



HAL
open science

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

Amélie Cornec

► **To cite this version:**

Amélie Cornec. Étude prospective sur la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi par les médecins généralistes libéraux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2014. dumas-01115105

HAL Id: dumas-01115105

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01115105>

Submitted on 10 Feb 2015

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 BRETAGNE OCCIDENTALE - BREST

Faculté de Médecine & des Sciences de la Santé

Année 2014

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

Spécialité : Médecine Générale

DIPLOME D'ETAT

Melle Amélie CORNEC

Née le 23 Avril 1983 à Lannion

Présentée et soutenue publiquement le 11 Septembre 2014

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

Président du jury : Monsieur le Professeur Antoine VALERI

Membres du jury : Monsieur le Docteur Pierre BARRAINE

Madame le Docteur Geneviève HERY-ARNAUD

Madame le Docteur Rozenn LE BERRE

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE

FACULTE DE MEDECINE ET
DES SCIENCES DE LA SANTE DE BREST

<u>DOYENS HONORAIRES</u> :	Professeur H. FLOCH
	Professeur G. LE MENN (†)
	Professeur B. SENECAIL
	Professeur J. M. BOLES
	Professeur Y. BIZAIS (†)
	Professeur M. DE BRAEKELEER
<u>DOYEN</u>	Professeur C. BERTHOU

PROFESSEURS EMERITES

GIOUX Maxime	Physiologie
LAZARTIGUES Alain	Pédopsychiatrie
YOUINOU Pierre	Immunologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES EN SURNOMBRE

LEJEUNE Benoist	Epidémiologie, Economie de la santé & de la prévention
SENECAIL Bernard	Anatomie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

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

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1^{ERE} CLASSE

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

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2^{EME} CLASSE

BAIL Jean-Pierre	Chirurgie Digestive
-------------------------	---------------------

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

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIEN LIBERAL

LE RESTE Jean Yves	Médecine Générale
---------------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

LE FLOC'H Bernard	Médecine Générale
--------------------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DE HORS CLASSE

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1ERE CLASSE

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2EME CLASSE

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS STAGIAIRES

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

MAITRE DE CONFERENCES - CHAIRE INSERM

MIGNEN Olivier

Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES MI-TEMPS

BARRAINE Pierre

Médecine Générale

CHIRON Benoît

Médecine Générale

NABBE Patrice

Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES

HAXAIRE Claudie

Sociologie - Démographie

LANCIEN Frédéric

Physiologie

LE CORRE Rozenn

Biologie cellulaire

MONTIER Tristan
moléculaire

Biochimie et biologie

MORIN Vincent

Electronique et Informatique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

BALEZ Ralph Pierre

Médecine et Santé au travail

AGREGES DU SECOND DEGRE

MONOT Alain

Français

RIOU Morgan

Anglais

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Antoine VALERI,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur Le Docteur Pierre BARRAINE,

Vous avez accepté de codiriger ce travail et d'y apporter votre regard de médecin généraliste. Tous mes remerciements pour votre participation à ce jury, pour vos conseils ainsi que pour votre enseignement et votre contribution au développement de la médecine générale.

A Madame le Docteur Genevieve HERY-ARNAUD,

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

A Madame le Docteur Rozenn LE BERRE,

Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce sujet de thèse. Votre disponibilité et votre rigueur m'ont été précieuses. En espérant avoir été à la hauteur de vos attentes, je vous remercie d'avoir dirigé ce travail avec autant d'enthousiasme. Vous avez été une directrice formidable.

Aux médecins biologistes des laboratoires d'analyses médicales du Finistère qui ont contribué à la réalisation de ce travail. Vous avez porté un intérêt certain au sujet. Je remercie en particulier Dr Breton, Dr Brinquin, Dr Coudriau, Dr Evano, Dr Moysan, Dr Narbonne, Dr Plessis et Dr Prigent, d'avoir été des interlocuteurs privilégiés et d'avoir répondu à mes nombreuses sollicitations.

Aux médecins généralistes qui ont accepté de consacrer un peu de leur temps que je sais précieux pour répondre à mon questionnaire, veuillez trouver ici toute ma gratitude : Dr Abalain, Dr Androuin, Dr Arlaux, Dr Autret, Dr Azzolin, Dr Baris, Dr Beck-Robert, Dr Beguin, Dr Bernhardt, Dr Canevet, Dr Cavarec, Dr Coat, Dr Combote, Dr Dantec, Dr Derriennic, Dr Desnot, Dr Didelot, Dr Diraison, Dr Duquesne, Dr Gestin ; Dr Gourio, Dr Grall, Dr Guyader, Dr Hamon, Dr Hau-Miow-Fah, Dr Hervé, Dr Huon, Dr Jannes, Dr Jezegou-Jezequel, Dr Kapry, Dr Kerhuel-Le Dosseur, Dr Kerivel, Dr Keriven, Dr Kernours, Dr Klotz, Dr Knab, Dr Lagadec, Dr Laguin, Dr Launay, Dr Le Borgne, Dr Le Boulc'h, Dr A. Le Bras, Dr P. LeBras, Dr Le Breton, Dr Le Coidic, Dr Le Corgne, Dr Le Cossec, Dr Le Gall-Roudaut, Dr Le Goff, Dr Le Henaff, Dr Le Jeune, Dr Le Mao, Dr Lemay, Dr Le Nen, Dr Le Rest, Dr Le Seac'h, Dr Le Clerc, Dr Lelong, Dr Leveau, Dr Lozes, Dr Lucas, Dr Metzinger, Dr Mezou, Dr Michineau, Dr Morvan, Dr Moulin, Dr Paugam, Dr Peres, Dr Picard, Dr Poulhazan, Dr Raguene, Dr Reungoat, Dr Robet,

Dr Riou, Dr Riviere ; Dr Salaun, Dr Scaiceanu, Dr Schellorn, Dr Squiban, Dr Staumont, Dr Tetu, Dr Toullec, Dr Tourtelier, Dr Vanhoutte, Dr Viala, Dr Vincent et DrVouch.

Aux équipes soignantes qui m'ont accueillie et formée tout au long de mes études.

J'ai l'immense chance d'être très bien entourée alors même si des remerciements sont trop peu :

A ma famille, en particulier, **mon père** Tadig pour ton humour et ta résilience, **mon frère** Pépère pour tes convictions et **ma sœur** Doune pour ta générosité et ta joie de vivre. Merci d'être là aujourd'hui et d'en être aussi heureux que moi. Vous êtes la plus chouette des familles !

A ma mère, pour ton éducation et tes encouragements. Je sais que tu es fière de moi.

A mes grands-parents, avec le regret que vous ne m'avez pas vue être docteur. Promis, pas de serment d'hypocrite.

A ma belle-famille pour m'avoir chaleureusement accueillie et pour m'avoir toujours encouragée.

A mes amis, des plus sages aux plus excentriques (la 2^e catégorie est bien remplie...), présents pour des soirées animées, des voyages mais aussi pour les périodes plus compliquées: la PowerTregorTeam et ma filleule Kyarah, Corry, Maryline, Fanny, Thomas, Aurore, Taf, Béa, Antoine, Caro, Yannick, les The Huns, les MPSI, Léo, Alexandre, Bernard Minet (Moi j'assume Maryline !), ... et ceux que j'oublie. Je sais que je peux compter sur vous, chacun à votre façon: ne changez rien !

Au Docteur Nana, vous m'avez accompagnée avec bienveillance dans mes premiers pas en tant qu'interne puis remplaçante. J'ai eu l'honneur de profiter de votre pédagogie et de votre sens clinique. Je vous remercie pour votre confiance et vos précieux conseils.

Au Dr Jezequel, tu fais preuve d'une compétence et d'une empathie exemplaires avec chacun de tes patients. Après avoir bénéficié de ton enseignement, je suis maintenant honorée de travailler à tes cotés. Je te remercie encore de m'avoir donné cette opportunité.

A mes collègues de travail des Lits Halte Soins Santé, du Point H et du service Lasègue. Avec vous, l'accès aux soins prend tout son sens, tout comme le travail en équipe.

Aux bénéficiaires et aux bénévoles du Samu Social de Brest pour les quelques nuits passées ensemble : pour le courage des uns et l'engagement des autres.

Enfin les meilleurs pour la fin :

A Stéphane, pour ton soutien quotidien indéfectible, ton amour, et tout ce que tu es.

A ma chère Maïwenn qui illumine mes jours et parfois aussi mes nuits...

Je vous aime.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
MATERIELS ET METHODES.....	4
1. RECUEIL DES ECBU.....	4
1.1. Critères d'inclusion.....	4
1.2. Recueil auprès des laboratoires d'analyses médicales.....	5
1.2.1. Les laboratoires d'analyses médicales.....	5
1.2.2. Méthodes de détection des entérobactéries à β LSE.....	6
1.2.3. Données recueillies.....	6
2. RECUEIL DES QUESTIONNAIRES.....	6
2.1. Questionnaire.....	6
2.2. Recueil auprès des médecins généralistes.....	7
3. ANALYSE DES DONNEES.....	7
4. ASPECTS ETHIQUES.....	7
5. REFERENTIELS.....	8
RESULTATS.....	9
1. RESULTATS DU RECUEIL DES ECBU.....	9
1.1. Les ECBU.....	9
1.2. Microbiologie.....	11
1.3. Différents antibiogrammes.....	11
1.4. Antibiorésistance des souches recueillies.....	13
1.5. Population étudiée.....	13
1.6. Répartition géographique.....	15
2. RESULTATS DES QUESTIONNAIRES.....	16
2.1. Le questionnaire.....	16
2.2. Caractéristiques des patients.....	16
2.3. Les tableaux cliniques.....	16
2.4. Prises en charge.....	18
2.4.1. Antibiothérapie.....	18
2.4.1.1. Avant réception ECBU.....	18
2.4.1.2. Après réception ECBU.....	19

2.4.1.3. Informations complémentaires	21
2.4.1.4. Synthèse.....	21
2.4.2. Investigations complémentaires	24
2.4.2.1. Avant ECBU.....	24
2.4.2.1. Après ECBU	24
2.5. Facteurs de risque	25
2.6. Prévention	26
2.6.1. Information	26
2.6.2. Formation.....	27
DISCUSSION	28
1. LES PRISES EN CHARGE CONFRONTEES AUX DONNEES MICROBIOLOGIQUES	28
2. LES PRISES EN CHARGE CONFRONTEES AUX RECOMMANDATIONS	30
2.1. Colonisations urinaires.....	30
2.2. Cystites.....	30
2.3. Pyélonéphrites et prostatites	31
2.4. Particularités	31
3. FACTEURS DE RISQUE.....	32
4. INFORMATION/PREVENTION.....	33
5. PERSPECTIVES	33
5.1. Les carbapénèmes	33
5.2. Réactualisation des recommandations	34
5.3. Rôle des médecins généralistes.....	34
6. LIMITES DE L'ETUDE	35
CONCLUSION	37
TABLES DES ILLUSTRATIONS	38
ANNEXES	39
1. Courrier destiné aux biologistes : demande de participation à l'étude.....	39
2. Courrier destiné aux médecins généralistes : présentation de l'étude.....	40
3. Questionnaire destiné aux médecins généralistes	41
4. Lettre d'information destinée aux patients.....	43
5. Avis du Comité d'Ethique.....	44
BIBLIOGRAPHIE	45
AUTORISATION D'IMPRIMER	48

INTRODUCTION

Les infections urinaires sont un motif fréquent de consultation en médecine générale. Leur incidence est estimée à 4 à 6 millions de cas par an en France, dont 90% seraient gérés en ambulatoire par les médecins généralistes et les Services d'Accueil et d'Urgences [1]. Les tableaux cliniques sont hétérogènes et leur prise en charge est codifiée par le référentiel rédigé par l'AFSSAPS en 2008 : Recommandations de bonne pratique : Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires communautaires de l'adulte [2], révisé en 2014 [3]. Les entérobactéries sont les bactéries les plus souvent en cause et leur traitement relève d'une antibiothérapie, usuellement débutée avant réception des résultats microbiologiques. Deuxième motif de prescription d'antibiotiques après les infections respiratoires [1], les infections urinaires sont également concernées par l'émergence de nouveaux mécanismes de résistances bactériennes.

Depuis plusieurs décennies, les bactéries ont acquis divers mécanismes de résistance (production de β -lactamases, imperméabilité membranaire, modification de l'affinité de l'antibiotique pour la molécule cible, ...) [4]. Cette évolution a été favorisée par une pression de sélection liée à une utilisation massive d'antibiothérapie en médecine humaine et vétérinaire. Ces bactéries qui « du fait de l'accumulation de résistances naturelles et/ou acquises, ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques parmi ceux habituellement actifs » sont dites multirésistantes [5] et font planer le spectre de l'impasse thérapeutique. Parmi ces bactéries, les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi (E β LSE) sont responsables entre autres des infections urinaires. Les E β LSE hydrolysent le cycle β -lactame de l'antibiotique rendant la molécule inactive par formation de composés acides. Les E β LSE sont résistantes aux pénicillines, aux oxyiminocéphalosporines et à l'aztréonam [6] mais restent sensibles aux céphamycines et carbapénèmes. Des co-résistances (fluoroquinolones, cotrimoxazole...) sont souvent associées [7]. De nombreuses E β LSE ont été décrites selon leur support génétique et répertoriées dans la classification d'Ambler [8].

Les premières E β LSE ont été décrites en Europe au début des années 80 [9-11]. Les premières épidémies étaient hospitalières et concernaient *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*). La transmission, essentiellement plasmidique, a permis une dissémination rapide aux autres

espèces. Au début des années 2000, *Escherichia coli* (*E.coli*) devient l'espèce la plus concernée par ce mécanisme de résistance. La distribution devient mondiale [12] avec des zones d'endémie en Asie, en Europe et en Amérique du Sud. Contrairement à d'autres bactéries multirésistantes, les E β LSE se démarquent par leur dissémination en milieu communautaire[13-14].

Alors que le pourcentage d'E β LSE d'origine communautaire était de 0,48% en 1997, il est estimé à 40% en 2011 par le CCLIN-Ouest [15][16]. Même si peu d'études ont été réalisées en ambulatoire, on observe une nette augmentation de la prévalence des E β LSE en ville. En 1999, l'enquête Réseau Aquitaine montre une prévalence des entérobactéries communautaires à β LSE de 0,3% alors qu'en 2006, elle était estimée à 1,1% par l'étude trans-réseaux ONERBA [13][17]. En 2011, 2,4% des souches d'*E.coli* isolées en ville produisaient une β LSE, d'après le centre régional MedQual [18].

La dissémination s'explique par la propagation du support génétique via une transmission croisée. Une transmission interhumaine est certaine. Des études ont montré une transmission entre l'Homme et le monde animal [19] et entre l'Homme et l'environnement [20]. Plusieurs facteurs de risque d'acquisition d'une E β LSE ont été identifiés : ceux liés aux soins (antécédents d'hospitalisation, antibiothérapie récente, ...) et ceux suggérant une influence du mode de vie (voyage à l'étranger, contact avec des animaux,...) [21-30].

L'émergence de ces bactéries multi-résistantes, tant en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire, a un fort impact en terme de soins. La menace de l'échec thérapeutique a encouragé la mise en place de politiques de santé publique. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a élaboré un Plan National d'Alerte sur les Antibiotiques entre 2011 et 2016 avec pour objectif de préserver l'efficacité des antibiotiques en maîtrisant leur prescription [31]. En 2010, le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) a publié des Recommandations relatives aux mesures à mettre en oeuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination [32]. Ce texte s'articule autour de 4 axes : la surveillance épidémiologique, le moindre usage des antibiotiques, les mesures d'hygiène et la formation/information. En 2010, le HCSP recommandait de suivre le référentiel AFSSAPS de 2008 [2] pour les traitements probabilistes. Les carbapénèmes « représentaient le traitement de référence » devant une infection urinaire documentée à E β LSE mais devaient être utilisées avec précaution car leur utilisation excessive pouvait favoriser l'émergence de carbapénèmases. Compte tenu des résistances fréquemment

associées aux E β LSE, les alternatives thérapeutiques étaient peu nombreuses et mal codifiées dans ces recommandations.

