

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2014

N° 109

THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Par Océane GRIGNON

Née le 30 /05/1984 à Bois-Guillaume (76)

Présentée et soutenue publiquement le 03 octobre 2014

EPIDEMIOLOGIE DES RESISTANCES D'ESCHERICHIA COLI
AUX ANTIBIOTIQUES DANS LES SERVICES D'URGENCE DES
HOPITAUX DE PAYS DE LA LOIRE.

Directeur de thèse :

Professeur Éric BATARD

Jury :

Pr David BOUTOILLE, Président

Pr Didier LEPELLETIER

Dr Jocelyne CAILLON

Remerciements

A M. le Pr Éric BATARD, pour sa sympathie, sa disponibilité, la pertinence de ses remarques et son aide précieuse à l'élaboration de ce travail.

A M. Le Pr David BOUTOILLE, pour avoir accepté la présidence de cette thèse.

A Mme le Dr Jocelyne CAILLON et à M. le Pr Didier LEPELLETIER, pour avoir accepté d'être membres du jury.

Aux membres du groupe EDBAC, chefs des services d'urgence et bactériologistes:

- Pr G. POTEL et Dr J. CAILLON, CHU de Nantes
- Dr R. YOUSFI et Dr O. LEMENAND, CH de Saint-Nazaire
- Dr O. RAMBAUD et Dr C. BERTON, CH de Challans
- Dr P. FRADIN, Dr C. AUDRAIN et Dr S. BOURDON, CH de la Roche s/ Yon et Luçon
- Dr J. CHOUKROUN et Dr C. VARACHE, CHU de Le Mans
- Dr M. TOUIL et Dr E. JAOEN, CH de La Flèche
- Dr J-L. DESHAYES et Dr C. RAMANANTSOA, CH Château du Loir
- Dr B. POUJOL et Dr P. TOUROULT-JUPIN, CH Cholet
- Pr P-M. ROY et Dr M-L. JOLY-GUILLOU, CHU Angers

A Mesdames les Docteurs Anne BONNEL, Valérie MARTIN, Caroline DORNIER, et à toute l'équipe de Roz Arvor, pour m'avoir soutenue dans la bonne humeur lors des premiers mois de ma vie d'interne.

A M. le Dr. TOURNEMINE, pour son accueil chaleureux et la bienveillance dont il fait preuve.

A M. le Dr. LEMESRE, pour les débats parfois animés que nous avons partagés et sa patience sans borne.

A toute l'équipe médicale et paramédicale des Urgences et du SAMU du CHU de Nantes pour l'accueil prochain qu'ils me réservent et tout ce qu'ils m'ont déjà apporté.

A mes parents, pour m'avoir fait atteindre tant d'objectifs sans jamais m'y pousser, pour leur amour, leur bienveillance et la fierté qu'ils me portent.

A mes sœurs, Julia, Alizé et Ondine pour leur amour et leur humour, soutiens inébranlables.

A Michèle et Clément, pour la place qu'ils m'ont faite dans leur famille.

A Antoine, pour le bonheur quotidien qu'il m'apporte.

Table des matières

1	CONTEXTE	7
1.1	Traitement probabiliste	7
1.2	Mécanismes de résistances	7
1.2.1	Céphalosporines de 3 ^{ème} génération.....	7
1.2.2	Quinolones	8
1.3	Facteurs de risque identifiés	8
1.3.1	Facteurs de risque de résistance aux fluoroquinolones	8
1.3.2	Facteurs de risque de résistance par BLSE	9
1.4	Etat des lieux des résistances d'<i>E. Coli</i>.....	10
1.4.1	En Europe.....	10
1.4.2	En France.....	11
1.4.3	En Pays de la Loire.....	12
2	OBJECTIF	14
3	METHODES	14
3.1	Design	14
3.2	Recrutement des services d'urgence	14
3.3	Critères d'inclusion et d'exclusion	18
3.4	Critères de jugement.....	18
3.5	Analyse statistique	19
4	RESULTATS.....	19
4.1	Description des établissements.....	19
4.2	Evolution des résistances de 2007 à 2012 dans la région Pays de la Loire.	21
4.3	Variation des taux de résistance entre les hôpitaux en 2012.....	24
4.3.1	Prévalence globale	24
4.3.2	Variation intersite du taux de sensibilité	26

4.4	Facteurs de risque de résistance	29
4.4.1	Le sexe	30
4.4.2	L'âge	31
4.4.3	Le mois	36
4.5	Analyse multivariée	40
4.5.1	Ciprofloxacine	40
4.5.2	Amoxicilline	40
4.5.3	Amoxicilline / Acide Clavulanique	42
4.5.4	Cotrimoxazole	43
5	DISCUSSION	45
5.1	Variations 2007-2012	45
5.2	Variations intersite	47
5.2.1	Entre les services d'urgence	47
5.2.2	Entre les départements	48
5.2.3	Consommation ambulatoire d'antibiotiques	48
5.3	Facteurs de risque de résistance	50
5.3.1	Sexe	50
5.3.2	Age	50
5.3.3	Mois	51
5.4	Limites de l'étude	52
6	CONCLUSION	53
7	BIBLIOGRAPHIE	54
8	RESUME	57

Table des illustrations

Tableau 1. Nombre de passage dans les structures d'urgence en 2012	20
Tableau 2. Nombre d'isolat par année	21
Tableau 3. Evolution de la sensibilité d'E. coli aux principaux antibiotiques entre 2007 et 2012, Pays de la Loire	22
Figure 1. Evolution de la sensibilité d'E.coli à l'Acide nalidixique avec IC95% entre 2007 et 2012	23
Figure 2. Evolution de la sensibilité d'E.coli à la Ciprofloxacine avec IC 95% entre 2007 et 2012	23
Figure 3. Evolution de la sensibilité d'E.coli aux C3G (cefotaxime/ceftriaxone) entre 2007 et 2012	24
Tableau 4. Nombre d'isolats par service d'urgence en 2012	25
Tableau 5. Prévalence globale de la sensibilité d'E. coli aux principales classes d'antibiotiques, Pays de la Loire, 2012.	25
Tableau 6. Prévalence de la sensibilité d'E. coli par service d'urgence, aux principales classes d'antibiotiques en 2012.	26
Figure 4. Variations intersite de la sensibilité d'E. coli selon l'antibiotique, 2012	28
Tableau 7. Prévalence de la sensibilité d'E. coli par département, aux principales classes d'antibiotiques en 2012	29
Tableau 8. Sensibilité d'E. coli selon le sexe	30
Tableau 9. Répartition de l'échantillon par tranche d'âge	31
Tableau 10. Moyenne d'âge selon la sensibilité d'E. coli aux principales classes d'antibiotiques	32
Figure 5. Sensibilité d'E.coli pour les quinolones, selon la tranche d'âge.	32
Figure 6. Sensibilité d'E.coli selon la tranche d'âge, pour l'amoxicilline et l'amoxicilline/acide clavulanique	33
Figure 7. Sensibilité d'E.coli selon la tranche d'âge, pour la nitrofurantoïne	33
Figure 8. Sensibilité d'E.coli selon la tranche d'âge, pour les C3G (cefotaxime et ceftriaxone)	34
Figure 9. Sensibilité d'E.coli selon la tranche d'âge, pour le cotrimoxazole	34
Tableau 11. Sensibilité d'E.coli selon la tranche d'âge, pour les principaux antibiotiques	35
Tableau 12. Répartition de l'échantillon selon le mois de l'année.	36
Tableau 13. Variation de la sensibilité selon les mois de l'année.	37
Figure 10. Variation de la sensibilité d'E.coli à l'acide nalidixique selon le mois de l'année	38
Figure 11. Variation de la sensibilité d'E.coli à la ciprofloxacine selon le mois de l'année	38
Figure 12. Variation de la sensibilité d'E.coli à l'ofloxacine selon le mois de l'année	39
Figure 13. Variation de la sensibilité d'E.coli à l'amoxicilline / acide clavulanique selon le mois de l'année	39
Tableau 14. Facteurs de risque de sensibilité d'Escherichia coli à la ciprofloxacine	40
Tableau 15. Facteurs de risque de sensibilité d'Escherichia coli à l'amoxicilline (analyse multivariée)	42
Tableau 16. Facteurs de risque de sensibilité d'Escherichia coli à l'amoxicilline / acide clavulanique (analyse multivariée).	43
Tableau 17. Facteurs de risque de sensibilité d'Escherichia coli au cotrimoxazole (analyse multivariée).	43
Figure 14. Consommation d'antibiotiques en France, en 2011 (DDJ/1000 hab./j.)- Rapport ANSM, juin 2013	48
Figure 15. Consommation ambulatoire d'antibiotiques, Pays de la Loire, 2012. (Réseau MedQual)	49
Figure 16. Consommation de fluoroquinolones et C3G, Pays de la Loire, 2012. (Source MedQual)	49
Figure 17. Consommation d'antibiotiques selon les tranches d'âge, Pays de la Loire, 2012. (Réseau MedQual)	51

