



**HAL**  
open science

# Étude rétrospective sur la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu par les médecins généralistes libéraux

Carole Sizun

## ► To cite this version:

Carole Sizun. Étude rétrospective sur la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu par les médecins généralistes libéraux. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-00980021

**HAL Id: dumas-00980021**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00980021>**

Submitted on 17 Jul 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE  
**Faculté de Médecine & des Sciences de la Santé**

\*\*\*\*\*

**Année**

**N°**

THESE DE  
DOCTORAT en MEDECINE

**DIPLOME D'ETAT**

Par

Mme SIZUN Carole

Née le 2 septembre 1983 à Landerneau (29)

Présentée et soutenue publiquement le 9 avril 2014

**Etude rétrospective sur la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu par les médecins généralistes libéraux**

Président

Professeur Antoine VALERI

Membres du Jury

Docteur Geneviève HERY-ARNAUD

Docteur Rozenn LE BERRE

Docteur Jean-Paul QUEFFELEC



# UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE

-----

## FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTÉ DE BREST

### DOYENS HONORAIRES :

Professeur H. FLOCH  
Professeur G. LE MENN (†)  
Professeur B. SENECAIL  
Professeur J. M. BOLES  
Professeur Y. BIZAIS (†)  
Professeur M. DE BRAEKELEER  
Professeur C. BERTHOU

### DOYEN

### PROFESSEURS EMERITES

---

<b>GIOUX</b> Maxime	Physiologie
<b>LAZARTIGUES</b> Alain	Pédopsychiatrie
<b>YOUINOU</b> Pierre	Immunologie

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES EN SURNOMBRE

---

<b>LEJEUNE</b> Benoist	Epidémiologie, Economie de la santé & de la prévention
<b>SENECAIL</b> Bernard	Anatomie

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

---

<b>BOLES</b> Jean-Michel	Réanimation Médicale
<b>FEREC</b> Claude	Génétique
<b>JOUQUAN</b> Jean	Médecine Interne
<b>LEFEVRE</b> Christian	Anatomie
<b>MOTTIER</b> Dominique	Thérapeutique
<b>OZIER</b> Yves	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1ERE CLASSE**

<b>ABGRALL</b> Jean-François	Hématologie - Transfusion
<b>BRESSOLLETTE</b> Luc	Médecine Vasculaire
<b>COCHENER-LAMARD</b> Béatrice	Ophtalmologie
<b>COLLET</b> Michel	Gynécologie - Obstétrique
<b>DE PARSCAU DU PLESSIX</b> Loïc	Pédiatrie
<b>DE BRAEKELEER</b> Marc	Génétique
<b>DEWITTE</b> Jean-Dominique	Médecine & Santé au Travail
<b>DUBRANA</b> Frédéric	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
<b>FENOLL</b> Bertrand	Chirurgie Infantile
<b>FOURNIER</b> Georges	Urologie
<b>GILARD</b> Martine	Cardiologie
<b>GOUNY</b> Pierre	Chirurgie Vasculaire
<b>KERLAN</b> Véronique	Endocrinologie, Diabète & maladies métaboliques
<b>LEHN</b> Pierre	Biologie Cellulaire
<b>LEROYER</b> Christophe	Pneumologie
<b>LE MEUR</b> Yannick	Néphrologie
<b>LE NEN</b> Dominique	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
<b>LOZAC'H</b> Patrick	Chirurgie Digestive
<b>MANSOURATI</b> Jacques	Cardiologie
<b>MARIANOWSKI</b> Rémi	Oto. Rhino. Laryngologie
<b>MISERY</b> Laurent	Dermatologie - Vénérologie
<b>NONENT</b> Michel	Radiologie & Imagerie médicale
<b>PAYAN</b> Christopher	Bactériologie - Virologie; Hygiène
<b>REMY-NERIS</b> Olivier	Médecine Physique et Réadaptation
<b>ROBASZKIEWICZ</b> Michel	Gastroentérologie - Hépatologie
<b>SARAUX</b> Alain	Rhumatologie
<b>SIZUN</b> Jacques	Pédiatrie
<b>TILLY-GENTRIC</b> Armelle	Gériatrie & biologie du vieillissement
<b>TIMSIT</b> Serge	Neurologie
<b>WALTER</b> Michel	Psychiatrie d'Adultes

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2EME CLASSE**

<b>BAIL</b> Jean-Pierre	Chirurgie Digestive
<b>BEN SALEM</b> Douraied	Radiologie & Imagerie médicale
<b>BERNARD-MARCORELLES</b> Pascale	Anatomie et cytologie pathologiques
<b>BERTHOU</b> Christian	Hématologie - Transfusion
<b>BEZON</b> Eric	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
<b>BLONDEL</b> Marc	Biologie cellulaire

<b>BOTBOL</b> Michel	Psychiatrie Infantile
<b>CARRE</b> Jean-Luc	Biochimie et Biologie moléculaire
<b>COUTURAUD</b> Francis	Pneumologie
<b>DAM HIEU</b> Phong	Neurochirurgie
<b>DEHNI</b> Nidal	Chirurgie Générale
<b>DELARUE</b> Jacques	Nutrition
<b>DEVAUCHELLE-PENSEC</b> Valérie	Rhumatologie
<b>GIROUX-METGES</b> Marie-Agnès	Physiologie
<b>HU</b> Weigo	Chirurgie plastique, reconstructrice & esthétique ; brûlologie
<b>LACUT</b> Karine	Thérapeutique
<b>LE GAL</b> Grégoire	Médecine interne
<b>LE MARECHAL</b> Cédric	Génétique
<b>L'HER</b> Erwan	Réanimation Médicale
<b>NEVEZ</b> Gilles	Parasitologie et Mycologie
<b>NOUSBAUM</b> Jean-Baptiste	Gastroentérologie – Hépatologie
<b>PRADIER</b> Olivier	Cancérologie - Radiothérapie
<b>RENAUDINEAU</b> Yves	Immunologie
<b>RICHE</b> Christian	Pharmacologie fondamentale
<b>SALAUN</b> Pierre-Yves	Biophysique et Médecine Nucléaire
<b>STINDEL</b> Eric	Biostatistiques, Informatique Médicale & technologies de communication
<b>UGO</b> Valérie	Hématologie, transfusion
<b>VALERI</b> Antoine	Urologie

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIEN LIBERAL**

<b>LE RESTE</b> Jean Yves	Médecine Générale
---------------------------	-------------------

### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

<b>LE FLOC'H</b> Bernard	Médecine Générale
--------------------------	-------------------

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS HORS CLASSE**

<b>AMET</b> Yolande	Biochimie et Biologie moléculaire
<b>LE MEVEL</b> Jean Claude	Physiologie
<b>LUCAS</b> Danièle	Biochimie et Biologie moléculaire
<b>RATANASAVANH</b> Damrong	Pharmacologie fondamentale

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1ERE CLASSE**

<b>DELLUC</b> Aurélien	Médecine interne
<b>DE VRIES</b> Philine	Chirurgie infantile
<b>DOUET-GUILBERT</b> Nathalie	Génétique
<b>HILLION</b> Sophie	Immunologie
<b>JAMIN</b> Christophe	Immunologie
<b>MIALON</b> Philippe	Physiologie
<b>MOREL</b> Frédéric	Médecine & biologie du développement & de la reproduction
<b>PERSON</b> Hervé	Anatomie
<b>PLEE-GAUTIER</b> Emmanuelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
<b>QUERELLOU</b> Solène	Biophysique et Médecine nucléaire
<b>SEIZEUR</b> Romuald	Anatomie-Neurochirurgie
<b>VALLET</b> Sophie	Bactériologie – Virologie ; Hygiène

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2EME CLASSE**

<b>ABGRAL</b> Ronan	Biophysique et Médecine nucléaire
<b>BROCHARD</b> Sylvain	Médecine Physique et Réadaptation
<b>HERY-ARNAUD</b> Geneviève	Bactériologie – Virologie ; Hygiène
<b>LE BERRE</b> Rozenn	Maladies infectieuses-Maladies tropicales
<b>LE GAC</b> Gérald	Génétique
<b>LODDE</b> Brice	Médecine et santé au travail

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS STAGIAIRES**

<b>LE ROUX</b> Pierre-Yves	Biophysique et Médecine nucléaire
<b>PERRIN</b> Aurore	Biologie et médecine du développement & de la reproduction
<b>TALAGAS</b> Matthieu	Cytologie et histologie

## **MAITRE DE CONFERENCES - CHAIRE INSERM**

<b>MIGNEN</b> Olivier	Physiologie
-----------------------	-------------

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES MI-TEMPS**

<b>BARRAINE</b> Pierre	Médecine Générale
<b>CHIRON</b> Benoît	Médecine Générale
<b>NABBE</b> Patrice	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES**

---

<b>HAXAIRE</b> Claudie	Sociologie - Démographie
<b>LANCIEN</b> Frédéric	Physiologie
<b>LE CORRE</b> Rozenn	Biologie cellulaire
<b>MONTIER</b> Tristan	Biochimie et biologie moléculaire
<b>MORIN</b> Vincent	Electronique et Informatique

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES**

---

<b>BALEZ</b> Ralph Pierre	Médecine et Santé au travail
---------------------------	------------------------------

## **AGREGES DU SECOND DEGRE**

---

<b>MONOT</b> Alain	Français
<b>RIOU</b> Morgan	Anglais





# Remerciements

A Monsieur le Professeur Antoine VALERI  
Professeur des Universités en Urologie  
Praticien Hospitalier,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus sincère gratitude.

A Madame le Docteur Geneviève HERY-ARNAUD  
Maître de Conférences Universitaire en Bactériologie  
Praticien Hospitalier,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail et d'y apporter votre regard de bactériologiste. Veuillez accepter mes plus sincères remerciements.

A Madame le Docteur Rozenn LE BERRE  
Maître de Conférences Universitaire en Maladies Infectieuses et Maladies Tropicales  
Praticien Hospitalier,

Tu as accepté de me diriger dans ce travail et d'y apporter ton jugement. Je te remercie infiniment pour ta patience, ta rigueur méthodologique, ta disponibilité et les innombrables connaissances que tu m'as apportées.

A Monsieur le Docteur Jean-Paul QUEFFELEC  
Médecin généraliste,

Tu me fais l'amitié de juger ce travail dont tu entends parler depuis longtemps, et je t'en remercie. Merci également de m'avoir accueillie en stage dans ton cabinet il y a quelques années déjà, et de me faire partager au quotidien ta passion pour la médecine générale.

A Madame le Docteur Caroline BRINQUIN,

Vous m'avez accueillie dans votre laboratoire et m'avez consacré beaucoup de votre temps bien chargé. Sans vous, cette étude n'aurait pas été possible. Je vous remercie très chaleureusement.

A Madame HASCOET, qualitiennne, et aux techniciennes du laboratoire,

Vous m'avez aidée à utiliser KaliSil et avez su répondre à mes nombreuses questions, et je vous en remercie.

A tous les médecins qui ont répondu à mes questions,

Vous avez pris le temps de m'écouter et de me répondre même si vous étiez débordés de travail, vous vous êtes intéressés au problème des entérobactéries  $\beta$ LSE. Je vous remercie sincèrement pour les réponses que vous m'avez apportées, et qui m'ont permis de faire cette étude. Je remercie également ceux qui se sont intéressés au sujet, mais qui n'ont pu me répondre pour des raisons indépendantes de leur volonté.

Aux médecins que j'ai croisés durant mes stages hospitaliers,

Vous m'avez, pour la plupart, fait partager de bon cœur vos connaissances et votre passion pour la médecine. Je tiens à remercier tout particulièrement les équipes médicales des Urgences de Lannion, de Médecine Interne 1 du CHRU de Brest et des Soins de Suite Nutritionnels et Respiratoires de Roscoff : travailler avec vous fut très enrichissant, tant sur le plan humain que professionnel, et j'en garde un excellent souvenir.

Aux médecins généralistes qui m'ont accueillie dans leurs cabinets,

Vous m'avez fait partager dans la bonne humeur votre quotidien de généralistes « de campagne », vous m'avez confortée dans mon envie de pratiquer la médecine générale en milieu semi-rural, et je vous en remercie.

Aux rares dont je garde un souvenir moins agréable,

Vous m'avez appris que pratiquer la médecine n'est pas toujours un long fleuve tranquille, ni une partie de plaisir... Mais vous m'avez involontairement confortée dans mes choix professionnels, dans ce que je suis personnellement. Les difficultés qu'on rencontre sont parfois riches d'enseignements, et savoir ce qu'on ne veut pas est aussi important que de savoir ce que l'on veut...

A mes parents,

Vous m'avez soutenue et encouragée tout au long de ces études, qui ont duré un peu plus qu'elles ne l'auraient dû... Merci pour votre confiance et votre amour.

A ma grand-mère,

Qui est très fière de sa « petite-fille qui est docteur »... Ca y est, je vais enfin « donner ma thèse » !

A mes amis Anne, Florent, Marine,

Vous m'avez agacée (un peu...) et poussée en avant (beaucoup !) en me demandant mille fois : « Alors, cette thèse, ça avance ? ». Vous m'accordez surtout votre amitié depuis de nombreuses années, ce sont autant de moments de bonheur et de bons souvenirs. Puisse l'avenir nous en offrir encore bien d'autres. Merci à vous d'être là.

A Benjamin,

Chose promise, chose due... Merci pour les leçons de tableur, pour les résultats de cette thèse auxquels tu as consacré tes week-ends de repos, pour ton regard de « non-médecin » sur ce travail.

Et pour le reste, je ne sais par où commencer tant la liste est longue... Alors je te dis juste merci pour tout, et surtout pour ton amour.

Une petite pensée également pour ceux qui n'ont rien à voir avec cette thèse, mais qui sans le savoir ont y contribué à leur manière :

Pour Daria, Siegfried et les autres, qui mettent un joyeux désordre et une bonne dose de bonheur dans mon quotidien...

Pour Fernando, Bruce, Lemmy, Johan, Till, Michael, Joseph, Manu et tant d'autres, dont la musique est la « bande-son » de ce travail et de mon existence...

Pour les potes de DR et du HF, qui m'ont par anticipation décerné le titre de « Doc » avec quelques années d'avance !

# Table des matières

<b>Introduction</b> .....	<b>17</b>
<b>Contexte et rationnel de l'étude</b> .....	<b>19</b>
<b>1. La résistance bactérienne aux antibiotiques</b> .....	<b>21</b>
1.1 Aspects généraux.....	21
1.1.1 Définition.....	21
1.1.2 Support génétique de la résistance aux antibiotiques.....	21
1.1.2.1 Résistance naturelle.....	21
1.1.2.2 Résistance acquise.....	21
1.1.3 Mécanismes de résistance aux antibiotiques.....	22
1.1.4 Effets de la pression de sélection.....	22
1.1.4.1 Définition.....	22
1.1.4.2 Echelle individuelle : sélection de bactéries commensales résistantes.....	23
1.1.4.3 Echelle collective.....	23
1.2 La résistance aux antibiotiques, une histoire ancienne.....	24
1.2.1 Une résistance déjà pressentie avant l'utilisation des antibiotiques.....	24
1.2.3 ...et développée au fil de leur introduction.....	24
1.2.3.1 <i>Staphylococcus aureus</i> .....	24
1.2.3.2 <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	25
1.2.3.3 Entérocoques.....	25
1.2.3.4 <i>Escherichia coli</i> et autres entérobactéries.....	25
1.3 Un sujet de préoccupations.....	26
1.3.1 Les prémices de la surveillance.....	26
1.3.2 Mise en place de mesures nationales et internationales.....	26
1.3.2.1 Exemple de la France.....	26
1.3.2.2 Europe et OMS.....	27
1.4 Les bactéries multirésistantes aux antibiotiques.....	27
1.4.1 Définition.....	27
1.4.2 Exemples de BMR.....	28
1.4.2.1 <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline.....	28
1.4.2.2 Entérocoques résistants à la vancomycine.....	28
1.4.2.3 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	28
1.4.2.4 Entérobactéries $\beta$ LSE.....	28
1.4.3 Problèmes posés par les BMR.....	29
1.4.3.1 A l'échelle individuelle.....	29
1.4.3.2 A l'échelle collective.....	29
1.4.4 Lutte contre les BMR.....	30
1.4.4.1 Surveillance : exemple de la France et de l'Europe.....	30
1.4.4.2 Prévention de la dissémination.....	30
1.4.4.3 Promotion et soutien de la recherche sur les antibiotiques.....	30
1.4.4.4 Alternatives aux antibiotiques.....	31
<b>2. Les entérobactéries <math>\beta</math>LSE</b> .....	<b>32</b>
2.1 Généralités.....	32
2.1.1 Définition.....	32
2.1.2 Historique.....	34
2.1.2.1 Années 1980 au début des années 1990.....	34
2.1.2.2 Années 1990 et XXI <sup>e</sup> siècle.....	35
2.1.3 Epidémiologie.....	35
2.1.3.1 Monde.....	35
2.1.3.2 Europe.....	38
2.1.3.3 France.....	39
2.1.4 Entérobactéries $\beta$ LSE dans le milieu communautaire.....	40
2.1.5 Modes et facteurs de dissémination.....	41
2.1.5.1 Transmission interhumaine.....	41
2.1.5.2 Voyages.....	41
2.1.5.3 Animaux.....	42
2.2 Entérobactéries $\beta$ LSE et infections urinaires.....	42

2.2.1	Epidémiologie.....	42
2.2.2	Facteurs de risque.....	43
2.2.3	Traitements.....	44
2.2.3.1	Recommandations générales pour les IU.....	44
2.2.3.2	Cas des IU à EβLSE.....	44
2.2.4	Prise en charge par les médecins traitants.....	45
2.2.4.1	Place des généralistes dans la prise en charge des IU.....	45
2.2.4.2	Généralistes et IU à EβLSE : état des connaissances.....	45
	<b>Objectifs et méthodologie.....</b>	<b>47</b>
1.	Objectifs.....	49
1.1	Objectif principal.....	49
1.2	Objectif secondaire.....	49
2	Matériel et méthodes.....	49
2.1	Type d'étude.....	49
2.2	Lieu de recueil des données.....	49
2.2.1	Laboratoire.....	49
2.2.2	Médecins généralistes.....	49
2.3	Critères d'inclusion.....	50
2.4	Réalisation des ECBU.....	50
2.5	Données recueillies.....	50
2.6	Modalités de recueil des données.....	51
2.6.1	Au laboratoire.....	51
2.6.2	Auprès des généralistes.....	52
2.7	Traitement et analyse des données.....	52
3.	Aspects éthiques.....	53
4.	Référentiels utilisés pour juger de la conformité de la prise en charge thérapeutique. .	53
	<b>Résultats.....</b>	<b>55</b>
1.	Enquête et recueil des données.....	57
2.	Caractéristiques des patients.....	59
3.	Caractéristiques bactériologiques.....	59
4.	Antibiothérapie et informations aux patients.....	61
5.	Facteurs de risque.....	63
	<b>Discussion.....</b>	<b>65</b>
1.	Antibiothérapie des infections à EβLSE proposée en médecine générale.....	67
1.1	Cystites.....	67
1.2	Bactériuries asymptomatiques.....	68
1.3	Pyélonéphrites et prostatites.....	69
1.4	Les carbapénèmes, une possibilité même en ambulatoire ?.....	69
2.	Information des patients.....	70
3.	Facteurs de risque.....	71
4.	Résultats d'études similaires.....	71
5.	Limites et forces de l'étude.....	72
	<b>Conclusion.....</b>	<b>73</b>
	<b>Annexes.....</b>	<b>75</b>
	Annexe 1 : Questionnaire médecins généralistes.....	75
	Annexe 2 : Recommandations AFSSAPS 2008 pour la prise en charge des infections urinaires de l'adulte.....	76
	Annexe 3 : Procédure de réalisation ECBU laboratoire Brinquin.....	78
	Annexe 4 : Exemple d'ECBU positif à EβLSE.....	82
	<b>Bibliographie.....</b>	<b>83</b>
	<b>Serment d'Hippocrate.....</b>	<b>95</b>

UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE  
Faculté de Médecine & des Sciences de la Santé

\*\*\*\*\*

AUTORISATION D'IMPRIMER

\*\*\*\*

Présentée par M le Professeur VALERI

Titre de la thèse *Etude rétrospective sur la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu par les médecins généralistes libéraux.*

ACCORD DU PRESIDENT DU JURY DE THESE SUR L'IMPRESSION DE LA THESE

En foi de quoi la présente autorisation d'imprimer sa thèse est délivrée à

M<sup>e</sup> *GIZON Caroline*

Fait à BREST, le 14. 3. 2014.

VISA du Doyen de la faculté  
A BREST, le 18 mars 2014  
Le Doyen,  
Professeur C. BERTHOU



Le Président du Jury de Thèse,  
Centre Hospitalier Régional/Universitaire de Brest  
Service URLOGIE  
Professeur VALERI  
Chirurgien des Hôpitaux





# Introduction

Les résistances bactériennes aux antibiotiques vont croissant depuis de nombreuses années, et font l'objet d'une surveillance rapprochée (OMS, CLIN en France, EARSS en Europe par exemple). L'une des grandes préoccupations liées à ces résistances est de préserver l'efficacité des antibiotiques, notamment par leur usage rationnel. En effet, l'émergence de bactéries multirésistantes (BMR) fait planer le spectre de l'impasse thérapeutique et de l'inefficacité des antibiotiques.

Parmi elles, entre autres : les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), les entérobactéries productrices de carbapénémases, les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (ou élargi) =  $\beta$ LSE (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*...).

Les bêta-lactamases, responsables de l'inactivation enzymatique des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, constituent le principal mécanisme de résistance aux antibiotiques des bacilles gram négatif.

A l'origine, les entérobactéries  $\beta$ LSE étaient le plus souvent des *Klebsiella pneumoniae* impliquées dans des infections nosocomiales touchant des patients fragiles.

Mais depuis le début des années 2000, les *Escherichia coli* prennent le pas sur les *Klebsiella pneumoniae*, les mécanismes enzymatiques de résistance évoluent, la prévalence des entérobactéries  $\beta$ LSE augmente, et les infections communautaires, parmi lesquelles un grand nombre d'infections urinaires, sont de plus en plus nombreuses.

Les caractéristiques microbiologiques et les facteurs de risque de ces infections communautaires à entérobactéries  $\beta$ LSE ont été largement étudiés. En revanche, leur prise en charge thérapeutique par les médecins généralistes n'est pour ainsi dire jamais évoquée dans la littérature. Or, les généralistes se retrouvent bien souvent en première ligne lorsqu'il s'agit de traiter des pathologies communautaires, *a fortiori* les infections urinaires qui constituent un motif de consultation très courant.

Nous avons donc choisi d'étudier la prise en charge thérapeutique proposée par des médecins généralistes libéraux face à des infections urinaires communautaires à entérobactéries  $\beta$ LSE. L'objectif secondaire est de relever les facteurs de risque de ces infections classiquement rapportés dans la littérature.



# **Contexte et rationnel de l'étude**



# **1. La résistance bactérienne aux antibiotiques**

## **1.1 Aspects généraux**

### **1.1.1 Définition**

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (1) définit la résistance aux agents antimicrobiens comme « ... la résistance d'un micro-organisme à un médicament antimicrobien auquel il était jusque là sensible. Les micro-organismes résistants (bactéries, virus et certains parasites) peuvent résister à l'attaque des antimicrobiens tels que les antibiotiques, les antiviraux et les antipaludéens de sorte que les traitements classiques deviennent inefficaces et que les infections persistent et peuvent se propager. La résistance aux antimicrobiens est une conséquence de l'utilisation et surtout de la mauvaise utilisation des antimicrobiens et apparaît lorsqu'un micro-organisme mute ou acquiert un gène de résistance. »

### **1.1.2 Support génétique de la résistance aux antibiotiques**

#### **1.1.2.1 Résistance naturelle**

Certaines bactéries possèdent des mécanismes de résistance naturels (2,3). Ceux-ci sont codés dans le génome bactérien, et sont retrouvés de façon constante au sein de la ou des espèces bactériennes concernées. Par exemple, les entérobactéries sont naturellement résistantes aux macrolides, et les bactéries anaérobies aux aminosides.

#### **1.1.2.2 Résistance acquise**

Les mécanismes de résistance aux antibiotiques évoqués par l'OMS sont, eux, des mécanismes de résistance acquis. On peut en distinguer deux types.

Les résistances chromosomiques acquises (2) sont le fruit de mutations au sein du génome d'une bactérie. Ces mutations spontanées sont une cause mineure de résistance aux antibiotiques (moins de 20%). Elles se transmettent verticalement au sein du clone bactérien concerné.