En pratique, face à l'émergence croissante d'E β LSE dans les infections urinaires, pathologies fréquemment rencontrées en ambulatoire, les médecins généralistes sont en première ligne pour initier la prise en charge. Ils doivent traiter des situations cliniques hétérogènes en tenant compte du risque individuel et collectif et des résistances associées aux E β LSE.

Dans ce contexte, nous avons choisi de réaliser une étude prospective en ambulatoire sur 2 mois à partir de l'ensemble des ECBU des laboratoires d'analyses de biologie médicale (LABM) de ville du Finistère.

Les objectifs sont les suivants :

- Analyser les caractéristiques épidémiologiques des infections urinaires à E β LSE rencontrées en médecine générale dans le Finistère : caractéristiques microbiologiques, tableaux infectieux, facteurs de risque.
- Décrire la prise en charge mise en œuvre par les médecins généralistes du Finistère face à la présence d'une E β LSE sur une analyse d'urines.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons choisi de réaliser une étude descriptive, prospective, multicentrique entre le 5 février 2014 et le 5 avril 2014 dans le Finistère.

La première partie du travail a consisté à recueillir les ECBU auprès des LABM.

La deuxième partie de l'étude a consisté à recueillir des données par l'intermédiaire d'un questionnaire soumis aux médecins généralistes.

1. RECUEIL DES ECBU

1.1. Critères d'inclusion

Il s'agissait d'inclure tout examen cyto bactériologique des urines (ECBU) réalisé chez un patient :

- âgé de plus de 18 ans (la prise en charge de l'infection urinaire chez l'enfant relève de recommandations particulières)
- vivant à son domicile ou en institution
- non hospitalisé
- dont l'ECBU a été prescrit par un médecin généraliste libéral exerçant dans le Finistère
- dont l'analyse a été effectuée entre le 5 février et le 5 avril 2014
- dont l'analyse retrouvait une infection urinaire associée à la présence d'une E β LSE
- dont les coordonnées du médecin traitant étaient disponibles

1.2. Recueil auprès des laboratoires d'analyses médicales

1.2.1. Les laboratoires d'analyses médicales

Au moment de notre étude, il existait 8 regroupements de LABM non hospitaliers répartis sur 41 sites dans le Finistère. (cf. Figure 1).



Figure 1 : Répartition des laboratoires d'analyses de biologie médicale non hospitaliers dans le Finistère

Chaque groupe possédait une plate-forme technique d'analyses bactériologiques, sauf un groupe qui en possédait deux.

Tous les biologistes ont reçu un courrier pour les informer de l'étude et de ses objectifs. Les biologistes responsables des plateaux techniques ont ensuite été sollicités par téléphone pour

participer à l'étude. Seul un LABM à Morlaix possédant sa propre plate-forme a décliné la proposition pour des raisons techniques.

1.2.2. Méthodes de détection des entérobactéries à β LSE

Sept plates-formes techniques utilisaient des méthodes d'automatisation pour la détection (automates Vitek® de Biomérieux pour 5 groupes, automates Phoenix® de Becton-Dickinson pour 2 groupes) puis confirmaient la présence d'une E β LSE par un test de synergie (méthode du double disque sur gélose). Un groupe utilisait en première intention les méthodes manuelles d'isolement et d'identification des souches avant de détecter la présence d'une E β LSE.

1.2.3. Données recueillies

Nous avons recueilli les ECBU réalisés entre le 5 février et le 5 avril 2014. Le mode et la fréquence de recueil des ECBU étaient convenus avec chaque plateau technique. Les données recueillies comprenaient la souche identifiée et son antibiogramme, la date de l'examen, l'identité et la date de naissance du patient ainsi que le médecin prescripteur de l'ECBU.

Ce premier temps a permis de répertorier les données microbiologiques et d'établir une liste de patients et de médecins généralistes prescripteurs.

2. RECUEIL DES QUESTIONNAIRES

2.1. Questionnaire

Le questionnaire proposé comprenait 30 questions à réponses courtes. Les renseignements récoltés avaient pour but de :

- Décrire la présentation clinique
- Recenser la présence de facteurs de risques
- Connaître les choix des thérapeutiques prescrites avant et après réception de l'ECBU
- Décrire l'information donnée au patient

Le médecin avait la possibilité de laisser un commentaire libre à la fin du questionnaire.

2.2. Recueil auprès des médecins généralistes

Au fur et à mesure du recueil des ECBU, les médecins généralistes prescripteurs ont reçu un courrier les informant de l'étude. Du cinq février au cinq juillet 2014, nous les avons contactés par téléphone pour leur soumettre le questionnaire. Différentes modalités leur étaient proposées pour remplir le formulaire : entretien téléphonique ou physique, envoi du questionnaire par courrier ou par mail, questionnaire en ligne via un document Google®. Lors de ce premier contact, le trigramme associé à l'ECBU était communiqué, permettant aux médecins d'identifier leur patient.

Les médecins n'ayant pas pu être contactés par téléphone ont reçu un deuxième courrier comportant une lettre d'information sur l'étude, le trigramme et la date de naissance du patient concerné, un questionnaire et une enveloppe timbrée.

3. ANALYSE DES DONNEES

Pour l'analyse des thérapeutiques prescrites et des résultats microbiologiques, toutes les situations cliniques, c'est-à-dire tous les ECBU, ont été prises en compte.

Pour l'analyse du profil des patients et des facteurs de risque, les patients ayant réalisé deux ECBU durant la période de recueil n'ont été comptabilisés qu'une seule fois.

Après conception d'une base de données (Logiciel Microsoft Excel 2010® version 14.0) les réponses aux questionnaires ont été saisies à intervalles réguliers.

Les diagrammes de flux ont pu être réalisés à partir du logiciel en ligne Lucidchart®.

Concernant les réponses aux questions ouvertes, le verbatim a été retranscrit dans un fichier Excel® permettant un codage puis une analyse thématique.

4. ASPECTS ETHIQUES

A partir des données transmises par les LABM, nous avons communiqué aux médecins prescripteurs un trigramme et une date de naissance afin de leur permettre d'identifier les patients concernés. Ceci permettait aux médecins de consulter les dossiers des patients et de répondre avec précision à notre questionnaire. Les données recueillies étaient ensuite anonymisées et codées via le logiciel TrueCrypt®.

Chaque médecin ayant répondu au questionnaire a reçu une lettre d'information à remettre à son patient. Cette lettre décrivait les objectifs de l'étude et la gestion des données. Nos coordonnées étaient également précisées.

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

- Le Comité d'Éthique du CHU de Brest n'a pas soulevé 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), a été informé de notre étude.
- La réponse de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés est en attente (CNIL).

5. REFERENTIELS

Comme référentiel principal, nous nous sommes basés sur le texte Recommandations de bonne pratique : Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires communautaires de l'adulte [2] rédigé par l'AFSSAPS en 2008 et en cours au moment de notre étude.

Nous avons repris la terminologie utilisée dans ces mêmes recommandations pour identifier les différents tableaux cliniques chez les femmes (cystites simples, récidivantes, compliquées, pyélonéphrites simples ou compliquées). Chez les hommes, les prostatites et pyélonéphrites ont été inclus sous le terme d'infections urinaires masculines.

Pour évaluer la conformité des prises en charge réalisées, nous avons choisi la méthodologie de Gyssens [33] que nous avons adaptée. Le coût n'intervenant pas dans le choix des traitements proposés par les recommandations, ce critère a été exclu de notre évaluation. De même, les alternatives thérapeutiques n'ont pas été évaluées car peu de gradations des thérapeutiques étaient mentionnées dans les recommandations.

L'utilisation des carbapénèmes est proposée dans les recommandations délivrées en 2010 par le HCSP : nous en avons tenu compte dans la deuxième partie de notre évaluation [32].

Pour analyser les antibiogrammes réalisés, nous nous sommes référés à la liste standard des antibiotiques à tester vis-à-vis d'une entérobactérie, éditée par le CA-SFM en 2013 [34]. Le CA-SFM propose également une liste complémentaire d'antibiotiques plus spécifiquement utilisés vis-à-vis des souches multirésistantes.

RESULTATS

1. RESULTATS DU RECUEIL DES ECBU

1.1. Les ECBU

Deux cent soixante-trois ECBU ont été recueillis.

Cent analyses ont été exclues (cf. Figure 2). Les motifs principaux d'exclusion étaient la prescription de l'ECBU par un médecin non généraliste et la réalisation de l'ECBU en dehors de la période de recueil.

Cent soixante-trois ECBU ont été inclus, provenant des LABM selon la répartition suivante (cf. Tableau 1).

Tableau 1: Répartition des ECBU par LABM

Laboratoires	Nombre ECBU recueillis
LABO 1	26
LABO 2	26
LABO 3	4
LABO 4	4
LABO 5	5
LABO 6	59
LABO 7	39
LABO 8	0
Total	163

Ces 163 ECBU ont été prescrits par 122 médecins généralistes libéraux différents exerçant dans le Finistère et intéressaient 155 patients. Durant la période de recueil, 8 patients ont réalisé deux ECBU retrouvant une E β LSE. Pour deux de ces patients, le second ECBU a été prescrit par un médecin généraliste différent du prescripteur initial.

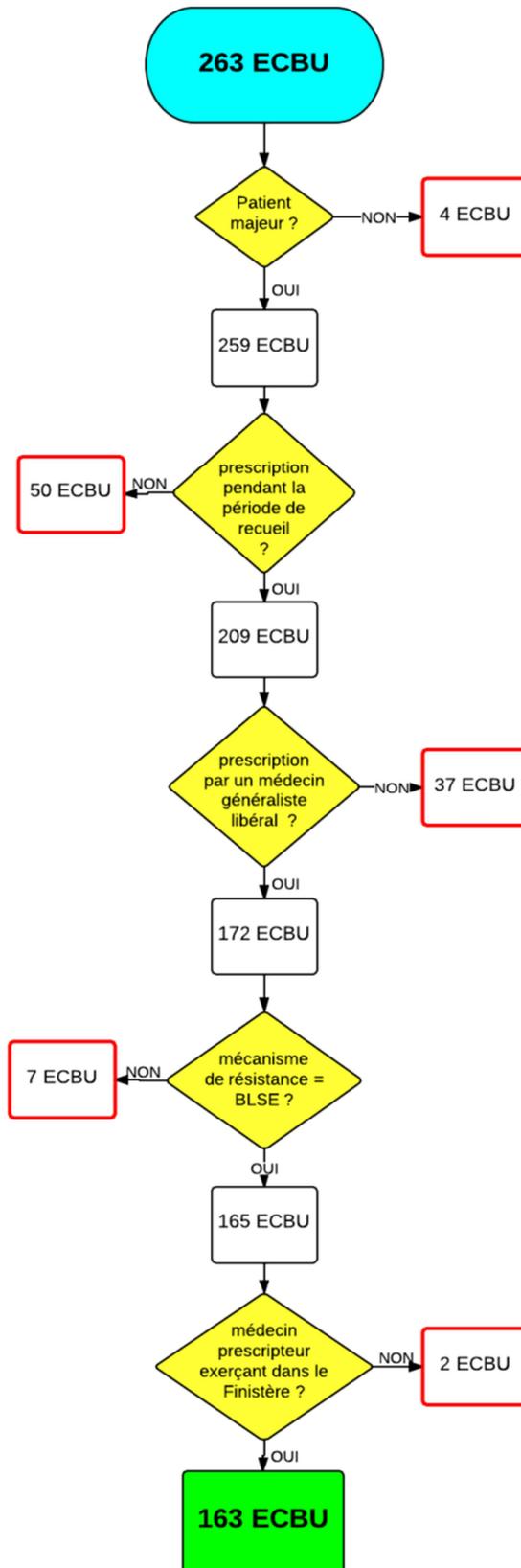


Figure 2 : Motif d'exclusion des analyses recueillies

1.2. Microbiologie

Parmi l'ensemble des espèces bactériennes identifiées sur les 163 ECBU, *E.coli* constitue la bactérie majoritairement retrouvée (cf. Figure 3).

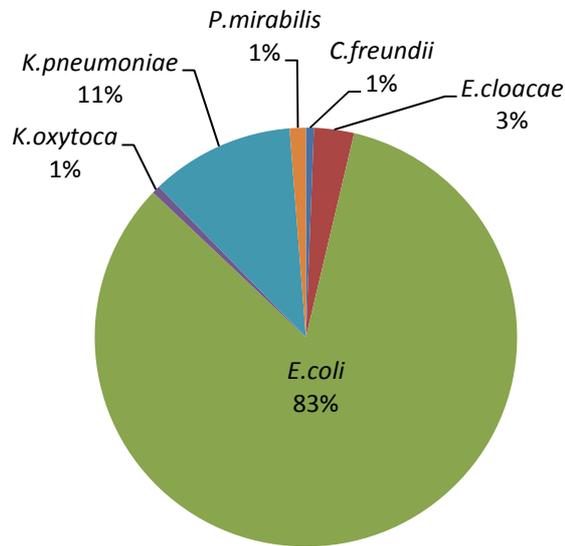


Figure 3 : Distribution des espèces bactériennes productrices de β LSE retrouvées dans les ECBU

1.3. Différents antibiogrammes

Ce tableau répertorie les antibiotiques testés par LABM (cf. Tableau 2) et montre l'absence d'homogénéité dans les antibiogrammes recueillis.

Tous les LABM ont testés la ticarcilline, l'amoxicilline-acide clavulanique, la céfalotine, la céfoxitine, l'amikacine, l'acide nalidixique, la ciprofloxacine et le cotrimoxazole. La nitrofurantoïne a été testée pour plus de 99% des souches et l'ertapénème pour 95,7% d'entre elles. 19% des souches n'ont pas été testées pour la fosfomycine. Seules 58,3% ont été testées pour l'imipénème. Aucune souche n'a été testée pour le pivmecillinam.

Tableau 2 : Antibiotiques testés vis-à-vis des EβLSE par les LABM

Antibiotiques	Laboratoires d'analyses	LABO 1	LABO 2	LABO 3	LABO 4	LABO 5	LABO 6	LABO 7	% de souches recueillies testées
PENICILLINES +/- INHIBITEURS									
Amoxicilline									27,6
Ampicilline									73,6
Bacampicilline									1,8
Métampicilline									1,8
Pipéradilline									17,2
Pivampicilline									1,8
Pivmecillinam									0
Tazocilline									96,9
Ticarcilline									100
Amoxicilline + Acide Clavulanique									100
Ampicilline + Sulbactam									16,6
Ticarcilline + Acide Clavulanique									41,7
CEPHALOSPORINES									
Céfaclor									1,2
Céfadroxil									1,2
Céfalaxine									1,2
Céfalotine									100
Céfapirine									1,2
Céfatrizine									1,2
Céfazoline									1,2
Céfépime									44,2
Céfixime									99,4
Céfotaxime									19,6
Céfoxitine									100
Céfradine									1,2
Ceftazidime									97,5
Ceftriaxone									97,5
Céfuroxime									16,6
Céfuroxime Axetil									16,6
Loracarbef									1,2
CARBAPENEMES									
Ertapénème									95,7
Imipénème									41,7
Méropénème									16,6
MONOBACTAMES									
Aztréonam									41,7
AMINOSIDES									
Amikacine									100
Gentamicine									84
Tobramycine									17,2
QUINOLONES									
Acide nalidixique									100
Acide oxolinique									1,2
Acide pipémidique									19,6
Acide piromidique									1,2
Ciprofloxacine									100
Enoxacine									1,2
Fluméquine									1,2
Lévofloxacine									17,8
Loméfloxacine									1,2
Moxifloxacine									17,8
Norfloxacine									82,8
Ofloxacine									74,2
Péfloxacine									1,2
CYCLINES									
Minocycline									16,6
Tétracycline									16,6
Tigécycline									16
DIVERS									
Chloramphénicol									16,6
Colistine									17,2
Fosfomycine									81
Fosfomycine-Trométamol									1,2
Furanes									99,4
Triméthoprime									16,6
Triméthoprime-Sulfadiazine									1,2
Triméthoprime-Sulfaméthoxazole									100

Légende		Antibiotique systématiquement testé par le laboratoire
		Antibiotique non systématiquement testé par le laboratoire
		Antibiotique non testé par le laboratoire
		Antibiotique présent sur la liste standard du CA-SFM
		Antibiotique présent sur la liste complémentaire du CA-SFM

1.4. Antibiorésistance des souches recueillies

Nous avons relevé les résultats de chaque antibiogramme. Après avoir conservé les antibiotiques qui nous semblaient pertinents, nous avons répertorié les taux de résistance à ces molécules pour les 3 souches principales : *E.coli*, *K.pneumoniae* et *E.cloacae* (cf. Tableau 3)

Les taux de résistance aux quinolones sont élevés (60,3% pour *E.coli* et 61,1% pour *K.pneumoniae*). Les taux de résistance à la fosfomycine, le cotrimoxazole et la nitrofurantoïne sont variables selon les bactéries : respectivement 1,5%, 52,2% et 1,5% pour les souches d' *E.coli* contre 38,9%, 94,4% et 61,1% pour les souches de *K.pneumoniae*.