Abréviations

AMC : Amoxicilline / Acide clavulanique

AMP : Ampicilline

AMX : Amoxicilline

BLSE : Bétalactamase à spectre étendu

C3G : Céphalosporine de troisième génération

CAZ : Ceftazidime

CH : Centre hospitalier

CHU : Centre hospitalier universitaire

CIP : Ciprofloxacine

CRO : Ceftriaxone

CTX : Cefotaxime

DDJ : Dose définie journalière

ECBU : Examen cytbactériologique des urines

ECDC : European center for diseases prevention and control

E. Coli : Escherichia coli

GM : Gentamicine

I : Intermédiaire

IC95% : Intervalle de confiance à quatre-vingt-quinze pour cent

IM : Intramusculaire

IMP : Imipenème

IV : Intraveineux

NAL : Acide nalidixique

NFT : Nitrofurantoïne

OFX : Ofloxacine

OR : Odds ratio

PO : Per os

R : Résistant

S : Sensible

SPILF : Société de pathologies infectieuses de langue française

SXT : Cotrimoxazole

TIC : Ticarcilline

1 CONTEXTE

On dénombre environ 2 millions d'infections urinaires en France chaque année (1).

Les pathologies infectieuses représentent une grande part des pathologies rencontrées dans les services d'urgence. Parmi elles, les infections urinaires tiennent une place importante (2). Les pyélonéphrites représentaient, en 2003, 38,7% des infections urinaires rencontrées dans les services d'urgence de France (3).

Dans 75% à 90% des cas le germe responsable de cette affection appartient à l'espèce *Escherichia coli*.

1.1 Traitement probabiliste

Les deux classes d'antibiotiques recommandées pour le traitement probabiliste de cette affection sont les fluoroquinolones et les céphalosporines de 3^{ème} génération (4), ce sont précisément celles qui sont le plus à même de sélectionner des résistances bactériennes(5). Les recommandations pour la prise en charge des infections urinaires ont été réactualisées en 2014 et prennent en compte l'évolution des niveaux de résistances d'*E. coli*, et la nécessité qui en découle, d'économiser ces classes d'antibiotiques et en particulier, les fluoroquinolones.

1.2 Mécanismes de résistances

1.2.1 Céphalosporines de 3^{ème} génération

La résistance aux C3G est de plus en plus liée à la production de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE).

L'apparition de ces résistances s'explique par des mutations survenant au niveau plasmidique et donc avec une dissémination facilitée. Ces BLSE inhibent la totalité des pénicillines hormis les carbapénèmes (6).

Or, on voit déjà apparaître des résistances inquiétantes aux carbapénèmes, notamment dans les pays du sud de l'Europe (59,5% de résistance en Grèce pour *Klebsiella pneumoniae*, plus de 10% en Italie (7)).

1.2.2 Quinolones

Les quinolones inhibent la réplication de l'ADN bactérien, en agissant sur deux enzymes, l'ADN gyrase et la topo-isomérase IV.

La résistance bactérienne aux quinolones survient principalement par des mutations chromosomiques successives altérant les cibles (ADN gyrase ou topo-isomérase IV) et/ou le transport transmembranaire (par modifications des protéines de surfaces ou par le mécanisme d'efflux, qui modifie la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie) (8,9). La pression de sélection a lieu dans le tube digestif favorisant le risque de récurrence d'infection urinaire par ces mutants résistants (10).

La corrélation entre consommation d'antibiotiques et émergence de résistance bactérienne n'est plus à prouver, notamment lorsqu'il s'agit des quinolones et des céphalosporines, il s'agit donc aujourd'hui de limiter au maximum les prescriptions afin d'enrayer ce phénomène (5).

1.3 Facteurs de risque identifiés

1.3.1 Facteurs de risque de résistance aux fluoroquinolones

Une hospitalisation récente et l'utilisation d'une fluoroquinolone dans les 6 mois précédant l'infection sont aujourd'hui reconnues comme facteurs de risque de résistance majeurs, la quasi-totalité des études s'accordent à le dire. Le cathétérisme urinaire a été aussi identifié comme facteur de risque de résistance aux fluoroquinolones, certaines études ont également mis en évidence un risque accru de résistance en cas d'anomalie de l'arbre urinaire (11-14).

1.3.2 Facteurs de risque de résistance par BLSE

D'autres facteurs de risque ont été identifiés ; un certain nombre d'études se sont notamment intéressées, aux facteurs de risque d'infection par une bactérie sécrétrice de BLSE.

Ont été décrits, un âge supérieur à 65 ans, le sexe masculin, la consommation d'antibiotique dans les trois mois précédents (plus particulièrement une céphalosporine), une hospitalisation récente (15,16).

Les facteurs de risque suivants ont été retenus par la SPILF (4):

