Prise en charge par les médecins généralistes béarnais des infections urinaires communautaires à Entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu

Lucie Ferraton

▶ **To cite this version:**

Lucie Ferraton. Prise en charge par les médecins généralistes béarnais des infections urinaires communautaires à Entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01676324

HAL Id: dumas-01676324

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01676324

Submitted on 5 Jan 2018

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.

Université de Bordeaux
UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017 n°224

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 décembre 2017 à Bordeaux par

Lucie, Marie, Chantal FERRATON

Née le 29 mars 1987 à Saint-Flour (15)

Prise en charge par les médecins généralistes béarnais des infections urinaires communautaires à Entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu.

Directeur de thèse :

Dr Marie LASCURETTES

Jury :

Professeur JOSEPH Jean-Philippe	Président
Professeur NEAU Didier	Juge
Professeur CAZANAVE Charles	Juge
Docteur OSORIO-PEREZ Francisco	Juge
Docteur LASCURETTES Marie	Juge

REMERCIEMENTS

A Mr le Professeur Jean-Philippe JOSEPH,
Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse et d'y apporter votre regard sur la médecine générale. Veuillez accepter mes plus sincères remerciements.

A Mr le Professeur Didier NEAU,
Je vous remercie d'avoir accepté de relire ma thèse et me conseiller. Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Mr le Professeur Charles CAZANAVE
Veuillez accepter ma reconnaissance pour avoir accepté de juger mon travail et du temps que vous y avez consacré.

A Mr le Docteur Francisco OSORIO-PEREZ
Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Durant mon premier semestre, tu m'as enseigné l'importance de la clinique, de la rigueur et de l'esprit de synthèse. Tu nous as tous les trois soutenus dans les moments difficiles, ton humour a sauvé pas mal de nos « soirées-courriers ». Je t'en remercie infiniment.
Merci d'être encore là aujourd'hui à te gratter la tête sur mes cas compliqués, au dépend de tes cheveux de plus en plus courts…

A Mme le Docteur Marie LASCURETTES
Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse, du soutien que tu m'as apporté durant les trois « petites » années de rédaction et de l'énorme patience que tu as montrée. Sans que tu le saches, tu m'as montré l'exemple de la médecine que je veux pratiquer, je ne serais pas le même médecin si je ne t'avais pas rencontrée.
Merci surtout d'être une collègue tellement géniale qu'elle en devient une Amie. Je ne compte plus les matins où le fait de savoir que toi et Khadija serez là me pousse à aller travailler.

Au Docteur JANDOT, pour l'intérêt que vous avez apporté à mon travail, et l'aide que vous avez fournie dans l'élaboration des ECBU.
Au Dr GABORIEAU, merci de m'avoir aidée à élaborer le référentiel de cette thèse, merci de ton apprentissage en infectiologie lors de mon dernier semestre et merci des nombreux avis que tu me donnes encore aujourd'hui.

Merci à tous les médecins qui ont participé à mon apprentissage, et plus particulièrement :

A Mme le Docteur Aïda DIONE, merci de m'avoir soufflé ce sujet de thèse, merci de m'avoir fait découvrir l'infectiologie (en mangeant des muffins aux myrtilles) et de m'avoir fait aimé ça, c'était pas gagné !

A Mme le Docteur Christine ESPEYRAC, qui m'a fait découvrir la médecine générale, et m'a donné envie d'en faire mon métier.

A ma famille :

A mes parents, je ne pourrai jamais vous dire assez merci pour l'éducation que vous nous avez donnée, les valeurs que vous nous avez transmises. Merci mille fois de nous avoir offert à tous les trois la possibilité de choisir notre avenir. Merci de m'avoir permis de traverser ces longues années d'études confortablement. Je vous aime.

A ma merveilleuse maman, tu m'as appris à être rigoureuse dans mon travail, à bien écrire (mes patients t'en remercient) et à être sympa avec les infirmières. Merci pour ta bienveillance et ta tendresse, pour les pains perdus et les pots de confiture liquide à la mure.

A mon papa, merci d'être toujours de bon conseil, d'être toujours là d'humeur égale, franc et droit. Tu m'as appris qu'il faut faire confiance à l'avenir. Merci pour les déclarations d'impôts et toutes les paperasses, d'avoir été le cobaye de ma première prise de sang, et désolée pour le bout de verre…

A ma sœur, Liloune, ma deuxième maman. Merci pour ta relecture, merci de me faire régulièrement réviser les maladies du foie et de la vésicule, merci de tes innombrables pattouflis qui m'agacent parfois, me remontent le moral souvent. Merci surtout d'avoir ouvert la voie, d'être un soutien sans faille, et de m'avoir élevée au rang de tata un peu fofolle.
A mon frère, Jean-Ma, merci pour tes conseils sur les antibios chez les vétos. Tu m'as beaucoup énervée à une époque mais maintenant tu me rassures, de plus en plus. Il me tarde de te voir dans ton nouveau rôle de papa, où tu vas déchirer j'en suis sûre. Et merci de ne pas poser de question pendant la soutenance !
A Quentin et Julie, les supers valeurs ajoutées. Merci de les rendre heureux.

A Gustave, Léonie, mon filleul et ma nièce, **et la crevette**. Vous êtes (ou serez) une source de joie et de fierté non mesurable. Je suis folle de vous et serai toujours là pour vous apprendre un tas de bêtises !

A Léo, mon filleul. Je me languis souvent de tes petites fossettes et tes boucles blondes. Je serai toujours là pour toi. Merci à Anne et Vincent de la confiance qu'ils m'ont témoignée (et des demi-violettes la première année)

A mes grands-parents : pour avoir fondé les deux familles les plus soudées qu'il m'ait été donné de voir.
Mamie, pour ton amour et ta tendresse, pour les pains perdus et les pommes de terre au fromage, pour les mots d'excuse en sport. Même au crépuscule de ta vie, ta dignité et ton courage m'inspirent et me portent.
Papé, pour ta malice et ton âme d'enfant, pour les parties de Mastermind° quand j'avais le torticolis, pour m'avoir appris qu'il est possible de râler en souriant, et que tout problème paraît moins insurmontable après un bon repas et un verre de vin. Tu me manques.
Bon Papa et Bonne Maman, je sais que vous veillez sur nous, et bien que vous soyez partis trop tôt, je ressens toujours votre amour et votre bienveillance.

Aux Ferrat's et à la Mafia, pour les Noël à Orcières, les 15 août à Lacombes, le chou et tant d'autres fiestas !!! Je réalise la chance que c'est d'avoir non pas une mais deux familles unies : c'est un socle en béton armé et ça soutient quand on penche.
A Yves et Mumu, qui un jour m'ont posé cette question : « et pourquoi pas médecine ? ».

Aux amis qui sont devenus la famille :

Véro et Gaëtan, papa et maman, pour m'avoir adoptée. Merci pour les repas du samedi, les blind-tests et tous les jeux. Merci d'organiser les vacances. Bref, merci pour les milliers de souvenirs heureux et pour tous ceux à venir. Vous êtes bien souvent ma bouée de sauvetage, je vous aime. A Léo, pour les parties de Playmobil et à la crevette en devenir.
Aurore, mon radar préféré. Merci de m'avoir « imposé ton rythme » pendant toutes ces années, à 70 km/h. Sans le savoir, tu m'as tirée vers le haut durant nos stages et nos cessions révision dans la salle verte, je t'en remercie.
Laura, la seule salade verte que j'aime vraiment. Merci pour ces 6 mois de colloc, la vaisselle traine (un peu) moins dans l'évier grâce à toi…
Méla, pour ces soirées endiablées, ta technique de danse parfaite et ton oreille absolue. Merci d'être toujours de bonne humeur, même quand tu n'es pas contente.

John, mon co-interne, mon colloc, mon grand frère. Merci d'être là, toujours d'humeur égale, de m'écouter, de me faire voyager. Merci d'être un geek qui règle mes problèmes (complexes, il faut dire…) d'ordinateur, d'être une boussole dans nos voyages.
Chloé, Clément, et Gustave des gens fort sympathiques ! Vous avez grandement compté dans le choix de rester à Pau. Merci de me supporter, de venir manger un croque-monsieur de temps en temps, de me récupérer pour une bière après les journées difficiles. Merci d'être là à chaque fois que j'ai besoin de vous. Enfin, merci surtout de m'avoir fait découvrir Georgio !

Bérangère, Pépette, pour tes gnocchis et ton tapis blanc, **Amandine,** copine 22 ans, pour ta bonne humeur et tes câlins, **Maïfa** pour ta joie de vivre communicative.
Pauline (Igor ?)**, Chloé** pour tes restrictions qui ont sauvés nos vacances et m'avoir fait découvrir plein de comédies plus ou moins romantiques**, Fanny** parce que le McChicken restera culte**, Julie,** pour nos délires.
Tex et Alex, pour être revenus de si loin, pour partager plein de bons souvenirs et en créer régulièrement de nouveaux et parce que « Comme un homme » restera ma chanson préférée de Disney…

A toutes les pièces rapportées qui sont venues agrandir et égayer le groupe.

Bialana, merci de me faire découvrir le Béarn et sa culture, d'être perpétuellement de bonne humeur, de penser à moi pour les calendriers de l'avent. Merci de ta relecture attentive, je n'oublierai plus les trémas…
Mes autres collocs, **Marie** et **Nico** pour les bons moments partagés autour de la piscine à Idron ou autour d'une quiche aux concombres…

Aux co-internes qui m'ont rendu la vie plus belle :
Emilie, pour les bons (mais aussi les mauvais) moments de ce premier stage difficile, les lacets fluos, pour être toujours là depuis 3 ans, malgré la distance et promis, un jour je viendrai à Bordeaux que pour toi !
Laura, Agathe, JB, pour les cafés de 9h, et m'avoir fait apprécier un stage que je redoutais. Merci d'être rester dans ma vie depuis.
Aux Dacquois, parce que Dax, c'est la base !

Aux amis de toujours :

Nico, Kelly, Alex, Lucie, Marie merci d'être encore là après toutes ces années. Merci pour ces souvenirs au Moulin, ces délires de neurodéficient vs neurochirurgien. On ne se voit pas souvent mais je pense souvent à vous.

Carole, pour être revenue dans ma vie après toutes ces années, avec une amitié intacte que j'espère conserver encore très longtemps. A Antoine, parce qu'il te fait rire.

Aux amis du travail :

Khadija, pour être venue compléter une équipe de ouf. Merci d'égayer mes journées de travail, de me motiver à venir travailler le matin. Merci d'avoir toujours une bonne humeur contagieuse.

Christine, Antoine, Nico, Pierre, Cécilia, et les petits nouveaux pour être des super collègues avec lesquels il est non seulement agréable mais souvent salvateur de travailler.

Aux équipes des services de l'hôpital d'Orthez, pour m'avoir soutenue et poussée durant ces trois années, pour être des infirmières et aides-soignantes motivées et dévouées, et parce que travailler dans une ambiance pareille, ça n'existe nulle part ailleurs !

SOMMAIRE

Liste des abréviations 9
Liste des figures 10
Liste des tableaux 12
Liste des annexes 13

INTRODUCTION **14**

JUSTIFICATION DE L'ETUDE **16**

1. Les infections urinaires 16
1.1. Une infection fréquente… 16
1.2. … dont on connaît les coupables 16
2. La résistance bactérienne aux antibiotiques 17
2.1. Définitions 17
2.2. Historique 17
2.3. Les bactéries multi-résistantes aux antibiotiques 20
2.3.1. Définition 20
2.3.2. Problématiques liées à l'antibiorésistance 20
2.3.2.1. Morbi-mortalité 20
2.3.2.2. Coût financier 22
2.3.2.3. Propagation 23
2.4. Les entérobactéries productrices de béta-lactamases à spectre étendu 24
2.4.1. Définition 24
2.4.2. Historique 26
2.4.3. Epidémiologie 26
2.4.3.1. A l'hôpital 26
2.4.3.2. En ville 29
2.4.4. EBLSE et infection urinaire 30
2.5. Relation entre antibiorésistance et consommation antibiotique 30
2.5.1. La pression de sélection 30
2.5.1.1. Echelle individuelle 30
2.5.1.2. Echelle collective 31
2.5.2. Consommation d'antibiotiques en France 32
2.5.2.1. En termes de quantité 32
2.5.2.2. En termes de qualité 33
3. Les recommandations 34
3.1. Les recommandations AFSSAPS 2008 34
3.2. Les recommandations SPILF 2014 36
3.2.1. Terminologie 36
3.2.2. Antibiothérapie recommandée 37
3.2.2.1. Colonisation urinaire 37
3.2.2.2. Cystite 37
3.2.2.3. Pyélonéphrite aigüe 39
3.2.2.4. Infection urinaire masculine 41
4. Place du médecin généraliste 43

4.1. Le médecin généraliste est en France le premier prescripteur d'antibiotiques 43
4.2. Médecins généralistes et EBLSE 44
5. Hypothèses et objectifs 44

MATERIEL ET METHODES **46**
1. Type d'étude 46
2. Population de l'étude 46
3. Critères d'inclusion et d'exclusion 46
4. Données recueillies 47
4.1. Création du questionnaire 47
4.2. Obtention et choix des antibiogrammes 47
4.3. Recueil de données 48
5. Traitement et analyse de données 48
5.1. Choix du référentiel 48
5.1.1. Molécule et durée 48
5.1.2. Posologies 50
5.1.3. ECBU de contrôle 50
5.2. Critères de jugement 50
5.3. Analyse statistique 51

RESULTATS **52**
1. Taux de réponse 52
2. Description de la population de médecins généralistes 52
2.1. Age et sexe 52
2.2. Expérience 53
2.3. Milieu d'exercice 53
2.4. Activité 53
3. Concernant les connaissances sur l'antibiorésistance et les EBLSE 53
4. Concernant le prise en charge des patients ayant une IU à EBLSE 55
4.1. Antibiothérapie 55
4.1.1. Concernant la cystite aigüe simple (cas clinique n°1) 55
4.1.2. Concernant la bactériurie asymptomatique (cas clinque n°2) 56
4.1.3. Concernant la cystite à risque de complication (cas clinique n°2) 57
4.1.4. Concernant la pyélonéphrite aigüe simple (cas clinique n°3) 59
4.1.5. Concernant l'infection urinaire masculine simple (cas clinique n°4) 61
4.1.6. Tous cas cliniques confondus 62
4.2. Contrôle de l'ECBU 66
4.3. Concordance totale 66
4.4. Information des patients 68
4.5. Mise en difficulté des médecins 69
5. Concernant le parcours de soin et la formation 70
5.1. Identification d'un référent en infectiologie 70
5.2. Mise en place d'un outil d'aide à la prescription 70
5.3. Connaissance des dernières recommandations 71
5.4. Formation médicale continue 72

DISCUSSION **73**
1. Forces et faiblesses de notre étude ... 73
1.1. Genèse du projet ... 73
1.2. Forces de notre étude ... 73
1.3. Limites de notre étude ... 74
2. Concernant la prise en charge des infections urinaires communautaires à EBLSE dans le Béarn ... 75
2.1. Antibiothérapies dans les infections urinaires ... 75
2.1.1. Critère principal et critères secondaires ... 75
2.1.2. Analyse des antibiothérapies prescrites ... 77
3. Pourquoi prescrit-on autant d'antibiotiques ? ... 80
3.1. Les limites des campagnes d'information ... 81
3.2. Pourquoi les recommandations ne sont-elles pas suivies ? ... 82
3.3. Que se passe-t-il dans les autres secteurs ? ... 84
4. Comment améliorer les pratiques des médecins généralistes ? ... 85
4.1. Le référent en infectiologie ... 85
4.2. La formation, l'information, et les recommandations ... 86
4.3. Les mesures incitatives ou coercitives ... 87
4.4. L'antibiogramme ciblé ... 88
4.5. L'aide à la prescription ... 88

CONCLUSION **91**

BIBLIOGRAPHIE **93**

ANNEXES **99**

Serment d'Hippocrate **117**

RESUME **118**

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

ATB : antibiothérapie

BLSE : béta-lactamases à spectre étendu

BMR : bactéries multi-résistantes

BU : bandelette urinaire

C3G : céphalosporine de troisième génération

CLIAS : comité de lutte contre les infections associées aux soins

CLIN : comité de lutte contre les infections nosocomiales

CMI : concentration minimale inhibitrice

CRCA : centre régionaux du conseil en antibiothérapie

EARS-net : european antimicrobial resistance surveillance network

EBLSE : entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu

ECBU : examen cytobactériologique des urines

ECDC : European Center for Desease prevention and Control

EMA : équipe multidisciplinaire en antibiothérapie

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IU : infection urinaire

IUm : infection urinaire masculine

OMS : Organisation mondiale de la santé

PNA : pyélonéphrite aigüe

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SPILF : Société de pathologies infectieuses de langue française

TMP-SMX : triméthroprime-sulfaméthoxazole

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : le développement de la résistance aux antibiotiques : chronologie des dates marquantes (20). 19

Figure 2 : schéma de synergie en « bouchon de champagne » sur antibiogramme 25

Figure 3 (à gauche) : prévalence européenne des souches invasives d'E.coli résistant aux C3G en 2002 (43). 27

Figure 4 (à droite) : prévalence européenne des souches invasives d'E.coli résistant au C3G en 2015 (34). 27

Figure 5 (à gauche) : prévalence européenne des souches invasives de K. pneumoniae résistant aux C3G en 2005 (36). 28

Figure 6 (à droite) : prévalence européenne des souches invasives de K. pneumoniae résistant aux C3G en 2015 (34). 28

Figure 7 : Evolution entre 2002 et 2015 de la densité d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1000 journées d'hospitalisation (35) 29

Figure 8 : Evolution de la consommation d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 (55). 32

Figure 9 : consommation d'antibiotiques (en DDD/1000 habitants) à usage systémique en milieu communautaire, en Europe en 2015 (56). 33

Figure 10 : Répartition des prescriptions d'antibiotiques par prescripteur dans le secteur de ville en France en 2015 (55) 43

Figure 11 : connaissances des médecins sur les EBLSE 54

Figure 12 : Connaissances générales des médecins généralistes sur les EBLSE selon l'âge 54

Figure 13 : Antibiotiques prescrits par les médecins dans la cystite aigüe simple 55

Figure 14 : Analyse des antibiotiques prescrits dans la cystite aigüe simple par rapport aux recommandations de la SPILF 2014. 55

Figure 15 : Antibiotiques prescrits par les médecins de l'étude dans la cystite aigüe à risque de complications 57

Figure 16 : Analyse des antibiotiques prescrits dans la cystite aigüe à risque de complications par rapport aux recommandations SPILF 2014 57

Figure 17 : Antibiotiques prescrits par les médecins de l'étude dans la pyélonéphrite aigüe simple 59

Figure 18 : Analyse des antibiothérapies prescrites dans la pyélonéphrite aigüe simple selon les recommandations SPILF 2014 59

Figure 19 : Antibiotiques prescrits par les médecins de l'étude dans l'infection urinaire masculine simple 61

Figure 20 : Analyse des antibiothérapies prescrites dans l'infection urinaire masculine simple par rapport aux recommandations de la SPILF 2014 61

Figure 21 : Analyse des antibiothérapies prescrites tous cas cliniques confondus par rapport aux recommandations SPILF 2014 63

Figure 22 : motifs d'erreur des antibiothérapies prescrites, tous cas cliniques confondus 65

Figure 23 : Association entre concordance totale ou antibiothérapie de 1ère intention et lecture des recommandations de la SPILF 2014 67

Figure 24 : motifs de non information par les médecins ne délivrant pas d'explications aux patients sur le caractère multi-résistant de la bactérie en cause dans l'infection urinaire 69

Figure 25 : Analyse des variables de l'étude selon la lecture des recommandations de la SPILF 2014.71

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : prise en charge probabiliste des infections urinaires de l'adulte hors grossesse, traitement de 1ère intention, selon les recommandations de l'AFSSAPS 2008 (63).....35

Tableau 2 : Prise en charge des cystites selon les recommandations SPILF 2014 (6) 38

Tableau 3 : Prise en charge des pyélonéphrites aigües selon les recommandations SPILF 2014 (6) 40

Tableau 4 : Prise en charge des infections urinaires masculines selon les recommandations SPILF 2014 (6) 42

Tableau 5 : Référentiel d'antibiothérapie adaptée ou non pour notre étude 49

Tableau 6 : nombre de réponses par cas clinique 52

Tableau 7 : Nombre d'ECBU de contrôle réalisés pour chaque cas clinique 66

Tableau 8 : nombre de médecins répondant au critère principal et aux critères secondaires de notre étude. 66

Tableau 9 : recherche de liens statistiquement significatifs entre critère principal, critères secondaires et variables d'intérêt de l'étude : 67

Tableau 10 : Recours utilisés par les médecins pour aide à la prise en charge des infections urinaires à EBLSE. 69

LISTE DES ANNEXES :

Annexe 1 : Questionnaire sur la cystite aigüe simple

Annexe 2 : Antibiogramme pour le cas numéro 1

Annexe 3 : Variante du questionnaire sur la cystite aigüe à risque de complications

Annexe 4 : Antibiogramme pour le cas numéro 2

Annexe 5 : Variante du questionnaire sur la pyélonéphrite aigüe simple

Annexe 6 : Antibiogramme pour le cas numéro 3

Annexe 7 : Variante du questionnaire sur l'infection urinaire masculine simple

Annexe 8 : Antibiogramme pour le cas numéro 4

Annexe 9 : le kit BLSE : information destinée aux patients

Annexe 10 : le kit BLSE : information destinée aux médecins

INTRODUCTION

En 1945, à peine 2 ans après la diffusion à grande échelle de la pénicilline en tant que traitement, Alexander Fleming lui-même tirait la sonnette d'alarme (1) :

The public will demand [the drug and] … then will begin an era … of abuses. The microbes are educated to resist penicillin and a host of penicillin-fast organisms is bred out which can be passed to other individuals and perhaps from there to others until they reach someone who gets a septicemia or a pneumonia which penicillin cannot save.

La 1ère pénicillinase fut décrite en 1940 par Abraham et Chain (2). Mais puisque de nouvelles molécules étaient fréquemment découvertes et synthétisées, l'antibiorésistance ne semblait pas être un problème majeur.

A l'heure actuelle, l'utilisation massive d'antibiotiques, associée à la faible perspective de voir de nouvelles classes d'antibiotiques émerger, inquiète. L'OMS publie en 2014 son premier rapport (3) concernant la résistance aux antibiotiques, qu'elle qualifie de « grave menace », bien réelle, à l'échelle mondiale.

Face à la crainte d'une « ère post-antibiotiques […] où des infections courantes et des blessures mineures pourraient à nouveau tuer » (4), de nombreuses mesures se mettent en place pour mieux prévenir les infections et limiter leur diffusion, mais aussi pour modifier notre utilisation des antibiotiques.

Au milieu de ce phénomène mondial, quelle est la place du médecin généraliste ? En effet, il est en France le 1er prescripteur d'antibiotiques. En particulier dans les infections urinaires, où se répand une nouvelle arme de résistance : les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). La prévalence de ces bactéries sécrétrices de BLSE explose en milieu communautaire depuis une quinzaine d'années et souvent, c'est au médecin généraliste de les gérer (5).

En 2014, la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française (SPILF) publie de nouvelles recommandations (6) dans la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte. Pour la première fois, l'émergence de bactéries multi-résistantes (BMR) dans une pathologie communautaire aussi banale oblige à prendre en compte cette multi-résistance pour des traitements probabilistes usuels.

Cette étude a pour objectif principal d'établir un état des lieux des connaissances sur les dernières recommandations des médecins généralistes du Béarn, en analysant leur pratique théorique lors de la découverte d'un ECBU positif à une bactérie sécrétrice de BLSE.

Secondairement, nous étudierons l'intérêt porté par les praticiens au problème de l'antibiorésistance, et nous essaierons de comprendre plus précisément leurs besoins afin de développer des outils d'aide à la prise en charge des infections urinaires communautaires à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu.

JUSTIFICATION DE L'ETUDE :

1. Les infections urinaires (IU) :

1.1. Une infection fréquente… :

Plus de 30% des femmes et environ 10% des hommes souffrent au moins une fois dans leur vie d'une infection urinaire (IU) (7).

Aux Etats-Unis, sur 2000 femmes âgées de plus de 18 ans interrogées en 1995, 10,8% ($IC_{95\%}$ [9,4%-12,1%]) rapportaient au moins un épisode d'IU dans l'année précédente. A l'âge de 24 ans, les auteurs estimaient qu'un tiers des femmes avait eu au moins une IU diagnostiquée par un médecin (8).

Toujours aux Etats-Unis, en 2007, 10,5 millions de visites médicales au « cabinet » et 2 à 3 millions dans les services d'urgences étaient dues aux infections du tractus urinaire, générant 500 000 hospitalisations, et un coût de 3,5 milliards de dollars (9).

En France, d'après les données issues de l'étude DRUTI, les auteurs estiment qu'en 2012, plus de 800 000 visites chez le médecin généraliste étaient dues à une infection urinaire chez les femmes de plus de 18 ans. (10).

1.2. … dont on connait les coupables :

Il existe un biais de sélection dans les études épidémiologiques concernant les infections urinaires. En effet, les données bactériologiques proviennent essentiellement des examens cytobactériologiques des urines (ECBU). Or, ceux-ci ne sont recommandés que dans la prise en charge diagnostique de la cystite aigüe compliquée ou de la personne âgée, des pyélonéphrites et des infections urinaires masculines. Les études ne reflètent donc pas l'épidémiologie de la cystite simple de la femme jeune.

Cependant, les infections urinaires communautaires sont marquées par la grande stabilité des espèces en cause dans le temps et dans l'espace.

La grande majorité des infections urinaires, qu'elles soient compliquées ou non, communautaires ou nosocomiales, est due à des entérobactéries. Elles appartiennent à la flore commensale du tube digestif. *Escherichia Coli* est largement prédominant (75% des infections non compliquées ; 65% des infections compliquées). Puis viennent *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*. On retrouve également une petite part de *Staphylococcus saprophyticus*, exclusivement responsable de cystites surtout chez la femme jeune (9,11).

En 2012, l'étude Druti (12) a analysé l'incidence des infections urinaires communautaires à *E. Coli* résistants aux antibiotiques, en France, en analysant des ECBU réalisés de manière systématique chez des femmes suspectes d'infection urinaire (tout type confondu). 87,1% des bactéries isolées sur ces ECBU étaient des entérobactéries. On retrouvait 78,7% d'*E.Coli*, 3,5% de *Proteus mirabilis*. 12,9% n'étaient pas des entérobactéries avec 5,5% de *Staphylococcus saprophyticus* et 3,5% d'*Enterococcus faecalis.*

Ces dernières années, l'épidémiologie des infections urinaires a surtout été marquée par une antibiorésistance croissante et de plus en plus préoccupante. Toujours dans l'étude DRUTI, 19,8% des *E. Coli* étaient considérés comme BMR (Bactérie Multi-Résistante).

2. La résistance bactérienne aux antibiotiques :

2.1. Définition :

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit la résistance aux antimicrobiens comme la « résistance d'un micro-organisme à un médicament antimicrobien auquel il était jusque-là sensible ». « Les micro-organismes résistants […] peuvent résister à l'attaque des antimicrobiens […] de sorte que les traitements classiques deviennent inefficaces et que les infections persistent, accroissant le risque de propagation ». (13)

2.2. Historique :

L'antibiorésistance est un phénomène extrêmement ancien. De nombreux antibiotiques sont naturellement produits par les bactéries elles-mêmes, afin de lutter contre les bactéries concurrentes. Elles ont donc développé la faculté de produire à la fois le poison et l'antidote (14).

On retrouve la trace d'enzymes s'apparentant aux bêta-lactamases à spectre étendu dans les sédiments du mont marin Edison, en Papouasie Nouvelle-Guinée, vieux de 10 000 ans (15).

Dès l'Antiquité, l'homme utilisait des moisissures pour guérir de petites infections telles que les panaris (16). Le 3 septembre 1928, Sir Alexander Fleming identifie la pénicilline, substance sécrétée par un champignon microscopique, *Penicillum Notatum*.

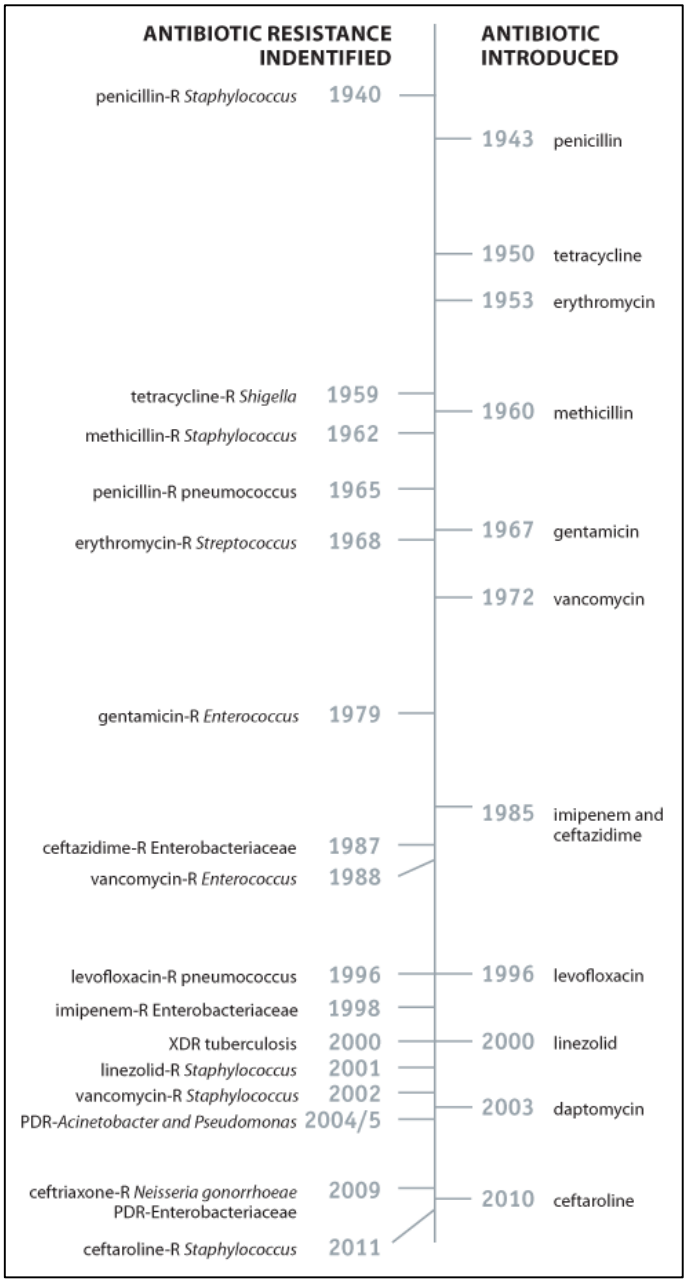
C'est le début de l'ère moderne des antibiotiques.

12 ans plus tard, Florey and Chain parviennent à purifier la pénicilline et à l'utiliser à des fins thérapeutiques (17). Elle sera prescrite pour la première fois en médecine humaine peu après. La production à grande échelle, effective en 1943, permettra de sauver des dizaines de milliers de vie durant la seconde guerre mondiale (18).

Cependant, avant même son utilisation en médecine humaine, Abraham and Chain découvrent pour la 1ère fois une enzyme responsable d'une résistance acquise : la pénicillinase (2).

Ces 60 dernières années, divers mécanismes de résistance ont été mis en évidence pour pratiquement tous les antibiotiques découverts (19), comme le montre la figure ci-après :

Figure 1 **: le développement de la résistance aux antibiotiques : chronologie des dates marquantes (20).**



Entre les années 1960 et 1980, l'industrie pharmaceutique produisant régulièrement de nouvelles classes d'antibiotiques, le problème de la résistance, bien que connu, ne semblait pas une si grande menace (21).

Cependant, la production de nouveaux antibiotiques semblant se « tarir » (21), la menace d'une « ère post-antibiotique, où les infections communes et les blessures mineures pourront tuer, loin d'être une imagination apocalyptique, est en fait une réelle possibilité pour le 21ème siècle » (3).

2.3. Les Bactéries Multirésistantes (BMR) :

2.3.1. Définitions :

A l'heure actuelle, il n'existe pas de définition consensuelle à la multirésistance.

