



HAL
open science

Infection urinaire à *Escherichia coli* BLSE : prévalence, facteurs de risque et prise en charge en ville dans l'arrondissement de Brignoles en 2018

Olivier Paulin

► To cite this version:

Olivier Paulin. Infection urinaire à *Escherichia coli* BLSE : prévalence, facteurs de risque et prise en charge en ville dans l'arrondissement de Brignoles en 2018. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02395685

HAL Id: dumas-02395685

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02395685>

Submitted on 5 Dec 2019

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.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Infection urinaire à *Escherichia coli* BLSE : prévalence, facteurs de risque
et prise en charge en ville dans l'arrondissement de Brignoles en 2018.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 24 Octobre 2019

Par Monsieur Olivier PAULIN

Né le 24 avril 1991 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LECHEVALLIER Eric

Président

Monsieur le Professeur LAGIER Jean-Christophe

Assesseur

Monsieur le Professeur LA SCOLA Bernard

Assesseur

Monsieur le Docteur SEGHIERI Lionel

Directeur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Infection urinaire à *Escherichia coli* BLSE : prévalence, facteurs de risque
et prise en charge en ville dans l'arrondissement de Brignoles en 2018.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 24 Octobre 2019

Par Monsieur Olivier PAULIN

Né le 24 avril 1991 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LECHEVALLIER Eric

Président

Monsieur le Professeur LAGIER Jean-Christophe

Assesseur

Monsieur le Professeur LA SCOLA Bernard

Assesseur

Monsieur le Docteur SEGHIERI Lionel

Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Doyen Georges LEONETTI

Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales : Patrick DESSI
Vice-doyen aux Sciences Paramédicales : Philippe BERBIS

Direction d'école :

- **Ecole de Médecine** : Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique** : Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation** : Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières** : Sébastien COLSON

Asseseurs :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
 AGHABABIAN Valérie
 BELIN Pascal
 CHABANNON Christian
 CHABRIERE Eric
 FERON François
 LE COZ Pierre
 LEVASSEUR Anthony
 RANJEVA Jean-Philippe
 SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>)	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
 BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
 FELICIAN Olivier (PU-PH)
 PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur **Éric LECHEVALLIER** : merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. Recevez ici la marque de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur **Jean-Christophe LAGIER** et Monsieur le Professeur **Bernard LA SCOLA** : merci de me faire l'honneur de juger mon travail. Recevez ici toute l'expression de ma gratitude.

À Monsieur le Docteur **Lionel SEGHIERI** : merci d'avoir accepté de diriger ce travail.

À Monsieur le Docteur **Jacques YVETOT** : merci de m'avoir accueilli dans votre laboratoire.

Aux laboratoires privés **LABAZUR** : merci de m'avoir permis de réaliser ce travail.

À **tous les médecins** qui ont participé à ce travail. Je vous remercie pour votre implication.

À Monsieur **Raphael SETHIAN** : merci mon cher ami de m'avoir aidé dans le traitement des données et des biostatistiques.

À **ma mère** : merci pour ton soutien, sans toi ce travail ne serait pas lisible.

À **mon père** : qui a toujours été un exemple.

À **Alexandra** : sans qui rien ne serait possible.

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION.....	4
RAPPEL ET ETAT DE L'ART	6
I. ANTIBIOTIQUES ET RESISTANCES.....	6
A. <i>Les antibiotiques, les résistances et l'environnement</i>	6
B. <i>Les antibiotiques, les résistances et les hommes</i>	7
1. Antibiotique : définition	7
2. Histoire des antibiotiques	7
3. Mécanismes d'actions des antibiotiques.....	9
4. Mécanismes des résistances	9
a. Résistances acquises et naturelles	9
b. Mécanisme biochimique	10
c. Mécanisme génétique	11
5. Emergence des résistances au niveau clinique	12
a. Transmission croisée	12
b. Pression de sélections	12
II. <i>E. COLI</i> PRODUCTEURS DE BETA-LACTAMASES A SPECTRE ETENDU.....	12
A. <i>Escherichia coli</i>	12
B. <i>Les Bêta-lactamases</i>	14
C. <i>Bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE)</i>	15
1. Définition	15
2. Historique	15
III. EPIDEMIOLOGIE DE NOS JOURS.....	16
A. <i>Dans le monde</i>	16
B. <i>En Europe</i>	17
C. <i>En France</i>	19
1. Consommation d'antibiotique	19
2. Résistances bactériennes	19
D. <i>Région PACA</i>	20
IV. FACTEURS DE RISQUE	20
A. <i>Facteurs de risque endogène</i>	20
B. <i>Facteurs de risque exogène</i>	20
1. Iatrogène	21
2. Non iatrogène	21
C. <i>Rôle de l'environnement</i>	21
V. PHYSIOPATHOLOGIE.....	22
VI. TERMINOLOGIE.....	23
VII. RECOMMANDATIONS 2017 DE LA SPILF (57)	24
A. <i>Cystite simple</i>	24
B. <i>Cystite à risque de complication</i>	24

C.	<i>Cystite récidivante sans risque de complication</i>	25
D.	<i>Cystite récidivante avec risque de complication</i>	25
E.	<i>PNA sans signe de gravité</i>	25
F.	<i>PNA avec signe de gravité</i>	26
G.	<i>Infection urinaire masculine (IUM)</i>	26
H.	<i>Traitement des IUM documentées</i>	26
MATERIEL ET METHODE		27
I.	TYPE D'ETUDE.....	27
II.	OBJECTIF DE L'ETUDE	27
III.	POPULATION ETUDIEE	27
IV.	TRAITEMENT DES ECHANTILLONS D'URINE.....	28
V.	DONNEES RECUEILLIES.....	29
VI.	FACTEURS DE RISQUE	29
VII.	PRISE EN CHARGE.....	31
VIII.	PROTECTION DES DONNEES	31
IX.	ANALYSE STATISTIQUE.....	32
RESULTATS		33
I.	PREVALENCE ET CO-RESISTANCES.....	33
A.	<i>Prévalence</i>	34
1.	Prévalence en fonction de l'âge	34
2.	Prévalence en fonction du sexe.....	35
B.	<i>Répartition des espèces</i>	36
C.	<i>Analyse des co-résistances</i>	36
II.	ETUDE DES FACTEURS DE RISQUE	37
A.	<i>Données recueillies auprès du laboratoire</i>	37
1.	Analyse avec les maisons de retraite	37
2.	Analyse sans les maisons de retraite	38
a.	Age.....	38
b.	Sexe	39
B.	<i>Données recueillies auprès des médecins</i>	39
1.	Répartition des facteurs de risque	40
2.	Facteurs de risque dit communautaire strict	41
3.	Facteurs de risque liés à une iatrogénie	41
a.	En fonction de l'âge.....	41
b.	En fonction du sexe	42
III.	PRISE EN CHARGE.....	43
A.	<i>Situations cliniques</i>	43
B.	<i>Information</i>	43
C.	<i>Antibiothérapie</i>	44

DISCUSSION	45
I. LA PREVALENCE.....	45
II. LES ESPECES RETROUVEES.....	46
III. LES CO-RESISTANCES.....	46
IV. FACTEURS DE RISQUE	48
A. <i>Communautaire stricte</i>	48
B. <i>Age et sexe</i>	48
V. PRISE EN CHARGE.....	50
A. <i>BU Versus ECBU</i>	50
B. <i>Fluoroquinolone et céfixime</i>	50
C. <i>Fosfomycine et prostate</i>	51
D. <i>Information et diffusion</i>	52
VI. BIAIS.....	53
CONCLUSION	54
BIBLIOGRAPHIE	56
ANNEXES.....	63
Liste des abréviations.....	68

INTRODUCTION

La résistance aux antibiotiques est un véritable problème de santé publique, du fait de son impact sur la santé et son impact économique.

Les premières préoccupations envers les résistances sont apparues avec l'émergence des staphylocoques aureus résistants à la méticilline (SARM) dans les années 60 et concernaient principalement les hôpitaux (1,2). Les premières infections de SARM communautaires sont apparues dans les années 90 (3). Depuis le début des années 2000, nous sommes confrontés à une très forte augmentation d'*Escherichia coli* producteur de bêta-lactamases à spectre étendu (*E. coli* BLSE), son mode de dissémination par le péril fécal rend plus difficile d'enrayer sa propagation ; ainsi il a également émergé en ville.

L'ECDC et le CDC d'Atlanta s'inquiètent du nombre de morts dus aux résistances bactériennes. De nombreux rapports ont été publiés prévoyant une augmentation drastique du nombre de morts en lien avec l'antibiorésistance.(4)(5)

En Europe la proportion de résistance aux céphalosporines de 3eme génération chez *E. coli* n'a cessé d'augmenter pour atteindre 10,2% en 2017 (données du réseau EARS-Net). Le principal mécanisme de cette résistance étant la production de BLSE.

L'incidence des infections à BLSE est telle qu'elle est maintenant supérieure à celle des infections à SARM depuis 2012, les infections à SARM étant en diminution.

Depuis peu la prévalence de *E. coli* BLSE communautaire en France commence à être renseignée. Le principal acteur est l'ONERBA par l'intermédiaire de plusieurs centres de renseignements et en particulier Medqual.

L'ensemble du territoire français n'est pas entièrement couvert, le taux de résistance établi dans la région PACA comprend seulement des données issues des bouches du Rhône, du Var et des Alpes maritimes. Les données du Var sont principalement issues de laboratoire proches des grands centres urbains et des côtes comme Toulon ou Fréjus.

A ce jour il n'y a pas de donnée provenant de l'arrondissement de Brignoles.
Par ailleurs, aucun renseignement clinique et recensement des facteurs de risque ne sont associés.

La région PACA est celle qui présente le taux d'*E. coli* BLSE le plus important, pourtant la prescription d'antibiotique n'y est pas la plus importante.

Une hypothèse pourrait être que la dissémination d'*E. coli* BLSE est plus importante. Il se pourrait que l'âge et le sexe des patients jouent un rôle comme le suggère l'étude de 2013 menée par l'ONERBA, avec le réseau Medqual.

Ainsi afin d'apporter des éléments complémentaires pour la réflexion autour de cette divergence nous avons déterminé la prévalence d'*E. coli* BLSE dans les infections urinaires dans l'arrondissement de Brignoles en 2018 et étudié les facteurs de risque d'*E. coli* BLSE au sein des porteurs.

Les médecins généralistes, premiers prescripteurs d'antibiotiques sont les premiers à faire face à l'augmentation des résistances et doivent être le premier rempart. C'est pourquoi nous avons évalué leurs prises en charge afin de cerner leurs difficultés et essayer d'apporter des réponses. Nous avons évalué si l'antibiothérapie était adaptée aux recommandations de la SPILF de 2017 et si les mesures d'hygiène étaient communiquées.

RAPPEL et ETAT DE L'ART

I. ANTIBIOTIQUES ET RESISTANCES

A. Les antibiotiques, les résistances et l'environnement

Les antibiotiques et les résistances bactériennes existent depuis toujours. En effet ils sont présents dans l'environnement à des concentrations où l'effet bactéricide ou bactériostatique n'est pas observé (6). Antibiotiques et résistances bactériennes apparaissent comme un moyen de communication au sein du microbiote environnemental. Cette notion paraît difficile à comprendre lorsque l'on se place d'un point de vue anthropocentrique, où les antibiotiques sont utilisés pour éliminer un agent pathogène. Et à l'inverse l'antibiorésistance pour résister à l'antibiotique.

Ainsi les résistances aux antibiotiques existaient avant l'utilisation d'antibiotiques par l'Homme. Plusieurs études en apportent la preuve : des analyses métagénomiques ciblées d'ADN ancien, âgé de 30 000 ans, extrait de sédiments de pergélisol ont permis l'identification de divers gènes codant pour la résistance aux antibiotiques, tel que les β -lactame, tétracycline et glycopeptide (7).

Il a été montré que le gène OXA codant pour une classe de bêta-lactamase, date de plusieurs millions d'années (8).

D'autres gènes de bêta-lactamase fonctionnant dans *Escherichia coli* ont été retrouvés dans un environnement éloigné de l'Homme en Alaska (9).

Il en est de même pour les bêta-lactamases CTX-M, enzymes capables d'hydrolyser des céphalosporines, qui proviennent de *Kluyvera spp*, bactéries non pathogènes (10).

B. Les antibiotiques, les résistances et les hommes

1. Antibiotique : définition

Le terme générique antibiotique désigne toute substance naturelle ou synthétique qui a la propriété de tuer les organismes vivants ou d'empêcher leur prolifération. On parle alors d'antibiotique bactéricide ou bactériostatique.

2. Histoire des antibiotiques

Découverte en 1928 par Sir Alexander Flemming, la pénicilline G ne sera utilisée pour la première fois qu'en 1941 (11). D'autre part les sulfamides seront les premiers antibiotiques utilisés chez l'homme en 1937. Ces deux antibiotiques vont contribuer à sauver plusieurs milliers de vie durant la seconde guerre mondiale.

A la fin de la guerre s'ensuit ce que l'on appelle l'âge d'or des antibiotiques avec la découverte de la streptomycine (1952), de la tétracycline (1948), et de la vancomycine (1956). Une escalade thérapeutique pour sans cesse lutter contre l'émergence de résistance.

Avant même la première utilisation de la pénicilline chez l'homme, est découverte en 1940 la première pénicillinase (12). A ce jour avec l'utilisation abondante d'antibiotique la pression de sélection est telle que l'on compte plus de mille types de bêta-lactamases.

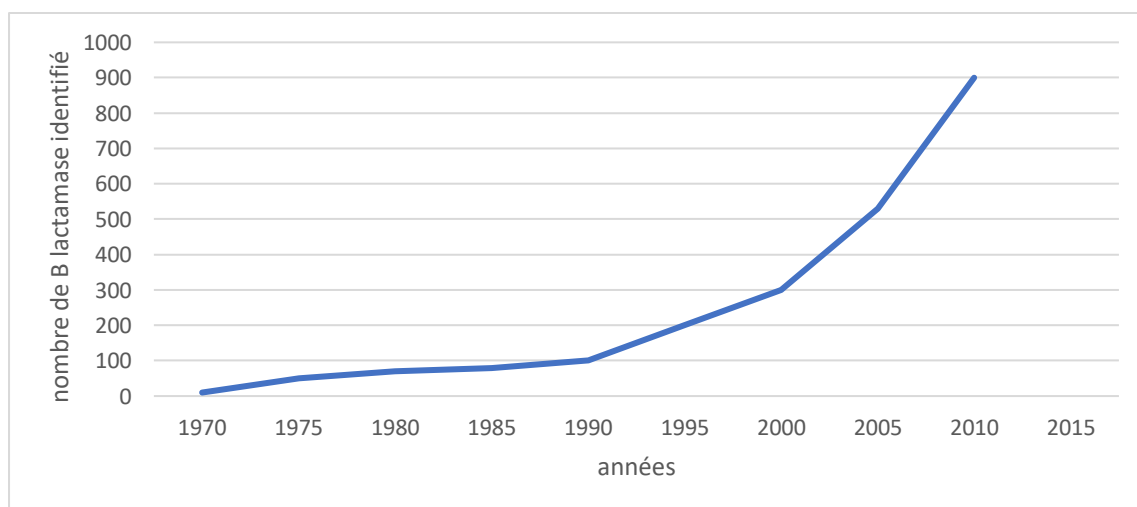


Figure 1 : Nombre de bêta-lactamases identifié au cours du temps

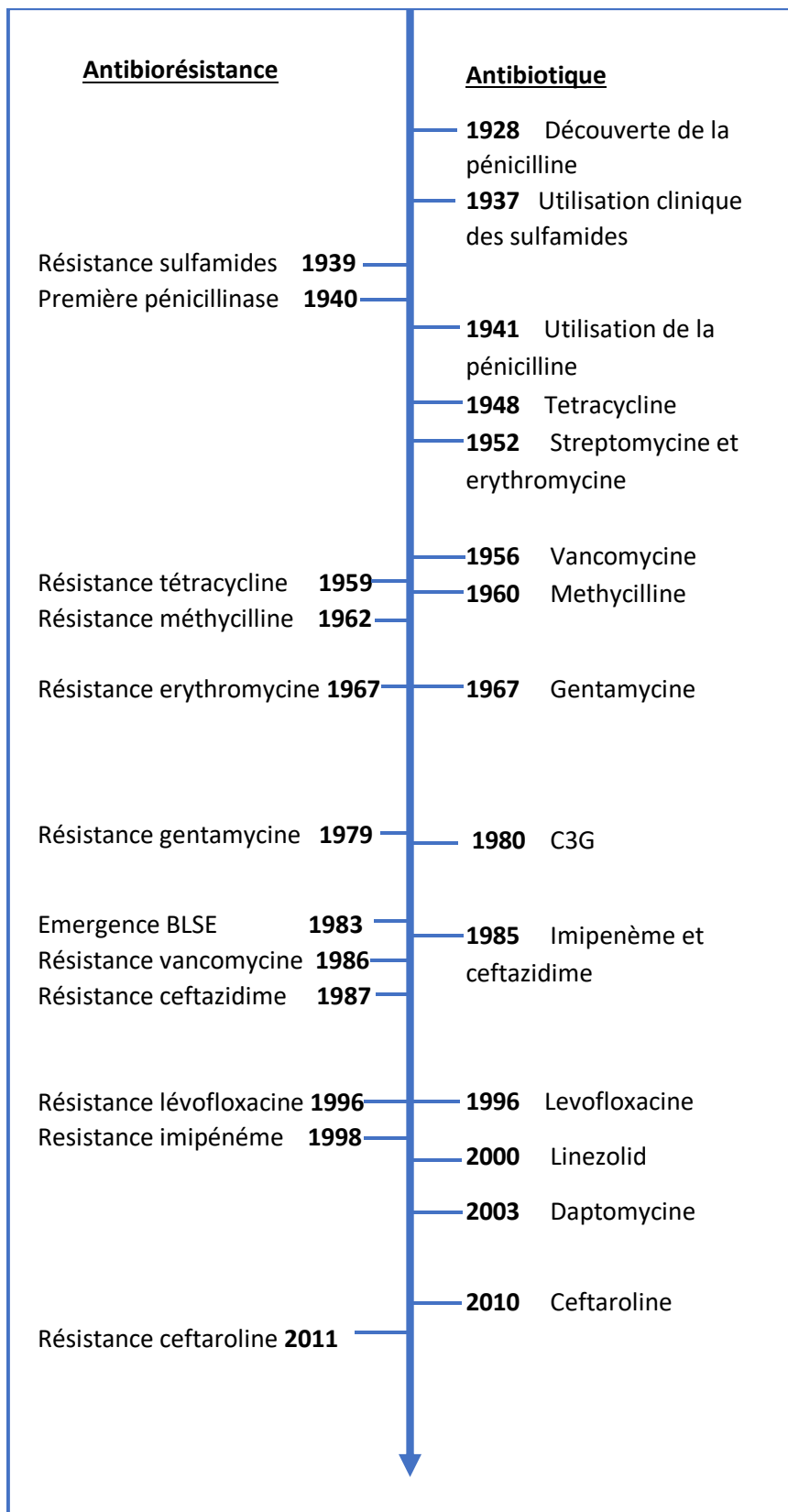


Figure 2 : Frise chronologique identifiant les principaux antibiotiques et leur résistance

3. Mécanismes d'actions des antibiotiques

On peut définir 4 grandes classes :

- Les inhibiteurs de la synthèse des enveloppes bactériennes : les pénicillines, carbapénèmes et céphalosporines.
- Les inhibiteurs de la synthèse des protéines : les aminosides et les cyclines.
- Les inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques : les quinolones.
- Les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique : les sulfamides.