Les résistances extra-chromosomiques (3) ont pour support des éléments génétiques mobiles : plasmides, transposons ou intégrons. Elles représentent plus de 80% des résistances acquises aux antibiotiques. Elles se transmettent horizontalement d'une bactérie à l'autre, y compris entre espèces différentes.

### **1.1.3 Mécanismes de résistance aux antibiotiques**

La résistance bactérienne aux antibiotiques peut résulter de plusieurs mécanismes biochimiques (2,3) :

- Mécanismes interférant avec le transport de l'antibiotique
  - Imperméabilité : les porines de la membrane des bactéries gram négatif empêchent l'entrée de l'antibiotique dans la cellule.
  - Efflux : l'antibiotique est expulsé hors de la cellule.
- Inactivation enzymatique : une enzyme neutralise l'antibiotique en le modifiant ou en l'hydrolysant.
- Modification de la cible de l'antibiotique : modification, substitution et/ou hyperproduction de la cible entraînent une diminution de son affinité pour l'antibiotique.

### **1.1.4 Effets de la pression de sélection**

#### **1.1.4.1 Définition**

En 1945 déjà, Alexander Fleming s'inquiétait de la sélection de souches bactériennes résistantes en cas d'usage inapproprié de la pénicilline : « The time may come when penicillin can be bought by anyone in the shops. Then there is the danger that the ignorant man may easily underdose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant. » (4).

L'Institut de Veille Sanitaire (InVS) définit la pression de sélection comme la « présence d'antibiotique perturbant le métabolisme d'une souche bactérienne et favorisant son adaptation par l'apparition d'un mécanisme de résistance à cet antibiotique. » (5).

Pour l'OMS, « La flore présente chez une personne normale comprend des millions de souches microbiennes, parmi lesquelles certaines sont sensibles et d'autres résistantes. L'utilisation d'antimicrobiens pour traiter une infection agit non seulement sur l'agent pathogène spécifique responsable de la maladie, mais décime également des populations d'organismes sensibles dans l'ensemble du corps. Les souches résistantes prospèrent et se répandent, augmentant le risque, pour le patient, de contracter une infection résistante dans l'avenir. ». Elle précise qu' « en raison de la propagation des micro-organismes entre les malades, les soignants et les contacts familiaux, l'utilisation d'antimicrobiens chez un

seul malade comporte des risques d'abord au plan local, puis en fin de compte pour la communauté mondiale. Les organismes résistants se propagent par contact direct, ainsi que par le biais des surfaces environnementales, des cours d'eau et des aliments. » (6).

#### **1.1.4.2 Echelle individuelle : sélection de bactéries commensales résistantes**

La partie bactérienne du microbiote humain comprend environ  $10^{14}$  bactéries, pour  $10^{13}$  cellules dans le corps humain (7) Le tube digestif, la sphère ORL et la peau constituent des réservoirs particulièrement importants de bactéries normalement non pathogènes (8), mais susceptibles d'être soumises à la pression de sélection lors de l'administration d'antibiotiques.

Depuis près de quarante ans, de nombreuses études montrent une modification de la flore commensale humaine en lien avec l'administration d'antibiotiques. Dès 1977, Moller et al mettent en évidence une résistance plasmidique aux cyclines chez des souches d'*Escherichia coli* intestinales de patients traités par tétracycline (9). Høiby, par exemple, retrouve des souches cutanées de *Staphylococcus epidermidis* résistantes à la ciprofloxacine chez des volontaires sains traités pendant une semaine (10).

Chez l'animal également, une corrélation entre l'administration d'antibiotiques et la modification de la flore digestive est suspectée dès la fin des années soixante (11). Dès les années soixante-dix, des études confirment la présence de souches résistantes chez des animaux domestiques soumis à des traitements antibiotiques (12).

La présence des mêmes souches de bactéries commensales résistantes chez les animaux et les hommes à leur contact laisse dès les années soixante-dix évoquer la transmission de ces souches de l'animal à l'homme, comme le montrent en 1976 l'étude de Levy et al (13), ou plus récemment en 2005 celle d'Armand-Lefèvre et al (14).

#### **1.1.4.3 Echelle collective**

A l'échelle de la population, on note une corrélation entre l'importance des quantités d'antibiotiques administrées et la survenue de résistances.

La première étude européenne réalisée par l'European Antimicrobial Resistance



Surveillance System (EARSS) en 2002 a retrouvé, sur des données de 1997 à 1999, une corrélation linéaire ( $p=0,0002$ ) entre usage de bêta-lactamines et résistance des *Streptococcus pneumoniae* à la pénicilline (15). Une étude européenne de Goossens et al en 2005 (16) retrouve un lien significatif ( $p<0,05$ ) entre usage d'antibiotiques et résistance pour trois bactéries (*Streptococcus pneumoniae*, macrolides et pénicillines ; *Streptococcus pyogenes* et macrolides ; *Escherichia coli*, quinolones et cotrimoxazole).

## 1.2 La résistance aux antibiotiques, une histoire ancienne

### 1.2.1 Une résistance déjà pressentie avant l'utilisation des antibiotiques...

En 1913, avant même que la pénicilline ne soit découverte et le mot « antibiotique » inventé, Paul Ehrlich, pionnier du traitement des trypanosomiasés et des tréponématoses, constate déjà que des micro-organismes pathogènes peuvent devenir résistants aux chimiothérapies utilisées pour les éradiquer (17). Le 4 septembre 1928, Alexander Fleming découvre la pénicilline. En 1940, avant que celle-ci soit utilisée comme médicament, Abraham et Chain mettent en évidence *in vitro* la première pénicillinase (18).

### 1.2.3 ...et développée au fil de leur introduction

Les résistances bactériennes aux antibiotiques sont apparues très précocement, dès les débuts de leur utilisation dans les années 1940. Au fur et à mesure de l'introduction de nouveaux antibiotiques, des résistances se sont développées en conséquence ; nous n'en citerons ici que quelques exemples (19).

#### 1.2.3.1 *Staphylococcus aureus*

- 1941 : début de l'utilisation de la pénicilline dans les infections à staphylocoques.
- Dès 1942 : on note l'existence de *Staphylococcus aureus* résistants.
- 1960 : devant un rebond de la mortalité dans les septicémies à *S. aureus*, on découvre un mécanisme de résistance lié à des enzymes, les  $\beta$ -lactamases. On introduit alors la méticilline, et les premiers *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) apparaissent la même année.
- 1963 : Nowick découvre que les gènes des  $\beta$ -lactamases sont portés par des plasmides.

- 1975 : Ambler effectue le premier séquençage d'une  $\beta$ -lactamase, il donnera par la suite son nom à la classification de celles-ci.

### 1.2.3.2 *Streptococcus pneumoniae*

- 1944 : premiers traitements par pénicilline des infections à pneumocoque.
- Années 1960-70 : découverte sporadique de souches dites de résistance intermédiaire, ou de sensibilité diminuée à la pénicilline.
- 1977 : en Afrique du Sud, mise en évidence de souches de pneumocoque hautement résistantes à la pénicilline.
- 1979 : les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline gagnent l'Espagne et la France puis le reste de l'Europe, avec un accroissement des taux de résistance jusqu'aux années 2000.

### 1.2.3.3 Entérocoques

- 1958 : la vancomycine reçoit l'approbation de la Foods and Drugs Administration (FDA).
- 1986 : apparition d'entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) chez des patients européens et américains.
- 1997 : mise en évidence de l'apparition d'ERV en lien avec l'utilisation d'avoparcine (apparentée à la vancomycine) dans l'alimentation animale.

### 1.2.3.4 *Escherichia coli* et autres entérobactéries

- 1963 : premières prescriptions d'ampicilline et apparition des premiers *E. coli* résistants à celle-ci, porteurs d'une  $\beta$ -lactamase d'origine plasmidique : TEM-1.
- Années 1960-80 : diffusion de TEM-1 parmi de nombreuses espèces bactériennes dont les entérobactéries, mais aussi *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*...
- 1976 : découverte de la thiénamycine, qui sera à l'origine de la synthèse de l'imipénème dans les années 1980.
- 1983 : découverte des premières entérobactéries porteuses de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu.
- Années 1990 : apparition d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes.

- Années 2000 : hausse de la prévalence des entérobactéries  $\beta$ LSE et des entérobactéries productrices de carbapénémases.

## **1.3 Un sujet de préoccupations**

### **1.3.1 Les prémices de la surveillance**

- Dès la fin des années 1960 et dans les années 1970, la résistance aux antibiotiques a fait l'objet de rapports, de recommandations. Mais il a fallu de nombreuses années pour que des mesures de surveillance et de prévention à grande échelle soient mises en place.
- En 1969 au Royaume-Uni, le rapport Swann soulignait l'apparition de résistances liées à l'usage d'antibiotiques chez les animaux, et préconisait une importante restriction et une surveillance de leur usage (20).
- En octobre 1977, à l'occasion d'une conférence sur l'émergence d'entérobactéries résistantes, l'OMS recommandait la mise en place de programmes nationaux de surveillance de la résistance aux antibiotiques (21).

### **1.3.2 Mise en place de mesures nationales et internationales**

#### **1.3.2.1 Exemple de la France**

- 1997 : Création de l'Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA), qui fédère de multiples réseaux de laboratoires de ville et hospitaliers (22).
- Novembre 2001 : lancement du plan national 2001-2005 pour préserver l'efficacité des antibiotiques (23).
- 2002 : A l'initiative des C.CLIN (Centres de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales) et de l'InVS, création du réseau BMR-RAISIN (Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales), destiné à recueillir les données des C.CLIN sur la survenue d'infections à bactéries multirésistantes (24).
- Octobre 2002 : lancement par l'Assurance Maladie de la campagne « Les antibiotiques c'est pas automatique » (25).
- Novembre 2007 : deuxième phase (2007-2010) du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques (26).

- Novembre 2011 : lancement de la campagne « Les antibiotiques, utilisés à tort, ils deviendront moins forts », du plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 (27) et du site internet officiel « Plan antibiotiques » destiné à informer les professionnels sur les antibiotiques et les résistances bactériennes (28).

### **1.3.2.2 Europe et OMS**

- 1999 : création de l'EARSS, réseau de surveillance européen (29), qui est depuis devenu l'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) intégré à l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).
- 2001 : la Commission Européenne propose une stratégie communautaire de lutte contre la résistance antimicrobienne, une « priorité de santé publique » (30).
- 2011
  - Le Bureau régional européen de l'OMS publie le livre « Tackling antibiotic resistance from a food safety perspective in Europe », destiné à promouvoir la lutte contre la résistance aux antibiotiques liée à leur usage chez l'animal (31).
  - 7 avril : Journée Mondiale de la santé sur le thème de la lutte contre la résistance aux antimicrobiens et proposition d'un plan-cadre de lutte contre la résistance aux antimicrobiens (32).
  - Juin 2011 : le comité européen de l'OMS présente un plan d'action stratégique européen sur la résistance aux antibiotiques (33).
  - Novembre 2011 : nouveau plan d'action de la Commission Européenne contre les menaces liées à la résistance antimicrobienne (34).

## **1.4 Les bactéries multirésistantes aux antibiotiques**

### **1.4.1 Définition**

D'après le guide « Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques » du Ministère de la Santé, « les bactéries sont dites multirésistantes aux antibiotiques (BMR) lorsque, du fait de l'accumulation des résistances naturelles et acquises, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique » (35).

L'InVS les définit comme des « souche[s] bactérienne[s] ayant une résistance associée à au moins deux antibiotiques différents, appartenant à des familles différentes, par des

mécanismes indépendants dont leur présence concomitante chez la bactérie est fréquente » (5).

## 1.4.2 Exemples de BMR

### 1.4.2.1 *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

En plus de la résistance à la méticilline et aux autres  $\beta$ -lactamines, 70 à 90% des SARM seraient résistants à cinq familles d'antibiotiques. (selon les études, trois à six familles différentes). Parmi les antibiotiques concernés : quinolones, cyclines, aminosides, macrolides, glycopeptides, lincosamides (19)... Le nombre de SARM en milieu hospitalier décroît cependant. D'après les chiffres nationaux du réseau BMR-RAISIN, en 1998-99, 26 à 41% des *Staphylococcus aureus* retrouvés à l'hôpital étaient des SARM et la densité d'incidence était de 0,81 pour 1000 journées d'hospitalisation, alors qu'en 2011, 17,8 à 24,3% des *S. aureus* étaient des SARM, et la densité d'incidence était de 0,38% (24,36).

### 1.4.2.2 Entérocoques résistants à la vancomycine

Les entérocoques, essentiellement représentés par *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*, présentent de nombreuses résistances naturelles : céphalosporines, pénicillines (tolérance ou résistance), quinolones, aminosides, cotrimoxazole... A celles-ci viennent s'ajouter des résistances acquises, notamment aux glycopeptides (dont la vancomycine) (2,19). D'après l'EARS-Net, en 2010, 7,4% des souches d'*Enterococcus faecium* en Europe (1,1% en France) étaient des entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) (37).

### 1.4.2.3 *Pseudomonas aeruginosa*

Les bacilles pyocyaniques sont résistants, de façon naturelle ou acquise, à de nombreuses familles d'antibiotiques : nombreuses  $\beta$ -lactamines et inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases, tétracyclines, aminosides, quinolones, certains carbapénèmes (2,19)... En 2010 en Europe, 15% des souches de *Pseudomonas aeruginosa* étaient multirésistantes (14,7% en France) ; 5,2% étaient même toto-résistantes (piperacilline-tazobactam, fluoroquinolones, ceftazidime, aminoglycosides et carbapénèmes) (37).

### 1.4.2.4 Entérobactéries $\beta$ LSE

A la résistance aux  $\beta$ -lactamines des entérobactéries  $\beta$ LSE, s'associent fréquemment

d'autres résistances : tétracyclines, quinolones, aminosides... (cf 2)

### **1.4.3 Problèmes posés par les BMR**

#### **1.4.3.1 A l'échelle individuelle**

Les BMR sont parfois surnommées « superbactéries », mais il n'est pas prouvé qu'elles soient plus virulentes que les autres bactéries (38–40)... En revanche, la multirésistance réduit l'éventail des traitements possibles, et peut retarder l'instauration d'un traitement efficace, voire mener à l'impasse thérapeutique. La principale conséquence, pour le patient atteint d'une infection à BMR, est l'augmentation de la morbidité et de la mortalité. En Europe, on estime qu'en 2007, les infections à BMR ont entraîné 25000 décès et 2,5 millions de journées d'hospitalisation supplémentaires (41).

#### **1.4.3.2 A l'échelle collective**

L'émergence des BMR pose un grave problème de santé publique, pour différentes raisons :

- Le coût social des infections à BMR est important : elles entraînent une augmentation des durées d'hospitalisation, une majoration du coût des soins intra et extra-hospitaliers, une perte de productivité liée à la surmorbidité et à la surmortalité. Ce coût est supérieur à 1,5 milliards d'euros par an en Europe (41).
- Les laboratoires investissent peu dans l'élaboration de nouveaux antibiotiques, traitements courts et moins rentables que les traitements des pathologies chroniques. Face aux BMR, les possibilités thérapeutiques se réduisent de plus en plus (41,42) :
  - Moins de 5% des budgets « Recherche et Développement » des laboratoires sont consacrés aux antibiotiques.
  - Aucune nouvelle famille d'antibiotiques n'a été découverte pendant les années 1980 et 1990, deux l'ont été dans les années 2000.
  - Seuls quatre laboratoires pharmaceutiques travaillent actuellement sur la découverte de nouveaux antibiotiques.
  - Deux antibiotiques ont été approuvés par la FDA entre 2009 et 2013, contre seize entre 1983 et 1987.
  - On manque en particulier de nouveaux antibiotiques dirigés contre les bacilles Gram négatif multirésistants, mais seuls sept d'entre eux sont actuellement en

phase II ou III d'essai clinique, et un seul aurait peut-être un nouveau mécanisme d'action.

- Les BMR peuvent se propager et se transmettre. Selon l'espèce bactérienne, cette propagation peut aller de l'épidémie intra-hospitalière à la pandémie mondiale.

## **1.4.4 Lutte contre les BMR**

### **1.4.4.1 Surveillance : exemple de la France et de l'Europe**

En France, les deux principales BMR faisant l'objet d'un programme national de surveillance sont les SARM et les entérobactéries  $\beta$ LSE. Les données recueillies par les Comités de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN), regroupés sous l'égide des C.CLIN, sont colligées et font l'objet d'un rapport national annuel publié par le réseau BMR-RAISIN (36), ainsi que de publications dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (43).

En Europe, l'ECDC publie annuellement les rapports de l'EARS-Net concernant la résistance aux antibiotiques de six bactéries : *Streptococcus pneumoniae*, SARM, entérocoques, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* (37).

### **1.4.4.2 Prévention de la dissémination**

L'émergence de BMR a souligné la nécessité de poursuivre et renforcer les mesures de bon usage des antibiotiques : plans antibiotiques, recommandations OMS (cf 1.3.2)... Mais la prévention de leur dissémination passe aussi par la prévention de la transmission croisée. Dès 1997, le C.CLIN Paris Nord présentait, sous forme d'un « Programme de maîtrise de la diffusion des BMR », des recommandations concernant l'hygiène, le dépistage, l'isolement, le signalement... des patients porteurs de BMR dans les établissements hospitaliers (44). A partir de 1998, des recommandations nationales concernant l'isolement septique ont été publiées (45), relayées par les CLIN, et régulièrement reprises et réactualisées (46,47). En revanche, il a fallu attendre près de dix années supplémentaires (2006-2007) pour que les infections associées aux soins effectués en milieu extra-hospitalier fassent l'objet d'un rapport et de recommandations d'hygiène (48,49)..

### **1.4.4.3 Promotion et soutien de la recherche sur les antibiotiques**

La dissémination des BMR, la perspective de l'impasse thérapeutique et la crainte d'un

retour à l'ère pré-antibiotiques ont permis une prise de conscience : il est crucial de préserver les antibiotiques existants et de promouvoir la recherche de nouvelles molécules antibiotiques.

- Juillet 2004 : dans son rapport « Bad bugs, no drugs », l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) s'alarme du tarissement de la production de nouveaux antibiotiques et émet des recommandations pour promouvoir, faciliter et financer les recherches sur les antibiotiques (50).
- Le 7 avril 2011, quatorze scientifiques publient dans The Lancet un appel à la mobilisation internationale pour préserver les antibiotiques et en découvrir de nouveaux (51). En parallèle, l'un des auteurs, J. Carlet, lance en France, sur le même thème, l'Alliance Contre le développement des Bactéries Multi-Résistantes aux Antibiotiques (AC de BMR), qui aboutira à la fondation du mouvement « Sauvons nos antibiotiques » (52,53).
- Le 24 mai 2012 est lancé le projet européen « New Drugs 4 Bad Bugs ». Il implique des structures publiques (Innovative Medicines Initiative (IMI)) et privées (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations ( EFPIA)) et comprend pour l'instant deux sous-projets (54,55) :
  - COMBACTE, qui visera à développer de nouveaux antibiotiques et à favoriser la réalisation des essais cliniques (56).
  - TRANSLOCATION, centré sur la pénétration des antibiotiques dans les bacilles Gram négatif et la prévention de leur rejet (57).
- En avril 2013, fondation d'une entreprise pharmaceutique dédiée au développement de nouveaux antibiotiques ciblant les bactéries multirésistantes : Allecra Therapeutics, société basée en Europe et travaillant en collaboration avec une société pharmaceutique indienne (58).

#### **1.4.4.4 Alternatives aux antibiotiques**

L'élaboration et l'usage de thérapeutiques autres que les antibiotiques pourrait, à l'avenir, contribuer à pallier le problème de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Diverses pistes sont à l'étude :

- Modifications de l'écosystème par l'introduction d'une autre bactérie, par exemple utilisation des probiotiques dans la lutte contre les infections bactériennes pulmonaires (59) ou contre les infections urogénitales chez la femme (60).
- Phagothérapie : on peut constater, depuis quelques années, un regain d'intérêt



pour l'utilisation de virus bactériophages dans le traitement des infections à bactéries multirésistantes, notamment *Pseudomonas aeruginosa* (61,62).

- Utilisation de la cranberry (ou canneberge, ou airelle rouge d'Amérique) : la revue Cochrane de 2008 mettait en évidence une diminution des infections urinaires récidivantes chez les femmes après consommation de jus de cranberry (63), mais celle de 2012 remet en question l'efficacité de cette plante (64).

## 2. Les entérobactéries $\beta$ LSE

### 2.1 Généralités

#### 2.1.1 Définition

Les entérobactéries  $\beta$ LSE sont des bacilles gram négatif présentant un mécanisme enzymatique de résistance. Elles produisent des  $\beta$ -lactamases à spectre étendu, ou élargi, que Paterson définissait en 2005 comme des «  $\beta$ -lactamases capables de conférer une résistance bactérienne à la pénicilline, aux céphalosporines de première, deuxième et troisième génération, et à l'aztreonam (mais pas aux céphamycines ou aux carbapénèmes) par hydrolyse de ces antibiotiques, et qui sont inhibées par les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases tels que l'acide clavulanique » [traduction] (65). Cette résistance est acquise, et liée à des gènes de localisation plasmidique essentiellement. Pour Livermore, le terme «  $\beta$ LSE » devrait d'ailleurs être exclusivement réservé aux mécanismes de résistance acquis (66).

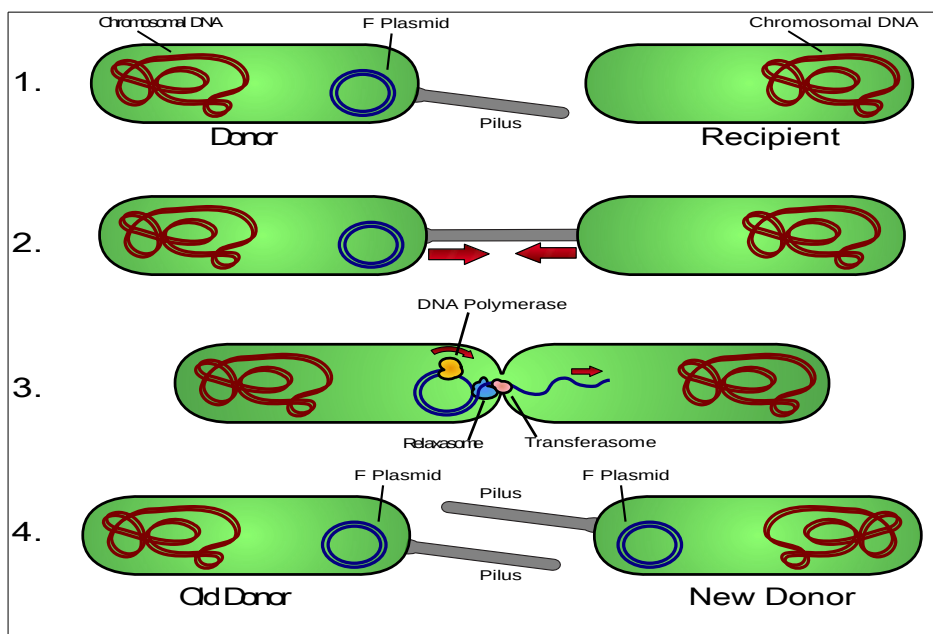


Figure 1 : Transmission de plasmides entre bactéries par conjugaison (67)

La plupart des  $\beta$ -lactamases à spectre étendu appartiennent à la classe A de la classification moléculaire d'Ambler ou à la classe 2be de la classification de Bush-Jacoby-Medeiros (68) ; l'interprétation de ces schémas de classification devient toutefois de plus en plus complexe et ambiguë au fur et à mesure de la découverte de nouvelles  $\beta$ -lactamases (66,69).