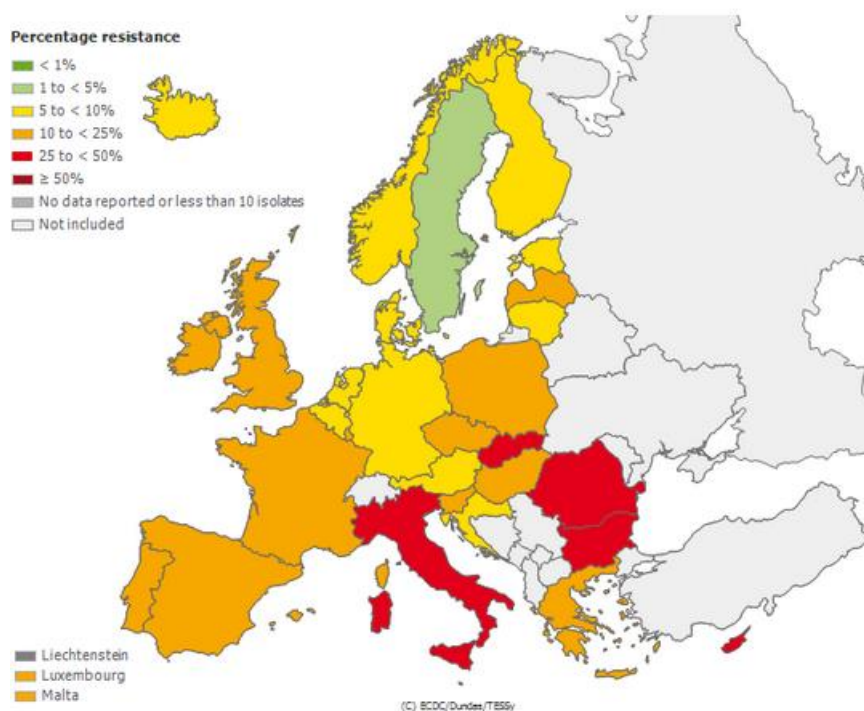
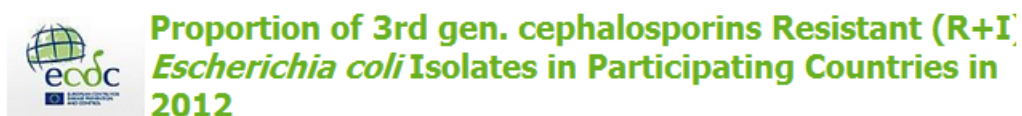
- Colonisation urinaire ou IU à EBLSE < 6 mois
- Antibiothérapie par pénicilline + inhibiteur, céphalosporine de 2ème ou 3ème génération, ou fluoroquinolone < 6 mois
- Voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE
- Hospitalisation < 3 mois
- Vie en long séjour

1.4 Etat des lieux des résistances d'*E. Coli*

1.4.1 En Europe

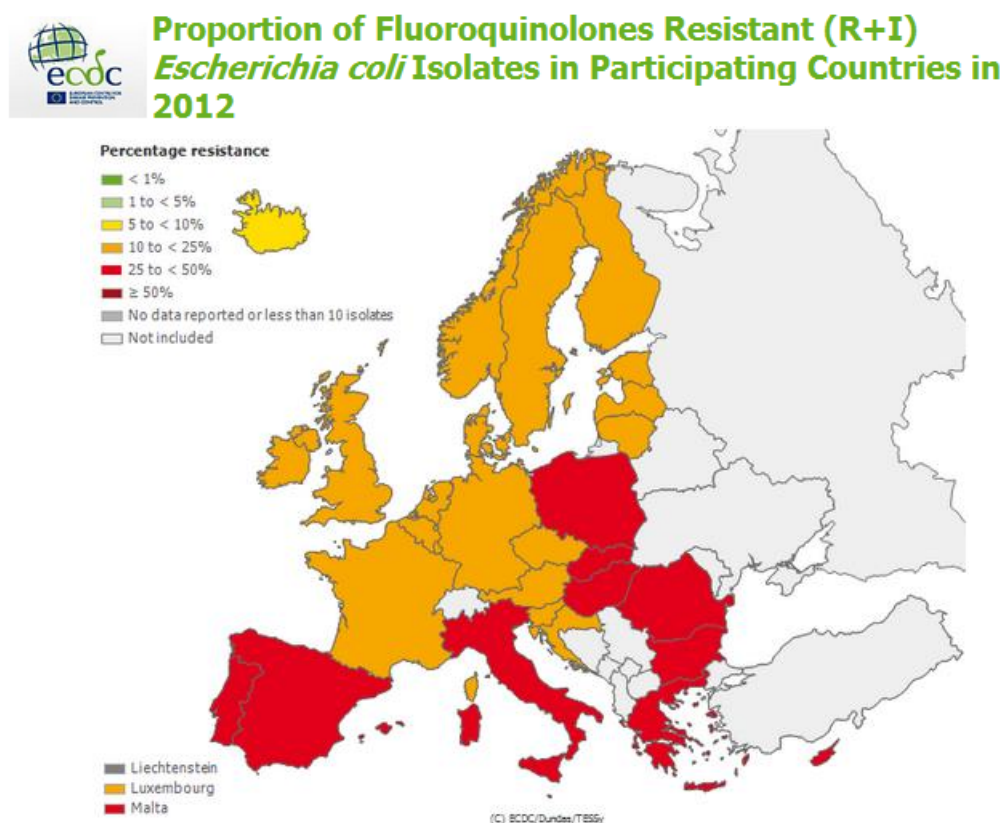
1.4.1.1 Céphalosporines de 3^{ème} génération

La prévalence de la résistance dans les pays du sud de l'Europe atteint des niveaux inquiétants, on note notamment en Espagne, au Portugal et en Italie, une augmentation continue des résistances aux C3G (dépassant les 10% en Espagne et au Portugal, les 25% en Italie). Selon les données de l'ECDC, la France a également atteint les 10% de résistance aux C3G en 2012 (8% en 2011).



1.4.1.2 Fluoroquinolones

La situation est encore plus préoccupante en ce qui concerne les fluoroquinolones puisque le seuil des 10% de souches résistantes est dépassé dans tous les pays recensés par l'ECDC, la résistance dépasse même les 25% en Espagne, au Portugal, en Italie et en Grèce.



Il apparaît également une hausse des résistances combinées aux C3G, fluoroquinolones et Aminosides (supérieure à 10% en Italie et en Grèce notamment) (17).

1.4.2 En France

L'augmentation des résistances d'*E. coli* en France est en effet, manifeste.

1.4.2.1 Céphalosporine de 3^{ème} génération

Pour les C3G, elle est passé de 0% en 2002 à 10% en 2012, les souches résistantes étant de plus en plus représentées par des entérobactéries sécrétrices de BLSE (64,9% des souches résistantes en 2009, 83,8% en 2012).

1.4.2.2 Fluoroquinolones

Pour les fluoroquinolones, le taux de résistance est passé de 8% en 2002, à 18% en 2012 (18).

1.4.3 En Pays de la Loire

La région Pays de la Loire voit également les résistances d'*E. Coli* augmenter mais dans une moindre mesure que l'ensemble du pays.

Une étude menée aux urgences du CHU Nantes montre que parmi les souches d'*Escherichia coli* isolées, la résistance à l'ofloxacine a augmenté de 7% à 15% entre 2002 et 2011, et que la résistance à la ceftriaxone a augmenté de 1% à 5% entre 2007 et 2011 (19).

La résistance de ces souches en milieu communautaire a également augmenté de façon inquiétante, passant de 5,5% à 9,8% entre 2004 et 2011 pour la ciprofloxacine et de 2,4% à 3,7% entre 2005 et 2011 pour les C3G (ceftazidime, céfotaxime et ceftriaxone) dans le réseau MedQual (Bretagne, Pays de la Loire et Basse Normandie) (20).

Pour la région Pays de la Loire à proprement dit, le taux de résistance d'*E. coli* aux C3G a augmenté de 1,9% en 2008 à 3,5% en 2013. Pour la ciprofloxacine, il est passé de 8,2% en 2008 à 9,2% en 2013.

On note cependant des différences de taux de résistance selon les départements en Pays de la Loire (en 2012, la résistance au céfixime était de 4,5% en Mayenne contre 3,3% en

Vendée, la résistance à la ciprofloxacine, de 10,3% en Maine et Loire contre 7,0% en Vendée) (21).

Il est donc fort probable qu'il y ait également des différences de résistance entre les services d'urgence de la région.

