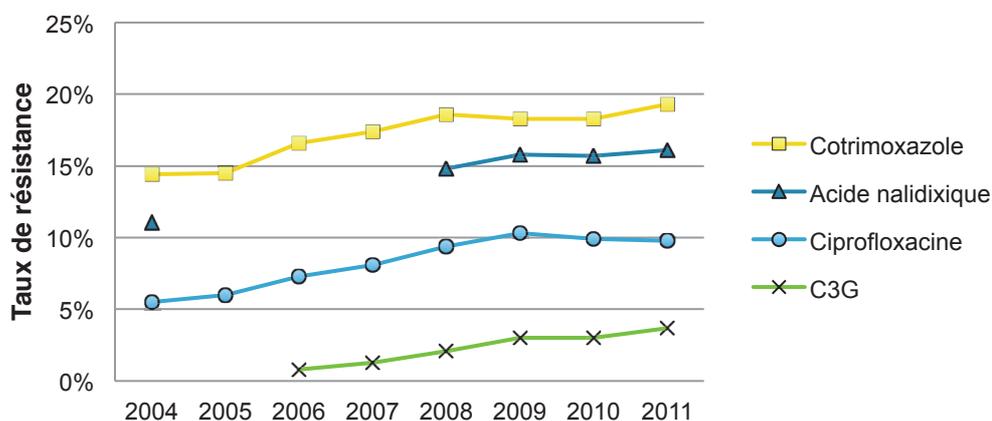


Figure 1 : Taux de résistance des souches d'*E. coli* au sulfaméthoxazole-triméthoprimé, à l'ac. nalidixique, à la ciprofloxacine, et aux C3G entre 2004 et 2011, en France (8)

II. Bêta-lactamases à spectre élargi

Une BLSE est une enzyme hydrolysant un panel élargi de bêta-lactamines. Les principales bactéries impliquées en pathologie humaine synthétisant des BLSE sont les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. Ces dernières étant rarement impliquées dans ce type d'infection, notre sujet portera uniquement sur les entérobactéries.

On retient principalement trois types de BLSE : TEM, SHV, et CTX-M (9,10).

1. Historique

Tandis que les premières pénicillinases plasmidiques ont été découvertes dans les années 1960, la première BLSE a été isolée en 1983 en Allemagne, soit peu de temps après l'introduction des C3G et de l'aztréonam en thérapeutique. Elle dérive d'une pénicillinase à spectre étroit (SHV-1) par simple mutation entraînant un élargissement de son spectre vis-à-vis des céphalosporines. Cette première BLSE isolée dans une culture de *K. ozaenae* a été baptisée SHV-2. En France, c'est en 1984 que la première BLSE est caractérisée, dérivant d'une autre pénicillinase, TEM, celle-ci est alors nommée TEM-3 (9).

Les enzymes de type CTX-M, ont été découvertes au début des années 1990. Elles étaient produites par des souches de *Salmonella enterica* et *E. coli*. Elles dérivent de bêta-lactamases d'origine chromosomique identifiées chez des souches appartenant au genre *Kluyvera* (bactéries environnementales).

Sur le plan épidémiologique, on peut distinguer deux périodes :

- Avant les années 2000, on assiste à une augmentation de la prévalence des entérobactéries sécrétrices de BLSE (E-BLSE) dans les hôpitaux français de 2,3%, 2,7% et 3,2% respectivement en 1990, 1994 et 1998 (11,12). Cette période est marquée par la prédominance des enzymes dérivées de TEM et SHV, la sécrétion d'enzymes de type CTX-M ne concernait que 1 à 2% des souches d'E-BLSE. La distribution des différentes espèces parmi les souches productrices de BLSE pendant cette période était d'environ 50% de *K. pneumoniae*, 15 à 30% d'*Enterobacter aerogenes*, et 3 à 8% d'*E. coli*.
- A partir des années 2000, ce sont les enzymes de type CTX-M qui se développent majoritairement et en particulier en milieu communautaire (9). Ce type de BLSE est devenu progressivement dominant, diffusant préférentiellement parmi les *E. coli*. Ainsi en 2006, parmi 6771 analyses d'urines colligées en milieu communautaire, 1,1% des entérobactéries isolées étaient productrices d'une BLSE, 66% (n=48) étaient des *E. coli*, dont 83% (n=40) exprimaient une enzyme de type CTX-M (13).

2. Aspects microbiologiques

a. Sur le plan génotypique

Il s'agit d'un mécanisme de résistance généralement d'origine plasmidique pour les bactéries impliquées dans les infections. Ce support génétique transférable horizontalement par transformation naturelle permet leur diffusion au sein d'une même espèce ou entre espèces différentes.

Les BLSE dérivent de pénicillinases par acquisition de mutations. Elles appartiennent à la classe moléculaire A selon la classification d'Ambler (14).

b. Sur le plan phénotypique

Les entérobactéries sécrétrices de BLSE sont résistantes aux amino et carboxy-pénicillines, aux céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} générations, à une ou plusieurs C3G et/ou à l'aztreonam. Cette sensibilité est restaurée *in vitro*, après adjonction d'un inhibiteur de bêta-lactamase (ac. clavulanique, tazobactam).

En pratique sur l'antibiogramme, la production d'une BLSE par une bactérie est soupçonnée lorsque cette souche est catégorisée résistante (R) ou intermédiaire (I) à une ou plusieurs C3G ou à l'aztreonam. Il est alors nécessaire de confirmer ou d'infirmer la production de BLSE en s'appuyant sur l'une des propriétés de ces enzymes : leur inhibition par les inhibiteurs de bêta-lactamase.

Il existe plusieurs méthodes pour mettre en évidence la sécrétion d'une BLSE par une bactérie (15,16). En routine, nous retiendrons :

- Le test de synergie entre les disques d'amoxicilline + ac. clavulanique et de céfotaxime (disposés à 30 mm d'écart). On observe une augmentation du diamètre d'inhibition du disque de céfotaxime en direction du disque contenant l'ac. clavulanique.
- La méthode de synergie des doubles disques qui consiste en la comparaison des diamètres d'inhibition des disques céfotaxime, ceftazidime et céfépime avec ceux des mêmes céphalosporines associées à l'ac. clavulanique. Une augmentation de diamètre supérieure ou égale à 5 mm en présence d'ac. clavulanique est évocatrice de la présence d'une BLSE.
- L'E-test BLSE qui permet d'obtenir la concentration minimale inhibitrice (CMI) des céphalosporines, et de les comparer aux CMI des mêmes céphalosporines associées à un inhibiteur de bêta-lactamase. Un ratio ≥ 8 entre ces CMI est en faveur de la présence d'une BLSE.

La méthode de synergie des doubles disques, avec une spécificité de 97% et une valeur prédictive positive de 98%, est la plus appropriée (17).

3. Facteurs de risque d'infection à E-BLSE

Quelles que soient les conditions des patients (hospitalisés ou en milieu communautaire), deux éléments sont mis en évidence dans la plupart des études comme étant facteurs de risque d'infection à E-BLSE : une antibiothérapie ou une hospitalisation « récente » (18–21). Selon les études, le caractère « récent » se définit par un laps de temps de 1 mois à 1 an entre l'évènement et l'infection par la bactérie productrice de BLSE. On peut noter que 2 classes d'antibiotiques sont plus significativement impliquées dans la sélection d'E-BLSE : les céphalosporines et les quinolones. L'étude de Colodner *et al.* menée chez des patients non hospitalisés montre que le risque de présenter une infection urinaire à E-BLSE lorsque le patient a été traité par antibiotiques dans les 3 mois précédents est supérieur qu'en l'absence d'exposition aux antibiotiques : l'*Odds Ratio* (OR) est de 10,1 s'il s'agit d'une C3G, de 15,8 s'il s'agit d'une C2G, et de 4,1 s'il s'agit d'une fluoroquinolone (21).

Une étude cas-témoins sud-coréenne s'intéressant aux facteurs de risque de pyélonéphrites à E-BLSE chez des patients hospitalisés cette fois-ci, retrouve comme significatifs, outre les deux facteurs précédemment cités, un score de Charlson > 1 (score de comorbidité) (annexe 1), et l'antécédent de sondage vésical dans le mois précédant l'infection (18).

Une étude cas-témoins menée par l'assistance publique des hôpitaux de Paris a montré que les facteurs de risque, tous types d'infections confondues, à *E. coli* BLSE de type CTX-M (prélèvement bactériologique réalisé dans les 48 premières heures d'hospitalisation donc excluant les infections nosocomiales) sont : la naissance hors de l'Europe, les infections urinaires récidivantes, la dépendance fonctionnelle avant l'admission, et un sondage vésical dans les 6 mois précédant l'hospitalisation (19).

Au sein d'une population d'enfants hospitalisés pour une infection urinaire à E-BLSE, l'étude de Dayan *et al.* rapporte comme facteurs de risque : les anomalies du tractus urinaire, l'antécédent d'infection urinaire, et l'antibioprophylaxie des infections urinaires par céphalosporine de 1^{ère} génération (22).

L'antécédent de portage ou d'infection à E-BLSE est également un facteur de risque rapporté dans la littérature, qui doit intervenir dans la décision thérapeutique lors de la prise en charge des infections faisant suspecter ce type de germe (23).

Les voyages en pays outre-mer exposent également au risque d'infection ou de portage à E-BLSE. Une étude canadienne rapporte un risque relatif de 5,7 d'acquérir une bactérie de ce type lors d'un voyage en outre-mer. Parmi les résultats significatifs, ce risque relatif varie de 3,4

pour un voyage en Asie à 145,6 pour un voyage en Inde (24). Une étude prospective, réalisée chez des voyageurs scandinaves hors de l'Europe, a montré que 24% d'entre eux présentaient un portage rectal d'E-BLSE à leur retour alors qu'ils en étaient tous indemnes avant le départ. Ce taux était plus important parmi les voyageurs à destination de l'Inde avec 88% de porteurs au retour. Aucun de ces voyageurs n'avait été hospitalisé dans ces pays étrangers, mais certains d'entre eux avaient reçu une antibiothérapie au cours du voyage (25).

4. Multirésistance au sein des souches productrices de BLSE

Les bactéries sécrétrices de BLSE sont des bactéries multi-résistantes (BMR). Les plasmides portant les gènes de résistance de type CTX-M ont la particularité d'être souvent porteurs de gènes de co-résistance vis à vis des aminosides, tétracyclines, sulfamides ou quinolones.

- Parmi les E-BLSE, une étude rapporte des taux de résistance de 27,4% à la tobramycine et la gentamicine. L'aminoside pour lequel il existe le moins de résistance est l'amikacine avec un taux de résistance de 6,7% (26).
- Au sein des quinolones, les taux de résistance varient en fonction des molécules : l'ac. nalidixique est catégorisée résistante chez 56,1% des souches productrices de BLSE, ce qui souligne les risques d'évolution vers des souches de haut niveau de résistance aux fluoroquinolones. La résistance à la ciprofloxacine concerne 37,2% des souches d'E-BLSE (26).
- La co-résistance au sulfaméthoxazole-triméthoprime concerne 52,3% des E-BLSE (26).

Tous ces mécanismes de résistance peuvent coexister sur des plasmides codant pour les BLSE de type CTX-M. Ces multirésistances émergentes font craindre, lors d'infections à ce type de germes, l'évolution vers des impasses thérapeutiques, et une augmentation des coûts engendrés par la prise en charge de ces patients.

III. Epidémiologie des entérobactéries BLSE

1. A l'échelle mondiale

Malgré des incidences variables, la diffusion des entérobactéries porteuses de BLSE concerne actuellement toutes les régions du monde. Leur incidence est plus forte dans les pays en développement, particulièrement en Asie du sud-est, Afrique et Amérique du sud. Il existe différents réseaux de surveillance des résistances bactériennes à travers le monde, grâce auxquels il est possible d'avoir un point de vue global sur l'incidence des bactéries productrices de BLSE.

- Amérique du sud

C'est sur ce continent que les taux d'entérobactéries productrices de BLSE en milieu hospitalier sont les plus hauts, concernant 52% des souches de *K. pneumoniae* et 37% des souches d' *E. coli* en 2011 (27).

La forte prévalence des E-BLSE ne se cantonne pas au milieu hospitalier : plusieurs études ont montré des taux élevés de portage fécal en milieu communautaire. En Bolivie, Bartoloni *et al.* se sont intéressés aux taux de résistance des *E. coli* commensaux du tube digestif chez des enfants (0-3 ans) habitant dans 3 zones urbaines et sur 4 années différentes (1992, 2002, 2005, 2011). Ces enfants n'avaient pas de contact avec une structure de soin mais 33% d'entre eux avaient reçu de la pénicilline dans les 2 semaines précédentes. L'étude montre une forte progression du portage fécal d'E-BLSE, avec des pourcentages de 0%, 0,1%, 1,9%, et 12,4% respectivement sur ces 4 années. On note que chez 96 % (n=58) des enfants porteurs de *E. coli* BLSE en 2011, l'enzyme sécrétée était de type CTX-M (28).

- Asie

Un réseau de surveillance incluant 11 pays d'Asie (SMART) retrouvait en 2010 une production de BLSE par 40.7% des souches d'*E. coli* et 21,4% des souches de *K. pneumoniae* en milieu hospitalier. Les pourcentages de souches d'entérobactéries classées résistantes ou intermédiaires aux C3G, variaient de 24% en Malaisie à 62% en Chine (29).

Au Japon, l'incidence des E-BLSE en milieu hospitalier reste modérée, puisque ce mécanisme de résistance concernait en 2009, 5,9% des entérobactéries (7,3% des *E. coli* et 2,4% des *K. pneumoniae*) (30).

- Afrique

Une revue de la littérature publiée entre 2005 et 2013, rapportait une production de BLSE par 5% à 25% des souches d'*E. coli* et 12,7% à 26% des souches de *K. pneumoniae* selon les études et les pays, tous prélèvements confondus (31).

Le portage fécal d'E-BLSE a été évalué au Niger, chez des enfants, à l'admission d'un centre de renutrition. Sur 55 patients inclus, 30,9% d'entre eux étaient porteurs de cette enzyme. Précisons qu'il s'agissait d'enfants dénutris et qu'ils n'avaient reçu aucune dose d'antibiotique la semaine précédant leur admission (32).

- Amérique du nord

Entre 2009 et 2011, le pourcentage d'E-BLSE dans les hôpitaux américains et européens a été comparé en excluant les services de soins intensifs : la sécrétion de BLSE concernait 9,5% des souches d'*E. coli* et 10,7% des souches de *K. pneumoniae* aux USA. En Europe, la prévalence était plus forte, touchant 12,5% des souches d'*E. coli* et 23,5% des souches de *K. pneumoniae* (33).

Aux USA, au sein des services de soins intensifs, le pourcentage d'E-BLSE responsables d'infections par rapport aux autres services de soins était supérieur : 13,7% des souches d'*E. coli* et 17,2% des souches de *K. pneumoniae* produisaient une BLSE (33). L'émergence de bactéries multi-résistantes en réanimation a été démontrée, causée par une pression de sélection antibiotique plus importante (34).

2. A l'échelle européenne

En Europe, le pourcentage d'E-BLSE est variable d'un pays à l'autre. Un gradient nord-sud est observé, avec de plus forts pourcentages dans les pays du sud de l'Europe. Les données de l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (35) répertorient dans les 30 pays participants, la sensibilité aux antibiotiques de germes responsables de bactériémies. Dans ces pays, entre 85% et 100% des souches d'entérobactéries catégorisées « résistantes » ou « intermédiaires » aux C3G sont sécrétrices de BLSE.

En 2012, en milieu hospitalier, le taux de résistance aux C3G était de 4,4 % en Suède, de 13,5% en Espagne, ou encore de 26,3% en Italie lors de bactériémies à *E. coli*. Le plus fort taux de résistance était retrouvé en Bulgarie avec 38,1% de souches résistantes aux C3G. Comparativement aux prévalences observées en 2000 dans ces mêmes pays, on note une progression majeure de la production de BLSE par les souches d'*E. coli*, qui ne semble épargner aucun pays (35) (figure 2).

