



Infections urinaires en EHPAD : impact du déploiement d'un kit antibiotique régional sur les taux de résistances bactériennes

Maryannick Le Ray

► To cite this version:

Maryannick Le Ray. Infections urinaires en EHPAD : impact du déploiement d'un kit antibiotique régional sur les taux de résistances bactériennes . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01625996

HAL Id: dumas-01625996

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01625996>

Submitted on 30 Oct 2017

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Mercredi 25 Octobre 2017 A 17H

PAR

M^{elle} Maryannick LE RAY

Née le 3 Novembre 1992 à Marseille (12^e)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**INFECTIONS URINAIRES EN EHPAD :
IMPACT DU DEPLOIEMENT D'UN KIT ANTIBIOTIQUE
REGIONAL SUR LES TAUX DE RESISTANCES
BACTERIENNES**

JURY :

Président : Mr Stéphane HONORE

Membres : Mr Guillaume HACHE, Mme Dominique BONNET ZAMPONI, Mme
Manon CARRE

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Mercredi 25 Octobre 2017 A 17H

PAR

M^{elle} Maryannick LE RAY

Née le 3 Novembre 1992 à Marseille (12^e)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**INFECTIONS URINAIRES EN EHPAD :
IMPACT DU DEPLOIEMENT D'UN KIT ANTIBIOTIQUE
REGIONAL SUR LES TAUX DE RESISTANCES
BACTERIENNES**

JURY :

Président : Mr Stéphane HONORE

Membres : Mr Guillaume HACHE, Mme Dominique BONNET ZAMPONI, Mme
Manon CARRE

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN
Mme Dominique ARNOUX
Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Henri PORTUGAL
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE
--

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je remercie Stéphane HONORE d'avoir accepté la présidence de mon jury. Je vous remercie pour tous les enseignements donnés à la faculté, pour toute votre implication dans mon parcours universitaire et pour votre intervention et votre aide précieuse qui m'ont permise sans aucun doute d'atteindre mes objectifs. C'est un honneur que vous me faites, soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Je remercie Guillaume HACHE d'avoir accepté la co-direction de ma thèse. Vous m'avez fait l'honneur de vous intéresser à mon travail, vous m'avez guidée du début à la fin dans la rédaction de cette thèse. Pour le temps que vous m'avez accordé, votre patience, vos relectures, vos conseils, votre aide, votre regard scientifique, votre sérieux, alors que vous me connaissiez à peine. Merci.

Je remercie Dominique BONNET ZAMPONI d'avoir également accepté la co-direction de ma thèse. Tu m'as apporté un regard professionnel extérieur, c'est grâce à toi que j'ai appris à me servir de toute cette littérature scientifique à notre disposition et tu m'as entièrement encadrée pour mon mémoire. Sans toi je n'aurai jamais réussi à rendre pareil travail. Merci.

Je remercie Manon CARRE d'avoir accepté sans hésiter d'être membre de mon jury. Dès le collège déjà, tu m'avais accueillie dans le laboratoire où tu travailles, tu m'avais fait découvrir ton monde. C'est grâce à toi que j'ai trouvé mon co-directeur de thèse, sache que je t'en suis infiniment reconnaissante !

A Erwann, pour avoir été présent depuis le début de cette aventure et même bien avant. Tu es mon pilier, tu m'as toujours soutenue, encouragée, valorisée. Tu fais de moi une meilleure personne, tu rends mon monde plus beau, et je l'espère pour longtemps encore. Merci Doudou.

A Emilie, mon amie de toujours. Merci de m'accepter telle que je suis, tu es mon modèle, ma référence, je ne me lasserai jamais de nos messages quotidiens. Tu me supportes depuis une vingtaine d'années déjà, j'espère que tu me supporteras longtemps encore. A nos futurs restos en compagnie de Mélanie. Je t'aime.

A Noëlle, Nono, ma chouchou. Tu a toujours été là même dans les pires galères, tu as toujours eu raison sur tout, tu fais partie intégrante de ma vie, je suis si heureuse de t'avoir rencontré. Merci

pour ta patience, tes conseils, ta franchise. A nos soirées, nos fous rires, nos secrets. Ne change rien.

A mes amis de la faculté, Vincent, Audrey ma binôme, Maxime, Simon, Ardémis, Marine, Rémy, et nos soirées chez Vincent, nos restos/repas à thème, et Risoul. Les années de fac sans vous n'auraient jamais été les mêmes. Merci d'être vous-mêmes, la Team Rocket n'a pas fini de faire parler d'elle !

Je n'oublie pas Cyril et Giulia. Cyril, merci pour avoir toujours trouvé la solution à n'importe quel de mes problèmes depuis mon externat. Tu es fabuleux ! Tu restes le meilleur interne ever, je te souhaite vraiment de t'épanouir et être reconnu pour la qualité de ton travail. Et Giulia, ma Giugiu, durant toutes ses années, merci d'avoir été là avec tes sourires, tes câlins, ton soutien sans faille. Finalement on s'en sera sorties, je te souhaite d'être heureuse, tu vas me manquer là-haut...

Je remercie Lauraline, Caroline et Hela, pour avoir rendu mon année à Paris exceptionnelle. Vous me manquez !

Enfin, je remercie toutes les personnes que j'ai pu rencontrer en faluche. Tout d'abord mon parrain et ma marraine, mes fillots et fillotes dont je suis très fière, mais également les gens devenus des amis, que ce soit à Marseille, Aix, Nice, Bordeaux, Toulouse, Paris, et j'en passe. Vous avez fait de mes années étudiantes les meilleures années de ma vie.

Je terminerai en remerciant ma famille, notre si belle famille qui ne cesse de s'agrandir, au sein de laquelle je suis heureuse et comblée, et plus particulièrement mon papa et ma maman, Yannick et Isabelle. C'est grâce à vous que j'en suis là, je suis extrêmement fière de vous et de votre parcours, toutes les épreuves que vous avez endurées avec tant de courage. Vous m'avez offert un soutien sans faille, une présence exceptionnelle et un amour inconditionnel. Les mots ne sont pas suffisants pour vous exprimer à quel point je vous suis reconnaissante et à quel point je vous aime. J'espère vous rendre fiers.

***« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation
aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs. »***

PREAMBULE

Le travail sur l'impact du kit antibiotique régional sur les taux de résistances bactériennes au sein d'EHPAD en Ile-de-France a été effectué lors de mon stage à l'OMEDIT Ile de France, réalisé dans le cadre du Master 2 Sciences du Médicament, intégré dans une spécialité Thérapeutique : du concept au bon usage des produits de santé. Le Master 2 est enseigné à la faculté de Pharmacie Paris Descartes.

Ce travail invite à réfléchir sur la place actuelle des antibiotiques dans les EHPAD et illustre une mise en œuvre originale de bon usage des antibiotiques. Il sera replacé dans un contexte à l'échelle nationale des enjeux de l'antibiothérapie en France.

Le manuscrit présentera en première partie une synthèse historique sur les antibiotiques, la notion d'antibiorésistance, le contexte actuel au niveau de la société en matière d'antibiothérapie, ainsi que les moyens actuels à disposition pour remédier à l'antibiorésistance. La seconde partie détaillera l'étude évaluant l'impact de la diffusion active du kit antibiotique sur les taux de résistance aux fluoroquinolones des entérobactéries isolées dans les Examens Cyto Bactériologiques Urinaires (ECBU) d'un groupement d'EHPAD en Ile-de-France.

RAPPELS HISTORIQUES SUR L'ANTIBIOTHERAPIE

PARTIE 1 : l'antibiorésistance, véritable enjeu de santé publique

I. La résistance aux antibiotiques

1. Mécanismes généraux de la résistance aux antibiotiques
2. Au plan biologique
3. Au plan clinique
4. Evolution de la résistance

II. Politique actuelle en matière d'antibiothérapie

1. Etat des lieux
 - a) La France dans le contexte européen
 - b) Evolution de la consommation d'antibiotiques en France
 - c) Antibiotiques incriminés dans l'émergence de résistances bactériennes
2. Mesures de lutte contre les résistances bactériennes en France
 - a) Réactions gouvernementales face à l'émergence des résistances bactériennes
 - b) Les plans nationaux de lutte contre les résistances aux antibiotiques
 - a) Les recommandations de bonnes pratiques

PARTIE 2 : étude de l'impact d'un kit antibiotique régional sur les résistances bactériennes

I. Matériel et méthodes

II. Résultats

III. Discussion

CONCLUSION

RAPPELS HISTORIQUES SUR **L'ANTIBIOTHERAPIE**

Un antibiotique est une substance capable d'inhiber spécifiquement la croissance de micro-organismes ou de les détruire. Cette substance peut être naturellement produite par des micro-organismes au moyen de biotechnologies ou d'enzymes¹, par hémisynthèse (modification chimique d'un précurseur biologique), ou encore par synthèse entièrement chimique. Plus généralement, pour les microbiologistes et les chimistes, un antibiotique est une substance dite antibactérienne, s'attaquant donc spécifiquement à une bactérie ou à un groupe de bactéries².

En 1889, Paul Vuillemin introduisit le terme “*antibiose*” pour décrire le principe actif d'un organisme vivant qui détruit la vie des autres pour protéger sa propre vie.

En 1897, Ernest Duchesne envisagea de faire une activité de moisissures à des fins thérapeutiques. Son idée ne se mit en place qu'au XX^{ème} siècle à la suite de la découverte d'Alexander Fleming³.

En effet, la découverte des antibiotiques revient au Dr Fleming. En 1928, il observa que ses cultures bactériennes de staphylocoques, dans des boîtes de Petri, avaient été contaminées par des colonies de moisissures d'un champignon microscopique, le *Penicillium notatum*. Et autour des colonies de moisissures, la bactérie ne s'était pas développée. Il émit alors l'hypothèse qu'une substance sécrétée par le champignon était responsable de ce phénomène et lui donna le nom de pénicilline.

C'est en 1940 qu'Howard Florey et Ernst Boris Chain, qui avaient saisi l'intérêt de la découverte de Fleming, réussirent à isoler la substance responsable, la pénicilline, en très petite quantité : cent milligrammes. Celle-ci montra une efficacité remarquable sur le pneumocoque chez la souris. Les premiers essais sur l'homme furent concluants, mais les médecins disposaient de trop petites quantités de ce nouveau médicament pour que son usage se répande⁴.

Le premier antibiotique synthétisé a été créé par Gerhard Domagk, un biochimiste allemand. En 1935, il découvrit qu'un colorant, le sulfamidochrysoïdine avait un effet sur les streptocoques. Il le breveta alors tout de suite sous le nom de Prontosil®, et reçut d'ailleurs le Prix Nobel de médecine pour sa découverte en 1939. En découvrant l'hémisynthèse, il a ouvert la voie à l'antibiothérapie moderne.

La pénicilline pour sa part commença à être produite par l'industrie pharmaceutique en 1946. Mais dès 1950 les premières souches bactériennes pathogènes résistantes notamment à la pénicilline sont mises en évidence⁴, faisant suite aux premières résistances acquises. La description précoce de ces résistances s'inscrit dans un contexte de prescription excessive des antibiotiques quels que soient les lieux de soins, puisque l'on observe encore actuellement une prescription antibiotique moyenne nationale de 32.2 Doses Définies Journalières pour 1000 Habitants et par Jour (DDJ/1000H/J), versus 20 DDJ/1000H/J⁵ en moyenne en Europe.

Fort de ce constat, il paraît intéressant de limiter l'utilisation des antibiotiques afin de réduire le risque de développement des résistances bactériennes. En France, la maîtrise de la consommation des antibiotiques est un vrai challenge. Les mises en œuvre sont nombreuses et variées.

La première partie de cette thèse présentera une approche générale des résistances bactériennes et une vue globale des actions menées.

PARTIE 1 : l'antibiorésistance, véritable enjeu de santé publique

I. La résistance aux antibiotiques

1. Mécanismes généraux de la résistance aux antibiotiques

Pour être efficace, un antibiotique doit parvenir au contact de la bactérie . Cela implique qu'on tienne compte, dans la prescription, des données pharmacologiques telles que la posologie, la voie d'introduction, la diffusion tissulaire et le métabolisme de la molécule. L'antibiotique doit ensuite pénétrer dans la bactérie, sans être ni détruit ni modifié, se fixer à une cible et perturber ainsi la physiologie bactérienne. Si l'une de ces conditions n'est pas remplie, l'antibiotique, même correctement administré, se révèle inefficace. Ce phénomène appelé résistance doit être si possible dépisté au laboratoire.

D'un point de vue bactériologique, on dit qu'une souche est résistante lorsqu'elle peut croître en présence d'une concentration d'antibiotique plus élevée que la concentration qui inhibe la majorité des souches de la même espèce. Il faut donc tenir compte d'un effet dose. On parle de bas niveau de résistance si la croissance est stoppée par de faibles concentrations d'antibiotique et de haut niveau de résistance si de fortes concentrations sont nécessaires⁶.

La résistance aux antibiotiques peut s'exprimer au travers de plusieurs mécanismes⁷ :

- l'inactivation enzymatique : l'antibiotique est modifié par la production d'une enzyme bactérienne et ne reconnaît plus sa cible ;
- la modification la cible de l'antibiotique : la cible de l'antibiotique est modifiée et l'antibiotique ne peut plus s'y fixer ;
- l'imperméabilité : c'est la diminution de la pénétration et l'efflux actif par des pompes plus ou moins spécifiques.

Le principal facteur de risque de résistance est l'exposition antérieure aux antibiotiques⁸. En effet, l'utilisation d'un antibiotique ou d'une classe d'antibiotiques est la cause de la progression de la résistance bactérienne à cet antibiotique, mais aussi parfois à d'autres familles d'antibiotiques. Des mécanismes croisés ou des transmissions d'éléments génétiques mobiles porteurs de plusieurs gènes de résistance sont alors mis en jeu.

2. Au plan biologique

La résistance aux antibiotiques résulte essentiellement de la sélection naturelle. Les variations génétiques dans les populations bactériennes peuvent entraîner des mutations qui se révèlent avantageuses pour leur survie en présence d'agents antimicrobiens.

Certaines bactéries expriment des résistances avant même d'avoir été exposées aux antibiotiques : il s'agit de la résistance naturelle. La résistance naturelle est innée, présente d'emblée dans toutes les bactéries de la même espèce, elle est programmée sur le génome bactérien. Par exemple, les bactéries Gram négatives sont généralement naturellement insensibles à la vancomycine car cet antibiotique n'est pas capable de pénétrer la membrane externe ; *Klebsiella* présente une insensibilité innée à l'ampicilline à la suite de la production de bêta-lactamase ; *Pseudomonas aeruginosa* est naturellement insensible aux sulfamides, à la tétracycline, au chloramphénicol et au triméthoprim⁹.