Selon le Ministère de la santé français, « les bactéries sont dites multirésistantes aux antibiotiques lorsque, du fait de l'accumulation des résistances naturelles et acquises, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique » (22).

Pour l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), une BMR est une « souche bactérienne ayant une résistance associée à au moins deux antibiotiques différents, appartenant à des familles différentes, par des mécanismes indépendants dont leur présence concomitante chez la bactérie est fréquente » (23).

Pour l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), une bactérie est dite BMR lorsqu'elle résiste à 3 antibiotiques de classe différentes ou plus.

De plus, on décrit désormais des bactéries extra-résistantes (XDR pour *Extended Drug Resistant* ou BHR pour Bactéries Hautement résistantes), où seuls 1 ou 2 antibiotiques restent efficaces ; voire totalement résistantes (PDR pour *PanDrug Resistant)* où aucun ne l'est (24).

2.3.2. Problématiques liées à l'antibiorésistance:

2.3.2.1. Morbi-mortalité :

L'étude Burden BMR (25), réalisée en 2013 à la demande de l'InVS, s'est fixée l'objectif d'estimer le poids des infections à BMR en termes de morbidité et mortalité pour l'année 2012 en France. Bien que sous estimant les chiffres (elle n'incluait que les BMR et les infections les plus fréquentes, et seulement celles diagnostiquées à l'hôpital), ses résultats sont alarmants.

En termes de morbidité, 158 000 cas d'infections à BMR ont été rapportés en 2012, dont 33% dues au SARM, et 32% à *E. coli* résistant aux céphalosporines de 3ème génération (C3G).

Les auteurs estimaient à 12 411 le nombre de décès attribuables aux infections à BMR. La majorité (53%) était due à *Pseudomonas aeruginosa*, 18% à SARM, et 16% à *E.Coli* résistant aux C3G.

A l'échelle européenne, toujours à l'hôpital, une étude réalisée entre 2007 et 2008 (26) estimait la surmortalité et l'allongement des durées d'hospitalisation attribuables aux septicémies à *E.Coli* résistant aux C3G. Les patients atteints de septicémies à *E.Coli* résistant aux C3G avaient une mortalité à 30 jours 2,5 fois supérieure (95% CI 0.9 – 6.8) à celle des patients porteurs de souche sensible. Pour la durée d'hospitalisation, elle était rallongée de 5 jours (95% CI 0.4 – 10.2) dans le groupe résistant par rapport au groupe sensible.

Une autre étude (27) réalisée également en 2007 dans l'Union Européenne, l'Islande et la Norvège, estimait à environ 25 000 le nombre de décès par an, directement imputables à des infections causées par les 6 BMR les plus fréquentes. Cela représentait plus de 2,5 millions de journées d'hospitalisation supplémentaires.

Une estimation plus récente aux Etats-Unis (20) sur un panel plus large et de plus nombreux couples antibiotique-bactérie évaluait à 2 millions le nombre de patients infectés à BMR chaque année, avec 23 000 décès.

Enfin, à l'échelle mondiale, on estime à environ 700 000 le nombre de décès par an dus à l'antibiorésistance, bien que les auteurs soulignent que ce chiffre est nettement sous-estimé en raison du faible niveau de surveillance. En 2050, ce chiffre pourrait être augmenté à 10 millions de décès par an, ce qui classerait l'antibiorésistance en première place des causes de mortalité dans le monde, largement devant le cancer et les accidents de la route (28).

Ces estimations ne prennent pas en compte la morbi-mortalité induits par la progression de l'antibiorésistance. En effet, si celle-ci se développe encore, elle mettra en péril la prévention et le traitement des infections chez les patients recevant une chimiothérapie, atteints de maladies chroniques telles que le diabète, l'insuffisance rénale terminale, ou subissant des chirurgies complexes comme les transplantations d'organes, les poses de prothèses ou les chirurgies cardiaques.

Ainsi, une étude américaine (29) a cherché à estimer l'impact d'une réduction d'efficacité des antibiotiques pour dix des opérations les plus fréquentes aux Etats-Unis et des chimiothérapies nécessitant une antibioprophylaxie.

Une réduction d'efficacité de 30% des antibiotiques à visée préventive entraînerait 120 000 infections du site opératoire ou post-chimiothérapie supplémentaires par an et 6 300 décès dus à ces infections. Les auteurs estiment que chaque année, 42% des infections consécutives à une biopsie prostatique sont dues à la progression de la résistance aux fluoroquinolones.

Cette morbi-mortalité accrue s'explique par un retard à la prise en charge et notamment dans la mise en place d'une antibiothérapie efficace (29), l'éventail des possibilités thérapeutiques étant diminué. Les BMR constituent la 1ère étape vers l'impasse thérapeutique.

De même, afin de traiter ces infections à BMR, les praticiens ont souvent recours à des antibiothérapies plus complexes, souvent intraveineuses, moins bien tolérées et plus longues (30).

2.3.2.2. Coût financier :

Toujours dans le rapport « the bacterial challenge : time to react » (27), les auteurs calculent une perte de plus de 1,5 milliard d'euros attribuable aux infections à BMR en 2007, en Europe. Cette somme comprend le coût de la prise en charge médicale à l'hôpital et après la sortie (plus de 900 millions d'euros) ainsi que le coût estimé de la perte de productivité des patients infectés (600 millions d'euros) par arrêt de travail ou décès prématurés.

Aux Etats-Unis en 2009, une étude similaire estimait le coût annuel de la résistance à environ 55 milliards de dollars, dont 20 milliards liés à la prise en charge médicale des patients et 35 milliards liés à la perte de productivité (31).

Enfin, avec la progression de l'antibiorésistance ces chiffres pourraient s'élever d'ici 2050 à cent mille milliards de dollars (28).

Toutes ces études sous-estiment le prix réel de l'antibiorésistance. En effet, elles ne se limitent pour la plupart qu'à un nombre limité de bactéries, chez des patients hospitalisés ainsi qu'aux coûts induits par les frais médicaux et la perte de productivité. Ne sont pas évalués les coûts liés à l'augmentation du temps de travail des infirmières et des médecins en charge de ces patients, aux mesures mises en place pour limiter la diffusion, etc. De plus, il n'existe que très peu d'estimations du coût de l'antibiorésistance dans le milieu communautaire.

Cependant, dans une étude française, aucune différence significative (p=0,63) de coût n'avait été retrouvée entre les infections urinaires communautaires à *E. coli* sauvage et *E. coli* résistant (10)

Cette sous-estimation ne permet donc pas à l'antibiorésistance de figurer au premier rang des priorités de santé publique. Aux Etats-Unis, elle est classée au 10ème rang derrière les maladies cardio-

vasculaires, les accidents de la route, les cancers, les maladies mentales, la maladie d'Alzheimer ou encore le diabète.

En tout cas pour l'instant. Car à l'heure actuelle, l'ampleur qu'elle prend effraie, et de plus en plus de stratégies de contrôle de sa diffusion sont élaborées, mobilisant de plus en plus de moyens.

2.3.2.3. Propagation :

Une des autres causes d'inquiétude au sujet des BMR est donc leur prévalence en quasi-constante augmentation. Il existe des vecteurs facilitant le transfert des gènes codant pour la résistance d'une bactérie à l'autre. « Selon les espèces, cette propagation peut aller de l'épidémie intra-hospitalière à la pandémie mondiale » (32).

Chaque année l'InVS et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) présentent un document commun résumant les chiffres clés de la consommation des antibiotiques et de la résistance bactérienne (33).

Ces chiffres sont issus des deux principaux réseaux de surveillance des BMR : à l'échelle nationale, le réseau BMR-Raisin (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales à BMR) coordonne les données issues de chaque hôpital via les Comités de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN). A l'échelle Européenne, l'*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net) rassemble des données sur l'antibiorésistance en santé humaine. Depuis 2010, ce réseau de surveillance est coordonné par l'European Center For Disease Prevention and Control (ECDC).

Plusieurs exemples marquants dans l'histoire de la propagation des BMR à l'hôpital :

- *Staphylococcus aureus :* après une pandémie mondiale débutée dans les années 1970, les données du réseau EARS-Net France montrent une diminution du nombre d'infections invasives à SARM dans la dernière décennie : 29% de résistance au sein de l'espèce en 2004 contre 15,7% en 2015 (34). Le réseau BMR-Raisin montre également une baisse de 59% de densité d'incidence entre 2002 et 2015 (densité d'incidence passée de 0,62 à 0,26) (35).
  La France est dans la moyenne européenne qui est à 17,4%.
- *Entérobactéries* (36) (34) : les chiffres sont beaucoup plus alarmants : on ne peut que remarquer une augmentation très nette de l'incidence des souches résistantes à la fois aux fluoroquinolones, aux C3G et aux aminosides. Pour le réseau EARS-Net, on trouvait 2,2% de résistance à ces 3 classes

chez *Escherichia coli* en 2005 contre 5,3% en 2015. Pour *Klebsiella pneumoniae*, la moyenne européenne passe de 9,6% en 2005 à 18,6% en 2015.

A noter également, l'apparition et la dissémination d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) avec une moyenne européenne en 2015 à 0,1% pour *Escherichia coli* (de 0% pour de nombreux pays, à 1,9% en Grèce) et 8,1% pour *Klebsiella pneumoniae* 2015 (de 0% pour de nombreux pays à 61,9% en Grèce). On les appelle bactéries hautement résistantes aux antibiotiques et émergentes (BHRe).

En 2015, on retrouvait sur toute l'Europe, 21 souches d'*E.Coli* (<0,1%) résistantes à 5 classes d'antibiotiques (aminopénicillines, fluoroquinolones, C3G, aminosides et carbapénèmes), et 990 souches (4,7%) de *Klebsiella pneumoniae* résistantes à 4 familles d'antibiotiques (fluoroquinolones, C3G, aminosides et carbapénèmes).

Dans le secteur extrahospitalier, l'évolution de la résistance est également étudiée :

- En revanche, la résistance du pneumocoque à la pénicilline baisse depuis 10 ans (39% en 2004 contre 22% en 2014) ainsi que pour les macrolides (respectivement 45% à 23%). Malgré cette diminution, la France reste parmi les mauvais élèves de l'Europe (37).
- En ce qui concerne *Escherichia coli*, les données sont plus alarmantes. En effet, sa résistance aux C3G était exceptionnelle au début des années 2000 (<1%) (11). Mais selon le réseau MedQual qui surveille les souches *d'E.*coli isolées en milieu communautaire, la proportion d'E. coli résistants aux céphalosporines de troisième génération a augmenté de 2,2 % en 2008 à 3,9 % en 2013 ($p < 0,001$) (38).

Cette propagation rapide s'explique par l'expansion de nouveaux gènes de résistance, extrêmement mobiles, transférables via des plasmides entre entérobactéries de différentes espèces, codant pour de redoutables enzymes : les béta-lactamases à spectre étendu.

2.4. Les Entérobactéries Sécrétrices de Béta-lactamases à Spectre Etendu (EBLSE) :

2.4.1. Définition :

Les entérobactéries sont des bacilles gram négatif, dont la majorité fait naturellement partie de la flore commensale du tube digestif de chaque individu.

Elles sont naturellement résistantes aux pénicillines à spectre étroit (pénicilline G ou M). Leurs autres résistances naturelles permettent de les reconnaître et les classer en 7 groupes.

Elles représentent la première cause d'infection des voies urinaires.

Elles ont la particularité de pouvoir très facilement acquérir différents mécanismes de résistance, parmi lesquels les Béta-lactamases à Spectre Etendu ou Elargi (BLSE).

Ce sont des enzymes capables d'hydrolyser une majeure partie des béta-lactamines. Elles sont partiellement inhibées par les inhibiteurs de béta-lactamase (acide clavulanique, tazobactam, sulbactam). Ces enzymes représentaient en 2015, en Europe, 88,6% des mécanismes de résistance d'*E.coli* aux C3G. En 2014 en France, 78,5% des mécanismes de résistance d'*E.Coli* aux C3G étaient dus à des BLSE (39).

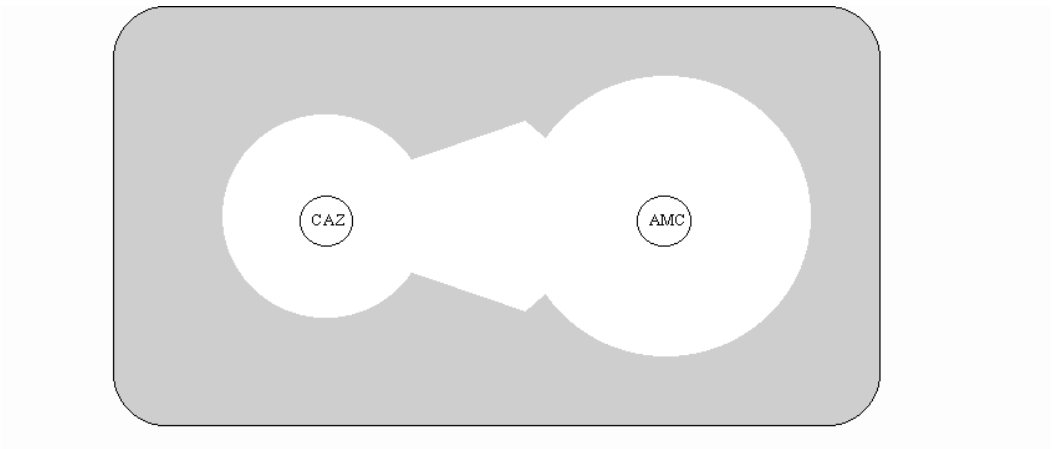
Les gènes de résistance permettant à une bactérie de produire une béta-lactamase à spectre élargi sont portés par des plasmides, ce qui a deux conséquences majeures :

- Ils confèrent le plus souvent à la bactérie de multiples résistances associées ;
- Ils sont facilement transférables d'une entérobactérie à une autre, y compris pour des espèces différentes.

Les BLSE sont donc des BMR.

In vitro, lorsque l'on place sur la gélose un disque de C3G côte à côte avec une association contenant un inhibiteur de béta-lactamase, la synergie d'action entre les deux antibiotiques donne une image caractéristique en « bouchon de champagne », pathognomonique de la présence d'une EBLSE.

***Figure 2* : schéma de synergie en « bouchon de champagne » sur antibiogramme**



(CAZ = ceftazidime ; AMC = amoxicilline+ acide clavulanique)

2.4.2. Historique :

En 1983, une équipe allemande décrit pour la 1ère fois un mécanisme de résistance aux C3G (alors tout nouveaux antibiotiques) transférable *in vitro* entre différentes espèces d'entérobactéries via des plasmides (40).

Deux ans plus tard, à Clermont-Ferrand, Sirot *et al.* décrivent pour la 1ère fois une béta-lactamase plasmidique jusque-là inconnue, hydrolysant de nombreux antibiotiques, qu'ils appellent CTX-1. Elle est retrouvée sur des souches de *Klebsiella pneumoniae* chez 10% des patients des soins intensifs. Cette enzyme est facilement transférable à *E.Coli* (41).

C'est en 1989 que le terme « Béta-lactamase à spectre étendu » est employé pour la 1ère fois par Philippon, Labia et Jacoby (42). Ils soulignent la nécessité future de prendre en compte la capacité des bactéries à étendre leur spectre de résistance par mutation.

2.4.3. Epidémiologie :

2.4.3.1. A l'hôpital :

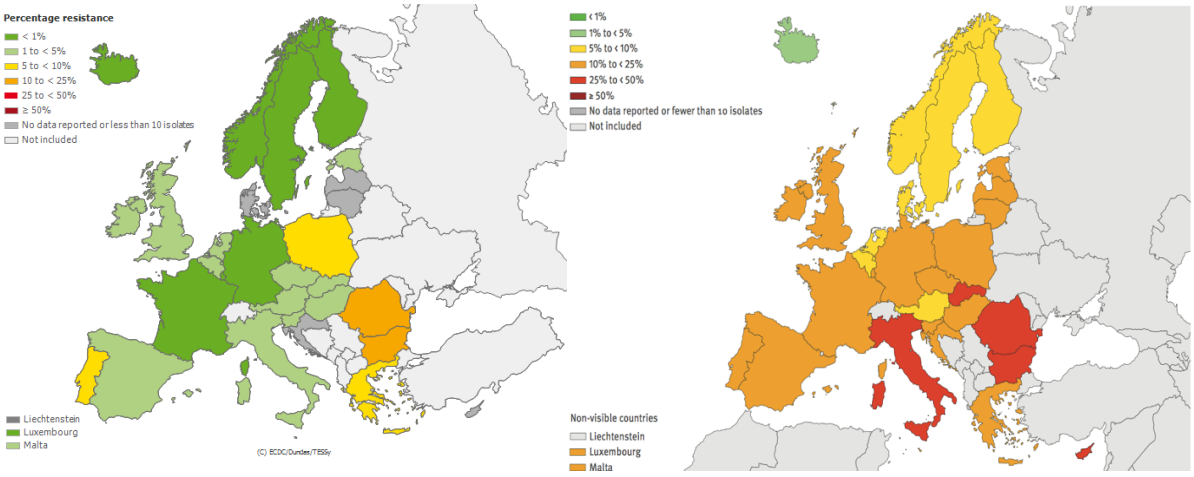
Au niveau européen, l'EARS-net est chargée de surveiller la prévalence des BMR, dont les entérobactéries résistantes aux C3G. Parmi elles, *E.Coli* et *Klebsiella pneumoniae.* Ce sont les deux souches les plus fréquemment retrouvées dans les septicémies (36). Elles font également partie des organismes dont la résistance augmente le plus, par production de BLSE.

Leur surveillance a débuté en 2002 pour *E.Coli* et en 2005 pour *K.pneumoniae* sur des souches isolées d'infections invasives (c'est-à-dire retrouvées sur des hémocultures ou prélèvements de LCR). Voici les résultats :

- ***Escherichia coli :***

***Figure 3** (à gauche) :* **prévalence européenne des souches invasives d'*E.coli* résistant aux C3G en 2002 (43).**

***Figure 4** (à droite) :* **prévalence européenne des souches invasives d'*E.coli* résistant au C3G en 2015 (34).**



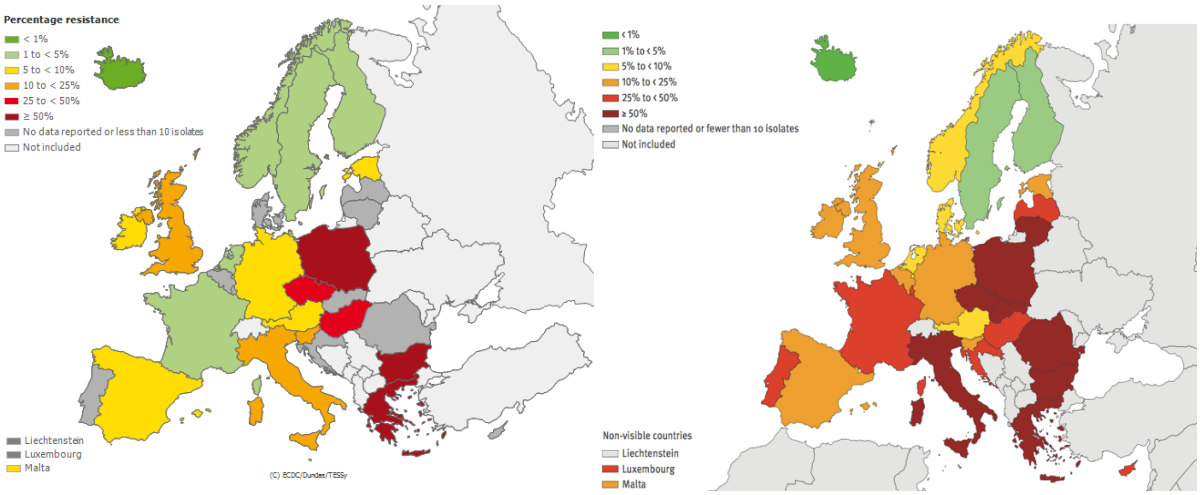
En 2002, la prévalence d'infections invasives d'*E.Coli* résistantes aux C3G allait de 0% (Suède, Islande) à 18% (Roumanie) avec seulement 3 pays au-dessus de 6%. La France figurait parmi les bons élèves avec une prévalence inférieure à 1%. A cette époque, le pourcentage de BLSE n'était pas calculé, mais les auteurs soulignaient déjà que la potentielle rapidité de dissémination de ces gènes de résistance allait devenir un obstacle aux prises en charge infectieuses futures (43).

En 2015, leur prévalence allait de 1,7% (Islande) à 38,5% (Bulgarie) avec 2 pays en-dessous de 6%. La France est 10ème avec 11%. La moyenne européenne se situe à 13,1%. Dans 88,6% des cas, le mécanisme de résistance est assuré par une BLSE (34).

- *Klebsiella pneumoniae :*

Figure 5 **(à gauche) : prévalence européenne des souches invasives de K. pneumoniae résistant aux C3G en 2005 (36).**

Figure 6 **(à droite) : prévalence européenne des souches invasives de K. pneumoniae résistant aux C3G en 2015 (34).**

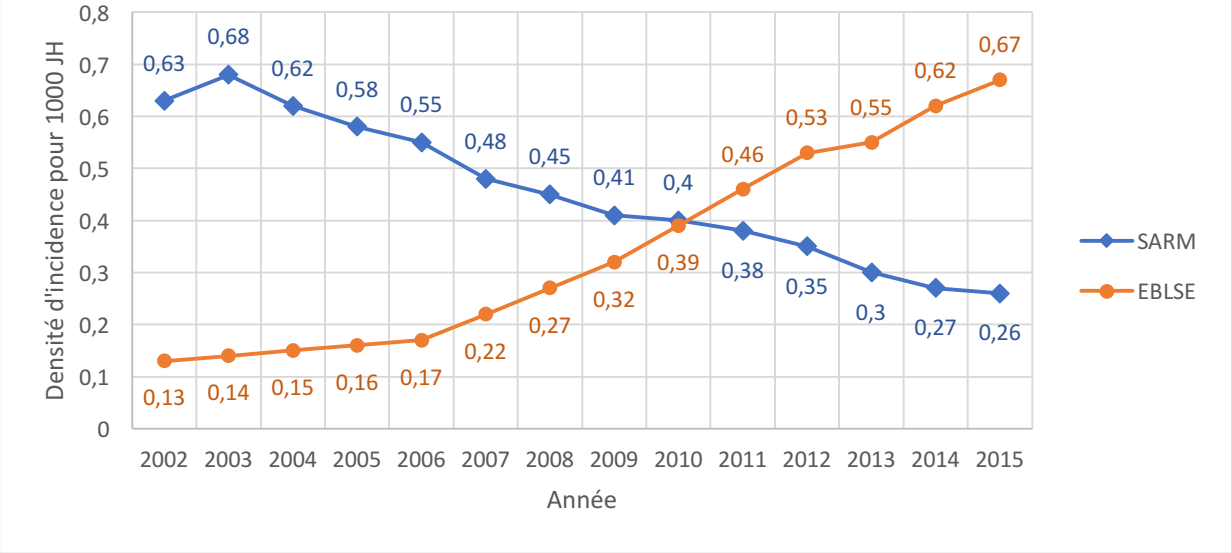


En 2005, les souches de *K.pneumoniae* responsables d'infections invasives étaient résistantes aux C3G dans 0% (Islande) à 66% (Pologne) des cas. La France, avec 4% de résistance, figurait au 5ème rang européen. Là non plus, la proportion de BLSE n'était pas calculée (36).

En 2015, ces chiffres allaient de 0% (Islande) à 75% (Bulgarie). La moyenne européenne se situait à 30,3%. La France était au 17ème rang européen avec 30,5%. Dans 85,3%, la production de BLSE était constatée par les laboratoires (34).

En 2011, le nombre d'infections à EBLSE mises en évidence à l'hôpital dépasse, pour la 1ère fois, le nombre d'infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (35).

***Figure 7* : Evolution entre 2002 et 2015 de la densité d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1000 journées d'hospitalisation (35)**



SARM = *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

EBLSE = entérobactérie sécrétrice de béta-lactamases à spectre étendu

En extrapolant leurs résultats, les auteurs estiment entre 46 000 et 97 000 le nombre d'infections dues à des EBLSE par an dans les établissements de santé français, dont 4 000 à 10 000 bactériémies (35).

2.4.3.2. En ville :

En milieu communautaire, les premières études mettant en évidence la présence de BLSE dans des souches d'entérobactéries datent de la fin des années 1990 (44), (45).

Au départ anecdotiques, ces infections se sont répandues. Selon le réseau MedQual, qui surveille l'évolution des sensibilités des souches bactériennes isolées à partir d'infections communautaires, le taux de souches d'*E.Coli* produisant une BLSE d'origine communautaire ne cesse d'augmenter depuis 2008 : de 1,4 % à 3,2 % en 2013 ($p < 0,001$) (46).

L'étude DRUTI, réalisée en France en 2012, retrouvait une prévalence de 1,6% de BLSE pour des souches d'*E.Coli* responsables d'infections urinaires chez des femmes non institutionnalisées consultant un médecin généraliste (47).

Au Canada, une étude portant sur l'épidémiologie des EBLSE menée entre 2000 et 2002 rapportait que 71% des EBLSE étaient d'origine communautaire contre 29% nosocomiales (48). En 2005, Pitout et *al.* mentionnaient que les gènes codant pour les BLSE retrouvés le plus fréquemment en communautaire, les CTX-M, avaient un potentiel de dissémination bien plus important que ceux initialement retrouvés en hospitalier (50).

2.4.4. EBLSE et infections urinaires :

Toujours dans cette étude canadienne (48), les auteurs constataient que pour 93% des patients chez qui on retrouvait un *E.Coli* producteur de BLSE, l'identification se faisait à partir des échantillons d'urines.

Une étude espagnole (49), menée au début des années 2000, étudiait l'incidence, l'épidémiologie et les impacts cliniques des infections à *E.Coli* producteurs de BLSE en milieu communautaire. Dans 76% des cas, l'infection était d'origine urinaire, et 22% des patients avaient une bactériurie asymptomatique. Au total, 98% des *E.Coli* producteurs de BLSE étaient d'origine urinaire.

Par la suite, beaucoup d'autres études ont montré que les EBLSE étaient le plus souvent responsables d'infections de l'appareil urinaire.

2.5. Relation entre antibiorésistance et consommation d'antibiotiques :

2.5.1. La pression de sélection :

2.5.1.1. Echelle individuelle :

Dès 1945, Sir A. Fleming mettait en garde contre les conséquences d'un mésusage de la pénicilline : « Il n'est pas difficile de rendre les microbes résistants à la pénicilline en laboratoire en les exposant à des concentrations insuffisantes pour les tuer […]. Le temps viendra où la pénicilline pourra être achetée par n'importe qui dans les magasins. Alors viendra le danger qu'un homme ignorant se sous-traitera lui-même et en exposant ses microbes à des doses non létales du médicament, les rendra résistants » (50).

L'OMS décrit la pression de sélection comme suit : « la flore présente chez une personne normale comprend des millions de souches microbiennes, parmi lesquelles certaines sont sensibles et d'autres résistantes. L'utilisation d'antimicrobiens pour traiter une infection agit non seulement sur l'agent pathogène spécifique responsable de la maladie, mais décime également des populations d'organismes sensibles dans l'ensemble du corps. Les souches résistantes prospèrent et se répandent, augmentant le risque, pour le patient, de contracter une infection résistante dans l'avenir. » (51)

2.5.1.2. Echelle collective :

Dans le même communiqué (51), l'OMS précise que « en raison de la propagation des micro-organismes entre les malades, les soignants et les contacts familiaux, l'utilisation d'antimicrobiens chez un seul malade comporte des risques d'abord au plan local, puis en fin de compte pour la communauté mondiale. Les organismes résistants se propagent par contact direct, ainsi que par le biais des surfaces environnementales, des cours d'eau et des aliments ».

De la même manière que la vaccination à grande échelle protège également les individus non vaccinés, l'usage des antibiotiques chez certains augmente le risque d'antibiorésistance pour la population.

De nombreuses études ont démontré les conséquences d'une utilisation massive d'antibiotiques sur la survenue de résistances bactériennes.

Entre 1994 et 2000, aux Etats-Unis, Neuhauser *et al.* ont mis en évidence une nette augmentation de la résistance des bacilles gram négatif à la ciprofloxacine en parallèle de l'augmentation de son utilisation à l'échelon national (52).

La première étude à échelle européenne réalisée en 2002 a démontré une corrélation linéaire ($p=0.0002$) entre la consommation de béta-lactamines et la résistance du pneumocoque à la pénicilline (53).

Il existe plusieurs mécanismes pour expliquer les effets d'une antibiothérapie sur la résistance des bactéries (54) :

- Apparition de la résistance durant le traitement, comme dans la tuberculose sous-traitée par exemple ;
- Réduction de la transmission des souches sensibles entre individus ;
- Augmentation du risque de colonisation par une souche résistante ;
- Augmentation de la densité de colonisation chez des individus auparavant colonisés par des souches résistantes, par compétition inhibitrice.

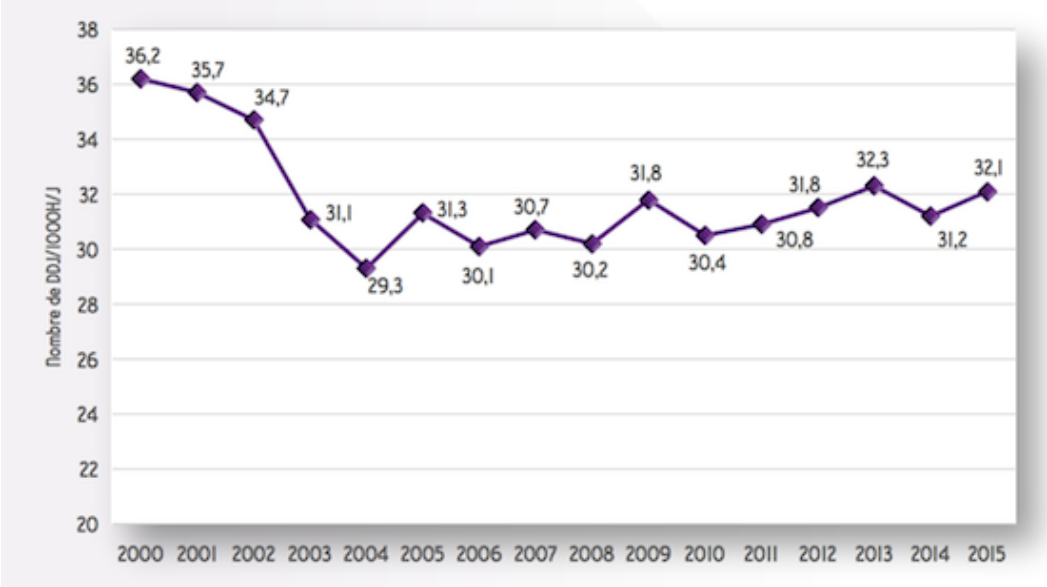
2.5.2. *Consommation d'antibiotiques en France :*

2.5.2.1. *En termes de quantité :*

En 2015, les antibiotiques représentaient environ 4% de la consommation totale de médicaments en France. 93% des prescriptions proviennent du secteur de ville contre 7% du domaine hospitalier (55).