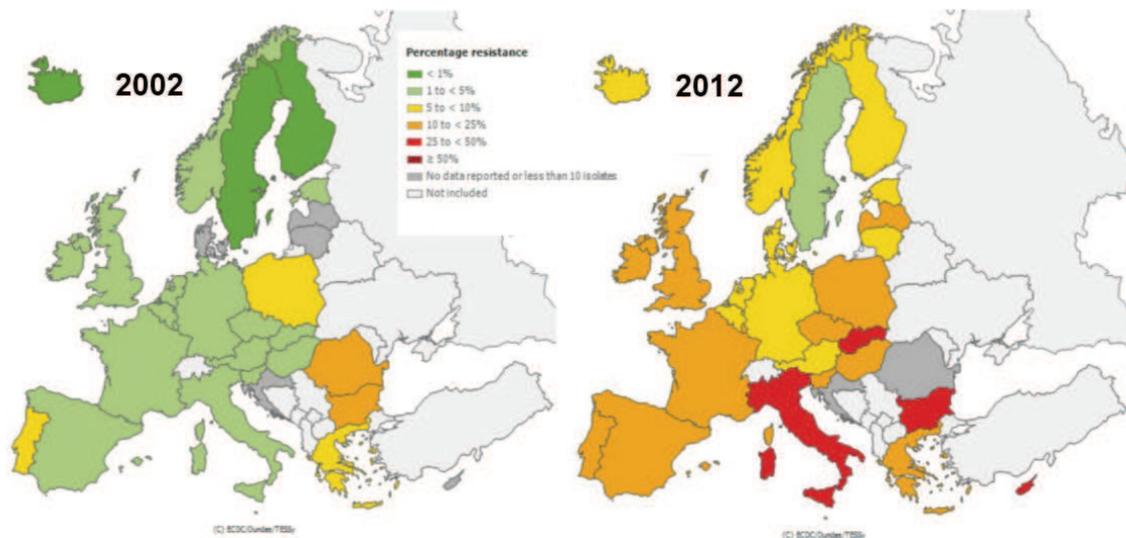


Figure 2 : Proportion de souches d'*E. coli* résistantes ou intermédiaires aux C3G, isolées lors de bactériémies, dans les pays membres de l'ECDC en 2000 et 2012 (35)

Le portage fécal d'*E. coli* BLSE a été évalué à 6,7% en Espagne en 2007, chez des individus considérés sains (absence de contact hospitalier ou de consommation antibiotique dans les 3 mois précédents) (36). En 2008, en Suède ce taux était plus faible avec un taux de portage de 2.1% des individus sains (37). En 2013, sur un échantillon de 3344 sujets en Allemagne, il était de 6.3% (38).

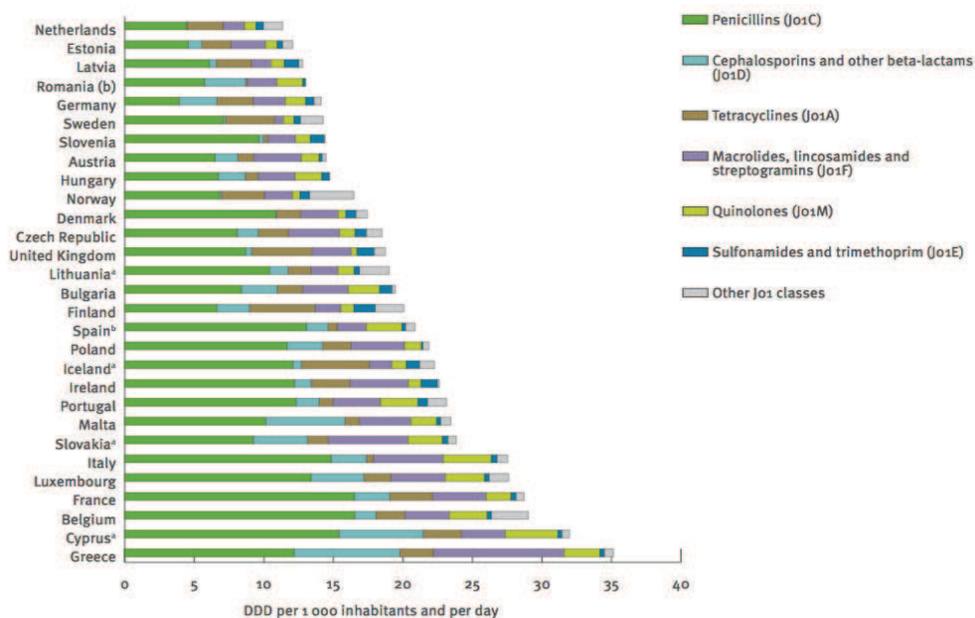


Figure 3 : Consommation antibiotique (en doses définies journalières pour 100 000 habitants et par jour) en 2011, parmi les pays membres de l'ECDC (35)

On retrouve un gradient nord-sud du taux de résistance aux C3G, qui est directement corrélé à la consommation d'antibiotiques (figure 3). Celle des Pays-Bas est 3 fois inférieure à celle du pays le plus consommateur : la Grèce. D'autres facteurs interviennent et expliquent ces

différences : les stratégies de prévention de transmission, l'importation de bactéries résistantes, ainsi que les stratégies de maîtrise de la consommation d'antibiotiques.

3. A l'échelle nationale

Dans les établissements de santé français, en 2011, tous types de séjour confondus (courts, moyens et longs séjours, psychiatrie, réanimation), le taux d'incidence globale d'E-BLSE est de 0.46 pour 1000 Journées d'Hospitalisation (JH) contre 0.38 / 1000 JH pour les *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) la même année (figure 4). Comparativement à l'année 2002, ce taux d'incidence globale a progressé de 254% (de 0,13 en 2002 à 0,46 en 2011).

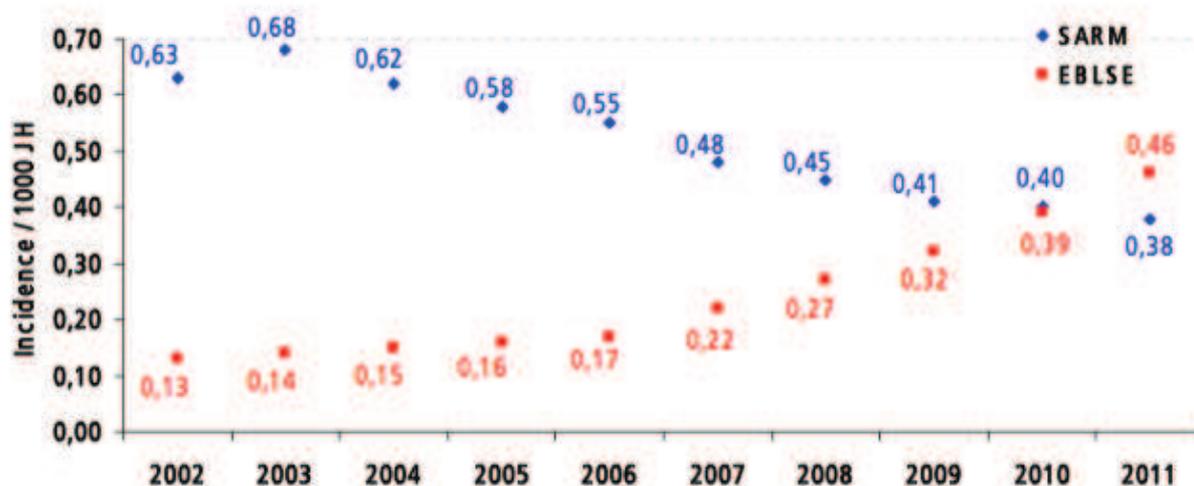


Figure 4 : Densité d'incidence des SARM et des E-BLSE parmi tous les prélèvements à visée diagnostique pour 1 000 journées d'hospitalisation (incidence globale par année) dans les établissements de santé français (39)

Si l'on ne prend en compte que l'espèce *E. coli* qui représente 59.2% de ces entérobactéries, on observe une progression de la production de BLSE de plus de 1000% par rapport à 2002 avec un taux d'incidence globale qui a augmenté de 0.024 à 0.27 / 1000 JH. Quant à l'espèce *K. pneumoniae*, elle représentait 19.8% des souches d'E-BLSE répertoriées en 2011.

Dans les services de soins intensifs et de réanimation, le taux d'incidence global d'E-BLSE est 3 fois plus important qu'en court séjour hors psychiatrie : 2.05 / 1000 JH versus 0.61 / 1000 JH (39).

Les types de prélèvements positifs à E-BLSE sont largement dominés par les urines (66%), suivis des hémocultures (8.2%) puis des pus profonds (5.5%) (39).

De manière superposable, au cours des bactériémies en France, on note une progression de la résistance aux C3G parmi les souches d'*E. coli* et de *K. pneumoniae*. Ce taux de résistance passe de 2% en 2006 à 10% en 2012 pour les *E. coli*, et de 6.1% à 22.6% pour les *K. pneumoniae* (35) (figure 5).

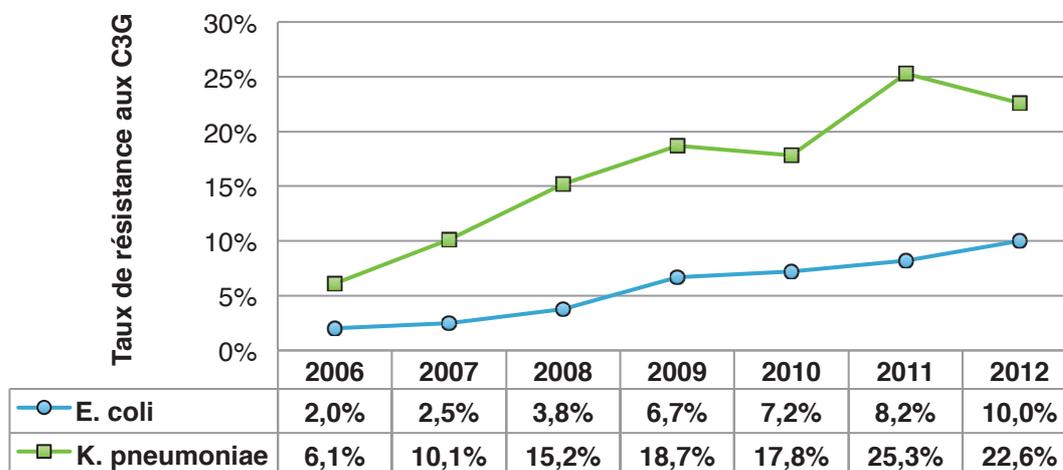


Figure 5 : Proportion de souches d'*E. coli* et *K. pneumoniae* catégorisées « R » aux C3G au cours des bactériémies dans les établissements hospitaliers français entre 2006 et 2012 (35)

En milieu communautaire, on assiste à la même progression du taux d'E-BLSE. L'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) surveille l'évolution de la résistance bactérienne en ville grâce à 3 réseaux : MedQual, AFORCOPI-BIO et EPIVILLE. Ces réseaux regroupent les données de résistance bactérienne des laboratoires d'analyses médicales de ville participants, dans plusieurs régions françaises. Concernant l'espèce *E. coli*, le réseau MedQual rapporte une production de BLSE par 3,2% des souches isolées en 2013 au sein des laboratoires participant. Ce pourcentage était de 1,4% en 2008 soit une progression de plus de 200%. Les prélèvements étaient des ECBU dans 97% des cas (40). En associant les données de 3 réseaux MEDQUAL, AFORCIPI-BIO et EPIVILLE, le pourcentage de *E. coli* BLSE, isolés par les laboratoires de biologie médicale de ville participants, était de 3,8% en 2012 (41).

A l'image de nos voisins européens, le taux de portage d'*E. coli* producteurs de BLSE a été multiplié par 10 entre 2006 et 2011, en France. Une étude menée chez des sujets en bonne santé, consultant dans un centre de prévention parisien, a été réalisée afin d'évaluer le portage fécal d'E-BLSE. En 2011, on dénombrait 6% (n=21) de patients porteurs de BLSE (100% d'*E. coli*) sur 345 sujets participants contre 0.6% en 2006 (42).

4. A l'échelle régionale

Pour la totalité de l'inter-région concernée par le Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN) sud-ouest (Aquitaine, Guadeloupe, Guyane, Limousin, Martinique, Midi-Pyrénées, Poitou-Charentes), l'organisme rapporte pour l'année 2012, une densité d'incidence d'infection à E-BLSE de 0.52/ 1000 JH contre 0.45/ 1000 JH en 2011. Dans cette même inter-région en 2009, la production d'une BLSE concernait 3,9% des souches d'*E. coli* isolées.

En Poitou-Charentes en 2012, la densité d'incidence globale était de 0.31 cas d'E-BLSE / 1000 JH pour les établissements de santé participants, tous types de séjour confondus. Ce taux d'incidence est inférieur au taux d'incidence globale national rapporté par le réseau BMR-RAISIN, et inférieur au taux d'incidence globale de l'inter-région sud-ouest (43).

Au laboratoire de Bactériologie et Hygiène du CHU de Poitiers, tous types de prélèvements et de services confondus, 8221 entérobactéries ont été isolées en 2013 dont 3.2% (n=265) produisaient une BLSE. Parmi les souches produisant cette enzyme, on dénombrait 79% d'*E. coli* et 16% de *K. pneumoniae*. On peut noter que 73% de ces germes producteurs de BLSE étaient isolés dans des urines et 6% dans des hémocultures. La même année, 4,1% des *E. coli* isolés d'ECBU étaient producteurs de BLSE.

IV. Matériel et méthode

Nous avons réalisé cette étude rétrospective du 1^{er} janvier 2014 au 2 juillet 2014, à partir des données de deux laboratoires privés : BIO86 et MEDILAB. Le laboratoire BIO86 est organisé en 11 sites différents : 10 dans la Vienne et 1 dans l'Indre. Le laboratoire MEDILAB est présent dans 7 antennes dans le département des Deux-Sèvres. Pendant cette période, tous les ECBU isolant une E-BLSE et prescrits par un médecin généraliste, ont été collectés. Seul le premier prélèvement positif de chaque patient a été retenu.

Nous avons exclu :

- Tous les ECBU prescrits par un spécialiste, ou issus d'un établissement hospitalier.
- Tous les ECBU isolant une entérobactérie à un seuil non significatif, c'est-à-dire $<10^3$ UFC/mL pour les *E. coli*, $<10^4$ UFC/mL pour les autres entérobactéries chez la femme, $<10^3$ UFC/mL pour les autres entérobactéries chez l'homme, et $<10^5$ UFC/mL en cas de présence d'une sonde urinaire, quelle que soit l'entérobactérie isolée.
- Tous les ECBU dont la leucocyturie n'était pas significative, soit $< 10^4/\text{mm}^3$.

1. Données microbiologiques

La leucocyturie, l'identification, la quantification et l'antibiogramme de la (des) bactérie(s) isolée(s) ont été récupérés et analysés.

Les analyses sont réalisées de la façon suivante respectivement dans les laboratoires BIO86 et MEDILAB : les urines sont prélevées sur tubes boratés BD Vacutainer® (BD™, Franklin Lakes, USA) et Monovette® Urine (Sarstedt®, Nûmrecht, Allemagne), la cytologie est réalisée par les automates IQ 200 Series Urine (Iris®, Chatworth, USA) et UF 1000i (Biomérieux®, Craponne, France). Les urines sontensemencées par les ensemenceurs automatisés BD Innova (BD™, Franklin Lakes, USA) et PREVI® Isola (Biomérieux®, Craponne, France), sur un milieu gélosé chromogène BBL™ CHROMagar™ Orientation (BD™, Franklin Lakes, USA) et chromID™ CPS® (Biomérieux®, Craponne, France). Les cultures sont mises en incubation 24 à 48h à 37°C. Les colonies d'intérêt sont identifiées par spectrométrie de masse MicroFlex MALDI (Bruker®, Marne la vallée, France) et Vitek MS (Biomérieux®, Craponne, France). Les antibiogrammes sont réalisés en milieu liquide par les automates Phoenix (BD™, Franklin Lakes, USA) et Vitek 2 (Biomérieux®, Craponne, France). Une aide à l'interprétation des résultats bruts des antibiogrammes est réalisée par les logiciels Sirscan 2000 (I2A™) et Advanced Expert System™ (Biomérieux®, Craponne, France).