1.5. Population étudiée

Cent cinquante-cinq patients ont été inclus dans l'étude.

Sur les 155 patients, la population est constituée de 119 femmes avec un sex-ratio Homme/Femme de 1/3.

La moyenne d'âge est de 73,9 ans \pm 16,8 ans [20;102]. L'âge moyen des femmes est de 73,8 ans et celui des hommes de 74,4 ans (cf. Figure 4).

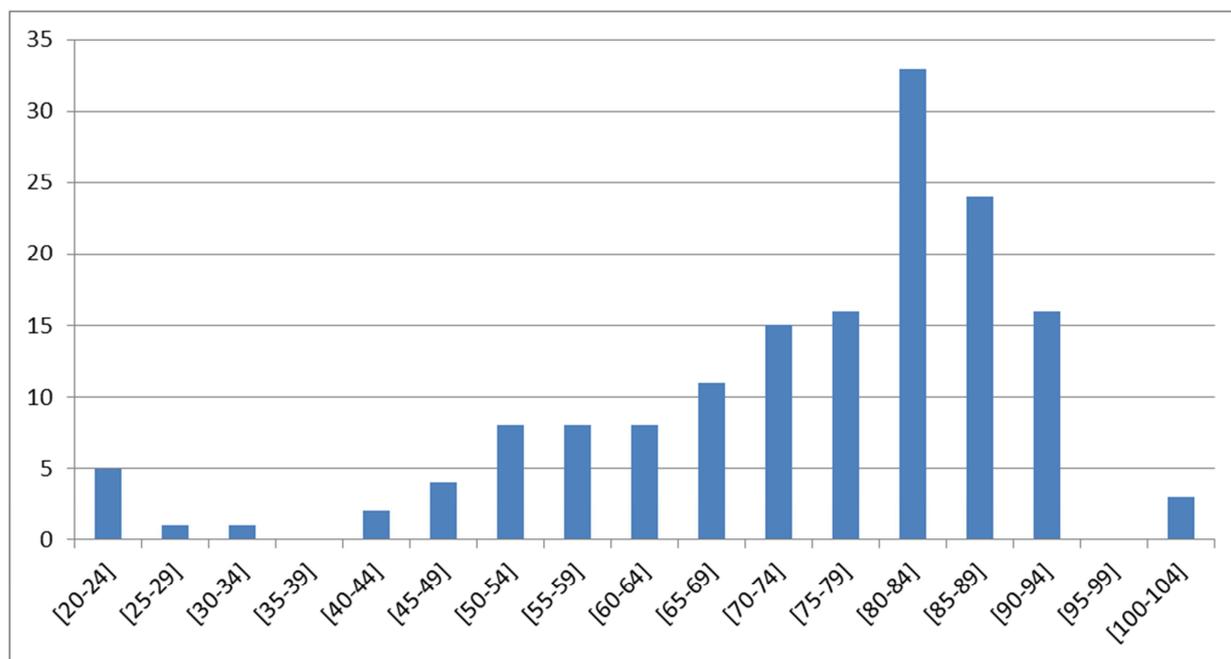


Figure 4: Répartition des patients par tranche d'âge

Tableau 3: Profil de résistances des souches d'entérobactéries productrices de βLSE

Bactérie	<i>E.coli</i> (n=136)				<i>K.pneumoniae</i> (n=18)				<i>E.coliaceae</i> (n=5)			
	R	I	S	NT	R	I	S	NT	R	I	S	NT
Ampicilline Sulbactam	13 (9,6%)	2 (1,5%)	11 (8,1%)	110 (80,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	18 (100%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (80%)
Amoxicilline + Acide Clavulanique	60 (44,1%)	38 (27,9%)	38 (27,9%)	0 (0%)	13 (72,2%)	4 (22,2%)	1 (5,6%)	0 (0%)	5 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ticarilline + Acide Clavulanique	35 (25,7%)	13 (9,6%)	15 (11%)	73 (53,7%)	2 (11,1%)	0 (0%)	0 (0%)	16 (88,9%)	1 (20%)	1 (20%)	0 (0%)	3 (60%)
Tazocilline	16 (11,8%)	5 (3,7%)	112 (82,4%)	3 (2,2%)	6 (33,3%)	5 (27,8%)	7 (38,9%)	0 (0%)	2 (40%)	0 (0%)	1 (20%)	2 (40%)
Aztréonam	30 (22,1%)	30 (22,1%)	3 (2,2%)	73 (53,7%)	2 (11,1%)	0 (0%)	0 (0%)	16 (88,9%)	1 (20%)	0 (0%)	1 (20%)	3 (60%)
Cefoxitine	11 (8,1%)	18 (13,2%)	107 (78,7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,6%)	17 (94,4%)	0 (0%)	4 (80%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)
Ceftriaxone	124 (91,2%)	3 (2,2%)	6 (4,4%)	3 (2,2%)	17 (94,4%)	0 (0%)	1 (5,6%)	0 (0%)	3 (60%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (20%)
Ceftazidime	43 (31,6%)	54 (39,7%)	36 (26,5%)	3 (2,2%)	14 (77,8%)	4 (22,2%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (60%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (20%)
Cefotaxime	28 (20,6%)	0 (0%)	1 (0,7%)	107 (78,7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,6%)	17 (94,4%)	2 (40%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (60%)
Céfépime	34 (25%)	24 (17,6%)	8 (5,9%)	70 (51,5%)	2 (11,1%)	0 (0%)	0 (0%)	16 (88,9%)	2 (40%)	0 (0%)	1 (20%)	2 (40%)
Cefuroxime	26 (19,1%)	0 (0%)	0 (0%)	110 (80,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	18 (100%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (80%)
Cefuroxime Axetil	26 (19,1%)	0 (0%)	0 (0%)	110 (80,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	18 (100%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (80%)
Cefixime	116 (85,3%)	12 (8,8%)	7 (5,1%)	1 (0,7%)	18 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (80%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)
Imipeneme	0 (0%)	0 (0%)	63 (46,3%)	73 (53,7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (11,1%)	16 (88,9%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (40%)	3 (60%)
Meropeneme	0 (0%)	0 (0%)	26 (19,1%)	110 (80,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	18 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	4 (80%)
Ertapeneme	0 (0%)	0 (0%)	131 (96,3%)	5 (3,7%)	0 (0%)	0 (0%)	17 (94,4%)	1 (5,6%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (80%)	1 (20%)
Amikacine	0 (0%)	2 (1,5%)	134 (98,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	18 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)	0 (0%)
Tobramycine	4 (2,9%)	0 (0%)	23 (16,9%)	109 (80,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	18 (100%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (80%)
Gentamicine	23 (16,9%)	0 (0%)	88 (64,7%)	25 (18,4%)	6 (33,3%)	0 (0%)	12 (66,7%)	0 (0%)	2 (40%)	0 (0%)	2 (40%)	1 (20%)
Acide Nalidixique	97 (71,3%)	1 (0,7%)	38 (27,9%)	0 (0%)	16 (88,9%)	0 (0%)	2 (11,1%)	0 (0%)	3 (60%)	0 (0%)	2 (40%)	0 (0%)
Norfloxacine	68 (50%)	1 (0,7%)	40 (29,4%)	27 (19,9%)	17 (94,4%)	0 (0%)	1 (5,6%)	0 (0%)	2 (40%)	0 (0%)	2 (40%)	1 (20%)
Ofloxacine	65 (47,8%)	2 (1,5%)	32 (23,5%)	37 (27,2%)	13 (72,2%)	1 (5,6%)	2 (11,1%)	2 (11,1%)	2 (40%)	0 (0%)	1 (20%)	2 (40%)
Levofloxacine	24 (17,6%)	0 (0%)	4 (2,9%)	108 (79,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	18 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	4 (80%)
Ciprofloxacine	82 (60,3%)	2 (1,5%)	52 (38,2%)	0 (0%)	11 (61,1%)	3 (16,7%)	4 (22,2%)	0 (0%)	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)	0 (0%)
Cotrimoxazole	71 (52,2%)	1 (0,7%)	64 (47,1%)	0 (0%)	17 (94,4%)	0 (0%)	1 (5,6%)	0 (0%)	4 (80%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)
Colistine	1 (0,7%)	0 (0%)	26 (19,1%)	109 (80,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	18 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	4 (80%)
Furanes	2 (1,5%)	0 (0%)	133 (97,8%)	1 (0,7%)	11 (61,1%)	0 (0%)	7 (38,9%)	0 (0%)	4 (80%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)
Chloramphenicol	11 (8,1%)	0 (0%)	15 (11%)	110 (80,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	18 (100%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (80%)
Fosfomycine	2 (1,5%)	0 (0%)	104 (76,5%)	30 (22,1%)	7 (38,9%)	0 (0%)	10 (55,6%)	1 (5,6%)	1 (20%)	0 (0%)	3 (60%)	1 (20%)
Minocycline	0 (0%)	4 (2,9%)	22 (16,2%)	110 (80,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	18 (100%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	4 (80%)
Tetracycline	14 (10,3%)	0 (0%)	12 (8,8%)	110 (80,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	18 (100%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (80%)
Tigecycline	0 (0%)	0 (0%)	26 (19,1%)	110 (80,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	18 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)

Légende : n = nombre de souches

Catégorisation de la souche vis-à-vis de l'antibiotique testé :

R : résistante I : intermédiaire S : sensible NT : non testée

1.6. Répartition géographique

Nous avons cartographié les ECBU selon le canton d'exercice des médecins prescripteurs (cf. Figure 5). Pour des raisons de lisibilité, les cantons de Brest centre et de Quimper centre ont été fusionnés. Le plus grand nombre d'EβLSE se trouve à proximité des grandes agglomérations.

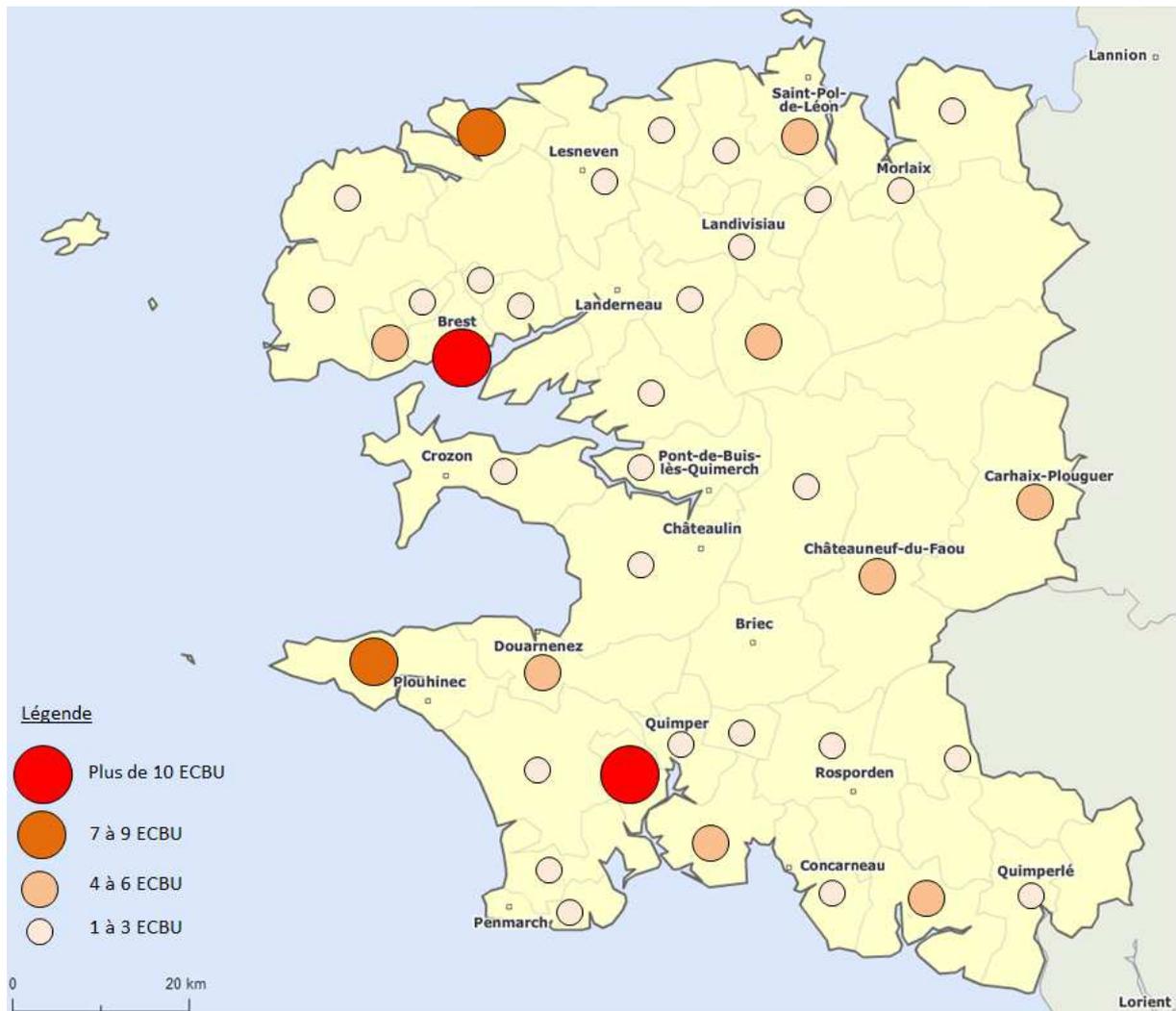


Figure 5 : Cartographie des ECBU à entérobactéries à βLSE selon le canton d'exercice des médecins généralistes prescripteurs

2. RESULTATS DES QUESTIONNAIRES

2.1. Le questionnaire

Cent trois questionnaires ont été recueillis grâce à la coopération de 87 médecins prescripteurs. Onze médecins ont refusé de répondre au questionnaire, faute de temps à y consacrer. Trois médecins n'ont pas pu être contactés, ayant arrêté leur activité libérale avant ou peu après le début du recueil. Vingt-et-un médecins n'ont pas donné suite malgré nos différentes relances.

Le recueil du questionnaire lors d'un entretien téléphonique a été privilégié (cf. Tableau 4).