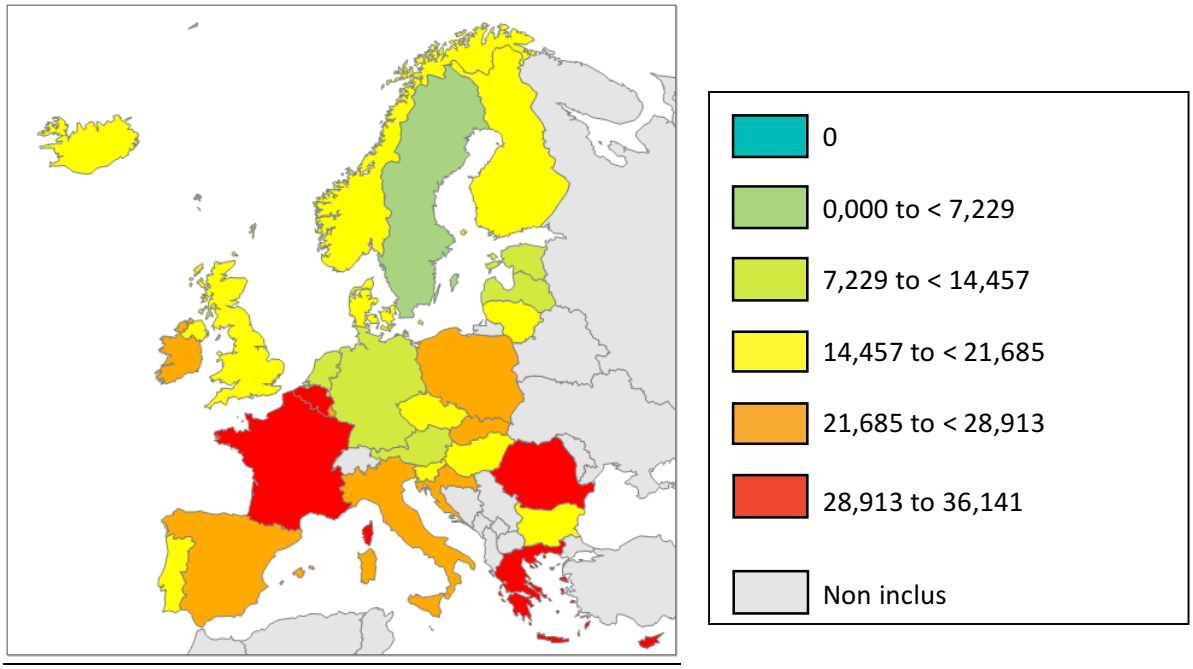
Entre 2000 et 2015, leur consommation a baissé de 11,4% mais elle a augmenté de 5,4% depuis 2010, majoritairement dans le secteur de ville (55).

Figure 8 : **Evolution de la consommation d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 (55).**



Les chiffres sont légèrement différents selon l'ECDC. Avec 29,9 defined daily doses (DDD) par 1000 habitants et par jour, la France se classait en 2015 en 4ème position des pays d'Europe les plus consommateurs d'antibiotiques en milieu communautaire. Pour référence, la moyenne européenne est de 22,4 DDD par 1000 habitants et par jour, allant de 10,7 (Pays-Bas) à 36,1 (Grèce) (56).

Figure 9 **: consommation d'antibiotiques (en DDD/1000 habitants) à usage systémique en milieu communautaire, en Europe en 2015 (56).**



Dans le secteur hospitalier, avec 2,18 DDD par 1000 habitants et par jour, la France se situe juste au-dessus de la moyenne européenne qui est à 2,05 DDD par 1000 habitants et par jour (56).

Au niveau mondial, la consommation d'antibiotiques entre 2000 et 2010 a augmenté de 36%. Les nouveaux pays émergents (Brésil, Russie, Inde, Chine et Afrique du Sud) sont responsables de 76% de cette augmentation. On note également une majoration d'utilisation d'antibiotiques de dernier recours comme les carbapénèmes (+45%) et les polymixines (+ 13%) (57).

2.5.2.2. En termes de qualité :

Outre la surconsommation, la France se distingue également par un mésusage important des antibiotiques : utilisation trop fréquente de molécules à large spectre en pratique courante, sous-dosage quasi-systématique et durées de traitement trop longues (58).

En 2012, une étude menée dans les Alpes-Maritimes auprès de 21 médecins généralistes a étudié la qualité de prescriptions de 232 antibiothérapies quel que soit le motif. Parmi elles, 40 prescriptions (17%) étaient appropriées, 33% ne l'étaient pas (dont 72% par choix de molécule non recommandée, 36% par durée de traitement trop longue) et 115 prescriptions (50%) étaient inutiles,

dues à des problèmes diagnostiques. En effet, 33% des prescriptions faisaient l'impasse sur un examen paraclinique essentiel (radiographie pulmonaire, test de diagnostic rapide ou bandelettes urinaires) (59).

Dans le cas des infections urinaires, une étude allemande menée au début des années 2000 (60) mettait en évidence que la plupart des patientes consultant leur médecin généraliste pour des symptômes d'IU n'était pas traitée conformément aux recommandations.

Plusieurs autres études montrent que les médecins ne suivent pas les recommandations : Denes et *al.* ont montré que sur 185 IU incluses, seulement 20% des prescriptions étaient conformes aux recommandations (61), Haab et *al.* dans une étude de plus grande ampleur, montraient un nombre d'examens complémentaires trop élevé, un faible usage des bandelettes malgré leur grande valeur prédictive négative. A contrario, 43 % des patientes chez qui une infection haute ou compliquée était suspectée n'avaient eu aucun examen complémentaire (62).

Ainsi, un mésusage des antibiotiques, en grande partie responsable de l'évolution de l'antibiorésistance, a incité la communauté médicale à rédiger de nouvelles recommandations de bonne pratique.

3. Les recommandations :

3.1. Recommandations AFSSAPS 2008 (63) :

« Les prescriptions d'antibiotiques doivent être réservées aux seules situations cliniques où leur efficacité a été démontrée, ceci afin d'éviter la survenue d'effets indésirables et l'émergence de plus en plus fréquente de résistances bactériennes ».

Déjà en 2008, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), en association avec l'Association Française d'Urologie (AFU), s'inquiétait de l'évolution de l'antibiorésistance. C'est pourquoi, elles avaient réactualisé les dernières recommandations qui dataient de 1995.

On distinguait alors les infections urinaires dites simples (cystites et pyélonéphrites de la femme jeune sans facteur de risque de complication ou de la femme de plus de 65 ans sans comorbidité) des

infections urinaires dites compliquées (cystites et pyélonéphrites avec un ou plusieurs facteurs de risque et prostatites).

Voici en résumé les grandes lignes de la prise en charge probabiliste des infections urinaires de l'adulte (hors grossesse), en 1ère intention :

Tableau 1 **: prise en charge probabiliste des infections urinaires de l'adulte hors grossesse, traitement de 1ère intention, selon les recommandations de l'AFSSAPS 2008 (63).**

Type d'infection	Examens complémentaires	Antibiotique de 1ère intention	durée
Cystite aigüe simple	BU seule	Fosfomycine-trométamol	Dose unique
Cystite compliquée	ECBU	Nitrofur.	≥ 7 jours
Cystite récidivante	≥ 1 ECBU	Après échec des mesures préventives : nitrofur. ou TMP-SMX	≥ 6 mois
Pyélonéphrite aigüe simple	ECBU + échographie des voies urinaires (EVU)	- Ceftriaxone - Fluoroquinolone	- 10-14 jours - 7 jours
Pyélonéphrite aigüe compliquée	ECBU + uro-TDM ou EVU	- Ceftriaxone - Fluoroquinolone	De 10 à 14 jours, parfois 21 jours
Prostatite aigüe	ECBU + EVU	- Ceftriaxone - Fluoroquinolone	de 14 jours à plus de 3 semaines

BU = bandelette urinaire ECBU : examen cytobactériologique des urines

Nitrofur = Nitrofurantoïne / TMP-SMX = Triméthoprime-sulfaméthoxazole / uro-TDM = uroscanner

En cas de forme grave, il était recommandé d'ajouter un aminoside pendant 1 à 3 jours.

Après obtention de l'antibiogramme (pour les cystites compliquées, les pyélonéphrites et les prostatites) il était recommandé de faire le relais par voie orale par :

- Pour les cystites compliquées : amoxicilline ou amoxicilline-acide clavulanique ou cefixime ou fluoroquinolone, ou sulfaméthoxazole-triméthoprime, ou nitrofurantoine ou pivmecillinam.
- Pour les pyélonéphrites simples ou compliquées : amoxicilline ou amoxicilline-acide clavulanique ou cefixime ou fluoroquinolone, ou sulfaméthoxazole-triméthoprime.
- Pour les prostatites : fluoroquinolone ou sulfaméthoxazole-triméthoprime.

Cependant, ces recommandations ont été modifiées en 2011 du fait de la survenue d'effets indésirables graves sous nitrofurantoïne. Ceci associé à la majoration de l'antibiorésistance, de nouvelles recommandations devenaient nécessaires.

3.2. Recommandations SPILF 2014 (6):

« Outre l'efficacité et la tolérance, les critères de choix des antibiotiques incluent l'effet collatéral sur le microbiote intestinal (réservoir des bactéries résistantes) ».

3.2.1. Terminologie :

Désormais, on distingue les infections urinaires (IU) « simples » des infections « à risque de complications », ce qui permet de souligner l'importance du terrain sous-jacent.

En effet, les IU à risque de complications sont définies par la présence d'au moins un des facteurs de risque suivants :

- Toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, quelle qu'elle soit ;
- Sexe masculin ;
- Grossesse ;
- Sujet âgé, à savoir de plus de 65 ans avec au moins 3 facteurs de fragilité de Fried (perte de poids involontaire au cours de la dernière année, vitesse de marche lente, faible endurance, faiblesse/fatigue, activité physique réduite) ou bien de plus de 75 ans ;
- Immunodépression grave ;
- Insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30 ml/min).

A noter que le diabète, quelque soit son type ou son évolution, ne fait plus partie des facteurs de risque.

De plus, on ne différencie plus les prostatites des pyélonéphrites chez l'homme mais on parle désormais d'infection urinaire masculine quelque soit la présentation clinique.

Les critères de gravité n'ont pas changé. On parle simplement d'IU « grave » et non plus « sévère ».

3.2.2. Antibiothérapie recommandée :

3.2.2.1. Colonisation urinaire :

C'est la présence d'un germe dans les urines sans manifestations cliniques associées. Le seuil de leucocyturie ou de bactériurie n'entre pas en jeu (sauf chez la femme enceinte pour la bactériurie).

Dans ce cas, seules deux situations impliquent la mise en place d'un traitement :

- Avant une procédure urologique invasive programmée ;
- A partir du 4ème mois de grossesse.

3.2.2.2. Cystites :

Le diagnostic est affirmé par la présence de signes fonctionnels urinaires associés à une BU positive, sans arguments pour une pyélonéphrite. La réalisation d'un ECBU n'est pas recommandée dans la cystite simple, mais l'est dans la cystite à risque de complications, et au moins une fois dans la cystite récidivante.

Le tableau 2 résume les algorithmes de prise en charge des cystites simples, à risque de complications (ACR) et récidivantes.

Tableau 2 : **Prise en charge des cystites selon les recommandations SPILF 2014 (6)**

	Type de traitement	Molécules	Durée
Cystite simple	Traitement probabiliste	1ère intention : *fosfomycine-trométamol*	Prise unique
		2ème intention : *pivmecillinam*	5 jours
		3ème intention (dernier recours) : FQ ou *nitrofurantoïne*	5 jours
Cystite à risque de complications	1ère intention : différé jusqu'au résultat de l'antibiogramme	1ère intention : *amoxicilline*	7 jours
		2ème intention : *pivmecillinam*	7 jours
		3ème intention : *nitrofurantoïne*	7 jours
		4ème intention : *amoxicilline – ac.clavulanique* *céfixime* *ciprofloxacine* ou *ofloxacine* *TMP-SMX*	 5 jours 5 jours 7 jours 7 jours
	Si traitement ne peut être différé : traitement probabiliste	1ère intention : *nitrofurantoïne*	Puis adapté, max 7 jours
		2ème intention : *céfixime* *ciprofloxacine* ou *ofloxacine*	Puis adapté, max : 7 jours 5 jours
Cystite récidivante	En premier lieu : Mesures préventives	Mesures hygiéno-diététiques Canneberge Vaccins ? Oestrogènes *	
	Si échec : 1. IU survenant après rapports sexuels = prophylaxie post-coïtale	- *TMP-SMX* 400/80 dans les 2h précédant ou suivant le rapport - *fosfomycine-trométamol* 3g dans les 2h également	Max 1 / jour Max 1 / semaine
	2. < 1 épisode / mois	Traitement au cas par cas, identique à cystite simple. Possibilité d'éducation thérap.	
	3. > 1 épisode / mois antibioprophylaxie continue	- *TMP-SMX* 400/80 : 1/j - *fosfomycine-trom* 3g : 1/sem	Au moins 6 mois

FQ = fluoroquinolone / TMP-SMX = triméthoprime-sulfaméthoxazole * Chez la femme ménopausée

Cystites et EBLSE :

Les données actuelles d'efficacité de la fosfomycine-trométamol sur les EBLSE sont rassurantes et permettent de conserver ce traitement en 1ère intention de la cystite simple. Dans la cystite à risque de complications, cette molécule présente un intérêt certain mais il n'existe pour l'instant pas de schéma thérapeutique bien validé.

La nitrofurantoïne reste le plus souvent également efficace sur les souches d'EBLSE. Les données actuelles sont moins nettes concernant le pivmecillinam.

3.2.2.3. Pyélonéphrites aigües (PNA) :

Le diagnostic clinique repose sur la présence de signes fonctionnels urinaires associés à des signes d'atteintes du parenchyme rénal, à savoir fièvre/frissons et/ou douleur lombaire.

La réalisation d'un ECBU est systématique avant toute antibiothérapie. Celle-ci sera débutée de manière probabiliste, dès l'ECBU réalisé, puis secondairement adaptée aux résultats de l'antibiogramme.

Tableau 3 : **Prise en charge des pyélonéphrites aigües selon les recommandations SPILF 2014 (6)**

Type d'infection	Examens complémentaires	Type d'antibiothérapie	Molécules	Durée de traitement
PNA simple Sans signe de gravité	uTDM si hyperalgique ou mauvaise évolution à 72h	1. Probabiliste	1ère intention : FQ (*ciprofloxacine, levofloxacine* ou *ofloxacine)*	10 à 14 jours Sauf si traitement par FQ (d'emblée ou en relais) ou C3G injectable (poursuivi) : 7 jours Si traitement par aminoside seul : 5 à 7 jours
			2ème intention : C3G injectables (*cefotaxime* ou *ceftriaxone*)	
			3ème intention : aminosides en monothérapie (*amikacine, gentamicine* ou *tobramycine*)	
		2. Adaptée secondairement	1ère intention : *amoxicilline*	
			2ème intention : *amoxicilline + AC* *céfixime* FQ *TMP-SMX*	
PNA à risque de complication, sans signe de gravité	Fonction rénale et CRP uTDM dans les 24h (ou écho)	1. Probabiliste	1ère intention : C3G injectables (*cefotaxime* ou *ceftriaxone*)	10 à 14 jours (à moduler au cas par cas) plus long si abcès Monothérapie par aminoside : 7 jours
			2ème intention : FQ (*ciprofloxacine, levofloxacine* ou *ofloxacine)*	
		2. Adaptée secondairement	Idem PNA simple	
PNA grave	Fonction rénale, NFS, CRP, Hémoculture uTDM en urgence	Hospitalisation		

PNA=pyélonéphrite aigüe uTDM=uroscanner écho=échographie réno-vésicale

FQ=fluoroquinolones C3G=céphalosporines de 3ème génération AC=acide clavulanique

TMP-SMX = triméthoprime-sulfaméthoxazole

PNA et EBLSE

- *Antibiothérapie probabiliste :*

Dans l'antibiothérapie probabiliste des PNA non graves (qu'elles soient simples ou à risque de complications), il n'est pas recommandé de prendre en compte le risque individuel d'IU à EBLSE.

Concernant les PNA graves, le risque d'IU à EBLSE doit être pris en compte. Il est recommandé de prescrire une association carbapénème (imipénème ou méropénème) + amikacine

- si sepsis grave ou nécessité de drainage avec antécédent de colonisation ou d'IU à EBLSE dans les 6 mois précédents ;
- si choc septique avec au moins un facteur de risque d'IU EBLSE (colonisation urinaire ou IU à EBLSE dans les 6 mois précédents, antibiothérapie par pénicilline+inhibiteur, C2G ou C3G ou FQ dans les 6 mois précédents, voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE, hospitalisation dans les 3 mois précédents, vie en établissements de long séjour).

- *Antibiothérapie adaptée :*

En cas de découverte d'une EBLSE sur l'antibiogramme, l'émergence des entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC) pousse à épargner au maximum cette classe.

Ainsi, dans les PNA non graves, simples ou à risque de complications, le premier choix se porte sur les fluoroquinolones (E. Coli BLSE sensibles dans 40% des cas) ou le TMP-SMX (35 à 40% des cas).

En cas de résistance à ces 2 classes, il est conseillé d'utiliser soit l'amoxicilline-acide clavulanique ou la pipéracilline-tazobactam si la CMI est inférieure ou égale à 8mg/l ; soit une C3G parentérale (Cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime ou céfépime) si la CMI est inférieure à 1mg/l.

En 2ème intention, les auteurs recommandent l'utilisation de la témocilline (si souche sensible), de la céfoxitine (si souche sensible et IU à E.Coli) ou des aminosides (amikacine, gentamicine ou tobramycine).

Enfin en dernier recours, l'imipénème et le méropénème peuvent être utilisés en traitement d'attaque et l'ertapénème (hors AMM) en traitement de relais.

3.2.2.4. Infections urinaires masculines :

On ne parle désormais plus de prostatite ou de pyélonéphrite chez l'homme.

Une IU masculine sera suspectée devant des signes fonctionnels urinaires associés à des douleurs pelviennes ou de la fièvre ou bien une rétention aigüe d'urines.

La bandelette urinaire trouve désormais sa place dans la démarche diagnostique avec une très forte valeur prédictive positive. L'ECBU est systématique avant toute antibiothérapie.

Des hémocultures doivent être pratiquées en cas de fièvre.

Une échographie des voies urinaires par voies sus-pubienne est recommandée en urgence si douleur lombaire, suspicion de rétention aigüe d'urines. La voie endo-rectale est contre-indiquée.

Une imagerie est également recommandée en cas d'évolution défavorable à 72h de traitement, soit par IRM, soit par échographie endo-rectale si possible. Le scanner est moins performant pour l'examen de la prostate mais présente un intérêt pour l'exploration du reste de l'appareil urinaire.

Tableau 4 : **Prise en charge des infections urinaires masculines selon les recommandations SPILF 2014 (6)**

<table>
<tr><th>Type d'infection</th><th>traitement</th><th>molécule</th><th>durée</th></tr>
<tr><td rowspan="4"><u>IUm sans RAU, sans ID grave</u></td><td rowspan="2">1ère intention : traitement différé</td><td><u>Après Antibiogramme :</u>
1ère intention :
FQ (ciprofloxacine, levofloxacine ou ofloxacine)</td><td rowspan="4">14 jours

discuter 21 jours si facteur de risque* ou traitement autre que FQ ou TMP-SMX</td></tr>
<tr><td>2ème intention :
TMP-SMX</td></tr>
<tr><td rowspan="2">2ème intention : traitement probabiliste (fièvre ou SFU mal tolérés)</td><td>1ère intention : C3G injectables (cefotaxime ou ceftriaxone)</td></tr>
<tr><td>2ème intention :
FQ (ciprofloxacine, levofloxacine ou ofloxacine)</td></tr>
<tr><td><u>IUm avec RAU ou ID grave</u></td><td colspan="3">Hospitalisation</td></tr>
<tr><td><u>IUm grave</u></td><td colspan="3">Hospitalisation</td></tr>
</table>

IUm = infection urinaire masculine RAU=rétention aigüe d'urine ID = immunodépression

FQ=fluoroquinolones C3G=céphalosporines de 3ème génération TMP-SMX = triméthoprime-sulfaméthoxazole

* facteur de risque d'échec d'un traitement de 14 jours : uropathie, immunodépression grave

IU masculines documentées à EBLSE :

Le traitement relais est le même que pour les PNA, à savoir en premier lieu les fluoroquinolones ou le TMP-SMX.

En revanche, l'utilisation de l'amoxicilline-acide clavulanique (en cas de résistance à ces 2 classes dans les PNA) n'est pas recommandé en raison d'une capacité de diffusion prostatique trop faible de l'acide clavulanique. L'utilisation de la pipéracilline-tazobactam ou d'une C3G parentérale est possible.

En 2ème intention, la témocilline (peu de données mais bonne diffusion prostatique), la céfoxitine ou les aminosides (amikacine, gentamicine ou tobramycine) sont des alternatives plausibles.

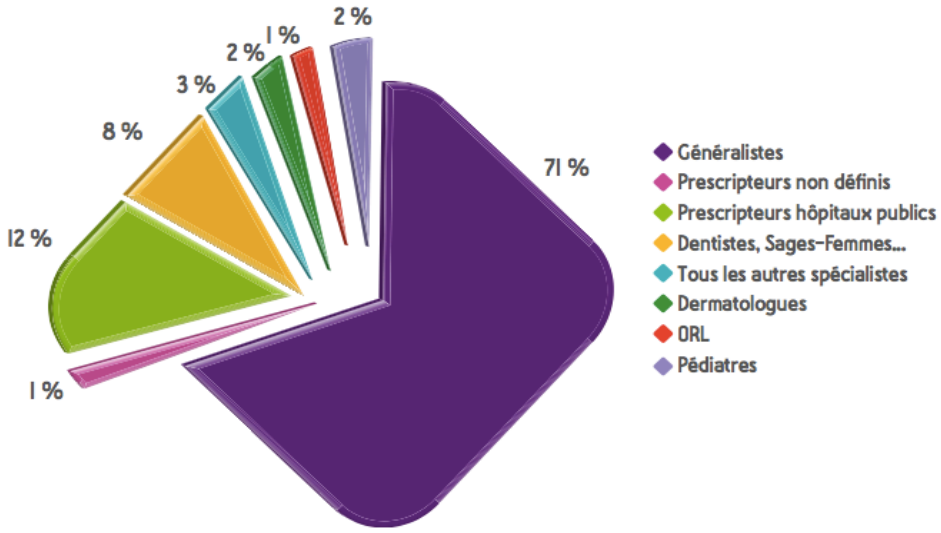
Enfin en dernier recours, les carbapénèmes peuvent être utilisés.

4. Place du médecin généraliste :

4.1. Le médecin généraliste est en France le premier prescripteur d'antibiotiques :

En effet, 93% de la consommation antibiotique provient du secteur de ville. Dans 71% des cas, c'est le médecin généraliste qui est prescripteur.

Figure 10 : **Répartition des prescriptions d'antibiotiques par prescripteur dans le secteur de ville en France en 2015 (55)**



Source : Open Medic (Traitement ANSM)

Les principaux diagnostics associés à cette prescription sont des affections d'origine ORL (42%) et respiratoires basses (25%). Les affections de l'appareil urinaires représentent quant à elles le 3ème motif avec 15% des prescriptions (55).

Ainsi, l'infection urinaire est un motif de consultation fréquent chez le médecin généraliste. En 2009 en France, les cystites et cystalgies représentaient 2,74% des résultats de consultation (5). Plus récemment, d'après les données de l'étude ECOGEN, les IU représentent 1,64% des résultats de consultation en médecine générale pendant l'hiver 2011-2012 dont 71,53% de cystites, 12,65% de pyélonéphrites et 8,82% de prostatites (64).

Une grande étude (47) réalisée en 2012 en France auprès de 87 médecins généralistes appartenant au réseau Sentinelles, cherchait à définir l'épidémiologie des infections urinaires communautaires. Les auteurs retrouvaient un taux d'incidence annuel des IU présumées en médecine générale à 3 200 pour 100 000 femmes [$IC_{95\%}$ [2 400-4 000]).

4.2. Médecins généralistes et EBLSE :

Une thèse réalisée en 2012, étudiant la prise en charge par les médecins généralistes de la région de Grenoble des infections urinaires à EBLSE retrouvait 35% d'antibiothérapies conformes aux recommandations en vigueur (65).

Depuis, d'autres études ont été menées, retrouvant environ 40% d'antibiothérapies non conformes aux recommandations. Les motifs principaux de non-conformité portaient généralement sur la durée de traitement ou la molécule choisie (32,66).

5. Hypothèses et objectifs :

L'objectif principal de notre étude est de décrire la prise en charge des infections urinaires communautaires à EBLSE par les médecins généralistes du Béarn.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer :

- L'attention portée par les médecins généralistes au problème de l'antibiorésistance, en particulier des EBLSE ;
- Leurs difficultés face à la prise en charge des infections urinaires à EBLSE ;
- L'intérêt de développer des outils pratiques d'aide à la prise en charge ;

MATERIELS ET METHODES :

1. Type d'étude :

Nous avons réalisé une étude épidémiologique observationnelle descriptive.

Cette étude consistait à décrire la prise en charge d'infections urinaires communautaires à EBLSE par les médecins généralistes du Béarn via des cas cliniques fictifs.

Afin d'être le plus exhaustif possible, nous avons différencié 4 situations cliniques différentes : une cystite simple chez une femme jeune, une bactériurie asymptomatique puis cystite à risque de complications chez une femme âgée, une pyélonéphrite aigüe simple chez une femme jeune et enfin une infection urinaire aigüe masculine chez un homme jeune.

2. Population de l'étude :

L'étude a été menée sur un échantillon de 200 médecins généralistes, exerçant dans le Béarn. L'échantillon a été constitué par nos soins, tout d'abord en faisant la liste des 289 médecins généralistes en activité dans le Béarn, liste obtenue sur les Pages Jaunes®. En cas de données manquantes, ou pour vérifier que le médecin généraliste était bien en activité, nous avons consulté le site de l'Ordre National des Médecins.

Nous avons ensuite effectué un tirage au sort de 200 médecins généralistes parmi cette liste.

Cet échantillon a été ensuite divisé en 4 groupes de taille équivalente (50 médecins par groupe), toujours par tirage au sort. A chaque groupe a été attribué un cas clinique différent.

3. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Nous avons inclus les médecins généralistes à notre connaissance toujours en activité, exerçant dans le Béarn, à savoir sur les cantons d'Artix, Billère, Gan, Lons, Morlaas, Mourenx, Oloron 1 et 2, Orthez, Pau 1 à 4, Pontacq et Serres-Castet.

Etaient exclus les médecins généralistes ne pratiquant pas une activité de médecine générale de premier recours (surspécialité, praticiens hospitaliers) ou ayant renvoyé le questionnaire sans y répondre.

4. Données recueillies :

4.1. Création du questionnaire :

Nous avons créé notre questionnaire sur le logiciel de traitement de texte Word®.

Les questionnaires se divisaient en 5 parties (annexes 1 à 4) :

- *La 1ère partie* (questions 1 à 5) portait sur les données démographiques du médecin interrogé (son sexe, son âge, le nombre d'années d'exercice, son type d'activité et le nombre de patients vus par jour) ;
- *La 2ème partie* (questions 6 à 10) concernait les connaissances et les opinions du médecin sur l'antibiorésistance en général et les EBLSE en particulier ;
- *La 3ème partie* (questions 11 à 16 ou 18) et seule partie différente entre les 4 types de questionnaires) présentait un cas clinique fictif (portant sur une cystite simple dans le questionnaire n°1, sur une bactériurie puis une cystite à risque de complications dans le n°2, sur une pyélonéphrite aigüe simple dans le n°3 et enfin sur une infection urinaire masculine simple dans le n°4). Le médecin interrogé devait répondre sur l'antibiothérapie prescrite ou pas (molécule, posologie, durée), la réalisation d'un ECBU de contrôle, l'information du patient, le recours en cas de difficulté ;
- *Enfin la 4ème partie* (questions 19 à 22 ou 17 à 20) portait sur le parcours de soins et la formation médicale continue (possibilité d'identification d'un référent en infectiologie, ou de mise en place d'un outil papier d'aide à la prescription, connaissance des dernières recommandations et participation à une formation médicale continue)

4.2. Obtention et choix des antibiogrammes :

Nous avons pris contact avec le Dr JANDOT, biologiste au laboratoire d'analyse médicale BIOPOLE d'Orthez, laboratoire qui centralise les échantillons d'urines et effectue les ECBU de tous les laboratoires BIOPOLE de la région.

Le Dr JANDOT a sélectionné pour nous une dizaine de souches d'*E.coli* producteur de BLSE. Nous avons choisi 4 antibiogrammes différents, un pour chaque cas clinique.

4.3. Recueil de données :

La 1ère version du questionnaire a alors été testée sur 8 médecins généralistes remplaçants, afin de juger de sa pertinence et de sa faisabilité. Ces médecins ont évalué la formulation des questions, la compréhension des cas cliniques, le temps de remplissage du questionnaire (durée moyenne = 5min et 53 sec).

La version finale du questionnaire a alors été envoyé par voie postale à chaque médecin généraliste inclus le 03 juillet 2017. Compte-tenu du bon taux de réponse, nous n'avons pas fait de relance téléphonique comme initialement prévu.

Le recueil de données a été clôturé le 31 août 2017.

5. Traitement et analyse de données :

5.1. Choix du référentiel :

5.1.1. *Molécule et durée :*

Nous nous sommes appuyés sur les recommandations de la SPILF « Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte » de 2014 pour définir les critères diagnostiques de chaque cas et le choix de l'antibiothérapie.

En s'appuyant sur ces recommandations et avec l'aide du Dr GABORIEAU, praticien hospitalier en infectiologie au centre hospitalier de Pau, nous avons créé un tableau de référence. Ce tableau classe, pour chacun des 4 cas cliniques, les traitements mis en place en antibiothérapie de 1ère intention, antibiothérapie de 2ème intention, antibiothérapie non recommandée et antibiothérapie non efficace.

L'antibiothérapie de 1ère intention était définie comme l'antibiothérapie de choix selon les recommandations de la SPILF. L'antibiothérapie de 2ème intention représentait les antibiothérapies de 2ème intention ou plus selon les recommandations.

L'antibiothérapie non recommandée était définie comme une antibiothérapie efficace dans le cas clinique présenté mais non recommandée pour des raisons d'impact écologique.

Enfin, l'antibiothérapie non efficace regroupait les molécules résistantes à l'antibiogramme ou non efficaces par absence de diffusion (notamment dans le cas de l'infection urinaire masculine).

Les durées de traitements et les posologies journalières n'étaient étudiées que pour les antibiothérapies de 1ère et 2ème intention.

Tableau 5 : **Référentiel d'antibiothérapie adaptée ou non pour notre étude**

	ATB de 1ère intention (durée en jours)	**ATB de 2ème intention** (durée en jours)	**ATB non recommandée**	**ATB non efficace**
Cas clinique 1 (Cystite aigüe simple)	Fosfo-Tro (1)	Pivmecillinam (5) Nitrofur (5)	Tout traitement injectable	Fluoroquinolones Amox-ac.clav
Cas clinique 2 (Cystite aigüe à risque de complications)	Nitrofur (7)	TMP-SMX (5) Amox-ac.clav (7) fosfo-tro (?)	Fluoroquinolones	Amoxicilline Pivmecillinam Céfixime
Cas clinique 3 (pyélonéphrite aigüe simple)	TMP-SMX (10)	Pipé-tazo (7) Cefoxitine (7) Genta (5 à 7)	Carbapénèmes	Amox-ac.clav Nitrofur Fosfo-tro Pivmecillinam Fluoroquinolones
Cas clinique 4 (infection urinaire masculine aigüe simple)	TMP-SMX (14)	Pipé-tazo (21) Cefoxitine (21) Céfépim (21)	Carbapénèmes	Fluoroquinolones Nitrofur Fosfomycine-tro Pivmecillinam Amox-ac.clav Aztreonam

ATB = antibiothérapie Fosfo-Tro = fosfomycine-trométamol Nitrofur = nitrofurantoïne

TMP-SMX = triméthoprime-sulfaméthoxazole Amox-ac.clav = amoxicilline – acide clavulanique

Pipé-tazo : pipéracilline – tazobactam Genta = gentamycine

Pour le cas de bactériurie asymptomatique (1ère partie du cas clinique n°2), aucune antibiothérapie n'est recommandée. Dans ce même cas, la durée de traitement par fosfomycine-

trométamol (en 2ème intention) n'est pas clairement établie et soumise à un avis d'expert, elle n'a donc pas été soumise à analyse dans notre étude.

Dans le cas clinique n°3 sur la pyélonéphrite, la durée de traitement recommandée dans notre étude était de 10 jours du fait de l'absence d'antécédents et de signes de gravité chez la patiente.

Dans les 4 cas, il n'y avait pas d'indication à instaurer une double antibiothérapie.