La sensibilité aux molécules suivantes est testée dans les deux laboratoires : ampicilline, amoxicilline/ac. clavulanique, ticarcilline, pipéracilline/tazobactam, céfalotine, céfoxitine, céfixime, ceftazidime, ceftriaxone, amikacine, gentamicine, ac. nalidixique, ciprofloxacine, norfloxacine, fosfomycine, nitrofurantoïne et triméthoprim-sulfaméthoxazole.

Le laboratoire BIO86 teste, en plus de la liste commune, les antibiotiques suivants : ticarcilline/ac. clavulanique mécillinam, céfuroxime, céfépime, aztreonam, imipénème, méropénème, tobramycine, lévofloxacine, tigécycline et colistine.

Le laboratoire MEDILAB teste, en plus de la liste commune, les antibiotiques suivants: ertapénème et ofloxacine.

En cas de doute sur la sécrétion d'une BLSE par la bactérie isolée, la méthode des doubles disques selon les recommandations du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CA-SFM) (44) est la méthode utilisée.

Les comptes-rendus d'analyse comportent pour les deux laboratoires : la cytologie des urines, l'examen direct, le nom de la ou des bactérie isolées, sa quantification, la sensibilité de l'entérobactérie pour chaque molécule testée. Seul le laboratoire MEDILAB rend la CMI de chaque antibiotique pour la souche.

2. Données cliniques

Le médecin généraliste prescripteur était, dans un premier temps, contacté par téléphone afin de lui expliquer l'objectif et les modalités de l'étude. S'il acceptait de participer à l'étude, le lien du questionnaire en ligne lui était envoyé par mail (annexe 2). En cas d'absence de réponse au premier mail, un deuxième mail lui était envoyé. Si le médecin ne disposait pas d'adresse mail, le questionnaire pouvait lui être envoyé par fax ou par courrier.

Le questionnaire permettait de rechercher la présence de facteurs de risque d'infection à E-BLSE : un voyage récent à l'étranger, une antibiothérapie administrée dans les 3 derniers mois, une hospitalisation au cours des 3 mois précédents. D'autres informations sur les comorbidités du patient étaient recherchées : la présence d'un diabète ou d'une immunodépression, la présence de cystites récurrentes (définies par plus de 4 épisodes par an), d'une pathologie organique des voies urinaires et la présence d'une sonde vésicale à domicile. Une grossesse en cours était recherchée.

Le contexte clinique dans lequel l'ECBU était réalisé a aussi été demandé : le médecin pouvant choisir parmi les items suivants : bactériurie asymptomatique, cystite aiguë, cystite récurrente, pyélonéphrite aiguë, prostatite aiguë.

Concernant la prise en charge, nous avons demandé si une antibiothérapie avait été prescrite avant la réalisation de l'ECBU (prise en charge initiale probabiliste), s'il y a eu une modification de traitement après obtention de l'antibiogramme, et le type de molécule mise en

place. Nous avons cherché à savoir si le patient avait été informé du fait qu'il était porteur d'une BMR.

Pour conclure, il leur était demandé s'ils avaient ressenti une difficulté à traiter cette infection et s'ils souhaitaient disposer d'une information et de conseils facilement accessibles afin de prendre en charge les infections à E-BLSE.

Le questionnaire dans son intégralité est rapporté dans l'annexe 3.

Celui-ci a été élaboré à l'aide de l'utilitaire Google *Forms*[®], permettant de récupérer les réponses dans un tableur.

3. Méthode d'analyse des données

A partir des données rapportées par les médecins et selon les recommandations de 2008 de l'AFSSAPS sur la prise en charge des infections urinaires (4), nous avons pu catégoriser de façon rétrospective chaque situation clinique selon les items suivants : cystite aiguë simple, cystite aiguë compliquée, pyélonéphrite simple, pyélonéphrite compliquée, cystite récidivante, prostatite aiguë, infection urinaire sur sonde vésicale, infection urinaire de la femme enceinte, ou patient asymptomatique. Toutes les infections urinaires chez l'homme (cystite ou pyélonéphrite) ont été reclassées en prostatite aiguë.

Les cas communautaires ont été définis comme étant les patients vivant à domicile. Les infections associées aux soins (IAS) ont été définies comme celles survenant chez les patients vivant en institution. Le lieu d'exercice du médecin a été catégorisé en zone rurale ou urbaine selon le zonage des aires urbaines répertorié par l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) (45).

Lorsqu'une souche d'entérobactérie était catégorisée résistante à l'ac. nalidixique, nous avons considéré que toute la classe des quinolones ne pouvait être utilisée.

Dans un premier temps, pour chaque cas inclus traité de façon probabiliste lors de la prise en charge initiale, nous avons évalué la conformité du traitement mis en place en fonction des recommandations de 2008 (4). La prise en charge probabiliste est considérée comme adaptée si la molécule choisie fait partie de la liste des molécules recommandées en traitement probabiliste pour la situation clinique donnée : fosfomycine-trométamol, nitrofurantoïne ou quinolone en cas de cystite aiguë simple ; nitrofurantoïne, céfixime, ou quinolone en cas de cystite compliquée ; fosfomycine-trométamol, nitrofurantoïne, ou quinolone en cas de cystite récidivante ; C3G parentérale ou fluoroquinolone en cas de pyélonéphrite aiguë simple ou compliquée ou de prostatite aiguë ; aucun traitement en cas de patient asymptomatique.

Dans un second temps, parmi ces patients traités de façon probabiliste, nous avons évalué si les modifications réalisées après obtention de l'antibiogramme étaient pertinentes ou non. Une modification était qualifiée de «pertinente» si elle permettait de rendre une antibiothérapie conforme alors qu'elle ne l'était pas lors du traitement probabiliste.

Enfin, nous avons qualifié chaque prise en charge de « conforme » ou « non conforme » en considérant la dernière antibiothérapie prescrite :

- La prise en charge est « conforme » si elle permet d'obtenir un succès thérapeutique théorique, c'est à dire si la molécule prescrite (probabiliste ou de façon documentée) est indiquée dans la pathologie et si la bactérie isolée y est sensible selon les données de l'antibiogramme. Chaque hospitalisation a été qualifiée de prise en charge « conforme ».
- La prise en charge est « non conforme » si l'antibiotique utilisé n'est pas indiqué dans la situation clinique (selon les recommandations de 2008), si la bactérie isolée y est intermédiaire ou résistante, si un patient asymptomatique a été traité ou si le patient n'est pas traité alors qu'il est symptomatique.

La prévalence d'infections urinaires à E-BLSE a été calculée à partir du nombre d'ECBU isolant une E-BLSE sur la période choisie et du nombre d'ECBU isolant une bactérie potentiellement impliquée dans une infection urinaire à un seuil significatif sur la même période.

Les données ont été traitées dans un tableur (Microsoft® Excel®). Les pourcentages ont été arrondis au dixième. Les moyennes ont été comparées par un test *t* de *Student*. Les variables qualitatives ont été analysées par un test de *Chi 2*. Une valeur de *p* inférieure à 0,05 a été définie comme seuil de significativité statistique.

V. Résultats

1. Examens cyto bactériologiques des urines positifs à E-BLSE

Au total, 174 ECBU isolant au moins une E-BLSE et prescrits par un médecin généraliste, ont été colligés entre le 1^{er} janvier et le 2 juillet 2014. Cent huit provenaient du laboratoire BIO86 et 66 du laboratoire MEDILAB. Sur cette même période, 4889 ECBU ont isolé une entérobactérie dans le laboratoire BIO86 et 3229 dans le laboratoire MEDILAB (tableau 1). Le pourcentage d'E-BLSE parmi les entérobactéries isolées à partir d'ECBU est de 2,1%.

Le nombre d'ECBU isolant une bactérie à un seuil significatif sur la même période est de 4096 dans le laboratoire MEDILAB, et de 6095 dans le laboratoire BIO86. La prévalence des infections urinaires à E-BLSE est donc de 1,7%.

Tableau 1 : Nombre d'ECBU colligés entre le 1^{er} janvier et le 2 juillet 2014, au sein des deux laboratoires participant

Laboratoire	ECBU isolant une E-BLSE (n)	ECBU isolant une entérobactérie (n)	Pourcentage de E-BLSE (%)
BIO86	108	4889	2,2%
MEDILAB	66	3229	2%

La moyenne d'âge des patients est de 70 ans avec une médiane de 74 ans. Les femmes sont plus nombreuses avec un sex-ratio à 0,4.

L'espèce *E. coli* représente 90,8% des E-BLSE isolées. Les autres espèces représentées sont *K. pneumoniae* (5,2%), *K. oxytoca* (0,6%), *Enterobacter aerogenes* (1,7%), *Enterobacter cloacae* (0,6%), *Citrobacter Freundii* (0,6%) et *Proteus mirabilis* (0,6%). On note qu'à deux reprises la culture des urines permet l'isolement de 2 E-BLSE différentes à un seuil significatif : respectivement *E. coli* et *K. pneumoniae*, et *E. coli* et *K. oxytoca*.

Parmi les souches d'E-BLSE isolées, on observe 100% de résistance (R ou I) à l'ampicilline, 90% à l'amoxicilline + ac. clavulanique, 100% à la ticarcilline, 23% à la pipéracilline + tazobactam, 100% au céfalotine, 17% au céfoxitine, 99% au céfixime, 65% à la ceftazidime, 93% à la ceftriaxone, 5% à l'amikacine, 26% à la gentamicine, 63% à l'ac. nalidixique, 60% à la norfloxacine, 55% à la ciprofloxacine, 7% à la fosfomycine, 10% à la nitrofurantoïne, et 55% au triméthoprime-sulfaméthoxazole. Les taux de résistance des 174 souches d'E-BLSE isolées sont rapportés dans la figure 6. Les taux de résistance des 158 souches d'*E. coli* BLSE isolés sont rapportés dans la figure 7.

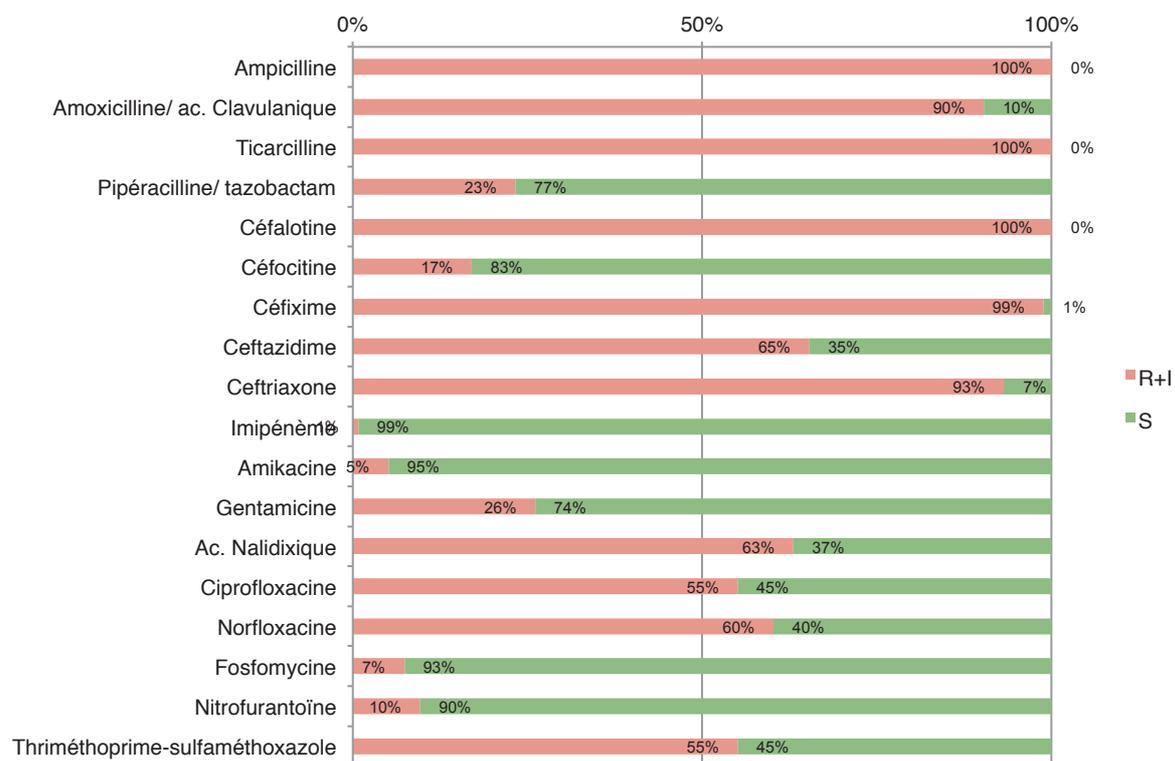


Figure 6 : Profils de résistance aux antibiotiques testés dans les 2 laboratoires parmi les E-BLSE isolées entre le 01/01/2014 et le 02/07/2014

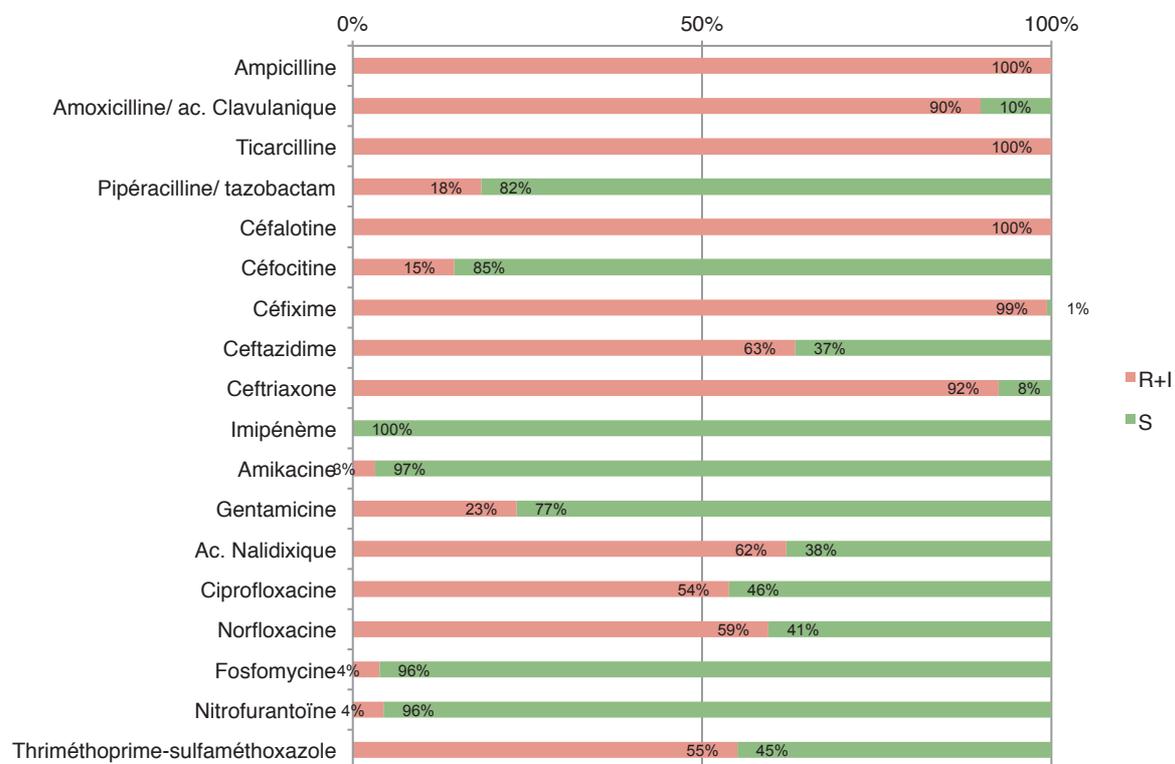


Figure 7 : Profils de résistance aux antibiotiques testés dans les 2 laboratoires parmi les *E. coli* BLSE isolés entre le 01/01/2014 et le 02/07/2014

2. Patients inclus

Le questionnaire en ligne a été complètement rempli par 78 médecins, permettant d'inclure 90 patients, soit un taux de réponses de 52%. Nous avons exclu 84 patients pour lesquels le questionnaire n'a pas été rempli par le médecin.