En découle les mécanismes de résistances des bactéries.

4. Mécanismes des résistances

a. Résistances acquises et naturelles

Les résistances naturelles, c'est-à-dire intrinsèques (innées) à la bactérie, concernent toutes les bactéries de la même espèce.

Par exemple les *Klebsiella spp* sont naturellement productrices de bêta-lactamase, ou bien les bactéries anaérobies naturellement résistantes aux aminosides.

Elles se transmettent alors sur un mode vertical, ainsi elles ne représentent pas de danger de diffusion (13). En effet une bactérie se multiplie par simple division cellulaire et une cellule mère donnera 2 cellules filles identiques.

Les résistances acquises, se transmettent sur un mode horizontal. Elles ont donc un potentiel de diffusion plus important car le matériel génétique peut être transmis entre différentes espèces bactériennes. Elles ne concernent alors que certaines souches d'une même espèce bactérienne.

Pour obtenir un brassage génétique, il existe 3 mécanismes majeurs correspondant au transfert horizontal :

- 1) La transformation : qui correspond à l'incorporation d'ADN nu présent dans l'environnement
- 2) La transduction : qui correspond à un transfert de matériel génétique par l'intermédiaire d'un vecteur viral : les phages
- 3) La conjugaison, mécanisme prépondérant : qui correspond au transfert de matériel génétique par contact direct entre les bactéries.

b. Mécanisme biochimique

- Inactivation

C'est le mode d'action le plus répandu, et le premier à avoir été mis en évidence. Le plus connu étant les bêta-lactamases. Cela résulte de la destruction de l'antibiotique, soit à l'extérieur, soit à l'intérieur de la bactérie.

- Modification d'affinité de la cible

Cette modification d'affinité de la cible a pour conséquence d'augmenter la CMI, il faut donc une plus grande concentration d'antibiotique.

L'exemple le plus connu est celui de la pénicilline G vis-à-vis de *Streptococcus pneumoniae*.

- Substitution de la cible

La bactérie produit une copie de la protéine cible de l'antibiotique. L'antibiotique en se fixant sur ce leurre n'a alors aucune action. On retrouve ce mécanisme chez les *Staphylocoques aureus* dans la résistance à la méticilline, où une nouvelle PLP nommée alors, PLP2a est produite. L'antibiotique se fixe ainsi sur le leurre PLP2 et n'a aucune action.

- Interférence avec le mécanisme de transport de type imperméabilité

L'antibiotique ne peut pas pénétrer dans la bactérie et agir sur sa cible, c'est le cas des premières bêtalactamines, antibiotiques hydrophobes, vis-à-vis de nombreux bacilles gram négatif. On parle alors souvent de résistance naturelle. Elle s'exprime souvent par la diminution de porine à la surface de la bactérie.

- Interférence avec le mécanisme de transport de type efflux

La bactérie produit des protéines membranaires qui vont permettre d'excréter l'antibiotique hors de celle-ci empêchant ainsi son accumulation intracellulaire.

c. Mécanisme génétique

Le génome d'une bactérie est constitué d'un chromosome et d'un ou plusieurs plasmides. Ainsi on distingue 2 types de résistances, les résistances chromosomiques et extra chromosomiques.

- Résistance chromosomique

Elle résulte d'une mutation sur le chromosome bactérien. Cette mutation sera alors transmise le plus souvent sur un mode vertical, par simple division cellulaire. Elle est rare et due au hasard, elle représente un faible danger pour la résistance aux antibiotiques.

- Résistance extra chromosomique

Elle peut se transmettre sur un mode vertical ou horizontal. Les plasmides constituent un matériel génétique facilement mobilisable par conjugaison bactérienne et peuvent donc rapidement diffuser au sein des bactéries. Il représente un vrai danger de résistance bactérienne.

5. Emergence des résistances au niveau clinique

a. Transmission croisée

Elle correspond à la diffusion de gènes ou de bactéries résistants au sein d'un écosystème. Cet écosystème peut être représenté par les hôpitaux, les EPADH ou simplement le milieu familial. Cette transmission le plus souvent interhumaine peut être inter-espèce.(14)

b. Pression de sélections

Elle est due à l'utilisation d'antibiotique, qui permet alors de sélectionner une bactérie résistante qui peut se multiplier aux dépens des bactéries sensibles à l'antibiotique au sein d'un microbiote. L'accroissement d'une souche résistante au sein d'une personne porteuse augmente le risque de diffusion de celle-ci mais également le risque d'infection.(14)

II. E. COLI PRODUCTEURS DE BETA-LACTAMASES A SPECTRE ETENDU.

A. Escherichia coli

E. Coli est une bactérie découverte en 1855 par l'allemand Theodor Escherich (24). Le genre *Escherichia* appartenant à la famille des *Enterobacteriaceae*, est un bacille à coloration gram négatif, aérobie-anaérobie facultatif, oxydase négative.

Elle est présente dans ce que l'on appelle l'habitat primaire, qui est représenté par la flore commensale de l'homme et des animaux à sang chaud. Elle colonise généralement le tractus gastro-intestinal dans les premières heures de vie (25). Elle est principalement présente au niveau du colon et du caecum à des concentrations d'environ 10^6 UFC/g (unité formant colonie/g de contenu intestinal) et à une concentration de 10^8 UFC/g au niveau des fèces, ce qui représente environ 80% de la flore colique anaérobie facultative humaine (25).

L'habitat secondaire est l'environnement, plus défavorable à leur survie, principalement représenté par les eaux environnementales.

E. coli est une espèce très variable avec plus de 1000 sérotypes, cette classification sérologique est basée sur le schéma de Kauffmann. Le sérotypage d'*E. coli* est effectué sur la base de leur profil d'antigène de surface O somatique (plus de 180 antigènes), H flagellaire (60 antigènes) et K capsulaire (80 antigènes) (26).

La majorité des souches d'*E. coli* sont commensales, mais certaines d'entre elles peuvent être pathogènes opportunistes ou pathogènes obligatoires en exprimant certains facteurs de virulence.

On les classe généralement en 2 groupes : les *E. coli* pathogènes intestinaux (InPEC) responsables d'affections gastro-intestinales et les *E. coli* pathogènes extra-intestinaux (ExPEC) responsables d'affections urinaires, péritonéales, méningées ou encore pulmonaires.

Les différentes souches sont généralement classées en fonction de leurs caractéristiques de pathogénicité, on parle alors de pathovars. Ainsi on distingue 8 pathovars, 6 pathovars InPEC et 2 pathovars ExPEC (27)

Les 6 pathovars InPEC sont :

- Les EPEC (Enteropathogenic *E. coli*) responsables de diarrhées aqueuses
- Les EHEC (Enterohaemorrhagic *E. coli*) responsables de colites hémorragiques
- Les ETEC (Enterotoxigenic *E. coli*) responsables également de diarrhées aqueuses
- Les EIEC (Enteroinvasive *E. coli*) responsables de syndromes dysentériques
- Les EAEC (Enteroadhesive *E. coli*) responsables de diarrhées persistantes
- Les DAEC (Diffusely adherent *E. coli*) responsables de diarrhées aqueuses persistantes.

Les 2 pathovars ExPEC sont :

- Les MNEC (Meningitis-associated *E. coli*) responsables de méningites
- Les UPEC (Uropathogenic *E. coli*) responsables d'infections de l'arbre urinaire.

Ce sont ces dernières qui nous intéressent. En effet *E. coli* est l'agent infectieux le plus courant dans les infections urinaires (26).

Les souches UPEC ont acquis certaines propriétés qui contribuent à leur virulence. En effet les souches UPEC colonisent l'arbre urinaire par l'expression de pili spécifiques qui facilitent leur fixation à l'urothélium (28). (pili de type 1)

Ainsi les souches UPEC représentent 75% des infections du tractus urinaire(28). Les sérogroupes O des souches UPEC sont liés à certains profils de facteur de virulence. Il a été montré que les sérogroupes O1, O2, O6, O7, O8, O15, O16, O18, O21, O22, O25, O75 et O83 sont préférentiellement associés aux souches UPEC (29).

B. Les Bêta-lactamases

Elles hydrolysent les bêta-lactames en clivant le lien amine des bêta-lactamines. On parle de pénicillinase, céphalosporinase ou bien de carbapénèmase en fonction du fait qu'elles hydrolysent des pénicillines, des céphalosporines ou des carbapénèmes.

Il existe plusieurs classifications, la plus utilisée est la classification d'Amblar.

Cette classification se base sur la structure enzymatique des bêta-lactamases. Ainsi on distingue 4 classes d'enzyme : A, B, C, D. (15)

Classification d'Amblar	A	B	C	D
Enzymes types	TEM, SHV, CTX-M	NMD 1, IMP, VIM	AmpC	OXA
Inhibiteur de bêta-lactamase	+/-	+	+	+
Substrat hydrolysé	Toutes les Bêta-lactame sauf céphamycine et carbapénèmes	Toutes les bêta-lactames	C1G, C2G +/- C3G, C4G	Pénicilline M (oxacilline) +/- céphalosporine et carbapénème

Figure 3 : Classification d'Amblar

C. Bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE)

1. Définition

Les BLSE sont des bêta-lactamases de classe A, résistantes à l'ensemble des bêtalactamines à l'exception des céphamycines (cefotaxime) et des carbapénèmes. Elles sont le plus souvent d'origine plasmidique. En 2005, il en existait plus de 200(16), les principales étant les TEM, SHV et CTX-M.

Leurs activités en présence d'inhibiteur de bêta-lactamase (acide clavulanique, tazobactame) sont variables.

Elles sont produites naturellement par certaines entérobactéries comme *Kluyvera spp*(10).

2. Historique

C'est en 1963 qu'est mis en évidence la première bêta-lactamase plasmidique, elle est alors produite par une souche d'*E. coli* (17). Cette enzyme, isolée pour la première fois en Grèce, nommée TEM-1 doit son nom au patient porteur de cette souche, M. Temonera (18). Peu de temps après est également mis en évidence une deuxième enzyme, TEM-2

Toujours dans les années 60, une autre bêta-lactamase à médiation plasmidique est identifiée au sein d'une souche de *Klebsielle*, SHV-1.(18)

Dans les années 80, suite à l'utilisation de céphalosporines de 3eme génération, on voit apparaître les premières BLSE. (11)

En 1983 en Allemagne, au sein de souche de *Klebsielle* et de *Serratia*, elle est alors nommée SHV-2 (19). Puis en 1984 en France, produite par une souche de *Klebsielle*, nommée TEM-3 (20).

Elles dérivent toutes les deux réciproquement de SHV1 et TEM1. Elles sont donc d'origine plasmidique, ce qui favorise leur expansion mondiale. On les retrouve principalement dans les *Klebsiell*es mais aussi dans d'autres bactéries gram négatif. Aujourd'hui, les BLSE de type SHV représentent un peu plus de 10% des BLSE, principalement chez *K. pneumoniae*, alors que les BLSE de type TEM sont devenues rares aux États-Unis (21). On compte à ce jour plus de 233 variant de TEM et plus de 130 variants SHV(22).

C'est au cours des années 90 que l'on voit apparaître une nouvelle BLSE, nommée CTX-M. Elle doit son nom au fait qu'elle hydrolyse très efficacement le céfotaxime. Son premier signalement à lieu en Allemagne en 1989, sous le nom de CTX-M-1. Mais ce n'est qu'à partir de 1995 que sa diffusion se mondialise, si bien qu'au début des années 2000 elle dépasse le groupe des TEM et SHV pour devenir la BLSE la plus fréquemment identifiée dans le monde.

A ce jour plus de 120 CTX-M ont été identifiées(23). Elles sont réparties en 6 groupes CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9, CTX-M-25 et KLUC, chaque groupe ayant une séquence d'acides aminés différents de 10%(21).

Encore une fois elles sont le plus souvent d'origine plasmidique et l'espèce la plus souvent impliquée est *E. coli*, ce qui explique leur potentiel de diffusion.

III. ÉPIDEMIOLOGIE DE NOS JOURS

A. Dans le monde

Au cours de ces dernières années on a vu se développer les résistances bactériennes sur tous les continents, si bien qu'en mai 2015 l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) met en place un plan d'action mondial approuvé par 68 pays membres de l'Assemblée mondiale de la santé. (30)

Ce plan s'articule autour d'un réseau mondial de la résistance aux antimicrobiens, the Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS), qui va permettre de faciliter la collecte de données.

Les pays les plus touchés par le phénomène sont les pays de régions intertropicales.

B. En Europe

Au niveau européen, c'est le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) qui permet de collecter les données.

L'ECDC s'appuie sur le réseau de surveillance de la consommation d'antibiotique ESAC-net et sur le réseau de surveillance de la résistance aux antibiotiques EARS-Net. Les données sont collectées auprès de 30 pays, les 28 pays membres de l'Union Européenne ainsi que l'Islande et la Norvège. Elles ciblent en particulier 7 espèces bactériennes dont *E. coli*.

Chez *E. coli* la proportion moyenne européenne des souches résistantes aux C3G était de 14,9% en 2017 (31). On observe un gradient Nord-Sud avec une proportion autour de 6% dans les pays du Nord de l'Europe, et une proportion autour de 15 % dans les pays du Sud de l'Europe.

Depuis 2014 on observe une tendance à la diminution de cette proportion dans seulement 2 pays, la Grèce et la Roumanie, respectivement cette proportion était de 21 % et 29,4% en 2014, contre 18,3% et 18,7% en 2017.

En revanche, depuis 2014, on observe une tendance à l'augmentation de cette proportion dans 8 pays, dont seulement 2 pays du Nord de l'Europe, Finlande et Allemagne.

Ainsi on observe une tendance à l'augmentation sur la zone Europe depuis 2014 où la proportion des souches résistantes aux C3G était de 14,2%.

Il est intéressant de comparer les résistances aux antibiotiques avec la consommation d'antibiotique.

La consommation moyenne d'antibiotique dans le secteur ville était de 21,8 doses pour 1000 habitants et par jour (32). On observe également un gradient Nord-Sud probablement en lien avec les coutumes des pays.

Cependant si l'on regarde pays par pays on observe des divergences.