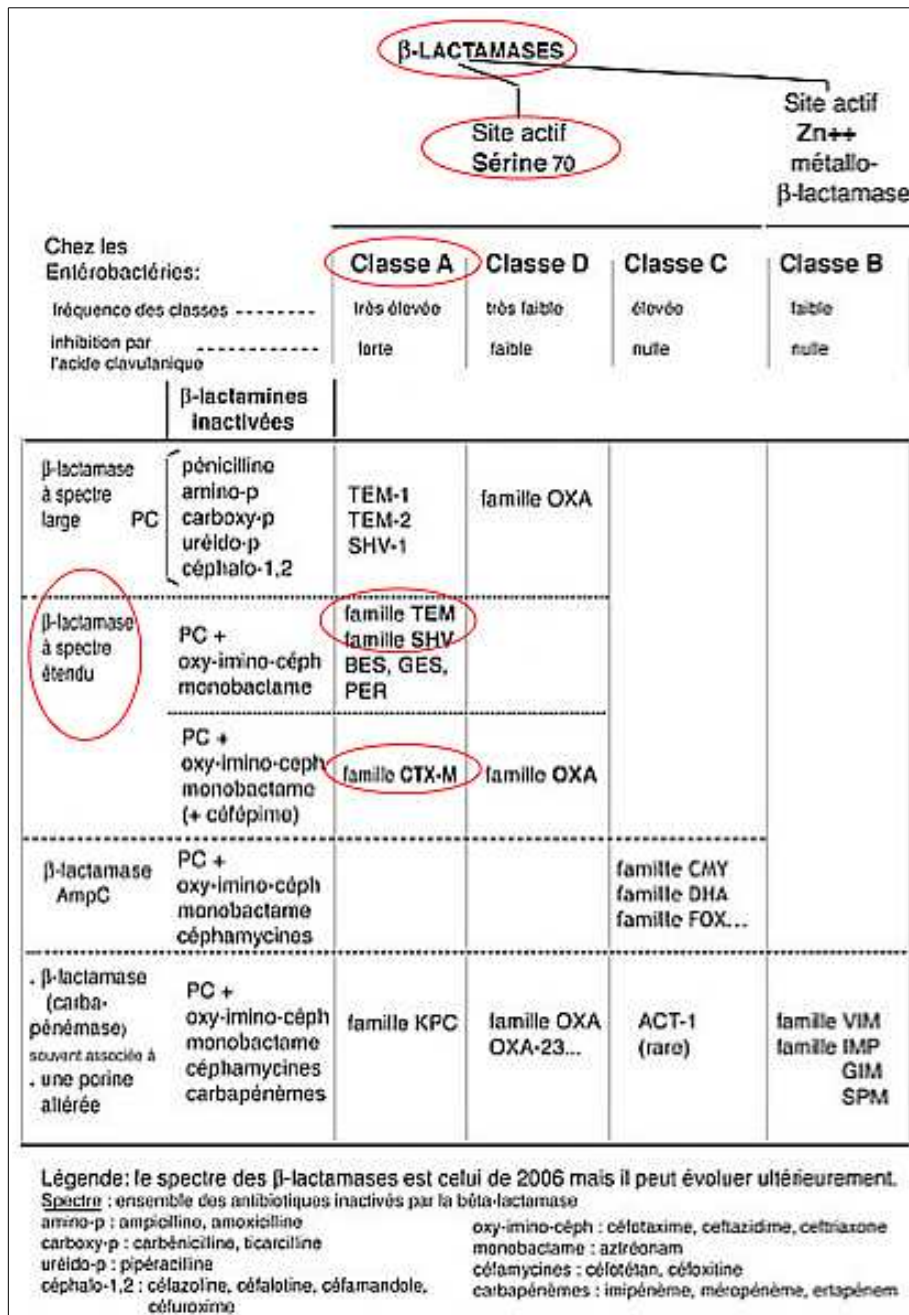


Figure 2 : place des entérobactéries  $\beta$ LSE dans la classification d'Ambler (19)

*In vitro*, les  $\beta$ -lactamases à spectre étendu sont caractérisées par la détection d'un « bouchon de champagne » sur l'antibiogramme : on place côte à côte sur la gélose deux disques, une céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération et une association contenant un inhibiteur de bêta-lactamase (type acide clavulanique). La synergie d'action entre les deux antibiotiques donne cet image caractéristique en « bouchon de champagne », spécifique aux  $\beta$ -lactamases à spectre étendu.

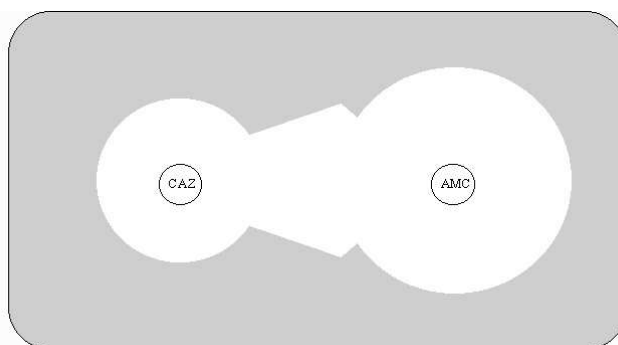


Figure 3 : Synergie en « bouchon de champagne » sur antibiogramme (CAZ=ceftazidime, AMC=Amoxicilline-Acide clavulanique) (2)

## 2.1.2 Historique

### 2.1.2.1 Années 1980 au début des années 1990

En 1983, l'équipe allemande de Knothe *et al.* met en évidence une « résistance transférable » aux céphalosporines les plus récemment découvertes, transmise par les plasmides d'une espèce d'entérobactérie à l'autre. Dans cette étude, ils démontrent, *in vitro*, la transmission de plasmides résistants de souches (provenant de patients hospitalisés) de *Klebsiella pneumoniae* à des *Escherichia coli* et de *Serratia marcescens* à des *Proteus mirabilis* et des *Salmonella typhimurium* (70).

Dans un article publié en 1987, Sirot *et al.* relatent la découverte, en 1985, de souches de *Klebsiella pneumoniae* résistantes à de nombreuses familles d'antibiotiques (pénicillines, aminoglycosides, chloramphenicol, sulfonamides, tétracyclines, céphalosporines et aztreonam) chez 10% des patients de soins intensifs à Clermont-Ferrand. Cette résistance s'avère transférable à *Escherichia coli* et est due à une  $\beta$ -lactamase plasmidique jusque là inconnue, qu'ils nomment CTX-1 (71). Dans les années qui suivent, d'autres auteurs français relatent l'apparition, dans des services de soins intensifs essentiellement, d'épidémies locales liées à des souches de *Klebsiella pneumoniae* résistantes présentant cette même enzyme transférable à d'autres entérobactéries (72,73).

La dénomination « extended-spectrum  $\beta$ -lactamase » apparaît en 1989, dans une revue de littérature de Philippon, Labia et Jacoby (74), revue qui souligne l'apparition de nombreuses souches nosocomiales d'entérobactéries porteuses de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu en Europe, Asie, Afrique du Nord, Amérique du Nord et du Sud. Ces premières  $\beta$ -lactamases à spectre étendu dérivent des  $\beta$ -lactamases plasmidiques découvertes dans les années 1960 (TEM, SHV) (73–75).

### **2.1.2.2 Années 1990 et XXI<sup>e</sup> siècle**

La fin des années 1980 et surtout le début des années 1990 ont été marqués par la découverte de nouvelles souches de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu, différant largement des souches de  $\beta$ -lactamases TEM et SHV connues jusque là.

En 1989 en Allemagne, une enzyme, dénommée CTX-M-1 du fait de sa capacité à hydrolyser le céfotaxime, est mise en évidence. A la même époque, une enzyme MEN-1 est mise en évidence en France. En 1995, une équipe japonaise rapporte la découverte d'une enzyme similaire, Toho-1, isolée en 1993. Le séquençage génétique réalisé en 1996 révèle que MEN-1 et Toho-1 sont en fait des enzymes CTX-M également. Les découvertes de nouvelles enzymes CTX-M vont ensuite se multiplier, la « famille » des CTX-M comptant actuellement plus d'une quarantaine d'enzymes.

Les enzymes à l'origine des CTX-M sont des  $\beta$ -lactamases présentes chez *Kluyvera* spp., des bactéries non pathogènes qui n'appartiennent pas au microbiote humain. Leurs gènes, portés par le chromosome des *Kluyvera* spp., ont été transférés sur des plasmides et ensuite transmis à des entérobactéries pathogènes (65,75,76).

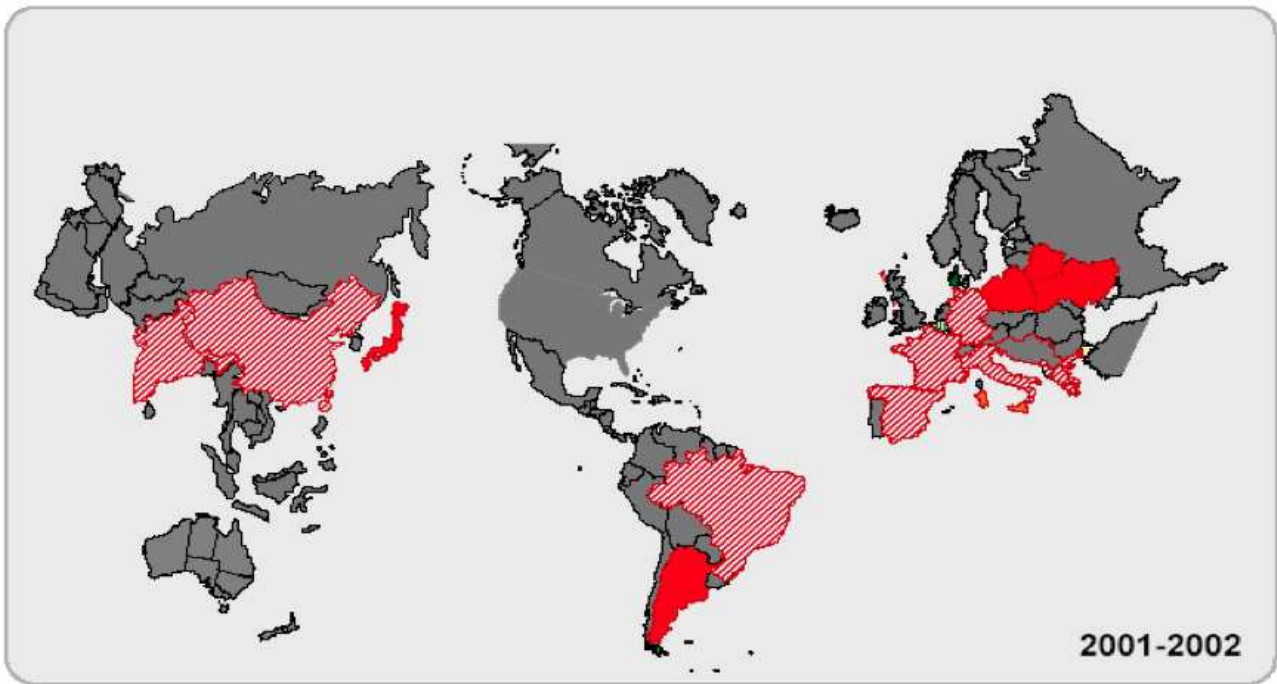
Les bactéries porteuses d'enzymes CTX-M sont le plus souvent multirésistantes : aminoglycosides, tétracyclines, sulfamides, triméthoprime, quinolones (65,77,78).

D'autres types de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu ont été découverts dans les années 1990 et 2000 : enzymes PER, VEB, GES, OXA... Mais celles-ci restent minoritaires (65,75).

## **2.1.3 Epidémiologie**

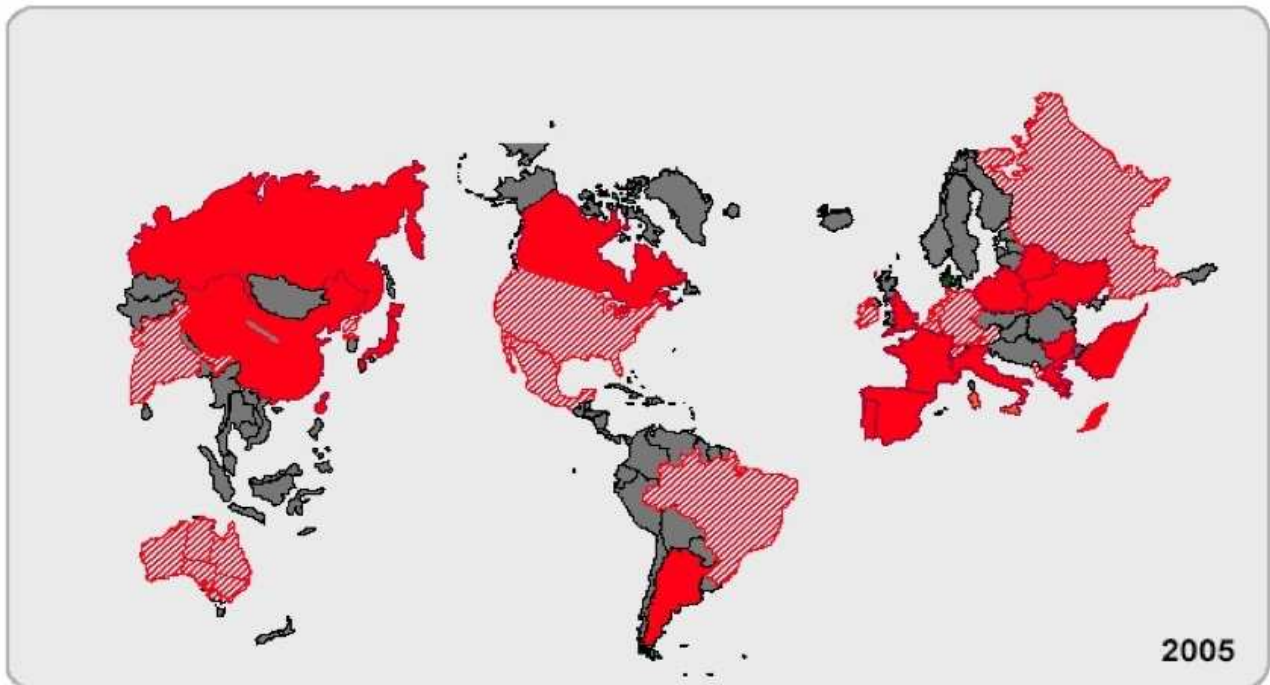
### **2.1.3.1 Monde**

Depuis les années 2000, on constate une dissémination mondiale de plus en plus importante des entérobactéries à  $\beta$ -lactamase à spectre étendu de type CTX-M, sur un mode pandémique, en milieu hospitalier et communautaire (77,79,80).



■ Endémie    ▨ Sporadique

Figure 4 : βLSE de type CTX-M dans le monde en 2001-2002 (81)



■ Endémie    ▨ Sporadique

Figure 5 : βLSE de type CTX-M dans le monde en 2005 (81)

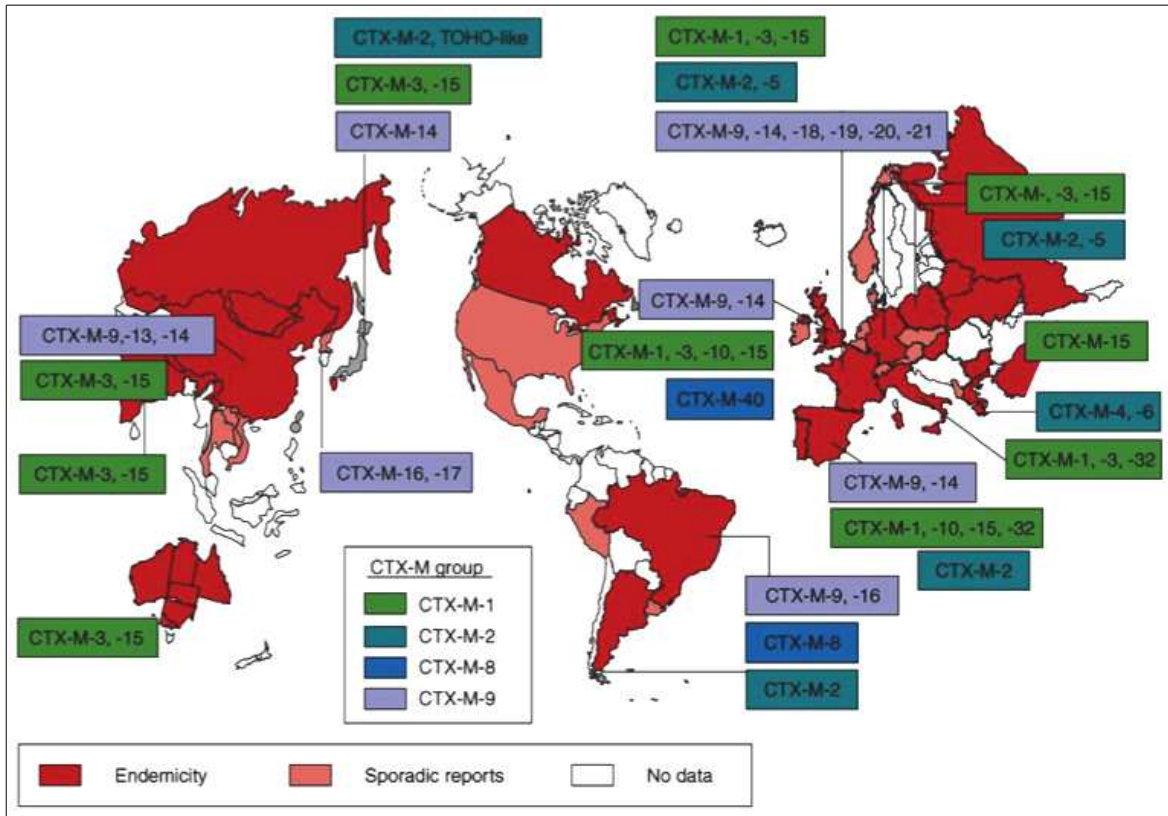


Figure 6 :  $\beta$ LSE de type CTX-M dans le monde en 2006 (79)

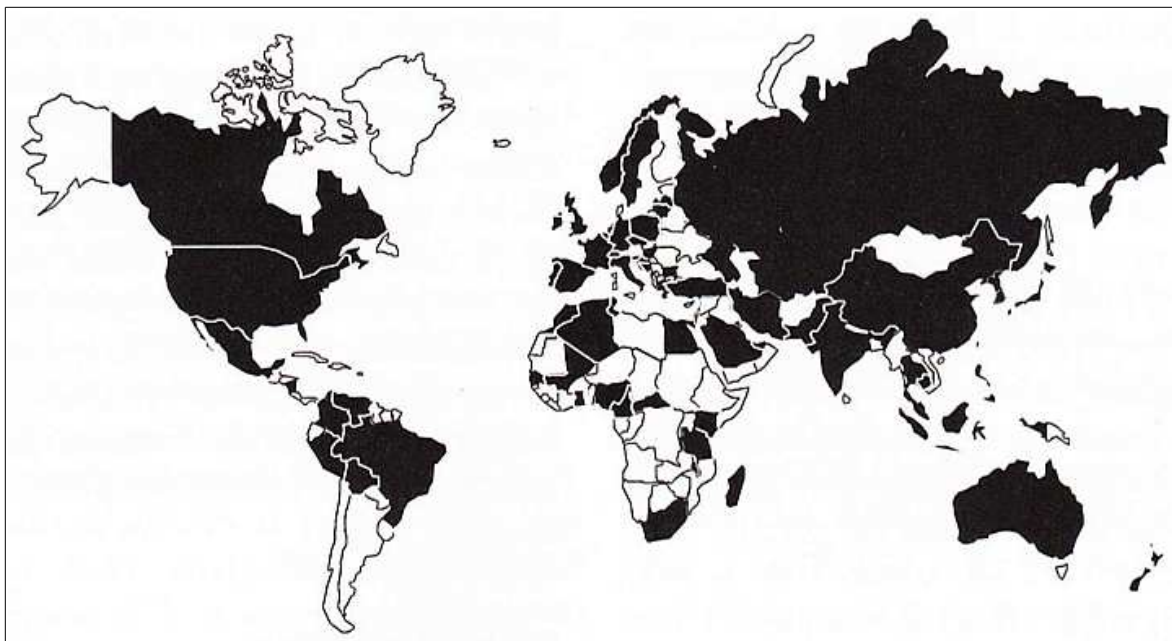


Figure 7 :  $\beta$ LSE de type CTX-M 15 dans le monde (Afrique incluse) en 2012 (82)

La prévalence des entérobactéries  $\beta$ LSE varie beaucoup d'un pays et d'un continent à l'autre. Différentes études (tous types et origines de prélèvements confondus) retrouvent en Asie des prévalences allant de 8,3% (Taiwan) à 72,1% (Iran), en Amérique du Sud des prévalences de 1,8% (Nicaragua) à 35,9% (Mexique), en Afrique des prévalences de 1,3% (Maroc) à 33,3% (Tanzanie), en Amérique du Nord des prévalences relativement faibles (aux alentours de 4% au Canada) (82).

### 2.1.3.2 Europe

La surveillance des entérobactéries  $\beta$ LSE en Europe est, comme celle des autres BMR, assurée par le réseau EARS-net (anciennement EARSS). Elle est basée sur l'analyse des prélèvements sanguins (hémocultures). La prévalence des *Escherichia coli*  $\beta$ LSE est surveillée depuis 2002 et celle des *Klebsiella pneumoniae*  $\beta$ LSE depuis 2005. Comme dans le reste du monde, le pourcentage des souches  $\beta$ LSE est croissant.

- *Escherichia coli*

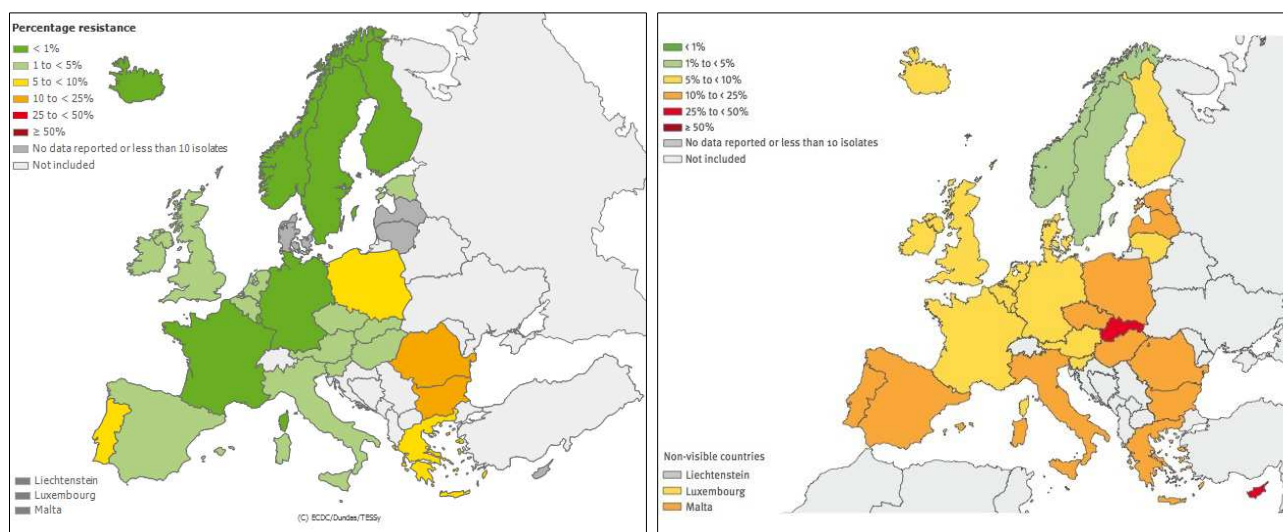


Figure 8 : Prévalence des souches invasives d'*Escherichia coli* résistantes aux C3G en 2002 (gauche) et 2011 (droite) (83,84)

En 2002, la prévalence des souches d'*Escherichia coli* résistantes aux C3G ( $\beta$ LSE essentiellement) allait de 0% (Suède, Islande) à 18% (Roumanie), avec seulement trois pays au-dessus de 6% (83).

En 2011, leur prévalence allait de 3% (Suède) à 36,2% (Chypre), avec quatre pays au-dessus de 6%. Dans la majorité des pays, les  $\beta$ LSE représentaient plus de 85% des souches résistantes aux C3G (84).