- Caractéristiques des médecins répondeurs

Parmi les 78 médecins, 77% (n=60) sont des hommes, et 23% (n=18) sont des femmes. Ils exercent en zone urbaine pour 62% d'entre eux. Leur moyenne d'âge est de 52,1 ans et 71% ont déjà été confrontés à une infection à E-BLSE.

- Caractéristiques démographiques des patients inclus

La moyenne d'âge est de 70 ans, et la médiane de 74 ans (1 à 95 ans). La distribution par catégories d'âge est rapportée dans la figure 8. Les femmes représentent 76% de l'effectif et les hommes seulement 24%. Plus de trois patients sur quatre (77%) ont plus de 60 ans, et près de la moitié ont plus de 75 ans (45,5%). Les caractéristiques démographiques sont comparables à celles des patients exclus.

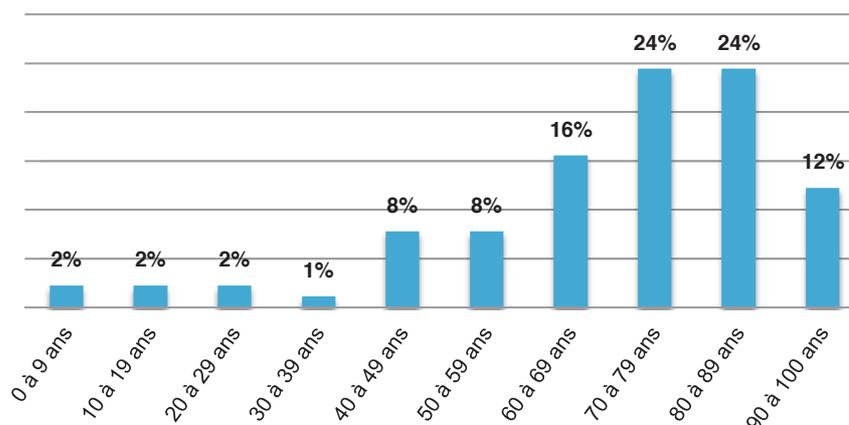


Figure 8 : Répartition des patients inclus par catégories d'âge

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques comparées des patients inclus et des patients non inclus

	Patients exclus	Patients inclus	<i>p</i>
Nombre de sujets	84	90	
Âge moyen	71	70	0,51
Âge médian	74,5	74	
Nombre de femmes (%)	57 (68%)	68 (76%)	0,23
Nombre d'hommes (%)	27 (32%)	22 (24%)	0,23
Exercice du médecin en milieu rural	28 (33,3%)	34 (37,8%)	0,5
Exercice du médecin en milieu urbain	56 (66,7%)	55 (61,2%)	0,5

- Caractéristiques cliniques des patients inclus

En ce qui concerne les facteurs de risque recherchés, 9% d'entre eux ont voyagé en zone d'endémie dans l'année précédente, 50% ont été hospitalisés dans les douze mois précédant l'infection, et 51% ont reçu au moins une dose d'antibiotique dans les trois mois précédents. Nous observons ainsi que 68% (n=61) des patients ont au moins l'un des deux facteurs de risque sus-cités (tableau 3).

Vingt-trois patients (26%) avaient déjà été infectés par une E-BLSE, tous types de prélèvements confondus. Concernant leur mode de vie, 78% patients vivent à domicile (n=70) et 22% (n=20) vivent en institution. Nous considérons donc que 78% de ces bactériuries à E-BLSE sont communautaires selon la définition que nous avons choisie.

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des patients inclus

Caractéristiques	Nombre	Pourcentage
Aucun facteur de risque	20	22%
Hospitalisation récente (< 12 mois)	45	50%
Antibiothérapie récente (< 3 mois)	46	51%
Au moins un des 2 facteurs de risque ci-dessus	61	68%
Voyage récent en pays d'endémie (< 12 mois)	8	9%
Vie en institution	20	22%
Antécédent d'infection à E-BLSE	23	26%
Au moins un des 5 facteurs de risque ci-dessus	72	80%
<hr/>		
Diabète	8	9%
Immunodépression	12	13%
Infections urinaires récurrentes	30	33%
Sonde vésicale à demeure	4	4%
Pathologie organique des voies urinaires	26	29%
<hr/>		
Concernant la prise en charge		
Information au patient du portage d'une BMR	44	49%
Avis spécialisé	18	20%
Sentiment de difficulté	30	33%
Souhait d'une information accessible	70	78%

- Situations cliniques

Les situations cliniques rencontrées sont dans 56% des cas des cystites avec une prédominance de cystites aiguës simples, dans 16% des prostatites aiguës, dans 3% des pyélonéphrites aiguës compliquées et dans 3% des infections urinaires sur sonde vésicale. Vingt-quatre pourcents des patients étaient asymptomatiques. Nous ne dénombrons aucune pyélonéphrite aiguë simple ou infection urinaire de la femme enceinte (figure 9).

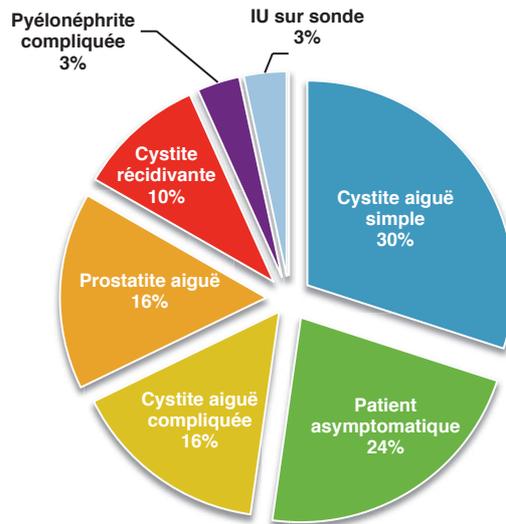


Figure 9 : Diagnostic retenu chez les patients inclus

- Caractéristiques microbiologiques

Les entérobactéries isolées sont majoritairement représentées par l'espèce *E. coli* (90%), suivies des espèces *K. pneumoniae* (5,6%), *Enterobacter cloacae* (2,2%), *Enterobacter aerogenes* (1,1%), et *Proteus mirabilis* (1,1%). La distribution est rapportée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Espèces isolées parmi les 174 ECBU et parmi les ECBU des 90 patients inclus

Espèces isolées	ECBU colligés	ECBU des patients inclus
<i>Escherichia coli</i>	90,8%	90%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5,2%	5,6%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1,7%	2,2%
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,6%	1,1%
<i>Citrobacter freundii</i>	0,6%	0%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0,6%	0%
<i>Proteus mirabilis</i>	0,6%	1,1%

3. Prise en charge initiale

Parmi les 90 patients inclus : 5% des patients ont été hospitalisés (n=5) en raison de la présence de signes de gravité pour quatre d'entre eux et de l'absence de traitement efficace disponible en ambulatoire dans un cas. Cinquante six pourcents ont été traités de façon probabiliste (n=50) et 39% ont été pris en charge après les résultats de l'ECBU (n=35) (figure 10 et tableau 5).

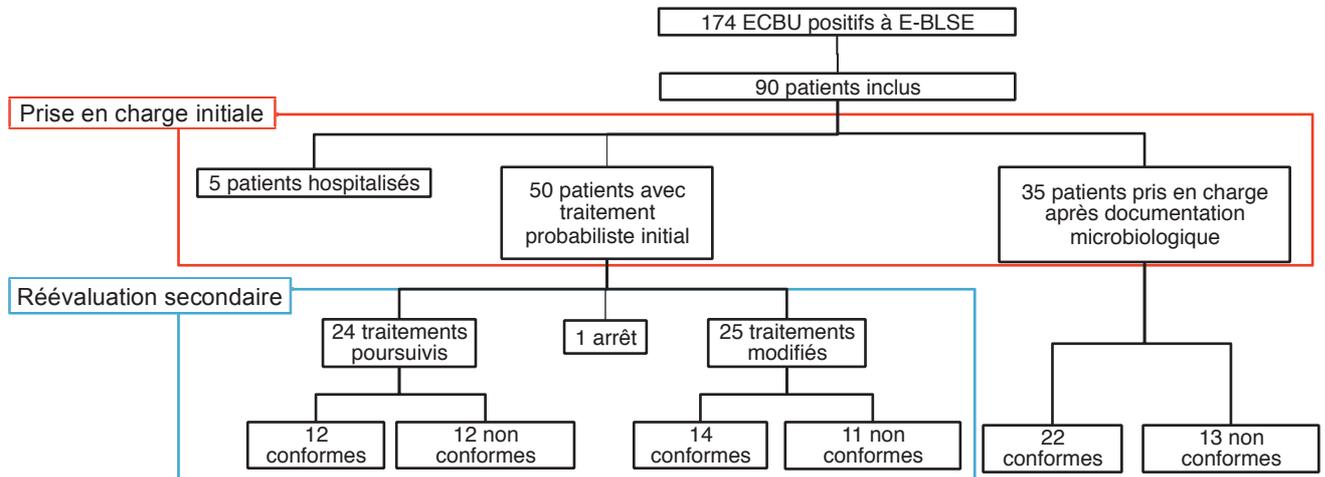


Figure 10 : Prise en charge par les médecins généralistes des patients avec un E-CBU positif à E-BLSE

Tableau 5 : Prise en charge initiale en fonction des situations cliniques

Situation clinique	Prise en charge initiale				Total
	Traitement probabiliste	Traitement documenté	Non traité	Hospitalisé	
Cystite aiguë simple	18	9	0	0	27
Patient asymptomatique	7	6	7	0	20
Cystite aiguë compliquée	9	3	1	1	14
Prostatite aiguë	8	4	0	2	14
Cystite récidivante	4	5	0	0	9
Pyélonéphrite compliquée	2	0	0	1	3
Infection urinaire sur sonde	1	1	0	1	3
Pyélonéphrite simple	0	0	0	0	0
Infection urinaire de la femme enceinte	0	0	0	0	0
Total	49	28	8	5	90

a. Patients pris en charge en probabiliste

Parmi les 50 patients ayant reçu une antibiothérapie initiale probabiliste, 58% des patients (n=29) ont reçu une antibiothérapie conforme aux recommandations de 2008 (4) concernant le choix de la molécule.

Les antibiotiques les plus utilisés en traitement probabiliste sont les quinolones (54%), la fosfomycine-trométamol (18%) et les C3G orales (14%) (figure 11). L'E-BLSE en cause est résistante à l'antibiotique utilisé dans plus de la moitié des cas (54%).

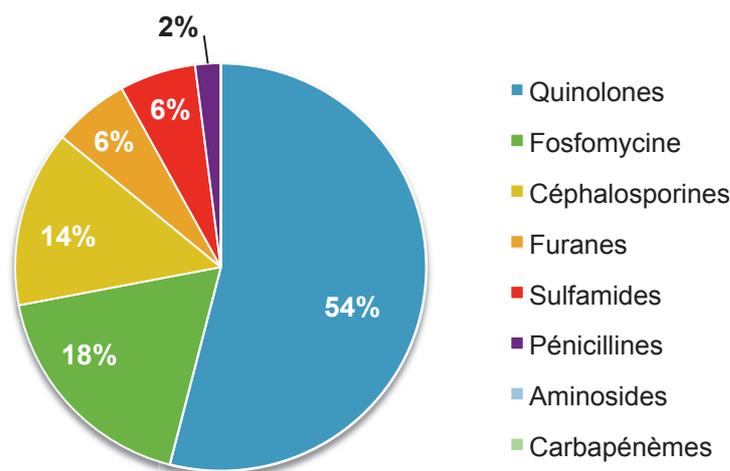


Figure 11 : Répartition par classes des antibiothérapies prescrites en traitement probabiliste

Après réception des résultats de l'ECBU, le traitement a été modifié chez 50% d'entre eux (n=25), poursuivi chez 48% (n=24), et arrêté chez un patient (figure 10). Le traitement arrêté concernait un patient asymptomatique. Parmi les 25 modifications de traitement réalisées, seules 10 étaient pertinentes (40%). Parmi les 24 traitements qui ont été poursuivis, 50% étaient qualifiés de conformes (n=12).

b. Patients pris en charge après documentation

Au sein de ce groupe, 28 patients ont été traités et 7 n'ont reçu aucun traitement. Six des patients non traités étaient asymptomatiques, et une patiente non traitée présentait une cystite aiguë compliquée.

Parmi les 28 patients traités, l'E-BLSE isolée est résistante à l'antibiotique utilisé dans 21% des cas malgré la documentation microbiologique.

Parmi les patients traités d'emblée post-documentation, les quinolones restent en 1^{ère} position (32%), suivies de la nitrofurantoïne (25%), de la fosfomycine-trométamol (18%) et du sulfaméthoxazole-triméthoprime (11%). Nous notons 8% de prescription de bêta-lactamines (figure 12).

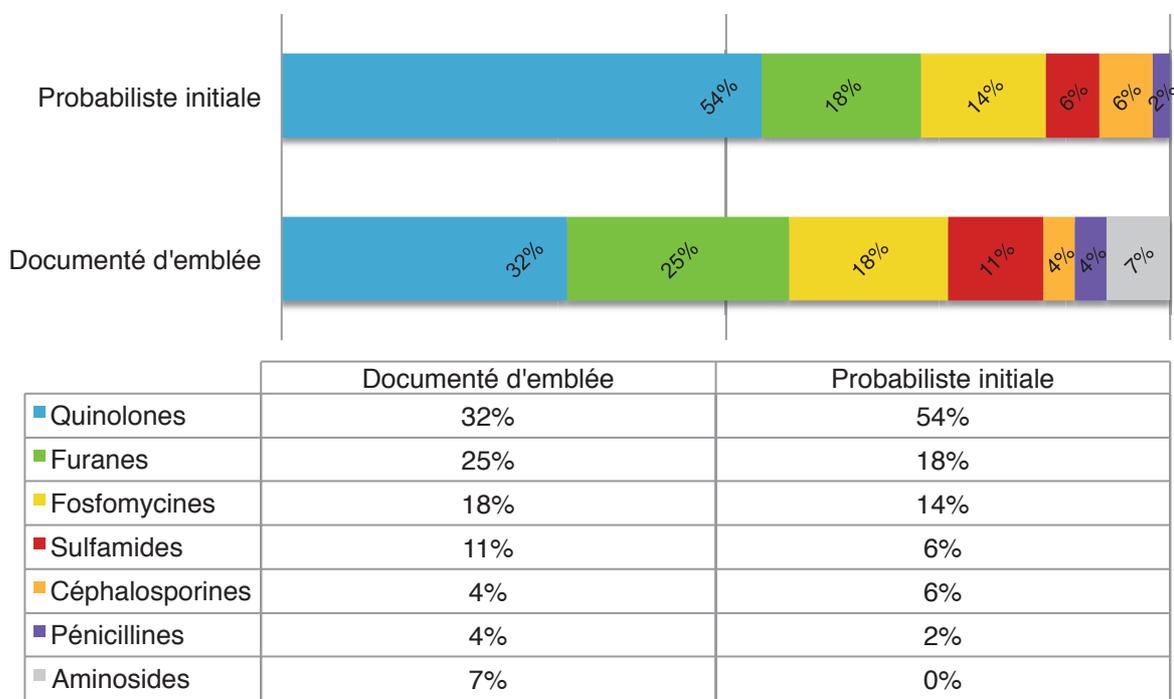


Figure 12 : Répartitions par catégories des antibiothérapies prescrites en « probabiliste initiale » versus « d'emblée après documentation »

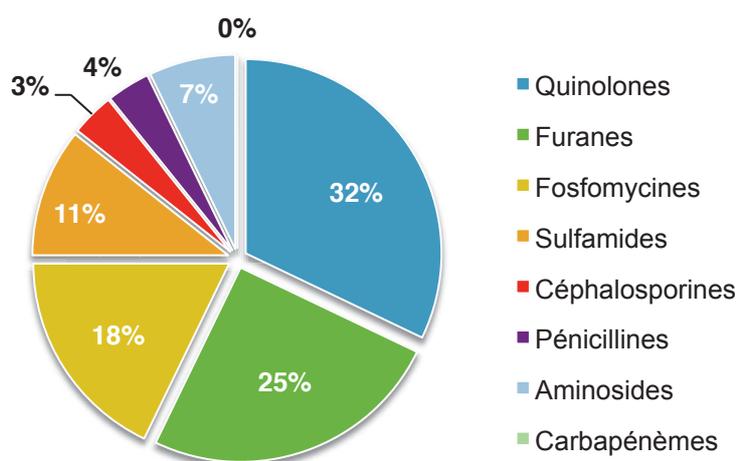


Figure 13 : Répartition par classes de l'antibiothérapie prescrite après documentation bactériologique

4. Prise en charge finale

L'analyse rétrospective de toutes les prises en charge retrouve 60% de prises en charge conformes en terme de molécule et de spectre (n=54) et 40% de prises en charge non conformes (n=36) (tableau 6).