En dehors de la résistance innée, les bactéries peuvent acquérir une résistance suite à l'exposition à un antibiotique qui exerce une pression de sélection. La pression de sélection a pour objectif la survie dans des environnements hostiles¹⁰, ainsi lors de l'exposition à un antibiotique les espèces non résistantes meurent et les bactéries résistantes survivent et prolifèrent. Les résistances acquises peuvent être consécutives à des modifications de l'équipement génétique chromosomique ou plasmidique (mutation génétique). Les bactéries, de par leur grande plasticité génomique, transmettent le gène portant la résistance aux autres bactéries de façon verticale (via les chromosomes) mais également horizontale par l'échange entre bactéries de matériel génétique plasmidique porteur d'un ou plusieurs gènes de résistance.

Le phénomène de résistance acquise entraîne l'apparition d'une résistance à un antibiotique ou une famille d'antibiotiques auxquels la bactérie était auparavant sensible, lui permettant alors de contourner l'effet délétère de l'antibiotique. Les résistances acquises ne concernent que quelques souches d'une même espèce mais peuvent s'étendre¹¹ : leur fréquence varie dans le temps mais aussi dans l'espace - région, ville, hôpital ou même service. Elles représentent le mécanisme de résistance le plus répandu, soit 80 % des résistances et constituent un marqueur épidémiologique.

Les résistances chromosomiques et plasmidiques peuvent concerner toutes les classes d'antibiotiques, ce qui aboutit à des bactéries « multirésistantes » (BMR) voire « hautement résistantes » (BHR).

Les résistances plasmidiques peuvent quant à elles concerner plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques.

3. Au plan clinique

La résistance clinique se traduit par l'échec thérapeutique. On parlera de mésusage et de « sur-usage ».

Le mésusage et le « sur-usage » concerneraient 40 % des prescriptions d'antibiotiques à l'hôpital et 60 % en ville et participent à l'émergence de bactéries résistantes¹² en exerçant les pressions de sélection. Le mésusage s'illustre par exemple par une antibiothérapie dans le cas des infections virales, une antibiothérapie inadaptée à la pathologie, un choix d'antibiothérapie à spectre trop large ou trop étroit, une posologie insuffisante ou trop courte exerçant alors la pression de sélection sans avoir d'effet thérapeutique. Le « sur-usage » concerne le temps de prescription trop long ou un dosage trop important. Les prescriptions sont dites « inadaptées » lorsqu'elles ne respectent pas les recommandations actuelles validées par les experts.

Voici les recommandations de bon usage d'un traitement antibiotique², déterminées d'après les conséquences d'une utilisation inadaptée des antibiotiques :

- ne pas prendre d'antibiotique sans prescription d'un médecin ;
- respecter la prescription : dose, fréquence, durée et heure de prise du traitement ;
- ne pas arrêter un traitement prématurément. Même si l'état s'améliore, l'antibiotique doit être pris conformément à la prescription du médecin ;
- ne pas prendre d'antibiotiques utilisés ou non utilisés lors d'un précédent traitement même si les symptômes semblent les mêmes ;
- ne pas donner son traitement à quelqu'un d'autre (un antibiotique est spécifique à chaque personne) ;
- lire la notice pour vérifier les modalités d'utilisation et les précautions d'emploi. En cas de doute, interroger son médecin ou son pharmacien ;
- signaler tout effet indésirable survenu pendant le traitement à son pharmacien ou à son médecin ;
- une fois le traitement terminé, rapporter à son pharmacien toutes les boîtes entamées ou non utilisées.

4. Evolution de la résistance

La fréquence des infections résistantes aux antibiotiques a augmenté chaque année au cours des deux dernières décennies. Les infections avec des organismes résistants aux antibiotiques ont été

liées à l'augmentation de la morbidité, à la durée de l'hospitalisation, à l'augmentation des coûts de santé et à l'augmentation de la mortalité¹³. Par exemple, entre 2000 et 2009, les fréquences d'hospitalisations pour les infections urinaires ont augmenté de 50 % aux Etats Unis¹⁴.

De plus, compte tenu d'une perspective limitée de commercialisation de nouveaux antibiotiques à cause d'une innovation thérapeutique stagnante dans ce domaine, à laquelle se rajoute l'augmentation toujours croissante des résistances bactériennes aux antibiotiques, il demeure indispensable de préserver l'efficacité des antibactériens disponibles (anciens¹⁵ et nouveaux) en optimisant leur utilisation et en limitant leur mésusage.

Il est donc plus que jamais nécessaire de ne pas banaliser ces médicaments indispensables, comme le souligne le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) intitulé «Agents antibactériens en développement clinique - une analyse du pipeline de développement clinique antibactérien, y compris Mycobacterium tuberculosis» - qui montre un grave manque de nouveaux antibiotiques en développement pour lutter contre la menace croissante de la résistance aux antimicrobiens.

La plupart des médicaments actuellement dans le développement clinique sont des modifications des classes existantes d'antibiotiques et ne sont que des solutions à court terme. Le rapport de l'OMS a trouvé très peu d'options de traitement possibles pour les infections résistantes aux antibiotiques identifiées par l'OMS comme présentant la plus grande menace pour la santé¹⁶.

II. Politique actuelle en matière d'antibiothérapie

1. Etat des lieux

a) La France dans le contexte européen

En Europe, aucun changement majeur n'a été observé depuis 2000 dans la cartographie des consommations. En ville, la France se situe en 2015 parmi les pays les plus consommateurs d'antibiotiques, elle se place au quatrième rang derrière la Grèce, la Roumanie et la Chypre¹⁷(figures 1 et 2). A l'hôpital, la consommation française se rapproche de la moyenne européenne.

Consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2015

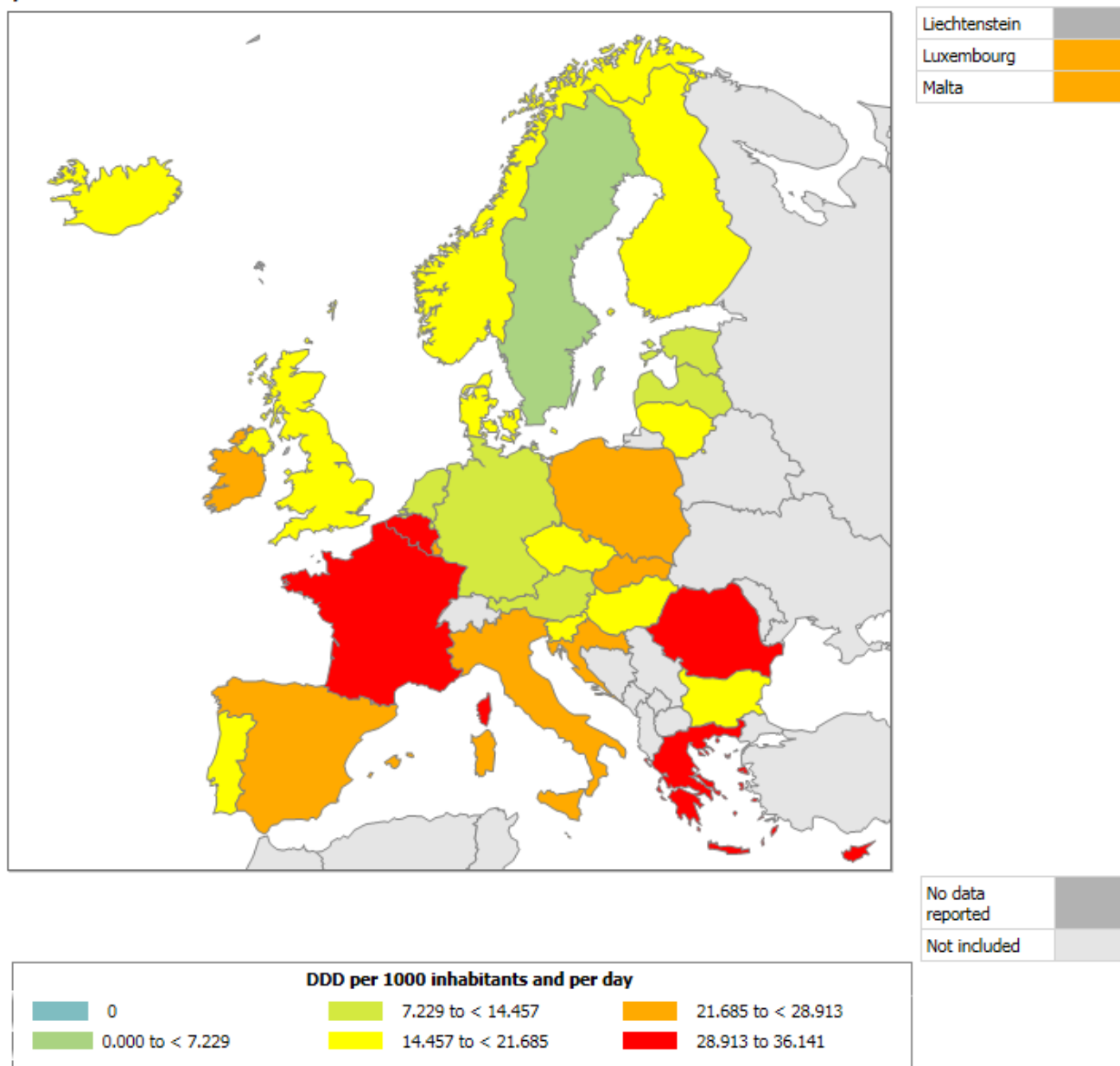


Figure 1 : carte représentant les consommations d'antibiotiques en ville sur l'année 2015 en Europe. Extrait du rapport de l'ECDC 2015¹⁷.

Consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2015

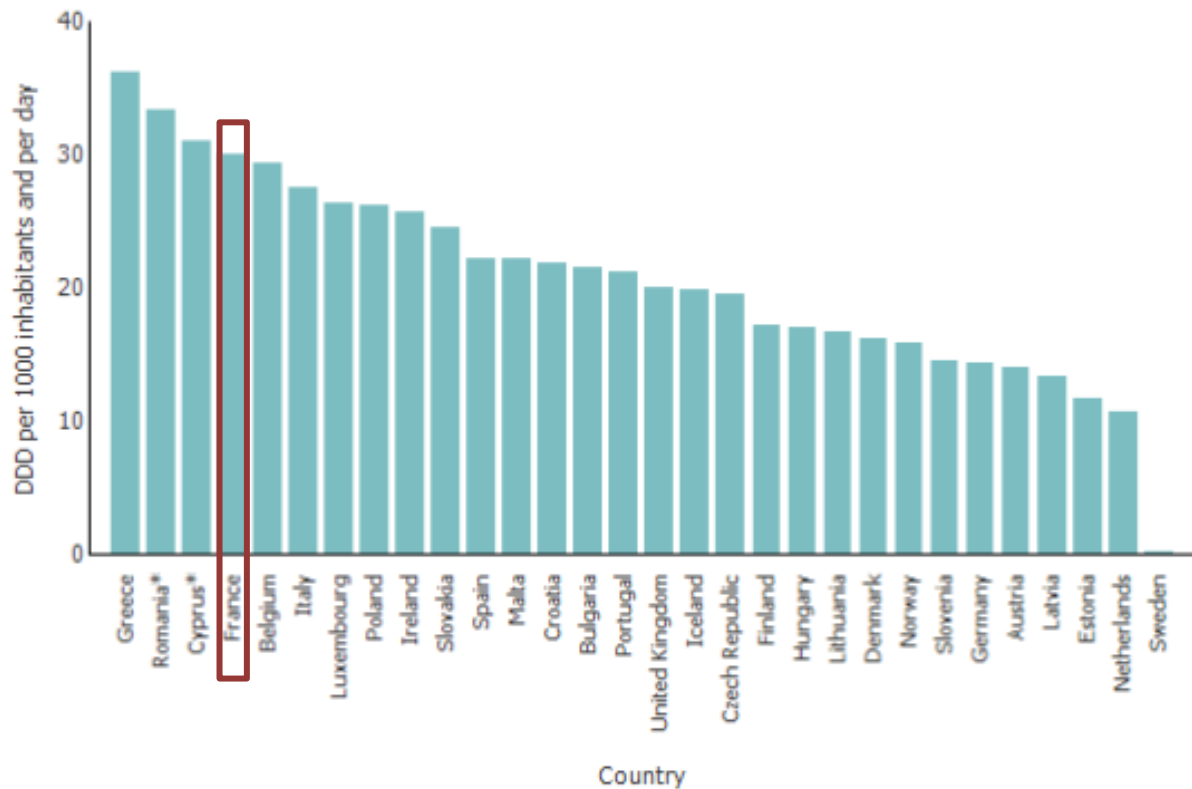


Figure 2 : la position de la France au sein de l'Europe en matière de consommation d'antibiotiques en ville sur l'année 2015. Extrait du rapport de l'ECDC 2015¹⁷.

En matière de résistance, la situation française en santé humaine reste contrastée. Les mesures d'hygiène dans les établissements de santé ont permis de réduire la résistance aux antibiotiques du staphylocoque doré, et la vaccination a permis de la réduire également pour le pneumocoque à ce jour. En revanche, la pression exercée par la consommation élevée d'antibiotiques a un impact majeur sur l'ensemble des espèces bactériennes composant le microbiote et en particulier sur les entérobactéries, et notamment l'espèce la plus fréquemment responsable d'infections : *Escherichia coli*. Enfin, l'émergence des BHR confronte les praticiens à des impasses thérapeutiques de plus en plus fréquentes et nécessite la mise en place de mesures drastiques pour contenir leur diffusion¹⁸.

b) Evolution de la consommation d'antibiotiques en France

La consommation d'antibiotiques a globalement diminué de 11,4 % entre 2000 et 2015, mais elle est en hausse de 5,4 % depuis 2010.

La consommation d'antibiotiques en ville représente 93 % de la consommation totale d'antibiotiques. Elle se caractérise par :

- un usage important des pénicillines et notamment de l'association amoxicilline-acide clavulanique, qui est particulièrement génératrice de résistances ;
- une diminution de l'usage des quinolones, ce qui constitue un point positif ;
- des durées de prescription très variables, avec une moyenne se situant à 9,2 jours et une médiane à 6 jours ;
- une consommation d'antibiotiques représentée à 84.5% par des génériques d'antibiotiques.

À l'hôpital, la consommation d'antibiotiques représente 7 % de la consommation totale d'antibiotiques. Elle a peu évolué au cours de ces dernières années et se caractérise par :

- une stabilisation de la consommation des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations ;
- une diminution de la consommation de la colistine injectable, substance active qui exige un suivi spécifique en raison du développement de souches bactériennes multi-résistantes ;
- d'autres évolutions demeurent défavorables, comme la progression de l'usage des carbapénèmes¹⁹.

c) Antibiotiques incriminés dans l'émergence de résistances bactériennes.