- *Klebsiella pneumoniae*

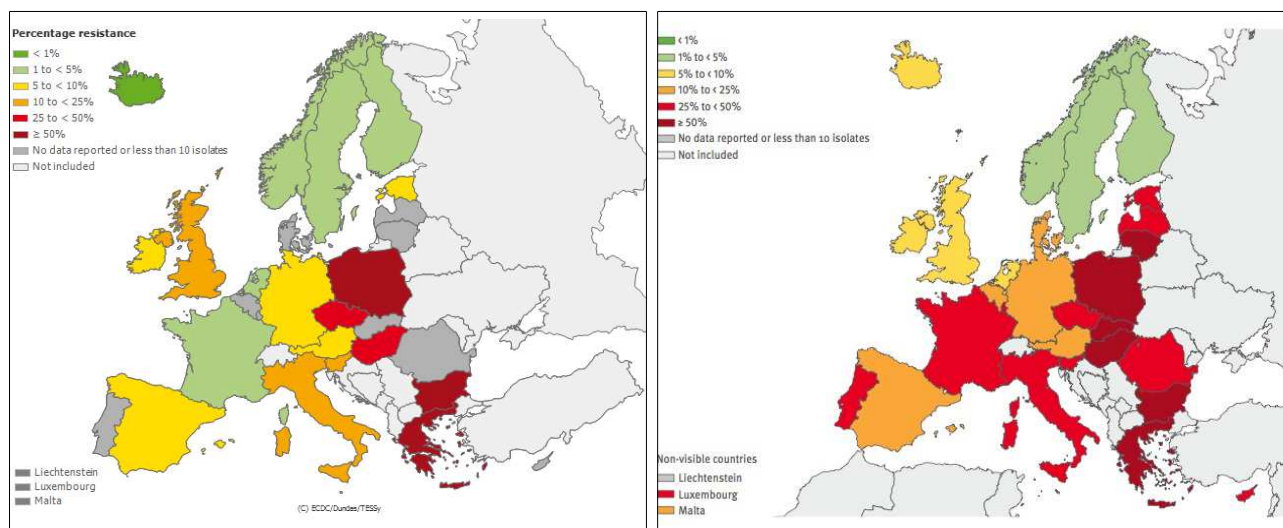


Figure 9 : Prévalence des souches invasives de *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux C3G en 2005 (gauche) et 2011 (droite) (84,85)

En 2005, la prévalence des souches de *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux C3G allait de 0% (Islande) à 66% (Pologne) (85).

En 2011, leur prévalence allait de 2,3% (Suède) à 81% (Bulgarie), avec une proportion de  $\beta$ LSE de 65,2% à 100% (84).

### 2.1.3.3 France

D'après les chiffres de l'ECDC (EARSS puis EARS-net), en 2002 la proportion d'*Escherichia coli* résistants aux C3G était de 1% ; en 2011, elle était de 8,2% et parmi ces *Escherichia coli*, 83,8% étaient porteurs d'une  $\beta$ LSE. Concernant les *Klebsiella pneumoniae*, en 2005 4% étaient résistants aux C3G ; en 2011, cette proportion s'élevait à 25,3%, dont 98,2% de souches  $\beta$ LSE (83–85).

Le réseau BMR-RAISIN relève depuis 2002, dans toutes les inter-régions françaises (C-CLIN Nord, Est, Ouest, Sud-Est et Sud-Ouest) une incidence croissante des infections à entérobactéries  $\beta$ LSE, celles-ci prenant désormais le pas sur les SARM (24,36).

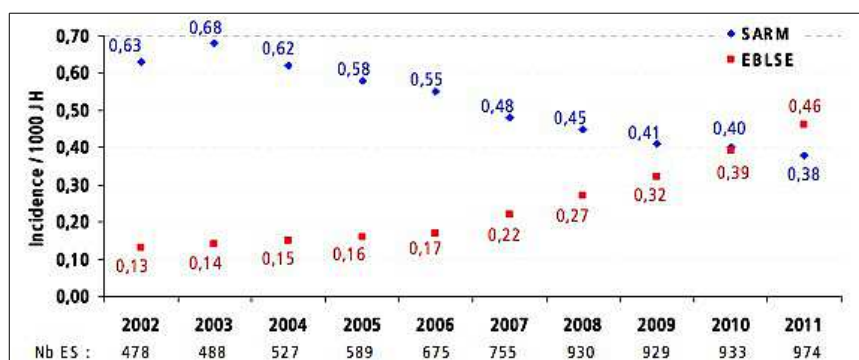


Figure 10 : Evolution de l'incidence des  $E\beta$ LSE et SARM pr 1000 journées d'hospitalisation (BMR-RAISIN)



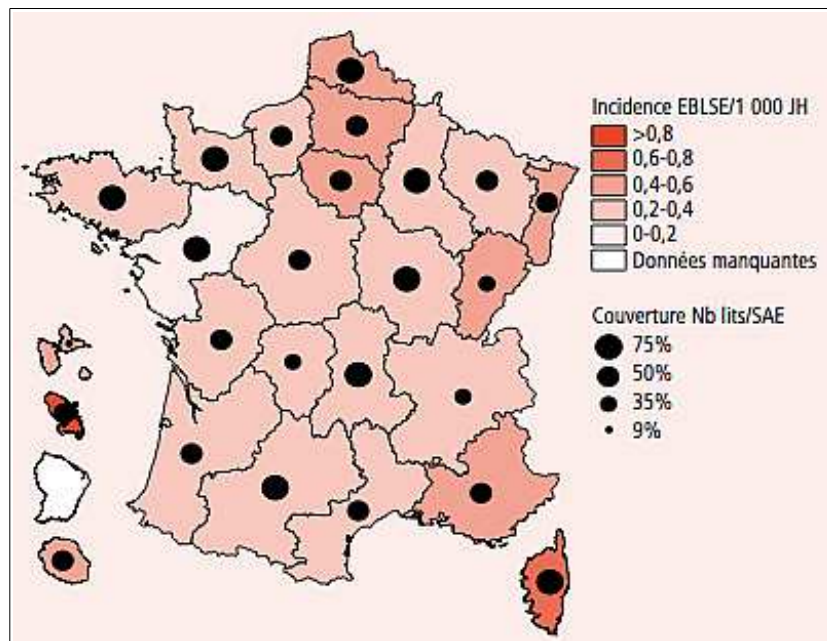


Figure 11 : Cartographie régionale des densités d'incidence des EBLSE pour 1 000 journées d'hospitalisation par région en 2010 (BMR-RAISIN) (86)

Dans l'inter-région Ouest (C-CLIN Ouest), 2512 entérobactéries  $\beta$ LSE ont été retrouvées en 2011, parmi lesquelles 68% d'*Escherichia coli*, 11,7% d'*Enterobacter cloacae* et 11,2% de *Klebsiella pneumoniae*. La densité d'incidence était de 0,22 pour 1000 journées d'hospitalisation (87).

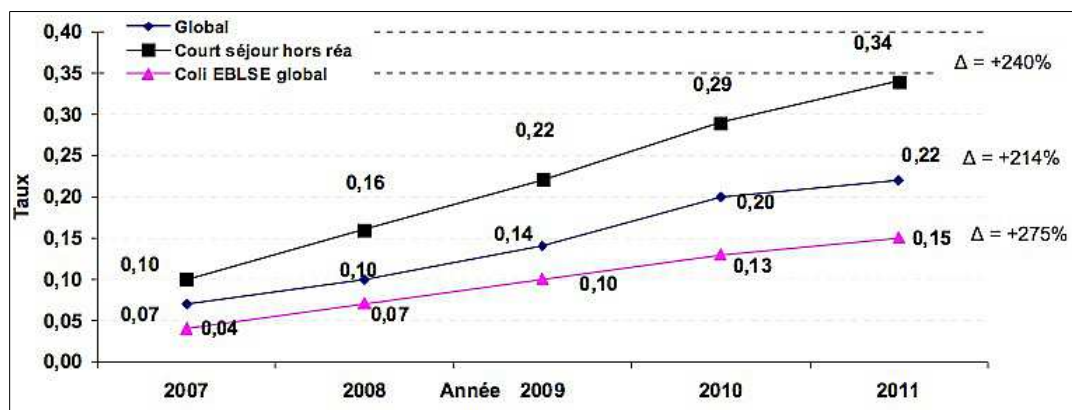


Figure 12 : Evolution de la densité d'incidence des EBLSE pour 1000 journées d'hospitalisation de 2007 à 2011 (C-CLIN Ouest)

## 2.1.4 Entérobactéries $\beta$ LSE dans le milieu communautaire

Si les années 1980 ont été marquées par l'apparition des entérobactéries  $\beta$ LSE à l'hôpital, les années 2000 l'ont été par leur expansion dans la communauté. Des cas isolés d'infections communautaires avaient déjà été mis en évidence à la fin des années 1990 (88,89). A partir de 2000, des études menées dans de multiples pays (Canada, Royaume-Uni, Espagne, France, Israël, Arabie Saoudite, Nouvelle-Zélande...) et portant sur des

effectifs plus importants mettent en évidence la survenue d'infections communautaires à entérobactéries  $\beta$ LSE (90–98).

Dans l'Ouest de la France, 40% des *Escherichia coli*  $\beta$ LSE signalés au C-CLIN Ouest en 2011 étaient d'origine présumée communautaire (87).

On constate également des taux non négligeables de portage fécal d'entérobactéries  $\beta$ LSE chez des patients ambulatoires en bonne santé : 6,4% au Japon, 20,3% en Corée, 18,9% en Argentine, 7,3% en Tunisie, 11,3% en Grande-Bretagne, 10,1% aux Pays-Bas (99–104). Deux études françaises retrouvaient dans notre pays en 2011 un taux de portage de 4,6% chez des nourrissons et 6% chez des adultes (contre 0,6% en 2006) (105,106). En 2013, Lepeule *et al.* détectaient 17% de porteurs d'entérobactéries  $\beta$ LSE parmi les patients communautaires entrant dans un service hospitalier (107). Dans la majorité des cas, les bactéries retrouvées sont des *Escherichia coli* de type CTX-M.

Le portage fécal peut persister pendant plusieurs mois (108,109) ou même plusieurs années : deux ans (Birgand *et al.*), trois ans (Tham *et al.*), voire près de cinq ans (Alsterlund *et al.*) (110–112).

## **2.1.5 Modes et facteurs de dissémination**

### **2.1.5.1 Transmission interhumaine**

Il peut exister une transmission croisée de souches d'entérobactéries  $\beta$ LSE, notamment au sein d'une maisonnée ou d'une même famille. En 2008, Valverde *et al.* ont retrouvé 17,6% de porteurs d'entérobactéries  $\beta$ LSE chez des sujets sains vivant sous le même toit que des patients présentant une infection à entérobactérie  $\beta$ LSE (et présentant eux-mêmes un portage fécal) ; les souches étaient identiques dans les 2/3 des cas (113). En 2010, Tandé *et al.* ont retrouvé une transmission d'entérobactéries  $\beta$ LSE au sein de familles françaises ayant adopté des enfants porteurs (114). D'autres études retrouvent également une transmission intrafamiliale (115).

### **2.1.5.2 Voyages**

Les voyages à l'étranger sont un facteur de risque d'acquisition d'entérobactéries  $\beta$ LSE. Une étude prospective de Laupland *et al.*, menée auprès de Canadiens, montrait un risque significativement accru d'infection communautaire à entérobactérie  $\beta$ LSE en cas de

voyage lointain, notamment en Asie et surtout en Inde (risque relatif = 145,6) (116). Tham *et al.* ont retrouvé 24% de portage fécal d'entérobactéries  $\beta$ LSE chez des patients présentant une diarrhée du voyageur, avec une différence significative entre les personnes ayant voyagé en Europe (portage 3%) et dans le reste du monde (portage 36%), notamment l'Egypte (portage 50%) et l'Inde (portage 79%) (117). Tängden *et al.* ont eux aussi retrouvé un taux de portage de 24% au retour de voyage, cette fois lors d'une étude prospective chez des volontaires suédois sains, avec là encore un risque d'acquisition d'entérobactéries  $\beta$ LSE significativement plus élevé en cas de voyage en Inde, et des taux de portage particulièrement élevés au retour d'Asie (118).

### **2.1.5.3 Animaux**

Les animaux de compagnie peuvent être porteurs, et donc constituer un réservoir d'entérobactéries  $\beta$ LSE (119–122).

Les animaux d'élevage constituent également un important réservoir d'entérobactéries  $\beta$ LSE, pour la plupart des souches CTX-M, qui sont retrouvées tant chez les animaux vivants que dans la viande, les abats, le lait (123–126).

## **2.2 Entérobactéries $\beta$ LSE et infections urinaires**

### **2.2.1 Epidémiologie**

Les entérobactéries  $\beta$ LSE causent en majorité des infections de l'appareil urinaire, ou des bactériémies d'origine urinaire (90,91,98,127–130).

En France en 2011, 66,6% des prélèvements positifs à entérobactéries  $\beta$ LSE signalés aux C-CLIN dans le cadre du réseau BMR-RAISIN étaient d'origine urinaire (74,5% pour le C-CLIN Ouest) (36,87).

D'après une étude de l'ONERBA publiée en 2009, 1,1% des infections urinaires communautaires en 2006 étaient liées à une entérobactérie  $\beta$ LSE (131). Au sein du réseau MedQual, regroupant 111 laboratoires de biologie médicale du grand Ouest de la France, le pourcentage d'*Escherichia coli*  $\beta$ LSE retrouvés sur des prélèvements d'origine communautaire est passé de 0,8% en 2008 à 2,4% en 2011 (132). Le réseau de laboratoires AFORCOPI-BIO retrouvait la même année une prévalence d'*Escherichia coli*  $\beta$ LSE de 3%, contre 1% en 2007 (133).

## 2.2.2 Facteurs de risque

Parmi les facteurs de risque d'infection communautaire à entérobactérie  $\beta$ LSE relevés dans diverses études internationales (96,128,134–141), nous avons retenu ceux retrouvés en analyse multivariée [Tableau 1].

**Tableau 1 : Facteurs de risque indépendants d'infection communautaire à entérobactérie  $\beta$ LSE**

	Azap <i>et al.</i>	Ben Ami <i>et al.</i>	Colodner <i>et al.</i>	Kang <i>et al.</i>	Kim <i>et al.</i>	Moor <i>et al.</i>	Rodriguez-Baño <i>et al.</i>	Siedelman <i>et al.</i>	Yang <i>et al.</i>
<b>Type d'étude</b>	Cohorte	Méta-analyse	Cas-témoin	Cas-témoin	Cohorte	Cas-témoin	Cas-témoin	Cas-témoin	Cas-témoin
<b>Période</b>	2007	1999-2006	? durée 2 ans	2010-2011	2010-2011	2003-2004	2004-2006	2005-2008	2006-2008
<b>Pays</b>	Turquie	Canada-Espagne-Israël-France-Turquie	Israël	Corée du Sud	Corée du Sud	Nouvelle-Zélande	Espagne	Etats-Unis	Taiwan
<b>Nb patients <math>\beta</math>LSE+ (nb total patients)</b>	51 (464)	339 (983)	128 (311)	108 (216)	46 (526)	98 (269)	95 (473)	105 (210)	12 (58)
<b>Origine des prélèvements</b>	Urines	Divers	Urines	Divers	Urines	Divers	Hémocultures	Non précisé	Urines, hémocultures
<b>Facteurs de risque</b>									
<b>Sexe</b>		Masculin	Masculin				Féminin		Masculin
<b>Age</b>		Oui >65 ans	Oui >60 ans				Oui >65ans		
<b>Vie en institution</b>		Oui		Oui		Oui	Oui	Oui	Oui
<b>Hospitalisation</b>		Oui <3mois	Oui <3 mois	Oui <3 mois			Oui <12 mois		
<b>Infection associée aux soins</b>				Oui <1mois			Oui <12mois (dont hóp. de jour, dialyse)		
<b>Antibiothérapie</b>	Oui < 3mois	Oui <3mois	Oui <3 mois	Oui	Oui <12 mois		Oui <2mois	Oui <12 mois	
<b>Sonde urinaire</b>					Oui <1 mois		Oui		
<b>IU récidivante</b>	Oui							Oui	
<b>Autre patho urinaire</b>	Oui (pathologie prostatique)						Oui (pathologie obstructive urinaire)		
<b>Autre comorbidité</b>			Oui (diabète)		Oui (Charison $\geq$ 1)	Oui (BPCO)	Oui (BPCO, cirrhose)		

## 2.2.3 Traitements

### 2.2.3.1 Recommandations générales pour les IU

La France ne dispose pas de recommandations récemment actualisées concernant la prise en charge des infections urinaires. Les recommandations de l'AFSSAPS de juin 2008, intitulées « Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires communautaires bactériennes de l'adulte » , ont fait l'objet d'une suspension en février 2011 et ont été rétablies en mars 2012 avec une restriction d'utilisation de la nitrofurantoïne, du fait d'effets indésirables liés à l'usage prolongé de celle-ci (142–144). Elles sont actuellement en cours de révision (145).

### 2.2.3.2 Cas des IU à E $\beta$ LSE

Il n'existe en France pas de recommandations spécifiques au traitement des infections à entérobactéries  $\beta$ LSE. Du fait de leur émergence et pour prévenir leur dissémination, l'AFSSAPS et le Haut Conseil de Santé Publique, en 2010 :

- Rappelait l'importance du bon usage des antibiotiques (éviction de leur utilisation dans les affections virales), les mesures d'hygiène et de prévention de la transmission croisée.
- Préconisaient de limiter de façon générale l'usage des C3G et des quinolones et de réserver les carbapénèmes aux cas les plus graves dans les infections documentées à entérobactéries  $\beta$ LSE.
- Suggéraient l'utilisation de la fosfomycine ou de la nitrofurantoïne dans les infections urinaires peu sévères à *Escherichia coli*  $\beta$ LSE.
- Soulignaient l'existence de résistances aux C3G, aux quinolones, au cotrimoxazole, souvent aux aminosides, mais ne préconisaient pas de modification du traitement probabiliste des infections urinaires hautes (80,146).

De nombreuses études montrent la bonne sensibilité des *Escherichia coli*  $\beta$ LSE à la fosfomycine et à la nitrofurantoïne (147–151), en dépit de l'accroissement des résistances à la fosfomycine (152). Les traitements par pivmecillinam (Selexid® en France) ont montré une bonne efficacité clinique (Bjerrum *et al.* 2009, Ferry *et al.* 2007) (153,154) et *in vitro* (Auer *et al.* 2010, Fournier *et al.* 2013) (151,155). Fournier *et al.* suggèrent la témocilline ou la pipéracilline-tazobactam comme alternatives aux carbapénèmes dans les infections hautes ou sévères (155).

## **2.2.4 Prise en charge par les médecins traitants**

### **2.2.4.1 Place des généralistes dans la prise en charge des IU**

Les infections urinaires sont un motif courant de consultation en médecine générale : en 2009 en France, elles représentaient 1,05% des actes et concernaient 3,34% des patients (156). L'ECBU était le 13<sup>e</sup> acte biologique remboursé et représentait 2,04% du volume des actes (le premier étant l'hémogramme, 9,28%) (157).

### **2.2.4.2 Généralistes et IU à E $\beta$ LSE : état des connaissances**

Au cours de nos recherches bibliographiques, nous n'avons retrouvé aucun article ou publication concernant la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries  $\beta$ LSE en ville par les médecins généralistes. Une recherche sur le SUDOC (catalogue du Système Universitaire de Documentation, <http://www.sudoc.abes.fr/>) utilisant les mots-clés « BLSE », « bêta-lactamase à spectre étendu » et « infection urinaire » et les sujets « appareil urinaire », « médecine générale » et « médecins généralistes » a permis de retrouver deux thèses évoquant l'épidémiologie des infections urinaires à entérobactéries  $\beta$ LSE communautaires, mais pas leur prise en charge (158,159), et neuf thèses concernant la prise en charge des infections urinaires par les généralistes, mais pas les entérobactéries  $\beta$ LSE (deux de ces thèses étant d'ailleurs antérieures à la découverte des  $\beta$ LSE communautaires) (160–168).

Une thèse de médecine générale sur la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries  $\beta$ LSE par les généralistes a cependant été publiée après la réalisation de notre étude (169).



# **Objectifs et méthodologie**





# **1. Objectifs**

## **1.1 Objectif principal**

Étudier la prise en charge thérapeutique des infections urinaires à entérobactéries  $\beta$ LSE par les médecins généralistes libéraux du Nord-Finistère.

## **1.2 Objectif secondaire**

Relever, chez les patients concernés, les facteurs de risque de ces infections classiquement rapportés dans la littérature.

# **2 Matériel et méthodes**

## **2.1 Type d'étude**

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique, sur une durée d'un an.

## **2.2 Lieu de recueil des données**

### **2.2.1 Laboratoire**

La première partie de l'étude a été effectuée au laboratoire Brinquin (SELARL ANABIO 29 – 241, Rue Jean Jaurès – 29200 BREST).

Nous avons choisi ce laboratoire de ville car il couvre une large zone géographique : situé à Brest, il centralise également les résultats de trois autres laboratoires (deux à Brest, un à Lannilis), et assure l'analyse des prélèvements provenant des tournées de récupération (auprès des IDE ou dans les pharmacies) réalisées dans 18 communes du Nord-Finistère (Daoulas – Logonna – L'Hôpital-Camfrout – Hanvec – Ploudalmézeau – Portsall – Porspoder – Argenton – St-Pabu – Plouguin – Milizac – Bohars – Gouesnou – Plouvien – Bourg-Blanc – Landéda – Plouguerneau – Ouessant).

### **2.2.2 Médecins généralistes**

La seconde partie de l'étude a été effectuée auprès des médecins généralistes dont les coordonnées ont été obtenues à l'issue du recueil de données au laboratoire.

## 2.3 Critères d'inclusion

Le laboratoire Brinquin a bénéficié, le 24 octobre 2011, de la mise en service d'un nouveau système informatique de laboratoire. Nous avons donc choisi d'inclure dans notre étude les patients de plus de 18 ans ayant eu, entre le 24 octobre 2011 et le 24 octobre 2012, un ou des ECBU positifs à entérobactérie  $\beta$ LSE.

## 2.4 Réalisation des ECBU

Les échantillons d'urine parvenant aux quatre laboratoires du groupe sont analysés selon la procédure standardisée mentionnée en annexe :

- Examen cytologique avec comptage automatique sur automate Sysmex® UF 500i ou comptage manuel grâce à des cellules à numération à usage unique 10 puits.
- Coloration de Gram sur urine centrifugée.
- Ensemencement des milieux de culture à l'aide d'une öse calibrée de 10 $\mu$ L, puis mise à l'étuve à 37°.
- Lecture des boîtes à J+1, avec comptage des germes et identification.
- Lancement des galeries d'identification API® si nécessaire et lancement des galeries antibiogramme sur VITEK® 2 (© Biomérieux).
- Lecture des galeries à J+2.
- En cas d'antibiogramme évoquant la présence d'une entérobactérie  $\beta$ LSE, confirmation par la réalisation d'un antibiogramme étendu en milieu liquide sur VITEK® 2 et d'un antibiogramme sur gélose avec recherche d'un « bouchon de champagne ».
- Conformément aux recommandations 2011 de la Société Française de Microbiologie, les biologistes ne font pas de lecture interprétative des résultats des antibiogrammes (170).

La présence d'une entérobactérie  $\beta$ LSE est mentionnée en commentaire des antibiogrammes concernés.

## 2.5 Données recueillies

Données recueillies au laboratoire d'analyses médicales :

- Initiales du patient
- Sexe du patient

- Date de naissance du patient
- En institution (oui/non)
- Nom et coordonnées du médecin traitant
- Nom du médecin prescripteur si différent du médecin traitant
- Date de l'ECBU
- Nature de la bactérie productrice de  $\beta$ LSE retrouvée
- Antibiogramme

Données recueillies auprès du médecin traitant :

- Indication de l'ECBU
- Traitement antibiotique prescrit
- Durée de l'antibiothérapie
- Adaptation de l'antibiothérapie à l'antibiogramme (oui/non)
- Information du patient sur l'existence d'une bactérie multirésistante (oui/non)
- Information du patient sur les mesures d'hygiène nécessaires (oui/non)
- Guérison (oui/non)
- Facteurs de risque d'infection à bactérie  $\beta$ LSE (liste établie à partir des facteurs de risque retrouvés dans les données bibliographiques) : infections urinaires récidivantes, procédure invasive urinaire, hospitalisation < 3mois, soins à domicile < 3mois, antibiothérapie < 3 mois, diabète.
- Notion d'infection à bactérie  $\beta$ LSE antérieure.

## **2.6 Modalités de recueil des données**

### **2.6.1 Au laboratoire**

Nous avons effectué le recueil avec l'approbation de la directrice du laboratoire, le Dr Caroline Brinquin, et de la qualitiennne, Mme Laëtitia Hascoet, après signature d'un accord de confidentialité.

Les données ont été collectées à l'aide du logiciel KaliSil® (© Netika SARL), qui est le système informatique de laboratoire dont disposent le laboratoire Brinquin et les trois autres laboratoires.

Nous avons effectué la recherche par mise en place de filtres. Le logiciel ne permettant pas la mise en place de filtres successifs, le processus de recherche a été repris manuellement pour chaque étape :

- Recherche de l'ensemble des ECBU sur un an.
- Puis recherche de l'ensemble des ECBU positifs à entérobactérie grâce aux codes des antibiogrammes.
- Puis recherche des ECBU positifs avec suspicion d'E $\beta$ LSE grâce aux codes des antibiogrammes étendus spécifiquement utilisés dans ce cas.