Tableau 6 : Taux de conformité de prise en charge en fonction des situations cliniques.

Situation clinique	Conforme	Non Conforme	n=
Cystite aiguë simple	23 (85,2 %)	4 (14,8 %)	27
Patient asymptomatique	7 (35 %)	13 (65 %)	20
Cystite aiguë compliquée	8 (57,1 %)	6 (42,9 %)	14
Prostatite aiguë	6 (42,8 %)	8 (57,3 %)	14
Cystite récidivante	7 (77,8 %)	2 (22,2 %)	9
Pyélonéphrite compliquée	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)	3
IU sur sonde	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	3
Pyélonéphrite simple	0	0	0
Infections urinaires de la femme enceinte	0	0	0
Total	54 (60 %)	36 (40 %)	90

Les antibiotiques ayant permis d'obtenir une prise en charge conforme sont répartis comme suit : dans 31% des cas la nitrofurantoïne, 29% des cas les fluoroquinolones, 26% des cas la fosfomycine-trométamol, 12% des cas les sulfamides, et 2% des cas les carbapénèmes (figure 14).

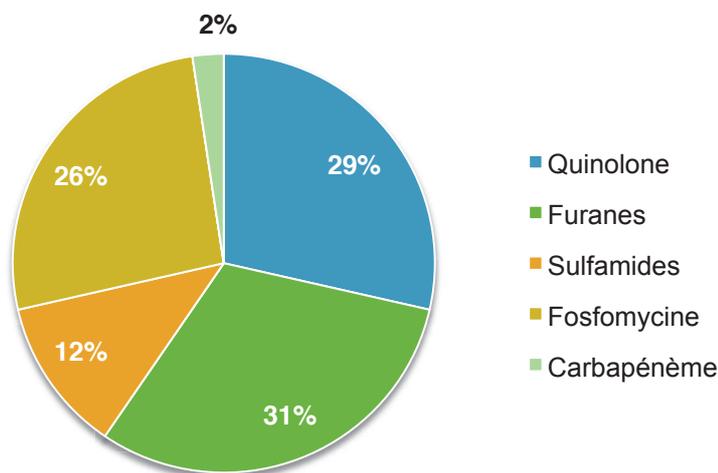


Figure 14 : Répartition par classes des antibiotiques ayant permis une prise en charge conforme

Parmi les patients dont la prise en charge est « non conforme » on retrouve: 12 patients asymptomatiques traités (33,3%), 1 patient symptomatique non traité (2,7%), 11 patients dont l'antibiothérapie n'était pas indiquée dans la pathologie qu'ils présentaient (30,5%) et 12 patients pour lesquels l'E-BLSE en cause n'était pas sensible à l'antibiotique prescrit (33,3%) (figure 15).

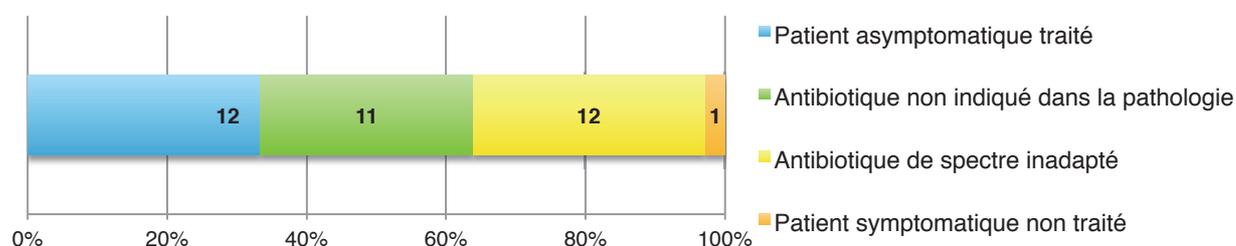


Figure 15 : Causes de non conformité de prise en charge

Les différents taux de conformité sont rapportés dans le tableau 7, en fonction des caractéristiques recueillies.

Soixante et un pourcents des infections communautaires ont été traités de manière conforme *versus* 55% des infections associées aux soins, soit $p=0,6$.

Les patients ont été informés qu'ils étaient porteurs d'une BMR dans 49% des cas. Ils sont plus nombreux dans le groupe « prise en charge conforme » que dans le groupe « prise en charge non conforme » ($p=0,26$).

Tableau 7 : Taux de conformité de prise en charge en fonction des données recueillies

	Conforme (n=54)	Non conforme (n=36)	<i>p</i>
Âge du médecin > 55 ans	24 (44,4%)	17 (47,2%)	0,93
Exercice en milieu rural	24 (44,4%)	11 (30,6%)	0,19
Avis auprès d'un spécialiste	16 (29,6%)	2 (5,6%)	0,01
Information sur le portage de BMR	29 (53,7%)	15 (41,6%)	0,26
Difficulté ressentie	18 (33,3%)	12 (33,3%)	1
Souhaite une information	46 (85,2%)	24 (66,7%)	0,04
Cas associés aux soins	11 (20,4%)	9 (25%)	0,6

5. Difficultés de prise en charge

Dans 67% des cas, le médecin ne s'est pas senti en difficulté pour traiter le patient. Parmi les cas pris en charge de manière non conforme, 67% des médecins n'ont pas ressenti de difficulté à mettre en place un traitement. Le pourcentage est le même dans le groupe « prise en charge conforme » ($p=1$).

Dans 20% des cas, un avis auprès d'un spécialiste a été nécessaire pour prendre en charge le patient. Cet avis permet dans 89% des cas d'obtenir une prise en charge conforme. Sans avis spécialisé, la prise en charge n'est conforme que dans 53% des cas ($p<0.05$).

Parmi les médecins qui ont ressenti une difficulté à prendre en charge leur patient, 46% ont demandé un avis auprès d'un infectiologue.

Parmi les 78 médecins interrogés, 78% souhaiteraient disposer d'une information claire et facilement accessible afin de les aider à traiter des infections urinaires à E-BLSE. Ils sont plus nombreux (85,2%) dans le groupe « conforme » que dans le groupe « non conforme » (66,7% ; $p<0,05$).

VI. Discussion

Dans ce travail, *E. coli* représente plus de 90% des entérobactéries isolées dans les ECBU inclus, ces données sont concordantes avec les données de la littérature (5,46,47).

Le pourcentage d'E-BLSE de 2,1% que nous retrouvons est en augmentation par rapport aux dernières données comparables dont nous disposons : l'enquête trans-réseaux (MedQual, EPIVILLE et AFORCOPI-BIO), qui rapportait en 2006, 1,1% d'ECBU positifs à E-BLSE au sein de 24 laboratoires d'analyses médicales de ville en France (13). Malheureusement, les données de l'ONERBA de 2010 ne sont pas strictement comparables aux données de notre étude. En effet, les dernières publications rapportent les taux d'*E. coli* BLSE isolées en milieu communautaire et non le taux d'E-BLSE (41).

Dans la région Poitou-Charentes, nous ne disposons pas de données antérieures en milieu communautaire. Nous pouvons constater que le taux d'E-BLSE retrouvé dans notre étude est proche de celui du CHU de Poitiers (2,1% *versus* 3,2%). Ces chiffres témoignent de la dissémination de ce mécanisme de résistance en milieu communautaire.

Dans notre étude, les molécules qui ont une activité sur plus de 90% des E-BLSE sont l'imipénème, l'amikacine, la fosfomycine et la nitrofurantoïne. L'association pipéracilline-tazobactam conserve tout de même une activité sur plus de la moitié des E-BLSE (77% de souches sensibles). Le taux de résistance à la céfoxitine est élevé dans notre étude (17%). Les souches peuvent être résistantes à la céfoxitine, soit en raison de la production d'une céphalosporinase associée, soit par imperméabilité membranaire (48). Parmi les C3G, la ceftazidime est celle pour laquelle il existe le moins de résistance, même si le taux de résistance reste élevé (63%). Les CMI des C3G vis-à-vis des souches isolées ne sont rendues au prescripteur que dans le laboratoire MEDILAB. L'amikacine est l'aminoside le plus actif sur les souches isolées (5% de résistance) ce qui concordant avec le fait qu'il soit actuellement préféré à la gentamicine (26% de résistance dans notre travail) dans le cas d'infections urinaires graves. D'autres études rapportent cette meilleure efficacité de l'amikacine sur les E-BLSE (47,49).

La population recrutée dans notre étude est âgée puisque près de la moitié des patients (45,5%) ont plus de 75 ans, avec une moyenne d'âge de 70 ans. Cette moyenne d'âge élevée concorde avec les données de la littérature. Rodriguez-Baño *et al.* (50) démontrent que l'âge supérieur à 60 ans est un facteur de risque de présenter une infection communautaire à *E. coli* BLSE ($p < 0,001$; OR = 3.2 (2.0-5.1)). Lors de l'élaboration des recommandations de 2014, nous pouvons noter que l'âge élevé n'a pas été un facteur de risque retenu (47).

Au total, 80% des patients inclus dans l'étude présentaient au moins l'un des 5 facteurs de risque de portage d'E-BLSE retenus par les nouvelles recommandations. Il s'agit des 5 facteurs de risque rapportés le plus souvent dans la littérature (18–21).

De plus, 68% des patients de l'étude ont au moins un des 2 facteurs de risque suivants : une antibiothérapie et/ou une hospitalisation respectivement dans les 3 et 12 derniers mois. Dans un contexte d'augmentation de la prévalence des BMR dont les E-BLSE font partie, peut-être pourrions-nous élargir l'indication de réalisation d'un ECBU aux patients présentant une cystite aiguë simple associée à ces 2 facteurs de risque ? Cette attitude permettrait d'améliorer la prise en charge des patients sur le plan thérapeutique et sur le plan de la prévention de la dissémination des E-BLSE.

En ce qui concerne les situations cliniques rencontrées, elles sont dominées par les cystites (54%) et par un grand nombre de patients asymptomatiques (24%). Or, il n'est pas recommandé de réaliser d'ECBU chez les patients présentant une cystite aiguë simple et les patients asymptomatiques (47). Ces situations engendrent donc des dépenses inutiles. De plus, la réalisation d'un ECBU chez un patient asymptomatique peut inciter le prescripteur à mettre en place une antibiothérapie injustifiée, exposant d'une part à une pression de sélection, d'autre part à des effets indésirables parfois non négligeables. Nous ne savons pas exactement quelles ont été les motivations à l'origine de ces prescriptions : réalisation à titre systématique ? Au cours d'un bilan infectieux ?

Selon la définition que nous avons choisie, nous avons retrouvé une majorité d'infections urinaires communautaires à E-BLSE. Une infection liée aux soins est définie comme étant en rapport avec « un acte ou une prise en charge de soins au sens large (à visée diagnostique, thérapeutique, de dépistage ou de prévention primaire) par un professionnel de santé ou le patient ou son entourage, encadrés par un professionnel de santé », selon le comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (51). Notre questionnaire ne recherchant pas ce type d'acte ou de prise en charge, nous avons limité notre définition de l'infection liée aux soins au seul fait de vivre dans une institution liée au domaine de la santé. Le nombre d'infections urinaires communautaires est donc probablement surévalué.

Pour ce qui est de la prise en charge probabiliste des bactériuries, seulement 58% des patients ont été traités en conformité avec les recommandations de 2008. Ces résultats sont concordants avec une étude réalisée en 2013 dans le Poitou-Charentes qui retrouvait 47% des antibiothérapies prescrites conformes aux recommandations de 2008 (52). Au CHU de Grenoble, en 2006, l'évaluation des antibiothérapies mises en place pour des infections urinaires montrait un taux de conformité de 50,8% en cas de traitement probabiliste (53). L'adhésion aux recommandations de 2008 sur la prise en charge des infections urinaires est donc moyenne. Il est nécessaire de se poser des questions quant à des moyens plus efficaces pour diffuser les nouvelles recommandations de 2014 et les mettre à disposition de manière plus adaptée.

En ce qui concerne l'antibiothérapie choisie, elle est dominée par les fluoroquinolones prescrites en traitement probabiliste dans plus d'un cas sur deux. Alors que la population incluse dans cette étude est âgée, le taux de prescription de cette classe est élevé, exposant au risque d'effets indésirables (54) : allongement de l'intervalle QT, tendinopathies, troubles neuropsychiatriques ainsi que de nombreuses interactions médicamenteuses. Il s'agit d'une classe d'antibiotiques vis-à-vis de laquelle il existe un fort taux de résistance parmi les souches communautaires d'*E. coli* chez le sujet âgé (8). De plus, la sélection de mutants résistants est rapide en raison d'un taux de mutation élevé, c'est pourquoi elles ne doivent pas être utilisées si le patient a été traité par quinolones au cours des 6 derniers mois. Cependant, les fluoroquinolones possèdent des caractéristiques pharmacologiques intéressantes, les plaçant en 1^{ère} intention dans le traitement des infections urinaires parenchymateuses (pyélonéphrite et prostatite aiguës) dans les recommandations 2014, au même titre que les C3G injectables.

Au total, 60% des ECBU positifs à E-BLSE sont pris en charge de manière conforme après documentation. Ce nombre est proche d'une autre étude réalisée dans la région de Chambéry sur l'année 2012 qui retrouvait 62,5% d'antibiothérapies conformes dans la prise en charge des infections urinaires à E-BLSE (55). Ce nombre de prises en charge conformes est probablement surévalué dans notre étude car plusieurs critères n'ont pas été pris en compte dans l'évaluation de leur conformité : la posologie, la durée de l'antibiothérapie ou la recommandation des mesures d'hygiène.

Notons que les critères démographiques du médecin tels que l'âge ou le lieu d'exercice ne semblent pas influencer sur la conformité de la prise en charge de ces ECBU positifs à E-BLSE, car la différence n'est pas significative entre les 2 groupes.

Les cystites à E-BLSE sont les infections urinaires le plus souvent traitées de manière conformes (85,2%). Cette différence par rapport aux autres situations cliniques peut être expliquée par le fait que la fosfomycine-trométamol et la nitrofurantoïne, indiquées dans ce type de pathologies ont le plus souvent une activité suffisante sur les E-BLSE (respectivement 7 et 10% de résistance). L'analyse de ces résultats à la lueur des nouvelles recommandations de

2014 montre que cela n'aurait pas modifié la prise en charge des cystites à E-BLSE car les traitements indiqués en première (fosfomycine-trométamol) et deuxième intention (pivmécillinam) sont efficaces sur ces souches dans plus de 85% des cas.