Certains antibiotiques présentent plus de risques que d'autres sur la flore bactérienne digestive colique en raison de leur diffusion biliaire. Les trois antibiotiques particulièrement générateurs de résistances sont :

- l'amoxicilline + acide clavulanique. Il n'y a pas lieu en général de prescrire l'association amoxicilline-acide clavulanique en première intention. L'amoxicilline seule à dose adaptée est le plus souvent suffisante ;
- les céphalosporines : surtout en prise orale et surtout les Céphalosporines 3e Génération (C3G) (ceftriaxone, cefotaxime). Il n'y a pas lieu de banaliser la prescription de C3G qui favorise l'émergence d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu. Leur prescription doit être modérée dans le respect de leurs indications ;

- les fluoroquinolones (FQ). Il n'y a pas lieu de prescrire une FQ dans les situations où d'autres antibiotiques peuvent être utilisés. Il est conseillé de ne pas réitérer une prescription de FQ suivant une précédente utilisation de cette classe dans les 6 mois pour une infection urinaire ou les 3 mois pour une infection respiratoire²⁰.

2. Mesures de lutte contre les résistances bactériennes en France

a) Réactions gouvernementales face à l'émergence des résistances bactériennes

La France contribue au réseau européen de surveillance de la résistance aux antibiotiques (EARS-Net) créé en 1999. Ce réseau cible 7 espèces bactériennes : *S. Aureus* et *S. Pneumoniae* depuis 1999, *E. Coli*, *E. Faecalis* et *E. Faecium* depuis 2001, *K. Pneumoniae* et *P. Aeruginosa* depuis 2005, *Acinetobacter* depuis 2012. La contribution de la France au réseau EARS-Net repose sur l'Institut de veille sanitaire (InVS), le Centre national de référence du pneumocoque et trois des réseaux fédérés au sein de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) : Réseau AZAY-Résistance, Réseau Réussir, Réseau Ile-de-France²¹.

La résistance aux antibiotiques est sous surveillance coordonnée au niveau national par de nombreux réseaux de surveillance français comme tout d'abord les Réseaux d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN) mis en place par le CCLIN (Centre de Coordinations de la Lutte contre les Infections Nosocomiales)²². Depuis, l'ONERBA ainsi que d'autres réseaux surveillant spécifiquement certaines bactéries fréquemment multirésistantes se sont développés. Au niveau européen, le Conseil de l'Union Européenne a adopté une recommandation en 2001 concernant le problème de la résistance aux antibiotiques. L'objectif était d'encourager les pays de 23 l'Union Européenne à surveiller les prescriptions et l'utilisation des antibiotiques et à trouver des moyens de lutter contre la progression des résistances. Le Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies (European Center for Disease control, ECDC) organise chaque année depuis 2008 une « Journée européenne d'information sur les antibiotiques »²³ avec pour objectif une sensibilisation des professionnels de santé et du grand public aux risques du mésusage et du surusage des antibiotiques.

b) Les plans nationaux de lutte contre les résistances aux antibiotiques

Le 1^{er} plan national de lutte contre les résistances bactériennes aux antibiotiques a débuté en novembre 2001. L'objectif sur la période 2001 - 2005 était de maîtriser et rationaliser la prescription des antibiotiques. L'action portait à la fois sur une sensibilisation des professionnels de santé à travers une amélioration de leur formation et une sensibilisation du public avec la phrase choc « Les antibiotiques, c'est pas automatique »²⁴.

Le 2^e plan national (2007 - 2010) reprend les objectifs du 1^{er} plan mais essaie d'en combler les manquements. Les actions étaient déclinées en 7 axes :

- pratiques médicales : Formation initiale, formation médicale continue, accès aux informations des prescripteurs, développement de sites Internet, amélioration du diagnostic par l'utilisation de tests de diagnostic rapide, audits des pratiques professionnelles ;
- actions vers le grand public et les professionnels de la petite enfance : Formation sur les antibiotiques et les résistances bactériennes dans l'enseignement scolaire, formation et information des professionnels de la petite enfance et des parents d'enfant de 0 à 6 ans ;
- intégration dans une gestion plus globale du risque infectieux et médicamenteux : augmenter la couverture vaccinale, améliorer l'hygiène des mains dans les établissements publics et privés, améliorer l'utilisation des antibiotiques chez les personnes âgées par des recommandations spécifiques, coordination avec la santé animale ;
- règle de bon usage des antibiotiques dans les établissements publics ou privés ;
- mise en place du système d'information du plan sur les résistances bactériennes, le recueil de données de consommation d'antibiotique, le suivi d'infections ciblées, la participation au projet européen ;
- communication et valorisation des actions et des résultats obtenus dans le cadre du plan ;
- encourager la recherche.

En octobre 2010, le Ministre de la Santé a demandé la création d'un 3^{ème} plan national et le mouvement s'est accéléré depuis l'été 2012 devant la menace des BHR. Ce plan a été qualifié de plan d'alerte nationale antibiotique 2011-2016²⁵ et promeut le bon usage des antibiotiques, s'articulant autour de 3 axes :

- améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients ;
- préserver l'efficacité des antibiotiques ;
- promouvoir la recherche.

Dans la mise en application de ce plan, il importe de prendre en compte deux évolutions importantes du cadre d'action dans lequel il s'inscrit :

- une dimension européenne et internationale incontournable ;
- la territorialisation de la mise en oeuvre, coordonnée par les agences régionales de santé.

Enfin, en 2016, le PROPIAS prend le relais²⁶ : Programme National de Prévention des Infections Associées aux Soins (figure 3). En se focalisant sur les actions qui amènent une prise en charge partagées entre les différents secteurs de l'offre de soins, le PROPIAS s'articule autour de 3 axes relatifs à la prise en charge du patient et de son parcours au sein des secteurs d'offre de soins :

- développer la prévention des infections associées aux soins ;
- renforcer la prévention et la maîtrise de l'antibiorésistance ;
- réduire les risques infectieux associés aux actes invasifs tout au long du parcours de santé.

Le PROPIAS s'inscrit dans la durée, il évoluera au regard des évaluations qui en seront faites et de l'évolution des politiques de santé. Sa mise en œuvre s'appuie sur l'évolution en cours des comportements, sur le décloisonnement des secteurs de l'offre de soins et sur la levée des freins, sources de résistance au changement.

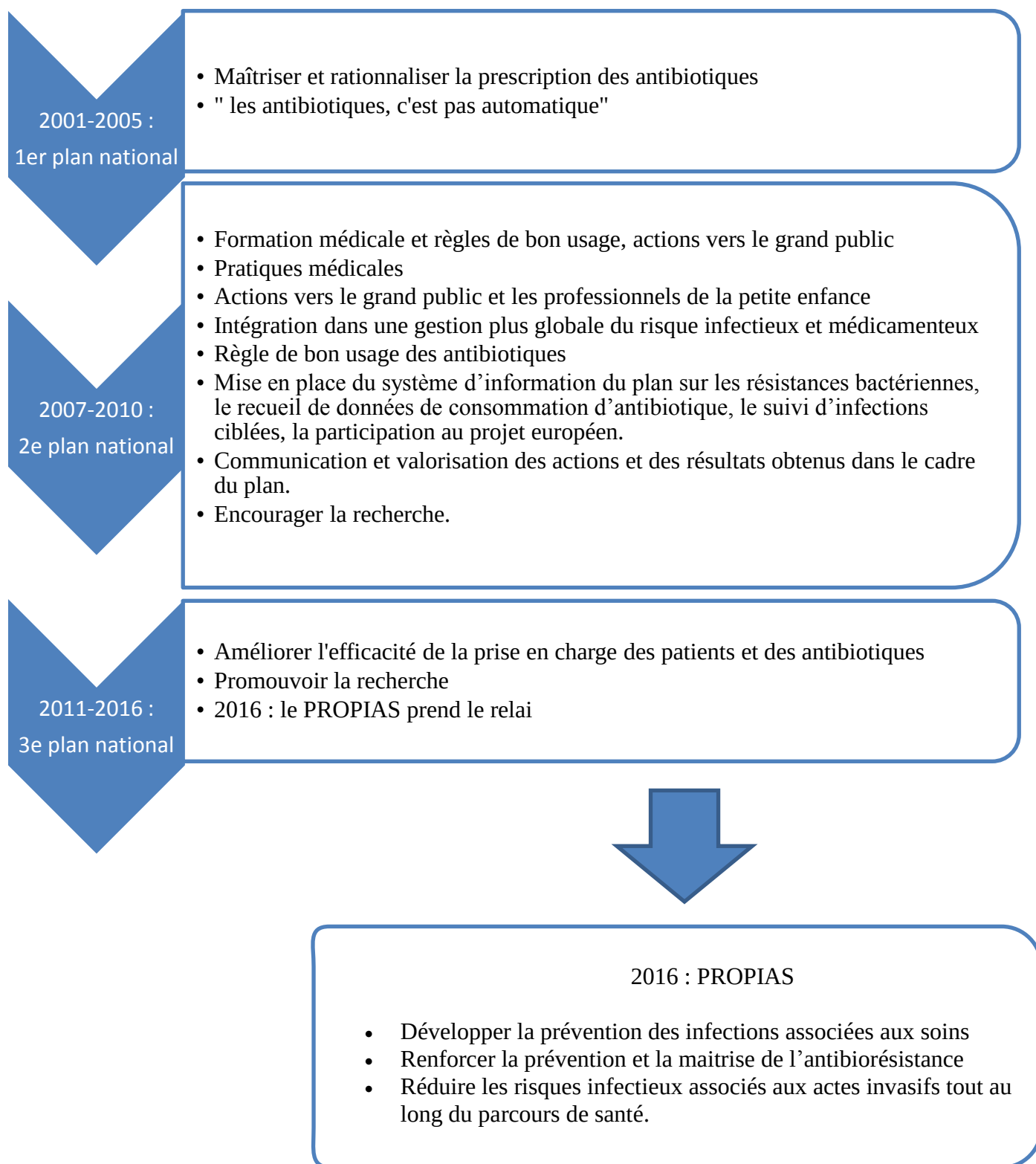


Figure 3 : Représentation chronologique des plans de lutte contre l'antibiorésistance

c) Les recommandations de bonnes pratiques

L'utilisation appropriée des antibiotiques²⁷ repose sur :

- un diagnostic précis avec l'utilisation de tests de diagnostic rapides lorsqu'ils existent ;
- les caractéristiques du patient : âge, poids, fonction hépatique et rénale, fragilité (diabète, déficit immunitaire), grossesse et allaitement ;
- l'identification des patients à haut risque de complications chez lesquels il ne faut pas différer la prescription d'un antibiotique ;
- un spectre de l'antibiotique le plus étroit possible ;
- une durée de traitement la plus courte possible ;
- privilégier la voie orale ;
- privilégier les interventions non médicamenteuses quand c'est possible.

NB : des mesures élémentaires comme le lavage systématique des mains en sortant des toilettes restent fondamentales pour éviter la diffusion d'entérobactéries résistantes.

Concernant les infections urinaires (IU), infections sur lesquelles porte notre étude, l'évolution permanente des résistances (notamment *E.coli* vis-à-vis des fluoroquinolones et des céphalosporines)²⁸ a rendu nécessaire l'actualisation des recommandations de prise en charge des IU bactériennes par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) en 2015²⁹. Les recommandations de prise en charge des infections urinaires bactériennes du SPILF sont résumées par indication comme suit :

En cas de cystite aiguë simple, un traitement probabiliste est initié :

	Substance active	Posologie	Durée de traitement
1 ^{ère} intention	Fosfomycine Trométamol MONURIL®	3g PO (prise orale) 1x/jour	Dose unique
2 ^e intention	Pivmécillinam SELEXID®	400mg PO 2x/jour	5 jours
3 ^e intention	Nitrofurantoïne FURADANTINE®	1000mg 3x/jour	5 jours
4 ^e intention	Ciprofloxacine CIFLOX®	500mg PO 1x/jour	Dose unique
5 ^e intention	Ofloxacin OFLOCET®	400mg PO 1x/jour	Dose unique

L'Amoxicilline ± l'Acide clavulanique ainsi que le Triméthoprim-Sulfaméthoxazole SXT (BACTRIM®) ne sont pas indiqués du fait d'un taux de résistance élevé.

Les C3G ne sont pas indiquées du fait de leur impact sur le microbiote.

En cas de cystite à Bêta Lactamase à Spectre Elargi (BLSE) : il est possible d'utiliser en plus des antibiotiques cités ci-dessus et selon l'antibiogramme : amoxicilline-acide clavulanique pendant 5-7 jours, SXT ou triméthoprim pendant 3 jours.

En cas de cystite à risque de complication (anomalie urinaire, sujet âgé, DFG <30 ml/min), il est préférable d'attendre les résultats de l'antibiogramme avant d'initier le traitement. Si ce n'est pas possible, un traitement probabiliste peut alors être envisagé :

	Substance active	Posologie	Durée de traitement
	Traitement différé selon l'antibiogramme si possible		
1 ^{ère} intention	Amoxicilline CLAMOXYL®	1g PO 3x/jour	7 jours
2 ^e intention	Amoxicilline-acide clavulanique AUGMENTIN®	1g PO 3x/jour	7 jours
3 ^e intention	Pivmécillinam SELEXID®	400mg PO 2x/jour	7 jours
4 ^e intention	Cefixime OROKEN®	200mg PO 2x/jour	7 jours
5 ^e intention	Nitrofurantoïne FURADANTINE®	100mg PO 3x/jour	7 jours
6 ^e intention	Ciprofloxacine CIFLOX®	500mg PO 2x/jour	5 jours
7 ^e intention	Ofloxacine OFLOCET®	200mg PO 2x/jour	5 jours
8 ^e intention	Triméthoprim DELPRIM®	300mg PO 1x/jour	5 jours
Dernier recours	Triméthoprim- sulfaméthoxazole BACTRIM FORT®	Dosage « fort » (TMP 160mg + SMX 800mg) PO 2x/jour	5 jours
	Sur avis d'expert		
	Fosfomycine- trométamol MONURIL®	3g PO 1x/jour	Avis d'expert

	Traitement probabiliste si impossible de différer le traitement		
1 ^{ère} intention	Nitrofurantoïne FURADANTINE®	100mg PO 3x/jour	7 jours (si poursuivi après antibiogramme)
2 ^e intention	Cefixime OROKEN®	200mg PO 2x/jour	7 jours (si poursuivi après antibiogramme)
3 ^e intention	Ciprofloxacine CIFLOX®	500mg PO 2x/jour	5 jours (si poursuivi après antibiogramme)
4 ^e intention	Ofloxacin OFLOCET®	200mg PO 2x/jour	5 jours (si poursuivi après antibiogramme)

En cas de cystite aiguë récidivante, un traitement probabiliste est initié :

	Substance active	Posologie	Durée de traitement
1 ^{ère} intention	Fosfomycine- trométamol MONURIL®	3g PO 1x/jour	1 sachet (3g) tous les 7 jours, 6 mois minimum
2 ^e intention	Triméthoprim	100mg PO 1x/jour	6 mois minimum
3 ^e intention	Triméthoprim- sulfaméthoxazole BACTRIM®	Dosage « adulte » (TMP 80 mg + SMX 400 mg) PO 1x/jour	6 mois minimum

La nitrofurantoïne est contre-indiquée au long cours.