A chacune de ces étapes, nous avons compté dans un premier temps le nombre d'ECBU, puis le nombre de patients concernés.

Nous avons ensuite effectué un tri et un comptage manuel des données ne pouvant être obtenues par filtrage automatique :

- Examen individuel de tous les ECBU avec suspicion d' E $\beta$ LSE :
  - Élimination des infections à E $\beta$ LSE infirmées par l'antibiogramme.
  - Pour chaque infection à E $\beta$ LSE confirmée, nom de la bactérie et copie des résultats de l'antibiogramme.
- Comptage des ECBU effectués chez des patients en institution (sur l'ensemble des ECBU et sur les ECBU positifs à E $\beta$ LSE).

### **2.6.2 Au près des généralistes**

Nous avons contacté par téléphone les médecins généralistes des patients concernés. Notre choix s'est porté sur le contact téléphonique afin d'obtenir un taux de réponse élevé, de fournir aux médecins qui le souhaitent des informations sur notre étude et de pouvoir détailler aisément l'histoire clinique des patients. Afin de guider les entretiens téléphoniques, nous avons élaboré un questionnaire-type présenté en annexe.

## **2.7 Traitement et analyse des données**

Le processus de recueil de données a été résumé sous forme de « flow-chart » à l'aide du logiciel en ligne Lucidchart® (© Lucid Software Inc.)

Les données recueillies ont été colligées dans un tableau réalisé grâce au tableur du logiciel LibreOffice® (© The Document Foundation, version 4.0.6.2 ). Les fonctionnalités de ce tableur nous ont ensuite permis d'obtenir des statistiques descriptives concernant la population étudiée et les prises en charge proposées.

### **3. Aspects éthiques**

La réalisation de notre étude a nécessité de recourir à des données nominatives ou identifiantes, indispensables pour permettre aux médecins traitants de retrouver le ou les dossiers de leur(s) patient(s) ayant présenté des infections à entérobactéries  $\beta$ LSE. En effet, les données que nous devions recueillir auprès des médecins étaient des éléments très précis, qui ne pouvaient être retrouvés qu'en consultant les dossiers des patients. Il était impossible d'obtenir de telles données par une simple enquête déclarative auprès de médecins généralistes, compte tenu du nombre important d'ECBU qu'ils prescrivent et de l'impossibilité de repérer les infections à bactéries multirésistantes via les logiciels de gestion de cabinet.

Afin de travailler dans le respect des règles déontologiques et éthiques, nous avons donc soumis notre projet aux différentes instances administratives :

- Le Comité de Protection des Personnes du CHU de Brest (CPP Ouest 6), qui a confirmé que le dossier ne relevait pas de sa compétence.
- Le Comité d'Éthique du CHU de Brest, qui a confirmé ne pas soulever d'objection à l'étude.
- Le Comité Consultatif sur le Traitement de l'information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS), qui a donné un avis favorable à l'étude.
- La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a ensuite été informée de notre étude.

Nous nous sommes engagés, une fois le recueil de données terminé, à rendre anonyme la base de données ainsi constituée, et à supprimer de façon définitive tout élément identifiant permettant de remonter aux patients ou à leurs médecins traitants.

### **4. Référentiels utilisés pour juger de la conformité de la prise en charge thérapeutique**

Nous avons comparé les antibiothérapies prescrites à celles préconisées dans les recommandations 2008 de l'AFSSAPS (142) et les informations délivrées en matière d'hygiène aux mesures d'hygiène préconisées en 2009 par la SF2H (« Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact ») et en 2010 par le HSCP (« Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination ») (46,80).



# Résultats





# 1. Enquête et recueil des données

Parmi les 10021 ECBU réalisés au laboratoire Brinquin entre le 21 octobre 2011 et le 21 octobre 2012, 1,02% étaient positifs à entérobactérie  $\beta$ LSE.

Sur l'ensemble des 2929 ECBU positifs à entérobactérie, 3,48% des souches étaient porteuses d'une  $\beta$ -lactamase à spectre étendu.

Sur les ECBU retenus après application du critère d'exclusion :

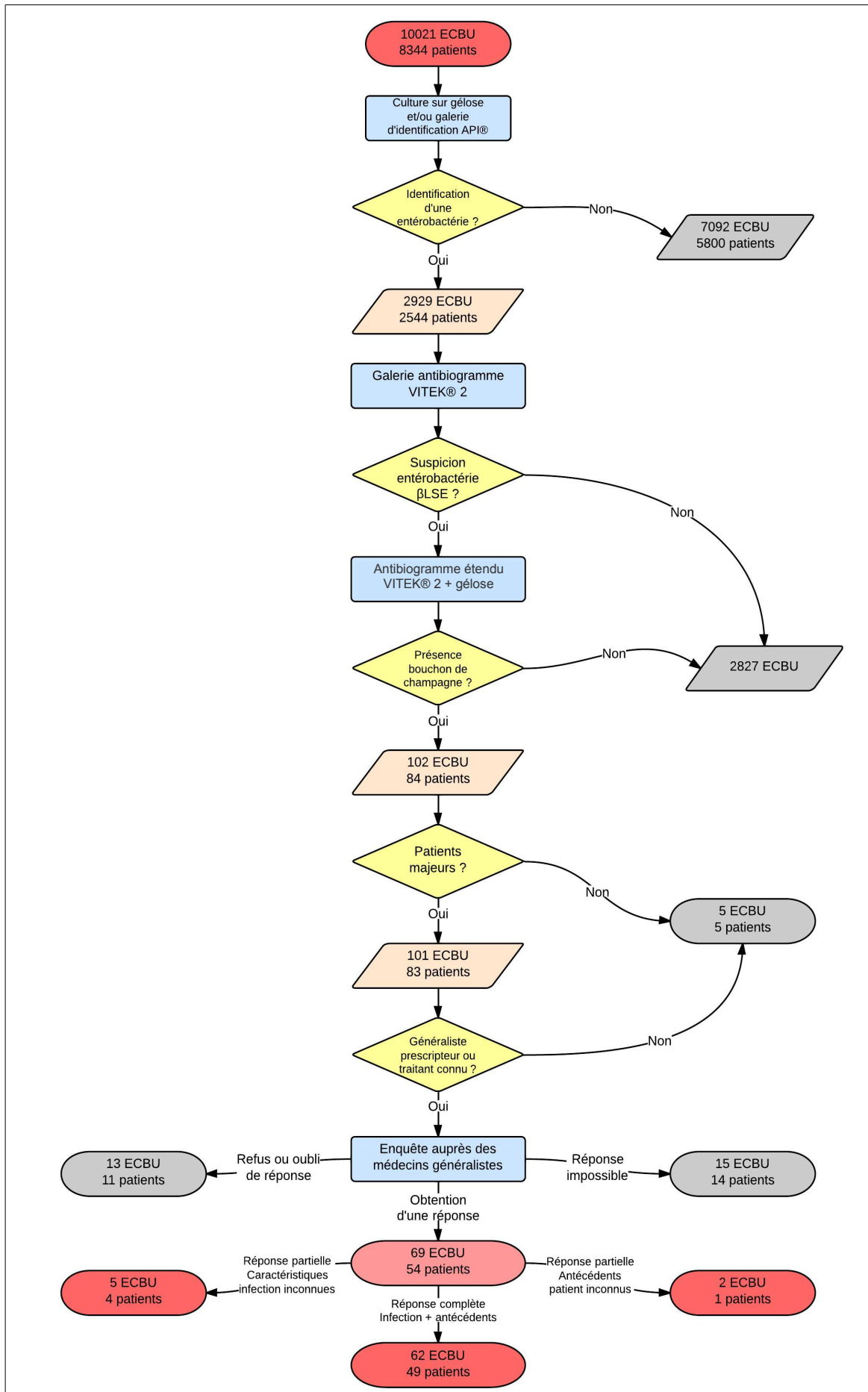
- 83 ont été prescrits par les médecins traitants des patients,
- 5 par des généralistes libéraux autres que les médecins traitants,
- 3 par des médecins de SOS Médecins,
- 6 par des urologues,
- 4 par d'autres spécialistes.

Nous avons recueilli les coordonnées de 58 médecins généralistes :

- Nous avons pu interroger 41 d'entre eux,
- 3 médecins n'ont pas souhaité répondre,
- 4 n'ont pas donné suite après un premier contact,
- 8 n'ont pu être joints,
- 2 n'ont pas pu répondre pour des raisons indépendantes de leur volonté (panne informatique pour l'un et changement de mode d'exercice pour l'autre).

Nous avons obtenu des réponses pour 65% des patients inclus dans l'étude (soit 68,3% des ECBU).

Figure 13 : Déroulement et étapes du recueil de données



## 2. Caractéristiques des patients

A partir de l'interrogatoire des médecins, nous avons recueilli les caractéristiques de 54 patients ayant eu des ECBU positifs à  $\beta$ LSE [Tableau 2]. Pour les patients ayant eu plusieurs ECBU sur la période étudiée, nous nous sommes basés sur le premier d'entre eux. Dix patients ont eu 2 ECBU, 1 patient a eu 3 ECBU et 1 patient a eu 4 ECBU.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et des infections présentées par ceux-ci

		Total des patients ( n=54 )	Patients ambulatoires ( n=39 )	Patients en institution ( n=15 )
Age au diagnostic médian		77	69	87
	moyen [écart type]	72,56 [ $\pm$ 17,08]	67,44 [ $\pm$ 16,72]	85,87 [ $\pm$ 9,06]
Sexe	féminin (%)	45 (83,33%)	33 (84,62%)	12 (80,00%)
	masculin (%)	9 (16,67%)	6 (15,38%)	3 (20,00%)
Indication ECBU	suspicion infection urinaire	37 (68,52%)	27 (69,23%)	10 (66,67%)
	contrôle après antibiothérapie	2 (3,70%)	2 (5,13%)	0 (0,00%)
	bilan préopératoire	2 (3,70%)	2 (5,13%)	0 (0,00%)
	autre	5 (9,26%)	3 (7,69%)	2 (13,33%)
	absence de données	8 (14,81%)	5 (12,82%)	3 (20,00%)
Diagnostic	bactériurie asymptomatique	7 (12,96%)	6 (15,38%)	1 (6,67%)
	colonisation sur sonde	3 (5,56%)	1 (2,56%)	2 (13,33%)
	cystite	25 (46,30%)	18 (46,15%)	7 (46,67%)
	pyélonéphrite	7 (12,96%)	5 (12,82%)	2 (13,33%)
	prostatite	6 (11,11%)	5 (12,82%)	1 (6,67%)
	absence de données	6 (11,11%)	4 (10,26%)	2 (13,33%)
Type d'infection	communautaire	24 (44,44%)	24 (61,54%)	— —
	associée aux soins	15 (27,78%)	6 (15,38%)	9 (60,00%)
	nosocomiale	10 (18,52%)	7 (17,95%)	3 (20,00%)
	absence de données	5 (9,26%)	2 (5,13%)	3 (20,00%)

## 3. Caractéristiques bactériologiques

Nous avons, pour l'ensemble des ECBU inclus, relevé les résultats de l'antibiogramme et mentionné, pour chaque entérobactérie, le nombre de souches résistantes aux différents antibiotiques [Tableau 3]. Les sensibilités à la fosfomycine et au pivmecillinam n'étaient pas étudiées. Parmi les 101 souches bactériennes, 71 (70,3%) étaient résistantes à l'ofloxacine, 55 (54,5%) au cotrimoxazole, 15 (14,9%) à la nitrofurantoïne. Sur les 74 *E. coli*, 47 (63,5%) étaient résistants à l'ofloxacine, 34 (45,9%) au cotrimoxazole, 5 (6,8%) à la nitrofurantoïne. Sur les 18 *K. pneumoniae*, 16 (88,9%) étaient résistants à l'ofloxacine, 16 (88,9%) au cotrimoxazole, 5 (27,8%) à la nitrofurantoïne.

Tableau 3 : Caractéristiques bactériologiques et profil de résistance aux antibiotiques des souches d'entérobactéries *β*-SE retrouvées sur 101 ECBU (R = résistant, I = intermédiaire, S = sensible, NT = non testé)

	Escherichia coli 74 ECBU				Klebsiella pneumoniae 18 ECBU				Pseudomonas aeruginosa 5 ECBU				Enterobacter cloacae 1 ECBU				Klebsiella oxytoca 2 ECBU				Citrobacter freundii 1 ECBU				TOTAL			
	R	I	S	NT	R	I	S	NT	R	I	S	NT	R	I	S	NT	R	I	S	NT	R	I	S	NT	R	I	S	NT
AMPICILLINE	74	0	0	0	18	0	0	0	5	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	101	0	0	0
AMOXICILLINE	25	27	22	0	10	6	2	0	0	5	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	89	38	24	0
ACIDE CLAVULANIQUE	63	6%	29	7%	55	3%	11	1%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	63	6%	29	7%
TICARCLINE	74	0	0	0	18	0	0	0	5	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	101	0	0	0
TICARCLINE	15	37	22	0	12	6	0	0	0	1	4	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	31	44	26	0
ACIDE CLAVULANIQUE	20	3%	50	0%	66	3%	33	3%	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	7%	43	6%
PIPERACILLINE	74	0	0	0	18	0	0	0	5	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	101	0	0	0
PIPERACILLINE	1	11	61	0	3	8	1	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	11	3	20	67
TAZOBACTAME	104	1%	14	9%	44	5%	44	4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	104	1%	14	9%
PIVMECILLINAM	0	0	0	74	0	0	0	18	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	101
AZTREONAM	31	40	3	0	17	1	0	0	0	3	2	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	51	44	6	0
CEFTAZIDIME	21	6%	58	1%	68	1%	11	7%	40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	68	6%	48	5%
CEFTAZIDIME	13	52	9	0	8	3	0	0	2	2	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	24	62	15	0
CEFEPIME	17	6%	70	3%	44	4%	38	9%	40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	61	4%	61	4%
CEFTRIAXONE	61	9%	6	3%	68	1%	11	7%	20	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	90	8%	3	0
NORFLOXACINE	44	0	19	11	14	0	1	3	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	66	0	21	14
OFLOXACINE	47	4	23	0	16	0	1	1	4	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	71	4	25	1
CIPROFLOXACINE	42	0	32	0	12	3	3	0	4	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	61	4	36	0
LEVOFLOXACINE	42	0	32	0	12	0	6	0	4	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	61	1	39	0
MOXIFLOXACINE	44	0	30	0	16	0	2	0	4	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	68	0	33	0
COTRIMOXAZOLE	34	0	32	8	16	0	1	1	1	0	4	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	55	0	37	9
TRIMETHOPRIME	39	0	32	3	17	0	0	1	1	0	4	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	61	0	36	4
NITROFURANTOINE	5	0	69	0	5	0	12	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	0	85	1
ESQUICIMONE	0	0	0	74	0	0	0	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	101
FROMETANOL	17	2	55	0	14	0	4	0	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	4	51	0
GENTAMICINE	0	11	63	0	0	2	15	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	88	0
AMIKACINE	0	0	74	0	0	0	0	18	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	96	5
IMPENEM	0	0	74	0	0	0	0	18	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0
ERTAPENEM	0	0	74	0	0	0	0	18	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0
MEROPENEM	0	0	74	0	0	0	0	18	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	101	0

## 4. Antibiothérapie et informations aux patients

Nous avons recueilli le traitement probabiliste et le traitement après réception de l'antibiogramme pour 64 ECBU, chez 50 patients différents [Tableau 4]. Dans trois cas, le médecin a pu nous informer de l'antibiothérapie mais ne se souvenait plus du diagnostic.

Tableau 4 : Traitements prescrits avant et après antibiogramme (■ = traitement non adapté aux recommandations AFSSAPS de 2008)

	Traitement probabiliste				Total
	Cystite	Pyélonéphrite Prostatite	Bactériurie Colonisation	Diagnostic Inconnu	
Quinolone/Fluoroquinolone	7 (21,9%)	5 (33,3%)	2 (14,3%)	2	16 (25,0%)
Nitrofurantoïne	7 (21,9%)	7 (46,7%)	2 (14,3%)	0	16 (25,0%)
Cotrimoxazole	10 (31,3%)	2 (13,3%)	0	1	13 (20,3%)
Fosfomycine trometamol	1 (3,1%)	0	0	0	1 (1,6%)
Amoxicilline	0	1 (6,7%)	0	0	1 (1,6%)
Amoxicilline acide clavulanique	0	0	1 (7,1%)	0	1 (1,6%)
Ceftriaxone	0	1 (6,7%)	0	0	1 (1,6%)
Minocycline	0	0	0	0	0
Abstention thérapeutique	7 (21,9%)	0	9 (64,3%)	0	16 (25,0%)
Hospitalier (carbapénème)	0	0	0	0	0

	Traitement après antibiogramme				Total
	Cystite	Pyélonéphrite Prostatite	Bactériurie Colonisation	Diagnostic Inconnu	
Quinolone/Fluoroquinolone	9 (28,1%)	6 (40,0%)	4 (28,6%)	2	21 (32,8%)
Nitrofurantoïne	8 (25,0%)	8 (53,3%)	2 (14,3%)	0	18 (28,1%)
Cotrimoxazole	8 (25,0%)	0	1 (7,1%)	1	10 (15,6%)
Fosfomycine trometamol	0	0	0	0	0
Amoxicilline	0	0	0	0	0
Amoxicilline acide clavulanique	2 (6,3%)	1 (6,7%)	0	0	3 (4,7%)
Ceftriaxone	0	0	0	0	0
Minocycline	2 (6,3%)	0	0	0	2 (3,1%)
Abstention thérapeutique	0	0	7 (50,0%)	0	7 (10,9%)
Hospitalier (carbapénème)	3 (9,4%)	0	0	0	3 (4,7%)

Au total, 40,6% des antibiothérapies probabilistes étaient inadaptées aux recommandations AFSSAPS de 2008. Concernant les antibiothérapies prescrites après antibiogramme, 35,9% étaient inappropriées, soit parce qu'elles n'étaient pas conformes aux recommandations, soit parce qu'elles n'étaient pas adaptées à l'antibiogramme.

Un patient a reçu deux traitements probabilistes pour une même infection (pyélonéphrite) : amoxicilline puis ceftriaxone.

Sur les 48 antibiothérapies probabilistes prescrites, 39 ont été adaptées à l'antibiogramme par le médecin généraliste : le traitement probabiliste était correct dans 25 cas et a dû être modifié dans 14 cas. Parmi les 9 cas où l'antibiothérapie n'a pas été adaptée par le généraliste : un traitement probabiliste pour bactériurie a été interrompu et non remplacé après réception de l'antibiogramme, le patient ayant reçu un traitement probabiliste par fosfomycine trometamol pour une cystite a, suite à l'antibiogramme, bénéficié d'un traitement hospitalier par imipénem pendant 6 jours (hospitalisation en endocrinologie suite à la découverte concomitante d'un diabète) et 7 traitements ont été poursuivis alors qu'ils n'étaient pas adaptés à l'antibiogramme.

Parmi les infections non traitées avant réception de l'antibiogramme, 8 ont par la suite été traitées par un antibiotique adapté à celui-ci, 6 n'ont fait l'objet d'aucun traitement (bactériuries asymptomatiques ou colonisations sur sonde), 2 ont nécessité un traitement hospitalier (l'un par imipénem, l'autre par ertapénem).

Nous avons également interrogé les médecins sur la guérison clinique des patients pour 50 ECBU. Nous n'avons pas tenu compte des 14 ECBU demandés pour des bactériuries ou colonisations sur sonde [Tableau 5].

Tableau 5 : Devenir des patients en fonction du traitement reçu après l'antibiogramme

	Traitement		
	Adapté à l'antibiogramme	Non adapté à l'antibiogramme	Hospitalier (carbapénème)
<b>Guérison</b>			
Oui	28	4	3
Non	6	2	0
Absence de données	6	1	0

Dans au moins 48% des cas, les médecins n'avaient pas informé leurs patients (ou le cas échéant, le personnel soignant) sur le portage d'une bactérie multirésistante [Tableau 6]. Les motifs invoqués en cas de non information étaient : l'oubli de mentionner l'information, l'incapacité du patient à comprendre l'information (troubles cognitifs ou psychiatriques), la crainte de délivrer une information anxiogène pour le patient.

Tableau 6 : Information des patients par les médecins

	Information sur portage bactérie multirésistante	Information sur mesures d'hygiène
Oui	20 (40,0%)	17 (34,0%)
Non	24 (48,0%)	24 (48,0%)
Absence de données	6 (12,0%)	9 (18,0%)

## 5. Facteurs de risque

Sur les 83 patients inclus dans l'étude :

- 67,47% étaient âgés de 65 ans ou plus,
- 19,28% étaient de sexe masculin,
- 28,92% vivaient en institution.

Pour les 54 patients dont nous avons interrogé les médecins, nous avons relevé les antécédents susceptibles de constituer des facteurs de risque d'infection à entérobactérie  $\beta$ LSE [Tableau 7].

Tableau 7 : Facteurs de risque d'infection urinaire à entérobactérie  $\beta$ LSE chez 54 patients

	Oui	Non	Absence de données
Age $\geq$ 65 ans	<b>39 (72,22%)</b>	15 (27,78%)	— —
Sexe masculin	<b>9 (16,67%)</b>	45 (83,33%)	— —
Vie en institution	<b>15 (27,78%)</b>	39 (72,22%)	— —
IU récidivante	<b>26 (48,15%)</b>	25 (46,30%)	3 (5,56%)
Procédure invasive urinaire	<b>10 (18,52%)</b>	40 (74,07%)	4 (7,41%)
Hospitalisation <3mois	<b>11 (20,37%)</b>	37 (68,52%)	6 (11,11%)
Antibiothérapie <3mois	<b>14 (25,93%)</b>	33 (61,11%)	7 (12,96%)
Soins à domicile <3 mois (pour les 39 patients ambulatoires)	<b>9 (23,08%)</b>	29 (74,36%)	1 (2,56%)

Par ailleurs, 12 patients (22,22%) étaient diabétiques, 4 (7,4%) avaient des antécédents de pathologies urologiques (sténose urétrale, rupture traumatique de l'urètre, cancer de vessie, vessie neurologique), 3 (5,56%) présentaient une polykystose rénale, et 3 autres étaient immunodéprimés (myélome traité par chimiothérapie, traitement immunosuppresseur après greffe). Six patients (11,11%) avaient des antécédents d'infection urinaire à entérobactérie  $\beta$ LSE antérieure à l'étude, et 5 (9,26%) en ont présenté une autre postérieure à la période étudiée.

Six patientes ne présentaient aucun facteur de risque d'infection à entérobactérie  $\beta$ LSE.





# Discussion



# 1. Antibiothérapie des infections à E $\beta$ LSE proposée en médecine générale

## 1.1 Cystites

Le traitement probabiliste le plus fréquemment prescrit était le cotrimoxazole, devant les quinolones et la nitrofurantoïne. La fosfomycine trometamol était prescrite dans un seul cas. Le pivmecillinam n'était jamais utilisé.

L'usage du cotrimoxazole en traitement probabiliste de première intention dans les cystites de l'adulte n'est pas cohérent avec les recommandations actuelles : son utilisation était recommandée dans la conférence de consensus de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) de 1990 (171), mais elle ne l'est plus dans les recommandations de 2008, où le cotrimoxazole n'est proposé qu'après réception de l'antibiogramme, dans les cystites compliquées (142). De plus le taux de résistance au cotrimoxazole des entérobactéries  $\beta$ LSE est élevé : 54,5% dans notre étude. L'étude de l'Onerba réalisée en 2006 auprès de laboratoires de ville retrouve un taux de résistance au cotrimoxazole encore plus élevé : 86% (131).

L'usage des quinolones ou fluoroquinolones n'est actuellement recommandé qu'en deuxième intention dans la cystite simple ou compliquée. Dans le cas des infections à entérobactérie  $\beta$ LSE, le problème de la résistance associée aux quinolones et fluoroquinolones est particulièrement préoccupant : dans notre étude, le taux de souches résistantes ou intermédiaires à l'ofloxacin et à la ciprofloxacine étaient respectivement de 74,3% et 64,4% (toutes espèces bactériennes confondues), et le taux de résistance à la norfloxacine de 65,3%. Ces taux sont cependant inférieurs à ceux rapportés par l'Onerba en 2006 pour les souches  $\beta$ LSE communautaires (86% de souches résistantes ou intermédiaires à l'ofloxacin) et en 2009-2010 pour les souches  $\beta$ LSE du réseau C-CLIN Paris-nord (82,2% de résistance aux quinolones classiques et 73,7% de résistance à la ciprofloxacine) (131,172). Il est probable que les fluoroquinolones et quinolones ne figurent plus qu'en dernière intention dans les futures recommandations de prise en charge des cystites (145).