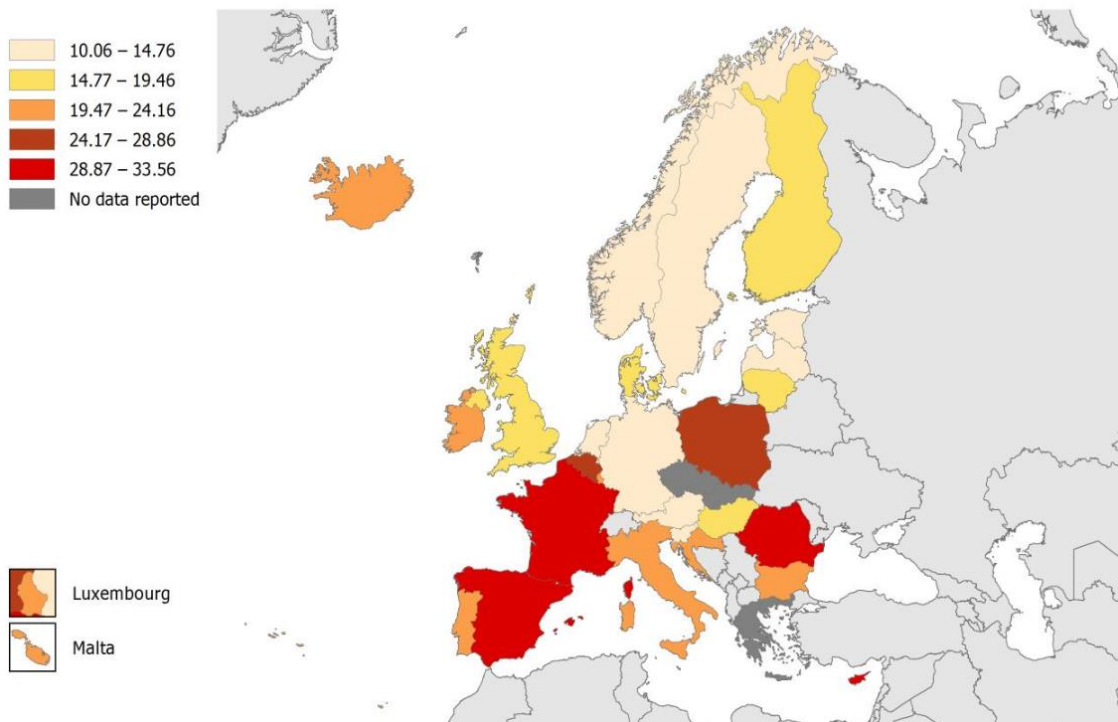


Figure 4 : Consommation d'antibiotique dans la communauté en 2017, exprimé en Dose pour 1000 habitants et par jour. ESAC-Net 2018

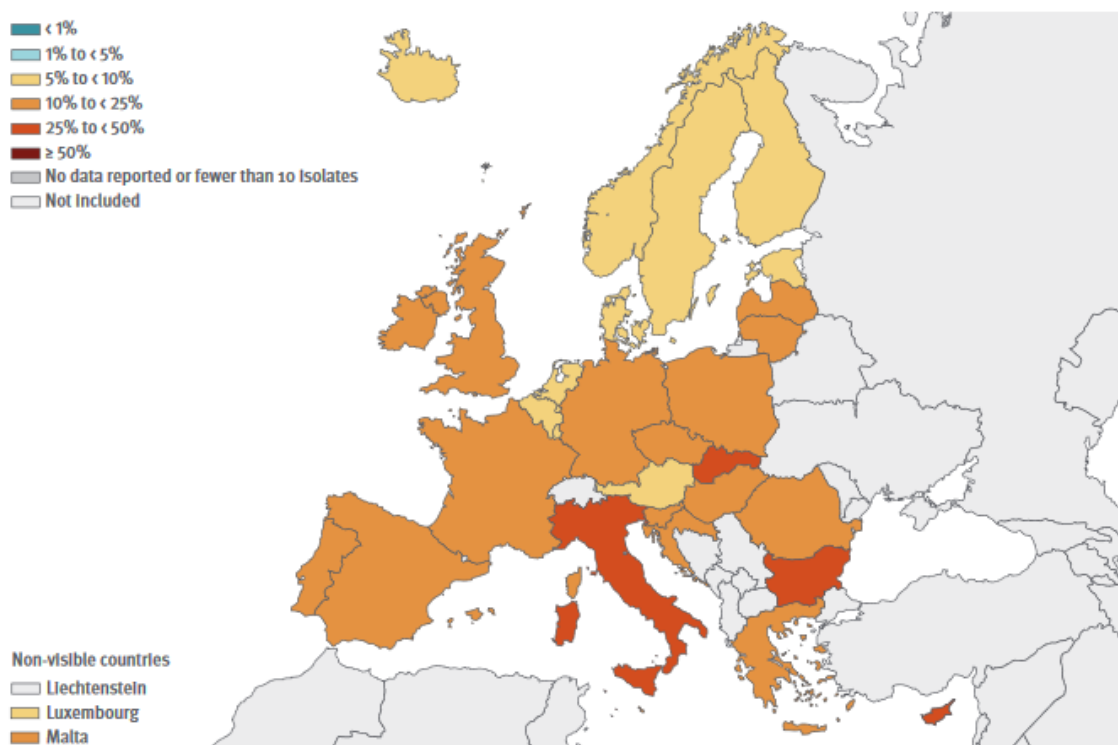


Figure 5 : Escherichia coli. Pourcentage de souches isolées résistantes aux C3G, en 2017, EARS-Net 2018

C. En France

1. Consommation d'antibiotique

En 2017, la consommation d'antibiotique était 29,2 doses pour 1000 habitants et par jour (32).

En ville, les principaux prescripteurs sont les médecins généralistes, 71 % des antibiotiques prescrits entre 2000 et 2015, l'était par des généralistes (33). Les 3 principales indications étaient des affections ORL (42%), des voies respiratoires basses (25%) et l'appareil urinaire (15%) (33).

2. Résistances bactériennes

En France les principales données bactériologiques sont fournies par l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA).

Chez *E. coli* la proportion moyenne des souches résistantes aux C3G était de 7,5% en 2017 selon le réseau REUSSIR qui réunit des données recueillies auprès des laboratoires de CHU, CHG et établissements privés participants au service public (PSPH). En 2000 sur 16423 souches isolées ce dernier ne relevait aucune résistance aux C3G. La barre symbolique des 5% de souches résistantes fut franchie en 2009.(34)

A l'opposé, le réseau Medqual, réunit uniquement les données de laboratoires de ville. Il retrouvait 3,8% de souches *E. coli* résistantes au C3G en 2017, isolées dans les urines, et seulement 2,4% en 2005.(34)

La proportion de souches résistantes aux C3G est plus importante dans les hémocultures (données hospitalières) et s'élève à 10,5% (EARS-Net France). Cette proportion est stable depuis 2012. (34)

D. Région PACA

L'étude de 2013 menée par l'ONERBA, avec le réseau Medqual mettait en évidence que la région PACA était la région la plus touchée de France par la résistance, avec une proportion d'*E. coli* BLSE s'élevant à 5,1% (35). Pourtant la région PACA n'est pas la région où la consommation d'antibiotique est la plus importante. Les derniers rapports fournis par Medqual sur l'année 2018 et le début de l'année 2019 confirment toujours cette tendance.(36)

A Marseille, en secteur hospitalier, la proportion de souches *E. coli* invasives (hémoculture) résistantes aux C3G s'élève à 17,8% en 2016. Aucune souche résistante n'était retrouvée en 2001.(37)

Par ailleurs, le réseau de l'IHU Méditerranée infection regroupant des données hospitalières et de ville de toute la région PACA, retrouve une proportion de souches résistantes d'environ 10%. Cette proportion est stable depuis janvier 2014 à février 2019.(38)

IV. FACTEURS DE RISQUE

A. Facteurs de risque endogène

Ils représentent les facteurs sur lesquels on ne peut pas agir. Ils sont mis en évidence dans plusieurs publications et sont représentés par le diabète, l'immunodépression, et l'âge (supérieure à 60 ans). (39–44)

B. Facteurs de risque exogène

Ils représentent des leviers pour diminuer la prévalence et l'émergence de bactéries résistantes.

1. Iatrogène

Depuis l'émergence massive des BLSE, ils ont été largement étudiés. On retrouve le plus souvent l'utilisation récente d'antibiotiques, les antécédents d'hospitalisation (de 3 mois à 1 ans), les antécédents d'infections récidivantes, et les sondages urinaires.(39–44)

2. Non iatrogène

Ils sont représentés essentiellement par le risque de transmission croisée des soignants qui deviennent eux même porteurs, mais également l'entourage familial d'une personne porteuse de BLSE.

Plus récemment mis en évidence, on retrouve les voyages en régions intertropicales. Lors d'un voyage en régions intertropicales le risque d'acquisition d'une BLSE est associé au type de voyage, à la diarrhée et à l'exposition aux antibiotiques.(45) Une équipe suédoise a également mis en évidence ce type de phénomène.(46)

L'équipe de l'IHU de Marseille retrouve également le même type de données auprès d'étudiants en médecine qui partent en régions intertropicales, soit en stage humanitaire soit en stage à l'hôpital. Le taux de résistance avant le départ est de 7%, à leur retour il est d'environ 35%, soit 5 fois plus important. Dans l'étude marseillaise, les autres facteurs de risque étaient le contact avec les enfants et les animaux. L'utilisation d'antibiotique ne ressortait pas comme un facteur de risque et il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes.(47)

C. Rôle de l'environnement

Les antibiotiques sont utilisés chez l'homme mais également utilisés chez les animaux. En effet, les antibiotiques peuvent être utilisés comme facteurs de croissance.

En Europe, les antibiotiques de croissance en santé animale ont été partiellement interdits en 1999, puis totalement en 2006(48). Ils sont toujours autorisés dans plusieurs autres pays. Le 25 octobre 2018, le parlement européen a approuvé un texte de loi visant à interdire l'utilisation prophylactique d'antibiotique.(49)

De nombreuses études montrent la présence d'entérobactéries BLSE chez les animaux. Le taux de résistance aux C3G est en diminution chez toutes les espèces, on retrouve un taux de 2% de résistance chez les poules et les lapins.(50)

Par ailleurs, on retrouve dans l'environnement et notamment chez plusieurs animaux sauvages des BLSE d'origine humaine. Dans une étude réalisée en Camargue, parmi les mouettes, les pélicans et les flamands roses, 9,4% étaient porteurs de bactéries résistantes et 6% d'*E. coli* CTX_M 1 d'origine humaine (51). L'environnement devient donc un réservoir avec possible réinfection.

Une autre étude portant sur les poissons de Méditerranée a montré qu'ils étaient porteurs de BMR dans 7,3% des cas. Parmi elles 73% étaient des CTX-M d'origine humaine. (52)

On retrouve également des BLSE d'origine humaine dans les effluents.(53)

Ces sources d'*E. coli* BLSE représentent un risque de contamination d'origine communautaire.

V. PHYSIOPATHOLOGIE

L'arbre urinaire est physiologiquement stérile à l'exception de l'urètre distal qui est colonisé par la flore périnéale.(54)

Les infections urinaires communautaires sont principalement des infections par voie ascendante. Phénomène plus rare, notamment dans les pyélonéphrites, la voie descendante ou voie hématogène fait suite à une bactériémie.(55)

Chez l'homme, les infections sont favorisées par l'existence d'un obstacle sous urétral ayant pour conséquence une mauvaise vidange vésicale. C'est le cas des hypertrophies bénignes de prostate, cancers de prostate ou sténoses urétrales.(54)

Chez la femme, la flore commensale du vagin joue un rôle prépondérant. Cette flore, modulée par le taux d'œstrogène, favorise la production d'acide lactique et maintient un pH acide inhibant la croissance des germes uropathogènes(56)

E. coli est le germe le plus fréquemment identifié avec 60 à 80% des cas, toutes formes cliniques confondues. (54)

VI. TERMINOLOGIE

Dans un premier temps il convient de distinguer les infections urinaires des colonisations urinaires. Ces dernières se définissent par la présence de micro-organismes dans les urines sans manifestations cliniques associées, qu'il existe ou non une leucocyturie.

Dans un second temps, il est important de distinguer les infections urinaires à risque de complications, des infections urinaires simples.

Les facteurs de risque de complications sont : toutes anomalies de l'arbre urinaire, le sexe masculin, la grossesse, le sujet âgé (plus de 75 ans ou plus de 65 ans avec 3 critères de fragilité), une clairance de créatinine < à 30 ml/min et une immunodépression sévère.

Les critères de fragilité sont : une perte de poids involontaire au cours de la dernière année, une vitesse de marche lente, une faible endurance, une faiblesse et une activité physique réduite.

Il est important de noter que le diabète n'est plus considéré comme un facteur de risque de complication.

Enfin, il est nécessaire d'objectiver la présence d'élément de gravité défini par un sepsis grave, un choc septique ou un geste urologique (hors sondage simple).

Chez la femme, on parle de cystite ou pyélonéphrite en fonction de la présentation clinique.

Les cystites peuvent être simples, à risque de complications, récidivantes (plus de 4 épisodes au cours des 12 dernier mois), ou gravidiques.

Il en est de même pour les pyélonéphrites qui peuvent être simples, à risque de complications, graves ou gravidiques.

Chez l'homme il n'existe pas d'infection urinaire simple. Le terme d'infection urinaire masculine (IUM) a remplacé celui de prostatite, trop réducteur.

Ainsi on distingue les IUM paucisymptomatiques, les IUM avec fièvre ou signes de mauvaise tolérance, les IUM avec rétention aigue d'urine ou autres facteurs de risque de complications et les IUM graves.

VII. RECOMMANDATIONS 2017 DE LA SPILF (57)

A. Cystite simple

L'ECBU n'est pas nécessaire, une bandelette urinaire (BU) suffit. Si cette dernière est positive, un traitement probabiliste doit être entrepris par fosfomycine-trométamol 3g en dose unique (premier choix) ou par pivmécillinam 400mg 2 fois par jour pendant 5 jours (second choix).

B. Cystite à risque de complication

L'ECBU est nécessaire. Si le traitement ne peut être différé, une antibiothérapie par nitrofurantoïne ou fosfomycine trométamol doit être entrepris puis adapté à l'antibiogramme.

En cas de bonne tolérance, en fonction de l'antibiogramme, il convient de retenir en 1^{ère} intention l'amoxicilline (7j), en 2^e le pivmécillinam (7j), en 3^e la nitrofurantoïne (7j), en 4^e la fosfomycine-trométamol (3 doses espacées chacune de 48 heures) et en 5^e le TMP (5j).

C. Cystite récidivante sans risque de complication

Un ECBU est indiqué lors des premiers épisodes. Par la suite le traitement sera similaire à celui des cystites simples.

En cas d'épisode récidivant plus d'une fois par mois, un traitement prophylactique peut être proposé. Il doit être évité au maximum et avoir lieu en dernier recours après échecs des autres mesures. Les 2 seuls antibiotiques ayant leurs places dans ce contexte sont le TMP (à défaut TMP-SMX) ou la fosfomycine-trométamol.

D. Cystite récidivante avec risque de complication

Elle ne fait pas l'objet de recommandation, la prise en charge doit être discutée au cas par cas.

E. PNA sans signe de gravité

Un traitement probabiliste systématique doit être entrepris par ciprofloxacine per os en 1^{er} choix, C3G par entérale en 2^e choix, aminoside en 3^e choix en cas de PNA simple. En cas de PNA avec FDR de complication on privilégiera les C3G en première intention, l'antibiorésistance aux fluoroquinolones étant plus élevée dans cette population.

Le relais de l'antibiothérapie se fera en fonction de l'antibiogramme avec l'amoxicilline (10j) en 1^{er} choix, à défaut l'association amoxicilline-acide clavulanique (10j), les fluoroquinolone (7j), le cefixime (10j) ou le TMP-SMX (10j).

En cas de PNA à risque de complication, la durée du traitement sera de 10 jours pour les formes rapidement résolutive, et de 14 jours dans les autres situations.

En cas de BLSE, il est recommandé d'utiliser les FQ ou l'association TMP-SMX en 1^{er} choix, l'association amoxicilline-acide clavulanique en 2^e choix, la céfoxitine l'association pipéracilline-tazobactam ou la témocilline en 3^e choix, les aminosides en 4^e choix, et les carbapénème en 5^e choix.

F. PNA avec signe de gravité

Nous ne détaillerons pas ce chapitre étant donné qu'il s'agit d'une prise en charge hospitalière.

G. Infection urinaire masculine (IUM)

La réalisation d'un ECBU est systématique.

Le traitement sera différé et adapté à l'antibiogramme dans le cas des IUM paucisymptomatiques.

En cas d'IUM avec fièvre ou mauvaise tolérance des signes fonctionnels urinaires un traitement probabiliste par FQ per ou C3G sera débuté sans attendre le résultat de l'antibiogramme.

De même dans les IUM avec rétention d'urine ou immunodépression mais une hospitalisation sera alors nécessaire.

Comme pour les PNA graves, les IUM graves relèvent d'une prise en charge hospitalière.

H. Traitement des IUM documentées

En cas d'entérobactérie non BLSE, on utilisera les FQ en 1^{er} choix, l'association TMP-SMX en 2^e choix, et la céfotaxime ou la ceftriaxone en 3^e choix.

En cas d'entérobactérie BLSE, on utilisera les FQ en 1^{er} choix, l'association TMP-SMX en 2^e choix, la céfoxitine ou l'association pipéracilline-tazobactam ou la témocilline en 3^e choix, puis l'imipénème ou le méropénème ou l'ertapénème en 4^e choix.

MATERIEL ET METHODE

I. TYPE D'ETUDE

Il s'agissait d'une étude épidémiologique descriptive rétrospective multicentrique auprès des laboratoires de ville de l'arrondissement de Brignoles.

9 laboratoires d'analyses de biologie médicale de ville appartenant au groupe LABAZUR ont été sollicités : Barjols, Brignoles, Le-Cannet-des-Maures, Garéoult, Le Luc, Rians, Rocbaron, Saint-Maximin-la-Sainte-Baume la Laouve, et Saint-Maximin-la-Sainte-Baume centre.

II. OBJECTIF DE L'ETUDE

Dans un premier temps l'objectif était d'estimer la prévalence de *E. coli* BLSE dans les infections urinaires communautaires de l'arrondissement de Brignoles et de la comparer à ceux obtenus dans la région. Les co-résistances associées étaient également analysées.

Dans un deuxième temps nous avons évalué les différents facteurs de risque et leurs distributions, afin d'expliquer les différents taux de résistances entre les régions.