Les situations cliniques les plus susceptibles d'être prises en charge de façon non conforme sont les prostatites aiguës et les bactériuries asymptomatiques. Un patient asymptomatique ne devrait pas réaliser d'ECBU sauf en cas d'intervention urologique invasive prévue ou de grossesse en cours. Il s'agit d'un point sur lequel il est nécessaire d'insister auprès des praticiens. Dans notre étude, 20 ECBU ont ainsi été prescrits inutilement en l'absence de signes fonctionnels urinaires, à l'origine d'une prescription injustifiée d'antibiotiques dans 13 cas (65%). En vue de diminuer la consommation d'antibiotiques en France, il est nécessaire de définir et de faire connaître aux praticiens les situations dans lesquelles il est recommandé de ne pas prescrire d'antibiotique et de ne pas faire d'examen. C'est ce que recommande le Haut Conseil de Santé Publique pour prévenir l'émergence des E-BLSE (55), insistant sur ce concept de « moindre usage » des antibiotiques. Notre étude permet de mettre en lumière certaines de ces prescriptions inadaptées.

Le traitement des prostatites aiguës n'est conforme que dans 42,8% des cas, principalement du fait de traitements inadaptés de part une diffusion parenchymateuse insuffisante : la fosfomycine-trométamol, la nitrofurantoïne, la norfloxacine ou la loméfloxacine. Ces molécules n'ont pas l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement de la prostatite aiguë et n'étaient pas recommandées en 2008 par l'AFSSAPS (4).

La prise en charge des infections urinaires chez l'homme est modifiée depuis les recommandations 2014 (47). Les experts s'accordent pour définir deux formes d'infection urinaires masculines : l'infection urinaire masculine fébrile et/ou avec rétention d'urine et/ou dans un contexte d'immunodépression grave et l'infection urinaire masculine pauci-symptomatique en l'absence de ces trois critères. L'antibiothérapie proposée, la posologie et la durée de traitement ne sont pas modifiées dans ces nouvelles recommandations. En revanche, elles incitent à attendre les résultats de l'ECBU avant de mettre en place un traitement lors d'une infection urinaire masculine pauci-symptomatique. Cette mesure a probablement pour objectif d'éviter la mise en place d'antibiothérapies probabilistes inadaptées, parfois à l'origine de la sélection de résistance. Cependant, notre étude a montré que les traitements après documentation n'étaient pas plus adaptés que les traitements probabilistes.

Les pratiques actuelles des omnipraticiens face aux infections urinaires à E-BLSE ne sont pas optimales. Des moyens sont disponibles et d'autres sont à mettre en œuvre pour les aider à améliorer leurs pratiques :

- Les recommandations d'experts :

De nouvelles recommandations ont été élaborées et publiées en mai 2014 (47) ne nous permettant pas de les appliquer dans notre étude déjà débutée. Du fait de l'émergence des E-BLSE en milieu communautaire comme en milieu hospitalier, ces recommandations définissent des stratégies spécifiques de traitement des infections urinaires à E-BLSE :

- En traitement probabiliste, il est recommandé de ne prendre en compte les E-BLSE qu'en cas d'infections urinaires graves. Le nombre de facteurs de risque à considérer dépend de la gravité : en cas de sepsis sévère, seul l'antécédent d'infection ou de colonisation à E-BLSE doit être pris en compte. S'il s'agit d'un choc septique, le spectre de l'antibiothérapie doit être d'emblée élargi en cas de colonisation ou d'infection à E-BLSE dans les 6 mois précédents, d'antibiothérapie par pénicilline associée à un inhibiteur, C2G, C3G ou fluoroquinolones dans les 6 mois précédents, de voyage récent en zone d'endémie d'E-BLSE, d'hospitalisation dans les 3 mois précédents ou de vie en établissement de long séjour.
- En traitement documenté d'une pyélonéphrite à E-BLSE, elles proposent les traitements suivants par ordre de préférence en fonction de l'antibiogramme : fluoroquinolones, sulfaméthoxazole-triméthoprim, pénicilline associée à un inhibiteur de bêta-lactamase en cas de CMI ≤ 8 mg/L, C3G en cas de CMI ≤ 1 mg/L, céfoxitine, aminosides et carbapénèmes en dernier recours. Les recommandations sont les mêmes en cas d'infection urinaire masculine à E-BLSE, exception faite de l'amoxicilline associée à l'ac. clavulanique retirée du fait d'une mauvaise diffusion dans le parenchyme prostatique. Dans le cas des cystites aiguës, il n'existe pas de recommandation spécifique et le traitement dépend de l'antibiogramme.

Ces nouvelles recommandations sont indispensables à l'amélioration des prescriptions antibiotiques et font partie de l'action n°1 proposée par le nouveau plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 (56). Selon une étude, les recommandations de bonne pratique influencent les prescriptions antibiotiques des médecins généralistes dans 81% des cas (57). Cependant notre étude permet de constater que les recommandations 2008 n'étaient suivies que dans 58% des cas lors de la mise en place d'un traitement probabiliste. Des améliorations doivent donc être apportées en vue de mieux diffuser ces dernières recommandations :

La disponibilité des recommandations sur internet permet une accessibilité notable, mais leur distribution sous forme didactique et matérielle serait souhaitable afin de toucher un plus grand nombre de professionnels. Deux autres moyens sont reconnus comme ayant un impact significatif sur l'adhésion aux recommandations : les réunions de formation axées sur la pathologie concernée et les visiteurs médicaux indépendants (58). Un visiteur médical indépendant est un professionnel de santé n'ayant aucun lien avec l'industrie pharmaceutique et formé en vue de dispenser aux prescripteurs une formation dans un domaine précis. Cette formation vise à modifier leurs comportements en accord avec les données actualisées de la médecine. Cette pratique est développée dans certains pays dont la Belgique. Elle est néanmoins onéreuse.

La prise en charge d'une infection urinaire à E-BLSE nécessite un traitement adapté à l'antibiogramme. Notre étude montre que dans 21% des cas le médecin modifie le traitement pour un antibiotique catégorisé « R » à l'E-BLSE en cause. Les recommandations seules ne suffiront probablement pas à améliorer la prescription antibiotique des médecins. La formation des omnipraticiens en antibiothérapie est donc primordiale si l'on veut permettre une prise en charge adaptée et limiter l'émergence des résistances bactériennes.

- Données sur la résistance bactérienne

Les données sur la résistance bactérienne, c'est-à-dire l'écologie locale, font partie des trois mesures jugées les plus utiles par un échantillon de médecins généralistes pour améliorer leur prescriptions antibiotiques (57). Des réseaux de surveillance existent et permettent de diffuser cette information dans certaines régions françaises. C'est le cas des réseaux AFORCOPI-BIO, EPVILLE ou MEDQUAL qui permettent de colliger les données des laboratoires d'analyse médicale de ville participants (59). Ces réseaux sont fédérés par l'ONERBA qui centralise ces données. En Poitou-Charentes, il n'existe pas, à notre connaissance, de réseau de surveillance de ce type.

- Audits

L'évaluation des pratiques professionnelles suivie d'une formation et d'une aide adaptées à la situation observée (« feedback ») permettent d'améliorer les prescriptions antibiotiques selon une revue de la Cochrane (60). Le groupe lorrain d'audit médical (GLAM) réalise ce type d'audit auprès des médecins généralistes en Lorraine. En 2010, un audit réalisé auprès de 66 médecins généralistes a montré une amélioration de la prise en charge des infections urinaires sur le plan diagnostique et thérapeutique après la mise en place du plan d'amélioration (61). Au CHU de Besançon, le taux de conformité des antibiothérapies du sujet âgé a été améliorée, toutes infections confondues, de 26% en 2005 à 57% en 2007 (62).

Notre étude s'inscrit dans ce type de démarche, visant à évaluer les prescriptions antibiotiques afin d'envisager des actions adaptées permettant de les améliorer. « Développer la formation continue et l'évaluation des pratiques professionnelles » est l'une des actions préconisées par le nouveau plan antibiotique (56).

- Conseils spécifiques:

Dans notre étude, les médecins sont nombreux (78%) à souhaiter une information et une aide à la prise en charge des infections urinaires à E-BLSE. Une équipe de la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur a présenté une initiative intéressante afin d'aider les omnipraticiens à prendre en charge les ECBU positifs à E-BLSE (63). Il s'agit du « kit BLSE » que le biologiste propose au médecin prescripteur de chaque ECBU isolant une E-BLSE. Ce kit contient des données épidémiologiques sur ces BMR, des protocoles d'antibiothérapie en fonction de la pathologie, les mesures d'hygiène à mettre en place ainsi qu'un numéro de téléphone pour accéder à un avis en infectiologie. Ce kit a permis une augmentation des antibiothérapies conformes dans le groupe de médecins utilisant le « kit BLSE » (63). Cet outil pourrait être développé en région Poitou-Charentes.

Dans notre étude, nous constatons de façon paradoxale que les médecins sont moins demandeurs de ce type d'information dans le groupe de patients pris en charge de façon non conforme que dans le groupe pris en charge de manière conforme (66,7% *versus* 85,2% (p=0,04)).

- Avis spécialisé

L'avis d'un infectiologue influencerait la démarche de prescription antibiotique des médecins généralistes dans seulement 39% des cas (57). Notre étude montre pourtant que cet avis permet d'améliorer la conformité de la prise en charge de manière significative (p=0,01). La question de l'accès aux avis en infectiologie se pose à travers notre étude puisque nous constatons que très peu de médecins (20%) y ont eu recours pour prendre en charge la bactériurie, y compris parmi ceux qui se sentent en difficulté (54%). Au CHU de Poitiers, l'avis d'un infectiologue est proposé en semaine, de 8h30 à 18h30 et un médecin d'astreinte est joignable tous les jours en dehors de ces horaires. Les médecins généralistes disposeraient donc d'une aide à la prise en charge dans la Vienne. Il pourrait être pertinent d'étudier les difficultés que peuvent présenter les médecins à disposer de cet avis. Sont-elles d'ordre matériel et pourraient-elles être contournées ?

- Aide à la prescription antibiotique

D'autres moyens existent pour aider les médecins dans le domaine de l'antibiothérapie. Pour la prescription antibiotique en général, ANTIBIOCLIC (64) constitue un dispositif intéressant d'aide à la prescription. Il s'agit d'un site qui propose une orientation thérapeutique au prescripteur, adaptée à l'infection bactérienne et au terrain du patient. Il n'existe pas d'étude, à notre connaissance, ayant recherché l'amélioration des prescriptions antibiotiques réalisées à l'aide de cet outil.

D'autres outils sont disponibles comme ANTIBIOLOR, créé en 2003 par le réseau lorrain d'antibiologie, afin d'optimiser la qualité de la prescription des antibiotiques lors des infections communautaires et nosocomiales en région Lorraine. Ce réseau est pluridisciplinaire (médecins, pharmaciens, biologistes) constitués de professionnels exerçant aussi bien en ville qu'à l'hôpital ; il peut être rejoint par tout praticien de la région. Il permet de faire disposer à ses membres de « recommandations harmonisées et adaptées à l'écologie locale ». Ses objectifs sont nombreux, nous citerons ceux qui permettraient une amélioration de la prise en charge des infections urinaires à E-BLSE : élaborer et diffuser des référentiels régionaux, organiser des évaluations de pratiques et des audits médicaux, assurer une formation continue des membres ou mettre à disposition un numéro vert permettant d'obtenir un conseil téléphonique.

- Antibiogrammes restreints

Dans le cas d'un ECBU positif à E-BLSE, nous savons qu'il est nécessaire pour le praticien d'adapter le traitement à l'antibiogramme de la souche isolée. Une aide pourrait lui être fournie à travers cet antibiogramme en l'adaptant en fonction de certains éléments. Ce concept « d'antibiogramme restreint » est décrit et proposé par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour les établissements de santé (65) et pourrait être appliqué en médecine de ville.

Nous retrouvons dans notre étude, 30% de prises en charge non conformes en raison d'une molécule prescrite non indiquée dans la pathologie. C'est par exemple le cas d'un grand nombre de prostatites aiguës traitées par d'autres molécules que celles indiquées dans la pathologie et qui figurent sur l'antibiogramme : fosfomycine-trométamol, nitrofurantoïne, norfloxacine ou loméfloxacine. Il pourrait être proposé aux laboratoires de biologie médicale de ne pas rendre la sensibilité à ces molécules en cas d'ECBU réalisé chez un homme. Aucune étude réalisée à notre connaissance n'a démontré l'intérêt d'un antibiogramme restreint sur l'amélioration des prescriptions antibiotiques.

- Antibiothérapies

Dans notre groupe de patients inclus, la fosfomycine-trométamol, les fluoroquinolones et la nitrofurantoïne sont les 3 molécules ayant permis de traiter la plupart des cystites à E-BLSE.

L'absence de traitement efficace disponible en ville a entraîné l'hospitalisation d'un seul patient. Cela démontre qu'il existe des alternatives thérapeutiques efficaces pour traiter ces infections urinaires à E-BLSE en médecine de ville, principalement représentées par les cystites. Nous pouvons citer les principales :

- La fosfomycine-trométamol et la nitrofurantoïne sont des molécules adaptées au traitement des cystites à E-BLSE, comme a pu le montrer notre étude qui retrouve des taux de sensibilité respectifs de 93 et 90%.
- Le pivmécillinam maintenant recommandé en seconde intention, est une molécule qui permettra de traiter les cystites aiguës simples à E-BLSE puisqu'il serait efficace sur ces dernières dans 71 à 90% des cas selon les études (47). Malheureusement, nous n'avons pas pu disposer des taux de sensibilité des E-BLSE à cette molécule parmi les 174 ECBU dont nous disposons. Le laboratoire MEDILAB ne teste pas la sensibilité à cet antibiotique. Du fait de sa nouvelle place dans le traitement de la cystite, il pourrait être pertinent de le tester.
- La céfoxitine fait partie de la famille des céphamycines et conserve une activité suffisante sur la majorité des E-BLSE. Dans notre étude, 83% de celles-ci sont sensibles à la céfoxitine. Peu utilisée ces dernières années en raison d'un spectre proche des C2G, cet antibiotique devient intéressant dans le traitement des infections à E-BLSE non graves. Il est maintenant recommandé en 2^{ème} choix pour le traitement des pyélonéphrites aiguës non graves documentées à *E. coli* BLSE. Notre étude rapporte 17% de résistance à cet antibiotique parmi les E-BLSE, et 15% de résistance parmi les *E. coli* BLSE.
- L'association amoxicilline + ac. clavulanique fait partie des recommandations pour le traitement des cystites et des pyélonéphrites à E-BLSE, sous réserve que la CMI soit inférieure ou égale à 8 mg/L. Nous ne disposons pas des CMI de cette association vis-à-vis des 10% d'E-BLSE catégorisées sensibles, isolées dans notre étude.
- La témocilline est une pénicilline commercialisée en Belgique et au Royaume-Uni qui ne possède pas l'AMM en France. Il s'agit d'une bêta-lactamine dérivant de la ticarcilline, dont le spectre est centré sur les entérobactéries et qui conserve une activité sur la plupart des E-BLSE. Son utilisation lors d'infections urinaires à un germe sensible non sécréteur de BLSE a montré une efficacité clinique et microbiologique dans plus de 90% des cas (66). Dans les cas spécifiques d'infections urinaires à E-BLSE, il existe peu d'études à ce jour ayant démontré l'efficacité de cet antibiotique. Un essai de phase IV est actuellement en cours afin d'évaluer l'efficacité de la témocilline lors des infections urinaires à E-BLSE et à entérobactéries productrices de céphalosporinases de haut

niveau, en vue d'obtenir l'AMM en France. Cet antibiotique permettrait ainsi de compléter l'arsenal thérapeutique contre les infections urinaires à E-BLSE.

Nous n'avons pas pu disposer, pour notre étude, du nombre d'*E. coli* parmi les entérobactéries isolées des ECBU dans nos deux laboratoires participants. Ce nombre nous aurait permis d'obtenir le pourcentage d'*E. coli* BLSE et de le comparer aux données disponibles les plus récentes à travers les différents réseaux de surveillance.