En cas de pyélonéphrite aiguë PNA un traitement probabiliste est possible mais peut être modifié après l'obtention des résultats de l'antibiogramme :

	Substance active	Posologie	Durée de traitement
	Simple sans signe de gravité : traitement probabiliste		
1 ^{ère} intention	Cefotaxime CLAFORAN®	1g IM (intra-musculaire) ou IV (intra-veineux) 3x/jour voire 2g 3x/jour	Si le traitement probabiliste est poursuivi après les résultats de l'antibiogramme : PNA simple : 10-14 jours (sauf les FQ et bêta)
2 ^e intention	Ceftriaxone ROCEPHINE®	1g IM ou IV 1x/jour voire 2g 1x/jour	

3 ^e intention	Ciprofloxacine CIFLOX®	500mg PO 2x/jour ou 400mg IV 2x/jour	lactamines parentérales : 7 jours) PNA à risque de complication : 10-14 jours
4 ^e intention	Levofloxacine TAVANIC®	500mg PO 1x/jour ou pareil en IV	
5 ^e intention	Ofloxacine OFLOCET®	200mg PO 2x/jour ou pareil en IV	
6 ^e intention	Aztréonam AZACTAM®	2g IV ou IM 3x/jour	
7 ^e intention	Amikacine AMIKLIN®	15mg/kg IV ou IM 1x/jour	Si la monothérapie d'aminoside est poursuivie après résultats de l'antibiogramme : 5-7 jours
8 ^e intention	Gentamicine GENTALLINE®	3mg/kg IV ou IM 1x/jour	
Dernier recours	Tobramycine NEBCINE®	3mg/kg IV ou IM 1x/jour	
	Simple avec ou sans signe de gravité : traitements relais possibles après obtention de l'antibiogramme		
1 ^{ère} intention	Amoxicilline CLAMOXYL®	1g PO 3x/jour	PNA simple : 10-14 jours PNA à risque de complication : 10-14 jours
2 ^e intention	Amoxicilline-acide clavulanique AUGMENTIN®	1g PO 3x/jour	
3 ^e intention	Cefixime OROKEN®	200mg PO 2x/jour	
4 ^e intention	Triméthoprim- sulfaméthoxazole BACTRIM FORT®	Dosage « fort » (TMP 160 mg + SMX 800 mg) PO 2x/jour	
	PNA grave : traitement probabiliste		
1 ^{ère} intention	Cefotaxime CLAFORAN®	2g IV 3x/jour	Relais par voie orale selon antibiogramme. Durée totale de traitement : 10- 14 jours
2 ^e intention	Ceftriaxone ROCEPHINE®	2g IV 1x/jour	
3 ^e intention	Aztréonam AZACTAM®	2g IV 3x/jour	
4 ^e intention	Amikacine AMIKLIN®	30mg/kg IV 1x/jour	1 à 3 jours en bithérapie avec une C3G

Particularités des infections urinaires chez le sujet âgé :

L'augmentation du risque infectieux n'apparaît que chez les sujets âgés définis ainsi:

- âge supérieur à 75 ans (au delà de cet âge, les sujets sans facteur de risque sont très rares) ;
- ou âge supérieur à 65 ans, et fragiles (> 3 critères de Fried*)

*Critères de Fried :

- perte de poids involontaire au cours de la dernière année ;
- vitesse de marche lente ;
- faible endurance ;
- faiblesse/fatigue ;
- activité physique réduite.

Spécificités du diagnostic d'IU chez le sujet âgé : chez le patient âgé, la symptomatologie d'IU est souvent fruste ou atypique (confusion, chutes, décompensation d'une comorbidité). De plus, la colonisation urinaire est fréquente. Il n'existe pas de définition consensuelle de l'IU chez le sujet âgé. En l'absence de données suffisantes dans la littérature, la démarche diagnostique et thérapeutique proposée résulte d'un accord professionnel.

Conduite à tenir diagnostique :

- sujet âgé < 75 ans, non fragile (< 3 critères de Fried) : mêmes critères diagnostiques que le sujet jeune ;
- sujet âgé > 75 ans, ou > 65 ans et fragile (>3 critères de Fried) : en présence d'une bactériurie, sans signe clinique d'infection urinaire mais avec symptômes aspécifiques (confusion, chutes...), une IU est possible mais il faut éliminer en premier lieu les autres étiologies potentiellement en cause.

Conduite à tenir thérapeutique :

- sujet âgé < 75 ans, non fragile (< 3 critères de Fried) : même traitement que le sujet jeune ;
- sujet âgé > 75 ans, ou > 65 ans et fragile (> 3 critères de Fried) : l'IU est à risque de complication et traitée comme telle.

Les spécificités du traitement sont :

- pour les fluoroquinolones : surveillance toute particulière des effets indésirables (tendinopathies, troubles neuropsychiques plus fréquents chez les sujets âgés, allongement de l'espace QT) ;

- pour les aminosides : traitements en monodose quotidienne à privilégier, selon les recommandations de l'ANSM³⁰. Dans les rares cas où un aminoside en monothérapie est indiqué, l'estimation de la clairance de la créatinine est indispensable pour déterminer l'espacement des doses. La durée du traitement ne doit pas dépasser 3-5 jours ;
- pour la nitrofurantoïne : respecter la contre-indication en cas d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 40 ml/min.

Face à ces données et à l'importance des moyens mis en œuvre en France pour lutter contre les résistances aux antibiotiques, il apparaît que la surconsommation d'antibiotiques est l'un des facteurs principaux entraînant l'émergence de souches bactériennes multi-résistantes³¹. En effet, il a été statistiquement démontré qu'un niveau élevé de consommation d'antimicrobiens était lié à un niveau élevé de résistance aux antimicrobiens, et qu'un faible niveau de consommation d'antimicrobiens était lié à un faible niveau de résistance aux antimicrobiens. De façon intéressante, on se rend compte dans le cas d'*Escherichia Coli* que l'utilisation de la nitrofurantoïne est corrélée à la résistance à la nitrofurantoïne, et que l'utilisation de l'amoxicilline est corrélée à la résistance aux fluoroquinolones, ce qui illustre très bien la notion de résistances croisées à plusieurs familles d'antibiotiques.

Cette émergence de souches multi-résistantes apparaît au niveau de l'individu traité mais aussi de la collectivité comme par exemple au sein des établissements de santé.

Les Etablissements d'Hébergement de Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) sont actuellement considérés comme des foyers de BMR. Non seulement les antibiotiques sont une des classes thérapeutiques les plus prescrites dans les EHPAD (un tiers des résidents ont au moins une prescription d'antibiotiques sur l'année³²) et il a été montré dans une étude anglaise que les résidents d'EHPAD avaient 4 fois plus de risque de développer une infection urinaire à *Escherichia coli* ou *Klebsiella pneumoniae* multi-résistants comparativement aux personnes du même âge vivant en ambulatoire³³.

Ces bactéries sont une menace pour la santé publique : en effet, en France en 2012, les infections à BMR ont été considérées comme responsables d'environ 158 000 infections et 12 500 décès³⁴.

Une partie de cette consommation abusive d'antibiotiques demeure liée à un mésusage. En effet, de 35 à 75 % des antibiotiques dans les EHPAD seraient utilisés de façon inappropriée³². Il y a

donc une marge importante d'optimisation de l'utilisation des antibiotiques via la réduction de ce mésusage.

Agir pour diminuer la prévalence des résistances bactériennes était d'ailleurs une des priorités du plan d'alerte national antibiotique 2011-2016³⁵, les actions de ce plan passant notamment par la promotion du bon usage des antibiotiques.

En EHPAD, réduire la consommation antibiotique en améliorant leur bon usage représente un vrai challenge du fait :

- de difficultés diagnostiques (patients complexes, polypathologiques avec présentation atypique/difficultés fréquentes de communication /accès parfois restreint aux examens et avis spécialisés^{32,36,37}) qui entraînent des traitements « empiriques » dans des situations correspondant en réalité à des infections non bactériennes ou des pathologies inflammatoires non infectieuses ;
- de multiples intervenants auprès de la personne âgée qui peuvent influencer sur la prescription (médecins, mais aussi soignants, famille, direction qui peuvent agir sur le prescripteur), multipliant ainsi les risques de prescriptions inappropriées^{38,39}.

Néanmoins, il existe aussi des marges d'amélioration *a priori* assez simples, notamment en ce qui concerne les traitements antibiotiques inappropriés à visée urinaire . En effet, les infections urinaires sont reconnues comme les infections les plus fréquentes en EHPAD^{40,41}. Or, près d'un tiers des antibiotiques prescrits pour « suspicion d'infection urinaire » seraient en réalité inappropriés car prescrits pour une colonisation urinaire⁴², l'ECBU ayant été réalisé en l'absence de symptômes⁴³. Or la colonisation urinaire est fréquente en EHPAD, en lien avec l'altération des fonctions de vidange urinaire avec l'âge et les pathologies⁴⁴. Traiter cette colonisation par les antibiotiques est non seulement inutile car des études multiples n'ont montré aucun bénéfice de morbidité ou de mortalité pour la thérapie antibiotique chez les résidents d'EHPAD⁴⁵ mais surtout dangereuse^{46,47} étant donné que les personnes âgées sont particulièrement sujettes aux effets secondaires⁴⁸. C'est ainsi que plusieurs interventions ont cherché à réduire la consommation antibiotique en EHPAD en ciblant particulièrement les infections urinaires :

- un outil d'aide à la décision assorti d'un accompagnement a permis de réduire les prescriptions d'antibiotiques pour des colonisations urinaires⁴⁹ mais son impact sur la consommation globale d'antibiotiques n'a pas été analysé ;
- deux interventions multifacettes ciblant prescripteurs et infirmiers et associant formation et outil écrit, ont montré des résultats discordants mais toutes les deux négatives sur le

critère principal de jugement retenu : l'une a été associée à une réduction des antibiotiques prescrits à visée urinaire mais sans impact sur la consommation globale d'antibiotiques, critère principal de jugement de l'étude de Loeb⁵⁰, l'autre a montré un effet sur la réduction de la consommation globale d'antibiotiques sans impact sur la réduction des quinolones à visée urinaire, critère principal de jugement de l'étude de Petterson⁵¹.

Aucune de ces interventions n'a évalué son impact sur l'évolution des résistances.

Dans ce contexte, nous avons souhaité évaluer l'impact du déploiement d'un kit antibiotique régional sur les taux de résistances bactériennes au sein d'EHPAD en Ile-de-France.

PARTIE 2 : étude de l'impact d'un kit antibiotique régional sur les résistances bactériennes

Un groupe de travail associant experts (infectiologues, hygiénistes, gériatres, cadres infirmiers) et professionnels de terrain (médecins coordonnateurs, généralistes, infirmiers exerçant en EHPAD) piloté par l'Observation du MEDicament, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques (OMEDIT) Ile de France a développé un kit de « bon usage des prélèvements bactériologiques et des antibiotiques en EHPAD ». La visée de ce kit était de diminuer les consommations antibiotiques en améliorant leur bon usage, en visant en particulier deux classes thérapeutiques à fort impact écologique : les Fluoroquinolones (FQ) et les céphalosporines 3^{ème} Génération (C3G). Par rapport aux outils utilisés dans les études interventionnelles antérieures, ce kit est original car :

- il associe outil d'aide à la décision concernant la réalisation des prélèvements bactériologiques focalisé sur « les non indications de prélèvements » à un guide de prescription. Ceci dans l'objectif d'agir à la fois sur les surdiagnostics⁵² et sur les traitements inappropriés en termes de molécules, de doses ou de durées ;
- il associe des outils à destination des médecins, des infirmiers (et plus globalement de l'ensemble des soignants) mais aussi à destination des résidents et de leurs familles. Ceci dans l'objectif d'avoir des messages partagés et donc une culture commune de tous les acteurs pouvant influencer sur la prescription⁵³.

Ce kit a été diffusé « passivement » via les sites internet de l'ARS Ile-de-France et de l'OMEDIT Ile-de-France après une réunion de lancement régionale en 2012 et « activement » avec des formations départementales d'une journée à destination des médecins et infirmiers coordonnateurs des EHPAD entre 2013 et 2017.

I. Matériel et méthode

Design : Etude multicentrique quasi expérimentale, de type avant/après.

Intervention : Le kit de « bon usage des prélèvements bactériologiques et des antibiotiques en EHPAD » est constitué de trois types d'outils :

- deux outils destinés à la formation des soignants (powerpoint de formation interactive sur les « non indications » de prélèvements bactériologiques en EHPAD et affiche reprenant l'essentiel de ces informations) (annexe 1) ;
- une plaquette d'information destinée aux résidents et à leurs familles reprenant les messages concernant les « non indications de prélèvements » (annexe 2) ;
- un guide pour les prescripteurs (annexe 3). Ce guide est issu des recommandations les plus récentes et a été conçu selon trois principes: (i) des propositions limitées de choix antibiotique dans chaque situation, tenant compte de l'écologie des EHPAD tout en favorisant l'épargne des molécules de réserve, (notamment pas d'indication retenue pour les FQ) (ii) des durées correspondant aux durées les plus courtes recommandées, (iii) des modalités d'administration compatibles avec les spécificités des résidents d'EHPAD (alternative à la voie per os systématique par exemple).

Ce kit a été présenté et remis aux médecins et infirmiers coordonnateurs des EHPAD d'Ile de France au cours de journées de formation départementales entre 2013 et 2017. Ces journées de formation étaient animées par deux infectiologues, un gériatre et un médecin coordonnateur et étaient structurées de la manière suivante :

- présentation de l'enjeu (« pourquoi un plan d'alerte antibiotique ? ») ;
- réflexion interactive avec les participants sur l'antibio-résistance et son évolution en Europe permettant de comprendre l'évolution des recommandations ;
- brainstorming sur les freins au bon usage des antibiotiques en EHPAD ;
- cas cliniques sur les infections les plus fréquentes en EHPAD (cutanées/urinaires/respiratoires) permettant d'expliquer la démarche diagnostique ;
- présentation du kit ;
- retour d'expérience et impact de la mise en place du kit dans un EHPAD d'Ile de France.

A la suite de cette formation, les médecins et IDE (infirmiers) coordonnateurs étaient chargés de l'implémentation du kit dans leur structure selon les modalités de leur choix.

Lieux de l'étude : EHPAD du Centre d'Action Sociale de la Ville de Paris (CASVP) dotées de dossiers médicaux informatisés (logiciel TITAN) depuis 2014.

Périodes d'intérêt : Deux périodes d'intérêt ont été définies : la première de mai 2014 à avril 2015, correspondant à la période « avant » formation et la deuxième de mai 2016 à avril 2017, correspondant à la période « après » formation, les médecins et infirmiers coordonnateurs des EHPAD de Paris ayant été formés au kit antibiotique en janvier et février 2016.