Tableau 4 : Modalités de recueil du questionnaire

Entretien téléphonique	50
Courrier postal	29
Formulaire Internet	15
Rendez-vous physique	5
Fax	2
Courrier électronique	2

Quatre-vingt-treize questionnaires ont pu être exploités soit 57% des situations cliniques. Sept questionnaires n'ont pas pu être exploités faute de données suffisantes sur le patient et la prise en charge. Trois autres ont été reçus en dehors du délai imparti.

2.2. Caractéristiques des patients

La cohorte décrite par les questionnaires est composée de 90 patients (74,4% de femmes) dont trois ont réalisé deux ECBU. Leur moyenne d'âge est de 72,2 ans.

23,3% des patients vivent en institution dont 57,1% sont des femmes.

2.3. Les tableaux cliniques

A partir des questionnaires, nous avons recueilli le motif de prescription des ECBU pour les 93 situations cliniques concernant les 90 patients inclus :

- Soixante-dix-huit ont été réalisés pour étayer une symptomatologie clinique :
 - 62 pour suspicion d'infection urinaire
 - 10 pour bilan d'hyperthermie isolée

- 4 dans le cadre d'un bilan d'altération de l'état général
- 1 dans le cadre d'un syndrome confusionnel chez une personne âgée
- 1 dans le cadre de vomissements
- Un contexte pré-opératoire a motivé la prescription de 3 ECBU.
- Neuf ont été réalisés dans le cadre d'un contrôle systématique ou d'un contrôle post-antibiothérapie.
- Le motif de prescription n'a pas été retrouvé pour 3 ECBU.

D'après la symptomatologie décrite par les médecins et la présence ou non de comorbidités associées, nous avons pu répertorier les différents tableaux cliniques diagnostiqués (cf. Tableau 5). Dix patients présentaient une fièvre isolée à la prise en charge initiale. Dans un cas, l'évolution clinique orientait ensuite vers un point d'appel infectieux pulmonaire : cet ECBU a été considéré comme une bactériurie asymptomatique. Les autres tableaux de fièvre isolée ont été reconsidérés comme des infections urinaires après résultats des analyses d'urines.

Tableau 5 : Répartition des tableaux cliniques selon le cadre de vie

Tableaux cliniques	Patients à domicile	Patients en institution	Total des tableaux cliniques
Cystite simple	11		11
Cystite récidivante	7		7
Cystite compliquée	16	5	21
Pyélonéphrite simple	3		3
Pyélonéphrite compliquée	8	3	11
Infection urinaire masculine	10	5	15
Bactériurie asymptomatique	8	6	14
Colonisation sur SAD	3	1	4
Autres	1	3	4
Données inconnues	3		3
Total	70	23	93

Les patients vivent majoritairement à leur domicile. La majorité des tableaux cliniques concerne les cystites (41,9%).

2.4. Prises en charge

2.4.1. Antibiothérapie

2.4.1.1. Avant réception ECBU

Quarante-cinq antibiothérapies probabilistes ont été prescrites (cf. Tableau 6).

Tableau 6: Antibiotiques prescrits par tableaux cliniques, avant réception de l'antibiogramme

Tableaux cliniques / Molécules prescrites	Cystite simple	Cystite récidivante	Cystite compliquée	Pyélonéphrite simple	Pyélonéphrite compliquée	Infection urinaire masculine	Bactériurie asymptomatique Colonisation sur SAD	Fièvre isolée	Autres	Données inconnues	Nombre prescriptions par antibiotique (%)
Amoxicilline								1			1 (1,1%)
Amoxicilline + ac. clavulanique						2		2			4 (4,3%)
C3G (voie orale ou IV)		1	1		1	1		2			6 (6,5%)
Quinolones hors Norfloxacine	3	2	5	2	2	3	1				18 (19,4%)
Norfloxacine	2	1	2	1	1	1					8 (8,6%)
Cotrimoxazole						1					1 (1,1%)
Fosfomycine	1		1		1						3 (3,2%)
Furanes	1	1				1		1			4 (4,3%)
Abstention thérapeutique	4	2	12			3	14	4	6	3	48 (51,6%)
Total	11	7	21	3	5	12	15	10	6	3	93 (100%)

Antibiothérapie probabiliste non adaptée ou non justifiée vis-à-vis des recommandations AFSSAPS de 2008
 Abstention thérapeutique non justifiée vis-à-vis des recommandations AFSSAPS de 2008

Dans 16 situations cliniques, les molécules prescrites ne sont pas justifiées ou ne sont pas adaptées aux recommandations AFSSAPS de 2008.

Lorsque la molécule est adaptée, la durée du traitement n'est pas conforme à ces mêmes recommandations dans 11 situations.

9 situations auraient nécessité une antibiothérapie probabiliste et n'ont pas reçu de traitement.

Au total, 39,8% des prises en charge initiales sont inadaptées aux recommandations AFSSAPS 2008 (cf. Figure 6).

2.4.1.2. Après réception ECBU

Nous avons répertorié les conduites thérapeutiques choisies par les médecins généralistes après réception des résultats.

- Parmi les 45 antibiothérapies probabilistes prescrites (cf. Tableau 7) :
 - 1 est inadaptée à l'antibiogramme et a été interrompue sans relais, car la patiente s'est améliorée cliniquement
 - 2 sont des traitements courts adaptés à l'antibiogramme et la réception des résultats n'a pas donné lieu à un nouveau schéma thérapeutique
 - 1 est un traitement court adapté à l'antibiogramme mais la réception des résultats a donné lieu à un nouveau schéma thérapeutique.
 - 1 est inadaptée mais le médecin n'a pas pu nous indiquer si une modification a eu lieu ensuite.

Tableau 7 : Evolution des antibiothérapies probabilistes après réception des ECBU

	Antibiothérapie probabiliste		Total
	Adaptée à l'antibiogramme	Inadaptée à l'antibiogramme	
Poursuite	9	4	13
Relais	4	22	26
Abstention thérapeutique	2	1	3
Hospitalisation	0	2	2
Données inconnues	0	1	1
Total	15	30	45

- Parmi les 48 infections n'ayant pas reçu de traitement probabiliste :
 - 7 n'ont reçu aucun traitement :
 - 1 patiente décédée d'une décompensation cardiaque avant réception des résultats
 - 2 patients présentant une bactériurie asymptomatique
 - 2 patients présentant une colonisation sur sonde urinaire à demeure
 - 2 patients pour lesquels le tableau clinique n'a pas pu être déterminé
 - 2 patients présentant une bactériurie asymptomatique avant une intervention chirurgicale ont reçu une prescription d'un médecin hospitalier
 - 2 patients ont bénéficié d'une prise en charge hospitalière

- 37 antibiothérapies ont été instaurées par les médecins généralistes:
 - 2 sont inadaptées à l'antibiogramme
 - 10 molécules sont inadaptées aux recommandations
 - 7 durées de traitement ne sont pas conformes aux recommandations alors que la molécule est sensible sur l'antibiogramme

Tous les patients qui n'avaient pas reçu une antibiothérapie probabiliste et dont le tableau justifiait un traitement, ont été pris en charge, que ce soit en ambulatoire ou en milieu hospitalier.

Au total, 51,3% des antibiothérapies instaurées par les médecins généralistes après résultats des ECBU sont inadaptées.

Le tableau suivant montre que la classe des quinolones est la plus utilisée, que ce soit en probabiliste ou après réception des résultats des ECBU (cf. Tableau 8).

Tableau 8 : Molécules instaurées ou poursuivies après réception de l'antibiogramme

Molécules prescrites	Tableaux cliniques									
	Cystite simple	Cystite récidivante	Cystite compliquée	Pyélonéphrite simple	Pyélonéphrite compliquée	Infection urinaire masculine	Bactériurie asymptomatique Colonisation sur SAD	Autres	Données inconnues	Nombre prescriptions par antibiotique (%)
Amoxicilline + ac. clavulanique	1					2		1		4 (4,3%)
C3G		2	1		1 voie orale		1			4 (4,3%)
Quinolones hors Norfloxaciné		1	3	3	1	5	4			17 (18,5%)
Norfloxaciné	2		1		1	1				5 (5,4%)
Cotrimoxazole	1		6		1	4	3	1	1	17 (18,5%)
Fosfomicine			1							1 (1,1%)
Furanes	5	2	8		1		2	1		19 (20,7%)
Aminosides		1								1 (1,1%)
Carbapénèmes			1		1	1	1			4 (4,3%)
Furanes Fosfomicine	1									1 (1,1%)
Carbapénèmes Fosfomicine							1			1 (1,1%)
C3G Aminosides					1					1 (1,1%)
Abstention thérapeutique	1	1			1		4	1	2	10 (10,9%)
Données inconnues					3	2	2			7 (7,6%)
Total	11	7	21	3	10	15	18	4	3	92 (100%)

 Antibiothérapie non adaptée ou non justifiée
 Abstention thérapeutique non justifiée

2.4.1.3. Informations complémentaires

Six patients ont bénéficié d'une prise en charge hospitalière.

Deux patients sont décédés durant la période de recueil des données : il n'a pas été possible de faire la preuve de l'imputabilité de l'infection à une EβLSE dans ces décès.

Nous avons relevé 5 prescriptions de carbapénèmes (Ertapénème 4 fois et Imipénème 1 fois) administrées chez des patients non-hospitalisés:

- 2 prescriptions dont une avec association de Fosfomycine chez un même patient présentant une bactériurie asymptomatique
- 1 prescription pour une prostatite
- 1 prescription pour une pyélonéphrite compliquée
- 1 prescription pour une cystite compliquée

Six médecins généralistes nous ont informés, de manière spontanée, avoir eu recours à un avis spécialisé sur la thérapeutique prescrite. Un urologue a été contacté 5 fois, un infectiologue 1 fois et un interniste 1 fois. Six consultations avec un urologue ont également été programmées. Une consultation avec un néphrologue a été demandée pour un bilan conjoint d'un diabète. Nous avons également interrogé les médecins sur la nécessité de modifier à nouveau l'antibiothérapie à distance. Trois prises en charge ont ainsi été modifiées sans que l'on connaisse le motif du changement : 1 augmentation de posologie d'Imipenem, 2 prescriptions complémentaires de Gentamycine

2.4.1.4. Synthèse

Au total, 41,9% des prises en charge thérapeutiques paraissent non-conformes aux recommandations AFSSAPS de 2008 (cf. Figure 7). Le motif principal de non-conformité est la prescription d'une durée non adaptée aux recommandations (30,3%) : durée de traitement trop longue pour des cystites ou trop courte pour des IU masculines. Le motif suivant de non-conformité est la prescription d'une molécule non adaptée aux recommandations (25%). Un traitement non justifié représente 21,1% des prescriptions non conformes (bactériurie asymptomatique, colonisation sur sonde ou antibiothérapie d'emblée devant une fièvre sans point d'appel). 13,1% des prescriptions non conformes correspondent aux abstentions thérapeutiques non justifiées. Les 10,5% restants relèvent des molécules non adaptées à l'antibiogramme.

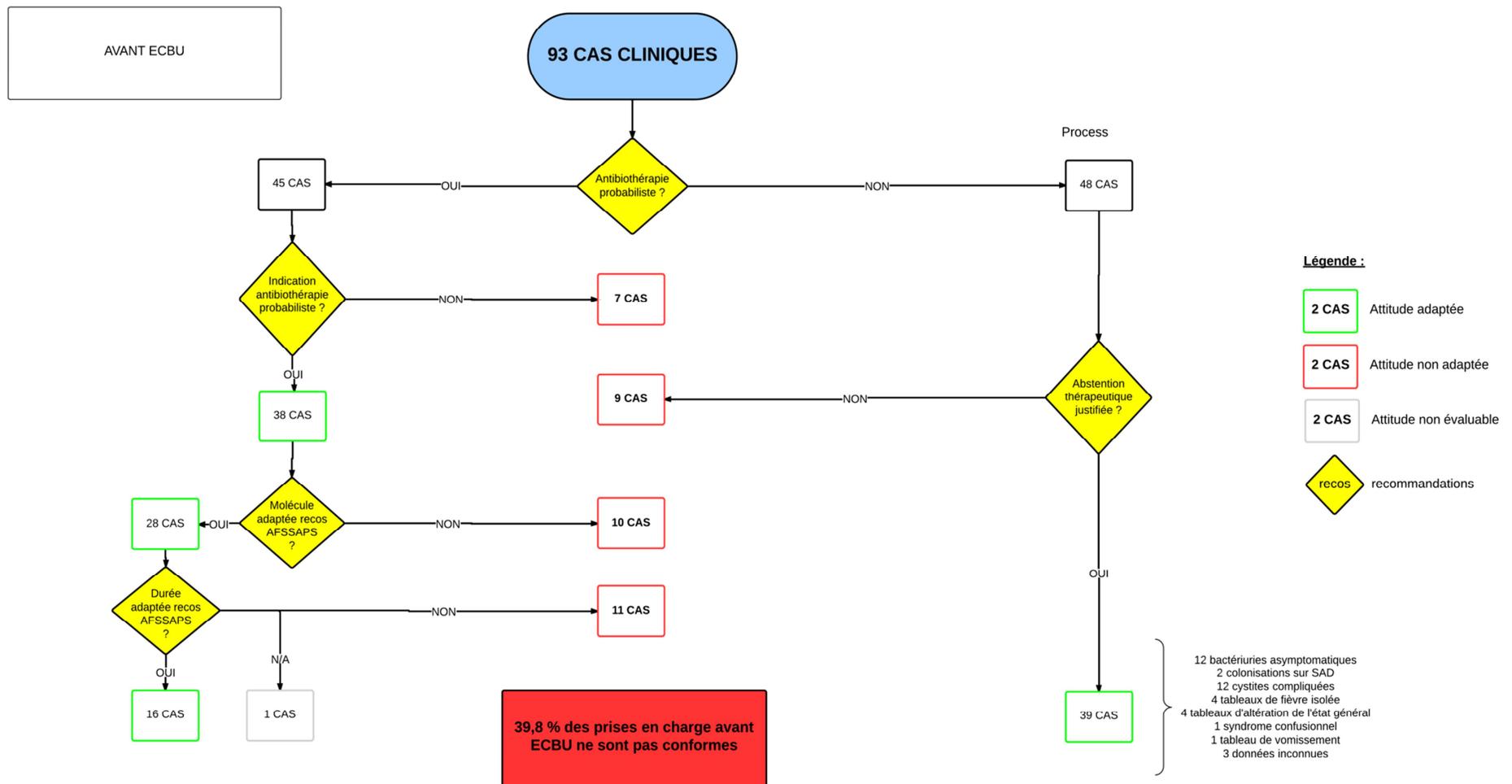


Figure 6 : Evaluation de la conformité des stratégies thérapeutiques proposées par les médecins généralistes avant ECBU