Dans les recommandations de 2008, la nitrofurantoïne figurait en deuxième intention dans les cystites simples et en première intention dans les cystites compliquées. En 2011, elle a

fait l'objet d'une restriction d'utilisation (éviction de son utilisation prophylactique), en raison d'effets indésirables rares mais graves (atteintes hépatiques et pulmonaires). Depuis mars 2012, son « utilisation peut néanmoins être envisagée en traitement probabiliste, si l'état de la patiente nécessite d'instaurer un traitement en urgence et/ou d'après ses antécédents (en cas de cystites récidivantes dues à des bactéries multirésistantes) » (144). Elle représente une part importante des prescriptions dans notre étude. Son utilisation semble particulièrement intéressante dans les infections à entérobactéries  $\beta$ LSE, du fait de leur bonne sensibilité à cette molécule. La nitrofurantoïne est l'antibiotique *per os* pour lequel nous avons retrouvé le plus faible taux de résistance : 14,9% toutes souches confondues, 6,8% pour *E. coli*, 27,8% pour *K. pneumoniae*.

La fosfomycine trometamol était rarement prescrite dans notre étude. Cette molécule est le traitement de première intention des cystites simples. Celles-ci sont probablement sous-représentées dans notre étude, car elle est basée sur le recueil de résultats d'ECBU : or, le seul examen recommandé dans les cystites simples est la bandelette urinaire, et non l'ECBU. La fosfomycine ne figure pas sur les antibiogrammes des entérobactéries  $\beta$ LSE du laboratoire Brinquin. Du fait du faible taux de résistance, la fosfomycine représente une option thérapeutique intéressante dans les cystites à entérobactéries  $\beta$ LSE (1 dose/j pendant 1 à 3 jours) (148–150).

Le pivmecillinam, malgré son intérêt dans les cystites simples, n'a pas été prescrit au cours de notre étude, mais il n'était pas encore remboursé au moment où nous avons réalisé notre enquête (173). De plus, il ne figure pas parmi les traitements probabilistes recommandés en 2008, ce qui explique probablement que sa sensibilité n'ait pas été étudiée sur les antibiogrammes ; il est possible que cette molécule figure dans les recommandations à venir (145).

## 1.2 Bactériuries asymptomatiques

Contrairement aux recommandations, les patients présentant une bactériurie asymptomatique ou une colonisation sur sonde à demeure ont reçu une antibiothérapie probabiliste dans plus d'un tiers des cas, et une antibiothérapie après antibiogramme dans la moitié des cas. Dans un cas toutefois, la bactériurie a été découverte à l'occasion d'un bilan préopératoire avant chirurgie orthopédique, justifiant de ce fait l'antibiothérapie (174).

### **1.3 Pyélonéphrites et prostatites**

Les traitements probabilistes les plus couramment prescrits par les médecins interrogés étaient la nitrofurantoïne, les fluoroquinolones et quinolones (dont une prescription de norfloxacine) et le cotrimoxazole. La nitrofurantoïne était aussi très fréquemment prescrite après l'antibiogramme. Les prescriptions probabilistes de cotrimoxazole et de norfloxacine ne sont pas conformes aux recommandations de bonne pratique, et la nitrofurantoïne n'est pas indiquée dans le traitement des pyélonéphrites et prostatites, que ce soit en probabiliste ou après antibiogramme (175).

Les médecins ont indiqué une guérison pour 5 patients traités par nitrofurantoïne (1 pyélonéphrite et 4 prostatites) et 2 patients traités par une quinolone inadaptée à l'antibiogramme (2 pyélonéphrites). On peut s'interroger sur la pertinence des diagnostics annoncés par les médecins dans ces différents cas.

### **1.4 Les carbapénèmes, une possibilité même en ambulatoire ?**

Trois patients inclus dans notre étude ont nécessité des traitements hospitaliers par carbapénème pour des cystites.

Il est évident qu'il faut, dans la mesure du possible, privilégier les molécules autres que les carbapénèmes, afin de limiter au maximum la survenue de résistances. C'est ce que recommandait en 2010 le Haut Conseil de Santé Publique, qui conseillait également de limiter leur usage aux infections sévères (80). Mais leur utilisation, même pour des infections bénignes ou non sévères, est parfois nécessaire en cas de résistances multiples aux antibiotiques *per os*. En France, la sensibilité des entérobactéries aux carbapénèmes reste excellente, notamment pour les souches retrouvées en laboratoires de ville (176), même si dans d'autres pays d'Europe les résistances s'accroissent (84). Dans notre étude, seule une souche sur 101 était résistante à un carbapénème (ertapénème).

Les deux principaux carbapénèmes utilisés en France dans les infections urinaires à entérobactéries  $\beta$ LSE sont l'imipénem (Tienam®) et l'ertapénem (Invanz®).

- L'imipénem a une AMM en France dans l'indication « infections urinaires compliquées ». Il a l'inconvénient d'être administré en perfusions toutes les huit heures. C'est une molécule à prescription exclusivement hospitalière. Son usage ne

peut donc être envisagé en ambulatoire (177). Le coût journalier du traitement est de 52,47€ (sur la base de 3x500mg/j) , plus les coûts inhérents à l'hospitalisation, ou à l'hospitalisation à domicile.

- L'ertapénem n'a pas d'AMM en France dans les infections urinaires. Il est administré en une dose journalière, et n'a d'AMM qu'en perfusion intraveineuse en France (178). Dans d'autres pays comme le Canada, il est en revanche indiqué dans les infections urinaires compliquées (mais pas nécessairement sévères), par voie veineuse ou intramusculaire (179). L'ertapénem est inscrit sur les listes de rétrocession, le traitement peut donc être initié à l'hôpital et poursuivi en ambulatoire. Une étude française de Forestier *et al.* (2012) montre une bonne efficacité des traitements par ertapénem en ambulatoire, y compris par voie sous-cutanée, dans des cystites, pyélonéphrites et prostatites à entérobactéries  $\beta$ LSE (180). Le coût journalier du traitement est de 45€ (sur la base de 1x1g/j), plus les coûts inhérents à la réalisation des injections ou perfusions par un infirmier à domicile, dans l'hypothèse d'un traitement ambulatoire.

## 2. Information des patients

Les antibiogrammes de bactéries  $\beta$ LSE réalisés au laboratoires Brinquin portent tous le commentaire : « **Attention "EBLSE" : Entérobactérie sécrétrice de bêta-lactamase à spectre élargi, pouvant diffuser sur 1 mode épidémique notamment par manuportage.** Mesures d'hygiène rigoureuse indispensables ». Pourtant, dans notre étude, à peine plus d'un tiers des médecins avaient informé leur(s) patient(s) (ou le personnel soignant dans le cas de patients institutionnalisés ou dépendants bénéficiant de soins infirmiers à domicile) de la présence d'une bactérie multirésistante, ou des mesures d'hygiène et de prévention de la transmission – notamment manuportée – , de ces bactéries.

En cas de non-information, les médecins invoquaient principalement l'oubli d'informer, la crainte d'inquiéter le patient. La mise en place d'outils et de campagnes d'information pourrait encourager et faciliter la communication médecins-patients autour des infections à entérobactéries  $\beta$ LSE. Par exemple, un « kit  $\beta$ LSE » a été mis en place dans la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur. Il comporte des données épidémiologiques sur les  $\beta$ LSE, le numéro du Conseil en Infectiologie « Alerte aux entérobactéries  $\beta$ LSE », une information sur les mesures d'hygiène (fiche CCLIN, AzurClin), une « check-list » pour le médecin, des

protocoles d'antibiothérapie et des rappels des conduites à tenir. Il a permis d'améliorer de façon significative la conformité des prescriptions des médecins (92% de conformité si utilisation du kit, 65% si non-utilisation du kit,  $p=0,0125$ ) (181).

### **3. Facteurs de risque**

Les facteurs de risque d'infection urinaire à entérobactérie  $\beta$ LSE les plus couramment retrouvés dans la littérature (âge élevé, sexe masculin, vie en institution, infections urinaires récurrentes, procédures invasives urinaires, antécédents d'hospitalisation, d'antibiothérapie, de soins à domicile) étaient tous représentés dans notre étude. Le plus fréquent était l'âge supérieur à 65 ans, suivi par les infections urinaires récurrentes et la vie en institution. Quelques patients présentaient des facteurs de risque moins souvent mentionnés dans la littérature, tels que le diabète ou les pathologies de l'appareil urinaire. Nous avons également noté des antécédents de polykystose rénale, d'immunodépression et d'infection à entérobactérie  $\beta$ LSE (antérieure à la période étudiée) chez plusieurs patients, mais les modalités de notre étude ne permettent pas de déterminer si de tels antécédents constituent des facteurs de risque.

### **4. Résultats d'études similaires**

Au moment de la réalisation de notre étude, l'analyse de la littérature ne retrouvait aucune publication traitant de la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries  $\beta$ LSE par les généralistes. Cependant, une thèse de médecine générale intitulée « Etude des pratiques des médecins généralistes dans la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE) » a été soutenue le 28 octobre 2013 à la faculté de Grenoble par le Dr Coralie Miclot. Il s'agit également d'une étude rétrospective sur un an (année 2012), menée auprès d'un groupement de laboratoires d'analyses privés (5 laboratoires), à partir de laquelle l'auteur a interrogé les médecins généralistes des patients présentant des infections urinaires à entérobactéries  $\beta$ LSE sur la prise en charge proposée et les facteurs de risque rencontrés (169).

La prévalence d'infections à entérobactéries  $\beta$ LSE dans cette étude était plus faible que celle que nous avons retrouvée (117 ECBU positifs à E $\beta$ LSE sur 19494 soit 0,6%, contre 102 ECBU positifs à E $\beta$ LSE sur 10021 soit 1,02% dans notre étude). L'auteur a inclus 103 ECBU, soit 84 patients et 62 médecins généralistes (101 ECBU, 83 patients et 58



médecins généralistes dans notre étude).

Concernant les caractéristiques bactériologiques des souches retrouvées, les taux de résistance aux fluoroquinolones, au cotrimoxazole et à la nitrofurantoïne étaient respectivement de 68,9, 57,3 et 9,7% (70,3, 54,5 et 14,9% dans notre étude).

Concernant la prise en charge proposée aux patients, l'auteur retrouvait des prescriptions après antibiogramme non conformes aux recommandations dans 33,9% des cas (35,9% dans notre étude) ; les patients étaient informés de la présence d'une bactérie multirésistante dans 48,2% des cas et des mesures d'hygiène dans 39,3% des cas (respectivement dans 40 et 34% des cas dans notre étude).

## **5. Limites et forces de l'étude**

Notre étude est basée sur l'analyse des ECBU, à partir d'un seul groupement de laboratoires, ce qui limite son extrapolation à la population générale.

Le caractère rétrospectif et descriptif de cette étude ne permet pas de déterminer l'incidence des infections urinaires à entérobactéries  $\beta$ LSE, ni d'affirmer que certains antécédents constituent des facteurs de risque.

Le recueil des données auprès des médecins constitue un biais dans notre travail, car l'étude porte sur une période longue et est basée sur une enquête déclarative. Certaines données sont donc manquantes, notamment dans les cas où le médecin avait noté peu d'éléments dans le dossier ou ne disposait pas du dossier du patient (dossier archivé à la maison de retraite par exemple), et ne pouvait se souvenir d'événements remontant parfois à plus d'un an. De plus, certaines réponses (diagnostic, guérison, information sur les BMR) étaient soumises à la subjectivité du médecin.

La force de notre étude réside dans son originalité : il s'agit d'une des premières enquêtes menées sur la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries  $\beta$ LSE en ville, par les médecins généralistes. Il s'agit d'une étude-pilote, mise en place avant une autre étude prospective sur le département finistérien, incluant l'ensemble des laboratoires privés. Cette nouvelle étude permettra de calculer l'incidence de ces infections chez des patients non hospitalisés, et de recueillir des informations de manière prospective auprès des médecins généralistes.

# Conclusion

Sur 10021 EBCU réalisés, nous avons inclus 101 EBCU positifs à entérobactérie  $\beta$ LSE, et 83 patients. Sur les 74 *E. coli*, 47 (63,5%) étaient résistants aux quinolones, 34 (45,9%) au cotrimoxazole, 5 (6,8%) à la nitrofurantoïne. Sur les 18 *K. pneumoniae*, 16 (88,9%) étaient résistants aux quinolones, 16 (88,9%) au cotrimoxazole, 5 (27,8%) à la nitrofurantoïne.

Nous avons pu interroger les médecins au sujet de 54 de ces patients. Parmi eux, 18,5% présentaient une bactériurie ou une colonisation sur sonde, 46,3% une cystite, 24% une pyélonéphrite ou une prostatite. Les infections étaient à 44,4% communautaires, 27,8% étaient associées aux soins et 18,5% étaient nosocomiales.

En probabiliste, 40,6% des prescriptions étaient non adaptées aux recommandations. Après antibiogramme, 35,9% étaient inadaptées. Ces prescriptions concernaient en majorité des bactériuries ou colonisations sur sonde (9,4%) et des prostatites (12,5%).

Dans au moins 48% des cas, les patients n'avaient pas reçu d'information sur la présence d'une bactérie multirésistante et sur les mesures d'hygiène et de prévention de la transmission.

La prise en charge des infections urinaires à entérobactéries  $\beta$ LSE en médecine générale est encore perfectible : il faut améliorer la conformité des traitements aux recommandations (souligner l'importance du non-traitement des bactériuries, utiliser des molécules adaptées au type d'infection notamment dans les pyélonéphrites et prostatites), former les médecins sur les entérobactéries  $\beta$ LSE et proposer des supports favorisant l'information des patients.

Sur le plan thérapeutique, le pivmecillinam, désormais remboursé, pourra constituer une alternative intéressante, sous réserve que sa sensibilité soit étudiée sur les antibiogrammes. Dans le cas de souches  $\beta$ LSE particulièrement résistantes, l'usage de carbapénèmes en ambulatoire permettrait d'éviter des hospitalisations et de limiter le coût des soins.

Une nouvelle étude multicentrique fera suite à notre étude-pilote. Impliquant l'ensemble des laboratoires finistériens et les généralistes, elle permettra de recueillir de façon prospective les EBCU, les réponses des médecins, et d'évaluer l'incidence des infections urinaires à entérobactéries  $\beta$ LSE chez les patients non hospitalisés dans le Finistère.



# Annexes

## Annexe 1 : Questionnaire médecins généralistes

Dans le cadre de ma thèse de médecine générale, j'étudie la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries à bêta-lactamase à spectre étendu ( $\beta$ LSE) en ville, par les médecins généralistes. La prévalence de ces infections liées à des bactéries multirésistantes est en effet croissante. L'objectif secondaire de cette étude est de relever les facteurs de risque d'infection urinaire à entérobactérie  $\beta$ LSE classiquement rapportés dans la littérature.

La première partie de cette enquête m'a amenée à recueillir sur un an (24/10/2011 au 24/10/2012), l'ensemble des ECBU positifs à entérobactérie  $\beta$ LSE réalisés au laboratoire Brinquin de Brest ou dans un des laboratoires associés ( Gastine et Kernec à Bellevue, Lannibio à Lannilis).

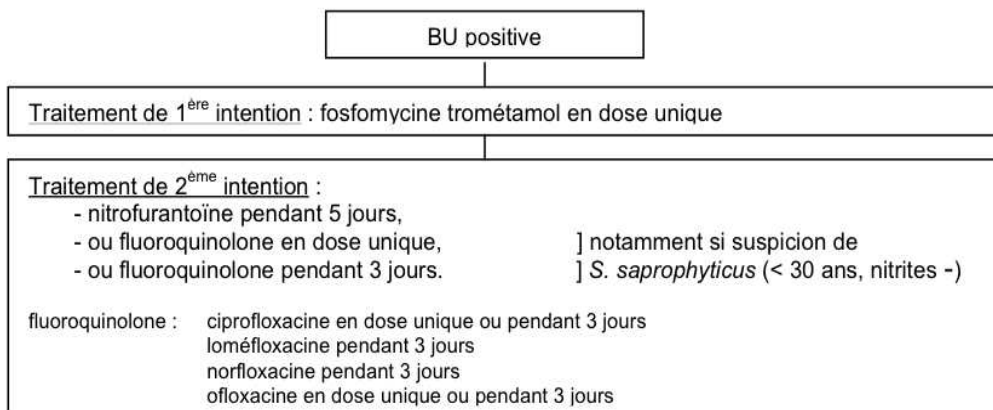
Un ou plusieurs de vos patients ont, durant cette période, eu un ou des ECBU positifs à entérobactérie  $\beta$ LSE. Afin de compléter cette enquête, je vous serais très reconnaissante de prendre quelques instants afin de me fournir des informations, en répondant pour chaque patient au questionnaire suivant :

- Concernant la prise en charge que vous avez proposée au patient :
  - Quelles étaient les indications de l'ECBU ?
    - Suspicion clinique d'infection urinaire
    - Contrôle après antibiothérapie
    - Bilan pré-opératoire
    - Autre
  - Quel diagnostic avez-vous posé ?
    - Bactériurie asymptomatique
    - Cystite
    - Pyélonéphrite
    - Prostatite
  - S'agissait-il d'une infection nosocomiale ou communautaire ?
  - Quel antibiotique avez-vous prescrit ? Pendant quelle durée ?
  - L'avez-vous adapté/modifié après réception de l'antibiogramme ?
  - A-t-il permis la guérison du patient ?
  - Le patient était-il informé qu'il était porteur d'une bactérie multirésistante ?
  - Avait-il reçu des informations en matière d'hygiène, de prévention de la transmission de cette BMR ? Lesquelles ?
  
- Concernant les facteurs de risque et antécédents :
  - Le patient a-t-il un antécédent d'infection à entérobactérie  $\beta$ LSE ?
  - Est-il diabétique ?
  - Présente-t-il des infections urinaires récidivantes ?
  - A-t-il subi une procédure invasive urinaire (par ex. sondage, cystoscopie...) avant l'infection ?
  - A-t-il été hospitalisé dans les 3 mois précédant l'infection ?
  - A-t-il bénéficié de soins à domicile dans les 3 mois précédant l'infection ?
  - A-t-il reçu une antibiothérapie, quelle qu'en soit la cause, dans les 3 mois précédant l'infection ?
  - A-t-il à votre connaissance d'autres antécédents notables ?

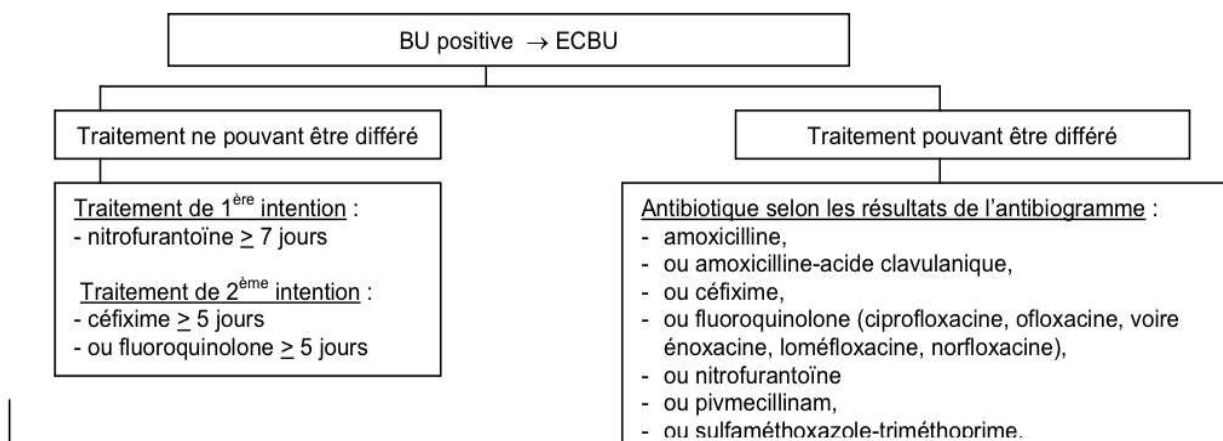
# Annexe 2 : Recommandations AFSSAPS 2008 pour la prise en charge des infections urinaires de l'adulte

## INFECTIONS URINAIRES DE L'ADULTE (HORS GROSSESSE)

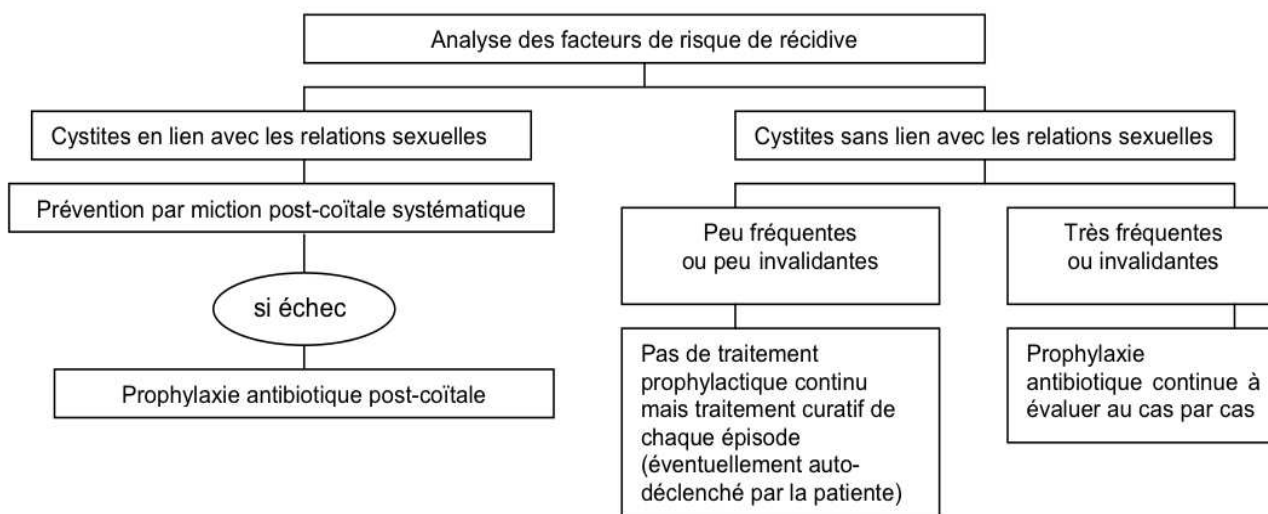
### CYSTITE AIGUË SIMPLE



### CYSTITE COMPLIQUEE



### CYSTITE RECIDIVANTE



## **PYELONEPHRITE AIGUË SIMPLE**

BU positive → ECBU + échographie des voies urinaires

### Traitement probabiliste :

- ceftriaxone ou céfotaxime, par voie injectable,
- ou fluoroquinolone *per os* (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine) ou voie injectable si *per os* impossible.

Si sepsis grave : ajout d'un aminoside (gentamicine, nétilmicine, tobramycine) pendant 1-3 jours

### Relais par voie orale (après résultats de l'antibiogramme) :

- amoxicilline,
- ou amoxicilline-acide clavulanique,
- ou céfixime,
- ou fluoroquinolone (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine),
- ou sulfaméthoxazole-triméthoprime.

Durée totale de traitement, si évolution favorable : 10-14 jours, sauf fluoroquinolone (7 jours)

## **PYELONEPHRITE AIGUË COMPLIQUEE**

BU positive → ECBU + uro-TDM ou échographie des voies urinaires selon les cas

### Traitement probabiliste :

- ceftriaxone ou céfotaxime, par voie injectable,
- ou fluoroquinolone *per os* (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine) ou voie injectable si *per os* impossible.

Forme grave : ajout d'un aminoside (gentamicine, nétilmicine, tobramycine) pendant 1-3 jours.

### Relais par voie orale (après résultats de l'antibiogramme) :

- amoxicilline,
- ou amoxicilline-acide clavulanique,
- ou céfixime,
- ou fluoroquinolone (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine),
- ou sulfaméthoxazole-triméthoprime.

Durée totale de traitement selon le contexte : 10-14 jours, parfois > 21jours.

## **PROSTATITE AIGUË**

BU positive → ECBU + échographie des voies urinaires par voie sus-pubienne

### Traitement probabiliste :

- ceftriaxone ou céfotaxime, par voie injectable,
- ou fluoroquinolone par voie orale (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine), ou par voie injectable si la voie orale est impossible.