Dans un troisième temps l'objectif était d'évaluer la prise en charge médicale pour la confronter aux recommandations de 2017.

III. POPULATION ETUDIEE

Le secteur géographique étudié était l'arrondissement de Brignoles, 3eme arrondissement du Var après celui de Toulon et Draguignan.

Il représente une superficie de 2 518,3 km² pour 181 649 habitants soit 72,1 hab/km²(58). Il regroupe 9 cantons et 67 communes.(59)

IV. TRAITEMENT DES ECHANTILLONS D'URINE

Les échantillons d'urine étaient recueillis sur Flacon 100 ml Sarsted® bouchon à vis, ce qui réduit les risques de contamination de l'échantillon.

Les recommandations des laboratoires sont de recueillir si possible les 1^{ères} urines du matin ou à distance de la précédente miction (au moins 4h).

Pour les urines prélevées au laboratoire, le patient bénéficiait de recommandations orales.

Pour les prélèvements à domicile, le flacon était accompagné d'une fiche de recommandations :

« - *Se laver soigneusement les mains*

- *Faire une toilette soignée à l'aide d'une lingette antiseptique.*

- *Eliminer le 1er jet dans les toilettes.*

- *Ouvrir le flacon stérile fourni par le laboratoire, ne pas enlever l'étiquette blanche.*

- *Uriner ensuite dans le flacon et le refermer soigneusement sans toucher les bords.*

- *Identifier le flacon avec le nom et prénom si cela n'a pas été fait par le laboratoire.*

- *Apporter dans les 2h au laboratoire »*

Les urines doivent être transmises au laboratoire dans les 2 heures s'il s'agit d'un patient ou percutées s'il s'agit d'une maison de retraite.

Les urines sont transférées dans les 2 heures dans un tube Vacutainer Borate BD®.

Les tubes borates sont conservés et transportés à température ambiante vers le plateau technique de bactériologie avec 2 transports quotidiens.

L'ECBU estensemencé dès son arrivée par un automate PREVI Isola Biomérieux® sur milieu Gélose Columbia + 5% de sang de mouton (COS) Biomérieux® et incubé à 37 °C pendant 24 heures.

La cytologie est faite à réception de l'échantillon sur Iris IQ Elite Beckman Coulter.

La lecture des boîtes se fait à 24 h.

Pour les prélèvements négatifs ou souillés, les résultats sont transférés sur l'informatique du laboratoire.

Pour les résultats positifs, les identifications se font sur VITEK MS par spectrométrie de masse et l'antibiogramme sur VITEK-2 Biomérieux.

V. DONNEES RECUEILLIES

L'ensemble des ECBU réalisés entre le 1^{er} Janvier 2018 et le 31 décembre 2018 ont été recueillis auprès des 9 laboratoires LABAZUR. Nous avons déterminé ceux qui étaient positifs à *E. coli* puis ceux qui étaient positifs à *E. coli* BLSE afin de déterminer la prévalence.

Ont également été colligés tous les ECBU positifs à BLSE afin d'étudier la répartition des entérobactéries productrices de BLSE.

Les antibiogrammes correspondants aux ECBU positifs à *E. coli* BLSE ont été récupérés afin d'étudier les co-résistances, en particulier aux antibiotiques utilisés dans les infections urinaires.

Ainsi, nous avons étudié les co-résistances simples, mais également les associations de résistances qui rendent difficiles le traitement des patients en médecine de ville. Elles sont définies par l'association de résistances aux Fluoroquinolone (FQ) et Triméthoprime + Sulfaméthoxazole (TMP-SMX), ainsi que l'association FQ + TMP-SMX et Amoxicilline + acide clavulanique.

Ces antibiotiques représentent les classes thérapeutiques de premier choix dans les IUM et les PNA bien tolérées et donc susceptibles d'être traitées en ambulatoire. En cas de résistance à ces antibiotiques, les alternatives thérapeutiques sont représentées par des antibiotiques à prescription hospitalière. Dans ce cas, on parlera de bactérie difficile à traiter en ambulatoire.

VI. FACTEURS DE RISQUE

Les patients inclus dans l'étude étaient les patients ayant présenté un ECBU positif à *E. coli* BLSE durant l'année 2018 et vivant à leur domicile au moment du prélèvement. Ont été exclus les patients de moins de 18 ans car leur prise en charge fait l'objet de recommandations particulières.

Les patients vivant en maisons de retraite et établissements d'hébergement de personnes âgées dépendantes étaient tout d'abord inclus pour l'analyse de l'âge et du sexe, afin d'être comparables aux données présentes dans la littérature scientifique. Ils étaient ensuite exclus dans le but d'étudier une population communautaire stricte.

L'analyse des facteurs de risque avait lieu en deux temps.

Dans un premier temps, les données concernant l'âge et sexe ont pu être collectées auprès des laboratoires.

Puis dans un second temps l'ensemble des facteurs de risque a pu être récupéré auprès des médecins prescripteurs.

Un questionnaire a été envoyé par courrier au médecin prescripteur de l'ECBU. En cas de non-réponse les médecins ont été relancés directement par téléphone. S'ils étaient d'accord un deuxième questionnaire leur était adressé, soit par courriel, soit par courrier.

Ce questionnaire avait pour but de recenser les différents facteurs de risque connus dans la littérature scientifique, à savoir : un antécédent d'hospitalisation (6 mois), une antibiothérapie récente par bêtalactamines ou fluoroquinolone (6 mois), la présence de matériel invasif au niveau de l'appareil urinaire (sonde urinaire), un antécédent d'infection urinaire, des soins à domicile (iatrogénie), les antécédents de diabète ou d'immunodépression (facteurs endogène), les antécédents de voyages en régions intertropicales (3 mois), l'exercice de profession médicale ou paramédicale et enfin le portage connu de *E. coli* BLSE par l'entourage proche (facteur exogène non iatrogène).

Ont été définis 2 groupes de patients : les patients ayant contracté une infection communautaire stricte (absence de facteurs de risque iatrogènes) et ceux qui présentaient des antécédents de iatrogénie.

VII. PRISE EN CHARGE

Ce même questionnaire permettait également de renseigner la situation clinique et la prise en charge.

La situation clinique était renseignée sous la forme d'un questionnaire à choix unique, on retrouvait : cystite simple, cystite à risque de complication, cystite récidivante, PNA gravidique, PNA grave, PNA avec facteurs de risque de complication, PNA simple, IUM paucisymptomatique, IUM avec fièvre ou mauvaise tolérance des SFU, IUM avec rétention aigue d'urine ou immunodépression profonde, et IUM grave.

En ce qui concerne la prise en charge, dans un premier temps, le questionnaire renseignait si le patient avait été informé qu'il était porteur d'un *E. coli* BLSE et si des mesures d'hygiène spécifiques lui avait été communiquées.

Puis dans un second temps, était renseigné le choix de l'antibiotique utilisé (molécule et durée). La prise en charge était considérée comme conforme aux recommandations si le choix de l'antibiotique et la durée étaient adaptés.

Les recommandations utilisées étaient les recommandations de la SPILF 2017. A l'exception du mois de janvier, où la prise en charge était confrontée aux recommandations antérieures de la SPILF (2015). Les recommandations 2017 n'étant parues de manière officielle qu'au mois de février.

VIII. PROTECTION DES DONNEES

Ce travail était conforme à la MR-004 et a été inscrit au registre des activités de traitement.

Les données recueillies étaient anonymisées.

Les patients ont été prévenus par voie postale de l'utilisation de leurs données personnelles.

IX. ANALYSE STATISTIQUE

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

RESULTATS

I. PREVALENCE ET CO-RESISTANCES

Durant l'année 2018 un total de 25 930 ECBU réalisés en ambulatoire ont été recueillis auprès des 9 laboratoires d'analyses de biologie médicale de l'arrondissement de Brignoles inclus dans l'enquête.

Parmi ces prélèvements 3 865 souches de *E. coli* ont pu être isolées, 256 étaient productrices de BLSE.

Ces 256 ECBU positifs à *E. coli* BLSE représentaient un total de 147 patients. Parmi eux 5 étaient des enfants et 14 vivaient en maison de retraite.

A pu être recueilli auprès des médecins prescripteurs, un total de 72 questionnaires, soit un taux de réponses de 56,25%.

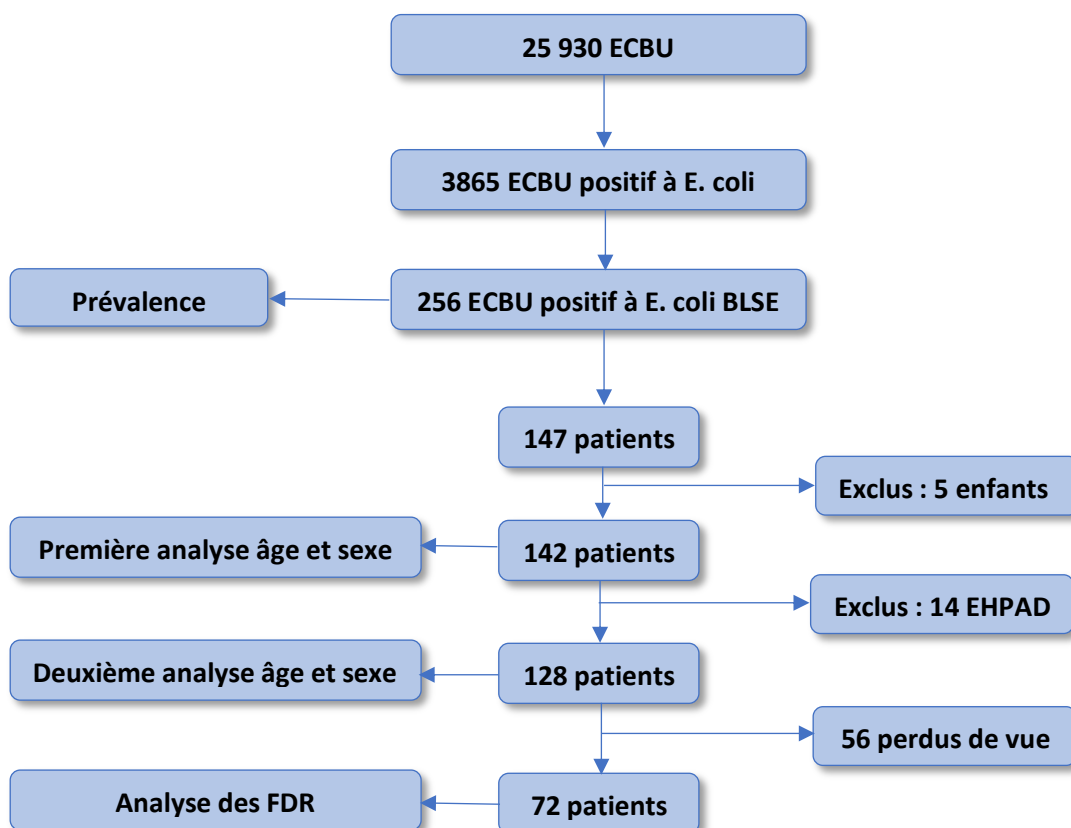


Figure 6 : Déroulement de l'étude

A. Prévalence

La proportion globale de souches productrices de BLSE était de 6,62%. Cette proportion variait de 4,26% à 9,45% selon les mois.

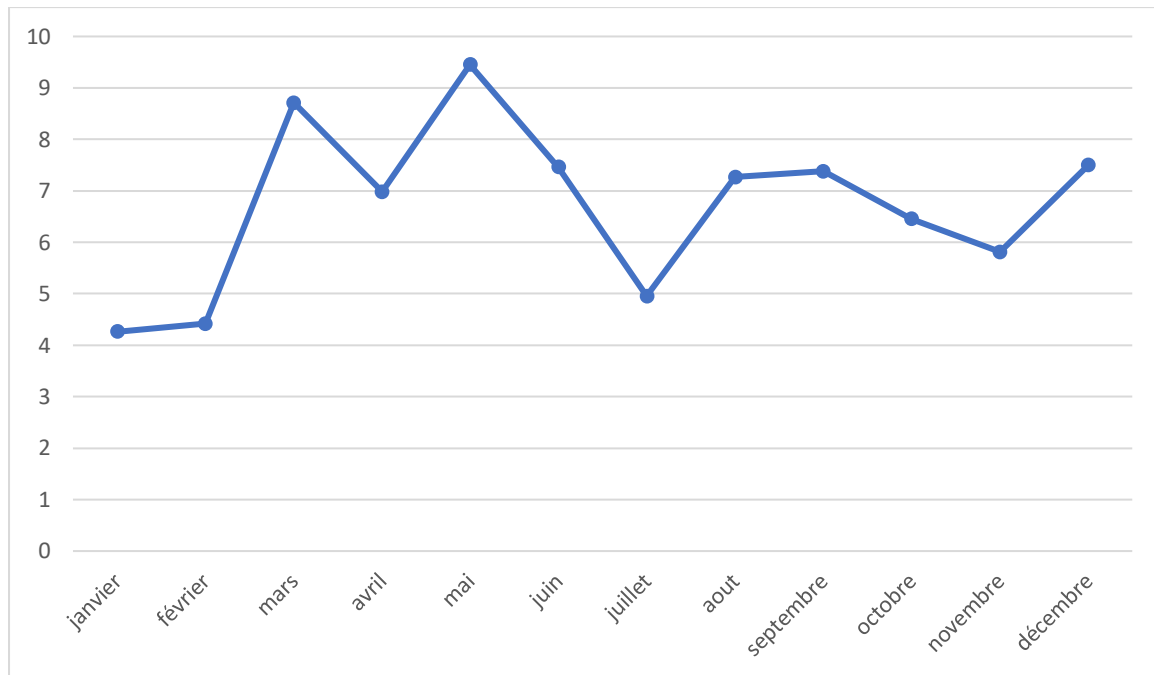


Figure 7 : Taux de BLSE parmi les *E. coli* collectées dans les urines en ville dans l'arrondissement de Brignoles en 2018, exprimé en pourcentage

1. Prévalence en fonction de l'âge

Par ailleurs, la proportion de souches productrices de BLSE avait tendance à augmenter avec l'âge. Si bien que jusqu'à 44 ans elle était inférieure à 3 % avec un minimum à 2,31% pour la tranche d'âge 35-44 ans. Elle dépassait les 10% avec une valeur de 10,28% pour la tranche d'âge 75-84 et dépassait 15% pour les patients âgés de plus de 85 ans avec un taux de 15,2%.

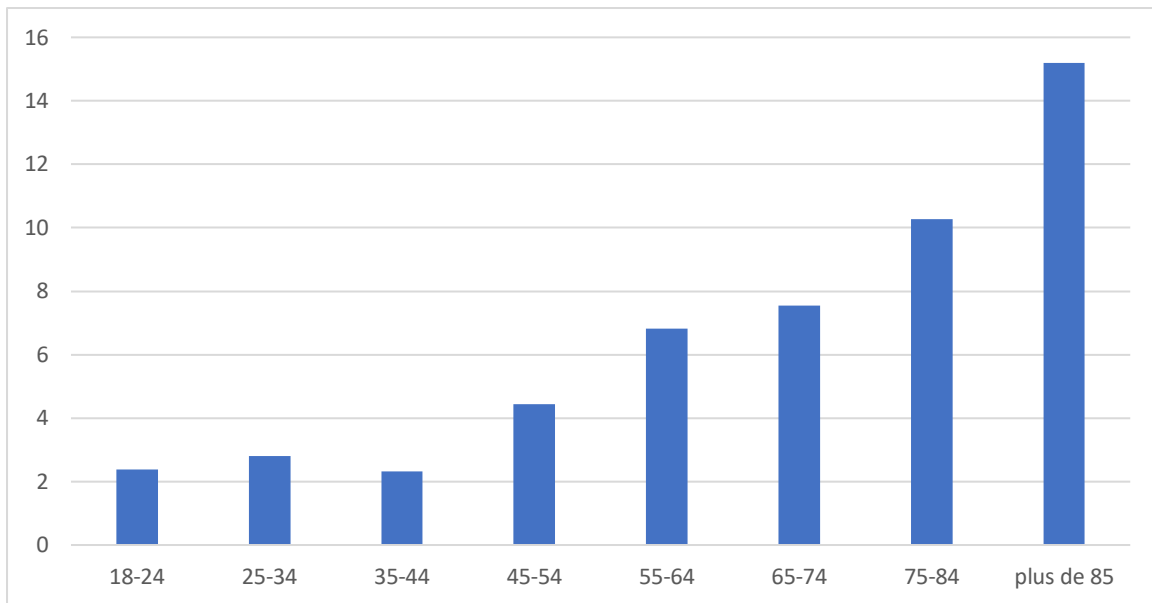


Figure 8 : Prévalence en fonction de l'âge, exprimée en pourcentage

2. Prévalence en fonction du sexe

La proportion de souches productrices de BLSE était plus importante chez les hommes 17,23% que chez les femmes 4,48%.