5.1.2. ***Posologies :***

Les posologies étaient considérées « trop faibles », « adéquates » ou « trop fortes » en fonction du référentiel ci-dessous :

- Fosfomycine-trométamol : prise unique d'un sachet de 3 grammes ;
- Pivmecillinam : 400 milligrammes par jour ;
- Nitrofurantoïne : 300 milligrammes par jour ;
- Triméthoprime-sulfaméthoxazole : 1600/320 milligrammes par jour ;
- Amoxicilline-acide clavulanique : 3 grammes par jour ;
- Pipéracilline-tazobatam : 12 grammes par jour ;
- Cefoxitine : 3 grammes par jour ;
- Gentamycine : 3 milligrammes par kilogramme par jour ;
- Céfépime : 2 grammes par jour.

5.1.3. ECBU de contrôle :

Dans tous les cas présentés, il n'y avait pas d'indication à réaliser un ECBU de contrôle.

5.2. Critères de jugement :

Nous avons choisi comme critère de jugement principal la concordance totale avec notre référentiel, à savoir la mise en place d'une antibiothérapie de 1ère intention, à posologie correcte et pendant la durée adéquate avec absence de réalisation d'ECBU de contrôle.

Il s'est avéré que ce critère était trop sévère. Nous avons donc choisi 3 critères de jugement secondaires :

- Instauration d'une antibiothérapie de 1ère intention ;
- Durée de traitement adaptée ;
- Absence d'ECBU de contrôle.

5.3. Analyse statistique :

L'analyse statistique a été réalisée par nos soins à l'aide du logiciel Microsoft® Excel (version 15.38 2017) et de son extension XLSTAT® (version 19.5 2017).

Dans un premier temps, nous avons décrit l'ensemble des variables de la population de l'étude. Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne et leur écart type, puis discrétisées en plusieurs catégories. Les variables qualitatives ont été décrites selon leurs effectifs et leurs pourcentages.

Concernant le calcul des intervalles de confiance des résultats obtenus, nous avons choisi un risque alpha de 10%. Certains intervalles n'ont pu être calculés en raison du trop faible effectif de notre échantillon.

Nous avons complété l'analyse en recherchant des liens statistiquement significatifs entre les différentes variables d'intérêt de l'étude en analyse bi-variée.

Pour l'analyse de deux variables qualitatives, nous avons utilisé le test du Chi2 lorsque les conditions de validité étaient réunies (effectifs théoriques supérieurs à 5), sinon le test exact de Fisher. Concernant l'analyse entre variables qualitatives et quantitatives, nous avons utilisé le test t de Student.

Pour tous ces tests, le risque alpha de première espèce était fixé à 5%.

RESULTATS

1. Taux de réponse :

Nous avions envoyé notre questionnaire à 200 médecins généralistes. Un médecin a retourné le questionnaire sans y répondre (cas clinique n°2) et a donc été exclu. Sur les 199 médecins généralistes restants, 109 réponses ont été obtenues soit un taux de réponse de 54,77%.

Tableau 6 : **nombre de réponses par cas clinique**

	Nombre de réponses	Exclu	Taux de réponses
Cas n°1 (50 questionnaires envoyés)	24	0	24/50 = 48%
Cas n°2 (50 questionnaires envoyés)	24	1	24/49 = 48,98%
Cas n°3 (50 questionnaires envoyés)	28	0	28/50 = 56%
Cas n°4 (50 questionnaires envoyés)	33	0	33/50 = 66%
TOTAL	**109**	**1**	**109/199 = 54,77%**

2. Description de la population de médecins généralistes :

2.1. Age et sexe :

35 femmes ont été incluses dans notre étude, soit un taux de 32,1% ($IC_{90\%}$ [24,7%-39,5%]). Le sex-ratio est de 2,11.

L'âge moyen des médecins généralistes inclus est de 48,85 ans, l'écart type est de 11,62 ans.

28 médecins étaient âgés de 40 ans ou moins (25,7%), 59 médecins (54,1%) étaient âgés de 41 à 59 ans, 22 médecins étaient âgés de 60 ans ou plus (20,18%).

2.2. Expérience :

La moyenne du nombre d'années d'exercice est de 18,75 ans, avec un écart type à 12,45 ans.

2.3. Milieu d'exercice :

17 médecins (15,60%) exerçaient en milieu rural, 66 (60,55%) en milieu semi-rural et 26 (23,85%) en milieu urbain.

2.4. Activité :

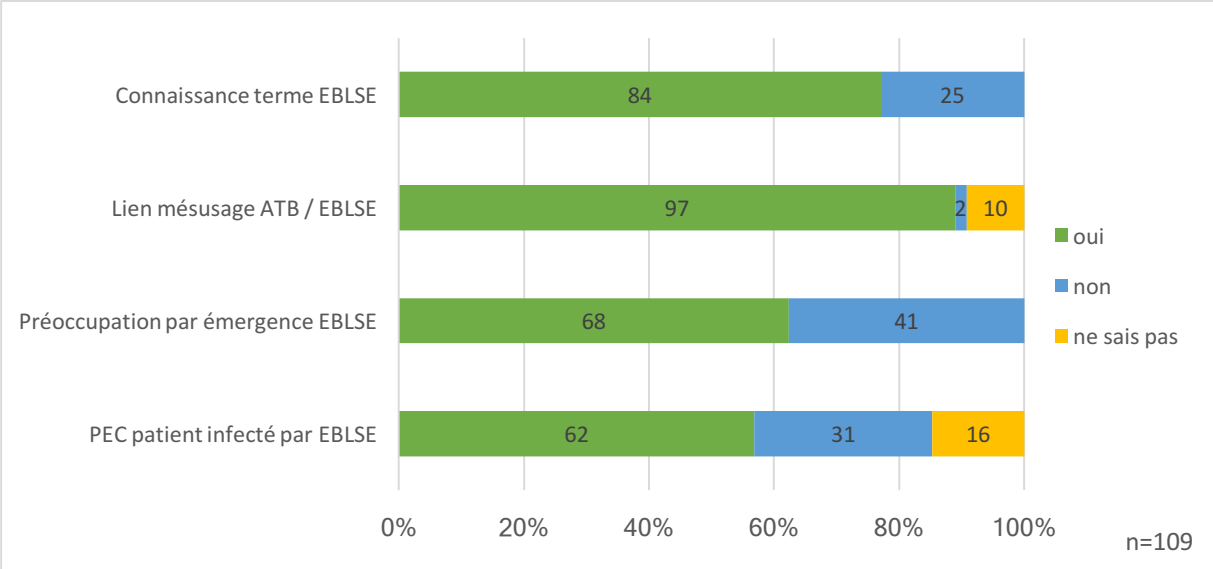
En moyenne, les médecins généralistes de notre échantillon voyaient 25,84 patients par jour, avec un écart type de 6,45 patients.

6 médecins (5,50%) voyaient 19 patients ou moins par jour, 89 médecins (81,65%) voyaient entre 20 et 30 patients par jour et 14 médecins (12,84%) voyaient 31 patients ou plus par jour.

3. Concernant les connaissances sur l'antibiorésistance et les EBLSE :

Sur les 109 médecins généralistes ayant répondu à notre questionnaire, 88 pensaient que la résistance bactérienne aux antibiotiques est un problème grave (soit 80,7%, $IC_{90\%}$ [74,5%-86,9%]). En revanche, 3 médecins (2,75%) pensaient que c'est un problème rare et 17 un problème modéré (15,6%). 1 médecin (0,91%) pensait que c'est un problème « en évolution constante ».

***Figure 11* : connaissances des médecins sur les EBLSE**



ATB = antibiotiques EBLSE=Entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre élargi

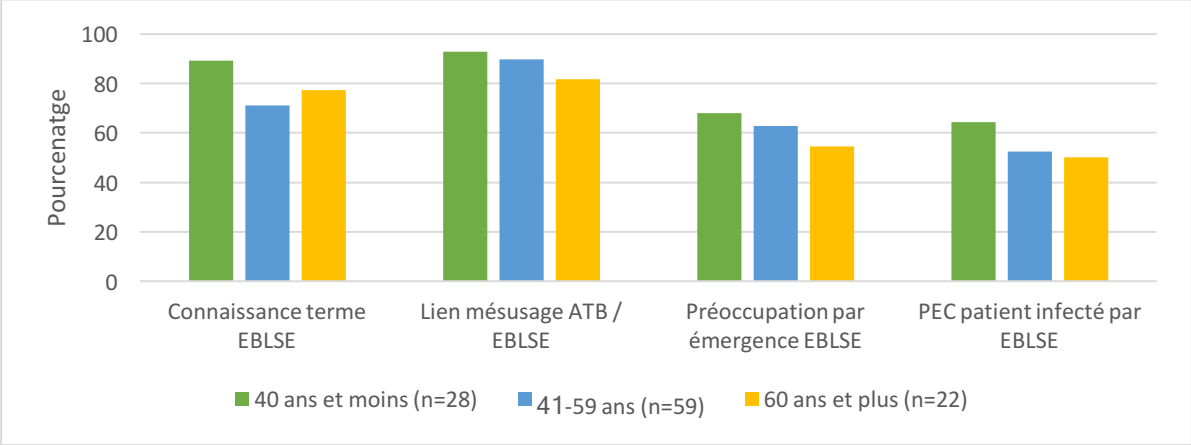
PEC = prise en charge

Parmi les 31 médecins généralistes n'ayant jamais pris en charge de patients infectés par une EBLSE, 18 (58,1%, $IC_{90\%}$ [45,6%-70,6%]) connaissaient le terme EBLSE et 14 (45,6%, $IC_{90\%}$ [31,2%-60%]) se sentaient préoccupés par l'émergence des EBLSE.

A l'inverse, parmi les 62 médecins généralistes ayant déjà pris en charge des patients infectés par une EBLSE, 56 (90,3%, $IC_{90\%}$ [81,6%-99%]) connaissaient le terme EBLSE et 46 (74,2%, $IC_{90\%}$ [64,1%-84,3%]) se sentaient préoccupés par leur émergence.

Ces différences étaient significatives (p<0,001 et p=0,006 respectivement).

***Figure 12* : Connaissances générales des médecins généralistes sur les EBLSE selon l'âge**



EBLSE=Entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre élargi

4. Concernant la prise en charge des patients ayant une IU à EBLSE :

4.1. Antibiothérapie :

4.1.1. Concernant la cystite aigüe simple (cas clinique n°1) :

Figure 13 **: Antibiotiques prescrits par les médecins dans la cystite aigüe simple**

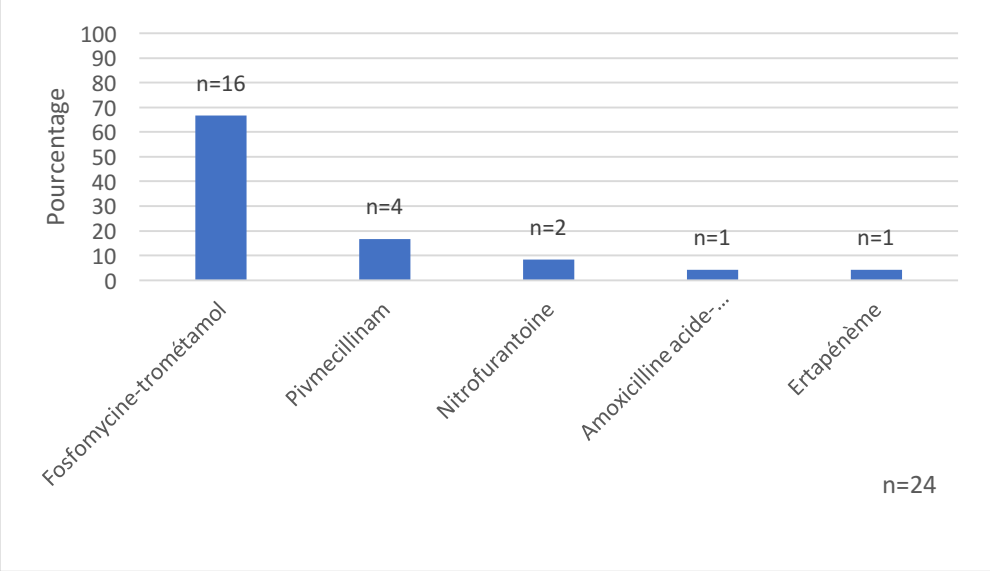
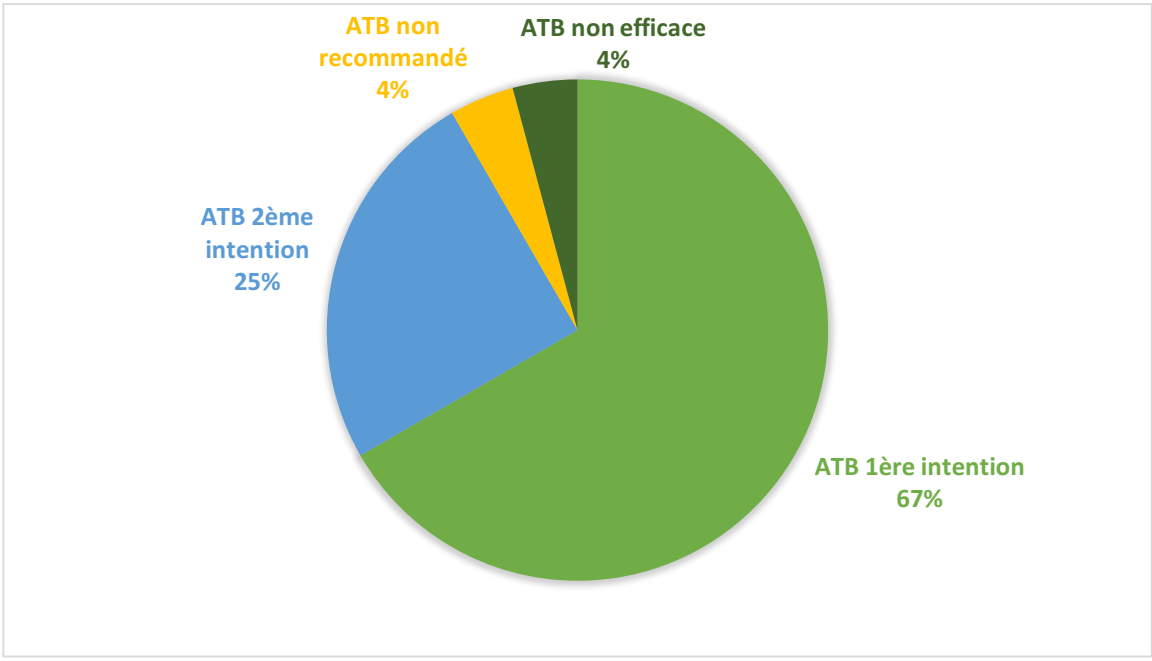


Figure 14 **: Analyse des antibiotiques prescrits dans la cystite aigüe simple par rapport aux recommandations de la SPILF 2014.**



ATB = antibiothérapie

Le traitement de 1ère intention, fosfomycine-trométamol, a été prescrit par 16 médecins généralistes (66,7%, $IC_{90\%}$ [50,9%-82,5%]). Parmi eux, 13 médecins (81,25%) le prescrivaient en prise unique. Les 3 autres médecins le prescrivaient pour 2, 3 et 7 jours. Un seul allongeait la durée (2 jours) en raison du caractère résistant de la bactérie. 2 médecins (12,5%) prescrivaient à une posologie trop forte de 2 sachets par jour.

9 (56,25%) avaient lu les recommandations de la SPILF 2014, et 6 (37,5%) se sont sentis en difficulté.

6 médecins (25%, $IC_{90\%}$ [10,5%-39,5%]) ont prescrit un traitement de 2ème intention : 4 médecins ont choisi le pivmecillinam (66,7%) dont 3 pour une durée de 5 jours (l'un d'entre eux le prescrivait à une posologie trop faible de 400 milligrammes par jour). Le quatrième allongeait la durée à 14 jours en raison de la présence de BLSE. 2 médecins (33,3%) ont choisi la nitrofurantoïne, à la bonne posologie mais les 2 pour des durées trop longues : 7 et 10 jours. Un seul allongeait la durée en raison de la multirésistance de la bactérie.

La moitié des 6 médecins avait lu les recommandations, 2 d'entre eux se sont sentis en difficulté.

Concernant les traitements non recommandés, un médecin propose l'ertapénème, en hospitalisation. Il dit ne pas avoir lu les recommandations, et ne se sent pas en difficulté.

Enfin, un médecin propose un traitement non efficace par amoxicilline - acide clavulanique, rendu résistant sur l'antibiogramme, pour une durée de 5 jours. Il a lu les recommandations et se serait senti en difficulté avec demande d'avis spécialisé auprès d'un infectiologue, et/ou aide à la prescription.

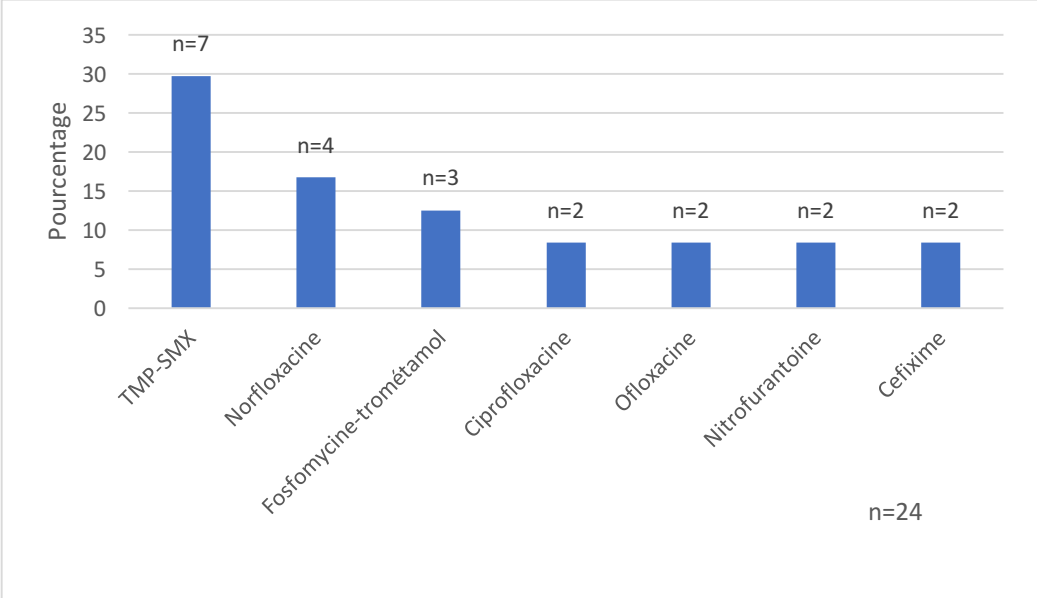
4.1.2. <u>Concernant la bactériurie asymptomatique (cas clinique n°2) :</u>

Sur les 24 médecins généralistes ayant répondu, 13 (54,2%, $IC_{90\%}$ [37,5%-70,9%]) ont instauré un traitement antibiotique devant une bactériurie asymptomatique. Parmi eux, 2 médecins (15,4%) n'auraient pas instauré de traitement antibiotique en l'absence de production de BLSE.

En revanche, 11 médecins (45,8%, $IC_{90\%}$ [29,1%-62,5%]) n'ont pas introduit d'antibiothérapie. Parmi eux, un seul aurait traité l'infection si la bactérie n'avait pas produit de BLSE.

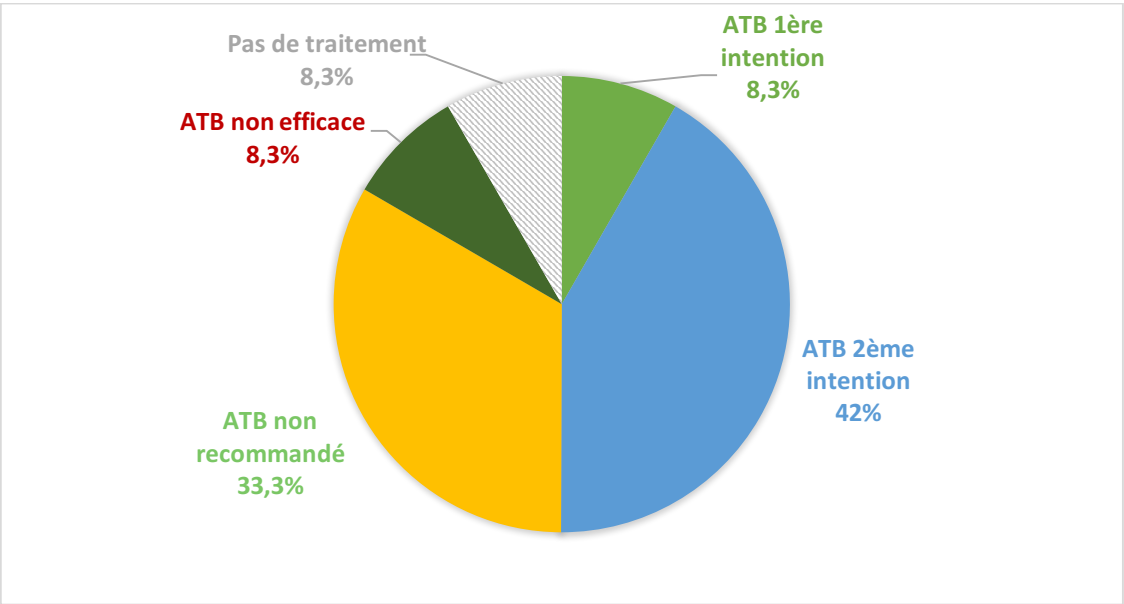
4.1.3. Concernant la cystite à risque de complications (cas clinique n°2) :

Figure 15 **: Antibiotiques prescrits par les médecins de l'étude dans la cystite aigüe à risque de complications.**



TMP-SMX = triméthropime-sulfaméthoxazole

Figure 16 **: Analyse des antibiotiques prescrits dans la cystite aigüe à risque de complications par rapport aux recommandations SPILF 2014.**



ATB = antibiothérapie

La nitrofurantoïne, antibiothérapie de 1ère intention dans notre cas, a été prescrite par 2 médecins (8,3%) à la durée recommandée de 7 jours. L'un d'entre eux la prescrivait à une posologie

trop faible de 200 milligrammes par jour. Ces 2 médecins avaient lu les recommandations. L'un d'entre eux s'est senti en difficulté avec recours à une aide à la prescription.

7 médecins (29,7%) ont prescrit du triméthoprime sulfaméthoxazole, antibiothérapie de 2ème intention dans notre cas, tous à la bonne posologie mais seulement 3 médecins pour la durée recommandée de 5 jours. 1 médecin a prescrit pour une durée de 3 jours. Les 3 autres médecins ont prescrit pour une durée de 7 jours (n=2) et 10 jours (n=1) sans que le caractère BLSE du germe ait motivé l'allongement de durée.

2 médecins avaient pris connaissance des recommandations. 5 se sont sentis en difficulté.

Toujours dans les antibiothérapies de 2ème intention, 3 médecins (12,5%) ont prescrit du fosfomycine trométamol, en prise unique. Aucun n'allonge la durée du fait de la présence de BLSE. 2 d'entre eux se sont sentis en difficulté, avec une demande d'avis spécialisé (infectiologue) et un recours à une aide à la prescription. 2 médecins avaient lu les recommandations.

Concernant les antibiothérapies non recommandées dans notre étude, 8 médecins (33,3%) ont choisi un traitement par fluoroquinolones : 4 médecins (16,7%) ont opté pour la norfloxacine, dont 3 qui allongent la durée du fait de la présence de BLSE, 2 médecins (8,3%) ont choisi la ciprofloxacine (à mi-dose pour l'un d'entre eux) et 2 médecins (8,3%) l'ofloxacine.

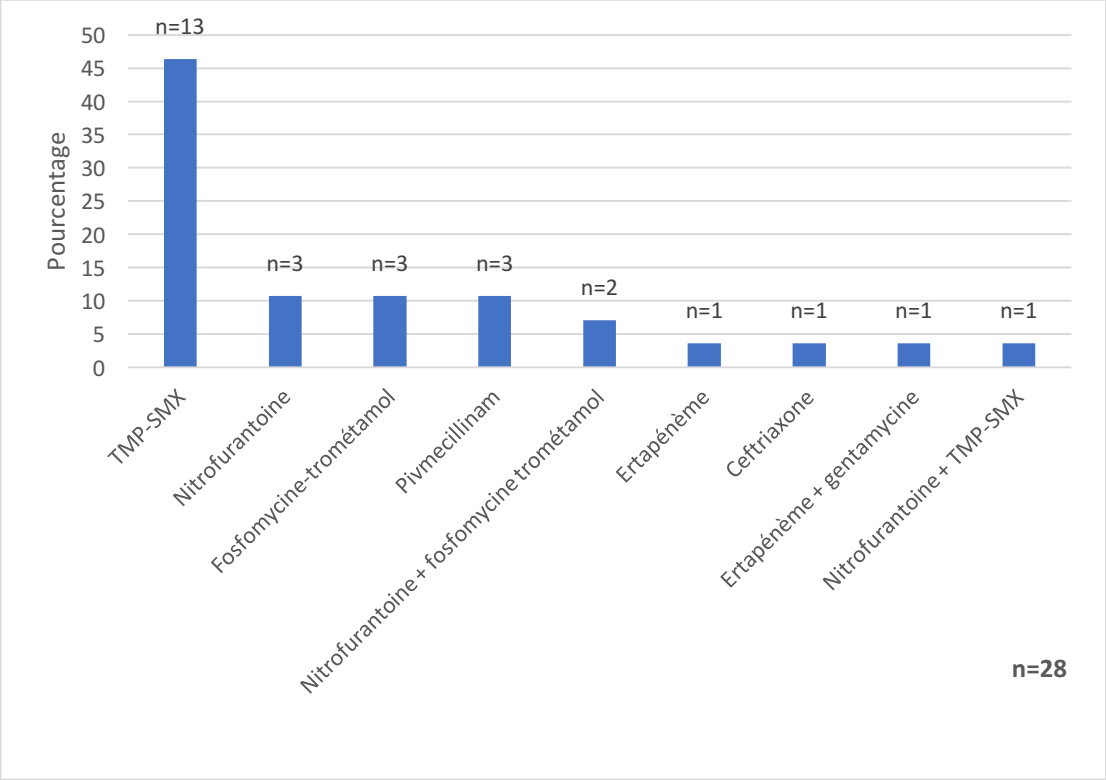
Seulement 2 médecins se sont sentis en difficulté. 2 médecins avaient pris connaissance des recommandations.

Enfin, concernant les antibiothérapies non efficaces, 2 médecins (8,3%) ont prescrit du céfixime, pour des durées de 8 et 15 jours. Le médecin ayant prescrit 15 jours allonge la durée de prescription à cause de la présence de BLSE. Il s'est senti en difficulté (avec demande d'avis auprès d'un infectiologue et utilisation d'un outil d'aide à la prescription) et a lu les recommandations, contrairement au 2ème médecin.

A noter que 2 médecins (8,3%) ne prescrivent aucune antibiothérapie malgré la présence de signes cliniques. L'un d'entre eux avait prescrit un antibiotique pour la bactériurie asymptomatique. Un médecin prenait un avis auprès d'un infectiologue. Aucun d'entre eux n'avait lu les recommandations.

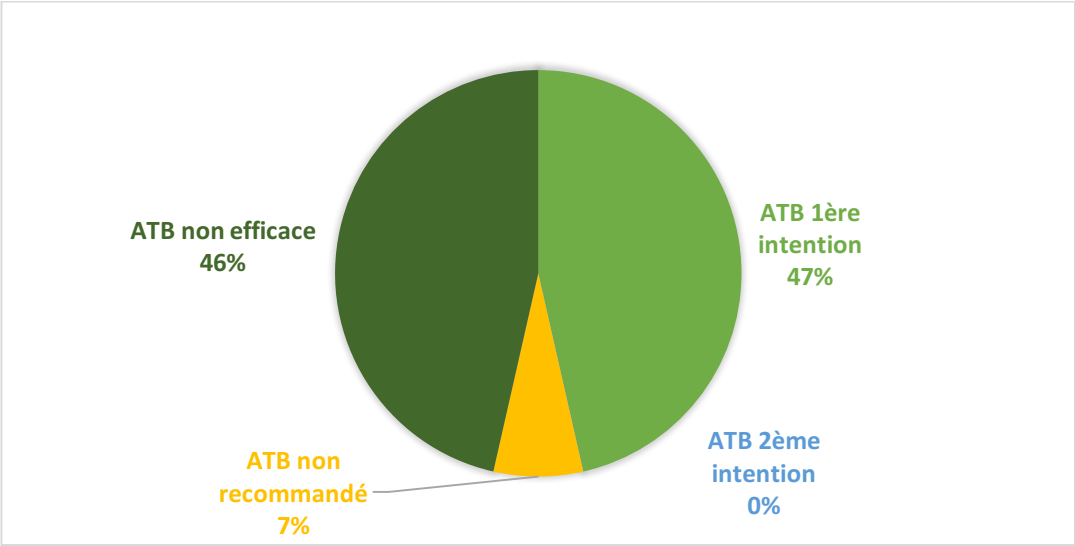
4.1.4. Concernant la pyélonéphrite aigüe simple (cas clinique n°3) :

Figure 17 **: Antibiotiques prescrits par les médecins de l'étude dans la pyélonéphrite aigüe simple.**



TMP-SMX = triméthropime-sulfaméthoxazole

Figure 18 **: Analyse des antibiothérapies prescrites dans la pyélonéphrite aigüe simple selon les recommandations SPILF 2014.**



ATB = antibiothérapie

Le triméthoprime sulfaméthoxazole, recommandé dans notre étude en première intention a été prescrit par 13 médecins (46,4%, $IC_{90\%}$ [30,9%-61,9%]). Parmi eux, 7 médecins (53,8%) ont respecté la durée de prescription de 10 jours (dont 1 médecin allongeant la durée en raison de la présence de BLSE), et 2 médecins (15,4%) ont traité 14 jours (sans allongement de durée).

En revanche, 1 médecin allongeait la durée de traitement à 20 jours, sans rapport avec la présence de BLSE. 3 médecins (23,1%) ne traitaient que 7 (n=2) et 8 (n=1) jours dont 2 ayant allongé la durée en raison du caractère BLSE du germe.

La posologie journalière était respectée dans tous les cas.

Sur les 13 médecins, 4 avaient lu les recommandations de la SPILF. 9 se sentaient en difficulté, dont 1 demande d'hospitalisation, 7 demandes d'avis spécialisé et 6 recours à un outil d'aide à la prescription.

Dans notre étude, aucun médecin n'a prescrit de traitement de $2^{ème}$ intention. Un médecin a prescrit de la gentamycine mais en association avec l'ertapénème.

2 médecins (7,1%) ont prescrit un traitement non recommandé sur le plan écologique : l'un a prescrit de l'ertapénème, avec demande d'hospitalisation (sans pour autant se sentir en difficulté), il n'avait pas lu les recommandations. L'autre médecin a également prescrit de l'ertapénème mais en association avec de la gentamycine, toujours en hospitalisation, avec sentiment de difficulté. Il avait lu les recommandations.

Enfin, 13 médecins (46,4%, $IC_{90\%}$ [30,9%-61,9%]) ont prescrit un traitement non efficace. Parmi eux, 11 médecins ont prescrit un traitement non recommandé dans la pyélonéphrite : 3 ont prescrit de la nitrofurantoïne, 3 du fosfomycine-trométamol, 3 du pivmecillinam, et 2 une association nitrofurantoïne + fosfomycine-trométamol. 4 médecins se sont sentis en difficulté avec 1 demande d'hospitalisation pour un des traitements par nitrofurantoïne + fosfomycine-trométamol, 2 demandes d'avis spécialisé auprès d'un infectiologue et 2 recours à un outil d'aide à la prescription.