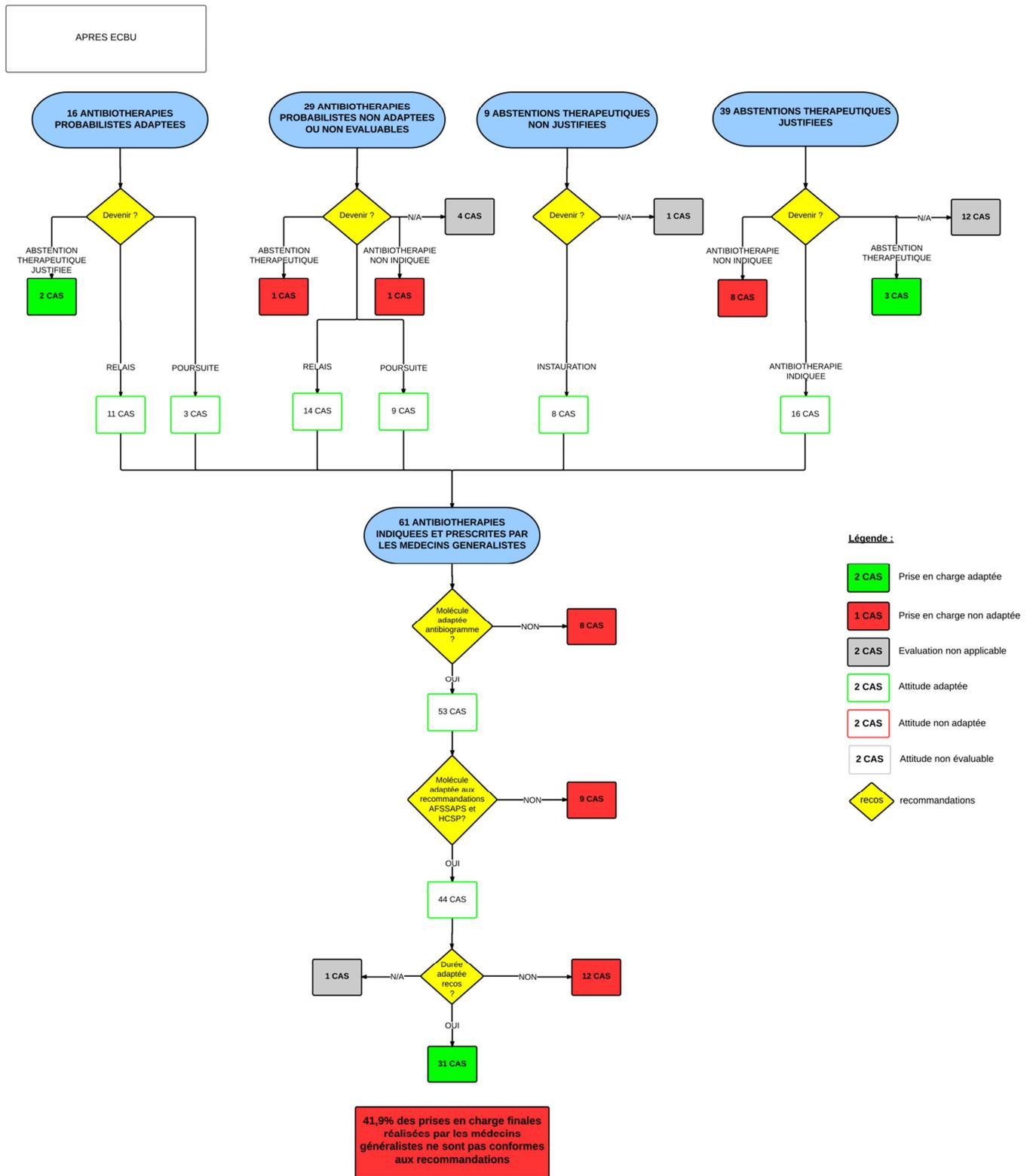


Figure 7 : Evaluation de la conformité des stratégies thérapeutiques proposées par les médecins généralistes après ECBU

2.4.2. Investigations complémentaires

2.4.2.1. Avant ECBU

Sept patients ont bénéficié d'examens complémentaires :

- 5 patients ont réalisé des analyses sanguines
- 1 patient a réalisé une échographie rénale et des voies urinaires
- 1 patiente a bénéficié d'un prélèvement gynécologique

2.4.2.1. Après ECBU

Après réception des résultats d'ECBU, ont été prescrits :

- 22 ECBU de contrôle
- 7 bilans sanguins dont une surveillance d'INR
- 3 échographies rénales et des voies urinaires

2.5. Facteurs de risque

A partir des questionnaires, nous avons recueilli les facteurs de risque de portage ou d'infections à E β LSE, rapportés dans la littérature, chez les 90 patients (cf. Tableau 9).

Tableau 9 : Facteurs de risque d'infection urinaire à entérobactérie β LSE

	Oui	Non	Absence données
Sexe masculin	23 (25,6%)	67 (74,4%)	0 (0%)
Age \geq 65 ans	63 (70%)	27 (30%)	0 (0%)
Vie en institution	21 (23,3%)	69 (76,7%)	0 (0%)
Contact animaux	20 (22,2%)	56 (62,2%)	14 (15,6%)
Voyage étranger	9 (10%)	73 (81,1%)	8 (8,9%)
Diabète	13 (14,4%)	76 (84,4%)	1 (1,1%)
Cystites récidivantes	37 (41,1%)	52 (57,8%)	1 (1,1%)
Procédure invasive urologique dans les 6 derniers mois	12 (13,3%)	72 (80%)	6 (6,7%)
Antibiothérapie dans les 6 derniers mois	58 (64,4%)	25 (27,8%)	7 (7,8%)
Hospitalisation dans les 6 derniers mois	38 (42,2%)	49 (54,4%)	3 (3,3%)
HAD dans les 6 derniers mois	0 (0%)	81 (90%)	9 (10%)
Soins à domicile dans les 6 derniers mois	38 (42,2%)	41 (45,6%)	11 (12,2%)

Au moins un facteur de risque a été retrouvé chez tous les patients.

Parmi les classes d'antibiothérapies prescrites dans les 6 mois précédents, les quinolones (11 fois), l'amoxicilline-acide clavulanique (9 fois) et la furadantine (7 fois) sont les molécules les plus fréquemment utilisées.

Un voyage récent à l'étranger a été mentionné pour 9 patients dont 3 en Asie et 3 dans le bassin méditerranéen. Pour 2 patients, il s'agit du seul facteur de risque retrouvé.

Cinq médecins ont spontanément suggéré un lien entre le mode de vie de leur patient et la contamination par une E β LSE : 1 patiente travaillant en milieu hospitalier, 1 en LABM, 1 en structure médico-sociale, 1 autre vivait sous le même toit qu'une personne travaillant dans le milieu médical, une autre fréquentait régulièrement un EHPAD.

Pour 3 patients (3,3%), il a été retrouvé un portage d'une E β LSE antérieur à l'étude. Pour 1 seule patiente, le médecin généraliste avait notion d'un portage d'une E β LSE dans son entourage.

2.6. Prévention

2.6.1. Information

35% des patients ont reçu une information en lien avec la présence d'une E β LSE dans leurs urines.

L'information délivrée est majoritairement axée sur la prévention de la dissémination de la bactérie :

- le risque de transmission a été évoqué à neuf reprises.
- les mesures d'hygiène ont été données à 13 patients et l'accent a été mis sur le lavage des mains chez 7 d'entre eux
- les mesures de précaution ont également été rappelées au personnel soignant pour 6 patients

La définition d'une bactérie résistante aux antibiotiques dans les urines a été évoquée à 6 reprises et les facteurs de risque justifiant la présence de cette bactérie ont été abordés 4 fois [« germe attrapé à l'hôpital »].

Trois médecins ont utilisé des adjectifs péjoratifs pour qualifier la bactérie [« microbe embêtant »].

Les médecins ont mentionné à 6 reprises les conséquences d'une telle bactérie sur la prise en charge thérapeutique [« nécessité d'un traitement rigoureux », « schéma inhabituel »]. A moyen et long terme, les médecins préconisent de limiter les facteurs de risque en insistant sur le bon usage des antibiotiques à 5 reprises [« pas d'automédication »].

Les motifs invoqués en cas de non information sont généralement en lien avec des difficultés d'intégration de l'information (cf. Tableau 10).

Tableau 10 : Motifs de non information des patients

	% du total de patients	Nombre de patients
Motifs liés aux patients	50,9%	29
Troubles cognitifs	28,1%	16
Troubles de la compréhension	21,1%	12
Décès	1,8%	1
Motifs liés aux médecins	35,1%	20
Oubli d'informer	12,3%	7
Aucun intérêt	10,5%	6
information trop anxiogène	7,0%	4
Perte de contact avec le patient	5,3%	3
Données inconnues	14,0%	8
TOTAL	100,0%	57

2.6.2. Formation

Aborder la prise en charge de ce type d'infections en formation médicale paraît souhaitable pour 78% des médecins interrogés, indispensable pour 12% et inutile pour 4%.

DISCUSSION

Notre travail avait pour objectif de décrire les caractéristiques microbiologiques, cliniques et la prise en charge des infections urinaires à E β LSE par les médecins généralistes. Après un recueil prospectif sur deux mois auprès de 40 LABM du Finistère, nous avons analysé 163 ECBU à E β LSE provenant de 155 patients. Nous avons ensuite recueilli 93 questionnaires auprès des médecins généralistes.

1. LES PRISES EN CHARGE CONFRONTEES AUX DONNEES MICROBIOLOGIQUES

Nous avons recueilli 163 ECBU avec une E β LSE dans le Finistère. La répartition des cas selon le canton d'exercice des médecins montre des disparités géographiques. Le nombre plus important d'E β LSE sur Brest et Quimper peut s'expliquer par une plus forte densité de population. En dehors de ces deux agglomérations, le nombre de cas semble plus élevé dans les cantons de Lannilis et Pont-Croix sans que nous puissions conclure à une différence significative avec les autres cantons. Une étude complémentaire serait souhaitable pour confirmer cette tendance et envisager l'hypothèse de facteurs de risque environnementaux. A l'est du Finistère, un nombre moins important de cas est relevé. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce phénomène : l'absence de données d'un LABM de Morlaix, une plus faible densité médicale dans ces territoires ainsi qu'un possible recours au système de soins des départements limitrophes.

Parmi ces 163 ECBU, *E.coli* constitue l'entérobactérie la plus fréquemment retrouvée, représentant 83% des ECBU. Dans l'étude réalisée en 2006 par ONERBA, 67% des entérobactéries à BLSE retrouvées en ville étaient des *E.coli* [17].

Les antibiotiques testés sur les antibiogrammes des entérobactéries ne sont pas toujours homogènes. Seuls 8 antibiotiques sont communs. Pourtant, une liste standard d'antibiotiques à tester contre les entérobactéries est éditée par le CA-SFM. En 2013, cette liste comprenait les antibiotiques suivants : amoxicilline ou ampicilline, amoxicilline/acide clavulanique ou ampicilline/sulbactam, piperacilline/tazobactam, mecillinam, cefalotine, cefoxitine, ceftriaxone ou cefotaxime, cefixime, imipénème ou doripénème ou méropénème, ertapénème, gentamicine, amikacine, acide nalidixique, norfloxacine, ciprofloxacine, cotrimoxazole, nitrofuranes et fosfomycine [34]. Les LABM disposent ainsi d'un référentiel. Or, dans notre

étude, la fosfomycine n'a pas été testée pour 19% des souches et le pivmecillinam n'a jamais été testé. Il faut savoir que le secteur de la biologie médicale est actuellement en pleine mutation, ce qui peut expliquer ce manque d'homogénéité. Les établissements se regroupent en structures plus grandes pouvant ainsi disposer de larges plates-formes d'analyses. Les établissements participants sont en cours de restructuration ou l'ont été peu de temps avant le début de l'étude. La fusion des LABM devrait favoriser l'harmonisation des pratiques tout en bénéficiant de plateaux techniques spécialisés.

La fosfomycine a été testée pour 81% des souches. Parmi elles, 89% étaient sensibles à la molécule. Ce taux s'élève à 98% pour les *E.coli* seuls. Ce chiffre est comparable à celui retrouvé dans d'autres études [35-36] et également au taux chez les *E.coli* non β LSE. Bien qu'elle ne soit indiquée qu'en traitement de première intention des cystites simples, la fosfomycine reste une option thérapeutique intéressante. Il faut cependant rester prudent car une récente étude espagnole démontre que parallèlement à l'augmentation de prévalence des E β LSE, une hausse du taux de résistance à la fosfomycine est observée (0% en 2005 contre 14,4% en 2011) [37]. Les furanes constituent une autre alternative thérapeutique possible puisque seules 12% des souches testées sont résistantes à cette classe d'antibiothérapie. La nitrofurantoïne est surtout prescrite par les médecins généralistes après réception des ECBU.

Compte tenu des faibles taux de résistance des furanes et de la fosfomycine, le référentiel AFSSAPS de 2008 paraît adapté à la prise en charge des cystites simples ou compliquées secondaires à une E β LSE.

Les quinolones sont les molécules préférentiellement prescrites, en probabiliste et après réception des ECBU. En 2011, 9,8% des d'*E.coli* communautaires étaient résistants ou intermédiaires à la ciprofloxacine [18]. Cependant dans le cadre d'une infection à E β LSE il existe de nombreuses résistances associées favorisées par la transmission plasmidique : ceci explique que le taux de souches d'*E.coli* résistantes ou intermédiaires à la ciprofloxacine retrouvé dans notre étude soit de 61,8%. La prise récente de quinolones est également un facteur favorisant la résistance à cette classe d'antibiothérapie. Ce taux est inférieur aux données retrouvées en 2009 par le réseau C-CLIN Paris Nord (71,1%) [38] mais reste cependant supérieur à celui retrouvé en 2012 dans une étude locale (56,8%) [39]. Il existe probablement des disparités régionales. Le cotrimoxazole présente également un taux de résistance préoccupant: 56.4% de l'ensemble des E β LSE est résistant contre 54.5% en 2012 [39]. Concernant les C3G, depuis 2011, le CA-SFM recommande de catégoriser les souches en sensible (S), intermédiaire (I) ou résistant (R), sur la base des résultats bruts [40].

Auparavant, ces résultats étaient réinterprétés pour classer les souches en R. Cela explique que nous trouvions des souches sensibles à certaines C3G même si les taux restent faibles : 5% des E.coli étaient sensibles à la ceftriaxone et 5% à la céfixime. Les C3G, le cotrimoxazole et les quinolones sont recommandés en première ou deuxième intention dans la prise en charge des pyélonéphrites et des prostatites [2]. **Le référentiel AFSSAPS 2008 ne paraît donc pas adapté à la prise en charge des pyélonéphrites et des prostatites secondaires à une EβLSE.**

2. LES PRISES EN CHARGE CONFRONTEES AUX RECOMMANDATIONS

Dans notre étude, 41,9% des prises en charge thérapeutiques paraissent non conformes aux recommandations AFSSAPS de 2008. Dans deux études similaires, la prise en charge n'était pas conforme dans 33,9% [41] et 35,9% [39] des cas. Les différences dans les méthodes d'évaluation peuvent expliquer cet écart : nous avons, par exemple, pris en compte la non-conformité de la durée du traitement, ce qui n'avait pas été pris en compte dans ces deux études.

2.1. Colonisations urinaires

66.7% des patients présentant une colonisation urinaire ont reçu une antibiothérapie après réception des ECBU. La colonisation urinaire n'est pas une indication d'antibiothérapie sauf si un contexte pré-opératoire la justifie, ce qui était le cas pour deux patients dans notre étude. La part de bactériuries asymptomatiques traitées retrouvée dans deux autres études était variable mais non négligeable : 35,3% [41] et 50% [39].

2.2. Cystites

Les quinolones ont été privilégiées avec un recours systématique à un schéma long alors qu'il s'agit d'un traitement de 2^e intention.

Bien qu'elle constitue le traitement de référence des cystites simples et récidivantes, la fosfomycine n'a été utilisée qu'à 2 reprises en traitement probabiliste. Cette tendance est à nuancer car le nombre de cystites simples ou récidivantes diagnostiquées (18) est sous-estimé, le diagnostic se limitant normalement à l'utilisation d'une bandelette urinaire.

Pour les cystites compliquées, les médecins généralistes ont choisi de différer l'antibiothérapie dans 57,1% des cas, conformément aux recommandations. C'est la stratégie privilégiée pour épargner l'usage d'antibiotiques.

Après réception des ECBU, le deuxième traitement le plus prescrit est la nitrofurantoïne (20,4%), bien qu'en 2012, cette molécule ait fait l'objet d'une restriction d'utilisation en raison d'effets indésirables hépatiques et pulmonaires graves [42].

2.3. Pyélonéphrites et prostatites

75% des pyélonéphrites et prostatites diagnostiquées dans notre étude ont été gérées en ambulatoire.