Recueil des données : L'ensemble des résultats des ECBU réalisés pendant les périodes d'intérêt ont été recueillis par un pharmacien. Ce recueil a été réalisé via le logiciel TITAN. Les données concernant les résidents (y compris les décédés) sont archivées depuis 2014, ce qui a permis une collecte exhaustive de l'ensemble des ECBU réalisés pendant les périodes d'intérêt. Pour chaque ECBU réalisé ont été collectées les données suivantes : date de prescription de l'ECBU, résultat de l'ECBU (stérile, positif, polymicrobien, hématurie microscopique, leucocyturie isolée), la/les bactérie(s) identifiée(s) en détaillant par bactérie l'antibiogramme correspondant : sensibilité ou résistance à l'amoxicilline, amoxicilline + acide clavulanique, cefotaxime, cefoxitine, gentamicine, amikacine, norfloxacin, cotrimoxazole, fosfomycine, furane. Le recueil de données a été fait de manière anonymisée, chaque patient étant identifié par ses initiales et sa date de naissance. Ces données étaient indispensables pour pouvoir assurer ensuite le dédoublement.

Les principales caractéristiques des EHPAD ont été listées sur les 2 périodes à comparer afin de pouvoir un minimum contrôler les variations entre les 2 périodes qui ne sont pas du ressort de l'intervention. Ont été relevés :

- le nombre de résidents ;
- le pathos moyen pondéré (modèle qui permet d'évaluer les niveaux de soins nécessaires pour la prise en charge de la poly-pathologie des personnes âgées) ;
- le groupe iso-ressource (GIR) moyen pondéré (outil destiné à évaluer le degré de perte d'autonomie ou le degré de dépendance, physique et psychique, des demandeurs de l'allocation personnalisée d'autonomie (APA), dans l'accomplissement de leurs actes quotidiens) ;

- l'ETP médecin coordonnateur (Equivalent Temps Plein. Correspond à l'Equivalent d'un médecin coordonnateur à temps plein) ;
- l'ETP IDE coordonnatrice (Equivalent Temps Plein. Correspond à l'Equivalent d'une IDE coordonnatrice à temps plein) ;
- le nombre et le type des autres soignants ;
- le nombre de médecins généralistes.

Analyse des ECBU : Les résultats des ECBU ont été analysés par le pharmacien avec validation par un infectiologue . L'analyse s'est focalisée sur les entérobactéries et en particulier *E. Coli* et *Klebsiella pneumoniae* qui sont les entérobactéries les plus fréquentes⁵⁴. Les antibiotiques étudiés à partir des antibiogrammes étaient les suivants : amoxicilline, amoxicilline + acide clavulanique, céfoxitine, céfotaxime, gentamicine, amikacine, cotrimoxazole, norfloxacin, fosfomycine, nitrofurantoïne. Ils ont été sélectionnés sur la base de la littérature scientifique des médicaments antibiotiques utilisés en urologie⁵⁵.

Un dédoublonnage a été réalisé selon les règles de l'ONERBA⁵⁶ .

Objectif principal : évaluer l'impact de la diffusion du kit antibiotique sur les taux de résistance aux FQ des entérobactéries. Notre critère de jugement principal est le taux de résistance aux FQ des entérobactéries (nombre d'entérobactéries résistantes aux FQ/ nombre d'entérobactéries mises en évidence dans les ECBU réalisés pendant la période d'intérêt). La résistance aux FQ était définie par un résultat d'antibiogramme intermédiaire I ou résistant R à la norfloxacin.

Objectifs secondaires : évaluer l'impact de la diffusion du kit antibiotique sur :

- les taux de résistance des entérobactéries aux C3G (nombre d'entérobactéries résistantes aux C3G/ nombre d'entérobactéries mises en évidence dans les ECBU réalisés pendant la période d'intérêt). La résistance aux C3G était définie par un résultat d'antibiogramme intermédiaire I ou résistant R à la céfotaxime ;
- les taux de résistance aux FQ et C3G d'*Escherichia Coli* (nombre d'*E Coli* résistants aux FQ d'une part et au C3G d'autre part/ nombre d'*E Coli* mis en évidence dans les ECBU réalisés pendant la période d'intérêt)

Analyses statistiques : Pour les variables quantitatives : comparaison de moyennes par un test de student (ou un test de Wilcoxon-Mann-Whitney si effectifs faibles). Pour les variables qualitatives : comparaison de pourcentages à l'aide d'un test de Khi 2 (ou d'un test exact de Fisher). Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel de statistiques et d'économétrie STATA version 12.

II. Résultats

Caractéristiques des EHPAD :

8 EHPAD parmi les 15 du CASVP ont pu être inclus dans l'étude car disposaient du logiciel TITAN depuis 2014. Leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau 5.

		Nombre de résidents	Pathos moyen pondéré	GIR moyen pondéré	ETP med co	ETP IDE co	Nombre et type d'autres soignants	Nombre de med généralistes
EHPAD 1 DBRS	Avant	420	222	785,29	1	5	28 IDE 129,7 AS 34,3 ASO 3,9 Psy 1 MK 0,4 Ped 1 Ergo 1 Psmot	3,5
	Après	377	226	773,16	1	3,7	26 IDE 120,3 AS 38,7 ASO 3,8 Psy 1,3 MK 0,4 Ped 1 Ergo 1 Psmot	3,5
EHPAD 2 GRD	Avant	151	242	729,1	1	2	7,5 IDE 34,7 AS 22,3 ASO 0,8 Psy 0,7 MK 0,2 Ped 0,2 Ergo 0,5 Psmot	1,3
	Après	123	247	735,87	1	1,7	7,5 IDE 36 AS 24 ASO 0,8 Psy 0 MK 0,2 Ped 0,2 Ergo 1 Psmot	1,3
EHPAD 3 FTD	Avant	160	108	746,23	1	2	12 IDE 49 AS 29,7 ASO 1 Psy MK 0,2 Ped 0 Ergo 0,23 Psmot	1,5
	Après	162	78	710,94	1	1	11,2 IDE 48,3 AS 29,7 ASO 1 Psy 1 MK 0,2 Ped 0 Ergo 0,22 Psmot	1,5
EHPAD 4 GGNI	Avant	145	171	776,57	1	1	10 IDE 41 AS 36,3 ASO 0,8 Psy 0 MK 0,6 Ped 0 Ergo 0,5 Psmot	1,5
	Après	143	129	783,09	1	1	9,7 IDE 39 AS 37 ASO 0,5 Psy 0 MK 0,6 Ped 0 Ergo 0,5 Psmot	1,5
EHPAD 5 HRD	Avant	111	238	789,01	1	2	10 IDE 35,7 AS 22 ASO 0,8 Psy 0 MK 0,2 Ped 1 Ergo 0,5 Psmot	1,5
	Après	119	190	787,55	1	1,7	10 IDE 36,3 AS 22 ASO 0,8 Psy 0 MK 0,2 Ped 0 Ergo 0 Psmot	1,5
EHPAD 6 SFD	Avant	107	214	744,81	1	1	8 IDE 37 AS 18 ASO 1 Psy 0 MK 0,2 Ped 0,2 Ergo 0,25 Psmot	0,9
	Après	107	236	738,57	1	1	7,2 IDE 37 AS 18,3 ASO 1 Psy 0 MK 0,2 Ped 0,2 Ergo 0,23 Psmot	0,9
EHPAD 7 JDP	Avant	138	177	770	1	2	8,5 IDE 34 AS 30,3 ASO 1 0,8 Psy MK 0,3 Ped 0 Ergo 0,3 Psmot	1,3
	Après	138	186	770	1	2	8,2 IDE 33,7 AS 32,3 ASO 0,9 Psy 1 MK 0,3 Ped 0 Ergo 0,3 Psmot	1,4
EHPAD 8 OSS	Avant	141	187	686,07	1	2	12 IDE 39 AS 27 ASO 1,1 Psy 1 MK 0,5 Ped 0,5 Ergo 0,6 Psmot	1,5
	Après	146	197	719,16	1	2	12 IDE 38,7 AS 27,3 ASO 0,5 Psy 1 MK 0,5 Ped 0,5 Ergo 0,6 Psmot	1,5

Tableau 5 : caractéristiques des 8 EHPAD.

Entre mai 2014-avril 2015 et mai 2016-avril 2017, le nombre de résident est passé de 1373 à 1315 sans différence significative en termes d'autonomie ou de charge en soins (évaluées par la moyenne des GIR moyen pondéré-GMP et des pathos moyen pondéré-PMP de chaque EHPAD). En effet, la moyenne du GMP est passée de 754 +/- 7.04 à 743 +/- 7.09 ($p = 0.27$) (figure 4) et celle du PMP de 196.2 +/- 5.21 à 188.73 +/- 5.39 ($p = 0.32$) (figure 5) .

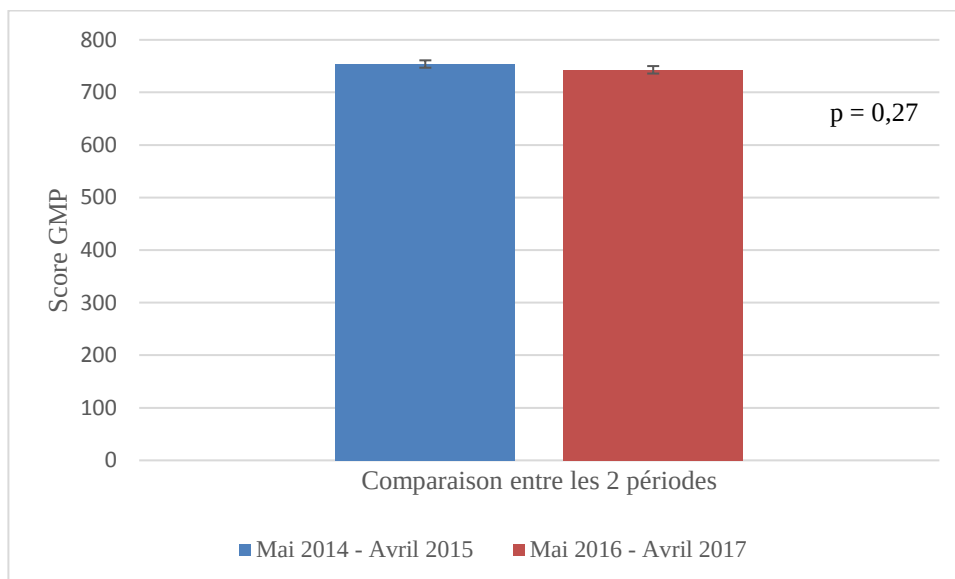


Figure 4 : variation de la moyenne du GIR Moyen Pondéré entre les 2 périodes

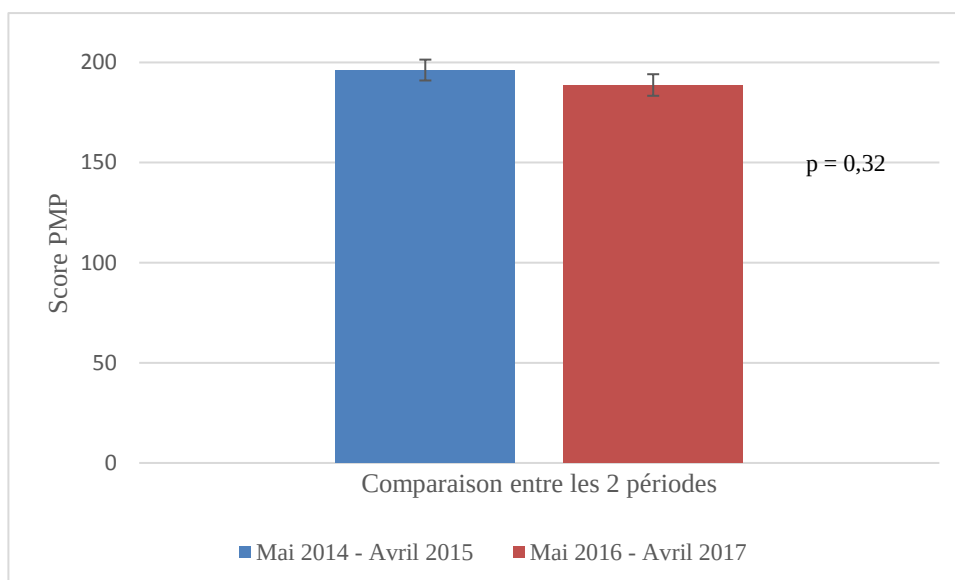


Figure 5 : variation de la moyenne du Pathos Moyen Pondéré entre les 2 périodes

Variation du nombre d'ECBU avant et après l'intervention

De mai 2014 à avril 2015, 244 ECBU ont été réalisés dans les 8 EHPAD versus 222 ECBU entre mai 2016 à avril 2017. Ainsi la moyenne ECBU/EHPAD est passée de 30.5 +/- 9.6 à 27.8 +/- 16.1 (p = 0.56) (figure 6) et la moyenne ECBU/résidents de 0.24 +/- 0.70 à 0.23 +/- 0.61 (p = 0.68) entre les deux périodes (figure 7).