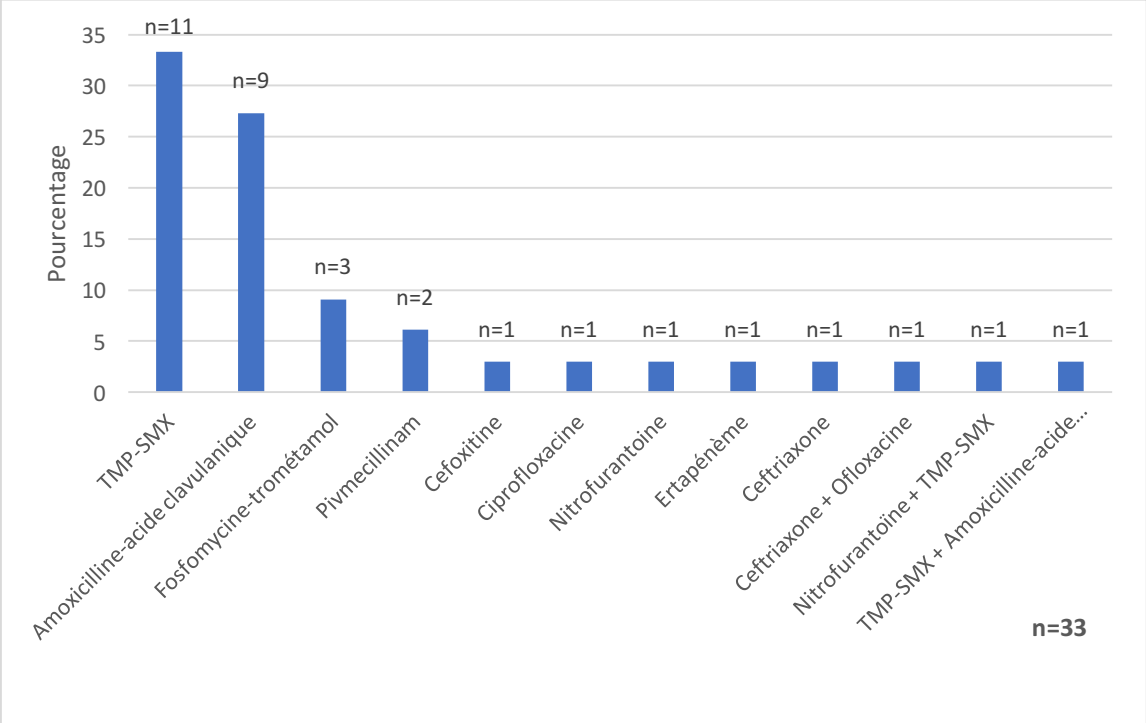
Un médecin a prescrit de la ceftriaxone, résistante à l'antibiogramme. Il s'est senti en difficulté avec demande d'hospitalisation.

Enfin, un médecin a prescrit une association TMP-SMX et nitrofurantoïne. Il ne s'est pas senti en difficulté.

Parmi ces 13 médecins, 4 (30,8%) avaient lu les recommandations de la SPILF.

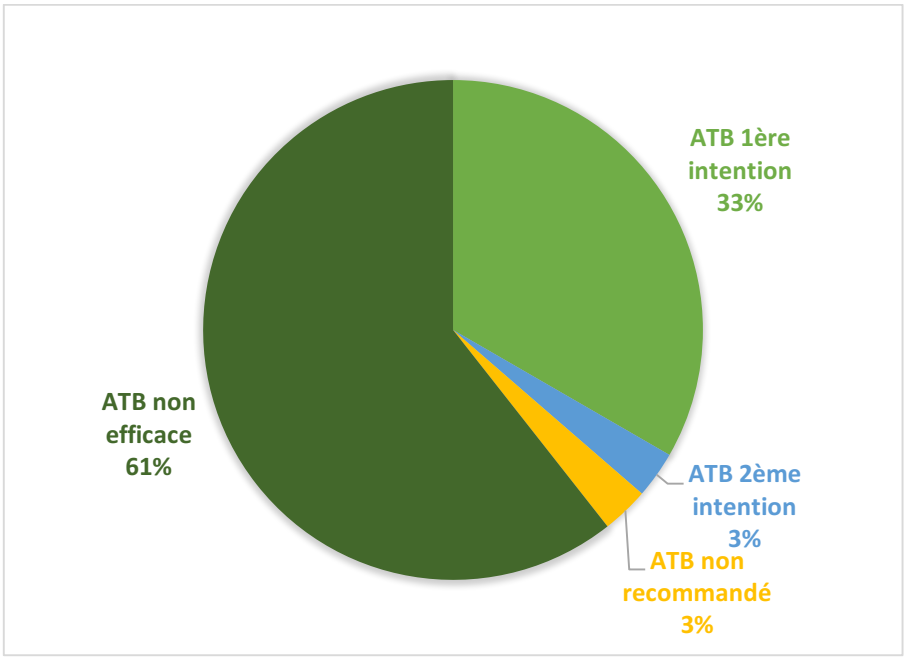
4.1.5. Concernant l'infection urinaire masculine simple (cas clinique n°4) :

Figure 19 **: Antibiotiques prescrits par les médecins de l'étude dans l'infection urinaire masculine simple**



TMP-SMX = triméthoprime-sulfaméthoxazole

Figure 20 **: Analyse des antibiothérapies prescrites dans l'infection urinaire masculine simple par rapport aux recommandations de la SPILF 2014.**



ATB = antibiothérapie

Le triméthoprime-sulfaméthoxazole, antibiothérapie de 1ère intention dans notre étude a été prescrit par 11 médecins (33,3%, $IC_{90\%}$ [19,8%-46,8%]), tous à la bonne posologie. Parmi eux, 4 médecins (36,4%) avaient prescrit à la durée recommandée de 14 jours. Aucun n'allongeait la durée en raison de la présence de résistances.

4 médecins avaient traité pendant une durée inférieure (7 (n=1), 8 (n=1) ou 10 (n=2) jours). Parmi eux, 3 médecins allongeaient la durée du fait de la présence de BLSE. Par ailleurs, 3 médecins (27,3%) traitaient pendant une durée trop longue, à savoir 15 (n=1) et 21 (n=2) jours, sans justifier ce choix par la multirésistance de la bactérie.

Sur les 11 médecins, 6 (54,4%) se sentaient en difficulté avec 4 demandes d'hospitalisation, 4 médecins avaient pris connaissance des recommandations.

Un médecin (3%) a prescrit une antibiothérapie de 2ème intention, à savoir la céfoxitine pendant une durée trop courte de 15 jours au lieu de 21 requis. Il n'a pas précisé la posologie journalière mais a indiqué la vérifier dans le Vidal*. Il s'est senti en difficulté avec demande d'avis auprès d'un infectiologue et avait lu les recommandations.

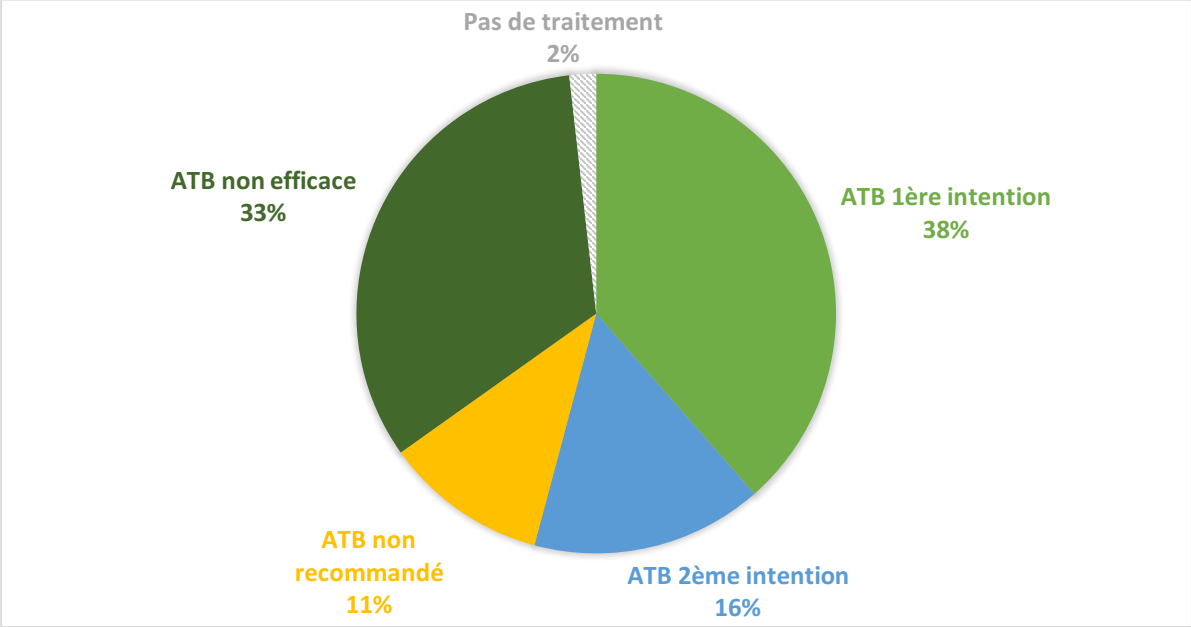
Un médecin (3%) a prescrit une antibiothérapie non recommandée à savoir de l'ertapénème, avec demande d'hospitalisation. Il s'est senti en difficulté et a demandé un avis infectiologue. Il avait lu les recommandations.

Enfin, 20 médecins (60,6%, $IC_{90\%}$ [46,6%-74,6%]) ont prescrit une antibiothérapie inefficace : pour 3 d'entre eux (15%), il s'agissait d'un antibiotique rendu résistant sur l'antibiogramme à savoir la ciprofloxacine, la ceftriaxone ou une association ceftriaxone + ofloxacine. Les 17 autres ont prescrit des traitements non recommandés dans le traitement de l'infection urinaire masculine à savoir : l'amoxicilline-acide clavulanique (45%), la nitrofurantoïne (5%), le fosfomycine-trométamol (15%), le pivmecillinam (10%). Un médecin (5%) a prescrit une association triméthoprime-sulfaméthoxazole + amoxicilline-acide clavulanique, et un médecin (5%) une association triméthoprime-sulfaméthoxazole + nitrofurantoïne.

Parmi ces 20 médecins, 10 (50%) se sentaient en difficulté. Il y avait 5 demandes d'hospitalisation, 11 demandes d'avis spécialisé (2 auprès d'un urologue, 9 auprès d'un infectiologue) et 3 utilisations d'un outil d'aide à la prescription. Enfin, 7 médecins (35%) avaient lu les recommandations.

4.1.6. Tous cas cliniques confondus :

Figure 21 **: Analyse des antibiothérapies prescrites tous cas cliniques confondus par rapport aux recommandations SPILF 2014**



ATB = antibiothérapie

Au total, sur 109 médecins inclus, 42 (38,5%, $IC_{90\%}$ [30,8%-46,2%]) ont mis en place une antibiothérapie de 1ère intention. Parmi eux, 39 médecins (92,9%) ont prescrit à la bonne posologie, et 26 (61,9%) pendant la bonne durée. 9 médecins (21,4%) ont prescrit pour des durées trop longues mais un seul en raison de la présence de BLSE.

25 médecins (22,9%) ont cité à la fois le bon antibiotique, à la bonne posologie et pendant la bonne durée. Parmi eux, 13 (52%) se sont sentis en difficulté, et 11 (44%) avaient lu les recommandations.

Par ailleurs, 17 médecins (15,6%, $IC_{90\%}$ [9,9%-21,3%]) ont prescrit une antibiothérapie de 2ème intention ou plus selon les recommandations de la SPILF que 8 d'entre eux (47%) avaient lues.

Concernant les posologies et les durées de traitement, 3 ne sont pas étudiées car correspondant à un traitement par fosfomycine-trométamol dans le cadre de la cystite à risque de complications, et donc soumis à avis d'expert. Sur les 14 antibiothérapies restantes, 13 (92,9%) ont été prescrites à la bonne posologie, et 6 (42,9%) pendant la bonne durée. Sur les 6 antibiothérapies prescrites pour une durée trop longue, 2 (33,3%) étaient justifiées par la présence de BLSE.

Sur les 17 médecins, 10 (58,8%) se sentaient en difficulté.

Au niveau des antibiothérapies non recommandées, sur les 12 médecins (11%, $IC_{90\%}$ [6,1%-15,9%]) concernés, 4 (33,3%) avaient lu les recommandations. 4 médecins (33,3%) se disaient en difficulté.

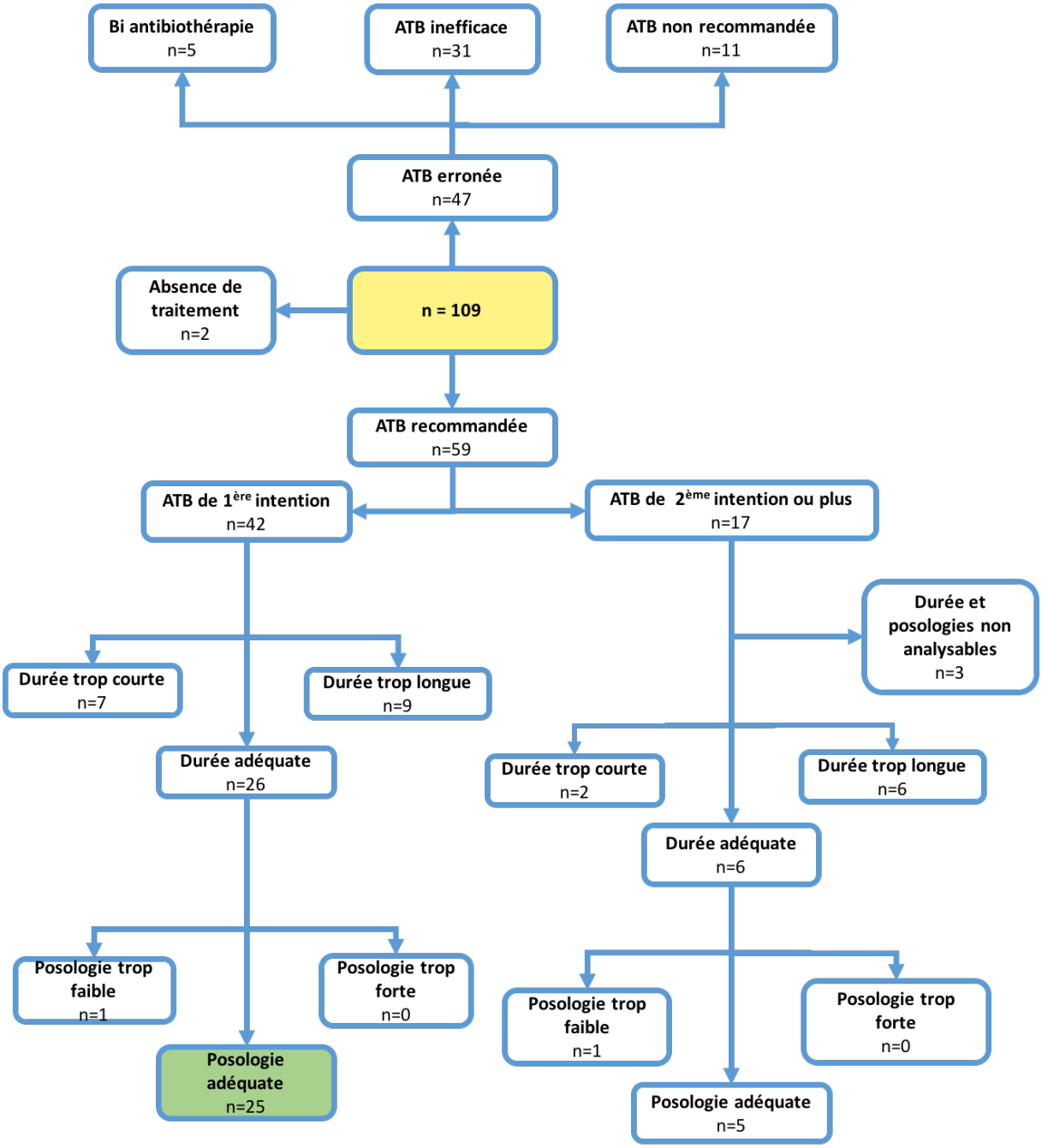
Enfin, dans notre étude, 36 médecins (33%, $IC_{90\%}$ [25,5%-40,5%]) ont prescrit une antibiothérapie non efficace. Parmi eux, 7 médecins (19,4%) ont choisi un antibiotique rendu résistant sur l'antibiogramme et 29 (80,6%) un antibiotique non recommandé dans la pathologie concernée selon les recommandations de la SPILF 2014.

Au total, 13 médecins (36,1%) avaient lu les recommandations. Un médecin sur deux s'est senti en difficulté.

Par ailleurs, concernant les durées de traitement, sur 56 médecins ayant prescrit une antibiothérapie entrant dans les critères d'analyse (à savoir antibiothérapie de $1^{ère}$ ou $2^{ème}$ intention, hors traitement par fosfomycine-trométamol dans la cystite aigüe à risque de complications), 15 médecins (26,8%) l'ont fait pour une durée supérieure aux recommandations.

Parmi eux, 3 médecins (20%) justifiaient cet allongement par la présence d'une BLSE, dont 2 qui avaient lu les recommandations.

Figure 22 **: motifs d'erreur des antibiothérapies prescrites, tous cas cliniques confondus**



ATB=antibiothérapie

Dans notre étude, sur 109 médecins interrogés, 30 (27,5%) ont prescrit un antibiotique cité par les recommandations de la SPILF (de première ou deuxième intention ou plus) pendant la bonne durée et à la bonne posologie.

Sur les 79 erreurs thérapeutiques commises, 31 prescriptions (39,2%) correspondaient au choix d'une molécule rendue résistante à l'antibiogramme, 11 (13,9%) au choix d'une molécule non recommandée en raison de son impact écologique. Par ailleurs, 24 médecins (30,4%) se sont trompés sur la durée de traitement, et 2 (2,5%) sur la posologie.

4.2. Contrôle de l'ECBU :

Tableau 7 : **Nombre d'ECBU de contrôle réalisés pour chaque cas clinique**

	Cystite simple	Cystite à risque de complications	Pyélonéphrite simple	Infection urinaire masculine simple	TOTAL
Nombre d'ECBU contrôlés	7/24 (29,2%)	10/24 (41,7%)	17/28 (60,7%)	22/33 (66,7%)	56/109 (51,4%)

ECBU = examen cytobactériologique des urines

Au total, dans notre étude, 53 médecins généralistes (40,7%, $IC_{90\%}$ [30,9%-56,5%]) suivent les recommandations de la SPILF 2014 et ne pratiquent pas d'ECBU de contrôle.

Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre la lecture des recommandations et l'absence de réalisation d'un ECBU de contrôle (p=0,0720).

4.3. Concordance totale :

Tableau 8 : **nombre de médecins répondant au critère principal et aux critères secondaires de notre étude.**

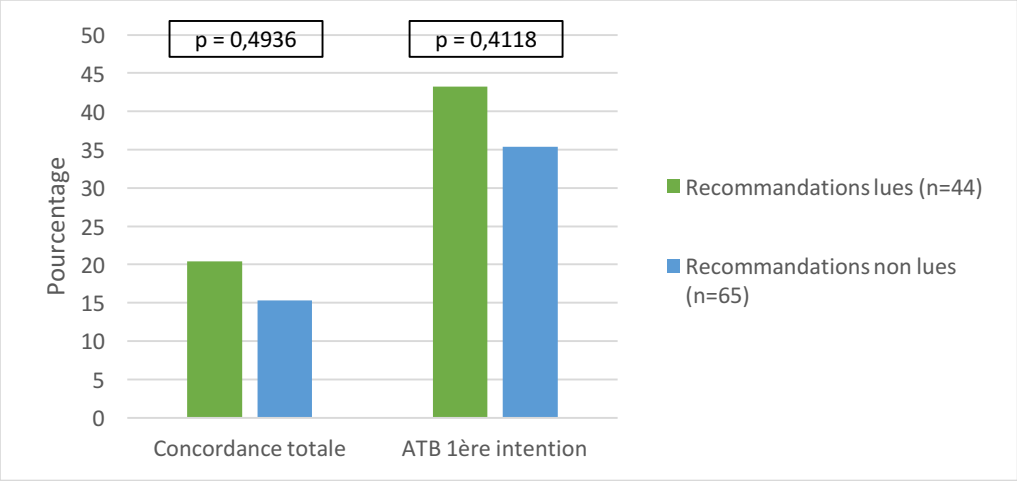
Critères de jugement	Cystite simple	Cystite à risque de complication	Pyélonéphrite aigüe simple	Infection urinaire masculine simple	TOTAL
ATB de 1ère intention	16/24 (66,7%)	2/24 (8,3%)	13/28 (46,4%)	11/33 (33,3%)	**42/109 (38,5%)**
Bonne posologie	19/22 (86,4%)	8/9 (88,9%)	13/13 (100%)	12/12 (100%)	**52/56 (92,9%)**
Durée adéquate	16/22 (72,7%)	5/9 (55,6%)	7/13 (53,8%)	4/12 (33,3%)	**32/56 (57,1%)**
Absence d'ECBU de contrôle	17/24 (70,8%)	14/24 (58,3%)	11/28 (39,3%)	11/33 (33,3%)	**53/109 (48,6%)**
CONCORDANCE TOTALE	10/24 (41,7%)	1/24 (4,2%)	4/28 (14,3%)	4/33 (12,1%)	**19/109 (17,4%)**

ATB=antibiothérapie

ECBU=examen cytobactériologique des urines

Dans le cas de la pyélonéphrite, la durée adéquate passait de 53,8% (7/13) si la durée de traitement recommandée retenue était de 10 jours, à 69,2% (9/13) si l'on considérait une durée de traitement de 10 à 14 jours. En revanche, il n'y avait pas de modification de la concordance totale, car les 2 médecins concernés réalisaient un ECBU de contrôle.

Figure 23 : **Association entre concordance totale ou antibiothérapie de 1ère intention et lecture des recommandations de la SPILF 2014**



ATB = antibiothérapie

Dans notre étude, il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre la lecture des recommandations de la SPILF 2014 et la concordance totale ou la mise en place d'une antibiothérapie de 1ère intention.

Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre la prise en charge antérieure d'une infection à EBLSE et la concordance totale ou l'antibiothérapie de 1ère intention (p=0,5432 et p=0,4017 respectivement).

Enfin, l'âge du médecin n'était pas non plus statistiquement associé à la concordance totale (p=0,2218) ni l'antibiothérapie de 1ère intention (p=0,1009), mais il l'était pour la durée de traitement et la réalisation d'un ECBU de contrôle (p=0,0043 et p=0,025 respectivement)

Tableau 9 : **recherche de liens statistiquement significatifs entre critère principal, critères secondaires et variables d'intérêt de l'étude :**

Variables de l'étude :	Concordance totale	Antibiothérapie de 1ère intention	Durée de traitement	Réalisation d'un ECBU de contrôle
Sexe	0,3045	0,1386	0,0904	0,2210
Age	0,2218	0,1009	***0,0043***	***0,0251***

Expérience	0,1736	0,0953	***0,0095***	***0,0251***
Milieu d'exercice	0,3767	0,6790	0,7436	0,4623
Nombre de patient par jour	0,6678	0,8928	0,8913	0,2166
Problématique de la résistance aux antibiotiques	0,7175	0,9059	0,4022	0,3441
Connaissance terme EBLSE	0,0679	0,4446	0,3810	0,0188
Lien entre mésusage des antibiotiques et émergence EBLSE	0,5157	0,2064	0,6737	0,2613
Préoccupation par antibiorésistance	0,9390	0,6253	0,5588	0,7112
Ayant déjà pris en charge une IU à EBLSE :	0,5432	0,1589	0,5463	0,1360
N'ayant jamais pris en charge une IU à EBLSE	0,7386	0,6802	0,1554	0,6484
Ayant déjà un référent infectiologue	0,2093	0,2160	0,8325	0,7392

EBLSE = entérobactéries productrices de béta-lactamases à spectre étendu

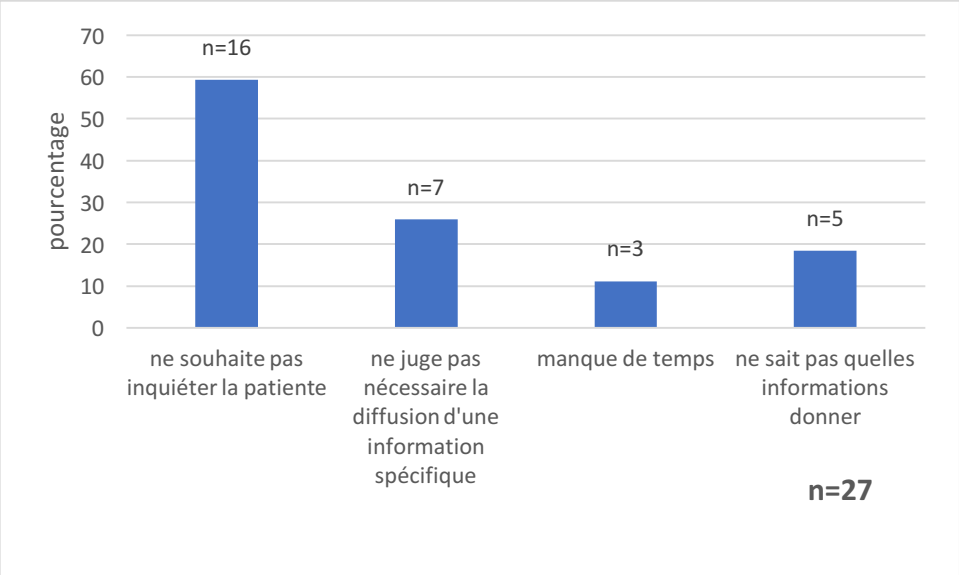
IU = infection urinaire

4.4. Information des patients :

Sur les 109 médecins interrogés, 82 (75,2%, $IC_{90\%}$ [68,5%-81,9%]) déclaraient informer le patient du caractère multi-résistant de la bactérie en cause. Parmi eux, 18 médecins (21,9%) avaient dit ne pas connaître le terme BLSE. Par ailleurs, 72 médecins (66,1%, $IC_{90\%}$ [58,6%-73,6%]) informaient de son mode de transmission.

Un médecin précise n'informer le patient que s'il avait dans son entourage des personnes fragiles (institutionnalisées ou avec déficit immunitaire).

Figure 24 : **motifs de non information par les médecins ne délivrant pas d'explications aux patients sur le caractère multi-résistant de la bactérie en cause dans l'infection urinaire**



4.5. Mise en difficulté des médecins :

Dans notre étude, 54 médecins (49,5%, $IC_{90\%}$ [41,6%-57,4%]) avouaient qu'ils auraient été en difficulté face à la situation présentée dans leur pratique réelle.

Tableau 10 : **Recours utilisés par les médecins pour aide à la prise en charge des infections urinaires à EBLSE.**

	Cystite simple (n=24)	Cystite à risque de complication (n=24)	Pyélonéphrite aigüe simple (n=28)	Infection urinaire masculine simple (n=33)	TOTAL (n=109)
Hospitalisation	1 (4,2%)	0 (0%)	5 (17,9%)	10 (30,3%)	16 (14,7%)
Avis spécialisé Dont :	11 (45,8%)	7 (29,2%)	12 (42,9%)	19 (57,6%)	49 (44,9%)
- Urologue	3	0	1	3	7
- Infectiologue	6	5	11	17	39
- Microbiologiste	2	2	3	0	7
Aide à la prescription	9 (37,5%)	14 (58,33%)	8 (28,6%)	8 (24,2%)	39 (35,8%)

Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif entre la prise en charge antérieure d'une ou plusieurs infection(s) urinaire(s) à EBLSE et la demande d'un avis spécialisé (p=0,4079).

On ne retrouvait aucun lien statistiquement significatif entre la demande d'un avis spécialisé et la concordance totale (p=0,4591) ou l'antibiothérapie de 1ère intention (p=0,6579).

5. Concernant le parcours de soin et la formation :

5.1. Identification d'un référent en infectiologie :

Dans notre étude, 74,3% ($IC_{90\%}$ [67,4%-81,2%]) (n=81) des médecins généralistes interrogés trouveraient utile la mise en place d'un numéro de téléphone d'un référent en infectiologie proche de leur lieu d'exercice pour avis sur la prise en charge des infections à EBLSE. 22 médecins (20,2%, $IC_{90\%}$ [16,4%-29%]) déclaraient avoir déjà identifié un référent. 14 médecins (12,8%, $IC_{90\%}$ [7,5%-18,1%]) ne trouveraient pas utile cette mise en place.

Sur 17 médecins exerçant en milieu rural, 4 (23,5%, $IC_{90\%}$ [7,2%-39,8%]) avaient déjà identifié un référent contre 3 (11,5%) sur 26 médecins exerçant en milieu urbain. En milieu semi-rural, ce taux était de 22,7% (15/66).

Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre le lieu d'exercice et l'identification préalable d'un référent (p=0,4385).

Enfin, parmi les 87 médecins n'ayant pas de référent, 76 (87,4%, $IC_{90\%}$ [79,7%-95,1%]) étaient favorables à la diffusion d'un numéro de téléphone permettant d'en joindre un.

5.2. Mise en place d'un outil d'aide à la prescription :

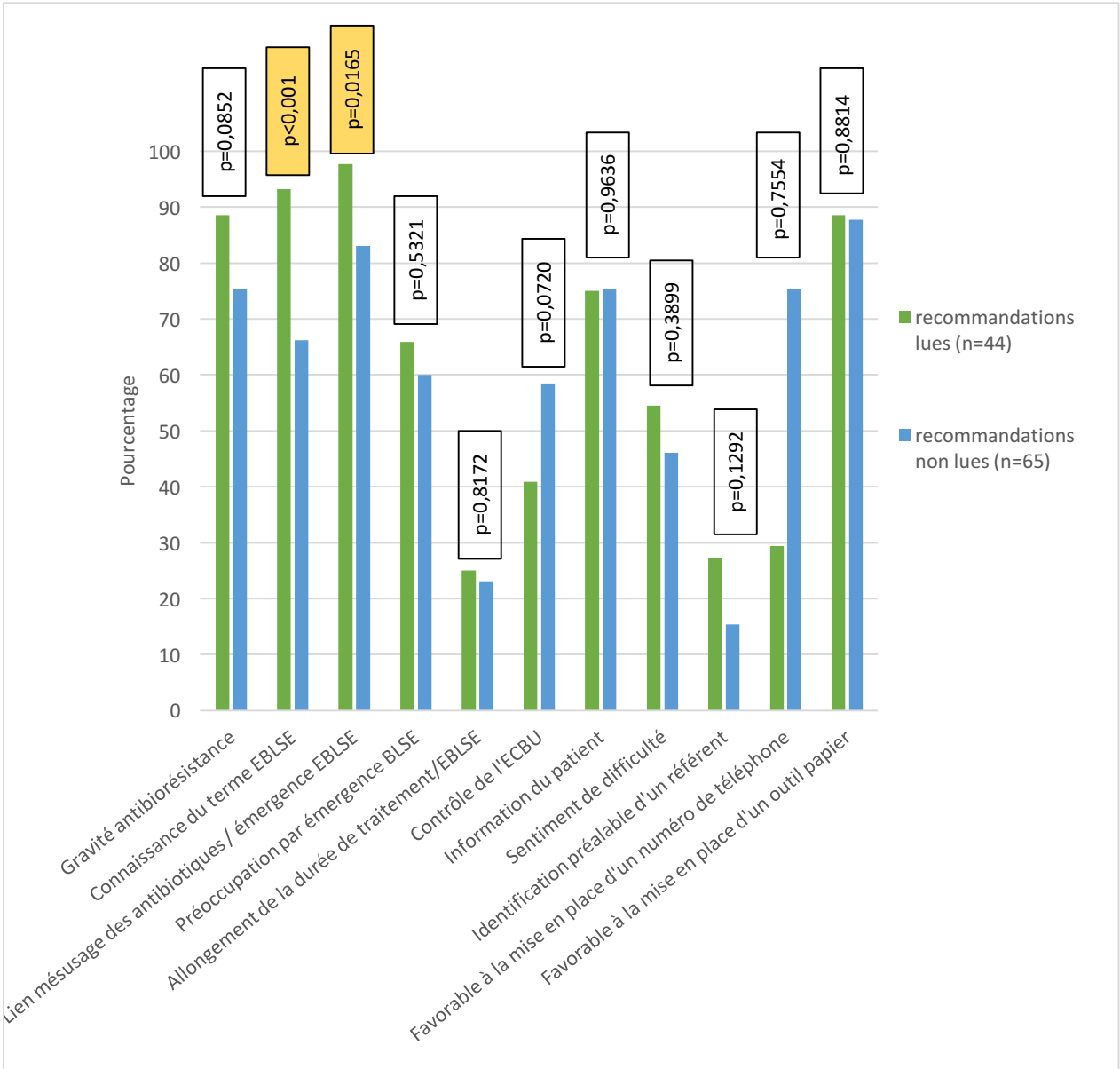
88,1%, $IC_{90\%}$ [83%-93,2%] (n=96) des médecins interrogés jugeaient utile la mise en place d'un outil papier d'aide à la prise en charge des infections urinaires à EBLSE, accompagnant les résultats d'ECBU.