La classe des fluoroquinolones, dont la norfloxacine, est la classe thérapeutique préférentiellement prescrite devant une suspicion de pyélonéphrite ou de prostatite. La prescription de quinolones, exceptée la norfloxacine, est conforme aux recommandations de bonne pratique et reste plus facile d'utilisation en ambulatoire qu'une C3G injectable, 2^e alternative possible.

Par ailleurs, 2 prostatites ont été traitées par Augmentin, malgré l'absence d'indication de cette molécule compte tenu de sa mauvaise diffusion prostatique.

Alors qu'une échographie rénale et vésicale est recommandée en phase aiguë d'une pyélonéphrite ou d'une prostatite, nous n'avons noté que 4 prescriptions de cet examen et uniquement pour des bilans d'infections urinaires masculines. L'âge avancé des patients et les contraintes d'accès à un plateau technique peuvent être des freins expliquant le désintérêt des médecins généralistes pour cet examen. L'absence de réalisation systématique d'une échographie ne semble pas avoir eu de conséquences cliniques pour les patients. D'ailleurs, les recommandations de 2014 réservent désormais la place de l'échographie à des situations particulières (pyélonéphrites et IU masculines compliquées ou évolution défavorable d'une IU) [3].

2.4. Particularités

Dans notre étude, 16 ECBU ont été prescrits pour étayer un tableau clinique sans symptomatologie urinaire. Ceci s'explique par le profil des patients. En effet, les personnes âgées peuvent présenter des manifestations cliniques parfois trompeuses. Le diagnostic est

souvent retardé alors que la prise en charge thérapeutique chez ces patients fragiles devrait être d'autant plus précoce. Devant un ECBU positif associé à une fièvre isolée chez une personne âgée, il est aussi possible que nous ayons conclu par excès à une infection urinaire alors qu'il s'agissait d'une simple colonisation. .

3. FACTEURS DE RISQUE

Notre étude n'avait pas pour objectif d'identifier les facteurs de risque d'acquisition d'une E β LSE mais nous avons souhaité référencer ceux classiquement retrouvés dans la littérature. De nombreuses études internationales mettent en évidence des facteurs de risque d'acquisition d'une E β LSE mais, au moment de notre étude, il n'existe pas, en France, d'études spécifiques s'intéressant aux facteurs retrouvés en milieu communautaire.

Les facteurs de risque les plus fréquemment retrouvés sont un âge avancé (> 65 ans), un patient de sexe masculin et des cystites récidivantes. Le recours antérieur au système de soins (hospitalisation récente, antibiothérapie récente, procédure invasive urinaire...) constitue également un facteur prédisposant. D'autres travaux ont suggéré des facteurs de risque en lien avec le mode de vie, comme un voyage récent en zone d'endémie [43-44].

Dans notre étude, tous les patients présentent au moins un facteur de risque parmi ceux que nous avons choisis. Une infection « liée aux soins » a été retenue pour 76,7% d'entre eux. Un antécédent d'hospitalisation dans les 6 mois précédant l'infection urinaire a été retrouvé chez 38 patients. Pour autant, des études suggèrent qu'une identification de E β LSE après hospitalisation ne relève pas systématiquement d'un caractère nosocomial mais peut être la conséquence d'une acquisition communautaire antérieure [45-46].

Identifier précocement les patients à risque de porter une E β LSE permettrait d'améliorer la prise en charge. Pour autant, il paraît difficile de suspecter la présence d'une E β LSE en présence de ces facteurs de risque peu discriminants chez une population âgée dont le recours aux soins reste fréquent. En l'absence de facteurs de risque liés aux soins, nous pouvons nous interroger sur la contribution de facteurs environnementaux au développement des E β LSE dans le milieu communautaire.

4. INFORMATION/PREVENTION

Seuls 35% des patients ont reçu une information concernant la présence d'une bactérie multirésistante dans leurs urines. Les motifs principaux évoqués par les médecins pour justifier la non information sont les troubles cognitifs et les troubles de la compréhension.

Les mesures relevant des précautions d'hygiène ont été insuffisamment dispensées aux patients et aux équipes soignantes. Celles-ci sont essentielles compte tenu de la taille du réservoir que constitue le tube digestif.

Cependant, il existe des fiches techniques éditées par le C-CLIN Nord sur les mesures d'hygiène à prendre en établissements médico-sociaux vis-à-vis d'un patient colonisé à EβLSE et de son entourage. Des mesures d'isolement en EHPAD sont difficilement applicables d'autant plus que la durée du portage d'une EβLSE est variable selon les études [47-50].

Le manque d'information délivrée aux patients peut être la conséquence d'une méconnaissance des médecins sur ce sujet et d'un manque de connaissance sur la durée de portage des EβLSE. La notion d'EβLSE étant une donnée assez récente en communautaire, certains médecins n'ont pas bénéficié de formation initiale sur ce thème.

Seuls 12% des médecins pensent qu'il serait indispensable d'aborder ce sujet en formation médicale continue (FMC). Il ne s'agit pas d'une problématique récurrente en médecine générale, ce qui peut influencer sur l'absence de priorité donnée à cette formation, malgré l'augmentation de la prévalence des EβLSE. 78% des médecins pensent toutefois souhaitable que cette thématique soit traitée en formation médicale continue.

5. PERSPECTIVES

5.1. Les carbapénèmes

Les carbapénèmes constituent le traitement de référence en cas d'EβLSE [32].

Cinq prescriptions ont été relevées chez des patients non hospitalisés dans notre étude (ertapénème 4 fois et imipénème 1 fois). Seule une prescription paraît justifiée compte tenu du tableau clinique et de l'absence d'alternative thérapeutique. Pourtant la délivrance de carbapénèmes est soumise à un contrôle hospitalier. L'ertapénème est inscrite sur la liste des médicaments autorisés à la rétrocession par les pharmacies hospitalières mais n'a pas l'AMM en France pour les infections urinaires [51].

En 2010, le HCSP recommandait de réserver l'usage des carbapénèmes à la prise en charge des infections sévères. La prescription de carbapénèmes chez des patients ambulatoires est donc discutable car si l'infection est considérée comme sévère, l'hospitalisation s'impose. L'usage d'autres molécules doit être privilégié même si les alternatives sont peu nombreuses et mal validées. Les carbapénèmes se justifient en dernier recours afin de limiter le développement de carbapénèmases. Même si cette classe thérapeutique représente le traitement de référence, il s'agit d'une « fausse bonne solution » [32].

5.2. Réactualisation des recommandations

Les recommandations concernant la prise en charge des infections urinaires ont été réactualisées en juin 2014 à la fin de notre recueil [3]. Ces nouvelles recommandations prennent en compte l'évolution des résistances aux antibiotiques, en particulier l'évolution des E β LSE. Comme dans notre étude, le taux de résistance aux quinolones inquiète. L'usage de cette classe thérapeutique devient limité à certaines situations.

Le texte précise les situations où le risque d'infection urinaire à E β LSE doit être évalué. Si la présence d'une E β LSE est avérée, des propositions thérapeutiques sont faites en fonction des différents tableaux cliniques. Les alternatives thérapeutiques aux carbapénèmes sont privilégiées. Le pivmecillinam, désormais remboursé, apparaît en traitement probabiliste des cystites simples. Il serait intéressant qu'à l'avenir cette molécule soit incluse dans les antibiogrammes.

En 2014, le CA-SFM va également modifier les concentrations critiques pour l'amoxicilline-acide clavulanique, ce qui permettrait d'augmenter la sensibilité à cet antibiotique et d'en favoriser l'utilisation [52].

Ces recommandations permettent de sensibiliser les médecins prescripteurs et de leur proposer un référentiel en cas d'E β LSE. S'ils se l'approprient, cela permettrait d'optimiser la prise en charge des infections à E β LSE mais également de freiner l'émergence des E β LSE en limitant la pression sélective effectuée sur les antibiotiques.

5.3. Rôle des médecins généralistes

Les médecins généralistes jouent un rôle primordial dans le bon usage des antibiotiques puisqu'ils sont à l'origine de 70% des prescriptions réalisées en ville [53].

Il est donc nécessaire de les sensibiliser à l'épidémiologie des E β LSE afin d'améliorer la prise en charge de ces infections et la qualité de l'information délivrée aux patients. Compte tenu

de l'évolution des E β LSE dans la communauté, aborder cette problématique en FMC paraît pertinent. La participation des médecins à cette FMC reste dépendante des choix et des besoins individuels en formation de chacun.

Les outils permettant l'information des médecins doivent être axés sur la pratique quotidienne. Leur utilisation doit permettre d'intéresser un maximum de prescripteurs. Par exemple, Medqual a développé en 2011 un plan de communication pour les médecins généralistes des Pays de la Loire par le biais des visites annuelles des Délégués de l'Assurance Maladie (DAM) [18]. Les DAM ont été formés puis ont présenté aux médecins généralistes des données sur l'épidémiologie locale des mécanismes de résistances.

Devant un patient infecté à E β LSE dans un établissement de santé, le HCSP recommande de faire appel de façon systématique à un référent infectiologue de l'établissement [32]. Dans notre étude, les médecins généralistes se sont préférentiellement orientés vers les urologues pour obtenir un avis sur le traitement. La prise en charge pluridisciplinaire apparaît comme une piste à privilégier. Les médecins généralistes pourraient s'appuyer sur un réseau de spécialistes tel que les infectiologues et les biologistes des LABM de ville.

Dans la région Provence-Alpes-Côte-D'Azur, des médecins se sont par exemple organisés en un réseau spécialisé (infectiologues, microbiologistes, hygiénistes, ...) dans le but de favoriser la collaboration ville-hôpital. Ce réseau a créé un outil partagé de prise en charge des patients colonisés ou infectés à E β LSE : le « Kit β LSE ». Une version est dédiée aux patients ambulatoires. Le Kit comprend une fiche patient BMR, des protocoles thérapeutiques, une check-list des actions à mener, le numéro du téléphone « conseil en infectiologie » du CHU et une lettre type d'information pour le médecin correspondant. Lorsque le diagnostic d'E β LSE est posé, le médecin en charge du patient est alerté et le kit lui est proposé. Ce kit a permis une modification des prises en charge des patients colonisés ou infectés à E β LSE en améliorant les prescriptions d'antibiotiques et l'information délivrée aux patients [54]. Il existe une version internet de ce kit.

6. LIMITES DE L'ETUDE

Nous avons recueilli 163 ECBU provenant de 40 LABM du Finistère sous réserve que le recueil ait été exhaustif dans chaque laboratoire. Seul 1 LABM n'a pas pu participer ce qui limite l'extrapolation des résultats dans la région morlaisienne. Il n'a pas été possible de calculer une prévalence ni une incidence compte tenu des biais inhérents aux logiciels informatiques de chaque LABM. De plus, les conditions de

prescriptions d'ECBU sous-estiment la prévalence d'EβLSE dans les cystites simples et donc la prévalence globale.

Notre travail avait pour objectif d'étudier la prise en charge des médecins généralistes, ce qui explique que les patients vivants en institution aient été inclus. Dans d'autres études ces patients avaient été exclus ce qui peut influencer sur les modalités de comparaison.

Le principal biais de notre étude est un biais de mesure. En effet, les données ont été recueillies sur la base d'une enquête déclarative auprès des médecins généralistes et certaines données sont manquantes. La subjectivité des médecins peut également rentrer en compte (information des patients, souhait de formation médicale continue).

D'autres thèses ont déjà été réalisées sur la prise en charge des infections urinaires à EβLSE par les médecins généralistes, mais il s'agit de la première étude prospective réalisée sur l'ensemble d'un département.

Il serait intéressant d'approfondir les recherches notamment sur les facteurs de risque liés à l'environnement.

CONCLUSION

Face à l'émergence et à la diffusion des entérobactéries productrices de β LSE en ville, les médecins généralistes sont en première ligne pour traiter les infections urinaires secondaires à ces bactéries multi-résistantes. L'objectif de notre étude était d'identifier les caractéristiques microbiologiques et cliniques de ces E β LSE et de décrire la prise en charge proposée par les médecins généralistes.

Notre méthodologie a reposé sur le recueil de 163 ECBU sur deux mois auprès de 40 LABM du Finistère. Nous avons ensuite recueilli 93 questionnaires auprès des médecins généralistes nous permettant de collecter des données cliniques et les thérapeutiques prescrites. *E.coli* représente 83% des E β LSE. 19% des souches n'ont pas été testées vis-à-vis de la fosfomycine et aucune vis-à-vis du pivmecillinam. Les résistances à la ciprofloxacine, au cotrimoxazole, à la nitrofurantoïne et à la fosfomycine sont respectivement de 60%, 57%, 12% et 9%. Les tableaux cliniques sont en majorité des cystites (42%) puis des pyélonéphrites ou prostatites (31%) puis des colonisations urinaires (19%). 41,9% des prises en charge finales sont non conformes aux recommandations de bonne pratique rédigées par l'AFSSAPS en 2008. Le motif principal de non-conformité est la prescription d'une durée non adaptée aux recommandations (30,3%) suivie d'une molécule non adaptée aux recommandations (25%) puis d'une prescription non justifiée d'une antibiothérapie (21%). Seuls 35% des patients ont été informés de la présence d'une bactérie multirésistante à l'origine de leur IU.

Ces résultats montrent que la prise en charge des E β LSE doit être optimisée. Des outils de formation mis à disposition des médecins généralistes pourraient améliorer la conformité des prescriptions et la qualité de l'information délivrée aux patients. Le bon usage des antibiotiques doit être valorisé afin de limiter le développement d'E β LSE mais aussi de carbapénèmases. La réactualisation des recommandations en juin 2014 prend en compte ce risque d'E β LSE et indique des stratégies adaptées en proposant des alternatives thérapeutiques aux carbapénèmes. Dans notre étude nous avons relevé deux secteurs géographiques où le nombre d'E β LSE semble supérieur à celui des autres secteurs. Plusieurs facteurs de risque d'acquisition d'une E β LSE ont été évoqués dans la littérature, mais il serait intéressant de confirmer ces résultats et d'évaluer des facteurs environnementaux par le biais d'une étude locale cas-témoins.

TABLES DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1 : REPARTITION DES LABORATOIRES D'ANALYSES DE BIOLOGIE MEDICALE NON HOSPITALIERS DANS LE FINISTERE.....	5
FIGURE 2 : MOTIF D'EXCLUSION DES ANALYSES RECUEILLIES.....	10
FIGURE 3 : DISTRIBUTION DES ESPECES BACTERIENNES PRODUCTRICES DE BLSE RETROUVEES DANS LES ECBU.....	11
FIGURE 4: REPARTITION DES PATIENTS PAR TRANCHE D'AGE	13
FIGURE 5 : CARTOGRAPHIE DES ECBU A ENTEROBACTERIES A BLSE SELON LE CANTON D'EXERCICE DES MEDECINS GENERALISTES PRESCRIPTEURS	15
FIGURE 6 : EVALUATION DE LA CONFORMITE DES STRATEGIES THERAPEUTIQUES PROPOSEES PAR LES MEDECINS GENERALISTES AVANT ECBU	22
FIGURE 7 : EVALUATION DE LA CONFORMITE DES STRATEGIES THERAPEUTIQUES PROPOSEES PAR LES MEDECINS GENERALISTES APRES ECBU	23
TABLEAU 1: REPARTITION DES ECBU PAR LABM.....	9
TABLEAU 2 : ANTIBIOTIQUES TESTES VIS-A-VIS DES EBLSE PAR LES LABM.....	12
TABLEAU 3: PROFIL DE RESISTANCES DES SOUCHES D'ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE BLSE.....	14
TABLEAU 4 : MODALITES DE RECUEIL DU QUESTIONNAIRE	16
TABLEAU 5 : REPARTITION DES TABLEAUX CLINIQUES SELON LE CADRE DE VIE	17
TABLEAU 6: ANTIBIOTIQUES PRESCRITS PAR TABLEAUX CLINIQUES, AVANT RECEPTION DE L'ANTIBIOGRAMME	18
TABLEAU 7 : EVOLUTION DES ANTIBIOTHERAPIES PROBABILISTES APRES RECEPTION DES ECBU	19
TABLEAU 8 : MOLECULES INSTAUREES OU POURSUIVIES APRES RECEPTION DE L'ANTIBIOGRAMME.....	20
TABLEAU 9 : FACTEURS DE RISQUE D'INFECTION URINAIRE A ENTEROBACTERIE BLSE.....	25
TABLEAU 10 : MOTIFS DE NON INFORMATION DES PATIENTS	27

ANNEXES

1. Courrier destiné aux biologistes : demande de participation à l'étude



Brest le 05/02/2014

Chère Madame, Cher Monsieur,

Interne en médecine générale, je prépare une thèse sous la direction du Dr Le Berre, infectiologue au CHRU de Brest et du Dr Barraine, médecin généraliste à Brest, sur la prise en charge ambulatoire des infections urinaires à entérobactéries à β lactamase à spectre étendu (β LSE) par les médecins généralistes du Finistère.