Si l'on s'en tient aux recommandations de l'Infectious Disease Society of America, en accord avec les recommandations européennes de l'European Association of Urology et les recommandations de la SPILF de 2014 (4,22,23), il est possible de traiter une pyélonéphrite de façon empirique par un antibiotique auquel moins de 10% des bactéries suspectées résistent, le risque bactériémique étant non négligeable. Pour les cystites un niveau de résistance de 20% est acceptable.

Il ne serait donc plus possible de traiter les pyélonéphrites dans ces pays d'Europe du sud par céphalosporines de 3^{ème} génération ou fluoroquinolone, le risque de résistance étant trop important (23).

Une question se pose alors : peut-on continuer à traiter les pyélonéphrites en première intention par fluoroquinolone en France et notamment en Pays de la Loire?

Risque-t-on de voir notre situation dériver vers celle des pays d'Europe du sud, et de faire face à des impasses thérapeutiques de plus en plus fréquentes ?

Une meilleure connaissance de l'épidémiologie des résistances de ces bactéries en Pays de la Loire permettra d'utiliser une antibiothérapie optimale pour combattre l'infection de façon efficace tout en limitant les risques de développement de résistances bactériennes.

Malheureusement les données sur les résistances sont surtout disponibles dans les services hospitaliers. Il y a peu de connaissance sur la situation en milieu communautaire. En Pays de la Loire, le réseau MedQual participe efficacement à la surveillance de l'évolution des résistances en ville, mais les connaissances sont absentes pour la plupart des autres régions de France.

Dans les services d'urgence de France la prévalence des résistances n'est pas connue.

2 OBJECTIF

L'objectif de cette étude est d'analyser l'évolution des résistances des isolats d'*E. coli* des services d'urgence générales adultes des hôpitaux publics des Pays de la Loire entre 2002 et 2012, aux principales classes d'antibiotiques utilisées dans les services d'urgence.

Le but secondaire est d'étudier l'influence de l'âge, du sexe, du mois de l'année, de l'hôpital, du département sur les résistances bactériennes.

3 METHODES

3.1 Design

Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique menée de façon rétrospective sur toutes les souches d'*E. coli* cultivées à partir d'un ECBU dont l'échantillon était prélevé dans les structures d'urgence adultes d'un Hôpital public situé dans la région Pays de la Loire, entre le 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2012.

3.2 Recrutement des services d'urgence

On entend par structure d'urgence une structure prenant en charge des urgences générales, c'est-à-dire ayant des activités médicale et chirurgicale, traumatique et non traumatique, comprenant éventuellement des circuits court et long, ou debout et allongé. Le terme Structure comprend de façon non exhaustive les diverses organisations hospitalières (service, unité fonctionnelle, pôle, département, etc.).

La Structure regroupe l'ensemble de l'offre de soins d'urgences générales adultes de l'Etablissement de Santé, et peut être constituée par exemple de plusieurs services ou unités fonctionnelles.

N'ont pas été prises en compte les structures d'urgence ayant exclusivement une des activités suivantes : SAMU, UHCD, urgences cardiologiques, urgences neurologiques, urgences ORL, urgences brûlés, urgences psychiatriques, urgences obstétricales, urgences gynécologiques, urgences traumatiques (incluant urgences de la main).

Seuls les hôpitaux publics et comprenant un service d'urgence ont été pris en compte.

20 centres hospitalier ont été identifiés : Ancenis, Châteaubriant, Nantes, Saint-Nazaire, Challans, La flèche, Cholet, La Roche sur Yon, Angers, Luçon, Le Mans, Laval, Saumur, Mayenne, Château du loir, Saint-calais, La Ferté-bernard, Fontenay le comte, Les sables d'olonne, Château-gontier.

Un premier courrier a été adressé par e-mail à chacun des chefs de service, les invitant à participer à l'étude et à transmettre le nom du bactériologiste référent pour le service.

Un deuxième courrier, a été adressé aux chefs de services ayant accepté de participer à l'étude, les invitant à remplir un questionnaire visant à décrire la structure d'urgences.

Une fois les unités fonctionnelles intéressant l'étude identifiées grâce au questionnaire, un courrier a été adressé aux bactériologistes désignés par les chefs de services, leur demandant un travail d'extraction des données sous forme d'un fichier Excel.

Les données recueillies étaient les suivantes :

- Service ou unité fonctionnelle dans laquelle le prélèvement a été fait
- Identifiant permanent du patient (IPP), qui a permis d'exclure les doublons
- Date (JJ/MM/AAAA) du prélèvement
- Date de naissance du patient
- Sexe
- Antibiogramme pour les antibiotiques suivants (S/I/R) :

amoxicilline/ampicilline, amoxicilline-acide clavulanique, ticarcilline, ticarcilline-acide clavulanique, cefoxitine, cefotaxime/ceftriaxone, cefixime, ceftazidime, imipenem, cotrimoxazole, nitrofurantoine, acide nalidixique, ciprofloxacine, ofloxacine, gentamicine ou autre aminoside.

Et pour chaque structure d'urgence :

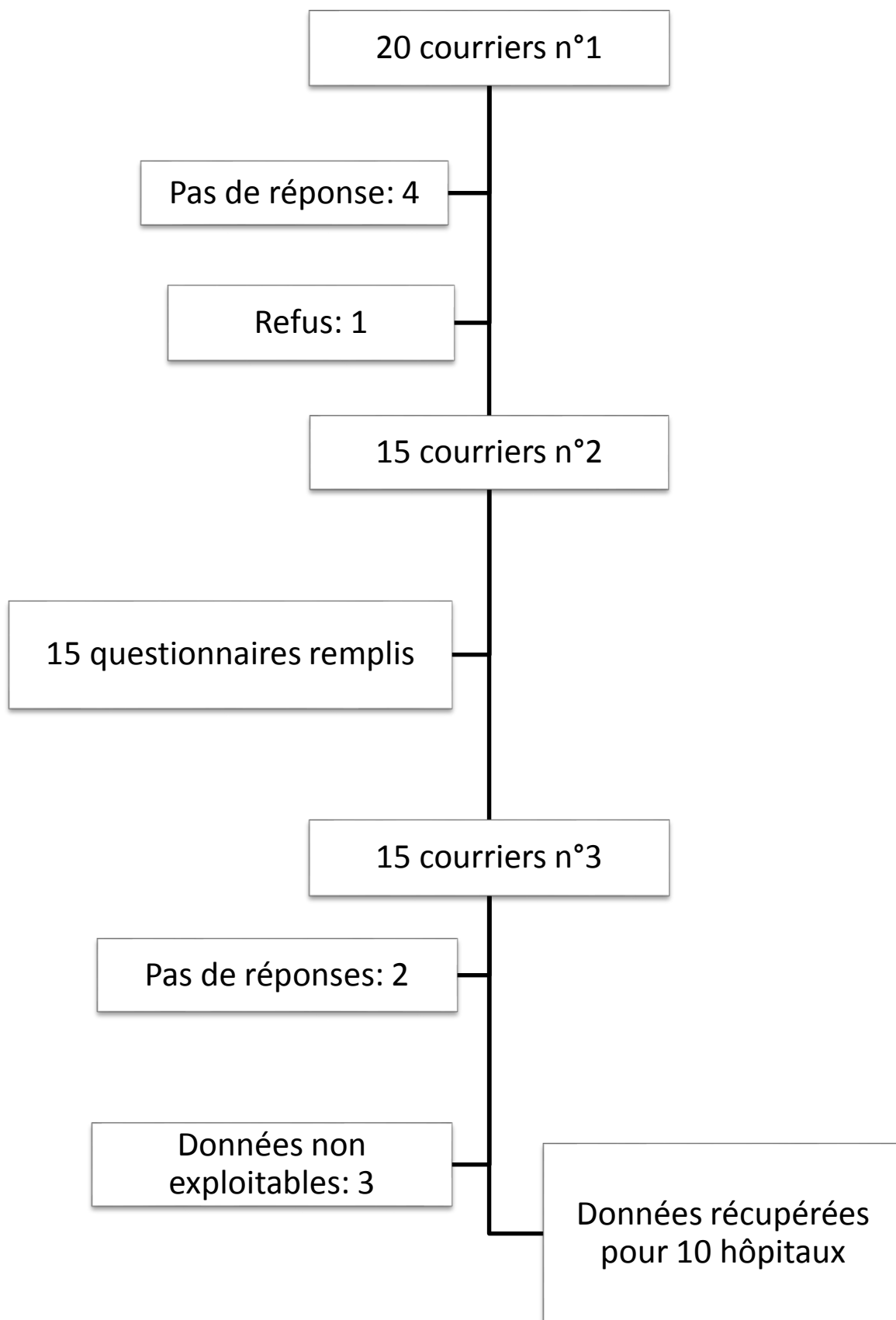
- informations sur le type d'activité : adulte, pédiatrique, adulte et pédiatrique
- unités fonctionnelles pour lesquelles les données bactériologiques sont fournies :
par exemple : urgence adulte non traumatique, urgence adulte traumatique, urgence pédiatrique pour le CHU de Nantes, SAUV
- le nombre annuel de passages pour chaque année de la période d'étude (2002-2012), pour chaque unité pour laquelle les données bactériologiques sont disponibles.