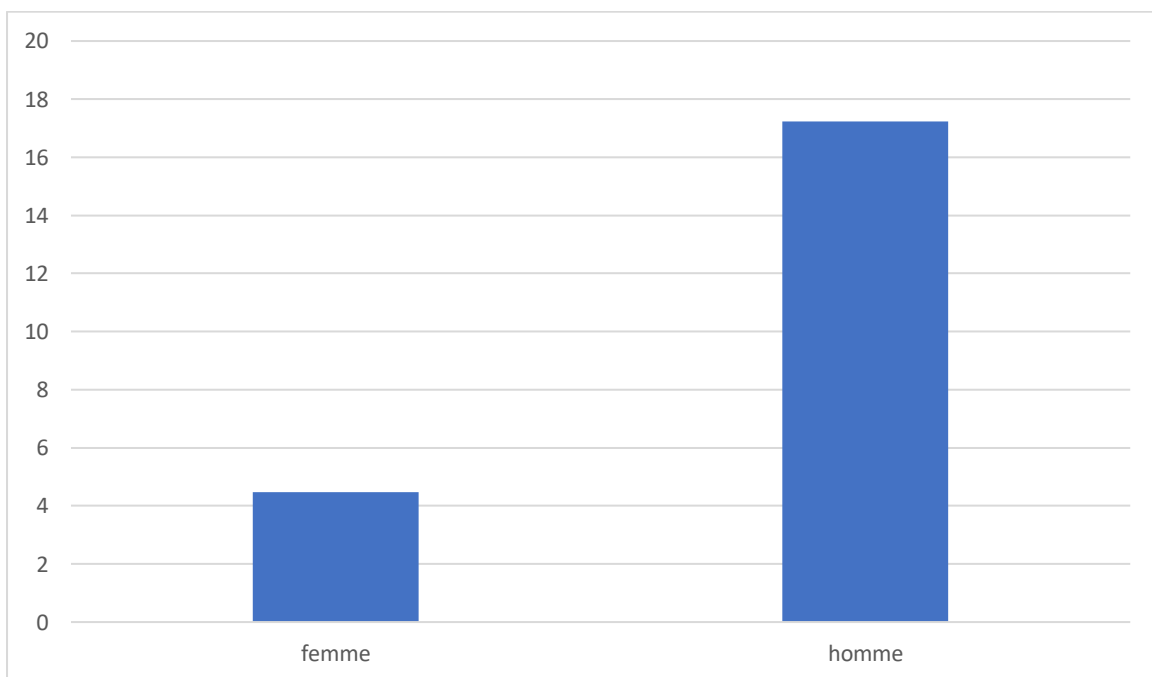


Figure 9 : Prévalence en fonction du sexe, exprimée en pourcentage

B. Répartition des espèces

Nous nous sommes également intéressés à la répartition des espèces productrices de BLSE.

Le nombre d'ECBU positifs à BLSE était de 333, dont 256 à *E. coli* soit 76,88%.

Les autres espèces retrouvées étaient : *Klebsiella pneumoniae* (53 soit 16,22%), *Enterobacter cloacae* (7 soit 2,10%), *Proteus mirabilis* (6 soit 1,80%), *Enterobacter aerogenes* (4 soit 1,2%), *Enterobacter hormaechei* (2 soit 0,60%), *Morganella morganii* (2 soit 0,60%), *Citrobacter koseri* (1 soit 0,30%), *Citrobacter werkmanii* (1, soit 0,30%), *Enterobacter kobei* (1 soit 0,30%).

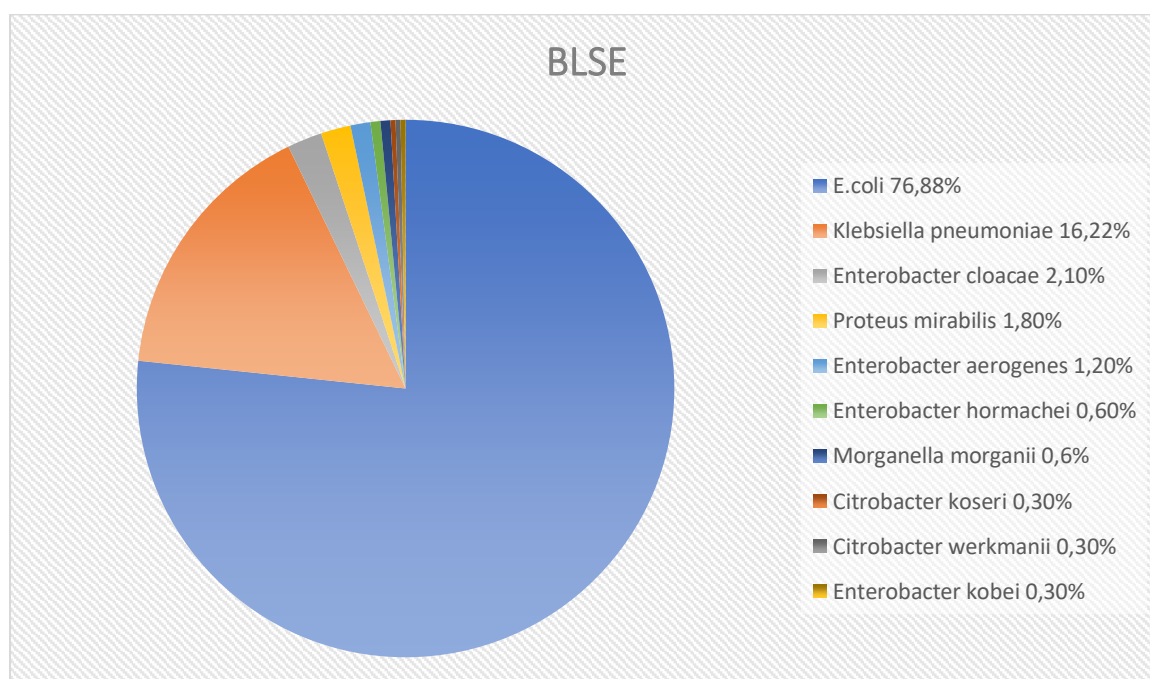


Figure 10 : Répartition des espèces de BLSE

C. Analyse des co-résistances

La fréquence de la résistance de *E. coli* BLSE aux antibiotiques testés et pouvant être utilisés pour traiter les infections urinaires était globalement la plus faible pour les furanes et la fosfomycine (0,78% et 2,34% respectivement pour les deux antibiotiques) et la plus élevée pour le TMP-SMX (57,03%), l'association amoxicilline-acide clavulanique (75,00%) et les fluoroquinolones (81,25%).

Par ailleurs en, ce qui concerne les associations de résistances qui rendent difficile de traiter une infection urinaire en ambulatoire, on retrouvait un taux de résistance de 52,34% pour l'association FQ + TMP-SMX et de 40,31% pour l'association FQ + TMP-SMX + amoxicilline-acide clavulanique.

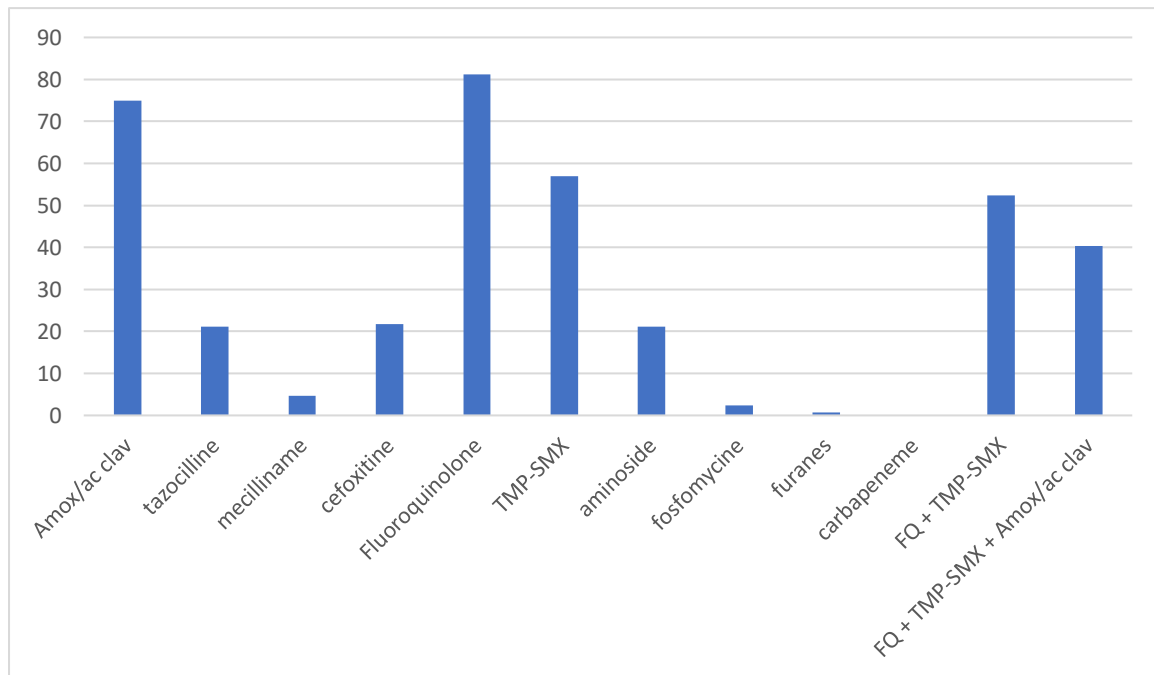


Figure 11 : Pourcentage des co-résistances

II. ÉTUDE DES FACTEURS DE RISQUE

A. Données recueillies auprès du laboratoire

1. Analyse avec les maisons de retraite

La moyenne d'âge était de 69,39 ans, avec un écart-type de 17,45 ans.

L'âge moyen des femmes était de 68,21 avec un écart type de 19,25.

L'âge moyen des hommes est de 71,93 avec un écart type de 12,55.

Il n'y avait pas de différence significative d'âge ($p=0,25$).

On retrouvait un total de 45 (31,69%) hommes et 97 (68,31%) femmes.

2. Analyse sans les maisons de retraite

a. Age

Le plus jeune patient avait 19 ans, le plus âgé 94 ans.

La moyenne d'âge était de 67,32 ans, avec un écart type de 16,92 ans.

L'âge médian était de 72 ans.

L'âge moyen des hommes était de 71,59 ans avec un écart type de 12,48 ans et un âge médian de 73,50 ans.

L'âge moyen des femmes était de 65,10 ans avec un écart-type de 18,59 ans et un âge médian de 70 ans.

Les hommes étaient statistiquement plus âgés que les femmes ($p < 0,026$).

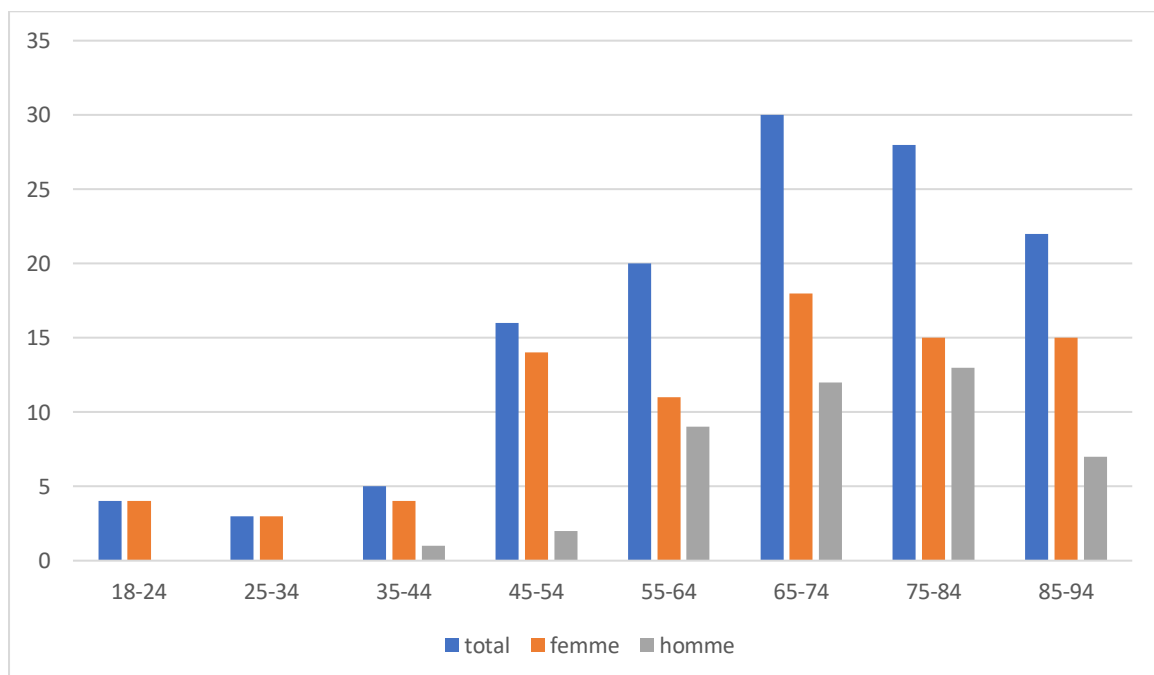


Figure 12 : Répartition des âges, exprimée en pourcentage

b. Sexe

On retrouvait un total de 44 hommes (34,38%) et 84 femmes (65,63%), ce qui fait un sex-ratio H/F à 0,52.

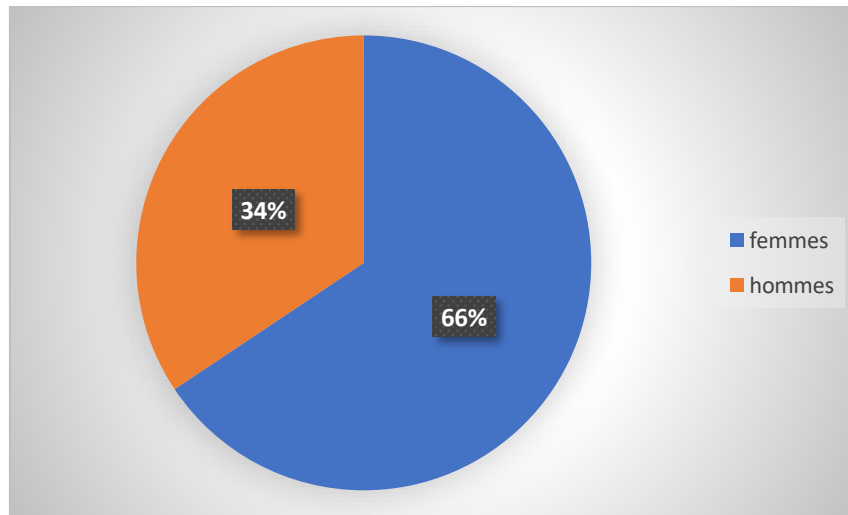


Figure 13 : Répartition homme/femme

B. Données recueillies auprès des médecins

Parmi les 72 questionnaires recueillis auprès des médecins, seulement 2 réponses provenaient d'urologues, les autres réponses provenaient de médecins généralistes. On retrouvait un total de 22 hommes (30,44%) pour 50 femmes (69,44%), soit un sex-ratio de 0,44.

L'âge moyen est de 67,73 ans avec un écart type de 15,62 ans et une médiane à 68,5 ans.

L'âge moyen des femmes était de 66,64 ans avec un écart type de 16,38 ans.

L'âge moyen des hommes était de 70,23 ans avec un écart type de 13,77 ans.

Notre échantillon de questionnaires recueillis était représentatif sur la base des critères de l'âge et du sexe, de l'échantillon recueilli auprès du laboratoire. On n'observe pas de différence significative dans la répartition des sexes ($p=0,59$). De même pour la moyenne d'âge générale où il n'y a pas de différence significative ($p>0,99$) ainsi que pour la moyenne d'âge des hommes ($p=0,75$) et des femmes ($p=0,73$).

1. Répartition des facteurs de risque

47,22% des patients avaient eu une antibiothérapie récente par bêtalactamine ou fluoroquinolone, 37,50% avaient été hospitalisés dans les 6 mois, 12,50% étaient porteurs d'une sonde urinaire (ou cystocat ou sonde JJ) et 23,61% bénéficiaient de soins à domicile.

Parmi les facteurs de risque exogène non iatrogène, 5,55% des patients présentaient un proche porteur d'*E. coli* BLSE, 4,16% exerçaient une profession médicale ou paramédicale, aucun patient n'avait voyagé en régions intertropicales.

Parmi les facteurs de risque endogène, 12,50 % étaient diabétiques et 8,32% étaient immunodéprimés.

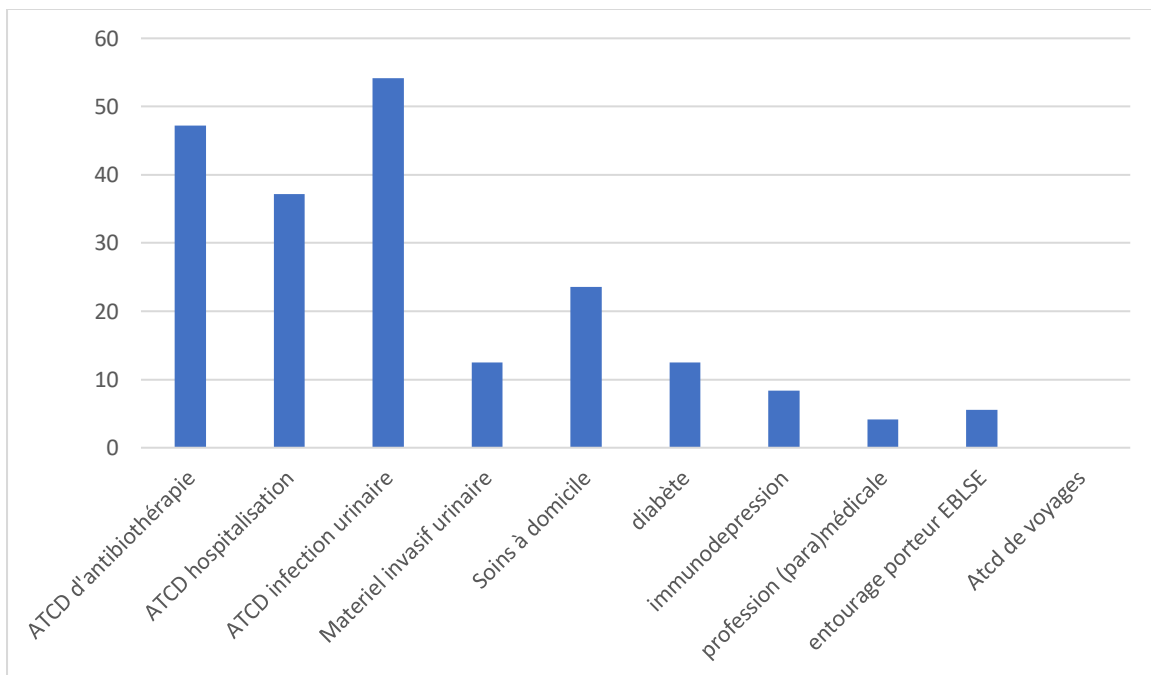


Figure 14 : Répartition des facteurs de risque exprimés en pourcentage

2. Facteurs de risque dit communautaire strict

Ont été répertoriés 13 cas d'infections dites communautaires strictes soit 18,05%. La moyenne d'âge était 57,46 ans avec un écart type de 15,67 ans et une médiane à 56 ans.