5.3. Connaissance des dernières recommandations :

Dans notre étude, 44 médecins (40,4%, $IC_{90\%}$ [32,7%-48,1%]) déclaraient avoir déjà lu les recommandations de la SPILF 2014 avec un taux de 53,6% (15/28) chez les praticiens de 40 ans ou moins, de 40,7% (24/59) chez les médecins âgés de 41 à 59 ans, et de 22,7% (5/22) chez les plus de 60 ans.

Il n'y avait pas de différence significative entre l'âge du médecin et la lecture des recommandations (p=0,1381).

Figure 25 : **Analyse des variables de l'étude selon la lecture des recommandations de la SPILF 2014.**



EBLSE = entérobactéries productrices de bétalactamases à spectre étendu

ECBU = examen cytobactériologique des urines

Dans notre étude, il existait un lien statistiquement significatif entre la connaissance du terme « entérobactéries productrices de β-lactamase à spectre étendu » et la lecture des recommandations de la SPILF de 2014 sur la prise en charge des infections urinaires communautaires bactériennes de l'adulte ($p<0,001$).

De même, la connaissance de la corrélation entre mésusage des antibiotiques et émergence des EBLSE était statistiquement liée, de manière significative, à la lecture de ces recommandations ($p=0,0255$).

5.4. Formation médicale continue :

Enfin, 4 médecins (soit 3,7%, $IC_{90\%}$ [0,8%-6,6%]) avaient déjà assisté à une formation sur les EBLSE. Parmi ces 4 médecins, 3 (75%) l'avaient jugée utile. Ils pensaient tous que la résistance bactérienne aux antibiotiques est un problème grave, ils connaissaient tous le terme entérobactéries productrices de bétalactamases à spectre étendu, il existait selon eux un lien entre mésusage des antibiotiques et émergence des EBLSE, et enfin, ils se sentaient tous préoccupés par leur émergence.

Parmi eux, un seul médecin remplissait le critère « concordance totale », un seul le critère « antibiothérapie de première intention », avec posologie et durée de traitement correctes. 3 d'entre eux ne pratiquaient pas d'ECBU de contrôle.

DISCUSSION

1. Forces et faiblesses de notre étude :

1.1. Genèse du projet :

Nous avions initialement envisagé une méthodologie différente pour notre projet. Il s'agissait de réaliser une étude épidémiologique descriptive rétrospective en colligeant l'ensembles des ECBU prescrits par des médecins généralistes, positifs à EBLSE sur une période donnée auprès des laboratoires de ville du Béarn. Nous voulions ensuite interroger les médecins généralistes prescripteurs sur l'antibiothérapie mise en place. Cette méthodologie avait comme principal avantage d'analyser les prescriptions réelles des praticiens de notre région.

Malheureusement, ce projet n'a pu aboutir car nous n'avons pas réussi à obtenir d'avis favorable de la CNIL.

Cette première démarche nous a néanmoins permis, en s'intéressant aux études similaires réalisées antérieurement, de préciser plus finement les items de notre questionnaire, afin de reproduire au mieux dans nos cas cliniques les situations rencontrées dans la réalité.

1.2. Forces de notre étude :

La principale force de notre étude est son originalité. Il s'agit à notre connaissance d'une des premières études s'intéressant à la prise en charge des infections urinaires communautaires à EBLSE par des médecins généralistes choisis aléatoirement. La première si l'on considère que les données analysées comportent à la fois une antibiothérapie hiérarchisée par rapport aux recommandations, la durée de traitement et la posologie, ainsi que la réalisation d'un ECBU de contrôle.

En effet, les travaux antérieurs sur ce thème incluaient le plus souvent des médecins venant de prendre en charge une IU à EBLSE. Notre échantillon est plus large, intégrant des médecins généralistes n'ayant jamais pris en charge ce type d'infection.

De plus, le recours à des cas cliniques fictifs a permis aux médecins interrogés de choisir une antibiothérapie « idéale », libérés des exigences liées au patient (antécédents médicaux, contexte psychologique, croyances, etc…), guidés par un cadre nosologique simple (symptômes clairs,

diagnostic écrit en toutes lettres sur les résultats des ECBU), et sensibilisés au problème de l'antibiorésistance par la 2ème partie du questionnaire. Les praticiens ont donc pu choisir la molécule la plus adaptée en termes d'écologie bactérienne.

A notre connaissance, il n'existe que très peu d'études hiérarchisant les antibiothérapies recommandées par la SPILF. En effet, notre étude a différencié une antibiothérapie de 1ère intention parmi celles proposées par les experts. La plupart des travaux menés précédemment jugeaient conforme une antibiothérapie dès lors qu'elle était nommée dans les recommandations.

Enfin, notre questionnaire a été réalisé avec à la fois des questions fermées (permettant une certaine rapidité de réponse et une comparaison plus fiable des données) et des questions ouvertes (notamment concernant les choix des antibiotiques n'entrainant pas de biais de réponse).

L'envoi postal a permis de s'affranchir d'un biais de de sélection, à un faible coût.

1.3. Limites de notre étude :

La principale faiblesse de ce travail est son manque de puissance. En effet, le faible nombre de questionnaires reçus a probablement grandement limité la mise en évidence de lien statistiquement significatif entre les différentes variables de notre étude.

De plus, la méthode du questionnaire expose à un biais de recrutement, car il est probable que seuls les médecins intéressés par le problème nous répondent. D'ailleurs, une dizaine de praticiens ont souhaité recevoir les conclusions de notre travail.

De même, si l'utilisation de cas cliniques fictifs présente certains avantages, elle ne permet aucune extrapolation des résultats, et ce d'autant plus que notre échantillon est petit. Les situations présentées devaient être relativement simples pour une bonne compréhension, ce qui ne correspond pas à la réalité du terrain, mais plus aux situations envisagées dans les recommandations.

La cystite simple représentant l'infection urinaire la plus fréquente en médecine générale, il nous paraissait important de l'aborder dans notre étude. Cependant, cette situation ne nécessite normalement pas la réalisation d'un ECBU (ce qui a été souligné en texte libre par un des médecins de notre étude). Néanmoins, de nombreux ECBU étant réalisés en pratique courante hors recommandations dans les cystites simples, le cas clinique proposé peut se rencontrer dans la réalité.

En outre, notre étude n'a pas permis d'étudier certaines notions importantes dans la prise en charge d'une IU comme l'application du critère « antibiothérapie différée », la réalisation des examens complémentaires (BU, ECBU, examens d'imagerie), les mesures d'hygiène à mettre en place autour d'un cas.

Enfin, nous n'avons trouvé que peu d'études dans la littérature dont la méthodologie se rapproche de la nôtre. Ainsi, les comparaisons faites dans cette discussion se basent principalement sur des thèses aux méthodologies variables et qui présentent également des biais.

2. Concernant la prise en charge des infections urinaires communautaires à EBLSE dans le Béarn :

2.1. Antibiothérapies dans les infections urinaires :

2.1.1. Critère principal et critères secondaires :

Dans notre étude, moins d'un médecin sur six a prescrit à la fois la bonne antibiothérapie, à la bonne posologie et pendant la durée adéquate, sans réaliser d'ECBU de contrôle. La sévérité de notre critère principal nous a conduit à développer des critères secondaires. Ainsi, 23,9% des médecins de notre échantillon ont prescrit une antibiothérapie de 1ère intention pendant une durée adéquate. Ce résultat est conforme aux données de la littérature puisqu'une thèse de 2015, ayant la même méthodologie que la nôtre, retrouvait pour les mêmes critères un taux de 20,1% (67).

- **Choix de la molécule :**

D'autres études ont comparé de manière rétrospective les antibiothérapies prescrites en cas de découverte d'une EBLSE sur un ECBU. Ces études jugeaient conforme ladite antibiothérapie si elle était mentionnée dans les recommandations de la SPILF, ce qui correspond à nos critères antibiothérapie de 1ère et de 2ème intentions. Dans notre étude, 59 médecins ont choisi ces antibiothérapies (54,1%). Ce résultat concorde avec les études citées qui retrouvent respectivement 50 et 70% d'antibiothérapies adaptées après réception de l'antibiogramme (68,69).

A noter que la parution de nouvelles recommandations n'a pas semblé modifier l'adhésion des médecins puisque d'autres thèses similaires prenant pour référence les recommandations de l'AFSSAPS 2008 retrouvaient de 60 à 64,1% d'antibiothérapies adaptées après réception de l'antibiogramme (32,65,70).

Le problème ne semble cependant pas venir entièrement de la présence d'une EBLSE. Dans sa thèse portant sur la prise en charge d'IU non résistantes par les médecins généralistes en 2011, le Dr PROUZERGUE BLANCHET retrouve 20% de prises en charge adaptées (en termes de molécule, durée et posologie de traitement) ce qui correspond dans notre étude à un taux de 22,9% (71).

- **Durées de traitement :**

Une thèse réalisée en Guyane (68) retrouvait 67,5% de durée adéquate dans les antibiothérapies pour infections urinaires adaptées. Dans notre étude, 54,2% des médecins ayant prescrit une antibiothérapie recommandée l'ont fait à la durée adéquate. Ce résultat est également concordant avec l'étude du Dr Prouzergue Blanchet qui retrouve 47,6% de durée adéquate (71).

- **Posologies :**

Très peu d'études analysent les posologies de prescriptions des antibiotiques dans les infections urinaires. Le Dr Prouzergue Blanchet retrouvait parmi les antibiothérapies adaptées un taux de 3,8% de posologies erronées. Ce taux est de 3,4% dans notre étude (71).

- **Réalisation d'un ECBU de contrôle :**

Dans notre étude, 51,4% des médecins généralistes interrogés réalisent un ECBU de contrôle. Ce taux varie de 52% à 61% dans les travaux précédents (67,69,72).

Nous avons trouvé un lien statistiquement significatif entre la réalisation d'un ECBU et l'âge ou l'expérience du médecin. Une thèse de 2013 (73) montrait que plus les médecins avaient de l'expérience, moins ils suivaient les recommandations, l'hypothèse évoquée étant que l'expérience professionnelle comptait plus dans la prise de décision que les recommandations des sociétés savantes.

2.1.2. Analyse des antibiothérapies prescrites :

- **Le pivmecillinam prend-il (enfin) sa place ?**

Dans notre étude, le pivmecillinam a été cité 9 fois, soit par 8,25% des médecins généralistes. C'est plus que dans l'étude du Dr Boutfol (2,8%) en 2015, et celle du Dr Sizun (0%) en 2014. Cependant, ce résultat est à nuancer car sur les 9 prescriptions, 5 ne sont pas appropriées (3 cas de pyélonéphrite et 2 cas d'infection urinaire masculine).

Pourtant largement utilisé dans les pays nordiques, et cité dans les recommandations depuis 2008 (63) le pivmecillinam peine à trouver sa place dans la démarche thérapeutique des IU en France. Les recommandations de 2014 (6) affirment sa position, soulignant le faible taux de résistances qu'il engendre. Il semblerait que son utilisation se développe. Alors qu'il n'était que très rarement testé sur les antibiogrammes il y a peu (66,70), de plus en plus de laboratoires l'intègrent à la liste des antibiotiques testés systématiquement.

- **La furadantine est trop prescrite :**

Dans notre étude, la furadantine a été citée 6 fois dans le traitement de la pyélonéphrite et 2 fois dans le traitement de l'infection urinaire masculine. Pourtant, sa diffusion tissulaire est très mauvaise, la rendant inefficace dans le traitement de ces pathologies.

Les résultats des études analysant les prescriptions des médecins généralistes dans les infections urinaires sont très variables : aucun des médecins interrogés par le Dr Briquet ne choisissait cette molécule pour les cas de pyélonéphrite et d'infection urinaire masculine (68). En revanche, les études des docteurs Boutfol (67) et Sizun (32) la retrouvaient dans près d'un tiers des antibiothérapies prescrites pour une pyélonéphrite aigüe simple d'une part, et dans plus de 60% des cas d'autre part.

On ne peut expliquer ce mésusage par la présence d'une EBLSE car le Dr Prouzergue Blanchet retrouvait que 22,2% des pyélonéphrites aigües simples et 12% des infections urinaires masculines, hors EBLSE, étaient traitées par furadantine (71).

- **Le fosfomycine-trométamol gagne du terrain :**

Dans notre étude, 67% des médecins généralistes ont prescrit le fosfomycine trométamol dans le cas de la cystite simple. C'est mieux qu'il y a 2 ans dans la thèse du Dr Boutfol où seulement 46,2% des médecins avaient choisi cette molécule (67).

La cystite simple est la seule indication de cette antibiothérapie, avec des taux de résistance très faibles, mais à surveiller de près car les résistances en Espagne, où son utilisation est très large, ont tendance à augmenter (6).

A noter également que comme pour la furadantine, le fosfomycine trométamol a été cité 5 fois dans le cas de la pyélonéphrite (3 fois dans l'étude du Dr Boutfol (67)) et une fois dans le cas de l'infection urinaire masculine (0 dans les études citées (32,65,67,71)) alors que sa diffusion tissulaire ne lui permet pas de compter parmi l'arsenal thérapeutique de ces pathologies.

- **Les fluoroquinolones, je t'aime moi non plus :**

Dans notre étude, nous avons volontairement choisi des antibiogrammes où le germe était résistant aux fluoroquinolones car de nombreuses études ont déjà prouvé leur surutilisation (6,71,74). Deux médecins ont quand même choisi cette famille dans l'infection urinaire masculine (1 ciprofloxacine, 1 ofloxacine).

Dans le cas de la cystite à risque de complications, seul cas de notre étude où les fluoroquinolones étaient sensibles, un tiers des médecins ont choisi cette option (2 ciprofloxacine, 2 ofloxacine et 4 norfloxacine). Le Dr Boutfol relevait un taux de prescriptions plus important, de près de 50% dans ce cas (67).

A noter cependant l'utilisation relative très importante de la norfloxacine qui représente dans le cas de la cystite à risque de complications la moitié des fluoroquinolones prescrites. Ces résultats sont plus alarmants que ceux du Dr Boutfol et du Dr Cornec où l'on retrouvait respectivement 38% et 27% de norfloxacine parmi les fluoroquinolones prescrites (66,67). Recommandée par l'AFSSAPS en 2008 dans les cystites aigües (63), cette molécule a disparu des recommandations de la SPILF 2014 en raison d'un développement plus important de résistances bactériennes qu'avec les autres fluoroquinolones (ciprofloxacine, levofloxacine ou ofloxacine). Elle continue cependant à être largement utilisée.

Le fait que seulement 40,4% des médecins de notre étude ont lu les recommandations peut expliquer ce taux élevé.

- **La (mauvaise) surprise de l'amoxicilline-acide clavulanique :**

L'amoxicilline-acide clavulanique restant actif sur 40% des *E. coli* producteurs de BLSE (6), cette molécule a une place importante dans le traitement des IU à EBLSE. Cependant, dans notre étude, nous avons été frappés par l'utilisation massive de cette molécule dans l'infection urinaire masculine

(27,3% des cas) où elle n'a absolument pas d'indication, car la diffusion de l'acide clavulanique dans la glande prostatique est insuffisante. Ces résultats ne sont pas concordants avec les autres études sur le sujet : dans l'étude du Dr Boutfol, elle n'avait été citée qu'une fois sur 31 cas (3,2%), elle représentait 2,1% des prescriptions dans l'étude du Dr Cornec (66,67).

Nous n'avons pas trouvé d'explications à cette observation. Ce constat est alarmant, et ce d'autant plus que l'amoxicilline-acide clavulanique figure dans la liste des antibiotiques critiques de l'ANSM depuis 2013 (75).

- **Les autres antibiotiques :**

Dans notre étude, 4 médecins (3,7%) ont cité l'ertapénème (2 dans la pyélonéphrite, 1 dans la cystite aigüe simple et 1 dans l'infection urinaire masculine). Les carbapénèmes restent dans l'idée des médecins des traitements à usage hospitalier car les 4 médecins ont précisé demander une hospitalisation.

Dans l'étude du Dr Turmel, les carbapénèmes représentaient 2% des antibiothérapies prescrites, après résultat des ECBU et étaient jugées conformes (70). Les autres études étaient menées via des questions fermées et ne proposaient pas les carbapénèmes comme alternative thérapeutique.

Cette tendance à vouloir « facilement » prescrire des antibiothérapies de dernier recours doit être surveillée car le nombre de découvertes d'entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC) augmente nettement depuis 2011. Plus de 4000 patients étaient concernés au 31 décembre 2015, dans la plupart des cas uniquement colonisés (33).

L'émergence et la diffusion des EPC risque de créer de plus en plus d'impasses thérapeutiques, et favoriser la pérennisation de ces souches.

A noter également que 5 médecins dans notre étude ont cité une C3G rendue résistante sur l'antibiogramme (2 cefixime dans la cystite à risque de complication (8,3%), 1 ceftriaxone dans la pyélonéphrite aigüe simple (3,6%) et 2 ceftriaxone dans l'infection urinaire masculine (6,1%)). Ces 3 taux étaient de 2,2%, 6,9% et 0% respectivement dans la thèse du Dr Boutfol.

Doit-on conclure que les médecins généralistes ne lisent pas correctement les antibiogrammes ? Ou bien qu'ils préfèrent avoir recours à des traitements qu'ils utilisent de façon habituelle ?

Enfin, aucun médecin ne cite le triméthroprime qui a récemment obtenu l'AMM dans le traitement des cystites aiguës non compliquées chez la femme et l'adolescente. Sa place reste

cependant limitée au traitement des cystites à risque de complications après documentation, à la prévention des cystites récidivantes et chez la femme enceinte (6).

La témocilline reste également dans l'ombre. Elle a pourtant un intérêt non négligeable dans les pyélonéphrites et les infections urinaires à EBLSE.

2.2. Information du patient :

Dans notre étude, trois médecins sur quatre (75,2%) déclarent informer leur patient du caractère multirésistant de la bactérie mise en cause dans l'infection. C'est beaucoup plus que les données trouvées dans la littérature : le Dr Cornec retrouvait un taux d'information de 35%, contre 48% pour le Dr Miclot (65,66).

Ces données sont à interpréter avec prudence car parmi eux, plus de 20% avaient déclaré ne pas connaître le terme BLSE. Il s'agit probablement d'un biais de réponse.

3. Pourquoi prescrit-on autant d'antibiotiques ?

En France, prescrire un antibiotique est un acte banal et individuel (76).

La revue de la littérature ne laisse place à aucun doute : l'utilisation massive d'antibiotiques fait le lit de la propagation de la résistance bactérienne.

Les années 70, 80 et 90 ont vu éclore des dizaines de nouveaux antibiotiques à large spectre (les céphalosporines, les fluoroquinolones, les carbapénèmes, etc.…) qui ont été largement utilisés. Mais chaque nouvelle génération d'antibiotiques a vu apparaître des mécanismes de résistance lui correspondant, aboutissant à des situations d'impasse thérapeutique de plus en plus fréquentes.

Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique ne produisant que peu de nouvelles molécules, la solution doit venir d'une modification de nos habitudes de prescription.

Plusieurs méthodes ont été utilisées par les différentes instances gouvernementales et médicales parmi lesquelles de vastes campagnes d'information, et l'édition de recommandations.

3.1. Les limites des campagnes d'information :

Les campagnes grand public sont un moyen pour les médecins généralistes de faciliter leurs actions de prévention et d'éducation (77).

En novembre 2001, nous avons assisté au lancement du premier plan national 2001-2005 pour préserver l'efficacité des antibiotiques en France, avec la campagne bien connue de 2002 à 2005 : « *les antibiotiques, c'est pas automatique* ». L'objectif de la campagne était d'amener les usagers du système de santé à développer un réflexe instinctif de remise en question de la prescription, en ciblant deux groupes : le « grand public » et « les médecins ». Le but n'était pas d'amener les patients à comprendre le risque de l'antibiorésistance, mais de proposer une nouvelle forme de communication, axée sur une thématique nouvelle, traitée avec humour (76).

Avec un budget de 7 millions d'euros, elle a permis de baisser de 26,5% les prescriptions d'antibiotiques, toutes classes confondues (sauf les quinolones), sur 5 ans (78), soit 17,2 millions d'antibiothérapies évitées (76).

Une deuxième campagne lancée en 2005, passée largement inaperçue, « *viral, pas d'antibiotique* » avait pour objectif d'expliquer l'inefficacité des antibiotiques sur les virus.

Il était espéré que la troisième campagne lancée en 2009, « *les antibiotiques, utilisés à tort, ils deviendront moins forts* », aurait des résultats similaires. Celle-ci s'axait plus sur la compréhension par le grand public du phénomène d'antibiorésistance. Malheureusement, depuis 2012 et la diminution de l'investissement des médias, la consommation est repartie à la hausse (76).

Il est ainsi prouvé qu'une campagne ne peut avoir de l'effet sur les prescriptions qu'au prix d'une très large diffusion.

Cette large diffusion doit être reprise par les médecins généralistes. Dans notre étude, la plupart des praticiens n'informant pas de la présence d'une BMR dans les urines évoquait comme raison de ne pas vouloir inquiéter leur patient.

La campagne actuelle « *tous ensemble, sauvons les antibiotiques* » expose les dangers de l'antibiorésistance, et la nécessité de l'implication de chaque individu pour rendre possible une alternative durable.

Mais les campagnes de prévention de l'assurance maladie peuvent également être perçues comme un enjeu économique de la sécurité sociale, ce qui expliquerait une réceptivité mitigée sur la population (79) et les médecins généralistes eux-mêmes.

3.2. Pourquoi les recommandations ne sont-elles pas suivies ?

Notre étude a permis de montrer que les recommandations ne sont pas bien suivies par les médecins généralistes de notre région. Cependant, même si nous ne nous sommes pas intéressés aux raisons de ce non-respect, il paraît toutefois important d'y porter intérêt.

Les recommandations sont éditées par des sociétés savantes afin d'améliorer, d'uniformiser les pratiques en établissant un schéma thérapeutique idéal. Bref, d'aider les médecins à prescrire mieux à un moindre coût (qu'il soit financier ou de santé publique).

Cependant, le respect et l'applicabilité des recommandations sont souvent modulés par d'autres aspects que la clinique stricte. Une thèse a étudié les déterminants de la prescription des antibiotiques en médecine générale, par entretiens dirigés. L'un des médecins de l'étude rapportait : « Je pense qu'eux [les infectiologues] ils nous amènent des protocoles des outils et c'est à nous de les appliquer mais ils reconnaissent bien que c'est parfois compliqué d'appliquer des protocoles, ça dépend du profil du patient » (79). Cela dépend aussi du profil du médecin.

Beaucoup d'études ont tenter de déterminer les facteurs influençant la prescription d'antibiotiques par les médecins généralistes (58,79–81) :

- ***Facteurs liés au patient :***

Très souvent, les facteurs cliniques sont les principaux déterminants de la prescription antibiotique. Le ressenti de gravité des symptômes comme la fièvre en premier lieu, mais également le site infectieux, la durée des symptômes, influent beaucoup sur la prescription. Le terrain joue également un rôle important : les personnes âgées, jugées quasi systématiquement « fragiles », reçoivent beaucoup plus d'antibiothérapies que les plus jeunes.

De plus, la représentation des antibiotiques dans l'esprit des malades est souvent marquée par un manque de connaissance de cette classe thérapeutique à part. En effet, ils sont souvent vus comme

le médicament « miracle » qui éradique la maladie et combat les symptômes rapidement. La prescription d'un antibiotique permet de se rétablir plus vite et de redevenir effectif sur le plan professionnel et récréatif. Elle justifie également la consultation auprès du médecin.

Ces mentalités tendent cependant à évoluer : certains médecins interrogés par les Dr Onteniente et Fournet soulignent une tendance à la modification des comportements des patients, plus « écolos » et sensibilisés aux scandales sanitaires visant l'industrie pharmaceutique. L'éducation mise en place par les médecins généralistes de leur patientèle joue également un rôle important.

- ***Facteurs liés aux médecins :***

De nombreux facteurs jouent également un rôle dans le suivi des recommandations par les médecins généralistes. Ainsi, la prise de conscience du problème de l'antibiorésistance (reconnue comme grave par plus de 80% des médecins de notre étude) est le premier pas vers une amélioration des connaissances dans ce domaine.

Cependant d'autres facteurs entrent en jeu.

Ainsi, plus **l'âge** du médecin avance, moins il suit les recommandations (82), ce qui semble se profiler dans notre étude sur les durées de prescription et la réalisation d'ECBU de contrôle. Les Dr Onteniente et Fournet soulignaient que certains médecins étaient épuisés physiquement et psychiquement au fil de leur carrière de lutter contre les exigences de la patientèle et qu'ils étaient plus sujets à céder à une prescription non justifiée d'antibiotiques ; la prescription était perçue comme une solution de facilité. L'un des médecins disait : « Tu es jeune, tu te bas plus. Et puis t'es vieux ou tu n'as pas de temps ou t'en as marre... » (79).

De plus, il est parfois souligné qu'un médecin sera plus influencé par une ou deux expériences professionnelles positives, concrètes, que par des études pouvant sembler lointaines et abstraites. C'est la théorie de la dissonance cognitive (83).

La fatigue aussi est importante. Une étude américaine a démontré que les prescriptions d'antibiotiques augmentaient au fil de la journée, devenant significativement plus nombreuses dans l'après-midi (84).

Bien que nous n'ayons pas pu souligner cet aspect dans notre étude, il est également reconnu qu'un **volume de patientèle** plus important influe négativement sur le suivi des recommandations (82,85).

Il est également souligné que la non-prescription est plus chronophage que la prescription. A l'heure où les médecins généralistes se font de plus en plus rares et doivent donc raccourcir les durées de consultation, il est difficile de prendre le temps d'expliquer au patient pourquoi les antibiotiques ne sont pas la solution, tant sur le plan individuel que de la population. De plus, il peut parfois être compliqué de ne rien prescrire. Il est ancré dans les esprits de tous que la consultation se termine toujours par la remise de l'ordonnance, et il est parfois mal vécu, tant pour le patient que pour le médecin, de se soustraire à cette étape. Développer des outils adaptés à la non-prescription et à l'information des malades pourrait être une piste d'amélioration (76).

- ***Facteurs liés à la relation médecin-malade :***

La prescription d'une antibiothérapie est un élément important dans la relation médecin-malade. Le plus souvent, il ne s'agit pas pour le patient d'un problème de compétence du médecin mais plus le fait qu'il ne sent pas écouté. L'évolution actuelle de notre société fait que des divergences entre la position du médecin sur la prescription d'antibiotique et la demande plus ou moins insistante du patient peuvent être à l'origine d'une altération profonde de la relation médecin-patient pouvant mener le patient à envisager un changement de médecin.

Eviter une réaction d'opposition du médecin, en développant avec l'expérience l'art de la communication, permet parfois de ne pas prescrire sans altérer cette relation. Ainsi, étoffer son discours, avec le temps, en s'appuyant sur un examen clinique rigoureux, et si besoin les recommandations, permet au médecin d'affirmer son rôle d'expert médical et de persuader le patient de la non-pertinence de l'antibiothérapie (79).

Un autre point soulevé par certaines études est la pollution de la relation médecin-malade par la tarification à l'activité. Le patient devient ainsi client, et quelque part le client est roi… La médecine devient commerciale et l'antibiotique un dû. Une étude canadienne a montré que les médecins utilisant une tarification à l'activité prescrivaient beaucoup plus d'antibiotiques que les médecins salariés (85).

3.3. Que se passe-t-il dans les autres secteurs ?

Il n'y a pas qu'en santé humaine que les antibiotiques sont largement prescrits. Pour la première fois en novembre 2016, le rapport annuel de l'ANSM sur la consommation antibiotique et les résistances bactériennes en France intègre des données de santé animale (33).

Dans ce domaine, 96% des utilisations d'antibiotiques concernent les animaux destinés à la consommation humaine. Les tétracyclines représentent 25% des antibiothérapies, suivi par les polypeptides (dont la colistine) à 19%. La colistine est un antibiotique utilisé en première intention dans le traitement des infections digestives. Bien que les taux de résistance soient faibles, la récente mise en évidence d'un mécanisme plasmidique de résistance a poussé les autorités vétérinaires à revoir son utilisation.

Nos confrères vétérinaires ont réagi plus rapidement et plus efficacement au développement de l'antibiorésistance que nous. Ainsi, le plan EcoAntibio, mis en œuvre en 2011 visait une réduction de 25% de l'usage des antibiotiques en 5 ans. Avec succès, puisqu'en 2015, l'exposition globale des animaux aux antibiotiques a diminué de 20% (86).

De plus, il est désormais interdit pour un vétérinaire de prescrire des fluoroquinolones ou des céphalosporines de 3ème ou 4ème génération sans documentation bactériologique (87).

Ainsi, la résistance aux céphalosporines de 3ème génération chez *E. coli* a drastiquement diminué chez le porc, et tend à se stabiliser chez les bovins (33). Il en est de même pour les fluoroquinolones (88).

Et pourtant, il n'existe pas de mesures ciblant les « gros prescripteurs ».

4. Comment améliorer les pratiques des médecins généralistes ?

4.1. Le référent en infectiologie :

Dans notre étude, 74,3% des médecins interrogés sont favorables à la diffusion d'un numéro de téléphone d'un référent en infectiologie. C'est une des mesures conseillées par le plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 (89).

Les travaux des Dr Cutzach et Turmel retrouvaient une association statistiquement significative entre prise d'avis spécialisé et conformité de prise en charge (69,70)

Cependant, les différentes études réalisées montrent que les médecins généralistes ne prennent des avis spécialisés que dans 16 à 43% des cas (65,69,70,72).

Dans le cadre des réformes territoriales récentes, il a été souligné que la mise en place de Centres Régionaux de Conseil en Antibiothérapie (CRCA) permettrait de mener des actions de conseil,

de surveillance et de formation sur le bon usage des antibiotiques, pour un coût de 5 millions d'euros par an et par région (76).

Les auteurs proposent également la création d'Equipes Multidisciplinaires en Antibiothérapie (EMA). Cette mesure nécessiterait 2 000 Equivalents Temps Plein (ETP) dédiés en France, soit un coût total de 200 millions d'euros, par an. Une diminution de la consommation globale d'antibiotiques de 20% permettrait de financer cette proposition, tout en améliorant globalement le bon usage des antibiotiques (76).

L'EMA pourrait aussi donner son aval concernant la prescription des antibiotiques considérés critiques par l'ANSM, mais cela demanderait plus de moyens et priverait grandement le médecin de sa liberté de prescription.

4.2. La formation, l'information et les recommandations :

La formation au bon usage des antibiotiques des professionnels de santé, prescripteurs ou non, de médecine humaine ou animale est une mesure essentielle, encouragée par l'OMS (76).

Une thèse étudiant les facteurs de juste prescription d'antibiotiques ainsi que les besoins et attentes des médecins généralistes concernant l'antibiothérapie (73) rapportait que 31% des médecins interrogés pensaient qu'il faut améliorer la formation pour améliorer la prescription.

Dans notre étude, seulement 3,4% des médecins interrogés avaient déjà assisté à une FMC concernant les IU à EBLSE.

Cependant, les FMC étant à ce jour choisies par les médecins eux-mêmes, il est à considérer que le choix d'une formation sur le bon usage des antibiotiques traduirait une certaine prise de conscience, au moins partielle, de ses lacunes par le médecin. La formation en question serait donc suivie par des médecins déjà en partie convaincus ou tout du moins sensibilisés sur le sujet.

L'information des praticiens fait également partie des grands axes à développer pour améliorer leur prescription (90). L'information doit porter à la fois sur le plan comparatif des prescriptions de ses confrères mais également sur le plan des données épidémiologiques locales.

En effet, il est à ce jour techniquement difficile pour un médecin de se comparer à ses confrères (76). Envoyer chaque année et à tous les prescripteurs de ville un profil détaillé de leurs prescriptions d'antibiotiques, avec comparaison au niveau départemental par exemple pourrait soulever le questionnement nécessaire à la prise de conscience du problème.