Après ces étapes, les données ont pu être récupérées pour 10 hôpitaux :

4 chefs de service n'ont pas répondu au premier courrier, 1 a refusé de participer à l'étude.

Les 15 chefs de services participant ont rempli le questionnaire.

15 courriers ont donc pu être adressés aux bactériologistes, 2 d'entre eux n'ont pas répondu, 3 ont tenté d'extraire les données mais sous forme non exploitable (extraction dans un fichier Excel impossible).



3.3 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient les suivants :

Critères d'inclusion :

- Souches d'*E. coli* cultivée à partir d'un ECBU fait dans la structure d'urgence entre 2002 et 2012
- Un seul prélèvement par patient et par an
- Structure prenant en charge des urgences générales

Critères d'exclusion :

- Isolats inclus dans la même année
- Age du patient inférieur à 18 ans
- Structures d'urgence ayant exclusivement une des activités suivantes : SAMU, UHCD, urgences cardiologiques, urgences neurologiques, urgences ORL, urgences brûlés, urgences psychiatriques, urgences obstétricales, urgences gynécologiques, urgences traumatiques (incluant urgences de la main).

Les données étaient donc exploitables pour 10 centres hospitaliers.

Elles ont été rassemblées pour ne former qu'un fichier Excel unique.

Cependant les données n'étant pas toujours disponibles à partir de 2002, nous avons choisi de n'étudier, en ce qui concerne l'évolution des résistances, que les données 2007-2012, ce qui permettait de prendre en compte 8 CH, 1 centre (Château du Loir) n'ayant fourni les données qu'à partir de 2009, 1 autre n'ayant fourni des données exploitables seulement à partir de 2010 (Challans).

3.4 Critères de jugement

Le critère de jugement principal est représenté par la prévalence de la sensibilité d'isolats d'*E. coli* aux principales classes d'antibiotiques selon l'antibiogramme.

Les critères de jugements secondaires sont : la prévalence de la sensibilité selon le sexe, la tranche d'âge et la saison.

3.5 Analyse statistique

Les souches de résistance intermédiaire à un antibiotique ont été considérées comme résistantes à cet antibiotique.

Pour les variables quantitatives ont été calculés, la médiane, ainsi que les 1^{er} et 3^{ème} quartile.

Les pourcentages sont indiqués avec leur intervalle de confiance à 95% et leur variabilité a été testée par un test du chi².

4 RESULTATS

4.1 Description des établissements

Dix hôpitaux de la région ont donc pu être inclus pour cette étude :

Parmi les dix hôpitaux inclus se trouvent deux CHU (Angers et Nantes) et huit CH.

Ces hôpitaux diffèrent par leur organisation et leur activité.



Tableau 1. Nombre de passage dans les structures d'urgence en 2012

Ville	Nombre de passage	Accueil spécifique pédiatrique
Nantes	69365	Oui
Le Mans	53052	Oui
Cholet	52884	Non
Angers	48795	Oui
Saint-Nazaire	47000	Oui
La Roche s/y	35454	Oui
Challans	26326	Non
La Flèche	23080	Non
Luçon	13085	Non
Château du loir	8294	Non

Le nombre médian de passages était de 41227 (23891,5-51861,5)

A noter : seuls les hôpitaux de Nantes, Angers et Le Mans bénéficient, d'un service d'urgence pédiatrique reconnu comme tel pas l'ARS, pour les hôpitaux de Saint-Nazaire et La Roche sur Yon, les enfants sont accueillis par le service de pédiatrie, pour ce qui concerne les pathologies médicales.

Les pathologies traumatiques sont prises en charge dans la structure d'urgence (uniquement la nuit à Saint-Nazaire).

Toutes ces structures sont également organisées de manière différente.

La plupart sont des structures d'accueil d'urgences polyvalentes, qui correspondent donc à une seule unité fonctionnelle.

Seules les structures de Nantes, Angers et Le Mans, sont divisées en plusieurs unités fonctionnelles (Traumatique/Non traumatique, Valides/Couchés, Patients externes/secondairement hospitalisés) dont les numéros nous ont été transmis.

4.2 Evolution des résistances de 2007 à 2012 dans la région Pays de la Loire.

La majorité des laboratoires n'a pu nous transmettre les données qu'à partir de 2007, c'est pourquoi nous nous sommes cantonnés à cette période.

8 hôpitaux ont pu être pris en compte pour cette analyse (Nantes, Angers, Le Mans, Saint-Nazaire, La Roche sur Yon, Cholet, Luçon et La Flèche), les données n'étant exploitables qu'à partir de 2010 pour Château du Loir et Challans.

Au total, 16769 souches ont été incluses (nombre moyen d'isolat par année = 2795, écart-type = 398, IC95% [2476-3113])

Le nombre d'isolats a augmenté régulièrement de 2131 en 2007 à 3274 en 2012.