Les infections urinaires sont un motif fréquent de consultation en médecine générale. Avec l'émergence des bactéries multirésistantes, la place des infections urinaires à β LSE paraît non négligeable et nécessite d'être évaluée. Jusqu'à présent, peu d'études ont été réalisées en ambulatoire.

Le but de mon travail est de décrire la prise en charge thérapeutique proposée par les médecins généralistes ainsi que les caractéristiques épidémiologiques de ces infections urinaires diagnostiquées en ambulatoire (incidence, facteurs de risque,...).

Pour ce faire, avec la collaboration des biologistes des laboratoires XXXX, je collecte les ECBU positifs à β LSE prescrits par les médecins généralistes entre les mois de février et avril 2014.

Vous avez prescrit récemment un ECBU à l'un de vos patients et l'analyse de cet ECBU a révélé la présence d'une β -lactamase à spectre étendu. Dans ce cadre, je me permettrai de vous contacter dans les prochains jours afin de vous soumettre un questionnaire sur les facteurs de risque et la prise en charge thérapeutique réalisée pour votre patient. Le temps estimé pour y répondre est de 10 minutes.

Vous êtes bien sur libre de répondre ou non à ce questionnaire.

Pour votre information, des démarches ont été réalisées auprès de comités éthiques afin d'encadrer la gestion des informations. Un identifiant sera généré pour chaque patient afin d'assurer l'anonymisation des données recueillies. Les informations seront ensuite encryptées via le logiciel TrueCrypt. Une fois le recueil de données terminé, je m'engage à supprimer de manière définitive tout élément permettant de remonter aux patients ou à leur médecin traitant.

Pour toute information, vous pouvez me contacter par téléphone au 06.44.00.47.12 ou par mail à l'adresse suivante : amelie.cornec@gmail.com ou etudeblse@gmail.com

En vous remerciant de votre attention, veuillez agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations les meilleures.

Amélie CORNEC

2. Courrier destiné aux médecins généralistes : présentation de l'étude



Brest le 05/02/2014

Chère Madame, Cher Monsieur,

Interne en médecine générale, je prépare une thèse sous la direction du Dr Le Berre, infectiologue au CHRU de Brest et du Dr Barraine, médecin généraliste à Brest, sur la prise en charge ambulatoire des infections urinaires à entérobactéries à β lactamase à spectre étendu (β LSE) par les médecins généralistes du Finistère.

Les infections urinaires sont un motif fréquent de consultation en médecine générale. Avec l'émergence des bactéries multirésistantes, la place des infections urinaires à β LSE paraît non négligeable et nécessite d'être évaluée. Jusqu'à présent, peu d'études ont été réalisées en ambulatoire.

Le but de mon travail est de décrire la prise en charge thérapeutique proposée par les médecins généralistes ainsi que les caractéristiques épidémiologiques de ces infections urinaires diagnostiquées en ambulatoire (incidence, facteurs de risque,...).

Pour ce faire, avec la collaboration des biologistes des laboratoires XXXX, je collecte les ECBU positifs à β LSE prescrits par les médecins généralistes entre les mois de février et avril 2014.

Vous avez prescrit récemment un ECBU à l'un de vos patients et l'analyse de cet ECBU a révélé la présence d'une β -lactamase à spectre étendu. Dans ce cadre, je me permettrai de vous contacter dans les prochains jours afin de vous soumettre un questionnaire sur les facteurs de risque et la prise en charge thérapeutique réalisée pour votre patient. Le temps estimé pour y répondre est de 10 minutes.

Vous êtes bien sur libre de répondre ou non à ce questionnaire.

Pour votre information, des démarches ont été réalisées auprès de comités éthiques afin d'encadrer la gestion des informations. Un identifiant sera généré pour chaque patient afin d'assurer l'anonymisation des données recueillies. Les informations seront ensuite encryptées via le logiciel TrueCrypt. Une fois le recueil de données terminé, je m'engage à supprimer de manière définitive tout élément permettant de remonter aux patients ou à leur médecin traitant.

Pour toute information, vous pouvez me contacter par téléphone au 06.44.00.47.12 ou par mail à l'adresse suivante : amelie.cornec@gmail.com ou etudeblse@gmail.com

En vous remerciant de votre attention, veuillez agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations les meilleures.

Amélie CORNEC

3. Questionnaire destiné aux médecins généralistes

ETUDE PROSPECTIVE SUR LA PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS URINAIRES A βLACTAMASE A SPECTRE ETENDU PAR LES MEDECINS GENERALISTES

LE PATIENT Nom : ___ Prénom : ___ Médecin traitant :

- Le patient est : un Homme une Femme
- Age : ___

1) MODE DE VIE

- Le patient réside : - à son domicile
- en structure (EHPAD, MAS,...)
- Le patient est en contact avec des animaux (chien, chat, volaille,...) : OUI NON NE SAIT PAS
- Le patient a voyagé à l'étranger : OUI NON NE SAIT PAS
Si oui, pays : _____ année : _____

2) TERRAIN

- Le patient présente les antécédents suivants :
- Diabète
 - Grossesse évolutive
 - Immunodépression primitive ou acquise
 - Antécédents urologiques
 - Autre :

3) FACTEURS DE RISQUE

- Votre patient est sujet à des infections urinaires récurrentes (> 3/an) : OUI NON
- Votre patient est porteur d'une sonde urinaire : OUI NON NE SAIT PAS
- Le patient a subi une procédure invasive urinaire dans les 6 derniers mois précédant l'infection : OUI NON NE SAIT PAS
- Votre patient a reçu une antibiothérapie
dans les 3 derniers mois précédant l'infection? OUI NON NE SAIT PAS
dans les 6 derniers mois précédant l'infection? OUI NON NE SAIT PAS
Si oui laquelle ou lesquelles?
- Dans les 6 derniers mois précédant l'infection, votre patient a-t-il :
 - o été hospitalisé dans un établissement ? OUI NON NE SAIT PAS
Si oui : 1 jour < 1 semaine
1 semaine à 1 mois > 1 mois
 - o été hospitalisé à domicile ? OUI NON NE SAIT PAS
Si oui, durée > 1 mois ? OUI NON NE SAIT PAS
 - o reçu des soins à domicile ? OUI NON NE SAIT PAS
Si oui, durée > 1 mois ? OUI NON NE SAIT PAS
- Aviez-vous notion d'un portage de βlactamase à spectre étendu chez votre patient ? OUI NON
Si oui, date du 1er prélèvement ? _____
- Votre patient avait-il notion d'un portage de βlactamase à spectre étendu dans son entourage ? OUI NON NE SAIT PAS

CONTEXTE INFECTIEUX

1) LE TABLEAU INFECTIEUX :

Date de l'ECBU : ___/___/___

Dans quel contexte l'ECBU a été réalisé ?

Contexte infectieux	<input type="checkbox"/>
ECBU de contrôle post-antibiothérapie	<input type="checkbox"/>
ECBU contrôle pré-opératoire	<input type="checkbox"/>

Dans le cas d'une infection, quel(s) symptôme(s) présentai(en)t le patient :

Anomalies mictionnelles (brûlures, pollakiurie,...)	<input type="checkbox"/>
Pesanteur pelvienne	<input type="checkbox"/>
Hématurie macroscopique	<input type="checkbox"/>
Douleurs lombaires	<input type="checkbox"/>
Hyperthermie confirmée > 38 °C	<input type="checkbox"/>
Autre : _____	

2) LA PRISE EN CHARGE

AVANT LES RESULTATS DE L'ECBU

- Avez-vous instauré une antibiothérapie probabiliste ? OUI NON
Si oui, laquelle ? _____ Durée : _____
- Des examens complémentaires ont été prescrits ? OUI NON
Si oui lesquels ? _____

APRES LES RESULTATS DE L'ECBU

- Si aucune antibiothérapie probabiliste n'a été prescrite, quelle antibiothérapie a été instaurée après réception des résultats ? _____
- Si une antibiothérapie avait été instaurée avant les résultats de l'ECBU, a-t'il été nécessaire de le modifier l'antibiothérapie ? OUI NON
Si oui, laquelle a été instaurée ? _____
- Durée de l'antibiothérapie prescrite après les résultats de l'ECBU : _____
- A ce stade, des examens complémentaires ont-ils été prescrits ? OUI NON
Si oui lesquels ? _____
- Avez-vous du modifier la nouvelle antibiothérapie instaurée ? OUI NON
Si oui pourquoi ?
 - intolérance
 - absence d'amélioration clinique
 - autre _____
- Le patient a-t'il été hospitalisé pour cette infection ? OUI NON
Si oui, quel délai après l'obtention des résultats de l'ECBU ? _____

PREVENTION

- Avez-vous informé votre patient qu'il était porteur d'une β lactamase à spectre étendu ? OUI NON
- Si oui, quelles informations lui avez-vous données ? _____
- Si non, pourquoi ? _____
- Aborder la prise en charge de ce type d'infections en Formation Médicale Continue vous paraît :
Indispensable souhaitable inutile

COMMENTAIRES

4. Lettre d'information destinée aux patients



LETTRE D'INFORMATION :

ETUDE PROSPECTIVE SUR LA PRISE EN CHARGE INITIALE DES INFECTIONS URINAIRES A ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE BETA-LACTAMASES A SPECTRE ELARGI PAR LES MEDECINS GENERALISTES LIBERAUX DU FINISTERE

Mademoiselle, Madame, Monsieur,

Vous avez récemment consulté votre médecin traitant ou un médecin spécialiste pour une suspicion d'infection urinaire. Aussi vous avez remis à un laboratoire d'analyse médicale vos urines afin qu'elles soient analysées. Le biologiste de votre laboratoire a mis en évidence une bactérie multi-résistante sécrétant une molécule appelée « bêta-lactamase à spectre élargi ». Cette molécule entraîne des résistances à de nombreux antibiotiques.

Ces infections étaient auparavant le plus souvent retrouvées chez des patients hospitalisés et sont maintenant retrouvées chez des patients qui n'ont pas été hospitalisés, elles sont donc de plus en plus souvent diagnostiquées et prises en charge par les médecins généralistes. Pour mieux connaître ces infections, nous avons souhaité dans le cadre de ma thèse de médecine, étudier leur prise en charge par les médecins généralistes et colliger les facteurs de risque classiquement retrouvés dans la littérature. En effet, très peu d'études ont été réalisées sur ce sujet.

Un questionnaire a été remis à votre médecin traitant afin de connaître le traitement dont vous avez bénéficié et son efficacité. Nous l'avons également interrogé sur la présence ou non de possibles facteurs de risque (hospitalisation récente, infections urinaires récidivantes,...). Pour répondre à ce questionnaire, votre médecin a pu vous identifier à l'aide du trigramme présent sur le questionnaire. Les données nécessaires à la recherche ont ensuite été anonymisées et codées. Cette lettre vous est remise à titre informatif, par l'intermédiaire de votre médecin, puisque nous ne disposons pas de vos coordonnées.

Cette étude concerne les médecins généralistes du Finistère et se déroule du 1^{er} février au 30 avril 2014. Elle est réalisée dans le cadre d'une thèse de médecine qui sera soutenue au cours de l'année 2014. Si vous souhaitez de plus amples renseignements, vous pouvez me contacter par mail à l'adresse suivante : etudeblse@gmail.com

Amélie CORNEC
Interne en médecine générale

Rozenn LE BERRE
Infectiologue, Département de médecine interne et pneumologie, CHRU Brest

5. Avis du Comité d’Ethique

EXTRAIT DU PROCES VERBAL DU COMITE D’ETHIQUE

SEANCE DU 13 Mai 2014

Sous la présidence du Professeur Jean-Michel BOLES

COMITE D’ETHIQUE

Président

Pr. Jean-Michel BOLES
Réanimation Médicale
jean-michel.boles@chu-brest.fr

Vices Présidents

Dr Véronique Amice
Biologie de la reproduction
Veronique.amice@chu-brest.fr

Mme Patricia Le Gall
Infirmière en psychiatrie
Patricia.loisel@chu-brest.fr

Secrétaire

M. Rémi BRAJEUL
Directeur Adjoint
Remi.brajeul@chu-brest.fr

Secrétariat
02 98 22 39 66

Titre du protocole « Etude prospective sur la prise en charge thérapeutique initiale des infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta-lactamases par les médecins généralistes libéraux du Finistère ».

Ce protocole est soumis par Dr Rozen Le Berre et sera réalisé dans le cadre d'un travail de thèse d'exercice d'Amélie Cornec.

Justification de l'étude :

Les résistances bactériennes aux antibiotiques vont croissant depuis de nombreuses années, et font l'objet d'une surveillance rapprochée par les comités de lutte des infections nosocomiales en France et par le réseau European Antimicrobial Resistance Surveillance System en Europe. 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. Si les caractéristiques microbiologiques et les facteurs de risque de ces infections à entérobactéries β LSE ont été largement étudiés, leurs prises en charge par les médecins généralistes, prescripteurs des traitements des infections urinaires dont certaines secondaires à une entérobactérie β LSE ne sont quasiment jamais évoquées dans la littérature.

Population concernée :

Patient majeur ayant bénéficié d'un examen cyto-bactériologique des urines analysé en laboratoire de ville entre le 05/03 et le 05/05/2014.

Objectif principal :

Evaluation de la prise en charge thérapeutique des infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi par les médecins généralistes libéraux du Finistère.

Méthodologie :

Etude non-interventionnelle chez les généralistes du Finistère

Nombre de sujets prévus :

Patients du Finistère ayant eu un ECBU à entérobactéries BLSE positif sur une période de 2 mois.

Déroulement de l'étude :

L'étude, qui ne modifiera en rien les modalités de prise en charge, consistera en un simple recueil des ECBU à entérobactéries BLSE réalisés en laboratoires de ville à partir desquels les données de prise en charge de cette infection seront recherchées auprès du médecin traitant.

Conclusion :

Il s'agit donc d'une étude purement observationnelle, qui ne relève pas, en l'état, de la loi sur la recherche biomédicale, qualification confirmée par le Comité de Protection des Personnes Ouest 6. Il est fait remarquer que le dossier ne comporte pas de renseignement sur les coûts induits par l'étude et leur financement.

Avis

Après en avoir délibéré, et à l'unanimité, le comité d'éthique fait savoir qu'il ne soulève aucune objection sous l'angle de l'éthique à l'étude telle que présentée.