De plus, les médecins connaissent très peu les données épidémiologiques de leur région (72,73), mais ils sont nombreux à penser que cela aiderait leur pratique (73). Il existe dans certaines régions des réseaux de laboratoires de villes fournissant les données épidémiologiques locales, tels que les réseaux AFORCOPI-BIO, EPIVILLE, MEDQUAL, fédérés par l'ONERBA. Ce type de réseau n'existe pas en Nouvelle Aquitaine à notre connaissance.

Enfin, bien que notre travail ne retrouve pas d'association statistiquement significative entre la lecture des recommandations et le choix d'une antibiothérapie recommandée, il semble que d'autres études soulignent ce lien (67).

Ainsi, promouvoir la diffusion **des recommandations** est essentiel, en mettant à disposition des médecins prescripteurs des outils simplifiés, sous forme informatique par exemple.

Cependant, comme largement expliqué précédemment, les recommandations ne sont pas suivies, et ce n'est pas un phénomène uniquement français (60,91,92). Les recommandations émises par les gouvernements ou les organismes de sécurité sociale sont ressenties par les médecins comme suppressives de leur autonomie de prescription, celles émises par les sociétés savantes peuvent être perçues comme biaisées, et menaçantes pour les médecins généralistes. Pour les spécialistes, les recommandations émises sans leur avis ne présentent pas un niveau d'expertise suffisant. Les recommandations les plus rigides sont appréciées des décisionnaires, des audits de qualité, et des avocats mais dépeintes comme « recettes de cuisine » par les médecins faisant face aux problèmes variés inhérents à la médecine générale (93).

Les recommandations sont en effet mieux suivies si elles sont développées par des médecins locaux (94).

4.3. Les mesures incitatives ou coercitives :

Ces mesures sont jugées rarement ou jamais utiles par 56% des médecins interrogés par le Dr Verry (73).

Au niveau incitatif, il est à noter que des mesures, bien que timides, sont prises aujourd'hui, dans le cadre de la Rémunération sur Objectif de Santé Publique (ROSP). En effet, il n'existe que deux indicateurs portant sur l'antibiothérapie mais qui ont récemment évolué : la prescription d'antibiotiques chez les patients de 15 à 65 ans, hors ALD (inchangée par rapport à 2011), et surtout, ce qui est nouveau en 2016, la part des patients traités par antibiotiques particulièrement générateurs d'antibiorésistance (amoxicilline-acide clavulanique ; céphalosporines de 3ème et 4ème génération ; fluoroquinolones).

Ces données pourraient permettre de cibler les « gros prescripteurs » et amener l'assurance maladie à insister auprès d'eux par le biais de visites confraternelles des délégués de l'assurance maladie (DAM) (76).

Au niveau coercitif, il n'existe aujourd'hui aucune mesure restrictive. On pourrait cependant imaginer des actions permettant de limiter la durée de prescription des antibiotiques par un médecin quel que soit le secteur d'activité. Ainsi, une diminution de la durée de prescription diminuerait la consommation globale d'antibiotiques sans impact négatif sur le pronostic des patients (76).

4.4. L'antibiogramme ciblé :

Cette mesure a été évoquée dans le plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 (89). Il s'agirait de rendre au médecin prescripteur un antibiogramme « restreint », ne comportant que les antibiothérapies les plus adaptées et les moins pourvoyeuses de résistances.

Pour mémoire, dans notre étude, un tiers des prescriptions étaient jugées inefficaces par non-indication dans la pathologie concernée. Un antibiogramme restreint aurait pu peut-être éviter cela.

Cependant, cette pratique soulève des questionnements pratiques et éthiques : il faudrait que le laboratoire ait toutes les informations clinico-biologiques, les antériorités du patient et que le diagnostic soit connu avant la réalisation de l'examen. Il faudrait d'importants moyens humains et informatiques pour une efficacité douteuse et non prouvée.

4.5. L'aide à la prescription :

- ***Les sites internet :***

L'étude menée par le Dr Desert (72) sur la prise en charge d'infections urinaires par des médecins généralistes relevait que 50% des médecins interrogés faisaient appel à internet en cas de doute sur l'attitude thérapeutique à adopter. Parmi eux, la grande majorité (31%) consultait le site ANTIBIOCLIC® (95).

Ce site regroupe toutes les recommandations disponibles en matière d'infectiologie, et est très régulièrement mis à jour. Son logiciel permet d'obtenir très rapidement une orientation thérapeutique

en fonction de l'infection suspectée et du terrain du patient, en précisant, le cas échéant, les molécules les plus adaptées en matière d'écologie, leurs posologies et les durées de prescriptions.

Une thèse menée en 2013 (73) trouvait un lien statistiquement significatif entre l'utilisation de ce site et les conformités de prises en charge pour différentes infections, ainsi qu'une meilleure connaissance des recommandations.

D'autres sites de ce type existent mais sont moins développés.

- ***Le « kit BLSE » :***

Cet outil a été conçu par le service d'infectiologie du CHU de Nice en collaboration avec l'ensemble des acteurs du projet. Il consiste à fournir des informations ciblées au médecin prescripteur en vue d'améliorer la prise en charge de son patient.

Dès lors qu'une EBLSE est détectée au laboratoire, le biologiste en informe le médecin prescripteur par téléphone et propose l'envoi du kit, par email, fax ou courrier.

Il comporte (annexe 9) :

- Une information destinée au médecin traitant sur la problématique des BLSE, avec données épidémiologiques ;
- Une fiche d'information sur les mesures d'hygiène à respecter, élaborée par le C-CLIN à destination du patient, devant être expliquée par le médecin ;
- Une check-list récapitulant les actions à mener ;
- Les protocoles d'antibiothérapie proposés et le numéro d'un référent en infectiologie.

Une étude a donc analysé l'application de la diffusion du kit pendant l'été 2012, son utilité et l'amélioration des pratiques qu'il engendre (96). Bien que son élaboration et son utilisation ne soient pas parfaites, il y avait plus de conformité de la prescription antibiotique chez les médecins utilisateurs du kit BLSE que chez ceux qui ne l'ont pas utilisé (p=0,0125).

Ainsi un outil d'information suffisamment générique pour être diffusable à grande échelle, mais comportant des données locales et des outils pratiques afin d'aider le médecin généraliste dans sa

pratique semble être une piste très intéressante pour améliorer l'antibiothérapie et la prévention des infections urinaires à EBLSE.

Le dernier plan d'alerte sur les antibiotiques prévoit la réalisation de « packs communication », qui permettront de remettre aux patients des documents d'information adaptés aux différentes situations.

CONCLUSION

Les infections urinaires communautaires à EBLSE représentent un problème sanitaire de faible incidence, mais dont le taux croissant en fait un danger de plus en plus inquiétant.

Les médecins généralistes ne sont pas les mieux armés pour lutter, ni les plus conscients du péril grandissant. Ils sont pourtant les premiers remparts contre cette menace. Leur rôle est essentiel pour contrecarrer l'émergence des EBLSE.

Pour la première fois dans l'histoire de l'antibiorésistance, les dernières recommandations de la SPILF concernant les infections urinaires communautaires prennent en compte la possibilité de BMR dans le choix d'une antibiothérapie probabiliste. Notre étude a montré que leur application en médecine générale est perfectible.

Au-delà de ces infections précises, c'est l'ensemble de la prescription antibiotique qui doit être améliorée. La lutte contre le mésusage nécessite la prise de conscience du problème par tous : professionnels de la santé (médecins libéraux ou hospitaliers, professionnels paramédicaux, pharmaciens, vétérinaires), industriels pharmaceutiques, instances gouvernementales mais également patients et grand public. A chaque maillon de l'immense chaîne revient une part de responsabilité et des actions à mener afin d'améliorer les pratiques.

Le perfectionnement de nos prescriptions peut certes s'appuyer sur des recommandations, mais doit également passer par un travail coordonné, tant à l'échelle mondiale (car aucun site de résistance ne peut être oublié) qu'à l'échelle locale. A ce niveau, la mise en place d'un référent en antibiothérapie doit être développée, le lien ville-hôpital renforcé. Les médecins généralistes doivent être formés et informés de leur tendance de prescription et des données locales d'épidémiologie. Enfin, le développement et la diffusion d'outils simples d'aide à la prescription, tels que les sites internet comme Antibioclic® ou des « kits BLSE » sont des pistes prometteuses à poursuivre.

« A moins que les nombreux acteurs concernés agissent d'urgence, de manière coordonnée, le monde s'achemine vers une ère post-antibiotiques, où des infections courantes et des blessures mineures qui ont été soignées depuis des décennies pourraient à nouveau tuer »

Dr Keiji Fukuda, Sous-Directeur général de l'OMS, 30 avril 2014.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bartlett JG, Gilbert DN, Spellberg B. Seven Ways to Preserve the Miracle of Antibiotics. Clin Infect Dis. 15 mai 2013;56(10):1445-50.

2. Abraham EP, Chain E. An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin. Nature. 28 déc 1940;837.

3. World Health Organization. Antimicrobial resistance global report on surveillance. World Health Organization; 2014.

4. Chan M. WHO Director-General's speech. Sixty-eighth World Health Assembly; 2015 mai 18; Geneva.

5. Observatoire de la Médecine Générale (OMG). Classement des 50 RC les plus fréquents par patients pour tous les patients pour l'année 2009.

6. SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. 2014.

7. Emonet S, Van Delden S, Harbarth S. Infection urinaire de l'adulte. Rev Médicale Suisse. 2011;292(16):912-6.

8. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. Ann Epidemiol. nov 2000;10(8):509-15.

9. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Micro. mai 2015;13(5):269-84.

10. François M, Hanslik T, Dervaux B, Le Strat Y, Souty C, Vaux S, et al. The economic burden of urinary tract infections in women visiting general practices in France: a cross-sectional survey. BMC Health Serv Res. déc 2016;16(1).

11. de Mouy D, Fabre R, Cavallo J-D. Infections urinaires communautaires de la femme de 15 à 65 ans: sensibilité aux antibiotiques de E. coli en fonction des antécédents: étude AFORCOPI–BIO 2003. Médecine Mal Infect. sept 2007;37(9):594-8.

12. Rossignol L, Vaux S, Maugat S, Blake A, Barlier R, Heym B, et al. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study. Infection. févr 2017;45(1):33-40.

13. World Health Organization. Résistance aux antimicrobiens. Aide mémoire n°194. WHO. 2015.

14. Organisation Mondiale de la Santé. Drug resistance [Internet]. WHO. [cité 23 août 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/drugresistance/AMR_Emergence_Spread/en/

15. Song JS, Jeon JH, Lee JH, Jeong SH, Jeong BC, Kim S-J, et al. Molecular characterization of TEM-type beta-lactamases identified in cold-seep sediments of Edison Seamount (south of Lihir Island, Papua New Guinea). J Microbiol. avr 2005;43(2):172-8.

16. Sengupta S, Chattopadhyay MK, Grossart H-P. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. Front Microbiol. 3 déc 2013;4:47.

17. Chain E, Florey HW, Gardner AD, Heatley NG, Jennings MA, Orr-Ewing J, et al. Penicillin as a chemotherapeutic agent. The Lancet. août 1940;236(6104):226-8.

18. Swann JP. The Search for Synthetic Penicillin during World War II. Br J Hist Sci. juill 1983;16(2):154-90.

19. Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis. Part 1 : causes and threats. Pharm Ther. avr 2015;40(4):277-83.

20. Centers for Disease Control and Prevention, Office of Infectious Disease. Antibiotic Resistance Threats in the United States. 2013. 2013 avr.

21. Spellberg B, Gilbert DN. The Future of Antibiotics and Resistance: A Tribute to a Career of Leadership by John Bartlett. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 sept 2014;59(Suppl 2):S71-5.

22. groupe de travail du Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales de l'interrégion Paris-Nord et du Comité central de lutte contre les infections nosocomiales de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques.

23. Glossaire / Points sur les connaissances / Résistance aux anti-infectieux / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 26 nov 2015]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Points-sur-les-connaissances/Glossaire#b

24. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 1 mars 2012;18(3):268-81.

25. Colomb-Cotinat M, Lacoste J, Coignard B, Vaux S. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012 Étude Burden BMR. Institut de Veille Sanitaire; 2015 juin p. 21.

26. de Kraker MEA, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to Escherichia coli resistant to third-generation cephalosporins. J Antimicrob Chemother. 1 févr 2011;66(2):398-407.

27. European Centre for Disease Prevention and Control. The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and development of new antibacterial agents. Luxembourg: EUR-OP; 2009.

28. Review on AMR. Tackling durg-resistant infections globally : final report and recommendations. 2016 Mai.

29. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 1 nov 2007;60(5):913-20.

30. Livermore DM. Bacterial Resistance: Origins, Epidemiology, and Impact. Clin Infect Dis. 15 janv 2003;36(Supplement 1):S11-23.

31. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD, Foster SD, Abbasi F, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 oct 2009;49(8):1175-84.

32. Sizun C. Etude rétrospective sur la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu par les médecins généralistes libéraux. Brest; 2014.

33. InVS, ANSM. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France :

nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. 2016 nov p. 19.

34. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017 janv.

35. Jarlier V, Arnaud I. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin, France. Résultats 2015. Saint-Maurice : Santé publique France; 2017 Juin p. 112.

36. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS Annual Report 2005. 2006.

37. InVS. Résistance aux anti-infectieux. 2016 p. 2.

38. Thibaut S, Marquet A, Huon J-F, Grandjean G, Caillon J, Ballereau F. Surveillance des souches d'Escherichia coli productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées en milieu communautaire de 2008 à 2013 (MedQual). Médecine Mal Infect. juin 2014;44(6):85.

39. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015 nov.

40. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother. août 1985;28(2):302-7.

41. Sirot D, Sirot J, Labia R, Morand A, Courvalin P, Darfeuille-Michaud A, et al. Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae: identification of CTX-1, a novel beta-lactamase. J Antimicrob Chemother. sept 1987;20(3):323-34.

42. Philippon A, Labia R, Jacoby G. Extended-spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. août 1989;33(8):1131-6.

43. EARSS. EARSS Annual Report 2002. 2003 août.

44. Cormican M, Morris D, Corbett-Feeeney G, Flynn J. Extended spectrum beta-lactamase production and fluorquinolone resistance in pathogens associated with community acquired urinary tract infection. Diagn Microbiol Infect Dis. déc 1998;32(4):317-9.

45. Goldstein FW. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre Study Group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. févr 2000;19(2):112-7.

46. Thibaut S, Caillon J, Grandjean G, Ballereau F, others. Réseau MedQual : surveillance de l'évolution des résistances des souches d'escherichia coli isolées en ville. Bull Épidémiologique Santé Anim Aliment 53. 2012;21-4.

47. Savoye-Rossignol L. Epidémiologie des infections urinaires communautaires [phdthesis]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI; 2015.

48. Pitout JDD, Hanson ND, Church DL, Laupland KB. Population-Based Laboratory Surveillance for Escherichia coli–Producing Extended-Spectrum β-Lactamases: Importance of Community Isolates with blaCTX-M Genes. Clin Infect Dis. 15 juin 2004;38(12):1736-41.

49. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in nonhospitalized patients. J Clin Microbiol. mars 2004;42(3):1089-94.

50. Fleming A. Penicillin. 1945 nov 12.

51. World Health Organization. Émergence et propagation de la résistance aux antimicrobiens.

52. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. JAMA. 19 févr 2003;289(7):885-8.

53. Bronzwaer SLAM. A European Study on the Relationship between Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance. Emerg Infect Dis. mars 2002;8(3):278-82.

54. Lipsitch M. Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance: A Population Perspective. Emerg Infect Dis. avr 2002;8(4):347-54.

55. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. 2017 oct.

56. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the EU. 2016 nov.

57. Boeckel TPV, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. Lancet Infect Dis. 1 août 2014;14(8):742-50.

58. Faure H, Mahy S, Soudry A, Duong M, Chavanet P, Piroth L. Déterminants de la prescription ou de la non-prescription d'antibiotiques en médecine générale. Médecine Mal Infect. sept 2009;39(9):714-21.

59. Etienne C. Audit prospectif des prescriptions antibiotiques d'un échantillon de médecins généralistes français. 2013.

60. Hummers-Pradier E, Ohse AM, Koch M, Heizmann WR, Kochen MM. Management of urinary tract infections in female general practice patients. Fam Pract. 1 févr 2005;22(1):71-7.

61. Denes E, Prouzergue J, Ducroix-Roubertou S, Aupetit C, Weinbreck P. Antibiotic prescription by general practitioners for urinary tract infections in outpatients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. nov 2012;31(11):3079-83.

62. Haab F, Costa P, Colau J-C, Gérard A, Liard F, Bohbot J-M, et al. Les infections urinaires de la femme en médecine générale. Datarevues0755498200359-C11235. 3 janv 2008;

63. Afssaps. Recommandations de bonne pratique : diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. 2008.

64. De Lary De Latour H. Les infections urinaires en médecine générale : prévalence et prise en charge diagnostique. Données de l'étude ECOGEN. 2016.

65. Miclot C. Étude des pratiques des médecins généralistes dans la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamase à spectre étendu. Grenoble; 2013.

66. Cornec A. Étude prospective sur la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi par les médecins généralistes libéraux. Bretagne Occidentale - Brest; 2014.

67. Boutfol W. Quand elles arrivent en ville : les médecins généralistes face à la menace des infections urinaires à entérobactéries productrices de béta-lactamase à spectre étendu. Lille; 2015.

68. Briquet Y. Infection urinaire de l'adulte : prise en charge par les médecins généralistes en

Guyane Française. 2016.

69. Cutzach J-R. Évaluation des pratiques des médecins généralistes face aux infections urinaires à entérobactéries productrices de betalactamases à spectre élargi. 2017.

70. Turmel J-M. Evaluation des pratiques des médecins généralistes face aux infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta lactamases à spectre élargi en 2014. 2014.

71. Prouzergue Blancher J. Analyse de la prescription antibiotique des médecins généralistes en Haute-Vienne. Limoge; 2011.

72. Desert J. Prise en charge des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte dans la région dieppoise. 2017.

73. Verry S. Connaissances, pratiques et attentes d'un échantillon de médecins généralistes concernant l'antibiothérapie des cystites et des infections respiratoires basses. Paris Diderot; 2013.

74. Spellberg B, Doi Y. The Rise of Fluoroquinolone-Resistant Escherichia coli in the Community: Scarier Than We Thought. J Infect Dis. 12 mai 2015;jiv279.

75. ANSM. Liste des antibiotiques critiques. Actualisation 2015. 2016 Février.

76. Groupe de travail spécial, pour la préservation des antibiotiques. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques. 2015 juin p. 150.

77. Gautier A. Baromètre santé médecins généralistes 2009. Saint-Denis: INPES; 2011 juin p. 266. (Baromètres santé).

78. Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, Pépin S, Leroy M, Boëlle P-Y, et al. Significant Reduction of Antibiotic Use in the Community after a Nationwide Campaign in France, 2002–2007. Klugman KP, éditeur. PLoS Med. 2 juin 2009;6(6):e1000084.

79. Onteniente S, Fournet S. Déterminants de la prescription des antibiotiques en médecine générale : analyse qualitative dans la région du Centre Hospitalier Annecy Genevois. 2017.

80. Soubran É. Déterminants cliniques de la prescription antibiotique dans l'otite moyenne aiguë de l'enfant et de l'adulte en médecine générale. 2015.

81. Le Reste J, Cadier S, Keruzoré B. Concordance des déterminants non cliniques de la prescription d'antibiotiques avec les pratiques des médecins généralistes. Exercer. 2010;21(90 (suppl1)):48-9.

82. Cadieux G, Tamblyn R, Dauphinee D, Libman M. Predictors of inappropriate antibiotic prescribing among primary care physicians. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 9 oct 2007;177(8):877-83.

83. Chammat M, Karoui IE, Allali S, Hagège J, Lehongre K, Hasboun D, et al. Cognitive dissonance resolution depends on episodic memory. Sci Rep. 23 janv 2017;7:41320.

84. Linder JA, Doctor JN, Friedberg MW, Reyes Nieva H, Birks C, Meeker D, et al. Time of Day and the Decision to Prescribe Antibiotics. JAMA Intern Med. 1 déc 2014;174(12):2029.

85. Hutchinson JM, Foley RN. Method of physician remuneration and rates of antibiotic prescription. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 6 avr 1999;160(7):1013-7.

86. Sanders P, Perrin-Guyomard A, Moulin G. Évolution de l'utilisation des antibiotiques en production animale. Cah Nutr Diététique. juill 2017;

87. ANSES. AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la saisine 2015-SA-0118 concernant les antibiotiques critiques pour la santé

humaine et animale. 2015 sept.

88. ANSES. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenantdes antibiotiques en France en 2016. 2017 oct.

89. Ministère chargé de la santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. 2011 nov.

90. Pulcini C, Naqvi A, Gardella F, Dellamonica P, Sotto A. Résistance bactérienne et prescription antibiotique : perceptions, attitudes et connaissances d'un échantillon de médecins généralistes. Médecine Mal Infect. déc 2010;40(12):703-9.

91. De Sutter AI, De Meyere MJ, De Maeseneer JM, Peersman WP. Antibiotic prescribing in acute infections of the nose or sinuses: a matter of personal habit? Fam Pract. 1 avr 2001;18(2):209-13.

92. Damoiseaux RA, de Melker RA, Ausems MJ, van Balen FA. Reasons for non-guideline-based antibiotic prescriptions for acute otitis media in The Netherlands. Fam Pract. févr 1999;16(1):50-3.

93. Woolf S, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. Br Med J. fevrier 1999;318(7182):527-30.

94. Martinot A, Halna-Tamine M, Guimber D, Hue V. Freins à l'application des recommandations : l'exemple des solutions de réhydratation orale. Arch Pédiatrie. juin 2004;11(6):712-3.

95. ANTIBIOCLIC [Internet]. Disponible sur: http://antibioclic.com

96. Zucconi A. Le kit BLSE, un outil d'aide à la prise en charge des infections urinaires communautaires à Escherichia Coli porteur d'une betalactamase à spectre élargi : évaluation de la procédure de diffusion du kit BLSE aux médecins généralistes de PACA-Est et du service rendu. Nice - Sophia Antipolis; 2014.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire sur la cystite aigüe simple :

Questionnaire concernant la prise en charge des infections urinaires à bactéries multi-résistantes en médecine générale

Bonjour,

Je me permets de solliciter votre aide concernant mon travail de thèse.

Je m'appelle Lucie Ferraton. J'ai terminé mon internat de médecine générale en novembre 2014 et suis en poste depuis à l'hôpital d'Orthez.

Parallèlement, je mène mon travail de thèse sur la prise en charge par les médecins généralistes du Béarn des infections urinaires à Entérobactéries productrices de β-lactamase à spectre étendu (EBLSE), bactéries multi-résistantes dont l'incidence explose à l'hôpital mais surtout en ville.

L'objectif est de faire un **état des lieux des connaissances théoriques** des médecins généralistes sur ce sujet.

Le questionnaire ci-dessous est RECTO-VERSO, **anonyme** et ne prend **pas plus de 6 minutes** à remplir.

Vos conditions d'exercice :

1. Vous êtes : ☐ un homme ☐ une femme

2. Quel âge avez-vous ? …… ans

3. Depuis combien de temps exercez-vous en cabinet de médecine générale ? …… ans

4. Vous exercez en milieu : ☐ rural ☐ semi-rural ☐ urbain

5. En moyenne, combien de patients voyez-vous par jour ? …… patients.

Concernant la résistance aux antibiotiques :

6. Selon vous, la résistance bactérienne aux antibiotiques est un problème :
☐ grave ☐ rare ☐ modéré, il y a plus grave ailleurs
☐ autre (*Précisez :*……)

7. connaissiez-vous le terme Entérobactéries productrices de β-lactamase à spectre étendu (EBLSE) ?
☐ oui ☐ non

8. Selon vous, existe-t-il un lien entre mésusage des antibiotiques et émergence des EBLSE ?
☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas

9. Dans votre pratique, l'émergence des EBLSE est-elle un sujet qui vos préoccupe ?
☐ oui ☐ non

10. Avez-vous déjà pris en charge un/des patient(s) infecté(s) par une EBLSE ?
☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas
Si oui, combien dans les 6 derniers mois ? …… patients

1/3

Voici un cas clinique :

Une jeune femme de 30 ans, sans antécédent, présente des brûlures urinaires sans fièvre. C'est son 1er épisode. Elle n'a pas d'allergie, n'est pas enceinte.

Elle a réalisé un ECBU qui retrouve un *E.coli* BLSE (cf antibiogramme ci-joint).

11. Quel(s) antibiotique(s) prescrivez-vous ?

Molécule(s) ou nom(s) commercial(aux) : ……

Posologie (par jour) : ……

Durée de traitement (en jour(s)) : ……

12. Allongez-vous la durée de traitement du fait de la présence d'une BMR ?

☐ oui ☐ non

13. L'évolution est favorable. Réalisez-vous un ECBU de contrôle ?

☐ oui ☐ non

14. Informez-vous la patiente du caractère multi-résistant de la bactérie ?

☐ oui ☐ non

Si non, pourquoi ? (plusieurs choix possibles)

☐ Vous ne souhaitez pas inquiéter la patiente.

☐ Vous pensez que le caractère multi-résistant de la bactérie ne nécessite pas de donner des informations spécifiques.

☐ Vous n'avez pas le temps.

☐ Vous ne savez pas quelles informations donner.

☐ autre *(précisez)* : ……

15. Informez-vous la patiente du mode de transmission de ces bactéries ?

☐ oui ☐ non

16. Si vous aviez été confronté à cette situation en pratique, auriez-vous été en difficulté ?

☐ oui ☐ non

Si oui, auriez-vous :

- Demandé une hospitalisation ? ☐ oui ☐ non
- Pris un avis spécialisé ? ☐ oui ☐ non

Si oui, lequel ? (une seule réponse possible) :

☐ urologue ☐ infectiologue ☐ microbiologiste ☐ autre (……)

- Utilisé une aide à la prescription (*ex* : antibioclic®) ? ☐ oui ☐ non

Formation médicale continue :

Trouveriez-vous utile :

17. la diffusion d'un numéro de téléphone d'un référent en infectiologie proche de votre lieu d'exercice, pour avis sur la prise en charge des infections à EBLSE ?

☐ oui ☐ non ☐ vous avez déjà identifié un référent en infectiologie

18. la mise en place d'un outil d'aide à la prise en charge des infections à EBLSE, outil papier accompagnant les résultats des ECBU ?

☐ oui ☐ non

19. Avez-vous lu les dernières recommandations de la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) de 2014 : « diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte » ?

☐ oui ☐ non

20. Avez-vous suivi une formation spécifique dans le cadre de la formation médicale continue sur les infections urinaires à EBLSE ?

☐ oui ☐ non

Si oui, l'avez-vous jugée utile pour votre pratique courante ? ☐ oui ☐ non

Commentaires éventuels :

Merci pour votre participation !

Annexe 2 : Antibiogramme pour le cas numéro 1 :

LBM BIOPOLE PAU MERMOZ **Dr F.DEMOURES et DR ML.MAVIEL** Enregistré N° 64 001 600 2
200 av Jean Mermoz 64000 PAU
Tel 05 59 32 10 20 – Fax 05 59 62 18 01

Demande n° **27/01/17-1-1100** L 27/01/17-1-1100 P

Melle PATIENT Cystite
Née le 29/03/1987 (30 ans)

DR

Enregistré le 27/01/17 à 17H16
Prélevé le à -
Edité le vendredi 17 mars 2017 à 09:51 - DUPLICATA Réédition
Prescrit par DR
Double au

Cytologie et Microbiologie

		Valeurs de référence	Antériorités

EXAMEN CYTO-BACTERIOLOGIQUE DES URINES

Prélèvement apporté au laboratoire

Cytologie
Automate Sedimax Menarini diagnostic

Leucocytes	*> 1000 /mm3		*Inf. à 10*
soit	*> 1 000 000 /mL		*Inf. à 10000*
Hématies	*53 /mm3		*Inf. à 5*
soit	*53 000 /mL		*Inf. à 5000*
Rares cellules épithéliales			
Cristaux	Absence		
....			
Cylindres hyalins	Absence de cylindres		

Bactériologie
Culture milieux CPS BioMérieux

Numération	1 000 000 /mL
Germe identifié	*Escherichia coli*

Infection urinaire, en présence de signes cliniques.
Bacterie multirésistante avec expression de Beta-lactamase à spectre etendu (BLSE).
Renforcement des mesures d'hygiene preconisé : précautions complémentaires de type contact et friction hydroalcoolique des mains (patient et personnel soignant).

** examens inclus dans la portée d'accréditation

Demande n° **27/01/17-1-1100**
Prescrit par : DR S(

Melle PATIENT Cystite
Née le 29/03/1987 (30 ans)

x ***Antibiogramme*** *(Microscan BECKMAN plaque NM39) Changement de technique le 06/07/2016*

Germe testé : Escherichia coli

Antibiotiques (DCI)	*Sensibilité*	*CMI (mg/L)*	*Noms de spécialité*
Béta-lactamines			
Amoxicilline	------ Résistant	>8	Agram, Amodex, Bactox, Clamoxyl
Amoxicilline + acide clavulanique	------ Résistant	>8/4	Augmentin, Ciblor
Ticarcilline	------ Résistant	>64	Ticarpen
Ticarcilline + acide clavulanique	**Sensible**	<=8	Claventin
Pipéracilline	------ Résistant	>64	Pipériline
Pipéracilline + tazobactam	**Sensible**	<=4	Tazocilline
Mécillinam	**Sensible**	<=8	Selexid (Pivmécillinam)
Céfalotine	------ Résistant	>32	Céfalotine
Céfoxitine	**Sensible**	8	Céfoxitine, Mefoxin
Céfixime	------ Résistant	>2	Oroken
Céfotaxime	------ Résistant	>16	Céfotaxime, Claforan
Céftazidime	------ Résistant	>8	Fortum, Fortumset
Céfépime	------ Résistant	>8	Axépim
Aztréonam	------ Résistant	>16	Azactam
Imipénème	**Sensible**	<=0.5	Tienam
Ertapenem	**Sensible**	<=0.5	Invanz
Doripénème	**Sensible**	<=1	Doribax
Aminosides			
Tobramycine	------ Résistant	>4	Nebcine, Tobi, Tobradex, Tobramycine, Tobrex
Amikacine	**Sensible**	<=4	Amikacin, Amiklin
Gentamicine	------ Résistant	>4	Gentalline,
Quinolones			
Acide nalidixique	------ Résistant	>16	Négram forte
Norfloxacine	------ Résistant	>1	Chibroxine, Norfloxacine, Noroxine
Ofloxacine	------ Résistant	>4	Exocine, Monoflocet, Oflocet, Ofloxacine
Ciprofloxacine	------ Résistant	>2	Ciflox, Ciloxan, Ciprofloxacine, Uniflox
Polypeptides			
Colistine	**Sensible**	<=2	Colimycine
Nitrofuranes			
Nitrofurantoïne	**Sensible**	<=64	Furadantine, Microdoïne
Divers			
Fosfomycine	**Sensible**	<=32	Fosfocine
Tigecycline	**Sensible**	<=1	Tigacyl IV
Sulfamides associations			
Triméthoprime + Sulfaméthoxazole	------ Résistant	>4/76	Bactrim forte, Eusaprim fort

Annexe 3 : Variante du questionnaire sur la cystite aigüe à risque de complications (seule la page 2 change) :

Voici un cas clinique :

En raison d'urines foncées, un ECBU a été réalisé chez une patiente de 85 ans institutionnalisée en EHPAD. Ses antécédents sont un diabète de type 2 bien équilibré sous traitement oral et une HTA. Elle n'a pas de trouble cognitif. Elle ne présente ni fièvre, ni signes fonctionnels urinaires, ni aucun autre symptome. Elle n'a pas d'allergie, pas d'insuffisance rénale.

L'ECBU retrouve un *E.coli* BLSE (cf antibiogramme ci-joint).

11. Prescrivez-vous une antibiothérapie ? ☐ oui ☐ non

Si oui, molécule(s) ou nom(s) commercial(aux) : ……

Posologie (par jour) : ……

Durée de traitement (en jours) : ……

12. Auriez-vous instauré une antibiothérapie si la bactérie n'avait pas été productrice de BLSE ?

☐ oui ☐ non

13. 3 mois plus tard, elle présente des brûlures mictionnelles, sans fièvre, sans douleur lombaire. Il n'y a pas de signe de gravité.