Forme grave : ajout d'un aminoside (gentamicine, nétilmicine, tobramycine) pendant 1-3 jours.

### Relais par voie orale (après résultats de l'antibiogramme) :

- fluoroquinolone (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine),
- ou sulfaméthoxazole-triméthoprime.

Durée totale de traitement : de 14 jours (formes paucisymptomatiques) à plus de 3 semaines.

# Annexe 3 : Procédure de réalisation ECBU laboratoire Brinquin

LABORATOIRE BRINQUIN  241, Rue Jean Jaurès 29200 Brest	<b>D4 - INS BACT 06 Version A</b>
	<b>Examen Cyto-Bactériologique des Urines</b>

Date de mise en application : 30/01/06

**ECBU**

## 1. Objet et domaine d'application

Cette fiche d'instruction décrit les principes de réalisation d'un Examen Cyto-Bactériologique des Urines (ECBU). Elle s'applique à tous les ECBU confiés au laboratoire.

## 2. Documents associés

C2 - MO 02	« Prélèvements urinaires »
D2 – PR 01	« Validation analytique »
D3 – MO 56	« Utilisation de l'appareil Vitek II »
D4-INS BACT 04	« Coloration de Gram »

**Fiches techniques fournisseur (des coffrets utilisés)**

## 3. Responsabilités

Le technicien est responsable de la préparation des échantillons, de la réalisation de l'examen et de la lecture des éléments présents dans les urines.

## 4. Déroulement de l'activité

### 4.1. Intérêt

L'Examen Cyto-Bactériologique des Urines est un examen simple, susceptible de fournir des renseignements précieux pour le diagnostic d'une affection urologique (caractère physique, examen microscopique, et culture d'isolement). Il permet de reconnaître les infections urinaires et de déterminer le germe en cause.

### 4.2. Matériel – Réactifs

- Tube à hémolyse
- Cellule de numération à usage unique 10 puits
- Ôses stériles calibrées à 10µl
- Pipette automatique et embouts à usage unique
- Lamelles
- Galeries d'identification et antibiogramme (API ou Vitek II)
- Milieu de culture CPS ID 3, BioMérieux, Réf : 43541
- Réactif R1+R2 (dans le même coffret) : ID Indole + TDA, BioMérieux, Réf : 56541

Version précédente	Rédacteur	Approbateur
<i>du</i>	Anne BRESSON Technicienne	Caroline BRINQUIN-QUEMERAS Médecin biologiste
<i>Approuvée par</i>	<b>Vérificateur</b>	
<i>Objet de la modification :</i> Création du document	Marie-Louise CAMBLAN Technicienne	Date :

Page 1 sur 4

#### 4.3. Echantillons

Flacon stérile (avec conservateur si acheminement non immédiat au laboratoire) ou poche adhésive stérile (nourrissons).

Noter sur le compte-rendu si le flacon n'est pas conforme.

Le prélèvement se fait conformément au mode opératoire C2 - MO 02 « Prélèvements urinaires ».

#### 4.4. Pré-traitement

- Ramener le flacon d'urine à température ambiante, si celui-ci était au réfrigérateur
- Homogénéiser les urines par au moins trois retournements successifs lents du flacon.
- Centrifuger 1 tube à hémolyse de 5 mL d'urine (5 minutes à 3000 tours/min)
- En cas de prescription de glucose et albumine, donner 1 tube à hémolyse d'urine pure en biochimie après homogénéisation

#### 4.5. Examen macroscopique

- Observer et noter sur la feuille de travail, après homogénéisation des urines, l'aspect et le pH (bandelette COMBUR test Roche).

#### 4.6. Examen cytologique : *Sur urine non centrifugée* :

→ Effectuer la numération des éléments (hématies et leucocytes) avec des **cellules à numération à usage unique 10 puits** (placard des urines en bactériologie).

- Prélever la suspension d'urine avec une pipette plastique et remplir l'alvéole voulue.
- Examiner au microscope à l'objectif 40.
- Multiplier le nombre d'éléments figurés, comptés au total dans les 9 carrés, par 10 000.

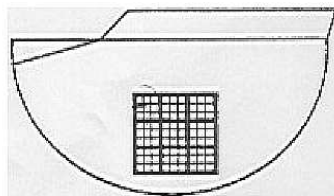


Schéma d'une grille

→ Recherche directe de cristaux, cylindres et de cellules épithéliales sur la même cellule.  
Apprécier la quantité : rares, quelques, assez nombreux ou nombreux.  
Poursuivre l'identification des cristaux si nécessaire depuis le culot (éclaircissement à la flamme si urates) ou depuis le surnageant de centrifugation (éclaircissement à la flamme du trouble créé par l'acide acétique : phosphates amorphes).

⇒ Noter les résultats sur la feuille de paillasse.

#### 4.7. Coloration de Gram : *Sur urine centrifugée* :

A partir de 10 000 leucocytes / mL, faire 1 étalement du **culot de centrifugation** et effectuer la coloration de Gram (cf. D4-INS BACT 04 )



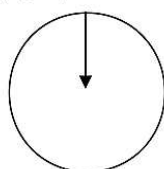
Rendre l'aspect de la **flore**.

#### 4.8. Ensemencements et incubations

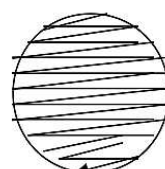
Les milieux de culture se trouvent dans le placard « Gélases », la réserve se trouve dans le réfrigérateur dédié à proximité de la paillasse.

- Pour **TOUTES** les urines, ensemer : 1 gélose CPS ID 3
- Cas particulier : RAJOUTER :
  - Si présence de Cocci Gram positif : 1 gélose au sang Columbia CNA
  - Si présence de Cocci Gram négatif : 1 gélose Chocolat enrichie (à incuber sous  $CO_2$ )
  - Si présence de Corynébactéries : 1 gélose au sang Columbia CNA (incuber sous  $CO_2$ )
  - Si présence de levures : 1 gélose Sabouraud.

- J0 : Bien homogénéiser le prélèvement et ensemer les milieux de culture avec une öse calibrée à usage unique (10 µL) :
  - Immerger l'öse dans l'urine en la tenant verticalement
  - Faire une strie équivalente au rayon de la boîte pour décharger l'öse (fig. a)
  - Puis, sans recharger l'öse, faire des stries perpendiculaires très serrées sur toute la surface de la boîte (fig. b).



(a)



(b)

- Toutes les gélases sont incubées 16 à 24 heures dans l'étuve à 37°C (à proximité de la paillasse).

#### 4.9. Lecture et identification

J+1 : Lecture des boîtes et mise en route des galeries d'identification et éventuellement de l'antibiogramme :

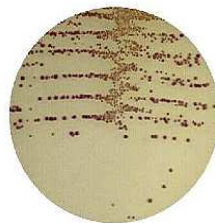
- Pas de germes sur la gélose : urine stérile
- Présence de germes sur la gélose : compter les germes en comparant la densité des colonies présentes sur la moitié supérieure de la boîte à celle du schéma ci-dessous :



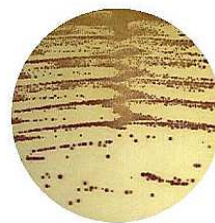
10<sup>3</sup> UFC/ml



10<sup>4</sup> UFC/ml



10<sup>5</sup> UFC/ml



10<sup>6</sup> UFC/ml

- La **gélose CPS ID 3** permet d'identifier **E.coli**, **Proteus** et **Entérocoques** en une seule étape grâce à des substrats spécifiques.

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les colonies <b>rose à bordeaux</b> orientent vers E.coli : <u>recherche de l'indole</u> :  indole + = <b>E.coli</b>  indole - = Poursuivre l'identification</li> <li>- Les colonies <b>brunes à marron</b> orientent vers Proteus : <u>recherche de la TDA</u> :  TDA + = Proteus : <u>recherche de l'indole</u> :  indole + = Proteus indologène (Morganella, Providencia)  =&gt; Poursuivre l'identification  indole - = <b>Proteus mirabilis</b>  TDA - = Poursuivre l'identification</li> <li>- Les colonies <b>bleu-vert (turquoise)</b> orientent vers un <b>Entérocoque</b> :  =&gt; confirmation avec une coloration de Gram (cf.D4-INS BACT 04).</li> </ul>
--

Si nécessaire poursuivre l'identification des colonies bleu-vertes ou roses, et identifier les autres colonies suspectes (galeries d'identification Vitek II ou API ou tests spécifiques du germe recherché..., dans le placard ou les réfrigérateurs dédiés à proximité de la paillasse).

- Identifier les colonies suspectes sur les autres géloses (galeries, Gram, tests spécifiques ± repiquages d'isolement et nouvelle incubation 24 heures si nécessaire).  
Réaliser les tests rapides d'identification : indole, TDA, éventuellement catalase, oxydase et gram.
- Lancer les galeries d'identification (API) ou non en fonction des tests précédents ainsi que les galeries Antibiogramme sur Vitek II (Cf D3-MO 56 « Utilisation de l'appareil Vitek II ») ou API.

**J+2** : Lecture des galeries d'identification et/ou de l'antibiogramme

## 5. Classement et archivage

Documents introduits par la fiche d'instruction :

- Les feuilles de paillasse

Les règles de classement et d'archivage sont décrites dans la procédure I2 – PR 02 « Gestion des enregistrements et archivage ».

# Annexe 4 : Exemple d'ECBU positif à EβLSE

PRELEVEMENT(S) TRANSMIS AU LABORATOIRE

## EXAMEN MICROBIOLOGIQUE

### EXAMEN CYTO-BACTERIOLOGIQUE DES URINES

Aspect Trouble  
pH 5,0

### EXAMEN DIRECT

(Cytométrie en flux – SYXMEX UF500i)

Leucocyturie Sup. à 1 million /mL  
Hématurie 59 500 /mL (0-15 000)  
Cellules épithéliales Rares  
Cristaux Absence  
Cylindres Absence  
Flore microbienne Nombreux bacilles Gram négatif

### CULTURES SUR MILIEUX USUELS

Nombreuses colonies de *Escherichia coli*  
10<sup>6</sup> UFC/ml

## ANTIBIOGRAMME – ANTIFONGIGRAMME

Les résultats bruts obtenus ont été interprétés et éventuellement corrigés par le système expert informatique "VITEK 2 BIOMERIEUX"

Germe testé	<i>Escherichia coli</i>
AMPICILLINE (Penglobe–Totapen)	<b>RESISTANT</b>
AMOX.+AC.CLAVULANIQUE (Augmentin)	<b>RESISTANT</b>
TICARCILLINE (Ticarpen)	<b>RESISTANT</b>
PIPERACILLINE+TAZOBACTAM (Tazocilline)	Non testé
CEFALOTINE (Kéflin)	<b>RESISTANT</b>
CEFOTAXIME (Claforan)	<b>RESISTANT</b>
CEFTAZIDINE (Fortum)	<b>INTERMEDIAIRE</b>
IMIPENEM (Tiénam)	SENSIBLE
ERTAPENEM (Invanz)	SENSIBLE
GENTAMICINE (Gentalline)	<b>RESISTANT</b>
AMIKACINE (Amiklin)	SENSIBLE
NETILMICINE (Nétromicine)	<b>RESISTANT</b>
TOBRAMYCINE (Nebcine)	<b>RESISTANT</b>
ACIDE NALIDIXIQUE (Négram)	<b>RESISTANT</b>
NORFLOXACINE (Noroxine–Enoxacine)	<b>RESISTANT</b>
OFLOXACINE (Oflocet, Monoflocet)	<b>RESISTANT</b>
CIPROFLOXACINE (Ciflox)	<b>RESISTANT</b>
NITROFURANTOINE (Furadoïne)	SENSIBLE
COTRIMOXAZOLE (Bactrim)	<b>RESISTANT</b>
TICAR.+ACIDE CLAVULANIQUE (Claventin)	<b>RESISTANT</b>
PIPERACILLINE (Pipérilline)	<b>RESISTANT</b>
CEFUROXIME (Curoxine)	<b>RESISTANT</b>
CEFIXIME (Oroken)	<b>RESISTANT</b>
CEFTRIAZONE (Rocéphine)	<b>RESISTANT</b>
CEFEPIME (Axepim)	<b>RESISTANT</b>
AZTREONAM (Azactam)	<b>RESISTANT</b>
MEROPENEM (Meronem)	SENSIBLE
LEVOFLOXACINE (Tavanic)	<b>RESISTANT</b>
MOXIFLOXACINE (IziloX)	<b>RESISTANT</b>
MINOCYCLINE (Mynocine)	<b>RESISTANT</b>
TETRACYCLINE (Hexacycline)	<b>RESISTANT</b>
TIGECYCLINE (Tygacil)	SENSIBLE
CHLORAMPHENICOL (Cébénicol–Tifomycine)	SENSIBLE
COLISTINE (Colimycine)	SENSIBLE
TRIMETHOPRIME (Urikline)	<b>RESISTANT</b>
BETA–LACTAMASE	Positive

Commentaire :

**Attention "EBLSE" : Entérobactérie sécrétrice de bêta-lactamase à spectre élargi, pouvant diffuser sur 1 mode épidémique notamment par manuportage.**  
Mesures d'hygiène rigoureuse indispensables.

# Bibliographie

1. Résistance aux antimicrobiens - Aide-mémoire N°194 [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2012. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/fr/index.html>
2. Decoster A, Lemahieu J-C, Dehecq E, Duhamel M. Cours de bactériologie [Internet]. Cours de microbiologie de la faculté libre de médecine de Lille. 2008. Available from: <http://anne.decoster.free.fr/bindex.html>
3. Philippon A. Cours de bactériologie générale [Internet]. Campus de microbiologie médicale. Available from: <http://www.microbe-edu.org/index.html>
4. Fleming A. Penicillin. Nobel Lecture, December 11, 1945 [Internet]. Amsterdam: Elsevier Publishing Company; 1964. p. 83–93. Available from: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.pdf](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.pdf)
5. InVS > Résistance aux anti-infectieux > Glossaire [Internet]. Institut de Veille Sanitaire. 2009. Available from: <http://www.invs.sante.fr/surveillance/resistance/glossaire.htm>
6. OMS | Émergence et propagation de la résistance aux antimicrobiens [Internet]. Organisation mondiale de la Santé. Available from: [http://www.who.int/drugresistance/AMR\\_Emergence\\_Spread/fr/](http://www.who.int/drugresistance/AMR_Emergence_Spread/fr/)
7. Wilson M. Bacteriology of humans: an ecological perspective. Malden, MA: Blackwell Pub; 2008. 351p.
8. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009 Nov 5;326(5960):1694–7.
9. Moller JK, Bak AL, Stenderup A, Zachariae H, Afzelius H. Changing patterns of plasmid-mediated drug resistance during tetracycline therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1977 Mar 1;11(3):388–91.
10. Høiby N, Jarløv JO, Kemp M, Tvede M, Bangsbo JM, Kjerulf A, et al. Excretion of ciprofloxacin in sweat and multiresistant *Staphylococcus epidermidis*. *The Lancet*. 1997;349(9046):167–9.
11. National Research Council (U.S.). The Use of drugs in animal feeds; proceedings of a symposium. Washington: National Academy of Sciences; 1969. 407 p.
12. Huber WG, Korica D, Neal TP, Schnurrenberger PR, Martin RJ. Antibiotic sensitivity patterns and R factors in domestic and wild animals. *Arch Environ Health Int J*. 1971 May;22(5):561–7.
13. Levy SB, FitzGerald GB, Macone AB. Changes in intestinal flora of farm personnel after introduction of a tetracycline-supplemented feed on a farm. *N Engl J Med*. 1976 Sep 9;295(11):583–8.
14. Armand-Lefevre L, Ruimy R, Andremont A. Clonal comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from healthy pig farmers, human controls, and pigs. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(5):711.
15. Bronzwaer SLAM. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis*. 2002 Mar;8(3):278–82.
16. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet*. 2005 Feb 12;365(9459):579–87.
17. Ehrlich P. Address in Pathology on chemotherapeutics : scientific principles, methods, and results. *Orig Publ Vol 2 Issue 4694*. 1913 Aug 16;182(4694):445–51.

18. Abraham EP, Chain E. An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin. *Nature*. 1940 Dec 28;146(3713):837–837.
19. Michel-Briand Y. Une histoire de la résistance aux antibiotiques : A propos de six bactéries. Paris: L'Harmattan; 2009. 364 p.
20. Swann MM. Report of the joint committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. London: Her Majesty's Stationary Office; 1969.
21. Surveillance for the prevention and control of health hazards due to antibiotic-resistant enterobacteria: report of a WHO Meeting. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 1978 Oct. Report No.: 624.
22. Nicolas-Chanoine M-H. Brève. L'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques (Onerba) en France : 15 ans d'histoire. *Bull Épidémiologie Santé Anim Aliment*. 2012 Nov;(53):19–20.
23. Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2001-2005 [Internet]. Ministère des Affaires sociales et de la Santé; 2001 Nov. Available from: <http://www.sante.gouv.fr/le-plan-du-20-novembre-2001.html>
24. Jarlier V, Carbonne A. Réseau BMR-Raisin. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Résultats 2002. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2002. 31p.
25. L'Assurance Maladie. Le bon usage des antibiotiques. 2002.
26. Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010. Ministère des Affaires sociales et de la Santé; 2007 Nov.
27. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 [Internet]. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé; 2011 Nov p. 84. Available from: [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_antibiotiques\\_2011-2016\\_DEFINITIF.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf)
28. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Plan antibiotiques [Internet]. Plan antibiotiques - Moins prescrire d'antibiotiques, c'est préserver leur efficacité. Available from: <http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/>
29. Bronzwaer S, Goettsch W, Olsson-Liljequist B, Wale MCJ, Vatopoulos AC, Sprenger MJW. Système Européen de Surveillance de la Résistance Antimicrobienne (EARSS): objectifs et organisation. *Euro Surveill*. 1999;4(4):41–4.
30. Communication de la Commission sur une stratégie communautaire de lutte contre la résistance antimicrobienne [Internet]. COM(2001) 333 final VOLUME I juin, 2001. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2001:0333:FIN:FR:PDF>
31. World Health Organization. Tackling antibiotic resistance from a food safety perspective in Europe. Copenhagen: World Health Organization; 2011. 65 p.
32. Plan-cadre de lutte contre la résistance aux antimicrobiens [Internet]. Journée mondiale de la santé 2011: Organisation mondiale de la Santé; 2011 Avril. Available from: <http://www.who.int/world-health-day/2011/presskit/fr/index.html>
33. Plan d'action stratégique européen sur la résistance aux antibiotiques [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2011 juin p. 13. Report No.: EUR/RC61/14. Available from: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0009/147735/wd14F\\_Antibiotics\\_1113811.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/147735/wd14F_Antibiotics_1113811.pdf)
34. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council - Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance [Internet]. Bruxelles: Commission Européenne; 2011 Nov p. 15. Report No.: COM (2011) 748. Available from: [http://ec.europa.eu/dgs/health\\_consumer/docs/communication\\_amr\\_2011\\_748\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/docs/communication_amr_2011_748_en.pdf)

35. Astagneau P, Costa Y, Legrand P, Lucet JC, Marty L, Prieur B. Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques - Ministère des Affaires sociales et de la Santé - [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr) [Internet]. 2000. Available from: <http://www.sante.gouv.fr/maitrise-de-la-diffusion-des-bacteries-multiresistantes-aux-antibiotiques.html>
36. Jarlier V, Arnaud I, Blanchard H. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France Réseau BMR-Raisin – Résultats 2011. Institut de veille sanitaire; 2013 Mar. 75 p.
37. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe : annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), 2010 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2011. p. 196. Available from: [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111\\_SUR\\_AMR\\_data.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111_SUR_AMR_data.pdf)
38. French GL, Cheng AFB, Ling JML, Mo P, Donnan S. Hong Kong strains of methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* have similar virulence. *J Hosp Infect.* 1990 Feb;15(2):117–25.
39. Pitout JDD, Laupland KB, Church DL, Menard ML, Johnson JR. Virulence factors of *Escherichia coli* isolates that produce CTX-M-type extended-spectrum  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Oct 26;49(11):4667–70.
40. Soriano A, Martinez JA, Mensa J, Marco F, Almela M, Moreno-Martinez A, et al. Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2000 Feb 1;30(2):368–73.
41. European Centre for Disease Prevention and Control. The bacterial challenge, time to react: a call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2009 Sep p. 42.
42. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK, Bradley J, Guidos RJ, Jones RN, et al. 10 x '20 progress-- Development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2013 Apr 17;56(12):1685–94.
43. Numéro thématique – Surveillance de la consommation et de la résistance aux antibiotiques. *Bull Épidémiologique Hebd.* 2012 Nov 13;(42-43):471–94.
44. Programme de maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes (BMR) : fiches techniques. CCLIN Paris-Nord; 1997.
45. Comité technique national des infections nosocomiales, Société française d'hygiène hospitalière. Recommandations d'isolement septique en établissement de soins. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité - Secrétariat d'Etat à la Santé; 1998 p. 51.
46. Recommandations nationales Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact Consensus formalisé d'experts. *Hygiènes.* 2009 Avril;XXVII(2):81–138.
47. Recommandations nationales Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire : Air ou Gouttelettes Recommandations pour la pratique clinique (RPC). *Hygiènes.* 2013 Mar;XXI(1):53.
48. Direction générale de la Santé. Infections liées aux soins réalisés en dehors des établissements de santé - guide de prévention. Ministère de la Santé et des Solidarités; 2006 Jan p. 128.
49. Hygiène et prévention du risque infectieux en cabinet médical ou paramédical - Synthèse des recommandations professionnelles [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2007 Jun p. 4. Available from: [www.has-sante.fr/](http://www.has-sante.fr/)
50. Bad Bugs, no Drugs - As Antibiotic Discovery Stagnates ... A Public Health Crisis Brews. *Infectious Diseases Society of America;* 2004 Juillet p. 37.

51. Carlet J, Collignon P, Goldmann D, Goossens H, Gyssens IC, Harbarth S, et al. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. *The Lancet*. 2011 Apr 7;378(9788):369–71.
52. Carlet J. Sauvons les antibiotiques. Alliance Contre le développement des Bactéries Multi- Résistantes aux Antibiotiques (AC de BMR); 2011.
53. Alliance contre le développement des bactéries multi-résistantes (AC de BMR). Sauvons nos antibiotiques - Pour pouvoir les utiliser demain, agissons aujourd'hui [Internet]. Available from: <http://www.sauvonsnosantibiotiques.org/Accueil/p1.html>
54. Innovative Medicines Initiative (IMI). Uniting European researchers in the fight against antibiotic resistance, IMI launches €223.7 million programme for combatting antibiotic resistance. 2012.
55. New Drugs for 4 Bad Bugs [Internet]. EFPIA - European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. Available from: <http://www.efpia.eu/documents/2/68/New-Drugs-for-4-Bad-Bugs>
56. COMBACTE Combatting Bacterial Resistance in Europe [Internet]. Innovative Medicines Initiative. Available from: <http://www.imi.europa.eu/content/combacte>
57. TRANSLOCATION Molecular basis of the bacterial cell wall permeability [Internet]. IMI - Innovative Medicines Initiative. Available from: <http://www.imi.europa.eu/content/translocation>
58. Allecra Therapeutics. New anti-infectives company, Allecra Therapeutics, created with €15 million series a financing [Internet]. 2013. Available from: <http://www.allecra.com/Allecra/News.html>
59. Alexandre Y, Le Blay G, Boisramé-Gastrin S, Le Gall F, Héry-Arnaud G, Gouriou S, et al. Probiotics: A new way to fight bacterial pulmonary infections? *Médecine Mal Infect*. 2013 Jun;
60. Reid G, Burton J, Devillard E. The rationale for probiotics in female urogenital healthcare. *MedGenMed Medscape Gen Med*. 2004;6(1):49.
61. Wright A, Hawkins CH, Änggård EE, Harper DR. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* ; a preliminary report of efficacy. *Clin Otolaryngol*. 2009 Aug;34(4):349–57.
62. Alemayehu D, Casey PG, McAuliffe O, Guinane CM, Martin JG, Shanahan F, et al. Bacteriophages MR299-2 and NH-4 can eliminate *Pseudomonas aeruginosa* in the murine lung and on cystic fibrosis lung airway cells. *mBio*. 2012 Mar 6;3(2):e00029–12–e00029–12.
63. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. In: The Cochrane Collaboration, Jepson RG, editors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001321.pub4>
64. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. In: The Cochrane Collaboration, Jepson RG, editors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001321.pub5>
65. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(4):657–86.
66. Livermore DM. Defining an extended-spectrum  $\beta$ -lactamase. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Jan;14(s1):3–10.
67. Jones M. Conjugation [Internet]. 2009. Available from: <http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Conjugation.svg>
68. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Jun 1;39(6):1211–33.