Ce projet devra faire l'objet d'une demande d'avis au Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche en Santé (CCTIRS) et d'autorisation à la CNIL

Pour extrait conforme, le Secrétaire du Comité d'Ethique



Rémi BRAJEUL

BIBLIOGRAPHIE

- [1] D. Elkharrat, L. Arrouy, F. Benhamou, A. Dray, J. Grenet, and A. Le Corre, "Epidémiologie de l'infection urinaire communautaire de l'adulte en France," 2007, p. 1.
- [2] AFSSAPS, "Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires communautaires chez l'adulte. recommandations de bonne pratique," Juin 2008.
- [3] Société de pathologie infectieuse de langue française, "Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Mise au point." Mai-2014.
- [4] Y. Michel-Briand, *Une histoire de la résistance aux antibiotiques. A propos de six bactéries.*, L'Harmattan. Paris, 2009.
- [5] G. Brücker, C. Brun-Buisson, B. Cassou, V. Jarlier, and B. Rénier, "Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques," Mar. 2009.
- [6] D. L. Paterson and R. A. Bonomo, "Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update," *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 18, no. 4, pp. 657–686, Oct. 2005.
- [7] J. D. D. Pitout, P. Nordmann, K. B. Laupland, and L. Poirel, "Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community," *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 56, no. 1, pp. 52–59, Jul. 2005.
- [8] R. P. Ambler, "The structure of beta-lactamases," *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, vol. 289, no. 1036, pp. 321–331, May 1980.
- [9] H. Knothe, P. Shah, V. Krcmery, M. Antal, and S. Mitsuhashi, "Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*," *Infection*, vol. 11, no. 6, pp. 315–317, Dec. 1983.
- [10] D. Sirot, J. Sirot, R. Labia, A. Morand, P. Courvalin, A. Darfeuille-Michaud, R. Perroux, and R. Cluzel, "Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1, a novel beta-lactamase," *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 20, no. 3, pp. 323–334, Sep. 1987.
- [11] A. Philippon, R. Labia, and G. Jacoby, "Extended-spectrum beta-lactamases," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 33, no. 8, pp. 1131–1136, Aug. 1989.
- [12] R. Bonnet, "Growing Group of Extended-Spectrum β -Lactamases: the CTX-M Enzymes," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 48, no. 1, pp. 1–14, Jan. 2004.
- [13] J. D. Pitout and K. B. Laupland, "Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 8, no. 3, pp. 159–166, Mar. 2008.
- [14] P.-L. Woerther, C. Angebault, M. Lescat, E. Ruppé, D. Skurnik, A. E. Mniai, O. Clermont, H. Jacquier, A. D. Costa, M. Renard, R. M. Bettinger, L. Epelboin, C. Dupont, D. Guillemot, F. Rousset, G. Arlet, E. Denamur, F. Djossou, and A. Andreumont, "Emergence and dissemination of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the community: lessons from the study of a remote and controlled population," *J. Infect. Dis.*, vol. 202, no. 4, pp. 515–523, Aug. 2010.
- [15] F. W. Goldstein, "Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre Study Group," *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.*, vol. 19, no. 2, pp. 112–117, Feb. 2000.
- [16] H. Sénéchal, M. Eveillard, and N. Garreau, "Surveillance des bactéries multirésistantes. Résultats année 2011," CCLIN OUEST, 2011.
- [17] C. Arpin, C. Quentin, F. Grobost, E. Cambau, J. Robert, V. Dubois, L. Coulangue, and C. André, "Nationwide survey of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the French community setting," *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 63, no. 6, pp. 1205–1214, Jun. 2009.
- [18] S. Thibaut, J. Caillon, G. Grandjean, and F. Ballereau, "Réseau MedQual: surveillance de l'évolution des résistances des souches d'*Escherichia coli* isolées en ville," Nov. 2012.
- [19] A. Carattoli, "Animal reservoirs for extended spectrum beta-lactamase producers," *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 14 Suppl 1, pp. 117–123, Jan. 2008.
- [20] E. M. Wellington, A. B. Boxall, P. Cross, E. J. Feil, W. H. Gaze, P. M. Hawkey, A. S. Johnson-Rollings, D. L. Jones, N. M. Lee, W. Otten, C. M. Thomas, and A. P. Williams, "The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 13, no. 2, pp. 155–165, Feb. 2013.
- [21] R. Ben-Ami, J. Rodríguez-Baño, H. Arslan, J. D. D. Pitout, C. Quentin, E. S. Calbo, O. K. Azap, C. Arpin, A. Pascual, D. M. Livermore, J. Garau, and Y. Carmeli, "A multinational survey of risk factors

- for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients,” *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 49, no. 5, pp. 682–690, Sep. 2009.
- [22] E. Calbo, V. Romani, M. Xercavins, L. Gómez, C. G. Vidal, S. Quintana, J. Vila, and J. Garau, “Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases,” *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 57, no. 4, pp. 780–783, Apr. 2006.
- [23] R. Colodner, W. Rock, B. Chazan, N. Keller, N. Guy, W. Sakran, and R. Raz, “Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients,” *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.*, vol. 23, no. 3, pp. 163–167, Mar. 2004.
- [24] C.-J. Hsieh, Y.-H. Shen, and K.-P. Hwang, “Clinical implications, risk factors and mortality following community-onset bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL) and non-ESBL producing *Escherichia coli*,” *J. Microbiol. Immunol. Infect. Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*, vol. 43, no. 3, pp. 240–248, Jun. 2010.
- [25] C.-I. Kang, Y. M. Wi, M. Y. Lee, K. S. Ko, D. R. Chung, K. R. Peck, N. Y. Lee, and J.-H. Song, “Epidemiology and Risk Factors of Community Onset Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Strains,” *J. Clin. Microbiol.*, vol. 50, no. 2, pp. 312–317, Feb. 2012.
- [26] C.-I. Kang, J.-H. Song, D. R. Chung, K. R. Peck, K. S. Ko, J.-S. Yeom, H. K. Ki, J. S. Son, S. S. Lee, Y.-S. Kim, S.-I. Jung, S.-W. Kim, H.-H. Chang, S. Y. Ryu, K. T. Kwon, H. Lee, C. Moon, S. Y. Shin, and Korean Network for Study of Infectious Diseases (KONSID), “Risk factors and treatment outcomes of community-onset bacteraemia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*,” *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 36, no. 3, pp. 284–287, Sep. 2010.
- [27] R. Leistner, E. Meyer, P. Gastmeier, Y. Pfeifer, C. Eller, P. Dem, and F. Schwab, “Risk factors associated with the community-acquired colonization of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positive *Escherichia coli*. an exploratory case-control study,” *PloS One*, vol. 8, no. 9, p. e74323, 2013.
- [28] L. Siedelman, S. Kline, and S. Duval, “Risk factors for community- and health facility-acquired extended-spectrum β -lactamase-producing bacterial infections in patients at the University of Minnesota Medical Center, Fairview,” *Am. J. Infect. Control*, vol. 40, no. 9, pp. 849–853, Nov. 2012.
- [29] C. Neulier, G. Birgand, E. Ruppé, L. Armand-Lefèvre, I. Lolom, Y. Yazdanpanah, J.-C. Lucet, and A. Andremont, “Enterobacteriaceae bacteremia: Risk factors for ESBLPE,” *Med. Mal. Infect.*, Dec. 2013.
- [30] M.-H. Nicolas-Chanoine, V. Jarlier, J. Robert, G. Arlet, L. Drieux, V. Leflon-Guibout, C. Laouénan, B. Larroque, V. Caro, F. Mentré, and Group *Coli* β , “Patient’s origin and lifestyle associated with CTX-M-producing *Escherichia coli*: a case-control-control study,” *PloS One*, vol. 7, no. 1, p. e30498, 2012.
- [31] Ministère du Travail, de l’Emploi et de la Santé, “Plan national d’alerte sur les antibiotiques 2011-2016.” Nov-2011.
- [32] Haut Conseil de la Santé Publique, “Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l’émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination,” Feb. 2010.
- [33] I. C. Gyssens and B. J. Kullberg, “Improving the quality of antimicrobial drug use can result in cost containment,” *Pharm. World Sci. PWS*, vol. 17, no. 5, pp. 163–167, Sep. 1995.
- [34] Comité de l’Antibiogramme - Société Française de Microbiologie, “Recommandations 2013,” 2013. [Online]. Available: http://www.resapath.anses.fr/resapath_uploadfiles/files/Documents/2013_CASFM.pdf.
- [35] D. Fournier, C. Chirouze, J. Leroy, P. Cholley, D. Talon, P. Plésiat, and X. Bertrand, “Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections,” *Médecine Mal. Infect.*, vol. 43, no. 2, pp. 62–66, Feb. 2013.
- [36] S. Auer, A. Wojna, and M. Hell, “Oral treatment options for ambulatory patients with urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 54, no. 9, pp. 4006–4008, Sep. 2010.
- [37] C. Rodríguez-Avial, I. Rodríguez-Avial, E. Hernández, and J. J. Picazo, “[Increasing prevalence of fosfomycin resistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urinary isolates (2005-2009-2011)],” *Rev. Esp. Quimioter. Publ. Of. Soc. Esp. Quimioter.*, vol. 26, no. 1, pp. 43–46, Mar. 2013.
- [38] Observatoire National de l’Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques, “Rapport 2009-2010. Chapitre 4: Bactéries multi-résistantes.”

- [39] C. Sizun, "Etude rétrospective sur la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu par les médecins généralistes libéraux," Brest, Faculté de médecine, 2014.
- [40] Société Française de Microbiologie, "Argumentaires pour les recommandations faites en 2011 à propos des céphalosporines de 3e génération et l'aztréonam vis-à-vis des entérobactéries," Argumentaires, Décembre 2011.
- [41] C. Miclot, "Etude des pratiques des médecins généralistes dans la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamase à spectre étendu," Grenoble, Faculté de médecine, 2013.
- [42] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, "Restriction d'utilisation de la nitrofurantoïne en raison d'un risque de survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires-Lettre aux professionnels," Mar. 2012.
- [43] K. B. Laupland, D. L. Church, J. Vidakovich, M. Mucenski, and J. D. D. Pitout, "Community-onset extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*: importance of international travel," *J. Infect.*, vol. 57, no. 6, pp. 441–448, Dec. 2008.
- [44] G. Peirano, K. B. Laupland, D. B. Gregson, and J. D. D. Pitout, "Colonization of returning travelers with CTX-M-producing *Escherichia coli*," *J. Travel Med.*, vol. 18, no. 5, pp. 299–303, Oct. 2011.
- [45] R. Friedmann, D. Raveh, E. Zartzer, B. Rudensky, E. Broide, D. Attias, and A. M. Yinnon, "Prospective evaluation of colonization with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteriaceae among patients at hospital admission and of subsequent colonization with ESBL-producing enterobacteriaceae among patients during hospitalization," *Infect. Control Hosp. Epidemiol. Off. J. Soc. Hosp. Epidemiol. Am.*, vol. 30, no. 6, pp. 534–542, Jun. 2009.
- [46] R. Ben-Ami, M. J. Schwaber, S. Navon-Venezia, D. Schwartz, M. Giladi, I. Chmelnitsky, A. Leavitt, and Y. Carmeli, "Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital," *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 42, no. 7, pp. 925–934, Apr. 2006.
- [47] A. Apisarnthanarak, T. C. Bailey, and V. J. Fraser, "Duration of stool colonization in patients infected with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*," *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 46, no. 8, pp. 1322–1323, Apr. 2008.
- [48] G. Birgand, L. Armand-Lefevre, I. Lolom, E. Ruppe, A. Andremont, and J.-C. Lucet, "Duration of colonization by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae after hospital discharge," *Am. J. Infect. Control*, vol. 41, no. 5, pp. 443–447, May 2013.
- [49] J. R. Zahar, F. Lanternier, F. Mechai, F. Filley, F. Taieb, E. L. Mainot, P. Descamps, O. Corriol, A. Ferroni, E. Bille, X. Nassif, and O. Lortholary, "Duration of colonisation by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase and risk factors for persistent faecal carriage," *J. Hosp. Infect.*, vol. 75, no. 1, pp. 76–78, May 2010.
- [50] R. Alsterlund, C. Axelsson, and B. Olsson-Liljequist, "Long-term carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*," *Scand. J. Infect. Dis.*, vol. 44, no. 1, pp. 51–54, Jan. 2012.
- [51] AFSSAPS Unité de la Transparence, "Avis de la Commission - Invanz 1g, poudre pour solution à diluer pour perfusion," juillet 2003.
- [52] Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, "Recommandations 2014." [Online]. Available: [http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM_EUCAST_V1_0_2014\(1\).pdf](http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM_EUCAST_V1_0_2014(1).pdf).
- [53] "Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012 : nouveau rapport d'analyse de l'ANSM - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé." [Online]. Available: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2012-nouveau-rapport-d-analyse-de-l-ANSM-Point-d-Information>.
- [54] A. Zucconi, "Le Kit BLSE: un outil d'aide à la prise en charge des infections urinaires communautaires à *Escherichia coli* porteur d'une beta-lactamase à spectre élargi: évaluation de la procédure de diffusion du kit BLSE aux médecins généralistes de PACA-Est et du service rendu," 2013.

AUTORISATION D'IMPRIMER

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

AUTORISATION D'IMPRIMER

Présentée par M, Mme le Professeur

Titre de la thèse

*Etude prospective sur la faune
en charge des infections urinaires,
à entéro bactéries transcutanées
de β lactamases à spectre élargi
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^{me} *Amélie CORNEC*

Fait à BREST, le *25.8.2014*

VISA du Doyen de la faculté

A BREST, le

Le Doyen,

Professeur C. BERTHOU



Le(s) Président(e) du Jury de Thèse,

*Centre Hospitalier Régional Universitaire de Brest
Service UROLOGIE
Professeur Valérie
Changé - 10 rue de la
Pôle Médical*

CORNEC (Amélie) – Etude prospective sur la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi par les médecins généralistes libéraux – 59 pages, 7 figures, 10 tableaux, 5 annexes.

Th. : Méd. – Brest 2014

Résumé :

OBJECTIF: Décrire les caractéristiques microbiologiques, cliniques et la prise en charge des infections urinaires (IU) à entérobactéries productrices de β lactamases à spectre élargi (E β LSE) par les médecins généralistes (MG). **MATERIEL ET METHODES:** 1) Recueil prospectif sur deux mois des ECBU à E β LSE provenant des 40 laboratoires d'analyses de biologie médicale du Finistère. 2) Recueil à l'aide d'un questionnaire auprès des MG des données cliniques des patients majeurs ayant réalisé ces ECBU ; 3) Evaluation de la prise en charge selon la méthode de Gyssens d'après les Recommandations de bonne pratique, AFSSAPS 2008. **RESULTATS:** Nous avons analysé 163 ECBU à E β LSE provenant de 155 patients et recueilli 93 questionnaires. *E.coli* représente 83% des E β LSE. Les résistances à la ciprofloxacine, au cotrimoxazole, à la nitrofurantoïne et à la fosfomycine sont respectivement de 60%, 57%, 12% et 9%. Les tableaux cliniques sont en majorité des cystites (42%) puis des pyélonéphrites ou prostatites (31%) et des colonisations urinaires (19%). 42% des prises en charge ne sont pas conformes au référentiel. Les motifs principaux de non-conformité sont dans 30% une durée non adaptée puis dans 25% une molécule non adaptée. Seuls 35% des patients étaient informés de la présence d'une bactérie multirésistante. **CONCLUSION:** Notre étude est le premier travail prospectif sur deux mois couvrant l'ensemble d'un département. Les données microbiologiques sont identiques à celles de la littérature. Une harmonisation des antibiogrammes serait souhaitable. Le pourcentage important de non-conformité des thérapeutiques incite à améliorer les connaissances et l'information aux médecins généralistes.

Mots clés :

Entérobactéries productrices de Bêta-lactamases à spectre élargi
Infections urinaires
Médecine générale
Résistance aux antibiotiques

Jury :

Président : Pr VALERI

Membres : Dr BARRAINE
Dr HERY-ARNAUD
Dr LE BERRE

Date de soutenance :

11 septembre 2014

Adresse de l'auteur :

45 rue Jean Macé. 29200 Brest.