Le mode d'inclusion dans notre étude expose à un biais de recrutement : d'une part, seules les infections urinaires pour lesquelles ont été prescrits un ECBU ont été incluses, d'autre part, seuls les médecins ayant souhaité répondre au questionnaire ont été inclus. Le recueil des informations, à travers un questionnaire à réponse fermée permettait une analyse quantitative mais constitue un biais de réponse. De plus, les questionnaires étant envoyés légèrement à distance de la consultation initiale, il existe un biais de mémoire. Celui-ci est cependant limité par le développement des dossiers informatisés en médecine générale.

La définition que nous avons choisie pour définir les cas d'infection urinaire à E-BLSE associée aux soins surévalue probablement le nombre de cas communautaires. Un questionnaire plus complet aurait été nécessaire afin de rechercher tout contact récent avec un professionnel de santé.

Nous avons évalué la prise en charge de chaque patient en ne tenant compte que du choix de la molécule. D'autres éléments de la prise en charge n'ont pas été évalués : la posologie, la durée de l'antibiothérapie et les mesures d'hygiène associées. De ce fait, le taux de prise en charge conforme est probablement surévalué. Néanmoins, toutes ces informations n'ont pas été recherchées dans un souci d'obtenir un nombre suffisant de réponses. Les médecins ayant une forte demande d'enquêtes en tout genre, il était préférable de réduire au maximum le nombre de questions. Ceci a permis d'obtenir un taux de participation de 52%.

Conclusion

Nous avons pu constater à travers ce travail, que le nombre d'E-BLSE responsables d'infections urinaires communautaires est en augmentation. L'évaluation des pratiques des médecins généralistes face à ce type d'infection nous a permis d'étudier les situations dans lesquelles ils peuvent être en difficulté. Des actions doivent être mises en place afin de limiter la diffusion et la sélection de ce mécanisme de résistance, comme le recommande le Haut Conseil de Santé Publique (67).

Il est nécessaire de diffuser aux médecins généralistes les données épidémiologiques locales et nationales en milieu communautaire, ainsi qu'une information permettant de les sensibiliser à ce phénomène émergent. Des moyens pourraient être mis en œuvre afin de leur apporter une aide si un patient présente une infection urinaire à E-BLSE. Le « kit BLSE » est un outil qui semble intéressant dans cette démarche. L'accès aux avis en infectiologie pourrait constituer un axe d'amélioration, les médecins ne connaissant pas forcément l'existence des moyens à leur disposition.

Les prescriptions injustifiées constituaient dans notre étude une cause fréquente de prises en charge non conformes. En vue de prévenir la diffusion des E-BLSE, il est indispensable de diminuer la pression de sélection en diminuant notre consommation d'antibiotiques. C'est le concept de moindre usage des antibiotiques qui doit être développé et diffusé à l'ensemble du monde médical.

A l'issue de ce travail, nous effectuerons un retour aux médecins ainsi qu'aux biologistes ayant participé à ce travail. Nous leurs ferons part des résultats de cette étude, sous une forme concise et adaptée. Cet envoi sera l'occasion de joindre une synthèse didactique des recommandations de 2014 sur la prise en charge des infections urinaires, en mettant en lumière les aspects spécifiques de leurs prises en charge en cas d'isolement d'une E-BLSE.

Annexes

Annexe 1 : Score de 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)

Modalités de prise en charge des entérobactéries porteuses de BLSE, en médecine de ville.

Bonjour,

Voici le questionnaire concernant votre patient, chez qui il a été retrouvée une entérobactérie porteuse de bêtalactamase à spectre étendu (BLSE) dans l'ECBU.

Il se compose d'une vingtaine de questions courtes, portant sur votre patient, et sur la façon dont vous avez pris en charge cette bactériurie.

L'objectif de ce questionnaire, est d'évaluer les difficultés que vous pouvez rencontrer en prenant en charge ce type de bactérie, afin de réfléchir à des actions possibles.

Si vous avez une question, ou souhaitez de l'aide pour répondre aux questions, n'hésitez pas à m'appeler au 06 61 05 96 21.

Merci d'avance pour le temps que vous aurez consacré à y répondre.

***Obligatoire**

1. **Quel est votre nom ? ***

.....

2. **Quel est votre âge? ***

.....

3. **Avez-vous déjà été confronté à ce type de bactérie? ***

Chez le patient en question, ou tout autre patient.

Une seule réponse possible.

Oui

Non

Votre patient:

4. **Initiales du patient (dans le sens prénom nom) ***

Identité du patient

.....

5. **Date de naissance du patient**

.....
Exemple : 15 décembre 2012

6. **Voyage récent à l'étranger ***

Le patient a-t-il voyagé à l'étranger il y a moins de 12 mois?

Une seule réponse possible.

Oui

Non

Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 10.

7. Si oui, dans quel pays ?

.....

8. Quel est le mode de vie de ce patient: *

Une seule réponse possible.

- A domicile
- En institution (foyer logement, EHPAD, centre de rééducation, etc...)

9. Ce patient a-t-il déjà été infecté par une entérobactérie sécrétrice de BLSE ? *

(infection urinaire ou autre site d'infection)

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

Hospitalisation

10. Hospitalisation récente *

Le patient a-t-il été en contact avec une structure hospitalière (urgences compris) il y a moins de 12 mois?

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non *Passez à la question 12.*

Hospitalisation

11. Long séjour *

Si oui, a-t-il été hospitalisé en long séjour? (service de réadaptation, convalescence, etc...)

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

Antibiothérapie récente

12. Le patient avait-il bénéficié d'au moins une antibiothérapie au cours des 3 derniers mois? *

(Avant cet épisode)

Une seule réponse possible.

- Oui *Passez à la question 13.*
- Non *Passez à la question 14.*

Antibiothérapie récente (2)

13. **Si oui, de quelle classe faisait-elle partie:**

Plusieurs réponses possibles.

- Fluoroquinolones
 Céphalosporines
 Autre :

Terrain

14. **Diabète ***

Le patient est-il diabétique?

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

15. **Présente-t-il une autre forme d'immunodépression? (chimiothérapie, traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur, corticothérapie au long cours, déficit immunitaire, etc...)***

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

16. **Infection urinaire récidivante: Le patient a-t-il présenté plus de 4 infections urinaires dans l'année? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

17. **Sonde urinaire ***

Le patient était-il porteur d'une sonde vésicale au moment de l'ECBU?

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

18. **Présente-t-il une pathologie organique, ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, rein unique, ...)***

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

Pathologie associée

19. **Quel est le contexte clinique ? ***

Une seule réponse possible.

- Patient asymptomatique
- Cystite aiguë
- Cystite récidivante
- Pyélonéphrite aiguë
- Prostatite aiguë
- Patiente enceinte (même si asymptomatique)

Rappel des recommandations:

http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/afssaps-inf-urinaires-adulte-recos.pdf

Il n'existe pas d'infection urinaire simple chez l'homme (sauf exception), elles doivent donc toutes être considérées, et traitées comme des prostatites.

Les cytités récidivantes sont considérées comme telle, à partir de 4 épisodes sur 12 mois.

Prise en charge

20. **Hospitalisation ***

Avez-vous eu recours à une hospitalisation pour traiter cette infection urinaire?

Une seule réponse possible.

- Oui *Passez à la question 27.*
- Non

Prise en charge AVANT obtention des résultats de l'ECBU

21. **AVANT d'avoir obtenu les premiers résultats de l'ECBU, avez-vous initié une antibiothérapie? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non *Passez à la question 25.*

Prise en charge avant obtention des résultats de l'ECBU

22. Quelle antibiothérapie avez-vous prescrit? *

En cas d'association, choisir "Autre", puis préciser laquelle.

Une seule réponse possible.

- Fosfomycine / Trométamol en dose unique (MONURIL) *Passez à la question 24.*
- Nitrofurantoïne, (FURADANTINE) *Passez à la question 24.*
- Amoxicilline (CLAMOXYL) *Passez à la question 24.*
- Amoxicilline / Ac clavulanique (AUGMENTIN) *Passez à la question 24.*
- Cefixime (OROKEN) *Passez à la question 24.*
- Pivmecillinam (SELEXID) *Passez à la question 24.*
- Sulfaméthoxazole-triméthoprim (BACTRIM) *Passez à la question 24.*
- Ciprofloxacine (CIFLOX) *Passez à la question 24.*
- Ofloxacine (OLOCET) *Passez à la question 24.*
- Norfloxacine (NOROXINE) *Passez à la question 24.*
- Autre *Passez à la question 23.*

Autre antibiothérapie

23. Quelle antibiothérapie avez-vous mis en place? *

.....

Prise en charge APRES obtention des résultats de l'ECBU

(y compris antibiogramme)

24. Une fois les résultats de l'ECBU obtenus, quelle a été votre démarche ? *

Une seule réponse possible.

- Poursuite de la même antibiothérapie *Passez à la question 28.*
- Modification de l'antibiothérapie
- Aucun traitement *Passez à la question 28.*

Prise en charge APRES obtention des résultats de l'ECBU

(y compris antibiogramme)

25. **Quelle antibiothérapie avez-vous alors prescrit? ***

En cas d'association, choisir "Autre", puis préciser laquelle.

Une seule réponse possible.

- Fosfomycine / Trométamol en dose unique (MONURIL) *Passez à la question 28.*
- Nitrofurantoïne, (FURADANTINE) *Passez à la question 28.*
- Amoxicilline (CLAMOXYL) *Passez à la question 28.*
- Amoxicilline / Ac clavulanique (AUGMENTIN) *Passez à la question 28.*
- Cefixime (OROKEN) *Passez à la question 28.*
- Pivmecillinam (SELEXID) *Passez à la question 28.*
- Sulfaméthoxazole-triméthoprim (BACTRIM) *Passez à la question 28.*
- Ciprofloxacine (CIFLOX) *Passez à la question 28.*
- Ofloxacine (OLOCET) *Passez à la question 28.*
- Norfloxacine (NOROXINE) *Passez à la question 28.*
- Autre *Passez à la question 26.*

Autre antibiothérapie

26. **Quelle antibiothérapie avez-vous mis en place? ***

.....

Passez à la question 28.

Hospitalisation

27. **Pour quelle raison avez vous décidé d'hospitaliser le patient ? ***

Plusieurs réponses possibles.

- En raison de la présence de signes de gravité
- En raison de l'absence d'antibiothérapie efficace, disponible en ambulatoire pour traiter cette infection
- Autre :

Prise en charge

28. **Avez-vous informé ce patient qu'il était porteur d'une bactérie multi-résistante (BMR) ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

29. **Avez-vous demandé avis auprès d'un infectiologue ou autre spécialiste? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

30. **Avez-vous ressenti une difficulté pour traiter cette infection? ***

Une seule réponse possible.

Oui

Non

31. **Souhaiteriez-vous disposer d'une information spécifique, et facilement accessible, en cas d'isolement de ce type de bactérie chez un(e) de vos patient(e)s ? ***

Une seule réponse possible.

Oui *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, cessez de remplir ce formulaire.*

Non *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, cessez de remplir ce formulaire.*

32. **Ecrivez vos commentaires si vous le souhaitez:**

.....

.....

.....

.....

.....

Fourni par



Annexe 3 : Contenu du mail envoyé à chaque médecin acceptant de remplir le formulaire

Dr « **nom du médecin** »,

Je vous ai contacté par téléphone en vue de répondre à un questionnaire sur les infections urinaires à entérobactéries (*E. coli*, *Klebsiella*,...) porteuses de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE), dans le cadre de ma thèse.

Votre patient concerné par cette bactérie sécrétrice de BLSE est monsieur « **initiales du patient** », né le « **date de naissance du patient** » et l'ECBU date du « **date de prescription de l'ECBU** »

Je vous joins donc le lien du questionnaire dont je vous ai parlé :

<https://docs.google.com/forms/d/1oJPrI5o-oQxdVH4ZkngQvnGmc0oNJ5rHMJnhJkRGNHk/viewform>

Il est composé d'une vingtaine de questions, auxquelles vous pouvez répondre en moins de 5 minutes.

Je vous rappelle mon sujet de thèse qui est d'évaluer les difficultés que peuvent avoir les médecins généralistes à traiter ce type d'infection urinaires, de plus en plus fréquentes, et dont l'arsenal thérapeutique peut être limité.

Le but est d'envisager par la suite des actions (prévention, informations, conseils) permettant d'aider les praticiens à traiter ces infections.

Pour toute question ou difficulté concernant le questionnaire, vous pouvez me contacter par téléphone ou par mail.

Si vous avez des commentaires concernant cette étude, les objectifs, ou si vous souhaitez connaître les résultats finaux, n'hésitez pas à me le faire savoir.

Merci d'avance de votre aide.

Confraternellement.

Bibliographie

1. Société Française de Médecine Générale. Observatoire de la Médecine Générale. 2010 ; Disponible sur : <http://omg.sfm.org>
2. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012. Rapport 2013.
3. Pulcini C, Naqvi A, Gardella F, Dellamonica P, Sotto A. Résistance bactérienne et prescription antibiotique : perceptions, attitudes et connaissances d'un échantillon de médecins généralistes. *Médecine Mal Infect.* 2010 Dec;40(12):703–9.
4. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Recommandations 2008.
5. Elkharrat D, Arrouy L, Benhamou F, Dray A, Grenet J, Corre AL. Épidémiologie de l'infection urinaire communautaire de l'adulte en France. *Les infections urinaires.* Springer Paris; 2007. p. 1–20.
6. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002 Jul 8;113 Suppl 1A:5S – 13S.
7. Fabre R, Mérens A, Lefebvre F, Epifanoff G, Cerutti F, Pupin H, et al. Susceptibility to antibiotics of *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infect.* 2010 Oct;40(10):555–9.
8. Thibaut S, Caillon J, Grandjean G, Ballereau F, others. Réseau MedQual: surveillance de l'évolution des résistances des souches d'*escherichia coli* isolées en ville. *Bull Épidémiologique Santé Anim Aliment* 53. :21–4.
9. Ruppé E. Épidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX-M. *Antibiotiques.* 2010;12(1):3–16.
10. Bradford PA. Extended-Spectrum Bêta-Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat. *Clin Microbiol Rev.* 14(4):933–51.
11. Chanal C, Sirot D, Romaszko JP, Bret L, Sirot J. Survey of prevalence of extended spectrum β -lactamases among Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 1996;38(1):127–32.
12. De Champs C, Sirot D, Chanal C, Bonnet R, Sirot J, the French Study Group. A 1998 Survey of Extended-Spectrum bêta-Lactamases in Enterobacteriaceae in France. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Nov 1;44(11):3177–9.
13. Arpin C, Quentin C, Grobost F, Cambau E, Robert J, Dubois V, et al. Nationwide survey of extended-spectrum bêta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the French community setting. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(6):1205–14.