Tableau 2. Nombre d'isolat par année

Année	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Nb d'isolats	2131	2648	2704	2964	3048	3274

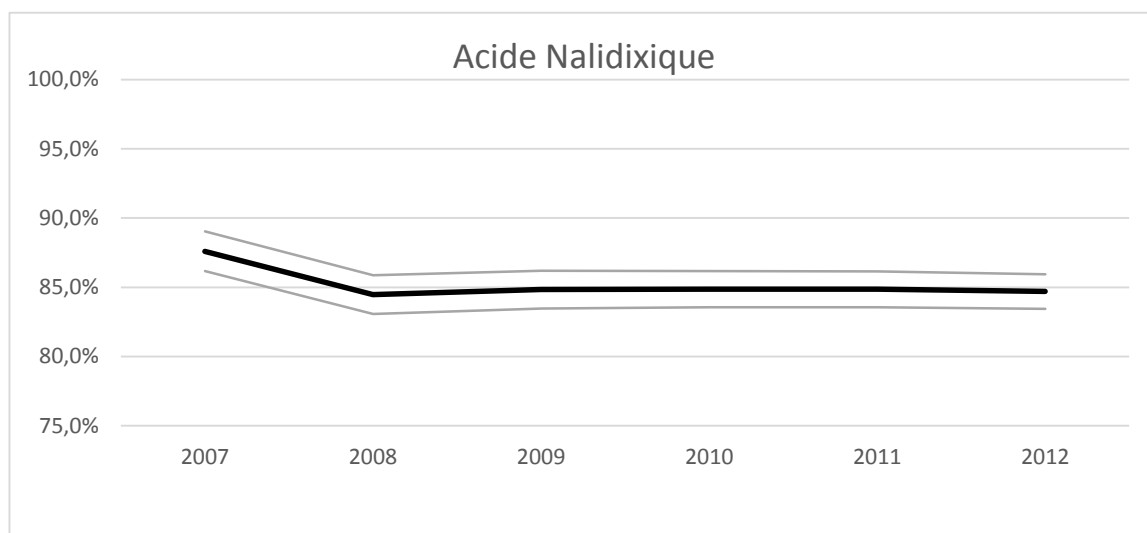
Les résultats sont rapportés dans le tableau 3.

Tableau 3. Evolution de la sensibilité d'E. coli aux principaux antibiotiques entre 2007 et 2012, Pays de la Loire.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	p
NAL	87,6% (86,1%-89%)	84,5% (83%-85,8%)	84,8% (83,4%-86,1%)	84,9% (83,5%-86,1%)	84,9% (83,5%-86,1%)	84,7% (83,4%-85,9%)	0.03
OFX	89,7(88%-91,2%)	86,2(84,5%-87,7%)	85,9(84,3%-87,4%)	87,3(85,8%-88,7%)	86,9(85,6%-88,2%)	86,9(87,5%-88,1%)	<0,00001
CIP	92,8% (91,6%-93,8%)	91,2% (90%-92,2%)	91,5% (90,4%-92,5%)	90,4% (89,3%-91,5%)	91,5% (90,4%-92,4%)	90,7% (89,7%-91,7%)	0.07
AMX	56,0% (53,8%-58,2%)	55,2% (53,2%-57,1%)	57,2% (55,3%-59%)	56,3% (54,5%-58,1%)	56,3% (54,5%-58,1%)	51,7% (50%-53,4%)	<0,00001
AMC	74,9% (73%-76,7%)	70,9% (69,1%-72,5%)	71,5% (69,7%-73,2%)	70,4% (68,7%-72%)	66,2% (64,5%-68,9%)	67,5% (65,9%-69,1%)	<0,00001
CTX/CRO	99,2% (98,8%-99,6%)	97,8% (97,1%-98,2%)	97,3% (96,3%-97,6%)	97,6% (97%-98,1%)	96,8% (96,1%-97,4%)	96,9% (96,3%-97,6%)	<0,00001
SXT	83,6% (82%-85,1%)	83,1% (81,6%-84,5%)	81,7% (80,2%-83,2%)	81,7% (80,2%-83,1%)	80,9% (79,4%-82,2%)	80,2% (78,8%-81,5%)	0.009
NFT	95,0% (93,8%-96%)	94% (92,8%-95%)	94,9% (93,7%-96%)	97,8% (97%-98,4%)	98,6% (98%-99%)	98,7% (98,2%-99%)	<0,00001
GM	97,6% (96,9%-98,2%)	95,4% (94,5%-96,1%)	95,4% (94,6%-96,2%)	95,9% (95,1%-96,6%)	96,5% (95,8%-97,1%)	96,8% (96,1%-97,3%)	0.0001
CAZ	99,2% (98,7%-99,5%)	97,6% (96,9%-98,1%)	97,3% (96,5%-97,8%)	97,5% (96,9%-98,1%)	96,8% (96,1%-97,4%)	97,3% (96,7%-97,9%)	<0,00001
TIC	60,5% (58,4%-62,6%)	58,4% (56,5%-60,3%)	59,8% (57,9%-61,6%)	60% (58,2%-61,7%)	59,8% (58,1%-61,6%)	57,7% (56%-59,3%)	0,2

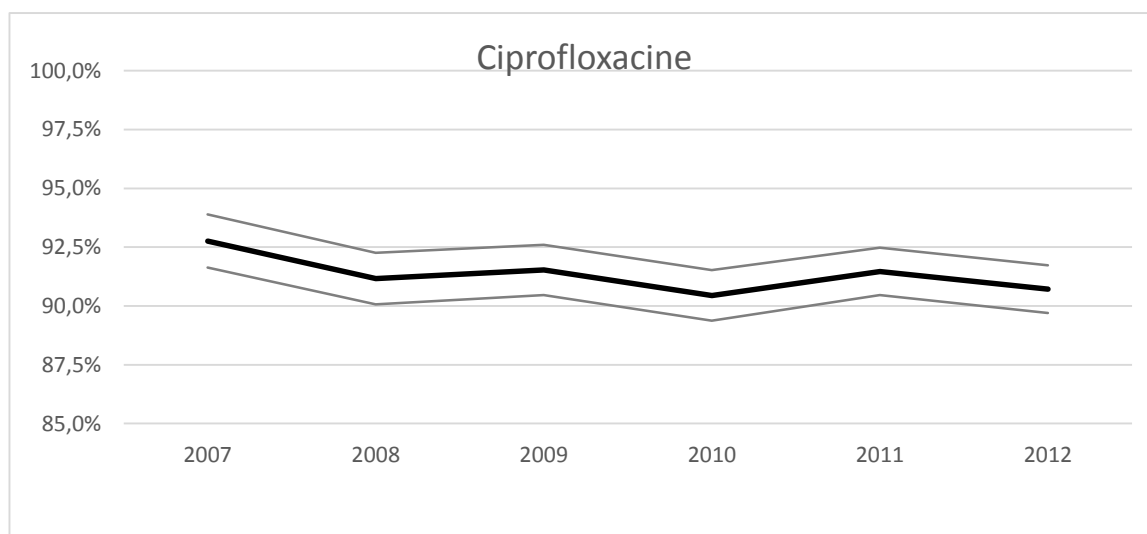
Pour ce qui est des Quinolones, on note donc une diminution de la sensibilité de *E. coli* à l'acide nalidixique et à l'ofloxacine passant respectivement de 87,6 [86,1%-89%] à 84,7% [83,4%-85,9%], $p=0,03$ et de 89,7% [88%-91,2%] à 86,9% [85,7%-88,1%], $p<0,00001$, entre 2007 et 2012. Le taux de résistance à l'acide nalidixique semblant stable depuis 2008.