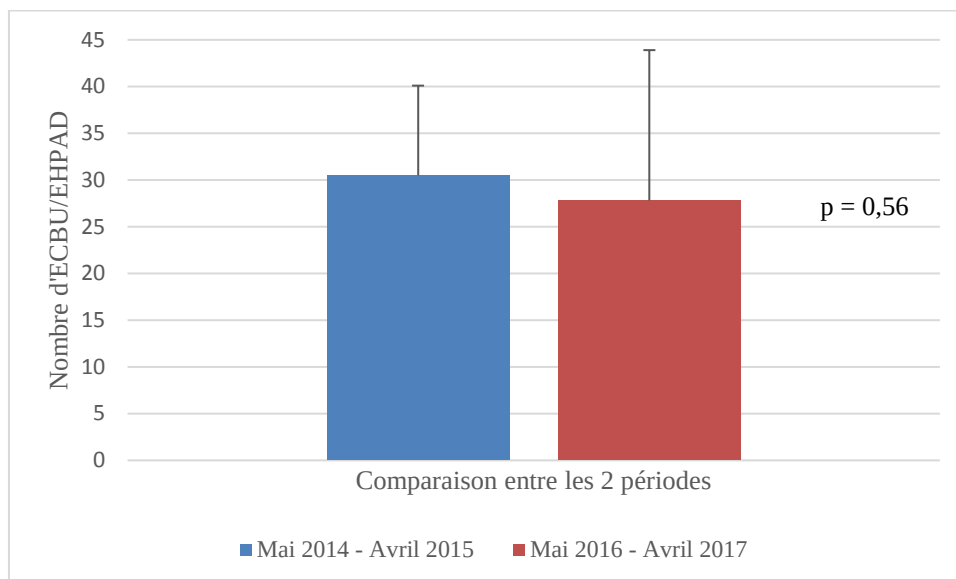


Figure 6 : variation de la moyenne du nombre d'ECBU/EHPAD entre les 2 périodes

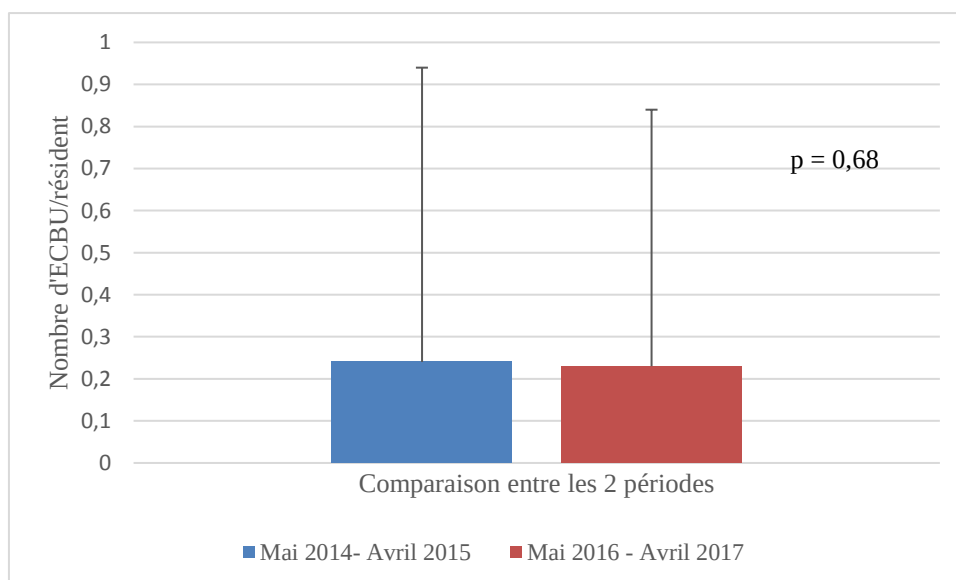


Figure 7 : variation de la moyenne du nombre d'ECBU/résident entre les 2 périodes

Variation de la résistance des entérobactéries avant et après l'intervention

Une partie des ECBU réalisés pendant les périodes d'intérêt avaient des antibiogrammes incomplets et/ou manquants : 54 (56,8 %) durant la période avant versus 52 (65 %) durant la période après (p=0,27).

De mai 2014 à avril 2015, 115 entérobactéries ont été mises en évidence dont 83 *E.Coli*, 10 *Klebsiella pneumoniae* et 22 autres entérobactéries. Leurs antibiogrammes ont été étudiés après

dédoublonnage.

De mai 2016 à avril 2017, 90 entérobactéries ont été mises en évidence dont 55 *E.Coli*, 8 *Klebsiella pneumoniae* et 27 autres entérobactéries. Leurs antibiogrammes ont été étudiés après dédoublonnage.

La variation des résistances des entérobactéries entre 2014-2015 et 2016 -2017 est résumée dans le tableau 2. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les taux de résistance des entérobactéries de la période avant et après intervention en dehors d'une baisse de la résistance à l'amoxicilline-acide clavulanique.

Variation de la résistance des E Coli avant et après l'intervention

La variation des résistances concernant *Escherichia Coli* entre 2014-2015 et 2016 -2017 est résumée dans le tableau 6. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les taux de résistance d'*E Coli* de la période avant et après intervention en dehors d'une baisse de la résistance à l'amoxicilline et l'amoxicilline-acide clavulanique.

	Entérobactéries (n= 205) % de souches R+I (%)			<i>Escherichia Coli</i> (n= 138) % de souches R+I (%)		
	Période avant intervention n1 = 115	Période après intervention n2 = 90	<i>p</i>	Période avant intervention n1 = 83	Période après intervention n2 = 55	<i>p</i>
Amoxicilline	56 (72.73)	50 (62.50)	0.17	43 (74.14)	26 (52)	0.02
Amoxiclav	39 (51.32)	23 (31.94)	0.02	31 (54.39)	12 (27.91)	0.01
Cefoxitine	13 (17.57)	13 (16.05)	0.8	7 (12.50)	3 (6)	0.25
Cefotaxime	18 (24)	14 (17.72)	0.34	13 (23.21)	8 (16)	0.35
Gentamicine	9 (12)	8 (9.88)	0.67	4 (7.14)	3 (6)	0.81
Amikacine	3 (4.23)	4 (4.94)	0.83	2 (3.70)	4 (8)	0.35
Cotrimoxazole	18 (24)	19 (24.36)	0.96	10 (18.18)	10 (20.83)	0.73
Norfloxacin	26 (35.14)	11 (25)	0.25	18 (32.14)	6 (22.2)	0.35
Fosfomycine	9 (12.16)	6 (9.09)	0.56	4 (7.27)	2 (4.08)	0.49
Nitrofurantoine	13 (17.11)	24 (29.63)	0.07	1 (1.75)	1 (2)	0.07

Tableau 6 : résistances des entérobactéries et d'*E. Coli* en comparaison avant / après

III. Discussion

Notre étude met en évidence une diminution significative du taux de résistance des entérobactéries à l'amoxicilline+ acide clavulanique (de 51,3 % à 31,9 %), et des tendances non significatives à une diminution des résistances des entérobactéries aux FQ (de 35 à 25 %) et aux C3G (de 24 à 17 %). Parallèlement, il n'y a eu aucun impact sur le nombre moyen d'ECBU réalisés par EHPAD ou par résident (figures 6 et 7).

Lorsque l'on se focalise uniquement sur *E Coli*, bactérie la plus fréquemment en cause dans les infections urinaires, on observe une diminution significative des taux de résistance à l'amoxicilline (de 74 % à 52 %) et à l'amoxicilline+ ac clavulanique (de 54,4 à 27,9 %) (tableau 6), et une tendance non significative à la diminution des résistances aux FQ (de 32 à 22 % pour la norfloxacine) et aux C3G (de 23 à 16 %).

Avant la diffusion du kit, plus d'un tiers des entérobactéries mises évidence dans les ECBU réalisés dans les 8 EHPAD étudiées étaient résistantes aux FQ et près d'un quart résistantes aux C3G. Ceci était également le cas si on se focalisait sur le seul *E Coli* (tableau 6). Ces taux sont nettement supérieurs à ceux précédemment décrits chez les personnes âgées en France : une étude de l'ensemble des ECBU analysés au Centre Hospitalo Universitaire de Caen chez les personnes de plus de 65 ans de 2012 à 2015 retrouvait par exemple un taux de résistance aux C3G des entérobactéries et d'*E Coli* respectivement de 11 % et 9 % (versus 24 % et 23 % dans notre étude)⁵⁷. Du fait de la différence de lieux d'étude (secteur hospitalier versus EHPAD), on aurait attendu un résultat inverse avec des taux de résistance classiquement plus élevés à l'hôpital où les personnes ont un état de santé plus sévère justifiant plus fréquemment la mise en place de dispositifs invasifs (sonde urinaire notamment), et où la consommation des antibiotiques est plus élevée. Cependant la différence de population notamment en termes d'âge (personnes hospitalisées de 65 ans et plus versus résidents d'EHPAD dont l'âge moyen en France est de 85 ans)⁵⁸ explique probablement une partie de ce résultats, la consommation antibiotique augmentant avec l'âge.

L'étude la plus proche de la nôtre en termes de population est une étude menée en 2012/2013 dans plusieurs EHPAD français⁵⁹. Celle-ci retrouvait des taux de résistance aux FQ des entérobactéries et *E coli* plus élevés avec respectivement de 47 % et 43 % et aux C3G proches de ceux retrouvés dans notre étude de 22 et 17 %. Néanmoins cette étude incluait un EHPAD de ville très atypique en termes de taux de résistance, siège même d'une épidémie à

K Pneumoniae BLSE et deux EHPAD hospitalières. Si on compare donc nos résultats avec ceux des EHPAD de ville sans « outlier », les taux de résistance des entérobactéries constatés dans notre étude sont plus élevés (respectivement 35 % dans notre étude versus 28 % pour la résistance aux FQ et 24 % versus 11 % pour la résistance aux C3G). Ce constat est-il lié à des disparités régionales de population, de pratiques en termes de consommation antibiotique comme constaté au niveau national⁶⁰ mais aussi en termes de suivi des règles standard d'hygiène dont il est démontré qu'elles contribuent à limiter l'augmentation de la résistance ? Les données sont insuffisantes à ce jour pour étayer plus avant ces hypothèses et des études complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre ces disparités.

De plus, si l'on réalise un parallèle entre les résultats obtenus dans notre étude et les lignes de traitement recommandées dans les infections urinaires, on constate :

- une diminution non significative des taux de résistances entre les deux périodes pour les entérobactéries et pour *E. Coli* en ce qui concerne la **fosfomycine** ;
- une diminution non significative des taux de résistances entre les deux périodes pour les entérobactéries et pour *E. Coli* en ce qui concerne les **C3G**.

Et parallèlement on constate :

- une diminution significative des taux de résistances entre les deux périodes uniquement pour *E. Coli* en ce qui concerne l'**amoxicilline** ;
- une diminution significative des taux de résistances entre les deux périodes pour les entérobactéries et pour *E. Coli* en ce qui concerne l'**amoxicilline + acide clavulanique**.

D'un point de vue sanitaire, ces données sont discordantes avec les recommandations⁶¹. En effet, le résultat inverse était attendu, étant donné que les deux premières molécules sont indiquées en traitement de première intention pour le traitement des IU, et que les deux dernières non. Cependant, concernant l'amoxicilline et l'amoxicilline + acide clavulanique, il faut prendre en compte un biais de mesure, car les cut off de résistance à ces molécules ont été majorés en janvier 2016. Ce biais a entraîné une baisse artificielle des taux de résistance à ces molécules. Le kit n'aurait alors pas eu d'impact sur la diminution des résistances. Les recommandations de bonne pratique de prescription à destination des médecins prescripteurs devront alors être renforcées.

Le manque de puissance de l'étude a pu contribuer à l'absence de significativité. En effet, les ECBU avec antibiogrammes manquants ou incomplets représentaient plus de la moitié des

ECBU recueillis (proche même des 2/3 des ECBU réalisés dans la période après) , ce qui a fortement limité le nombre de données disponibles.

Contrairement à nos attentes, la diffusion du kit n'a pas eu d'impact sur le nombre d'ECBU réalisés en EHPAD. Une analyse plus fine des indications de ces ECBU est nécessaire pour comprendre si tous ont été réalisés dans une indication validée avant comme après (ce qui expliquerait l'absence d'impact du kit) ou s'il existe une proportion d'ECBU réalisés abusivement qui aurait insuffisamment diminué.

De même trois éléments majeurs manquent pour expliquer nos résultats :

- les actions mises en œuvre par les médecins et infirmiers coordonnateurs après la formation (afin d'évaluer la diffusion effective du kit auprès des équipes des EHPAD) ;
- l'évolution des consommations antibiotiques et en particulier FQ et C3G avant et après la diffusion du kit (afin d'évaluer l'impact de la diffusion du kit sur les prescriptions) ;
- l'évolution des pratiques d'hygiène avant et après la diffusion du kit (facteur non abordé dans le kit mais agissant en synergie avec la consommation antibiotique pour expliquer l'évolution des résistances).

L'ensemble de ces analyses sont en cours et permettront d'affiner l'analyse des résultats.

Enfin, afin d'augmenter la puissance de l'étude, un regroupement avec des données issues d'autres EHPAD ayant eu la même formation au même moment pourrait être envisagé.

Malgré toutes ses limites, notre étude présente des forces : objectif original, recueil de données standardisées garantissant une comparabilité des données avant et après, une double analyse des antibiogrammes (pharmacien/infectiologue), et une analyse de ces antibiogrammes selon la méthode de dédoublonnage préconisée par l'ONERBA.

CONCLUSION

Notre étude met en évidence des taux de résistance élevés des entérobactéries en général et d'*E Coli* aux antibiotiques à fort impact écologique dans les EHPAD du CASVP avec respectivement près d'un tiers des bactéries résistantes aux FQ et un quart aux C3G . Une diminution non significative de ces résistances semble avoir accompagné la diffusion active du kit antibiotique dans ces EHPAD. Néanmoins l'analyse de ces résultats nécessite d'être approfondie en analysant les actions mises en œuvre après la diffusion du kit, l'évolution de la consommation antibiotique et des pratiques d'hygiène avant et après cette diffusion. Enfin, il serait intéressant de pooler les résultats de cette étude avec les données d'autres EHPAD franciliennes pour augmenter la puissance de l'étude.

Cependant, malgré l'augmentation des résistances parallèlement à la morbidité et la mortalité, la recherche de nouveaux antibiotiques et de nouveaux mécanismes d'action a diminué. Les principales raisons de cette situation sont des coûts élevés pour le développement et un faible retour des investissements. Le constant est inquiétant ; il conviendrait alors plutôt de préserver le plus longtemps possible l'efficacité des antibiotiques disponibles⁹.

Seuls quelques nouveaux agents sont actuellement soumis à des essais cliniques, parmi lesquels le ceftolozane-tazobactam, la ceftazidime-avibactam (inhibiteur de β -lactamase non- β -lactamine) et la plazomicine, un nouvel aminoglycoside^{62,63}.

GLOSSAIRE

ECBU : Examen Cyto Bactériologique Urinaire

DDJ/1000H/J : Doses Définies Journalières pour 1000 Habitants et par Jour

BMR : Bactérie Multi Résistante

BHR : Bactérie Hautement Résistante

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

C3G : Céphalosporine de 3^e Génération

FQ : Fluoroquinolone

InVS : Institut de Veille Sanitaire

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

RAISIN : Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales

CCLIN : Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales

ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control

PROPIAS : Programme National d'Actions et de Prévention des Infections Associées aux Soins

IU : Infections Urinaires

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

PO : Prise Orale

BLSE : Bêta Lactamase à Spectre Elargi

IM : Intra Musculaire

IV : Intra Veineux

PNA : PyéloNéphrite Aigüe

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

OMEDIT : Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations
Thérapeutiques

CASVP : Centre d'Action Sociale de la Ville de Paris

BIBLIOGRAPHIE

¹Benjdia A, Guillot A, Ruffié P, Leprince J, Berteau O. Post-translational modification of ribosomally synthesized peptides by a radical SAM epimerase in *Bacillus subtilis*. *Nature Chemistry*, 2017 Feb 6;doi:10.1038/nchem.2714.

²<https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments-vaccinations/utiliser-medicaments/utiliser-antibiotiques>, consulté le 18/09/2017.

³Abraham E P, Sir Robert Robinson and the early history of penicillin. *Natural Product Reports*, 1987 Jan 01;4(41).