L'ECBU retrouve à nouveau le même *E.Coli* BLSE (cf antibiogramme ci-joint).

Prescrivez-vous une antibiothérapie ? ☐ oui ☐ non

Si oui, molécule(s) ou nom(s) commercial(s) : ……

Posologie (par jour) : ……

Durée de traitement (en jours) : ……

14. Allongez-vous la durée de traitement du fait de la présence d'une EBLSE ?

☐ oui ☐ non

15. L'évolution est favorable. Réalisez-vous un ECBU de contrôle ?

☐ oui ☐ non

16. Informez-vous la patiente du caractère multi-résistant de la bactérie ?

☐ oui ☐ non

Si non, pourquoi ? (plusieurs réponses possibles)

☐ Vous ne souhaitez pas inquiéter la patiente.

☐ Vous pensez que le caractère multi-résistant de la bactérie ne nécessite pas de donner des informations spécifiques.

☐ Vous n'avez pas le temps.

☐ Vous ne savez pas quelles informations donner.

☐ autre *(précisez)* : ……

17. Informez-vous la patiente du mode de transmission de ces bactéries ?

☐ oui ☐ non

18. Si vous aviez été confronté à cette situation en pratique, auriez-vous été en difficulté ?

☐ oui ☐ non

Si oui, auriez-vous :

- Demandé une hospitalisation ? ☐ oui ☐ non

2/3

Annexe 4 : Antibiogramme pour le cas numéro 2 :

LBM BIOPOLE GAN **Drs I. MICLE & B.BROUCA** Enregistré N° 64 001 629 1
11 Avenue Aspe 64290 GAN
Tel 05 59 33 03 03 – Fax 05 59 33 86 61

Demande n° **11/03/17-9-9029** L 11/03/17-9-9029 P

Mme PATIENT Cystite
Née le 29/03/1932 (85 ans)

Dr

Enregistré le 11/03/17 à 10H08
Prélevé le 11/03/17 à 10H17-
Edité le vendredi 17 mars 2017 à 08:49 - DUPLICATA Réédition
Prescrit par Dr
Double au

Cytologie et Microbiologie

EXAMEN CYTO-BACTERIOLOGIQUE DES URINES

Prélèvement apporté au laboratoire

Cytologie
Automate Sedimax Menarini diagnostic

		Valeurs de référence	Antériorités 14/02/17
Leucocytes	*> 1000 /mm3	Inf. à 10	13
soit	*> 1 000 000 /mL	Inf. à 10000	13
Hématies	*191 /mm3	Inf. à 5	165
soit	*191 000 /mL	Inf. à 5000	165 000
Quelques cellules épithéliales			
Cristaux	10 /mm3		Absence

. Rares cristaux d'oxalate de calcium dihydrate . .

Cylindres hyalins ..... Absence de cylindres

Bactériologie
Culture milieux CPS BioMérieux

Numération ..... > 10 000 000 /mL

Germe identifié ..... *Escherichia coli*

Infection urinaire, en présence de signes cliniques.
Bacterie multirésistante avec expression de Beta-lactamase à spectre etendu (BLSE).
Renforcement des mesures d'hygiene preconisé : précautions complémentaires de type contact et friction hydroalcoolique des mains (patient et personnel soignant).

** examens inclus dans la portée d'accréditation

Demande n° **11/03/17-9-9029**
Prescrit par : Dr

Mme PATIENT Cystite
Née le 29/03/1932 (85 ans)

✗ ***Antibiogramme*** *(Microscan BECKMAN plaque NM39) Changement de technique le 06/07/2016*

Germe testé : Escherichia coli

Antibiotiques (DCI)	*Sensibilité*	*CMI (mg/L)*	*Noms de spécialité*
Béta-lactamines			
Amoxicilline	------ Résistant	>8	Agram, Amodex, Bactox, Clamoxyl
Amoxicilline + acide clavulanique	**Sensible**	8/4	Aug[illegible]ntin, Cibler
Ticarcilline	------ Résistant	>64	Ticarpen
Ticarcilline + acide clavulanique	**Sensible**	<=8	Claventin
Pipéracilline	------ Résistant	>64	Pipérilline
Pipéracilline + tazobactam	**Sensible**	<=4	Tazocilline
Mécillinam	------ Résistant	>8	Selexid (Pivmécillinam)
Céfalotine	------ Résistant	>32	Céfalotine
Céfoxitine	**Sensible**	4	Céfoxitine, Mefoxin
Céfixime	------ Résistant	>2	Oroken
Céfotaxime	------ Résistant	>16	Céfotaxime, Claforan
Céftazidime	------ Résistant	>8	Fortum, Fortumset
Céfépime	------ Résistant	>8	Axépim
Aztréonam	------ Résistant	>16	Azactam
Imipénème	**Sensible**	<=0.5	Tienam
Ertapenem	**Sensible**	<=0.5	Invanz
Doripénème	**Sensible**	<=1	Doribax
Aminosides			
Tobramycine	**Sensible**	2	Nebcine, Tobi, Tobradex, Tobramycine, Tobrex
Amikacine	**Sensible**	<=4	Amikacin, Amiklin
Gentamicine	**Sensible**	<=1	Gentalline,
Quinolones			
Acide nalidixique	**Sensible**	<=8	Négram forte
Norfloxacine	**Sensible**	<=0.5	Chibroxine, Norfloxacine, Noroxine
Ofloxacine	**Sensible**	<=0.5	Exocine, Monoflocet, Oflocet, Ofloxacine
Ciprofloxacine	**Sensible**	<=0.25	Ciflox, Ciloxan, Ciprofloxacine, Uniflox
Polypeptides			
Colistine	**Sensible**	<=2	Colimycine
Nitrofuranes			
Nitrofurantoïne	**Sensible**	<=64	Furadantine, Microdoïne
Divers			
Fosfomycine	**Sensible**	<=32	Fosfocine
Tigecycline	**Sensible**	<=1	Tigacyl IV
Sulfamides associations			
Triméthoprime + Sulfaméthoxazole	**Sensible**	<=2/38	Bactrim forte , Eusaprim fort

Annexe 5 : Variante du questionnaire sur la pyélonéphrite aigüe simple :

Voici un cas clinique :

Une patiente de 40 ans, sans antécédent particulier, présente des brulures mictionnelles associées à de la fièvre. Il n'y a pas de signe de gravité. Elle n'a pas d'allergie, pas d'insuffisance rénale.

Elle a réalisé un ECBU qui retrouve un *E.coli* BLSE (cf antibiogramme ci-joint).

11. Quel antibiotique prescrivez-vous ?

Molécule ou nom commercial : ……

Si bi-thérapie, nom du 2ème antibiotique :……

Posologie (par jour) : ……

Durée de traitement (en jours): ……

12. Allongez-vous la durée de traitement du fait de la présence d'une BMR ?

☐ oui ☐ non

13. L'évolution est favorable. Réalisez-vous un ECBU de contrôle ?

☐ oui ☐ non

14. Informez-vous la patiente du caractère multi-résistant de la bactérie ?

☐ oui ☐ non

Si non, pourquoi ?

☐ Vous ne souhaitez pas inquiéter la patiente.

☐ Vous pensez que le caractère multi-résistant de la bactérie ne nécessite pas de donner des informations spécifiques.

☐ Vous n'avez pas le temps.

☐ Vous ne savez pas quelles informations donner.

☐ autre *(précisez)* : ……

15. Informez-vous la patiente du mode de transmission de ces bactéries ?

☐ oui ☐ non

16. Si vous aviez été confronté à cette situation en pratique, auriez-vous été en difficulté ?

☐ oui ☐ non

Si oui, auriez-vous :

- Demandé une hospitalisation ? ☐ oui ☐ non
- Pris un avis spécialisé ? ☐ oui ☐ non

Si oui, lequel ? (une seule réponse possible)

☐ urologue ☐ infectiologue ☐ microbiologiste ☐ autre *(……)*

- Utilisé une aide à la prescription (*ex* : antibioclic*) ? ☐ oui ☐ non

2/3

Annexe 6 : Antibiogramme pour le cas numéro 3 :

LBM BIOPOLE GRENADE/ADOUR **Dr Monica COCIASU** Enregistré N° 40 001 181 3
3 Rue Tursan 40270 GRENADE SUR L'ADOUR
Tel 05 58 45 14 35 – Fax 05 58 45 94 65

Demande n° **07/03/17-C-4583** GEAUN 07/03/17-C-4583 P

Mme PATIENT Pyélonéphrite
Née le 29/03/1977 (40 ans)

Enregistré le 07/03/17 à 12H25
Prélevé le 07/03/17 à 07H00-
Edité le vendredi 17 mars 2017 à 07:45 - DUPLICATA Réédition
Prescrit par DR
Double au

Cytologie et Microbiologie

		Valeurs de référence	Antériorités
EXAMEN CYTO-BACTERIOLOGIQUE DES URINES			
Prélèvement apporté au laboratoire			
Cytologie			
Automate Sedimax Menarini diagnostic			30/09/14
Leucocytes	*132 /mm3	Inf. à 10	> 1000
soit	*132 000 /mL	Inf. à 10000	> 1000
Hématies	*13 /mm3	Inf. à 5	224
soit	*13 000 /mL	Inf. à 5000	224 000
Rares cellules épithéliales			
Cristaux	Absence		Absence
Cylindres hyalins	Absence de cylindres		
Bactériologie			
Culture milieux CPS BioMérieux			
Numération	> 10 000 000 /mL		
Germe identifié	*Escherichia coli*		

Infection urinaire, en présence de signes cliniques.
Bacterie multirésistante avec expression de Beta-lactamase à spectre etendu (BLSE).
Renforcement des mesures d'hygiene preconisé : précautions complémentaires de type contact et friction hydroalcoolique des mains (patient et personnel soignant).

** examens inclus dans la portée d'accréditation

Demande n° **07/03/17-C-4583**
Prescrit par : DR

Mme PATIENT Pyélonéphrite
Née le 29/03/1977 (40 ans)

✗ ***Antibiogramme*** *(Microscan BECKMAN plaque NM39) Changement de technique le 06/07/2016*

Germe testé : Escherichia coli

Antibiotiques (DCI)	*Sensibilité*	*CMI (mg/L)*	*Noms de spécialité*
Béta-lactamines			
Amoxicilline	------ Résistant	>8	Agram, Amodex, Bactox, Clamoxyl
Amoxicilline + acide clavulanique	------ Résistant	>8/4	Augmentin, Ciblor
Ticarcilline	------ Résistant	>64	Ticarpen
Ticarcilline + acide clavulanique	**Sensible**	<=8	Claventin
Pipéracilline	------ Résistant	>64	Pipérilline
Pipéracilline + tazobactam	**Sensible**	<=4	Tazocilline
Mécillinam	**Sensible**	<=8	Selexid (Pivmécillinam)
Céfalotine	------ Résistant	>32	Céfalotine
Céfoxitine	**Sensible**	4	Céfoxitine, Mefoxin
Céfixime	------ Résistant	>2	Oroken
Céfotaxime	------ Résistant	>16	Céfotaxime, Claforan
Céftazidime	------ Résistant	>8	Fortum, Fortumset
Céfépime	------ Résistant	>8	Axépim
Aztréonam	------ Résistant	>16	Azactam
Imipénème	**Sensible**	<=0.5	Tienam
Ertapenem	**Sensible**	<=0.5	Invanz
Doripénème	**Sensible**	<=1	Doribax
Aminosides			
Tobramycine	------ Résistant	>4	Nebcine, Tobi, Tobradex, Tobramycine, Tobrex
Amikacine	------ Intermédiaire	16	Amikacin, Amiklin
Gentamicine	**Sensible**	2	Gentalline,
Quinolones			
Acide nalidixique	------ Résistant	>16	Négram forte
Norfloxacine	------ Résistant	>1	Chibroxine, Norfloxacine, Noroxine
Ofloxacine	------ Résistant	>4	Exocine, Monoflocet, Oflocet, Ofloxacine
Ciprofloxacine	------ Résistant	>2	Ciflox, Clioxan, Ciprofloxacine, Uniflox
Polypeptides			
Colistine	**Sensible**	<=2	Colimycine
Nitrofuranes			
Nitrofurantoïne	**Sensible**	<=64	Furadantine, Microdoïne
Divers			
Fosfomycine	**Sensible**	<=32	Fosfocine
Tigecycline	**Sensible**	<=1	Tigacyl IV
Sulfamides associations			
Triméthoprime + Sulfaméthoxazole	**Sensible**	<=2/38	Bactrim forte , Eusaprim fort

Annexe 7 : Variante du questionnaire sur l'infection urinaire masculine simple :

Voici un cas clinique :

Un patient de 45 ans, sans antécédent particulier, présente des brulures mictionnelles associées à de la fièvre. Il n'y a pas de signe de gravité, pas de rétention aigue d'urines. Il n'a pas d'allergie, ni d'insuffisance rénale.

L'ECBU retrouve un *E.coli* BLSE (cf antibiogramme ci-joint).

11. Quel antibiotique prescrivez-vous ?

Molécule ou nom commercial : .....

Si bi-thérapie, nom du 2ème antibiotique :.....

Posologie : .....

Durée de traitement : .....

12. Allongez-vous la durée de traitement du fait de la présence d'une BMR ?

☐ oui ☐ non

13. L'évolution est favorable. Réalisez-vous un ECBU de contrôle ?

☐ oui ☐ non

14. Informez-vous le patient du caractère multi-résistant de la bactérie ?

☐ oui ☐ non

Si non, pourquoi ? (plusieurs choix possibles)

☐ Vous ne souhaitez pas inquiéter le patient.

☐ Vous pensez que le caractère multi-résistant de la bactérie ne nécessite pas de donner des informations spécifiques.

☐ Vous n'avez pas le temps.

☐ Vous ne savez pas quelles informations donner.

☐ autre *(précisez)* : .....

15. Informez-vous le patient du mode de transmission de ces bactéries ?

☐ oui ☐ non

16. Si vous aviez été confronté à cette situation en pratique, auriez-vous été en difficulté ?

☐ oui ☐ non

Si oui, auriez-vous :

- Demandé une hospitalisation ? ☐ oui ☐ non
- Pris un avis spécialisé ? ☐ oui ☐ non

Si oui, lequel ? (une seule réponse possible) :

☐ urologue ☐ infectiologue ☐ microbiologiste ☐ autre *(.....)*

- Utilisé une aide à la prescription (*ex* : antibioclic*) ? ☐ oui ☐ non

2/3

Annexe 8 : Antibiogramme pour le cas numéro 4 :

LBM BIOPOLE LESCAR **Dr Claire BOUVIER** Enregistré N° 64 001 604 4
25 Rue Sainte Catherine 64230 LESCAR
Tel 05 59 32 32 12 – Fax 05 59 81 02 24

Demande n° **20/02/17-2-2042** L 20/02/17-2-2042 P

Mr PATIENT Prostatite
Né le 29/03/1972 (45 ans)

Enregistré le 20/02/17 à 08H43
Prélevé le 20/02/17 à 08H53-
Edité le vendredi 17 mars 2017 à 09:41 - DUPLICATA Réédition
Prescrit par DR
Double au

Cytologie et Microbiologie

		Valeurs de référence	Antériorités
EXAMEN CYTO-BACTERIOLOGIQUE DES URINES			
Prélèvement apporté au laboratoire			
Cytologie			
Automate Sedimax Menarini diagnostic			04/11/15
Leucocytes	*396 /mm3	Inf. à 10	< 5
soit	*396 000 /mL	Inf. à 10000	< 5
Hématies	*20 /mm3	Inf. à 5	< 5
soit	*20 000 /mL	Inf. à 5000	< 5 000
Absence de cellules épithéliales			
Cristaux	Absence		Absence
....			
Cylindres hyalins	Absence de cylindres		
Bactériologie			
Culture milieux CPS BioMérieux			
Numération	> 10 000 000 /mL		
Germe identifié	*Escherichia coli*		

Infection urinaire, en présence de signes cliniques.
Résistance partielle aux (fluoro)quinolones. Eviter l'utilisation de cette classe thérapeutique.
Bacterie multirésistante avec expression de Beta-lactamase à spectre etendu (BLSE).
Renforcement des mesures d'hygiene preconisé : précautions complémentaires de type contact et friction hydroalcoolique des mains (patient et personnel soignant).

** examens inclus dans la portée d'accréditation

Page 1/3

Demande n° **20/02/17-2-2042**
Prescrit par : DR

Mr PATIENT Prostatite
Né le 29/03/1972 (45 ans)

x ***Antibiogramme*** *(Microscan BECKMAN plaque NM39) Changement de technique le 06/07/2016*

Germe testé : Escherichia coli

Antibiotiques (DCI)	*Sensibilité*	*CMI (mg/L)*	*Noms de spécialité*
Béta-lactamines			
Amoxicilline	------ Résistant	>8	Agram, Amodex, Bactox, Clamoxyl
Amoxicilline + acide clavulanique	**Sensible**	8/4	Augmentin,
Ticarcilline	------ Résistant	>64	Ticarpen
Ticarcilline + acide clavulanique	**Sensible**	<=8	Claventin
Pipéracilline	------ Résistant	>64	Pipérilline
Pipéracilline + tazobactam	**Sensible**	<=4	Tazocilline
Mécillinam	**Sensible**	<=8	Selexid (Pivmécillinam)
Céfalotine	------ Résistant	>32	Céfalotine
Céfoxitine	**Sensible**	<=2	Céfoxitine, Mefoxin
Céfixime	------ Résistant	>2	Oroken
Céfotaxime	------ Résistant	16	Céfotaxime, Claforan
Céftazidime	------ Résistant	>8	Fortum, Fortumset
Céfépime	**Sensible**	1	Axépim
Aztréonam	------ Résistant	>16	Azactam
Imipénème	**Sensible**	<=0.5	Tienam
Ertapenem	**Sensible**	<=0.5	Invanz
Doripénème	**Sensible**	<=1	Doribax
Aminosides			
Tobramycine	**Sensible**	<=1	Nebcine, Tobi, Tobradex, Tobramycine, Tobrex
Amikacine	**Sensible**	<=4	Amikacin, Amiklin
Gentamicine	**Sensible**	<=1	Gentalline,
Quinolones			
Acide nalidixique	------ Résistant	>16	Négram forte
Norfloxacine	------ Résistant	>1	Chibroxine, Norfloxacine, Noroxine
Ofloxacine	------ Résistant	>4	Exocine, Monoflocet, Oflocet, Ofloxacine
Ciprofloxacine	------ Résistant	>2	Ciflox, Ciloxan, Ciprofloxacine, Uniflox
Polypeptides			
Colistine	**Sensible**	<=2	Colimycine
Nitrofuranes			
Nitrofurantoïne	**Sensible**	<=64	Furadantine, Microdoïne
Divers			
Fosfomycine	**Sensible**	<=32	Fosfocine
Tigecycline	**Sensible**	<=1	Tigacyl IV
Sulfamides associations			
Triméthoprime + Sulfaméthoxazole	**Sensible**	<=2/38	Bactrim forte , Eusaprim fort

Annexe 9 : le kit BLSE : information destinée aux patients

Centre Hospitalier Universitaire de Nice

BACTERIES MULTI RESISTANTES aux Antibiotiques

AZUR CLIN

Informations destinées aux Patients et Familles

QU'EST CE QU'UNE BACTERIE MULTI RESISTANTE ou BMR ?

Les BMR ou bactéries multi résistantes aux antibiotiques sont des bactéries devenues résistantes à plusieurs familles d'antibiotique habituellement actives.
Les bactéries multi résistantes ne sont pas plus virulentes que les bactéries sensibles aux antibiotiques, mais les infections dont elles sont responsables sont plus difficiles à traiter. Une accumulation de ces résistances pourrait conduire à une impossibilité de traitement.

QUELLES PRECAUTIONS PRENDRE A DOMICILE ?

Hygiène corporelle :
Lavez-vous tous les jours avec votre savon liquide habituel et utilisez du linge de toilette personnalisé.

Hygiène des mains :
Lavez-vous les mains chaque fois que cela est nécessaire en particulier :

- Après être allé aux toilettes
- Après vous être mouché, avoir toussé ou éternué
- Avant de préparer des repas et de passer à table
- Après avoir manipulé une poche à urines, du linge souillé ou un pansement

En l'absence de point d'eau, vous pouvez utiliser un produit hydro alcoolique

LE LAVAGE DES MAINS EST LE GESTE DE PROTECTION DE BASE POUR VOTRE ENTOURAGE ET POUR VOUS MEME

QUELLES PRECAUTIONS PRENDRE A DOMICILE ?

Environnement : Comme les autres bactéries, les BMR sont détruites par la chaleur et la plupart des produits ménagers.

- **Le linge** : Lavez votre linge à une température de 40° minimum en utilisant votre lessive habituelle.
- **La vaisselle** : Il n'y a pas de précaution particulière pour l'entretien de la vaisselle et des ustensiles de cuisine.
- **Les sanitaires et salles de bains** : insister sur les poignées de porte, la chasse d'eau….
- Ces lieux peuvent être particulièrement contaminés : nettoyez-les avec votre détergent habituel, puis rincez.
- Après ce nettoyage vous pouvez utiliser de l'eau de javel pour assurer une désinfection.
- **Les déchets** (couches, poches,…) peuvent être éliminés avec les ordures ménagères dans un sac fermé hermétiquement.

DE PLUS…INFORMEZ LES PROFESSIONNELS :

- **A domicile** : informez les professionnels qui viennent vous rendre visite médecin, infirmière, kinésithérapeute, aide ménagère,... ambulancier ,…
- **En cas de nouvelle hospitalisation,** signalez dès votre entrée que vous êtes ou que vous avez été porteur d'une bactérie multi résistante aux antibiotiques.

⇨ **des mesures d'hygiène adaptées seront prises afin d'éviter le risque de transmission à d'autres patients** ⇦

Le service d'hygiène de votre région est à votre disposition pour toute explication complémentaire

Coordonnées du service ou des personnes à contacter (cf rubrique contact)

L'HYGIENE DES MAINS
mission mains propres
UN GESTE SIMPLE

Annexe 10 : le kit BLSE : information destinée aux médecins

Protocoles thérapeutiques de ville des infections à entérobactéries BLSE de l'adulte

CYSTITE

L'importance grandissante des résistances aux quinolones, leur impact écologique et la diminution des antibiotiques disponibles impose leur restriction d'utilisation dans les cystites.

Le diagnostic d'une cystite simple repose sur la clinique et la BU. Le traitement probabiliste actuellement recommandé en France est en général efficace sur les BMR BLSE.

Le traitement d'une cystite à risque de complication (nouvelle terminologie SPILF 2014) doit être documenté par une ECBU et si possible **initié sur résultat de l'antibiogramme (Afssaps 2008, SPILF 2014).** En cas d'impossibilité d'attendre le résultat, la nitrofurantoine est recommandée. Depuis 2014, un antibiotique de la famille des béta-lactamines, le pivmecillinam (Selexid°) est réintroduit dans l'arsenal thérapeutique et proposé en 2ème intention, en raison de sa bonne efficacité sur l'ensemble des entérobactéries, dont les résistantes de type BLSE, et de son faible impact sur le microbiote. Il est donc de nouveau remboursé et agréé aux collectivités. Il devrait à court terme être testé sur les antibiogrammes (SPILF 2014).

***Par ordre préférentiel, à adapter à l'antibiogramme** : tableau des posologies à la fin*

Cystite aiguë simple Cystite de la femme sans facteur de complication	**Fosfomycine-trométamol** (Monuril® Uridoz®) dose unique Ou **Pivmecillinam** (Selexid®) 5 jours **Nitrofurantoïne*** (Furadantine®) 5 jours
Cystite à risque de complication (sexe masculin, grossesse, > 75 ans, terrain immunodéprimé, anomalie fonctionnelle ou anatomique urologique, clairance < 30)	**Nitrofurantoïne*** (Furadantine®) 7 j **Pivmecillinam** (Selexid®) 5j-7j **Amoxicilline acide clavulanique** (Augmentin®) 5J si CMI≤8 **Cotrimoxazole** (Bactrim fort®) 5 j **Ofloxacine** (Oflocet®) 5 j si bactérie sensible aux quinolones de 1ère génération (acide nalidixique) **Fosfomycine-trometamol**** (Monuril®) 1 sachet à renouveler à 48h (hors AMM, sur avis référent)

**La nitrofurantoïne a fait l'objet d'une mise en garde de l'ANAES en Mars 2012 en raison d'effets indésirables graves survenus lors des traitements prolongés et ne doit plus être prescrite en prophylaxie. Par ailleurs, Il existe un risque d'effet secondaire immuno-allergique en cas de répétition trop fréquente de ce traitement. Elle vient d'être retirée des protocoles pédiatriques.* Restriction d'utilisation de la nitrofurantoïne en raison d'un risque de survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires - Lettre aux professionnels (12/03/2012) (117 ko) *Dans les recommandations récentes de la SPILF 2014 sur les Infections urinaires communautaires de l'adulte, la Nitrofurantoine est réhabilitée, en raison des résistances < 5% à ce produit, ainsi qu'en raison de son faible impact sur le microbiote. Cependant les mises en garde persistent : attention à la prescription chez le sujet âgé, pas de durée > 10jours, et plus en prophylaxie au long cours.*

***La fosfomycine-trometamol a reçu l'AMM en France uniquement pour le traitement des cystites simples. Aux Etats-Unis et dans de nombreux autres pays, ce produit est également recommandé pour traiter les cystites compliquées. En l'absence d'effets secondaires graves et au regard des possibilités thérapeutiques réduites, son utilisation hors AMM peut être envisagé sur avis du référent.*

Le cotrimoxazole est à éviter pendant le premier trimestre de la grossesse et si allaitement. Les quinolones pendant toute la grossesse et allaitement

Rappel : La cystite chez l'homme « n'existe pas ». Toujours évoquer une prostatite.

PYELONEPHRITE (simple)

Le traitement d'une PNA étant probabiliste et reposant en général sur une céphalosporine de 3ème génération parentérale, il s'agit ici d'une **réadaptation au rendu de l'antibiogramme**.

En cas de patient **à risque de BLSE** (prise d'antibiotiques, notamment C3G ou quinolones dans les 6 mois, voyage récent en zone d'endémie), ou de forme compliquée ou sévère ne pouvant être hospitalisée, l'ajout d'un aminoside en probabiliste est conseillé, pendant 24 à 48h.

Les ECBU de contrôle ne sont plus recommandées.

Par ordre préférentiel, à adapter à l'antibiogramme

Pyélonéphrite Durée totale de traitement : 7 jours (aminoside ou ofloxacine) à 10 jours	**Cotrimoxazole** (Bactrim fort®)*** **Ofloxacine** (Oflocet®) si bactérie sensible aux quinolones de 1ère génération (acide nalidixique) **Amoxicilline acide-clavulanique** (Augmentin°) **Si CMI ≤ 8 mg/l,** **Gentamicine IV IM** En cas de résistance à ces molécule, avis d'expert pour utilisation **Imipénème** (Tienam®) IV **Puis relai par Ertapénème** (Invanz®) à délivrance hospitalière

.

PROSTATITE

- Le traitement **d'une prostatite aigüe fébrile** étant probabiliste et reposant en général sur une céphalosporine de 3ème génération parentérale, il s'agit ici d'une **réadaptation au rendu de l'antibiogramme**.
- Devant **une prostatite chronique ou une prostatite aigüe sans signes de gravité**, le traitement ne doit pas être probabiliste **mais reposer sur la documentation.** Seuls le Cotrimoxazole et les Fluoroquinolones pénètrent bien dans le parenchyme prostatique. En cas de résistance à ces molécules, le risque d'échec est important, et le traitement nécessite une évaluation spécialisée (Cs infectiologie)

  Par ordre préférentiel, à adapter à l'antibiogramme :

Prostatite Durée totale de traitement : 3 semaines si aiguë 6 semaines si chronique	**Cotrimoxazole** (Bactrim fort®)*** **Ofloxacine** (Oflocet®) si bactérie sensible aux quinolones de 1ère génération (acide nalidixique) PO si possible En cas de résistance à ces molécules, avis d'expert pour utilisation **Imipénème** (Tienam®) IV

**** Le cotrimoxazole peut être responsable d'effets secondaires graves et nécessite une surveillance attentive clinique (effets cutanés, digestifs) et biologique (cytopénie, hyperkaliémie, insuffisance rénale, ..)*

Avis urologue recommandé (dépistage et traitement de l'hypertrophie prostatique et évaluation du Résidu post mictionnel ou d'une anomalie urologique).

Les ECBU de contrôle ne sont plus recommandées.

COLONISATION = présence de BLSE en portage anal, ou dans le cadre de bactériurie asymptomatique, ou de colonisation de plaie..

Pas de traitement antibiotique

Exception : bactériurie asymptomatique dans les situations suivantes : grossesse, neutropénie, avant manœuvre urologique..

La survenue d'une infection à entérobactérie BLSE témoigne en général d'un portage au niveau digestif qui peut persister longtemps, notamment après guérison d'une éventuelle infection urinaire, et nécessite le maintien des recommandations d'hygiène.

Il n'y a aujourd'hui aucune recommandation officielle sur le **suivi du portage** de BLSE au niveau rectal. Le dépistage de ce portage se fait par écouvillonnage rectal ou analyse de selles, en précisant pour le laboratoire « dépistage BMR ».

Au domicile, conseils d'hygiène simples (cf fiche CLIN).

POSOLOGIES DES ANTIBIOTIQUES

	Modalités d'administration	**Cl > 90**	**60-90**	**30-60**	**15-30**	**< 15 et hémodialyse**
Cotrimoxazole	PO au cours du repas IV	800/160 mg x 2/j si < 80 kg, sinon 3/j 2 amp x 2 si < 80kg, x 3 si >			800/160 mg x 1/j	800/160 mg après chaque séance de dialyse
Fosfomycine-trométamol	PO à jeun	3 grammes				CI
Gentamicine	IV en perfusion de 30 mn IM	3 à 8 mg/kg en 1 fois				
Nitrofurantoïne	PO	100 mg (soit 2gel à 50mg) x 3/j				CI
Ofloxacine	PO IV	200 mg x 2/j si <80 kg, sinon 300 mg x 2/j		200 ou 300 x 1/j		200 ou 300 mg toutes les 48h
Pivmecillinam	PO	400 mg (soit 2cp à 200mg) x 2/j ou 3 si >80kg		200 mg x 3		200 mg x 2

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RESUME

Introduction : Dans les infections urinaires (IU), l'émergence des entérobactéries productrices de béta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) inquiète. Pour la première fois, des recommandations intègrent la possibilité d'une bactérie multi-résistante dans le choix d'une antibiothérapie de première intention.

Objectif : évaluer les pratiques des médecins généralistes (MG) dans la prise en charge des IU à EBLSE, ainsi que leur intérêt et leurs attentes concernant cette problématique.

Méthode : Enquête menée durant l'été 2017 auprès de 200 MG du Béarn via un questionnaire avec un cas clinique. Quatre situations cliniques ont été représentées : cystite simple, bactériurie asymptomatique et cystite à risque de complications, pyélonéphrite aigüe simple et infection urinaire masculine. Le critère de jugement principal, appelé concordance totale, regroupait la prescription d'une antibiothérapie de première intention, à la bonne posologie et pendant la bonne durée, sans réaliser d'ECBU de contrôle, selon les dernières recommandations de 2014.

Résultats : Sur 109 répondants, 77% connaissaient le terme « EBLSE ». Les MG ayant déjà géré une IU à EBLSE étaient significativement plus préoccupés par leur émergence. 17,4% des MG remplissaient tous les critères de la concordance totale, 38% avaient choisi une antibiothérapie de première intention, 93% des posologies et 57,1% des durées étaient conformes. 51,4% des MG pratiquaient un ECBU de contrôle. La plupart des médecins trouvait utile la création d'outils d'aide à la prise en charge des IU à EBLSE.

Conclusion : Les MG sont l'un des premiers remparts face à l'explosion de l'antibiorésistance. Leur sensibilisation et leur formation à ce problème doivent être renforcées pour optimiser la gestion des infections et lutter contre le mésusage.

Mots clés : Béta-lactamases à spectre étendu – infections urinaires communautaires – antibiorésistance – médecine générale – mésusage des antibiotiques.