69. Bush K. The ABCD's of  $\beta$ -lactamase nomenclature. *J Infect Chemother*. 2013 Jul 5;19(4):549–59.
70. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, ceftazidime, ceftiofur, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection*. 1983;11(6):315–7.
71. Sirot D, Sirot J, Labia R, Morand A, Courvalin P, Darfeuille-Michaud A, et al. Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1, a novel  $\beta$ -lactamase. *J Antimicrob Chemother*. 1987 Sep 1;20(3):323–34.
72. Brun-Buisson C, Philippon A, Ansquer M, Legrand P, Montravers F, Duval J. Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *The Lancet*. 1987 Aug;330(8554):302–6.
73. Kitzis MD, Billot-Klein D, Goldstein FW, Williamson R, Tran Van Nhieu G, Carlet J, et al. Dissemination of the novel plasmid-mediated beta-lactamase CTX-1, which confers resistance to broad-spectrum cephalosporins, and its inhibition by beta-lactamase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988;32(1):9–14.
74. Philippon A, Labia R, Jacoby G. Extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33(8):1131.
75. Cattoir V. Les nouvelles bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). Mises au Point en Anesthésie-Réanimation [Internet]. MAPAR éditions; 2008. p. 203–9. Available from: [http://www.mapar.org/article/pdf/731/Les%20nouvelles%20b%C3%AAta-lactamases%20%C3%A0%20spectre%20%C3%A9tendu%20\(BLSE\).pdf](http://www.mapar.org/article/pdf/731/Les%20nouvelles%20b%C3%AAta-lactamases%20%C3%A0%20spectre%20%C3%A9tendu%20(BLSE).pdf)
76. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Jan;48(1):1–14.
77. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(2):165–74.
78. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008 Mar;8(3):159–66.
79. Cantón R, Coque TM. The CTX-M  $\beta$ -lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol*. 2006 Oct;9(5):466–75.
80. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination [Internet]. Haut Conseil de la Santé Publique; 2010 Feb. Available from: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=162>
81. Cattoen C. Bêtalactamases à spectre étendu. 2010.
82. Elhani D. Les bêta-lactamases à spectre étendu : le défi s'accroît. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2012;70(2):117–40.
83. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) Annual Report 2002 [Internet]. Netherlands: EARSS; 2003 p. 112. Available from: [http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2002\\_EARSS\\_Annual\\_Report.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2002_EARSS_Annual_Report.pdf)
84. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe : annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), 2011 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2012 p. 202. Available from: [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111\\_SUR\\_AMR\\_data.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111_SUR_AMR_data.pdf)



85. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) Annual Report 2005 [Internet]. Netherlands: EARSS; 2006 p. 147. Available from: [http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2005\\_EARSS\\_Annual\\_Report.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2005_EARSS_Annual_Report.pdf)
86. Arnaud I, Jarlier V, Carbonne-Berger A, Maugat S, Bajolet O, Dumartin C, et al. Bactéries multirésistantes (BMR) en milieu hospitalier : entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (EBLSE) et *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), Réseau BMR-Raisin, 2002-2010. *Bull Épidémiologique Hebd.* 2012 Nov 13;(42-43):473–6.
87. Sénéchal H, Eveillard M, Garreau N. Surveillance des Bactéries Multi Résistantes. Résultats - Année 2011. *CCLIN-Ouest*; p. 89.
88. Cormican M, Morris D, Corbett-Feeney G, Flynn J. Extended spectrum beta-lactamase production and fluorquinolone resistance in pathogens associated with community acquired urinary tract infection. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1998 Dec;32(4):317–9.
89. Goldstein FW. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000 Mar 3;19(2):112–7.
90. Pitout JDD, Hanson ND, Church DL, Laupland KB. Population-Based Laboratory Surveillance for *Escherichia coli*-Producing Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases: Importance of Community Isolates with blaCTX-M Genes. *Clin Infect Dis.* 2004;38(12):1736–41.
91. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez 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;42(3):1089–94.
92. Khanfar HS, Bindayna KM, Senok AC, Botta GA. Extended spectrum beta-lactamases (ESBL) in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: trends in the hospital and community settings. *J Infect Dev Ctries.* 2009;3(04):295–9.
93. Fabre R, Mérens A, Lefebvre F, Epifanoff G, Cerutti F, Pupin H, et al. Sensibilité aux antibiotiques des *Escherichia coli* isolés d'infections urinaires communautaires. *Médecine Mal Infect.* 2010 Oct;40(10):555–9.
94. Woodford N. Community and hospital spread of *Escherichia coli* producing CTX-M extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2004 Aug 25;54(4):735–43.
95. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis.* 2006 avril;42(7):925–34.
96. Moor CT, Roberts SA, Simmons G, Briggs S, Morris AJ, Smith J, et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing enterobacteria: factors associated with infection in the community setting, Auckland, New Zealand. *J Hosp Infect.* 2008 avril;68(4):355–62.
97. Bou G, Cartelle M, Tomas M, Canle D, Molina F, Moure R, et al. Identification and broad dissemination of the CTX-M-14  $\beta$ -lactamase in different *Escherichia coli* strains in the northwest area of Spain. *J Clin Microbiol.* 2002 Nov 1;40(11):4030–6.
98. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, de Cueto M, Ríos MJ, et al. Bacteremia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clin Infect Dis.* 2006;43(11):1407–14.
99. Luvsansharav U-O, Hirai I, Niki M, Nakata A, Yoshinaga A, Moriyama T, et al. Prevalence of fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae among healthy adult people in Japan. *J Infect Chemother.* 2011 Feb 26;17(5):722–5.

100. Ko YJ, Moon H-W, Hur M, Park C-M, Cho SE, Yun Y-M. Fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Korean community and hospital settings. *Infection*. 2012 Jun 22;41(1):9–13.
101. Villar HE, Baserni MN, Jugo MB. Faecal carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae and carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in community settings. *J Infect Dev Ctries*. 2013 Aug 15;7(08):630–4.
102. Wickramasinghe NH, Xu L, Eustace A, Shabir S, Saluja T, Hawkey PM. High community faecal carriage rates of CTX-M ESBL-producing *Escherichia coli* in a specific population group in Birmingham, UK. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Mar 8;67(5):1108–13.
103. Reuland EA, Overdeest ITMA, al Naiemi N, Kalpoe JS, Rijnsburger MC, Raadsen SA, et al. High prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae carriage in Dutch community patients with gastrointestinal complaints. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Jun;19(6):542–9.
104. Ben Sallem R, Ben Slama K, Estepa V, Jouini A, Gharsa H, Klibi N, et al. Prevalence and characterisation of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* isolates in healthy volunteers in Tunisia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Nov 8;31(7):1511–6.
105. Birgy A, Cohen R, Levy C, Bidet P, Courroux C, Benani M, et al. Community faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in french children. *BMC Infect Dis*. 2012 Nov 21;12(1):315.
106. Nicolas-Chanoine M-H, 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*. 2012 Nov 9;68(3):562–8.
107. Lepeule R, Rakotomalala R, Armand-Lefèvre L, Ruppe E, Birgand G, Lolom I, et al. High rate of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing enterobacteria and contribution of quantitative digestive carriage in patients hospitalised in an infectious diseases unit. Berlin; 2013.
108. Li B, Zhong Y, Fu X -c., Qiu Y -h., Wang S -y., Yang A -j., et al. Duration of stool colonization in healthy medical students with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jun 11;56(8):4558–9.
109. Apisarnthanarak A, Bailey TC, Fraser VJ. Duration of Stool Colonization in Patients Infected with Extended - Spectrum  $\beta$  - Lactamase–Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis*. 2008 Apr 15;46(8):1322–3.
110. Birgand G, Armand-Lefevre L, Lolom I, Ruppe E, Andreumont A, Lucet J-C. Duration of colonization by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae after hospital discharge. *Am J Infect Control*. 2013 May;41(5):443–7.
111. Tham J, Walder M, Melander E, Odenholt I. Duration of colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with travellers' diarrhoea. *Scand J Infect Dis*. 2012 Aug;44(8):573–7.
112. Alsterlund R, Axelsson C, Olsson-Liljequist B. Long-term carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Scand J Infect Dis*. 2012 Jan;44(1):51–4.
113. Valverde A, Grill F, Coque TM, Pintado V, Baquero F, Cantón R, et al. High rate of intestinal colonization with extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing organisms in household contacts of infected community patients. *J Clin Microbiol*. 2008;46(8):2796–9.
114. Tande D, Boisrame-Gastrin S, Munck MR, Hery-Arnaud G, Gouriou S, Jallot N, et al. Intrafamilial transmission of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* Babelsberg among the families of internationally adopted children. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Mar 16;65(5):859–65.

115. Lo W-U, Ho P-L, Chow K-H, Lai EL, Yeung F, Chiu SS. Fecal carriage of CTXM type extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms by children and their household contacts. *J Infect.* 2010 avril;60(4):286–92.
116. 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 décembre;57(6):441–8.
117. Tham J, Odenholt I, Walder M, Brolund A, Ahl J, Melander E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with travellers' diarrhoea. *Scand J Infect Dis.* 2010 Apr;42(4):275–80.
118. Tangden T, Cars O, Melhus A, Lowdin E. Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Jun 14;54(9):3564–8.
119. Ewers C, Grobbel M, Stamm I, Kopp PA, Diehl I, Semmler T, et al. Emergence of human pandemic O25:H4-ST131 CTX-M-15 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* among companion animals. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Jan 29;65(4):651–60.
120. Gandolfi-Decristophoris P, Petrini O, Ruggeri-Bernardi N, Schelling E. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in healthy companion animals living in nursing homes and in the community. *Am J Infect Control.* 2013 Sep;41(9):831–5.
121. Carattoli A, Lovari S, Franco A, Cordaro G, Di Matteo P, Battisti A. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in *Escherichia coli* isolated from dogs and cats in Rome, Italy, from 2001 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Jan 26;49(2):833–5.
122. Johnson JR, Miller S, Johnston B, Clabots C, DebRoy C. Sharing of *Escherichia coli* sequence type ST131 and other multidrug-resistant and urovirulent *E. coli* strains among dogs and cats within a household. *J Clin Microbiol.* 2009 Aug 26;47(11):3721–5.
123. Carattoli A. Animal reservoirs for extended spectrum beta-lactamase producers. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:117–23.
124. Warren RE, Ensor VM, O'Neill P, Butler V, Taylor J, Nye K, et al. Imported chicken meat as a potential source of quinolone-resistant *Escherichia coli* producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Feb 4;61(3):504–8.
125. Dolejska M, Jurcickova Z, Literak I, Pokludova L, Bures J, Hera A, et al. IncN plasmids carrying blaCTX-M-1 in *Escherichia coli* isolates on a dairy farm. *Vet Microbiol.* 2011 mai;149(3–4):513–6.
126. Blanc V, Mesa R, Saco M, Lavilla S, Prats G, Miró E, et al. ESBL- and plasmidic class C  $\beta$ -lactamase-producing *E. coli* strains isolated from poultry, pig and rabbit farms. *Vet Microbiol.* 2006 décembre;118(3–4):299–304.
127. Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med.* 2008;168(17):1897.
128. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruíz M, Peña C, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis.* 2010;50(1):40–8.
129. Hsieh C-J, Shen Y-H, Hwang K-P. Clinical implications, risk factors and mortality following community-onset bacteremia caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) and non-ESBL producing *Escherichia coli*. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010 juin;43(3):240–8.

130. Lee J-C, Lee N-Y, Lee H-C, Huang W-H, Tsui K-C, Chang C-M, et al. Clinical characteristics of urosepsis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* and their emergence in the community. *J Microbiol Immunol Infect*. 2012 avril;45(2):127–33.
131. Arpin C, Quentin C, Grobost F, Cambau E, Robert J, Dubois V, et al. Nationwide survey of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the French community setting. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Mar 28;63(6):1205–14.
132. Thibaut S. Réseau MedQual : surveillance de l'évolution des résistances des souches d'*Escherichia coli* isolées en ville. *Bull Épidémiologie Santé Anim Aliment*. 2012 Nov;(53):21–4.
133. De Mouy D, Janvier F, Mérens A, Arzouni J-P, Bouilloux J-P, Dinnat-Courtiols N, et al. Sensibilité d'*Escherichia coli* aux quinolones et aux céphalosporines de troisième génération dans les infections urinaires communautaires : étude AFORCOPI-BIO 2011. 2012.
134. 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 nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(3):163–7.
135. 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  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2009;49(5):682–90.
136. Azap Ö. K, Arslan H, Şerefhanoglu K, Çolakoğlu Ş., Erdoğan H, Timurkaynak F, et al. Risk factors for extended-spectrum  $\beta$ -lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Feb;16(2):147–51.
137. Kang C-I, Wi YM, Lee MY, Ko KS, Chung DR, Peck KR, et al. Epidemiology and risk factors of community onset infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* strains. *J Clin Microbiol*. 2011 Dec 7;50(2):312–7.
138. Siedelman L, Kline S, Duval S. Risk factors for community- and health facility-acquired extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacterial infections in patients at the University of Minnesota Medical Center, Fairview. *Am J Infect Control*. 2012 Nov;40(9):849–53.
139. Calbo E, Romaní V, Xercavins M, Gómez L, Vidal CG, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Apr;57(4):780–3.
140. Yang Y-S, Ku C-H, Lin J-C, Shang S-T, Chiu C-H, Yeh K-M, et al. Impact of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* on the outcome of community-onset bacteremic urinary tract infections. *J Microbiol Immunol Infect*. 2010 juin;43(3):194–9.
141. Kim B, Kim J, Seo M-R, Wie S-H, Cho YK, Lim S-K, et al. Clinical characteristics of community-acquired acute pyelonephritis caused by ESBL-producing pathogens in South Korea. *Infection*. 2013 Mar 16;
142. AFSSAPS. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. *Recomm Bonnes Prat* [Internet]. 2008 Jun; Available from: <http://www.vbce.fr/fichiers/file/ARCHIVES%20DES%20SUN/SUN%202010%20-%20Livre%20des%20Actes.pdf>
143. Maraninchi D. Nitrofurantoïne et risque de survenue d'effets indésirables hépatiques et pulmonaires lors de traitements prolongés [Internet]. 2011. Available from: [http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nitrofurantoine-et-risque-de-survenue-d-effets-indesirables-hepatiques-et-pulmonaires-lors-de-traitements-prolonges-Lettre-aux-professionnels-de-sante/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nitrofurantoine-et-risque-de-survenue-d-effets-indesirables-hepatiques-et-pulmonaires-lors-de-traitements-prolonges-Lettre-aux-professionnels-de-sante/(language)/fre-FR)

144. Maraninchi D. Restriction d'utilisation de la nitrofurantoïne en raison d'un risque de survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires [Internet]. 2012. Available from: <http://ansm.sante.fr/content/download/40221/524217/version/1/file/lp-120312-Nitrofuratoine.pdf>
145. Caron F, Galperine T. Infections urinaires communautaires : vers une révision des recommandations. Clermont-Ferrand; 2013.
146. Emergence des bactéries multi-résistantes - Importance renforcée du bon usage des antibiotiques [Internet]. AFSSAPS; 2010. Available from: [http://ansm.sante.fr/content/download/29489/388609/version/2/file/ATB\\_prof\\_sante-2010.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/29489/388609/version/2/file/ATB_prof_sante-2010.pdf)
147. Tasbakan MI, Pullukcu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Ulusoy S. Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2012 Dec;40(6):554–6.
148. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Jan;29(1):62–5.
149. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2010 Jan;10(1):43–50.
150. Chislett RJ, White G, Hills T, Turner DPJ. Fosfomycin susceptibility among extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in Nottingham, UK. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(5):1076–7.
151. Auer S, Wojna A, Hell M. Oral Treatment Options for Ambulatory Patients with Urinary Tract Infections Caused by Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Jun 28;54(9):4006–8.
152. Oteo J, Bautista V, Lara N, Cuevas O, Arroyo M, Fernández S, et al. Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(11):2459–63.
153. Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Grinsted P. Pivmecillinam versus sulfamethizole for short-term treatment of uncomplicated acute cystitis in general practice: A randomized controlled trial. *Scand J Prim Health Care*. 2009 Jan;27(1):6–11.
154. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: The LUTIW project. *Scand J Prim Health Care*. 2007 Jan;25(1):49–57.
155. 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.
156. Société Française de Médecine Générale. Observatoire de la Médecine Générale [Internet]. Available from: <http://omg.sfm.org/index.php>
157. Les actes de biologie médicale : analyse des dépenses en 2008 et 2009. Caisse Nationale d'Assurance Maladie; 2010 Dec p. 14. Report No.: 33.
158. Gardy O. Infections urinaires communautaires: les recommandations de l'AFSSAPS de 2008 sont-elles toujours adaptées à l'écologie bactérienne actuelle? [Thèse d'exercice]. [France]: Université Pierre et Marie Curie (Paris). UFR de médecine Pierre et Marie Curie; 2011.
159. Poly C. Etude des résistances bactériennes dans les infections urinaires communautaires: quelles conséquences pour les antibiothérapies probabilistes en médecine de ville? [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Paris-Nord; 2011.

160. Prouzergue-Blancher J. Analyse de la prescription antibiotique des médecins généralistes en Haute-Vienne dans le traitement des infections urinaires de l'adulte [Thèse d'exercice]. Limoges; 2011.
161. Renzis B de. Analyse de la prise en charge de l'infection urinaire en médecine générale. A propos de 88 cas observés en médecine praticienne [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Clermont I; 2003.
162. Balva S. Diagnostic et traitement des infections urinaires basses de la femme: enquête auprès des médecins généralistes d'Indre-et-Loire [Thèse d'exercice]. [Tours, France]: Ecole doctorale Santé, sciences, technologies; 1986.
163. Corvaisier G. Evaluation du traitement antibiotique des cystites aiguës simples chez les médecins généralistes d'Ille-et-Vilaine [Thèse d'exercice]. [France]: Université européenne de Bretagne; 2011.
164. Besancenet K. Infection urinaire de l'enfant: prise en charge initiale enquête auprès des médecins généralistes du Doubs [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Franche-Comté. Faculté de médecine et de pharmacie; 2006.
165. Icher B. L'infection urinaire chez l'enfant: évolution des pratiques en médecine générale entre 2004 et 2009 [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Limoges. Faculté de médecine et de pharmacie; 2011.
166. Colas C. Le médecin généraliste de ville face aux infections urinaires basses chez la femme adulte: à propos de trois cents cas [Thèse d'exercice]. [France]; 1985.
167. Saint Aubin H de. Prise en charge des infections urinaires en médecine générale: état des connaissances et étude de pratique par entretiens confraternels auprès de 57 médecins généralistes de Haute-Normandie [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Rouen; 2008.
168. Hervieux F. Prise en charge des infections urinaires fébriles de l'adulte en médecine générale: une enquête de pratique [Thèse d'exercice]. [Lyon, France]: Université Claude Bernard; 2009.
169. Argumentaire pour les recommandations faites en 2011 à propos des céphalosporines de 3<sup>e</sup> générations et l'aztréonam vis-à-vis des entérobactéries [Internet]. Société Française de Microbiologie; 2011 Décembre p. 2. Available from: <http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2011-Argu-Reco-CaSFM.pdf>
170. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Deuxième conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse: antibiothérapie des infections urinaires - 16 Novembre 1990. Médecine Mal Infect. 1991 Feb;21(2):51-4.
171. Rapport d'activité 2009-10. Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA); 2011 Dec p. 188.
172. Commission de la transparence. SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2013 Apr p. 15. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12645\\_SELEXID\\_Ins\\_Avis1\\_%20CT%2012645.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12645_SELEXID_Ins_Avis1_%20CT%2012645.pdf)
173. Molliex S, Pierre S, Bléry C, Marret E, Beloeil H. Examens préinterventionnels systématiques. Annales francaises d'anesthésie et de réanimation. Elsevier Masson; 2012.
174. FURADANTINE®. Vidal 2013 le dictionnaire. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2013.
175. Nicolas-Chanoine M-H, Robert J. La résistance des entérobactéries aux carbapénèmes. Toulouse; 2012.
176. TIENAM®. Vidal 2013 le dictionnaire. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2013.
177. INVANZ®. Vidal 2013. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2013.
178. Monographie de produit INVANZ® [Internet]. Merck Canada Inc.; 2013 Sep p. 75. Available from: [http://www.merck.ca/assets/fr/pdf/products/INVANZ-PM\\_F.pdf](http://www.merck.ca/assets/fr/pdf/products/INVANZ-PM_F.pdf)

179. Forestier E, Gros S, Peynaud D, Levast M, Boisseau D, Ferry-Blanco C, et al. Ertapénem intraveineux ou sous-cutané pour le traitement des infections urinaires à entérobactérie sécrétrice de BLSE. *Médecine Mal Infect.* 2012 Sep;42(9):440–3.
180. Zucconi A, Mondain V, Mauréjols C, Saintpère F, Degand N, Pandiani L, et al. Le kit BLSE, un outil d'aide à la prise en charge des infections urinaires communautaires à *E. coli* porteur de Béta-Lactamase à Spectre Elargi (BLSE) [Internet]. Clermont-Ferrand; 2013. Available from: <http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI13/2013-JNI-blse-zucconi.pdf>
181. Miclot C. Etude des pratiques des médecins généralistes dans la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamase à spectre étendu [Thèse d'exercice]. Université de Grenoble. Faculté de médecine; 2013.

# Serment d'Hippocrate

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.





SIZUN (Carole) - Etude rétrospective sur la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu par les médecins généralistes libéraux – 95 f., ill., tabl., schémas.  
Th. Méd. : Brest 2014

**RESUME :**

**RATIONEL :** La prévalence des infections urinaires (IU) communautaires à entérobactéries porteuses de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) croît de manière préoccupante. Les recommandations actuelles ne prennent pas en compte les IU à EBLSE. Leur prise en charge par les généralistes n'a jamais été étudiée.

**OBJECTIFS :** Observer la prise en charge des IU à EBLSE par des généralistes libéraux ; relever les facteurs de risque classiquement rapportés dans la littérature.

**MATERIEL ET METHODES :** Etude rétrospective, monocentrique, basée sur le recueil des résultats et antibiogrammes des examens cyto-bactériologiques des urines (ECBU) réalisés pendant 1 an dans un groupe de 4 laboratoires d'analyses. Critère d'inclusion : ECBU positif à EBLSE et âge >18ans. Les généralistes des patients inclus ont été interrogés sur les caractéristiques de l'IU, sa prise en charge, les antécédents du patient.

**RESULTATS :** Nous avons inclus 83 patients (101 ECBU), et obtenu des réponses des médecins pour 54 patients. Les cystites représentaient 46,3% des IU, les bactériuries et colonisations 18,5%, les pyélonéphrites ou prostatites 24%. Les traitements probabilistes les plus prescrits étaient les quinolones, la nitrofurantoïne, le cotrimoxazole. Trois patients ont reçu des carbapénèmes en hospitalisation. Sur 101 souches bactériennes, 70,3% étaient résistantes à l'ofloxacine, 54,5% au cotrimoxazole, 14,9% à la nitrofurantoïne. Après antibiogramme, 35,9% des traitements étaient inadaptés aux recommandations. Seuls 40% des patients étaient informés du caractère multirésistant de l'EBLSE à l'origine de leur IU.

**CONCLUSION :** Il s'agit d'une des premières études sur la prise en charge des IU à EBLSE par les généralistes libéraux. L'usage probabiliste de la nitrofurantoïne est bien adapté aux cystites à EBLSE, contrairement à celui des quinolones. Le recours aux carbapénèmes pour des IU peu sévères est parfois nécessaire. Le pivmecillinam est également une possibilité thérapeutique intéressante. Il est nécessaire d'améliorer les traitements prescrits et l'information des patients dans ce type d'IU. Cette étude pilote précède une étude prospective sur l'ensemble du département finistérien.

**MOTS-CLES :**

Entérobactéries sécrétrices de Bêta-lactamase à spectre étendu  
Communautaire  
Infections urinaires  
Médecine générale  
Résistance aux antibiotiques

**JURY :**

Président : Pr VALERI

Membres : Dr HERY-ARNAUD  
Dr LE BERRE  
Dr QUEFFELEC

**DATE DE SOUTENANCE :**

9 avril 2014

**ADRESSE DE L'AUTEUR :**

10, Hameau de Lannuchen – 29260 LE FOLGOET