Le patient le plus jeune avait 22 ans et le plus vieux 86 ans.

Le nombre d'homme était de 3 contre 10 femmes.

On retrouvait comme facteurs de risque l'exercice de professions médicale ou paramédicale pour 2 patients, un entourage porteur de BLSE pour 1 patient, et une immunodépression chez 1 patient également. Aucun facteur de risque n'était retrouvé pour les 9 autres patients.

3. Facteurs de risque liés à une iatrogénie

Les 59 autres patients, soit 81,94%, présentaient au moins 1 facteur de risque lié à une iatrogénie.

Ainsi 19 (26,39%) patients présentaient seulement 1 facteur de risque lié à une iatrogénie, 21 (29,17%) patients présentaient 2 facteurs de risque, 11 (15,28%) patients présentaient 3 facteurs de risque et 8 (11,11%) patients présentaient au moins 4 (11,11%) facteurs de risque.

a. En fonction de l'âge

Plus les patients étaient âgés, plus ils présentaient de facteurs de risque, ainsi seulement 3 patients (10,34%) de moins de 65 ans présentaient au moins 3 facteurs de risque alors que 16 patients (37,21%) de plus de 65 ans présentaient au moins 3 facteurs de risque.

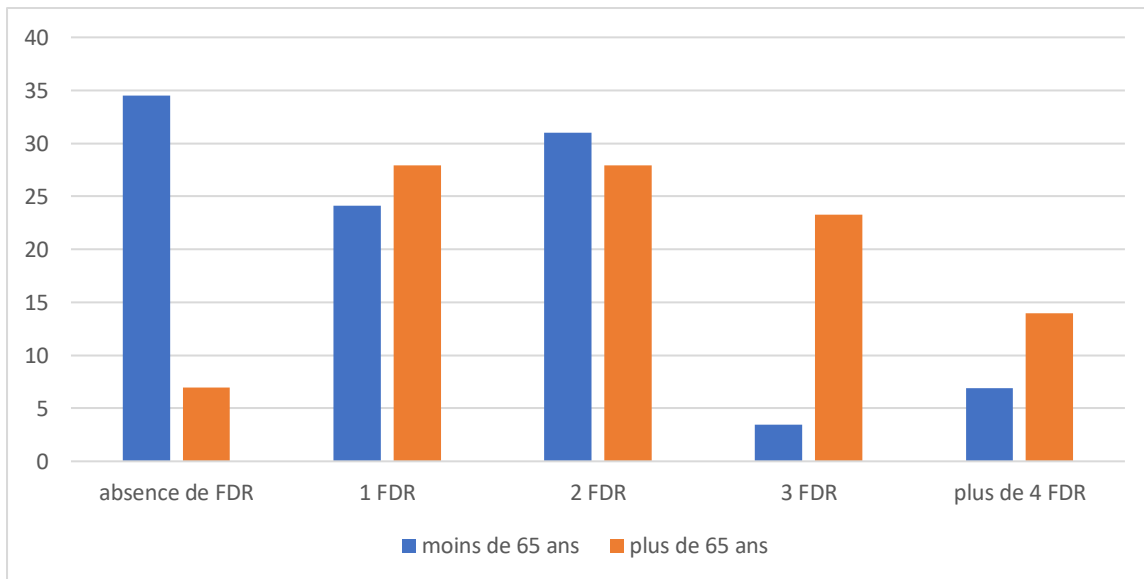


Figure 15 : Répartition du nombre de facteurs de risque liés à une iatrogénie, chez les patients de moins de 65 ans et plus de 65 ans, exprimée en pourcentage

b. En fonction du sexe

Les hommes avaient tendance à cumuler plus de facteurs de risque. En effet, seulement 4 hommes (18,18%) présentaient 1 facteur de risque, tandis que 15 femmes (30,00%) présentaient 1 facteur de risque. A l'inverse, on retrouvait 3 facteurs de risque pour 6 hommes (27,27%) et pour seulement 5 femmes (10%).

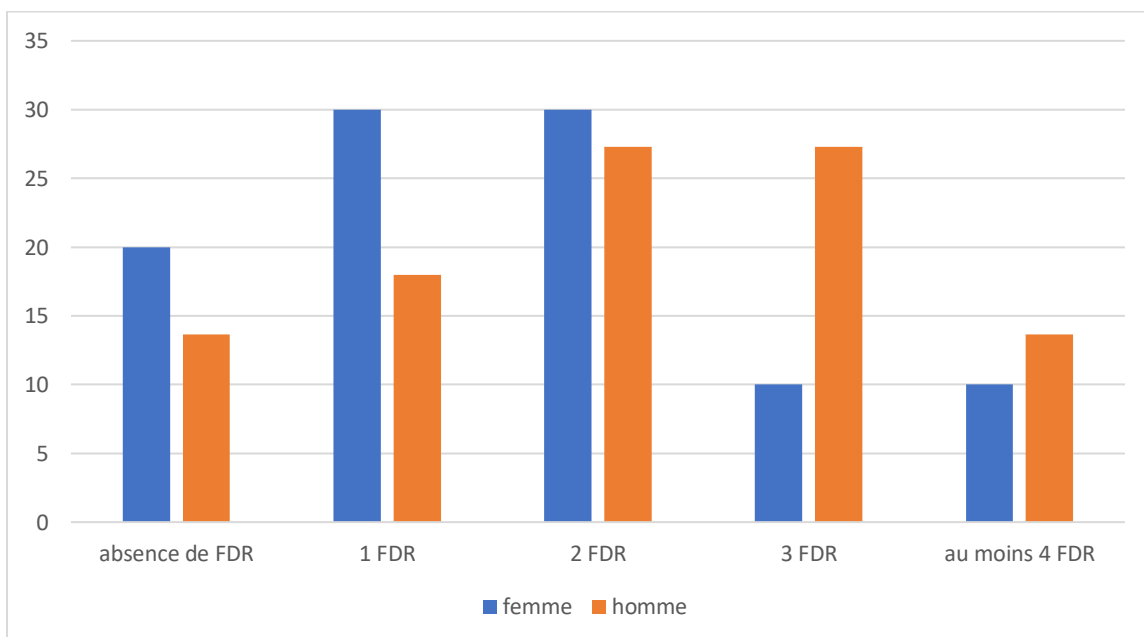


Figure 16 : Répartition du nombre de facteurs de risque liés à une iatrogénie en fonction du sexe, exprimée en pourcentage

III. PRISE EN CHARGE

A. Situations cliniques

Parmi les situations cliniques on retrouvait majoritairement des cystites à risque de complication 22 cas (30,55%), des cystites simples 15 cas (20,83%) et des IUM paucisymptomatiques 11 cas (15,28%).

Aucune PNA grave ou IUM grave.

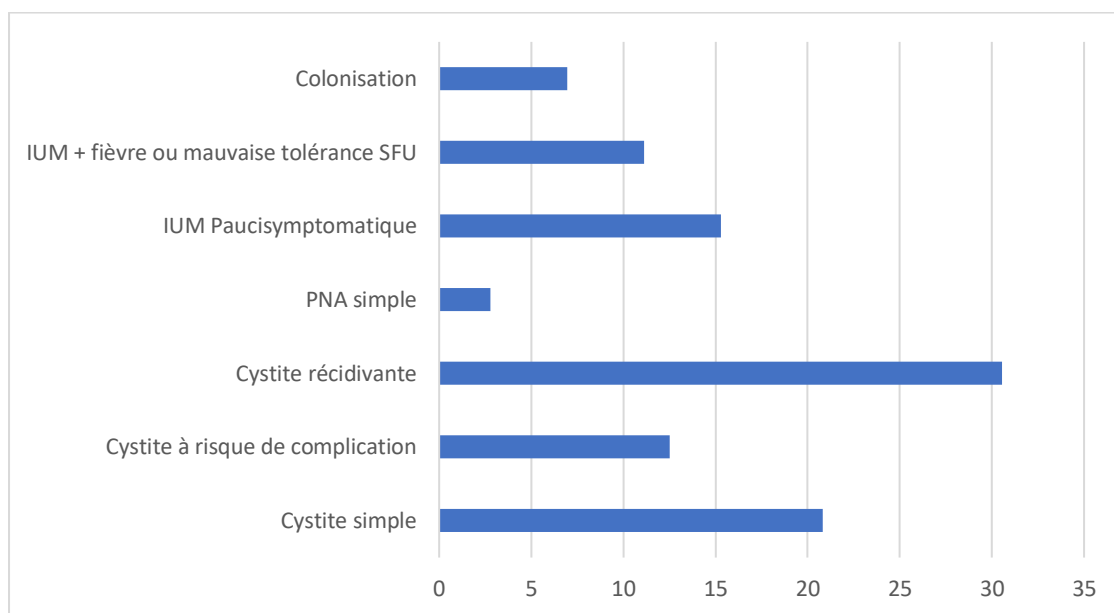


Figure 17 : Situations cliniques rencontrées, exprimées en pourcentage

B. Information

Les médecins avaient informé leurs patients qu'ils étaient porteurs d'*E. coli* BLSE dans 54,16% des cas.

Les patients avaient été informés des mesures d'hygiène nécessaires dans 65,28% des cas.

Les patients avaient été informés des mesures d'hygiène et qu'ils étaient porteurs d'*E. coli* BLSE dans 47,22% des cas.

C. Antibiothérapie

L'antibiothérapie était considérée comme conforme aux recommandations de la SPILF dans 65,28% des cas.

L'antibiothérapie dans les IUM mal tolérées était systématiquement conforme. Les principaux antibiotiques utilisés à tort étaient les fluoroquinolones et le céfixime.

Situations cliniques	FQ	Céfixime	TMP-SMX	Furane	Fosfomycine
Colonisation			1	2	
IUM paucisymptomatique				1	2
PNA simple				1	1
Cystite récidivante	4	5	1		
Cystite à risque de complication	2	1			
Cystite simple	1	1	2		

Figure 18 : Situations cliniques et antibiothérapie dans les prises en charges jugées non conformes

DISCUSSION

I. LA PREVALENCE

Dans cette étude nous avons mis en évidence la prévalence des *E. coli* BLSE des infections urinaires en communautaire dans l'arrondissement de Brignole. C'est la première fois qu'elle est définie pour ce territoire. Cependant on peut la comparer au taux obtenu dans la région et dans le département.

Le taux de résistance au C3G via le réseau Medqual était de 4,9% dans le Var en 2018(36). Il était obtenu sur 3 591 souches d'*E coli* réparties dans les arrondissements de Draguignan et principalement celui de Toulon. Ce taux apparaît inférieur mais il ne prend pas en compte les EHPAD où le taux de résistance est de 9,1%.

Il en est de même pour les taux de résistance de la région relevés par l'IHU de Marseille, environ 10%, qui prend en compte tous les types de prélèvements hospitaliers et de ville (38).

De plus dans ces 2 réseaux de surveillance, on parle de résistance aux C3G et non de BLSE. Pour *E. coli* la résistance aux C3G est liée à des souches productrices de BLSE dans 85% des cas.(60)

Ainsi il apparaît difficile de conclure si le taux retrouvé dans cette étude est supérieur ou inférieur aux autres études du fait que les études ne se basent pas sur les mêmes critères. Une uniformisation des données permettrait une meilleure surveillance.

Cependant le taux d'*E. coli* BLSE est toujours au-dessus de la barre symbolique des 5%, ce qui permet d'affirmer que la résistance est au mieux stable et confirme que la région PACA est fortement touchée.

II. LES ESPECES RETROUVEES

Nous avons confirmé la tendance à l'augmentation du nombre de *E. coli* parmi les entérobactéries BLSE.

On observe depuis le début des années 2000 à une augmentation toujours plus importante de l'espèce *E. coli* parmi les entérobactéries BLSE.

L'espèce dominante était alors *Enterobacter aerogenes* qui représentait plus de 50% des espèces retrouvées, tandis que *E. coli* représentait environ 5%.(60,61) Les derniers chiffres du rapport de l'ONERBA datant de 2016 évoquaient une proportion de *E. coli* de l'ordre de 60%, et une proportion d'*Entorobacter* de l'ordre de 1% (60,62).

Dans notre étude la proportion d'*E. coli* était en augmentation avec un taux de l'ordre de 75%. Cette tendance est également retrouvée dans une étude publiée en juin 2019, réalisée auprès de 19 laboratoires hospitaliers sur des prélèvements d'urine réalisés aux urgences.(63)

Concernant *Enterobacter aerogenes* nous avons confirmé sa proportion de l'ordre de 1%.

La proportion de souche de *Klebsiella pneumoniae* est stable depuis le début des années 2000 avec une proportion de l'ordre de 20%. Dans notre étude elle était sensiblement égale avec un taux de 16%.

III. LES CO-RESISTANCES

Pour les co-résistances nous avons repris le concept des bactéries DTR (Difficult-to-Treat Résistance) présentées dans Clin Infect Dis. en novembre 2018(64). Ce sont des bactéries gram négatif, résistantes aux céphalosporines, fluoroquinolones et carbapénèmes. Le concept est ensuite repris par l'IHU de Marseille(65), il est défini par des bactéries résistantes à 3 classes médicamenteuses dans les bactériémies.

Ici nous parlerons de bactérie difficile à traiter en ambulatoire dans les infections urinaires. En particulier pour les médecins généralistes dont l'activité en libéral, et donc en ambulatoire, est prépondérante.

Les associations de résistances qui rendent difficiles le traitement de patients en médecine de ville, sont les bactéries BLSE avec une co-résistance Fluoroquinolone et Triméthoprim + Sulfaméthoxazole, dans les IUM ainsi que Fluoroquinolone et Triméthoprim + Sulfaméthoxazole et Amoxicilline + acide clavulanique dans les PNA simples.

Les co-résistances simples dans la littérature sont de 80% pour le TMP-SMX, de 70% pour l'association amoxicilline + acide clavulanique, et également de 70% pour les fluoroquinolones (66). Ces co-résistances sont également en augmentation depuis les années 2000 (60).

Dans notre étude la co-résistance aux fluoroquinolones était plus importante, au-delà des 80%. Elle était comparable pour l'association amoxicilline + acide clavulanique à environ 75% et nettement inférieure pour le TMP-SMX (57,03%).

La nouveauté résidait principalement dans l'étude des bactéries difficiles à traiter en ambulatoire. L'association FQ + TMP-SMX représentait plus de la moitié des cas avec 52,34% de résistance. On a retrouvé ce type de bactérie dans 5 cas IUM soit 26,32%. Sur ces 5 cas, 3 patients se sont retrouvés hospitalisés. L'état clinique justifiait l'hospitalisation pour seulement 1 patient.

Les 2 autres patients présentaient un état clinique correct mais ont été adressés aux urgences pour avis infectiologique et prescription de carbapénèmes, qui ne peut être prescrit qu'en milieu hospitalier. Ce type de situations peut s'avérer préjudiciable sur la diffusion de BLSE.

Une meilleure collaboration entre médecin généraliste et spécialiste ainsi qu'entre médecin généraliste et structure hospitalière, permettrait de mettre en place un parcours de soins dédié. Ce qui aurait pour but de limiter la diffusion de BLSE ainsi que la surcharge des urgences.

L'association FQ + TMP-SMX + amoxicilline-acide clavulanique est quant à elle retrouvée dans 40,31% des cas. Elle définit les bactéries difficiles à traiter en ambulatoire dans les PNA simples. Ce type de bactéries étaient retrouvées dans les 2 cas de PNA simple, ce qui explique la prise en charge non conforme aux recommandations.

A l'avenir, il serait intéressant de surveiller l'évolution de ses associations de co-résistance qui pose une réelle problématique de prise en charge.

IV. FACTEURS DE RISQUE

A. Communautaire stricte

Une des principales hypothèses de notre étude pour expliquer la différence de prévalence régionale de la production de BLSE au sein des souches de *E. coli* en ville et en particulier avec le cas de la région PACA (plus forte résistance sans plus forte prescription d'antibiotique) était que la part de *E. coli* BLSE communautaire stricte était plus importante. Une des explications pouvait être que la diffusion intracommunautaire était plus importante.