Figure 1. Evolution de la sensibilité d'E.coli à l'Acide nalidixique avec IC95% entre 2007 et 2012



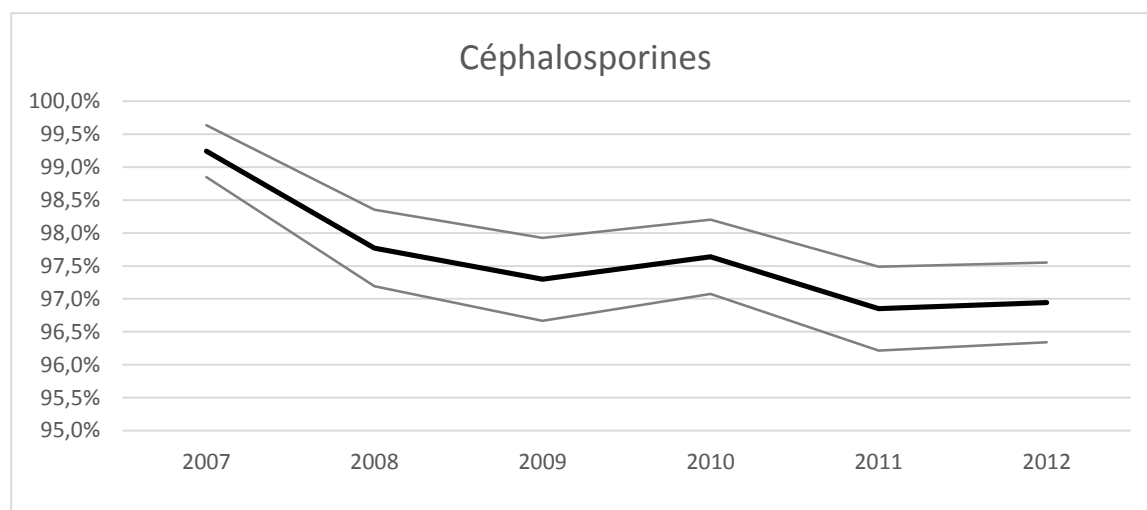
Le taux de souches sensibles à la ciprofloxacine passe de 92,8% [91,6%-93,8%] à 90,7% [89,7%-91,7%] ($p=0,07$).

Figure 2. Evolution de la sensibilité d'E.coli à la Ciprofloxacine avec IC 95% entre 2007 et 2012



En ce qui concerne les C3G (Céfotaxime et Ceftriaxone), on note également une baisse de la sensibilité de 99,2% [98,8%-99,5%] à 96,9% [96,3%-97,5%] ; $p < 0,00001$.

Figure 3. Evolution de la sensibilité d'*E.coli* aux C3G (cefotaxime/ceftriaxone) entre 2007 et 2012



Pour l'amoxicilline et l'amoxicilline-acide clavulanique, la sensibilité passe respectivement de 56,04 % [53,81%-58,25%] à 51,71 % [50%-53,42%] ; $p < 0,00001$ et de 74,93% [73,04%-76,73%] à 67,5% [65,88%-69,08%] ; $p < 0,00001$.

Cette baisse de sensibilité est significative pour tous les antibiotiques testés à l'exception de la ciprofloxacine et de la ticarcilline.

A contrario, on note une baisse de la résistance d'*E. coli* à la nitrofurantoïne dont la sensibilité passe de 95,01% [93,80%-95,99%] à 98,68% [98,19%-99,03%] ; $p < 0,00001$.

4.3 Variation des taux de résistance entre les hôpitaux en 2012

4.3.1 Prévalence globale

Pour cette analyse, les 10 hôpitaux inclus ont pu être pris en compte, les données étant disponibles pour chacun d'entre eux pour l'année 2012.

Ont été inclus 3558 isolats [295 (196-567)].

Tableau 4. Nombre d'isolats par service d'urgence en 2012

	Ville	Nombre d'isolats
A	Le Mans	730
B	Saint Nazaire	379
C	Angers	630
D	La roche s/ yon	314
E	Luçon	120
F	Challans	250
G	Château du loir	33
H	Cholet	276
I	La Fleche	178
J	Nantes	648

Les résultats globaux sur la prévalence de la sensibilité d'*E. coli* sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5. Prévalence globale de la sensibilité d'E. coli aux principales classes d'antibiotiques, Pays de la Loire, 2012.

	Sensibilité (IC95%)
NAL	84,8% (83,6%-86,0%)
OFX	87% (85,7%-88,1%)
CIP	90,8% (89,8%-91,7%)
CTX/CRO	97,0% (96,4%-97,5%)
AMX	51,5% (49,8%-53,1%)
AMC	67,6% (66,1%-69,2%)
NFT	98,7% (98,3%-99,1%)
SXT	80,1% (78,8%-81,5%)
GM	96,9% (96,3%-97,5%)

4.3.2 Variation intersite du taux de sensibilité

4.3.2.1 Par service d'urgence

Tableau 6. Prévalence de la sensibilité d'E. coli par service d'urgence, aux principales classes d'antibiotiques en 2012.

	NAL	CIP	CTX/CRO	NFT
Le Mans	82,7% (79,9%-85,5%)	89,7% (87,5%-92,0%)	97,3% (96,0%-98,5%)	99,2% (98,4%-99,9%)
St Nazaire	84,1% (80,3%-87,9%)	91,6% (88,7%-94,6%)	97,0% (95,2%-98,9%)	NA
Angers	80,6% (77,5%-83,8%)	89,5% (87,1%-92,0%)	96,5% (95,0%-98,0%)	98,7% (97,7%-99,7%)
La Roche s/yon	89,2% (85,6%-92,8%)	93,0% (90,0%-96,0%)	96,5% (94,3%-98,7%)	98,4% (96,9%-100%)
Luçon	90,8% (85,3%-96,4%)	94,2% (89,6%-98,8%)	97,5% (94,3%->99,9%)	97,5% (94,3%-100%)
Challans	86,6% (82,1%-91,0%)	91,9% (88,3%-95,5%)	97,2% (94,9%-99,4%)	98,4% (96,6%-100%)
Château du loir	81,8% (67,1%-96,5%)	87,9% (75,2%->99,9%)	97,0% (89,6%->99,9%)	100,0% (98,5%-100%)
Cholet	87,3% (83,2%-91,4%)	91,6% (88,2%-95,1%)	97,8% (95,9%-99,7%)	99,3% (98,1%-100%)
La Flèche	89,9% (85,2%-94,6%)	94,4% (90,7%-98,0%)	98,9% (97,0%->99,9%)	99,4% (98,1%-100%)
Nantes	85,3% (82,5%-88,1%)	89,5% (87,1%-91,9%)	96,1% (94,6%-97,7%)	98,0% (96,8%-99,2%)
p	0,003	0,3	0,8	<0,00001