14. Bush K, Jacoby GA, Amicosante G, Bonomo RA, Bradford P, Cornaglia G, et al. Comment on: Redefining extended-spectrum β -lactamases: balancing science and clinical need. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Mar 24;64(1):212–3.
15. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. 2013;
16. Drieux L, Brossier F, Sougakoff W, Jarlier V. Phenotypic detection of extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae: review and bench guide. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(s1):90–103.
17. Wiegand I, Geiss HK, Mack D, Sturenburg E, Seifert H. Detection of Extended-Spectrum Beta-Lactamases among Enterobacteriaceae by Use of Semiautomated Microbiology Systems and Manual Detection Procedures. *J Clin Microbiol.* 2007 Feb 7;45(4):1167–74.
18. Kim B, Kim J, Seo MR, Wie SH, Cho YK, Lim SK, et al. Clinical characteristics of community-acquired acute pyelonephritis caused by ESBL-producing pathogens in South Korea. *Infection.* 2013 Jun ; 41(3):603–12.
19. Nicolas-Chanoine M-H, Jarlier V, Robert J, Arlet G, Drieux L, Leflon-Guibout V, et al. Patient's Origin and Lifestyle Associated with CTX-M-Producing Escherichia coli: A Case-Control-Control Study. *PLoS ONE.* 2012 Jan 27 ; 7(1):e30498.
20. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Calbo ES, et al. A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients. *Clin Infect Dis.* 2009 Sep ; 49(5):682–90.
21. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk Factors for the Development of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Bacteria in Non hospitalized Patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004 Mar 1;23(3):163–7.
22. Dayan N, Dabbah H, Weissman I, Aga I, Even L, Glikman D. Urinary Tract Infections Caused by Community-Acquired Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing and Nonproducing Bacteria: A Comparative Study. *J Pediatr.* 2013 Nov;163(5):1417–21.
23. Neulier C, Birgand G, Ruppé é., Armand-Lefèvre L, Lolom I, Yazdanpanah Y, et al. Enterobacteriaceae bacteremia: Risk factors for ESBLPE. *Médecine Mal Infect.* 2014 Jan;44(1):32–8.
24. Laupland KB, Church DL, Vidakovich J, Mucenski M, Pitout JDD. Community-onset extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing Escherichia coli: importance of international travel. *J Infect.* 2008 Dec;57(6):441–8.
25. Tängdén T, Cars O, Melhus Å, Löwdin E. Foreign Travel Is a Major Risk Factor for Colonization with Escherichia coli Producing CTX-M-Type Extended-Spectrum β -Lactamases: a Prospective Study with Swedish Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Sep 1;54(9):3564–8.
26. Morosini M-I, García-Castillo M, Coque TM, Valverde A, Novais Â, Loza E, et al. Antibiotic Coresistance in Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae and In Vitro Activity of Tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Aug 1;50(8):2695–9.

27. Jones RN, Guzman-Blanco M, Gales AC, Gallegos B, Castro ALL, Martino MDV, et al. Susceptibility rates in Latin American nations: report from a regional resistance surveillance program (2011). *Braz J Infect Dis*. 2013 Nov;17(6):672–81.
28. Bartoloni A, Pallecchi L, Riccobono E, Mantella A, Magnelli D, Di Maggio T, et al. Relentless increase of resistance to fluoroquinolones and expanded-spectrum cephalosporins in *Escherichia coli*: 20 years of surveillance in resource-limited settings from Latin America. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Apr;19(4):356–61.
29. Hsueh P-R. Study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART) in the Asia-Pacific region, 2002–2010. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40:S1–3.
30. Nakamura T, Komatsu M, Yamasaki K, Fukuda S, Miyamoto Y, Higuchi T, et al. Epidemiology of *Escherichia coli*, *Klebsiella* Species, and *Proteus mirabilis* Strains Producing Extended-Spectrum β -Lactamases From Clinical Samples in the Kinki Region of Japan. *Am J Clin Pathol*. 2012 Apr 1;137(4):620–6.
31. Tansarli GS, Poulidakos P, Kapaskelis A, Falagas ME. Proportion of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing isolates among Enterobacteriaceae in Africa: evaluation of the evidence--systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Jan 6;
32. Woerther P-L, Angebault C, Jacquier H, Hugede H-C, Janssens A-C, Sayadi S, et al. Massive Increase, Spread, and Exchange of Extended Spectrum β -Lactamase-Encoding Genes Among Intestinal Enterobacteriaceae in Hospitalized Children With Severe Acute Malnutrition in Niger. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct 1;53(7):677–85.
33. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009–2011). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013 Dec
34. Brunbuisson C. Risques et maîtrise des infections nosocomiales en réanimation : texte d'orientation SRLF/SFAR. *Réanimation*. 2005 Oct;14(6):463–71.
35. European Centre for Disease Prevention and Control Data base [Internet]. Disponible sur : <http://www.ecdc.europa.eu>
36. Vinué L, Sáenz Y, Martínez S, Somalo S, Moreno MA, Torres C, et al. Prevalence and diversity of extended-spectrum beta-lactamases in faecal *Escherichia coli* isolates from healthy humans in Spain. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2009 Oct;15(10):954–7.
37. Strömdahl H, Tham J, Melander E, Walder M, Edquist PJ, Odenholt I. Prevalence of faecal ESBL carriage in the community and in a hospital setting in a county of Southern Sweden. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Oct;30(10):1159–62.
38. Valenza G, Nickel S, Pfeifer Y, Eller C, Krupa E, Lehner-Reindl V, et al. Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* as Intestinal Colonizers in the German Community. *Antimicrob Agents Chemother*. 2;58(2):1228–30.
39. CCLIN. InVS. Rapport BMR-RAISIN 2011; Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/content/download/62850/248289/version/1/file/rapport_bmr_raisin_2011.pdf

40. Thibaut S, Marquet A, Caillon J, Grandjean G, Huon J-F, Ballereau F. Surveillance des souches d'Escherichia coli productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées en milieu communautaire de 2008 à 2013 (MedQual). JNl 2014.
41. Caillon J, Gueudet T, Mérens A. Enquête Transville 2012 ONERBA. RICAI 2013;
42. Nicolas-Chanoine MH, Gruson C, Bialek-Davenet S, Bertrand X, Thomas-Jean F, Bert F, et al. 10-Fold increase (2006-11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli faecal carriage in a Parisian check-up centre. J Antimicrob Chemother. 2013 Mar;68(3):562–8.
43. CCLIN Sud Ouest. Résultats de la surveillance des bactéries multirésistantes à partir des laboratoires de microbiologie. Rapport 2012.
44. Société Française de Microbiologie. Comité de l'antibiogramme. Recommandations 2014.
45. Zonage en aires urbaines [Internet]. Institut national de la statistique et des études économiques; 2014. Disponible sur : http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=zonages/aires_urbaines.htm
46. Bruyere F, Vidoni M, Pean Y, Ruimy JA, Elfassi R. Bacteriological analysis of more than 600 febrile urinary infections managed in health network. Prog Urol. 2013 Sep;23(10):890–8.
47. Société de pathologies infectieuses de langue française. Diagnostic et Antibiothérapie Des Infections Urinaires Bacteriennes Communautaires De L'adulte. Recommandations 2014.
48. Lepeule R, Lefort A. Céfoxitine, seconde jeunesse ? J Anti-Infect. 2012 Mar;15(1):21–31.
49. Fournier D, Chirouze C, Leroy J, Cholley P, Talon D, Plésiat P, et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing Escherichia coli infections. Médecine Mal Infect. 2013 Feb;43(2):62–6.
50. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Martinez-Martinez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and Clinical Features of Infections Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Escherichia coli in Nonhospitalized Patients. J Clin Microbiol. 2004 Mar 1;42(3):1089–94.
50. Définition des infections associées aux soins. Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins; Rapport 2007.
51. Sève A. Evaluation de la prise en charge des infections urinaires de l'adulte en médecine générale en région Poitou Charentes. Université de Poitiers. Thèse soutenue le 23 septembre 2013.
53. Saurel N, Pavese P, Boyer L, Vittoz J-P, Decouchon C, Foroni L, et al. Conformité des prescriptions d'antibiotiques dans les infections urinaires de l'adulte en milieu hospitalier. Médecine Mal Infect. 2006 Jul;36(7):369–74.

53. Penin F. Les effets indésirables des fluoroquinolones chez les sujets âgés de 65 ans et plus. Université de Nancy. Thèse soutenue le 9 mai 2003
55. Miclot C, Forestier E, Antoniotti G. Étude des pratiques des médecins généralistes (MG) dans la prise en charge des infections urinaires (IU) à entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE). *Médecine Mal Infect.* 2014;44(6):69.
56. Ministère chargé de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016.
57. Pulcini C, Naqvi A, Gardella F, Dellamonica P, Sotto A. Résistance bactérienne et prescription antibiotique : perceptions, attitudes et connaissances d'un échantillon de médecins généralistes. *Médecine Mal Infect.* 2010 Dec;40(12):703–9.
57. Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé. Dissémination et mise en œuvre des guides de pratique clinique en Belgique. Rapport 2013.
58. ONERBA. Les réseaux de l'ONERBA, Rapport annuel 2008
60. Jamtvedt G, Young J, Kristoffersen D, O'Brien M, Oxman A. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database Syst Rev Rev.* 2006;
60. Vorkauser S. Les infections urinaires communautaires bactériennes de l'adulte : résultats de deux tours d'un audit clinique réalisé par 66 médecins généralistes lorrains. Université de Nancy. Thèse soutenue le 7 décembre 2011.
62. Raymond S, Bourdelin M, Becker M, Henon T, Patry I, Leroy J, et al. Antibiothérapie chez le sujet âgé : impact d'une démarche d'évaluation des pratiques professionnelles. *Médecine Mal Infect.* 2011 Jun ; 41(6):330–5.
62. Zucconi A. Le kit BLSE, un outil d'aide à la prise en charge des infections urinaires communautaires à Escherichia Coli porteur d'une bêta-lactamase à spectre élargi: évaluation de la procédure de diffusion du kit BLSE aux médecins généralistes de PACA-Est et du service rendu. Université de Nice. Thèse soutenue le 19 mars 2013.
63. Antibioclic [Internet]. Disponible sur : www.antibioclic.com
65. Haute autorité de santé. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. 2008.
66. Soubirou J-F. Témocilline, une alternative aux carbapénèmes pour traiter les infections à entérobactéries résistantes aux C3G ? *J Anti-Infect.* 2013 Jun ; 15(2):60–70.
67. 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. Rapport 2010.

Résumé

Introduction : nous assistons depuis une dizaine d'année à l'émergence des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (E-BLSE) en milieu communautaire, rencontrées principalement lors d'infections urinaires. Les médecins généralistes interviennent en premier recours lors de ces infections. L'objectif de notre étude est d'évaluer leurs pratiques, afin de mettre en lumière les difficultés qu'ils peuvent présenter lors de la prise en charge des infections urinaires à E-BLSE.

Matériel et Méthode : nous avons réalisé cette étude rétrospective en colligeant tous les examens cytotbactériologiques des urines (ECBU) ayant isolé une E-BLSE et prescrits entre le 01/01/2014 et le 02/07/2014 par les médecins généralistes, à partir de données provenant de 2 laboratoires d'analyses médicales. Nous avons recueilli à travers un questionnaire en ligne : les antécédents du patient, la situation clinique dans laquelle a été réalisé l'ECBU, l'antibiothérapie prescrite en probabiliste ou de façon documentée, les mesures associées et le ressenti du médecin généraliste. Les antibiothérapies prescrites ont été analysées en utilisant comme référentiel les recommandations de prise en charge des infections urinaires de 2008.

Résultats : la sécrétion de BLSE concerne 2,1% des souches d'entérobactéries isolées. La prévalence des infections urinaires à E-BLSE est estimée à 1,7%. Nous avons inclus 90 patients, dont l'âge moyen est de 70 ans. Soixante huit pourcents avaient été hospitalisés dans l'année précédant l'infection et/ou avaient bénéficié d'une antibiothérapie dans les 3 mois précédents. Les cystites représentaient 54% des situations, les patients asymptomatiques 24% et les prostatites aiguës 16%. Cinquante patients (56%) ont été traités de façon probabiliste, 35 (39%) après documentation microbiologique, et 5 (5%) ont été hospitalisés. L'antibiothérapie mise en place était conforme en terme de choix de la molécule dans 60% des cas. Les 3 principales raisons retrouvées à l'origine des 36 (40%) prises en charge non conformes étaient : une antibiothérapie injustifiée, une antibiothérapie dont le spectre n'était pas adapté ou une antibiothérapie dont les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ne convenaient pas au type d'infection. Les patients ont été informés qu'ils étaient porteurs d'une bactérie multirésistante dans 49% des cas. Un avis spécialisé améliore la prise en charge de manière significative ($p=0,01$), 20% des médecins y ont eu recours. Une difficulté a été ressentie par le médecin dans 33,3% des cas et 78% d'entre eux souhaiteraient disposer d'une information et d'une aide quant au traitement de ces infections.

Conclusion : la prise en charge des infections urinaires à E-BLSE en médecine générale est un problème d'actualité et peut être optimisée. Des moyens doivent être mis en œuvre pour aider les praticiens. Une collaboration entre médecins généralistes, biologistes et infectiologues semble essentielle pour améliorer la prise en charge de ces infections afin de développer le concept de moindre usage des antibiotiques.

Mots clés : bêta-lactamases à spectre élargi ; infections urinaires ; évaluation des pratiques ; médecine générale ; bon usage ; communautaire.

Liste des figures

Figure 1 : Taux de résistance des souches d' <i>E. coli</i> au sulfaméthoxazole-triméthopri- me, à l'ac. nalidixique, à la ciprofloxacine, et aux C3G entre 2004 et 2011, en France (8)	7
Figure 2 : Proportion de souches d' <i>E. coli</i> résistantes ou intermédiaires aux C3G, isolées lors de bactériémies, dans les pays membres de l'ECDC en 2000 et 2012 (35)	14
Figure 3 : Consommation antibiotique (en doses définies journalières pour 100 000 habitants et par jour) en 2011, parmi les pays membres de l'ECDC (35).....	14
Figure 4 : Densité d'incidence des SARM et des E-BLSE parmi tous les prélèvements à visée diagnostique pour 1 000 journées d'hospitalisation (incidence globale par année) dans les établissements de santé français (39)	15
Figure 5 : Proportion de souches d' <i>E. coli</i> et <i>K. pneumoniae</i> catégorisées « R » aux C3G au cours des bactériémies dans les établissements hospitaliers français entre 2006 et 2012 (35).....	16
Figure 6 : Profils de résistance aux antibiotiques testés dans les 2 laboratoires parmi les E-BLSE isolées entre le 01/01/2014 et le 02/07/2014	23
Figure 7 : Profils de résistance aux antibiotiques testés dans les 2 laboratoires parmi les <i>E. coli</i> BLSE isolés entre le 01/01/2014 et le 02/07/2014	23
Figure 8 : Répartition des patients inclus par catégories d'âge	24
Figure 9 : Diagnostic retenu chez les patients inclus.....	26
Figure 10 : Prise en charge par les médecins généralistes des patients avec un ECBU positif à E-BLSE ..	27
Figure 11 : Répartition par classes des antibiothérapies prescrites en traitement probabiliste	28
Figure 12 : Répartitions par catégories des antibiothérapies prescrites en « probabiliste initiale » <i>versus</i> « d'emblée après documentation »	29
Figure 13 : Répartition par classes de l'antibiothérapie prescrite après documentation bactériologique	29
Figure 14 : Répartition par classes des antibiotiques ayant permis une prise en charge conforme.....	30
Figure 15 : Causes de non conformité de prise en charge	31

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Nombre d'ECBU colligés entre le 1 ^{er} janvier et le 2 juillet 2014, au sein des deux laboratoires participants.....	22
Tableau 2 : Caractéristiques démographiques comparées des patients inclus et des patients non inclus. .	24
Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des patients inclus.....	25
Tableau 4 : Espèces isolées parmi les 174 ECBU et parmi les ECBU des 90 patients inclus.	26
Tableau 5 : Prise en charge initiale en fonction des situations cliniques	27
Tableau 6 : Taux de conformité de prise en charge en fonction des situations cliniques.	30
Tableau 7 : Taux de conformité de prise en charge en fonction des données recueillies	31

Abréviations

A : Acide

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BLSE : Bêta-lactamase à spectre élargi

BMR : Bactérie multi-résistante

C1G : Céphalosporine de 1^{ère} génération

C2G : Céphalosporine de 2^{ème} génération

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération

CASFM : Comité de l'antibiogramme – Société française de microbiologie

CCLIN : Centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales

CMI : Concentration minimale inhibitrice

E : *Escherichia*

E-BLSE : Entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamase à spectre élargi

ECBU : Examen cytobactériologique des urines

ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control

HAS : Haute autorité de santé

I : Intéermédiaire

IAS : Infection associée aux soins

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

JH : Journée d'hospitalisation

K : *Klebsiella*

ONERBA : Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques

OR : *Odds Ratio*

R : Résistant

S : *Staphylococcus*

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SPILF : Société de pathologies infectieuses de langue française



Serment



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