⁴Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's discovery and antibiotic resistance : lessons for the future ? *Yale Journal of Biology and Medicine*, 2017 Mar 29;90(1):135-145.

⁵Elseviers MM, Ferech M, Vander Stichele RH, Goossens H. Antibiotic Use in Ambulatory Care in Europe (ESAC Data 1997-2002): Trends, Regional Differences and Seasonal Fluctuations. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2007 Jan;16(1):115-23.

⁶<http://www.microbes-edu.org/index.html>, site de microbiologie médicale co-financé par le Ministère de la Recherche et le Ministère de l'Education nationale, consulté le 02/10/17.

⁷Dossier d'information de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) sur la résistance aux antibiotiques , publié en mai 2013 et réalisé en collaboration avec le Pr Laurent Gutmann.

⁸Guillemot D, Leclercq R. Impact de l'exposition des populations sur le risque de résistance bactérienne. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2005;35(3):212-220.

⁹Exner M, Bhattacharya S, Christiansen B, Gebel J, Goroncy-Bermes P, Hartemann P, Heeg P, Ilschner C, Kramer A, Larson E, Merckens W, Mielke M, Oltmanns P, Ross B, Rotter M, Schmithausen RM, Sonntag HG, Trautmann M. Antibiotic resistance: What is so special about multidrug-resistant Gram-negative bacteria? *GMS Hygiene and Infection Control*, 2017 April 10;12:Doc05.

¹⁰Davies J, Davies D. Origins and Evolution of Antibiotics Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Review*, 2010 Sept;74(3) :417-433.

- ¹¹Andreu M, Mainardi J-L. Que doit-on connaître de la microbiologie pour prescrire un antibiotique ? La Revue du Praticien, 2003;53:1545-1553.
- ¹²Pulcini C, Rabaud C. Comment mieux prescrire les antibiotiques? La Revue du Praticien, sept 2012;62:976-983.
- ¹³Salgado CD, O'Grady N, Farr BM. Prévention et contrôle des infections résistantes aux antimicrobiens chez les patients en soins intensifs. Critical Care Medicine, 2005 Oct;33(10):2373-2382.
- ¹⁴Zilberberg MD, Shorr AF. Infection Control and Hospital Epidemiology, 2013 Sept;34(9):940-6.
- ¹⁵Cassir N, Rolain JM, Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics. Frontiers in Microbiology, 2014 Oct 20;5:551.
- ¹⁶Rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de septembre 2017 «Agents antibactériens en développement clinique - une analyse du pipeline de développement clinique antibactérien, y compris Mycobacterium tuberculosis».
- ¹⁷Rapport de l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) de 2015 sur les consommations d'antibactériens à usage systémique en ville en Europe.
- ¹⁸Rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) du 18/11/2016 « consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable ».
- ¹⁹Rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) du 10/01/2017 sur l'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015.
- ²⁰Fiche mémo de février 2014 rédigée par la Haute Autorité de Santé (HAS) sur les principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours.
- ²¹Dossier sur les contextes, enjeux et dispositifs de surveillance dans le cadre de la résistance aux anti-infectieux, publié par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) le 7 Avril 2006 et mis à jour le 16 novembre 2015.
- ²²Publication par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) du Rapport des résultats 2014 sur la surveillance de la consommation des antibiotiques réalisée par le réseau ATB-RAISIN.

²³<https://antibiotic.ecdc.europa.eu/fr/campagnes-en-europe>, consulté le 17/10/2017.

²⁴Le Galès C, Michelet C, Anger E, Tran B. Evaluation du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques , 2011.

²⁵Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016.

²⁶Article sur la définition du PROPIAS publié par le Ministère des Solidarités et de la Santé et mis à jour le 19 mai 2017, d'après la Direction Générale de l'Offre des Soins.

²⁷Fiche mémo de février 2014 rédigée par la Haute Autorité de Santé (HAS) sur les principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours.

²⁸Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An upgrade on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgraduate Medical Journal*, 2017 Mar;129(2):242-258.

²⁹Actualisation au 11 décembre 2015 des recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) en matière d'infections urinaires chez l'adulte.

³⁰Précision sur les modalités d'utilisation des aminosides injectables en pratique en ville, mise au point par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) de mars 2011.

³¹Bergman M, Nyberg ST, Huovinen P, Paakkari P, Hakanen AJ and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. Association between Antimicrobial Consumption and Resistance in *Escherichia Coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2009 Mar;53(3):912-917.

³²Galland J, Dazinieras A, Cohen N, Blochet C, Armaingaud D, Denormandie P, Bertin-Hugault F. Use of antibiotics in nursing homes : a one year retrospective study in 67 French institutions. *La Revue de Gériatrie*, 2015 Oct ;8(40).

³³Rosello A, Hayward AC, Hopkins S, Horner C, Ironmonger D, Hawkey PM, Deeny SR. Impact of long-term care facility residence on the antibiotic resistance of urinary tract *Escherichia coli* and *Klebsiella*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2017 Jan 10;72(4):1184-92.

³⁴Rapport de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) sur l'étude Burden BMR de juin 2015 sur la morbidité et la mortalité des infections à bactéries multi résistantes aux antibiotiques en France en 2012.

- ³⁵Plan national d’alerte sur les antibiotiques 2011-2016.
- ³⁶Nicolle LE. Urinary infections in the elderly: symptomatic of asymptomatic? *International Journal of Antimicrobial Agents*, 1999 May;11(3-4):265-8.
- ³⁷Ana Montoya and Lona Mody. Common infections in nursing homes: a review of current issues and challenges. *NIH Public Access*, 2011 Dec;7(6):889-99.
- ³⁸Lim JC, Kwong MW-L, Stuart RL, Buising KL, Friedman ND, Bennett NJ, et al. Antibiotic prescribing practice in residential aged care facilities – health care provider’s perspectives. *Medical Journal of Australia*, 2014;201(2):101-105.
- ³⁹Walker S, McGeer A, Simor AE, Armstrong-Evans M, Loeb M. Why are antibiotics prescribed for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly people ? A qualitative study of physicians’ and nurses’ perceptions. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*, 2000 Aug8;163(3) :273-277.
- ⁴⁰Breitenbucher RB. UTI: managing the most common nursing home infection. *Geriatrics*, 1990 May;45(5):68–70,75.
- ⁴¹Warren JW, Palumbo FB, Fitterman L, Speedie SM. Incidence and characteristics of antibiotic use in aged nursing home patients. *Journal of American Geriatrics Society*, 1991 Oct;39(10):963-72.
- ⁴²Loeb M, Simor AE, Landry L, Walter S, McArthur M, Duffy J, Kwan D, McGeer A. Antibiotic use in Ontario facilities that provide chronic care. *Journal of General Internal Medicine*, 2001;16(6):376–83.
- ⁴³Nicolle LE. Urinary tract infections in long-term–care facilities. *American Journal of Infection Control*, 2001;22(03):167–75.
- ⁴⁴Nicolle L. Urinary tract infections in long-term care facilities. *American Journal of Infection Control*, 1993;14(04):220-5. and Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infectious Disease Clinics of North America*, 1997;11(3):647–62.
- ⁴⁵Detweiler K, Mayers D, Fletcher SG Bactéries et infections des voies urinaires chez les personnes âgées. *Urology Clinics of North America*, 2015 Nov;42(4):561-8.

- ⁴⁶Nordenstam GR, Brandberg CÅ, Odén AS, Svanborg Edén CM, Svanborg A. Bacteriuria and mortality in an elderly population. *The New England Journal of Medicine*, 1986;314(18):1152–6.
- ⁴⁷Aburutyn E, Mossey J, Berlin JA, Boscia J, Levison M, Pitsakis P, Kaye D. Does asymptomatic bacteriuria predict mortality and does antimicrobial treatment reduce mortality in elderly ambulatory women? *Annals of Internal Medicine*, 1994;120(10):827–33.
- ⁴⁸Noreddin AM, Haynes V. Utilisation de principes pharmacodynamiques pour optimiser le schéma posologique pour les agents antibactériens chez les personnes âgées. *Drugs Aging*, 2007;24:275 – 92.
- ⁴⁹McMaughan DK, Nwaiwu O, Zhao H, Frentzel E, Mehr D, Imanpour S, Garfinkel S, Phillips CD. *BMC Geriatrics*, 2016;16-81.
- ⁵⁰Loeb M, Brazil K, Lohfeld L, McGeer A, Simor A, Stevenson K, Zoutman D, Smith S, Liu X, Walter SD. Effect of a multifaceted intervention on number of antimicrobial prescriptions for suspected urinary tract infections in residents of nursing homes: cluster randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 2005 Sep 24;331(7518):669.
- ⁵¹Pettersson E, Vernby A, Mölstad S, Lundborg CS. Can a multifaceted educational intervention targeting both nurses and physicians change the prescribing of antibiotics to nursing home residents? A cluster randomized controlled trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2011 Nov;66(11):2659-66.
- ⁵²Daneman N, Bronskill SE, Gruneir A, Newman AM, Fischer HD, Rochon PA, Anderson GM, Bell CM. Variability in Antibiotic Use Across Nursing Homes and the Risk of Antibiotic-Related Adverse Outcomes for Individual Residents. *JAMA Internal Medicine*, 2015 Aug;175(8):1331-39.
- ⁵³Thorpe JM, Thorpe CT, Kennelty KA, Gellad WF, Schulz R. The Impact of Family Caregivers on Potentially Inappropriate Medication Use in Non-Institutionalized Older Adults With Dementia. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 2012 Aug, 10(4):230-41.
- ⁵⁴Paterson DL. Resistance in Gram-Negative Bacteria: Enterobacteriaceae. *American Journal of Infection Control*, 2006 June;19(6 Sup1):S20-8.

⁵⁵Chaussade H, Sunder S, Bernard L, Coloby P, Guy L, Karsenty G, Bastide C, Bruyère F. Progrès en Urologie, 2013 Nov; 23(15):1327-41.

⁵⁶Recommandations méthodologiques de 2001 pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les laboratoires de microbiologie par l'ONERBA.

⁵⁷Gravey F, Loggia G, De La Blanchardière A, Cattoir V. Bacterial epidemiology and antimicrobial resistance profiles of urinary specimens of the elderly. Médecine et Maladies Infectieuses, 2017 June;47(4) :271-78.

⁵⁸ « 693 000 résidents en établissements d'hébergement pour personnes âgées en 2011 », rapport de la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) de décembre 2014.

⁵⁹Diamantis S, Beziz D, Bonnet-zamponi D, Armaingaud D, Ombandza E, Pitsch A, Aufaure S, Tangre I, Tubach F, Gauzit R. Antibiorésistance des entérobactéries isolées d'ECBU réalisés dans huit établissements pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) en France. Médecine et Maladies Infectieuses, 2017 June;47(4S):S29.

⁶⁰Evaluation par l'HCSP en février 2010 du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010.

⁶¹Bruyère F, Dihn A, Sotto A. Interest of amoxicillin-clavulanic acid combination in urology: An update. Progrès en Urologie, 2016 Juin;26(8):437-441.

⁶²Lee CS, Doi Y. Thérapie d'infections causées par des agents pathogènes Gram-négatifs résistants au carbabénem. Journal of Infection and Chemotherapy. 2014 Sep;46(3):149-164.

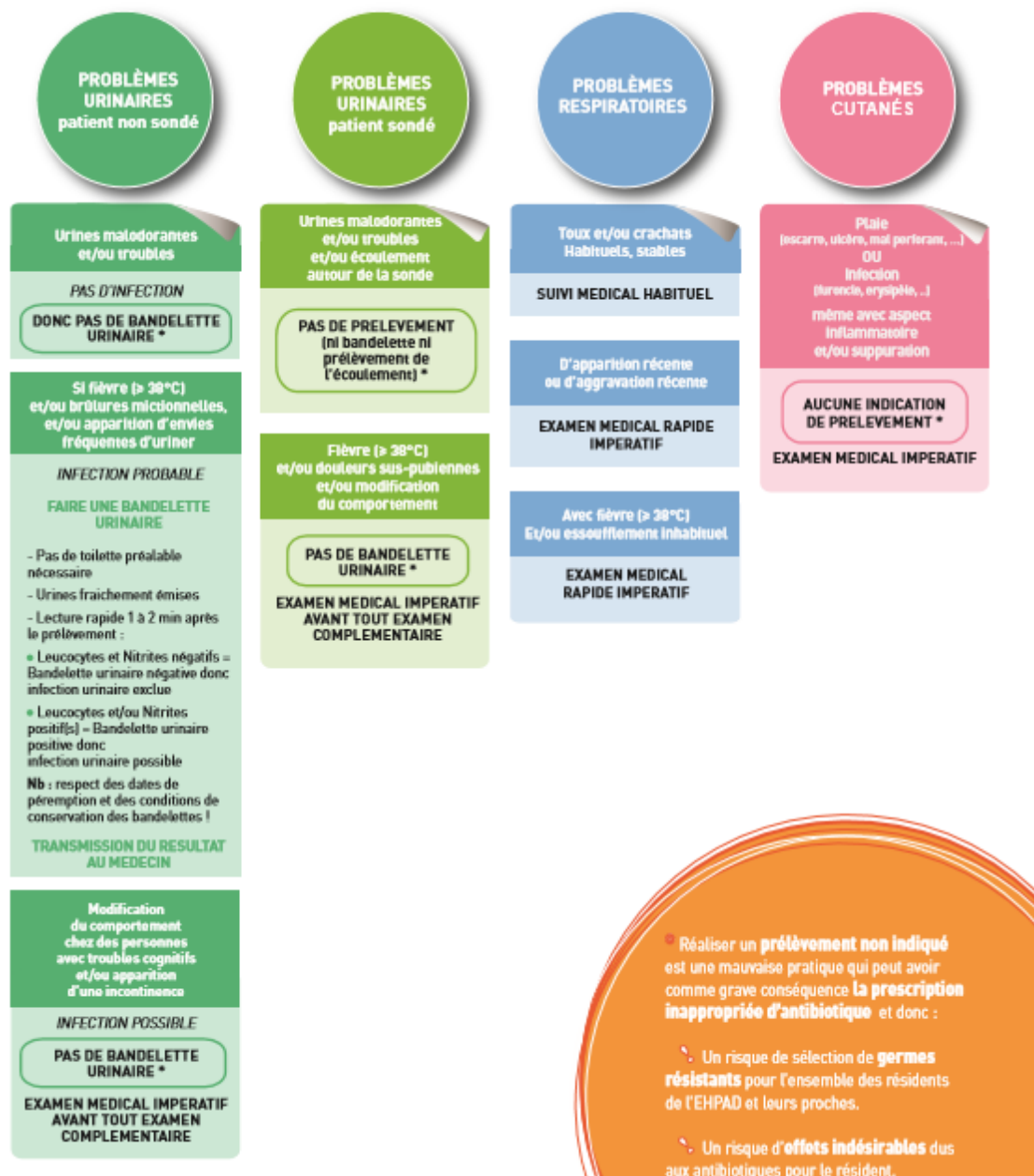
⁶³Stock I. Erkrankungen durch Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae. Eine besondere Herausforderung für die antibakterielle Therapie. [Maladies infectieuses causées par les Enterobacteriaceae productrices de carbapénémase - un défi particulier pour la thérapie antibactérienne]. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten, 2014 Mai ;37(5):162-172.