Les données que nous avons recueillies lors de notre étude ne nous permettent pas d'aller dans ce sens, en effet la proportion d'infection communautaire stricte était de 18,05%. Ce chiffre est comparable aux autres études réalisées dans différentes régions.

En effet, dans une étude réalisée en 2017 en Normandie la proportion de patients ne présentant aucun facteurs de risque était de 25% (67). De même pour l'étude de Miclot en 2013 dans la région Auvergne Rhône Alpes le nombre d'infections dites communautaires strictes était de 25%. Dans la région Nouvelle Aquitaine en 2014 la proportion de patients ne présentant aucun facteur de risque était de 22%. (68) Enfin en Bretagne la proportion de patients ne présentant aucun facteurs de risque était de 11%. (69)

Ainsi la proportion d'infection communautaire stricte, c'est-à-dire non liée à une iatrogénie, semble être constante et homogène entre les régions et ne parait pas pouvoir expliquer cette différence de résistance.

B. Age et sexe

L'étude de 2013 sur la prévalence régionale de *E. coli* BLSE suggérait que l'âge et le sexe pourraient éventuellement jouer un rôle dans cette discordance de résistance entre les régions de France.

Les études réalisées en Bretagne, Normandie et Nouvelle Aquitaine retrouvaient une population plus âgée que notre étude, respectivement 72,56 (+/- 17,08), 73,10(+/- 19,84) et 70 ans. Cependant le pourcentage de femmes était bien plus élevé que dans notre étude avec environ 80% de femmes pour celles réalisées en Bretagne et en Normandie et 79% de femmes pour celle réalisée en Nouvelle aquitaine. Nous avons vu dans notre étude que la prévalence chez l'homme apparaît bien plus importante et dépasse le seuil de 15%.

Ainsi la différence de résistance pourrait s'expliquer par un ratio homme femme différent.

En ce qui concerne l'étude réalisée en région Auvergne Rhône Alpes, le ratio homme femme était similaire mais la population apparaissait plus jeune avec une moyenne d'âge des hommes de 62 ans et de 65 ans chez les femmes.

Dans notre étude nous avons montré que la prévalence avait tendance à augmenter avec l'âge, si bien que la proportion d'*E. coli* BLSE chez les plus de 75 ans dépasse les 10%.

Ici la différence de résistance pourrait s'expliquer par la différence d'âge.

Pour autant il n'y a pas de différence significative d'âge entre ces différentes régions dans la population générale, la proportion d'habitants de plus de 75 ans étant d'environ 10% pour chacune de ces régions.(70)

Le ratio H/F de la population générale est également similaire à environ 0,93.(70)

Il était également intéressant de voir dans notre étude que les hommes étaient plus âgés que les femmes avec un facteur de dispersion moindre. Ainsi il présentait généralement plus de facteurs de risque que les femmes.

Ainsi sans pouvoir pour autant conclure, on peut confirmer l'importance et le rôle que doivent jouer l'âge et le sexe dans cette discordance de résistance entre les régions de France.

V. PRISE EN CHARGE

A. BU Versus ECBU

Nous avons été étonnés de retrouver 20,83% de cystite simple, alors que seule la BU est recommandée. En effet chez la femme symptomatique, l'absence simultanée de leucocytes et de nitrites à la BU présente une très bonne valeur prédictive négative(71). Une récente étude réalisée dans le bassin lyonnais (72) révélait que seulement 26% des médecins interrogés réalisaient systématiquement une BU dans les cystites simples. Plusieurs autres études retrouvaient les mêmes données (73,74). De plus cette même étude révélait que 21% des médecins prescrivent systématiquement un ECBU dans le cadre de cystite simple.

Les raisons de la faible utilisation de la BU étaient abordées dans une étude de 2014 en Lorraine (75). Les médecins interrogés privilégiaient la présomption clinique, de plus ils trouvaient cet examen non rentable que ce soit en termes de temps ou d'argent. Cependant plusieurs travaux ont montré qu'environ 20% des ECBU réalisés à des patientes soupçonnées d'infections urinaires étaient en réalité stériles. (76,77)

Il est important d'insister sur la nécessité de la réalisation de la BU. Les conséquences de sa non-utilisation sont un surcoût pour la société et une surprescription d'antibiotique.

B. Fluoroquinolone et céfixime

Avec 65% le taux de conformité aux recommandations était en légère augmentation par rapport aux travaux antérieurs (68,69,78).

Néanmoins les antibiotiques prescrits à tort étaient les FQ et céfixime dans les cystites simples récidivantes ou à risque de complication.

Bien que recommandés d'être utilisés en ultime recours dans les recommandations de 2014 ils étaient jusqu'alors jugés comme conformes dans les précédents travaux.

Cependant, les FQ et les C3G sont reconnus pour être des antibiotiques pourvoyeurs de résistance.

Ils sont également pourvoyeurs de colite à *Clostridium difficile*, le nombre d'hospitalisation pour cette affection a doublé en 5 ans passant de 3 300 cas en 2010 à 6 800 cas en 2015 (79).

Il est évident que les recommandations apparaissent complexes cependant il est important de diminuer le nombre de prescription de ces antibiotiques tant que possible. En outre l'utilisation de logiciel ou de site d'aide à la prescription comme Antibioclic pourrait améliorer le taux de conformité, d'autant plus que les recommandations s'adaptent à l'épidémiologie bactérienne qui est évolutive. Les recommandations ont changé 3 fois depuis 10 ans. Ce qui peut être un facteur de confusion.

L'assurance maladie avec la ROSP ainsi que ces nouvelles recommandations contribuent à la diminution de prescription de ces antibiotiques qui a baissé de 3,7% entre 2016 et 2017(80) toutes affections confondues.

C. Fosfomycine et prostate

Les autres antibiotiques utilisés à tort étaient la fosfomycine, utilisée 2 fois dans les IUM paucisymptomatique et 1 fois dans les PNA simples. Et les furanes utilisés à tort dans 1 cas d'IUM paucisymptomatique et 1 cas de PNA simple.

Ces erreurs correspondaient à des impasses thérapeutiques pour les médecins non hospitaliers car il s'agissait de bactéries difficiles à traiter en ambulatoire.

Dans ce contexte de résistance bactérienne et de bactérie difficile à traiter en ambulatoire, l'escalade thérapeutique n'est peut-être pas la solution. En effet plusieurs études suggèrent l'utilisation de la fosfomycine en préventif dans les résections trans-urétrales prostatiques (à la place des FQ) mais également dans les prostatites aiguës ou chroniques en cas de BLSE(81–83).

De plus de récentes études chez les souris suggèrent également l'utilisation de la fosfomycine dans les pyélonéphrites simples.(84,85)

Ce qui de prime abord ressemble à une erreur de prise en charge par leur non-conformité aux recommandations peut en réalité être perçu comme une possible solution à une prise en charge ambulatoire par les médecins généralistes.

D. Information et diffusion

Nous avons montré dans notre travail que l'information du patient de la présence d'une bactérie productrice de BLSE et l'information concernant les mesures d'hygiène, étaient en augmentation, comparé aux différents travaux précédemment cités, en franchissant la barre des 50%.

C'est malheureusement toujours insuffisant, sachant que les mesures d'hygiène pourraient limiter la diffusion intracommunautaire.

Les raisons évoquées le plus fréquemment dans une étude de 2018 sont la volonté de ne pas inquiéter les patients.(86)

Lors du recueil des questionnaires certains médecins nous mentionnaient également que le patient présentait des troubles cognitifs important et ainsi l'information était jugée inutile.

Il apparait clairement que la situation n'est pas toujours évidente, et que ce faible taux d'information s'explique par la réalité clinique des patients. Cependant la crainte de l'inquiétude des patients ne doit pas être un frein à leur santé et l'information doit être claire pour eux et leur entourage.

L'information du patient et de son entourage ainsi que du personnel de santé pourrait permettre de limiter la diffusion.

VI. BIAIS

Le mode d'inclusion dans notre étude expose à un biais de recrutement. En effet seuls les médecins ayant souhaité répondre au questionnaire ont été inclus.

Le recueil des informations, à travers un questionnaire à réponse fermée permettait une analyse quantitative mais constitue un biais de réponse.

Le questionnaire sur la prise en charge aurait pu être plus complet, en particulier sur la partie mesures d'hygiène et information. Cependant dans un souci d'obtenir le plus de réponses possibles le questionnaire devait contenir un nombre de questions limité. De plus, les questionnaires étant à distance de la consultation initiale, il existe un biais de mémoire. Celui-ci est limité par le développement des dossiers informatisés en médecine générale. Cependant il est probable que certains patients aient été vus à domicile, ce qui reste un problème pour la tenue des dossiers.

CONCLUSION

Notre travail n'a pas mis en évidence d'augmentation nette du taux de résistance d'*E. coli* BLSE des infections urinaires. Mais nous avons confirmé un taux supérieur à 5% (6,7%)

De plus nous avons confirmé la tendance d'augmentation de la proportion d'*E. coli* parmi les entérobactéries BLSE.

L'analyse des facteurs de risque n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les régions, en particulier le nombre d'infections communautaires strictes était proche de 20%.

En revanche l'analyse de la prévalence en fonction de l'âge et du genre nous permet d'émettre l'hypothèse que ces 2 facteurs peuvent jouer un rôle dans cette discordance de résistance entre les régions. L'avantage de notre travail est que les données peuvent être colligées auprès des laboratoires ce qui permettrait une analyse à plus grande échelle et entre les régions.

Cependant les résistances bactériennes sont complexes et de nombreux éléments nous échappent encore. En effet contre toute attente alors que les antibiotiques sont impliqués dans la résistance bactérienne, une étude parue en septembre 2018 dans le Lancet expliquait que la résistance en général avait une répartition dans le monde qui était l'inverse de la prescription d'antibiotique.(87)

Dans notre travail, nous avons mis en évidence que l'analyse des associations de co-résistance définie par les bactéries difficiles à traiter en ambulatoire avait une importance et avait un impact clinique significatif.

Ainsi dans ce type de situations cliniques de nouvelles thérapeutiques pourraient trouver leur place comme l'utilisation de la fosfomycine dans les IUM bien tolérées.

Nous avons confirmé que l'information des patients et du personnel soignant, et les mesures d'hygiène autour d'un cas de *E. coli* BLSE ne sont pas assez appliquées. Pourtant ces mesures ont pour but de limiter la diffusion intracommunautaire de ces bactéries. Des mesures supplémentaires doivent être prises pour sensibiliser les médecins à ce sujet.

Dans notre travail nous avons mis en évidence que la prise en charge des infections urinaires à BLSE était conforme aux recommandations 2017 de la SPILF dans 65% des cas. Ce taux est en augmentation mais il est possible de faire encore mieux, en particulier avec des logiciels et sites d'aide à la prescription.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chambers H. The Changing Epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis.* avr 2001;7(2):178-82.
2. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* déc 2008;8(6):747-63.
3. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The molecular evolution of hospital- and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Mol Med.* mars 2009;9(2):100-15.
4. 160525_Final paper_with cover.pdf [Internet]. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
5. ar-threats-2013-508.pdf [Internet]. [cité 10 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
6. Aminov RI. The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Environ Microbiol.* déc 2009;11(12):2970-88.
7. D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WWL, Schwarz C, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature.* 31 août 2011;477(7365):457-61.
8. Barlow M, Hall BG. Phylogenetic analysis shows that the OXA beta-lactamase genes have been on plasmids for millions of years. *J Mol Evol.* sept 2002;55(3):314-21.
9. Allen HK, Moe LA, Rodbumrer J, Gaarder A, Handelsman J. Functional metagenomics reveals diverse beta-lactamases in a remote Alaskan soil. *ISME J.* févr 2009;3(2):243-51.
10. Poirel L, Kämpfer P, Nordmann P. Chromosome-encoded Ambler class A beta-lactamase of *Kluyvera georgiana*, a probable progenitor of a subgroup of CTX-M extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2002;46(12):4038-40.
11. Saga T, Yamaguchi K. History of Antimicrobial Agents and Resistant Bacteria. 2009;52(2):6.
12. Davies J, Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR.* sept 2010;74(3):417-33.
13. 2010_ResistanceAntibiotiques_CClinSE.pdf [Internet]. [cité 28 mai 2019]. Disponible sur: http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/cclin_arlin/cclinSudEst/2010_ResistanceAntibiotiques_CClinSE.pdf
14. HCSP. Prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2010 févr [cité 7 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=162>
15. 2015-MAP-fluoroquinolones-SPIIF.pdf [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2015-MAP-fluoroquinolones-SPIIF.pdf>

16. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* oct 2005;18(4):657-86.
17. Datta N, Kontomichalou P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae. *Nature.* 16 oct 1965;208(5007):239-41.
18. Bradford PA. Extended-Spectrum β -Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat. *Clin Microbiol Rev.* oct 2001;14(4):933-51.
19. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection.* déc 1983;11(6):315-7.
20. 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.
21. Doi Y, Iovleva A, Bonomo RA. The ecology of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the developed world. *J Travel Med.* 29 avr 2017;24(Suppl 1):S44-51.
22. ur Rahman S, Ali T, Ali I, Khan NA, Han B, Gao J. The Growing Genetic and Functional Diversity of Extended Spectrum Beta-Lactamases [Internet]. *BioMed Research International.* 2018 [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/9519718/>
23. Afema JA, Ahmed S, Besser TE, Jones LP, Sischo WM, Davis MA. Molecular Epidemiology of Dairy Cattle-Associated *Escherichia coli* Carrying blaCTX-M Genes in Washington State. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. 1 mars 2018 [cité 11 juin 2019];84(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835732/>
24. Desroches M, Royer G, Roche D, Mercier-Darty M, Vallenet D, Médigue C, et al. The Odyssey of the Ancestral *Escherichia coli* Strain through Culture Collections: an Example of Allopatric Diversification. *mSphere* [Internet]. 31 janv 2018 [cité 11 juin 2019];3(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5793043/>
25. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev.* janv 1998;11(1):142-201.
26. Stenutz R, Weintraub A, Widmalm G. The structures of *Escherichia coli* O-polysaccharide antigens. *FEMS Microbiol Rev.* mai 2006;30(3):382-403.
27. Croxen MA, Finlay BB. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(1):26-38.
28. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* mai 2015;13(5):269-84.
29. Momtaz H, Karimian A, Madani M, Safarpour Dehkordi F, Ranjbar R, Sarshar M, et al. Uropathogenic *Escherichia coli* in Iran: Serogroup distributions, virulence factors and antimicrobial resistance properties. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 29 avr 2013;12:8.
30. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/résistance-aux-antibiotiques>

31. SURVEILLANCE REPORT. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016 [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/EARS-Net-report-2017-update-jan-2019.pdf>
32. AER_for_2017-antimicrobial-consumption.pdf [Internet]. [cité 4 juin 2019]. Disponible sur: https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2017-antimicrobial-consumption.pdf
33. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 [Internet]. [cité 1 nov 2018]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/188a6b5cf9cde90848ae9e3419bc3d3f.pdf
34. ONERBA_rapport_2017.pdf [Internet]. [cité 6 juin 2019]. Disponible sur: http://onerba-doc.onerba.org/Rapports/Rapport-ONERBA-2017/ONERBA_rapport_2017.pdf#page=1&zoom=auto,-16,761
35. PRÉVALENCE RÉGIONALE DE LA PRODUCTION DE BÊTA-LACTAMASE À SPECTRE ÉLARGI ET DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES AU SEIN DES SOUCHES DE ESCHERICHIA COLI ISOLÉES D'INFECTIONS URINAIRES EN VILLE EN 2013 EN FRANCE [Internet]. [cité 1 nov 2018]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/24-25/pdf/2016_24-25_2.pdf
36. Medqual Ville [Internet]. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.medqual-ville.fr/>
37. Le Page S, Dubourg G, Baron SA, Rolain J-M, Raoult D. No global increase in resistance to antibiotics: a snapshot of resistance from 2001 to 2016 in Marseille, France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. févr 2019;38(2):395-407.
38. IHU Méditerranée-Infection. Résistance aux antibiotiques et mortalité - Jen-Marc Rolain [Internet]. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=jLuoFsG3mdc>
39. Brigante G, Luzzaro F, Perilli M, Lombardi G, Coli A, Rossolini GM, et al. Evolution of CTX-M-type beta-lactamases in isolates of Escherichia coli infecting hospital and community patients. *Int J Antimicrob Agents*. févr 2005;25(2):157-62.
40. Lavigne J-P, Marchandin H, Delmas J, Moreau J, Bouziges N, Lecaillon E, et al. CTX-M beta-lactamase-producing Escherichia coli in French hospitals: prevalence, molecular epidemiology, and risk factors. *J Clin Microbiol*. févr 2007;45(2):620-6.
41. Apisarnthanarak A, Kiratisin P, Saifon P, Kitphati R, Dejsirilert S, Mundy LM. Clinical and molecular epidemiology of community-onset, extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli infections in Thailand: a case-control study. *Am J Infect Control*. nov 2007;35(9):606-12.
42. Mendelson G, Hait V, Ben-Israel J, Gronich D, Granot E, Raz R. Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in an Israeli long-term care facility. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. janv 2005;24(1):17-22.
43. Peña C, Gudiol C, Tubau F, Saballs M, Pujol M, Dominguez MA, et al. Risk-factors for acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli among hospitalised patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. mars 2006;12(3):279-84.

44. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Muñoz A, et al. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother.* mars 2009;63(3):568-74.
45. Tham J, Odenholt I, Walder M, Andersson L, Melander E. Risk factors for infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a county of Southern Sweden. *Infect Drug Resist.* 19 sept 2013;6:93-7.
46. Tängdén T, Cars O, Melhus A, Löwdin E. Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2010;54(9):3564-8.
47. IHU Méditerranée-Infection. IHU Méditerranée Infection [Internet]. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=_neNfQ4lQAg
48. Dupraz P. Interdiction des promoteurs de croissance antibiotiques et commerce international [Internet]. 2019. Disponible sur: <http://www.journees-recherche-porcine.com/texte/2004/04txtAlim/05a.pdf>
49. Textes adoptés - Le bien-être animal, l'utilisation des antimicrobiens et les conséquences de l'élevage industriel de poulets de chair sur l'environnement - Jeudi 25 octobre 2018 [Internet]. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: http://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-8-2018-0429_FR.html
50. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : soyons concernés, soyons responsables ! [Internet]. [cité 1 nov 2018]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/2017_Brochure_Antibioresistance.pdf
51. Bonnedahl J, Drobni M, Gauthier-Clerc M, Hernandez J, Granholm S, Kayser Y, et al. Dissemination of *Escherichia coli* with CTX-M type ESBL between humans and yellow-legged gulls in the south of France. *PloS One.* 18 juin 2009;4(6):e5958.
52. Brahmi S, Dunyach-Rémy C, Touati A, Lavigne J-P. CTX-M-15-producing *Escherichia coli* and the pandemic clone O25b-ST131 isolated from wild fish in Mediterranean Sea. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* mars 2015;21(3):e18-20.
53. Stalder T, Barraud O, Casellas M, Dagot C, Ploy M-C. Integron involvement in environmental spread of antibiotic resistance. *Front Microbiol.* 2012;3:119.
54. l'Urologie M de. Chapitre 11 - Infections urinaires de l'enfant et de l'adulte [Internet]. 2016 [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/infections-urinaires.html>
55. Schull A, Monzani Q, Bour L, Barry-Delongchamps N, Beuvon F, Legmann P, et al. Imagerie des infections urinaires basses. /data/revues/22115706/v93i6/S2211570612001427/ [Internet]. 21 juin 2012 [cité 29 juill 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/733579>
56. Bruyère F, Pizzighella M. Épidémiologie, diagnostic et traitement des cystites aiguës isolées ou récidivantes de l'adulte. *Wwwem-Premiumcomdatatraitementurl18-79244* [Internet]. 16 déc 2017 [cité 29 juill 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/article/1188632/resultatrecherche/10>

57. Caron F, Galperine T, Flateau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyère F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Médecine Mal Infect.* 1 août 2018;48(5):327-58.
58. Insee - Statistiques locales - Rapports et portraits de territoires [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: <https://statistiques-locales.insee.fr/#c=report&chapter=compar&report=r01&selgeo1=arr.833&selgeo2=fe.1>
59. Arrondissement de Brignoles. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Arrondissement_de_Brignoles&oldid=149418640
60. Rapports ONERBA – Onerba [Internet]. [cité 4 juin 2019]. Disponible sur: <http://onerba.org/publications/rapports-onerba/>
61. Cazanave C. Bactériémie à entérobactéries productrices de BLSE : actualités. :66.
62. Sbiti M, Lahmadi khalid, louzi L. Profil épidémiologique des entérobactéries uropathogènes productrices de bêta-lactamases à spectre élargi. *Pan Afr Med J* [Internet]. 13 sept 2017 [cité 25 juill 2019];28. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5681015/>
63. Guillard F, Merens A, Dortet L, Janvier F, Lebrun C, Yin N, et al. Évaluation de la prévalence de la résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries isolées de prélèvements urinaires dans les services d'urgence de France. *Médecine Mal Infect.* 1 juin 2019;49(4, Supplement):S111-2.
64. Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, Spaulding AB, Ricotta E, Prevots DR, et al. Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-line Agents. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 28 nov 2018;67(12):1803-14.
65. Masson E. Mortalité des bactériémies causées par des bactéries difficiles à traiter (« Difficult to Treat Resistance » DTR) [Internet]. EM-Consulte. [cité 25 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1291788/alerteM>
66. Caron F. Entérobactéries urinaires : évolution des recommandations [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/jni/2017/com/jni2017-recos-iu-2017-caron.pdf>
67. Cutzach J-R. Évaluation des pratiques des médecins généralistes face aux infections urinaires à entérobactéries productrices de betalactamases à spectre élargi [Internet]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01523946/document>
68. Evaluation des pratiques des médecins généralistes face aux infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta lactamases à spectre élargi en 2014 [Internet]. [cité 26 juill 2019]. Disponible sur: <http://nuxeo.edel.univ-poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/bade4a61-ae4c-4635-b654-6fb73c30c89d>
69. Sizun C. Étude rétrospective sur la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu par les médecins généralistes libéraux [Internet]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00980021/document>
70. Estimation de la population au 1^{er} janvier 2019 | Insee [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1893198>

71. Meister L, Morley EJ, Scheer D, Sinert R. History and physical examination plus laboratory testing for the diagnosis of adult female urinary tract infection. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. juill 2013;20(7):631-45.
72. Bauret G. La prise en charge des cystites aiguës dans le bassin lyonnais [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02093798/document>
73. 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* [Internet]. 1 mars 2008 [cité 27 juill 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/103145>
74. Prouzergue Blancher Julie. Analyse de la prescription antibiotique des médecins généralistes en Haute-Vienne dans le traitement des infections urinaires de l'adulte. [Internet]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI11/CL/JNI2011-atbmgui-Prouzergue.pdf>
75. BUMED_T_2014_EL_FATMAOUI_MYRIAM.pdf [Internet]. [cité 27 juill 2019]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUMED_T_2014_EL_FATMAOUI_MYRIAM.pdf
76. Patel HD, Livsey SA, Swann RA, Bukhari SS. Can urine dipstick testing for urinary tract infection at point of care reduce laboratory workload? *J Clin Pathol*. sept 2005;58(9):951-4.
77. Comes J-F. Épidémiologie bactérienne des cystites non compliquées en Lorraine [Internet]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734207/document>
78. 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. :45.
79. Colite à Clostridium difficile quelle prise en charge en 2019 ? [Internet]. FMC-HGE. [cité 27 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/colite-a-clostridium-difficile-quelle-prise-en-charge-en-2019/>
80. CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES ET RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES EN FRANCE : UNE INFECTION ÉVITÉE, C'EST UN ANTIBIOTIQUE PRÉSERVÉ [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/e25454dce9ff7e20d7560e7d271dd219.pdf
81. Almeida F, Santos Silva A, Silva Pinto A, Sarmiento A. Chronic prostatitis caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* managed using oral fosfomycin-A case report. *IDCases*. 2019;15:e00493.
82. Gardiner BJ, Mahony AA, Ellis AG, Lawrentschuk N, Bolton DM, Zeglinski PT, et al. Is fosfomycin a potential treatment alternative for multidrug-resistant gram-negative prostatitis? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. févr 2014;58(4):e101-105.
83. Zhanel GG, Zhanel MA, Karlowsky JA. Oral Fosfomycin for the Treatment of Acute and Chronic Bacterial Prostatitis Caused by Multidrug-Resistant *Escherichia coli*. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Medicale*. 2018;2018:1404813.
84. Pourbaix A, Guérin F, Burdet C, Massias L, Chau F, Cattoir V, et al. Unexpected Activity of Oral Fosfomycin against Resistant Strains of *Escherichia coli* in Murine Pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother*. août 2019;63(8).

85. Zykov IN, Samuelsen Ø, Jakobsen L, Småbrekke L, Andersson DI, Sundsfjord A, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Fosfomicin and Its Activity against Extended-Spectrum- β -Lactamase-, Plasmid-Mediated AmpC-, and Carbapenemase-Producing *Escherichia coli* in a Murine Urinary Tract Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(6).
86. Ferraton L. Prise en charge par les médecins généralistes béarnais des infections urinaires communautaires à Entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu. :119.
87. Collignon P, Beggs JJ, Walsh TR, Gandra S, Laxminarayan R. Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance: a univariate and multivariable analysis. *Lancet Planet Health*. 1 sept 2018;2(9):e398-405.

ANNEXES

- ❖ ANNEXE N°1 : Courrier et questionnaire adressé aux médecins
- ❖ ANNEXE N°2 : Courrier d'information adressé aux patients

❖ ANNEXE N°1 : Courrier et questionnaire adressé aux médecins

Objet : Thèse sur les bactéries multirésistantes (EBLSE)

Pièces jointes : Questionnaire et enveloppe de réponse préremplie-timbrée

Madame, Monsieur,

Actuellement en 3ème année d'internat de médecine générale à l'Université d'Aix-Marseille, j'effectue ma thèse sur les bactéries multirésistantes, et plus précisément sur les *Escherichia coli* productrices de bêta lactamase à spectre élargi (EBLSE).

Cette thèse a pour but d'étudier la prévalence, les facteurs de risque ainsi que la prise en charge des infections urinaires à EBLSE. Le but étant de mieux comprendre la diffusion de cette bactérie dans la communauté pour limiter sa propagation.

La région PACA étant la plus touchée mais paradoxalement pas la plus consommatrice d'antibiotique, ma thèse porte sur l'arrondissement de Brignole. Cela était souligné dans le rapport de l'ONERBA¹ qui suggéré une analyse plus approfondie des causes de cette différence. Le travail porte donc sur 173 patients et 107 médecins à contacter. Les patients seront prévenus par courrier.

Ainsi je vous sollicite pour m'aider dans la réalisation de ma thèse. Pour cela, je vous invite à répondre au questionnaire ci-joint pour chaque patient concerné qui renseigne les facteurs de risque et la prise en charge effectuée.

Le ou les patients concernés sont :

Merci de votre aide,
Respectueusement.

¹ Article du 26 juillet 2016 « Prévalence régionale de la production de bêta-lactamase à spectre élargi et de la résistance aux antibiotiques au sein des souches de *Escherichia coli* isolées d'infections urinaire en ville en 2013 »

Nom du médecin :
 Date de l'ECBU :
 Age du patient :

Questions	Réponse OUI	Réponse NON	Réponse Non connue
Le patient a-t-il eu une antibiothérapie récente par bêtalactamine ou fluoroquinolone (6 mois) ?			
Le patient a-t-il été récemment hospitalisé (6 mois) ?			
Le patient a-t-il un antécédent d'infections urinaire récidivantes ?			
Le patient est-il porteur d'une sonde urinaire ?			
Le patient présent-il dans son entourage proche une personne porteuse de E Coli BLSE ?			
Le patient a-t-il effectué un voyage récent (3 mois) régions intertropicales (Amérique latine, Afrique subsaharienne et Asie) ?			
Le patient exerce-t-il une profession médicale ou paramédicale ?			
Le patient est-il diabétique ?			
Le patient est-il immunodéprimé ?			
Le patient vit-il en institution ?			
Le patient bénéficie-t-il de soins à domicile ?			
Avez-vous informé le patient qu'il était porteur de EBLSE ?			
L'avez-vous informé des mesures d'hygiène nécessaire ?			

Quelle était la situation clinique ?

- Cystite simple
- Cystite à risque de complication
- Cystite récidivante
- PNA gravidique
- PNA grave
- PNA avec FDR de complication
- PNA simple
- Infection urinaire masculine (IUM) paucisymptomatique
- IUM avec fièvre ou mauvaise tolérance des SFU
- IUM avec RAU ou immunodépression profonde
- IUM grave

Le patient a-t-il eu une antibiothérapie probabiliste ? Si oui précisez la molécule et la durée.

.....
.....
.....

Avez-vous adapté l'antibiothérapie après réception de l'antibiogramme ? Si oui précisez la molécule et la durée.

.....
.....
.....

Le patient présente-t-il une allergie à un ou plusieurs antibiotiques ? Si oui lequel ou lesquels.

.....

❖ ANNEXE N°2 : Courrier d'information adressé aux patients

Objet : Information concernant l'utilisation des données personnelles

Pièce jointe : Copie du questionnaire adressé au médecin traitant

Madame, Monsieur,

Actuellement en 3ème année d'internat de médecine générale à l'Université d'Aix- Marseille, j'effectue des travaux de thèse en vue d'être Docteur en médecine spécialisé en médecine générale en Octobre 2019.

Ma thèse porte sur les bactéries multirésistantes aux antibiotiques, plus précisément sur les *Escherichia coli* productrice de bêta lactamase à spectre élargie (EBLSE). Cette thèse étudie la prévalence, les facteurs de risque ainsi que la prise en charge des infections urinaires à ce type de bactérie. Le but étant de mieux comprendre la diffusion de cette bactérie pour limiter sa propagation. La région PACA étant la plus touchée, cette thèse porte sur l'arrondissement de Brignole.

Vous avez contracté une infection à ce type de bactérie durant l'année 2018, ainsi un questionnaire va être envoyé à votre médecin traitant afin de récolter les données nécessaires pour cette étude.

Les données recueillies seront **anonymes** et elles seront **supprimées** en novembre 2019 pour éviter leurs réutilisations pour d'autre travaux, conformément aux lois en vigueur et aux recommandations des instances de protection des données des patients.

Vous avez le droit de vous opposer à l'utilisation de ces données, elles ne seront pas exploitées et supprimées des bases de données. Vous pouvez me contacter en ce sens.

Cordialement,

M. PAULIN Olivier,
Interne en médecine générale.

LISTE DES ABREVIATIONS

BLSE	Béta-lactamase à spectre étendu
BU	Bandelette urinaire
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
C3G	Céphalosporine de 3eme génération
CMI	Concentration minimal inhibitrice
DTR	Difficult to treat résistance
DAEC	Diffusely adherent E. coli
IHU	Institu hospitalo-universitaire
EAEC	Enteroaggregative E.coli
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
E. coli	Escherichia coli
E. coli BLSE	Escherichia coli producteur de Bétalactamase à spectre étendu
ECBU	Examen cyto bactériologique des urines
ECDC	European Center for Disease prevention and Control
EIEC	Entero-invasive E. coli
EHEC	Enterohaemorrhagic E. coli
EPADH	Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EPEC	Enteropathogenic E.coli
ESAC-Net	European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network
ETEC	Enterotoxigenic E. coli
ExPEC	E. coli pathogène extra-intestinaux
FDR	Facteur de risque
FQ	Fluoroquinolone
GLASS	Global Antimicrobial Résistance Surveillance System
IUM	Infections urinaire masculine
InPEC	E. coli pathogène intra-intestinaux
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
MNEC	Meningitis-associated E. coli
OMS	Organisation mondiale de la Santé
ONERBA	Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
PACA	Provence Alpes Cotes Azur
PNA	Pyélonéphrite aigue
REUSSIR	Réseau Epidémiologique des Utilisateurs du Système SIR
SARM	Staphylocoques aureus résistants à la meticoline
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française
TMP	Triméthoprim
TMP-SMX	Triméthoprim-Sulfaméthoxazole
UFC/g	Unité formant colonie/g de contenu intestinal
UPEC	Uropathogenic E. coli

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RÉSUMÉ

Introduction : La résistance aux antibiotiques est un problème de santé publique, du fait de son impact sur la santé et son impact économique. Depuis le début des années 2000, nous sommes confrontés à une très forte augmentation d'*Escherichia coli* producteur de Bêta-lactamases à spectre étendu (*E. coli* BLSE). La région PACA est celle qui présente le taux d'*E. coli* BLSE le plus important, pourtant la prescription d'antibiotique n'y est pas la plus importante. Les médecins généralistes, premiers prescripteurs d'antibiotiques en ville, sont les premiers à faire face à l'augmentation des résistances et doivent être le premier rempart.

L'objectif de cette étude était d'estimer la prévalence de *E. coli* BLSE dans l'arrondissement de Brignoles ainsi que d'analyser les co-résistances associées en particulier les associations de résistance qui définissent les bactéries difficiles à traiter en ambulatoire. Mais également d'évaluer les différents facteurs de risques et leurs distributions. Et enfin d'évaluer la prise en charge médicale pour la confronter aux recommandations de 2017.

Matériels et méthodes : Il s'agissait d'une étude épidémiologique descriptive rétrospective multicentrique auprès des laboratoires de ville de l'arrondissement de Brignoles. Un questionnaire était envoyé médecin afin de recueillir les facteurs de risque.

Résultats : Durant l'année 2018 un total de 25 930 ECBU réalisés en ambulatoire ont été recueillis. Parmi ces prélèvements, 3865 souches de *E. coli* ont pu être isolées, 256 étaient productrices de BLSE. Ces 256 ECBU positifs à *E. coli* BLSE représentaient un total de 147 patients. On put être recueilli auprès des médecins prescripteurs, un total de 72 questionnaires, soit un taux de réponses de 56,25%.

Conclusion : Notre travail n'a pas mis en évidence d'augmentation nette du taux de résistance d'*E. coli* BLSE des infections urinaires. Mais nous avons confirmé un taux supérieur à 5% (6,7%). L'analyse des facteurs de risque n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les régions, en particulier le nombre d'infections communautaires strictes était proche de 20%. En revanche l'analyse de la prévalence en fonction de l'âge et du genre nous permet d'émettre l'hypothèse que ces 2 facteurs peuvent jouer un rôle dans cette discordance de résistance entre les régions. Dans notre travail nous avons mis en évidence que la prise en charge des infections urinaires à BLSE était conforme aux recommandations 2017 de la SPILF dans 65% des cas.

Mots clés : médecine générale, infections urinaires, antibiorésistance, BLSE, *E. coli*.