ANNEXES

Annexe 1 : Guide de bonnes pratiques des prélèvements microbiologiques, sous forme d'affiche, essentiellement destiné aux IDE



LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES EN EHPAD



Les antibiotiques

ne guérissent pas tous les maux !

Une prescription inappropriée d'antibiotiques peut entraîner la résistance de bactéries et nuire à la santé des résidents et de leur famille.

PP Certains signes, qui peuvent vous alerter, ne sont pas des infections dues à des microbes. Il n'est donc pas nécessaire de prendre des antibiotiques pour les soigner.

ARS de la région Île-de-France
ARS de la région Île-de-France
www.arsidf.fr

ars
ARS de la région Île-de-France

omedot
ARS de la région Île-de-France

ars
ARS de la région Île-de-France

Une toux régulière, sans aggravation et sans fièvre

PP Comment y remédier ?

Être vu par le docteur (suivi médical habituel)

Pas d'antibiotique nécessaire

Une escarre ou une plaie même malodorante ou associée à un écoulement

Soins et pansements locaux spécialisés, prescrits par un médecin

Pas d'antibiotique nécessaire

Des urines troubles ou malodorantes, sans fièvre et sans brûlure

Boire, manger un yaourt

Pas d'antibiotique nécessaire

Dans ces trois situations, faire une analyse n'est pas utile et est déconseillée, même par précaution.

GUIDE DES RECOMMANDATIONS
DE PRISE EN CHARGE DES
INFECTIONS AIGUES EN EHPAD



2012

SOMMAIRE

CIRCONSTANCES DE LA PRESCRIPTION ANTIBIOTIQUE.....	3
ALLERGIE AUX PENICILLINES	3
BRONCHITES	4
PNEUMOPATHIES	5
INFECTIONS URINAIRES	6
INFECTIONS DIGESTIVES	9
INFECTIONS DE LA PEAU ET DES TISSUS MOUS	10
INFECTION OCULAIRE	12
ANTIBIOTHERAPIE EN CAS DE FIEVRE ISOLEE	12
TABLEAU RECAPITULATIF	13

Recommandations de prise en charge
des infections aigues en EHPAD

2012

Ces recommandations sont destinées à aider à la prise en charge des principales infections en situation d'urgence. Elles ont été établies à partir des recommandations les plus récentes.

Trois principes ont guidé la rédaction de cette plaquette :

- des propositions limitées de choix antibiotique dans chaque situation, tenant compte de l'écologie des EHPAD tout en favorisant l'épargne des molécules de réserve,
- des durées courtes de traitement, sans faire prendre de risque au patient,
- des modalités d'administration compatibles avec les spécificités des résidents d'EHPAD (voir IM au besoin).

Pour tout conseil antibiotique, vous pouvez joindre le référent en antibiothérapie de l'hôpital de votre secteur.

CIRCONSTANCES DE LA PRESCRIPTION ANTIBIOTIQUE

En dehors des états septiques sévères, le traitement n'est généralement pas urgent. La priorité est d'établir le diagnostic ; si l'examen clinique ne suffit pas à l'établissement d'un diagnostic satisfaisant, le recours à des examens complémentaires d'imagerie et/ou de biologie est nécessaire.

ALLERGIE AUX PENICILLINES

- Les allergies croisées entre les pénicillines et les céphalosporines sont de l'ordre de 5%. Une allergie à la pénicilline ne contre-indique donc pas systématiquement l'utilisation des céphalosporines.
- Seuls les patients ayant une allergie de type I aux pénicillines (urticaire, bronchospasme, œdème de Quincke ou choc anaphylactique) doivent bénéficier d'une alternative.
- Un patient ayant présenté une allergie non de type I peut être traité en toute intention par une céphalosporine.
- Un patient avec une notion d'allergie à une pénicilline mais dont l'interrogatoire est impossible ou bien s'il y a un doute sur une réaction de type I : trouver une alternative thérapeutique.

Recommandations de prise en charge
des infections aigues en EHPAD

2012

BRONCHITES

Contexte	Traitement	Durée
Bronchite aigue	Syndrome grippal, contexte épidémique.	Abstention
Exacerbation de BPCO	Stade 0 ou I Symptômes chroniques inconstants, pas de dyspnée d'effort	Abstention
Penser à la vaccination antipneumococcique et antigrippale chez les patients BPCO	Stade II Symptômes chroniques fréquents, dyspnée d'effort	Abstention sauf si expectoration franchement purulente Amoxicilline 1g×3j PO Allergie type I Pristinamycine 1g×3j PO
	Stade III Symptômes chroniques quasi constants, dyspnée de repos ou au moindre effort ou > 4 exacerbations/an	Amoxicilline-acide clavulanique 1g×3j PO Allergie de type I Pristinamycine 1g×3j PO Si voie orale impossible Ceftriaxone 1gj IV/MSC

PNEUMOPATHIES

5

INFECTIONS URINAIRES

6

Pyléonéphrite aigue	Signes fonctionnels urinaires + hyperthermie ou sd confusionnel en l'absence d'autre cause + ECBU positif	<u>Avant résultats ECBU :</u> Ceftriaxone 1g/6 IM/SC/IV	
ECBU imparfait avant traitement	+ sd inflammatoire biologique	<u>Après antibiogramme, privilégier :</u> - Amoxicilline PO 1g*3j Ou - Cotrimoxazole forte PO 1cp*2j	10 jours au total
		Eviter les fluoroquinolones si possible	
		<u>Allergie de type I :</u> <u>Avant résultats ECBU :</u> Ofloxacine 200 mg *2j PO + 1 seule injection de gentamicine 6-8 mg/kg IM/IV	
		<u>Après antibiogramme, privilégier :</u> - Cotrimoxazole forte PO 1cp*2j Ou - Ofloxacine 200 mg *2j PO	10 jours au total
Cystite de l'homme âgé	Signes fonctionnels urinaires isolés + ECBU positif	<u>Après antibiogramme :</u> - Cotrimoxazole Forte PO 1cp*3j Ou - Amoxicilline 1g*3j	7 jours au total
Prévoir un bilan urodynamique à distance		Eviter les fluoroquinolones si possible	7 jours au total

7

Prostatite aiguë	Signes fonctionnels urinaires + hyperthermie - ou sd confusionnel en l'absence d'autre cause + ECBU positif + sd inflammatoire biologique	Avant résultats ECBU - Ceftriaxone 1g/1 IM <i>si</i> (si situation sévère avant transfert au SAU) 1 seule injection de gentamicine 6-8 mg/kg IM/v Après antibiogramme - Cotrimoxazole: Forte PO 1op+2j - Ou - Ofloxacine 200 mg +2j Seule la présence d'un abcs observé sur un examen d'imagerie justifie une antibiothérapie prolongée au delà de 14 j	14 jours au total
Sepsis urinaire chez patient connu porteur de E BLSE (résistance à la Ciprofloxacine)	Pyélonéphrite aiguë ou prostatite avec défil septique aigu	Avant résultats ECBU - Ceftriaxone 2g/1 IM * + 1 seule injection d' amikacine 20 mg/kg	
Changement de sonde urinaire	ECBU systématiquement positif après plusieurs semaines de sondage	Pas de traitement antibiotique entourant de changement de sonde	

* En accord avec les recommandations 2011 du CASFM

INFECTIONS DIGESTIVES

Contexte	Traitement	Durée
Diarrhée Diarrhée simple, diarrhée sans fièvre diarrhée d'allure virale Si exposition récente aux antibiotiques Toxine de Clostridium difficile à rechercher sur coproculture	Rechercher une cause non infectieuse Pas d'antibiotique Si toxine de Clostridium. difficile positive - Métronidazole : 500 mg x 3 PO - Mesures d'isolement et de bio-nettoyage spécifiques.	7 jours
Cholécystite Angiocholite	Douleur hypocondre droit, hyperthermie, signe de Murphy, ictère, sd inflammatoire	Transfert SAU
Sigmoidite Appendicite Péritonite	Douleur abdominale, hyperthermie, sd inflammatoire	Transfert SAU

9

INFECTIONS DE LA PEAU ET DES TISSUS MOUS

Contexte	Traitement	Durée
Infection cutanée bactérienne primitive (érysipèle)	Plaie cutanée rouge douloureuse avec fièvre Amoxicilline 50mg/kg/j en 3 prises PO Allergie de type 1 Pristinamycine 1g x 3j PO	7 à 10 jours au total
Infection cutanée suppurative sévère ou récurrente	Furoncle volumineux (>5 cm) ou menaçant une zone noble, plaie chronique surinfectée Ne pas réaliser de prélèvement à l'écouvillon. Prélèvement d'escame non indiqué	5 jours au total
	Cefaclor LP 500 mg x 3j PO Allergie de type 1 ou patient connu porteur de SARM Pristinamycine 1g x 3j PO	

10

Pied diabétique Grade 1	Atteinte cutanée isolée	Pas d'antibiothérapie	
Grade 2	Atteinte uniquement cutanée avec au moins 2 des signes suivants : chaire, érythème péri ulcère entre 0,5 et 2cm, douleur, tumefaction, écoulement purulent	Pas d'antibiothérapie en urgence, début après avis spécialisé	
Grade 3 superficiel	Erythème > 2cm + un des signes de grade 2) et Infection récente (< 1 mois)	Pas d'antibiothérapie en urgence, début après avis spécialisé	
Grade 3 profond et érysipèle ou grade 4	Infection atteignant les structures sous- cutanées : abcès, lymphangite, ostéo- arthrite, ... Ou sepsis grave	Traitement probabiliste à débiter en urgence puis transfert SAU Amoxicilline-acide clavulanique 50mg/kg/j en 3 prise PO Allergie de type 1 ou patient connue porteur de SARM : Pristinamycine 1g x 3j PO	

11

INFECTION OCULAIRE

Contexte	Traitement	Durée
Conjonctivite virale Très contagieuse, mettre en place des mesures pour limiter la diffusion aux autres patients	Conjonctivite bactérienne avec sd grippal. Contexte épidémique. Prélèvement à l'écouvillon si contexte épidémique	Pas d'antibiothérapie Rinçage au sérum physiologique et collyre antiseptique 3 fois par jour
Conjonctivite bactérienne Contagieuse, mettre en place des mesures pour limiter la diffusion aux autres patients	Conjonctivite purulente, (pas de boisse d'aculé visuelle pas de douleur évoquant une kératite) Prélèvement à l'écouvillon.	Antibiothérapie après échec de soins locaux à 48h Tobramycine collyre 1g/10ml x 3j après lavage au sérum physiologique. Adaptation sur antibiogramme

7 jours au total

ANTIBIOTHERAPIE EN CAS DE FIEVRE ISOLEE

En l'absence de foyer ou de porte d'entrée retrouvée à l'examen clinique et de documentation bactériologique, la règle est de ne pas débiter d'antibiothérapie à l'aveugle, en dehors des circonstances suivantes :

- retentissement systémique de l'infection. Il s'agit d'un « syndrome septique » associant au syndrome infectieux (fièvre ou hypothermie, avec ou sans frissons) et des signes de mauvaise tolérance (hypotension ou choc, polypnée et/ou hypoxie, oligurie ou insuffisance rénale, thrombopénie ou CIVD, acidose métabolique, encéphalopathie)
- terrain : sujet neutropénique, immunodéprimé.

En cas de sepsis grave ou de choc septique, l'antibiothérapie sera initiée en urgence (délai < 1 heure) et en concertation avec le régulateur du SAMU. Ceftriaxone 2g IM/IV + gentamicine 8 mg/kg en 1 IM/IV après prélèvement d'une hémoculture +f. ECBU (sans retarder l'administration des antibiotiques) en attendant le transfert.

12

TABLEAU RECAPITULATIF DES PRINCIPALES MOLECULES ANTIBIOTIQUES DE PREMIERE INTENTION

Les posologies indiquées dans le tableau sont celles utilisées dans le traitement des infections courantes. Sauf exception, la posologie doit être adaptée à la fonction rénale (cf. Vidal).

Même en cas d'insuffisance rénale, la posologie de la première dose d'aminoside doit être celle administrée à un sujet à fonction rénale normale.

Famille	Antibiotique	Voie d'admin	Posologie standard pour 60 kg	Posologie standard pour 60 kg selon DFG
Penicillines	Amoxicilline (Clamoxyl®)	IVIM	3 g f/ en 3 injections	>30 ml/min : 1p*3f
		PO	3 g f/ en 3 prises	(10-30 ml/min) : 1p*2f
	Amoxicilline /Acide clavulanique (Augmentin®)	PO	3 g f/ en 3 prises	>30 ml/min : 1p*3f
		IV	3 g f/ en 3 injections	(10-30 ml/min) : 1p*2f
C1G	Cefaclor (Alfat®)	PO	1,5 g f/ en 3 prises	(20-40 ml/min) : 500mg*2f <20 ml/min : 500mg*1f
C3G	Ceftriaxone (Rocéphine®)	IVIM	1g f/	<5 ml/min : 1g/48 h
Aminosides	Gentamicine (Gentalin®)	IVIM	5-8 mg/kg f/ en une injection	Pas d'adaptation pour une dose unique
Macrolides	Spiramycine (Rovamycine®)	PO	9 MUI f/ en 3 prises	Pas d'adaptation
Strepto gramines	Pristinamycine (Prestacine®)	PO	3 g f/ en 3 prises	Pas d'adaptation

* Si insuffisance rénale : un flash d'aminoside est possible sans risque pour la fonction rénale

13

Famille	Antibiotique	Voie d'admin	Posologie standard pour 60 kg	Posologie standard pour 60 kg selon DFG
Sulfamides	Sulfaméthoxazole/ triméthoprim (Bactrim Forte®)	PO	2 cp f/ en 2 prises	>30 ml/min : 1cp*2f (15-30 ml/min) : 1cp f/
Fluoro quinolones	Ofloxacin (Ofloce®)	PO	400 mg f/ en 2 prises	>50 ml/min : 1cp*2f (20-50 ml/min) : 1cp f/
Nitro-imidazolés	Metronidazole (Flagyl®)	PO	1,5 g f/ en 3 prises	>30 ml/min : 1cp*3f <30 ml/min : 1cp*2f
Autres	Furadantine	PO	6 g f/ en 3 prises	<50 ml/min : contre indication
	Fosfomycine (Monuril®)	PO	3g en une seule prise	Pas de modification

L'ensemble de ces recommandations a été rédigé en juin 2012. Elles sont en accord avec les dernières recommandations de l'AFSSAPS et celles des différentes Sociétés Savantes.

14

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.