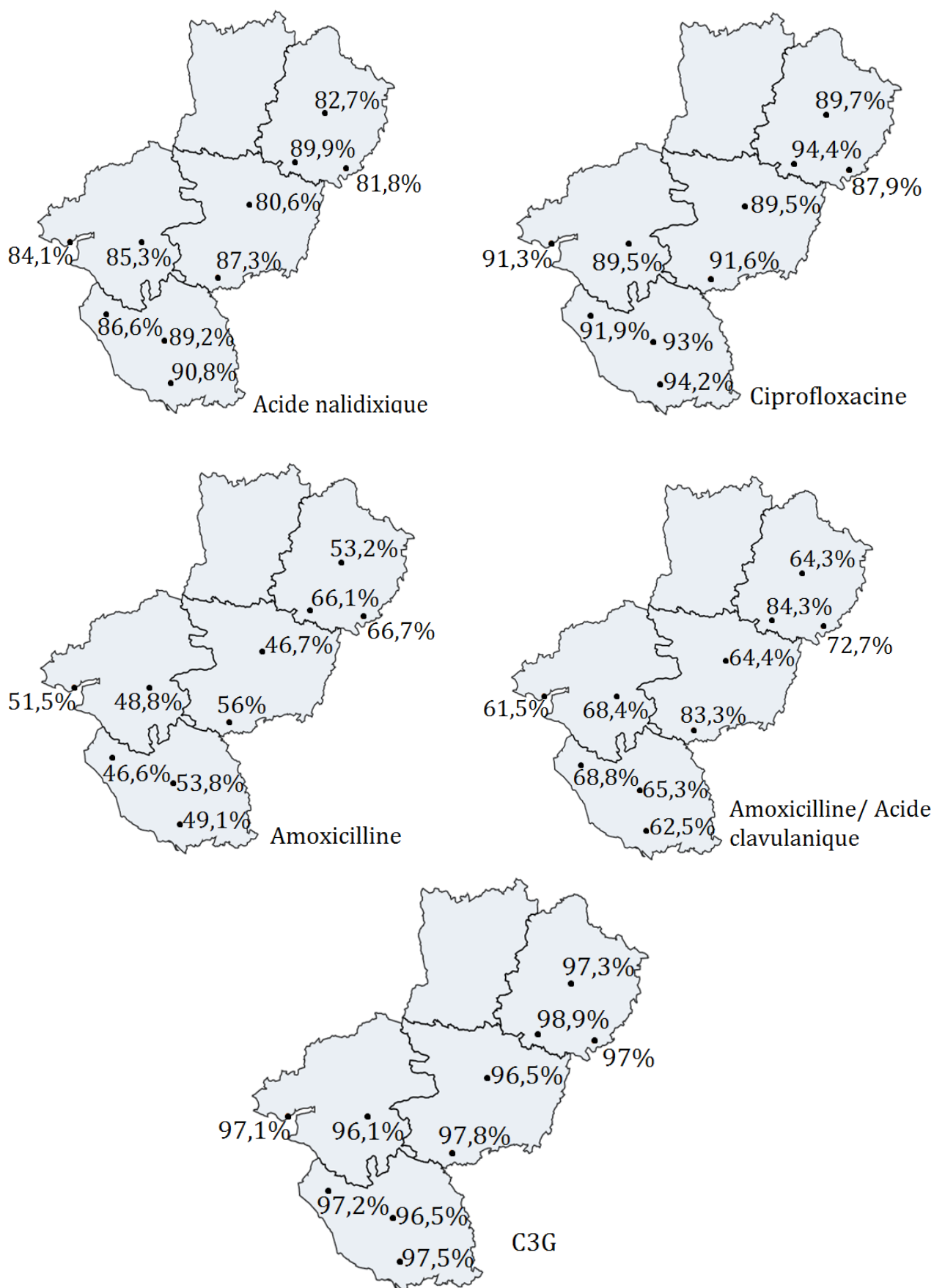
	AMX/AMP	AMC	SXT	GM
Le Mans	53,2% (49,5%-56,9%)	64,2% (60,7%-67,8%)	80,1% (77,2%-83,1%)	95,6% (94,1%-97,2%)
St Nazaire	51,2% (46,0%-56,4%)	61,5% (56,4%-66,5%)	82,7% (78,7%-86,7%)	97,0% (95,2%-98,9%)
Angers	46,7% (42,7%-50,6%)	64,4% (60,6%-68,3%)	76,0% (72,6%-79,4%)	95,7% (94,1%-97,4%)
La Roche s/yon	53,8%(48,1%-59,5%)	65,3% (59,9%-70,7%)	82,1% (77,7%-86,5%)	98,1% (96,4%-99,8%)
Luçon	49,2%(39,8%-58,5%)	62,5% (53,4%-71,6%)	85,8% (79,2%-92,5%)	98,3% (95,6%-100,0%)
Challans	46,6% (40,1%-53,0%)	68,8% (62,8%-74,8%)	78,5% (73,2%-83,9%)	98,4% (96,6%-100%)
Château du loir	66,7% (49,1%-84,3%)	72,7% (56,0%-89,4%)	90,9% (79,6%->99,9%)	97,0% (89,6%-100%)
Cholet	56,0% (50,0%-62,0%)	83,3% (78,7%-87,9%)	81,5% (76,7%-86,2%)	98,5% (96,9%-100%)
La Flèche	66,1% (58,8%-73,4%)	84,3% (78,6%-89,9%)	84,3% (78,6%-89,9%)	98,3% (96,1%-100%)
Nantes	48,8% (44,8%-52,7%)	68,4% (64,7%-72,0%)	79,3% (76,1%-82,5%)	97,1% (95,7%-98,4%)
p	0,0002	<0,00001	0,06	0,1

La sensibilité variait globalement entre les services d'urgence de façon significative pour l'acide nalidixique, la nitrofurantoïne, l'amoxicilline et l'amoxicilline-acide clavulanique (variations majeures pour ces deux derniers antibiotiques avec un delta > 20%).

En ce qui concernait la ciprofloxacine et les C3G (céfotaxime et ceftriaxone), il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les établissements.

Quatre structures d'urgence avaient, en 2012, un taux de résistance à la ciprofloxacine > 10%, soit 40% des services étudiés. En ce qui concerne le cotrimoxazole, 3 services d'urgence avaient un taux de résistance > 20%, soit 30% des services étudiés.

Figure 4. Variations intersite de la sensibilité d'E. coli selon l'antibiotique, 2012 :



4.3.2.2 Par département

Aucune donnée n'a pu être exploitée pour le département de la Mayenne.

L'analyse porte donc sur les quatre autres départements des Pays de la Loire, à savoir, la Loire-Atlantique, le Maine et Loire, la Sarthe et la Vendée.

On note des différences significatives de sensibilité en ce qui concerne l'acide nalidixique, l'ofloxacin, l'amoxicilline et la nitrofurantoïne.

Tableau 7. Prévalence de la sensibilité d'E. coli par département, aux principales classes d'antibiotiques en 2012

	Loire-Atlantique	Maine et Loire	Sarthe	Vendée	p
NAL	84,9% (82,5%-87%)	82,7% (80%-85%)	84% (81,5%-86,3%)	88,5% (85,8%-90,8%)	0.01
OFX	87,2% (84,9%-89,1%)	86,2% (83,7%-88,3%)	85,5% (82,7%-87,9%)	89,4% (86,8%-91,6%)	<0.00001
CIP	90,2% (88,1%-91,9%)	90,2% (88%-92%)	90,5% (88,5%-92,3%)	92,8% (90,5%-94,6%)	0.2
AMX	49,8% (46,7%-52,9%)	49,5% (46,2%-52,8%)	56,1% (52,9%-59,3%)	50,4% (46,6%-54,2%)	0.01
AMC	65,8% (62,8%-68,7%)	70,2% (67%-73,1%)	68,3% (65,2%-71,3%)	66,1% (62,4%-69,6%)	0.16
CRO/CTF	96,5% (95,1%-97,1%)	96,9% (95,5%-97,9%)	97,6% (96,3%-98,4%)	96,9% (95,2%-98%)	0.6
SXT	80,4% (77,8%-82,7%)	77,7% (74,8%-80,3%)	81,3% (78,6%-83,7%)	81,5% (78,3%-84,3%)	0.16
NFT	98% (96,5%-98,9%)	98,9% (97,9%-99,4%)	99,3% (98,4%-99,7%)	98,2% (96,9%-99%)	<0.00001
GM	97% (95,7%-97,9%)	96,6% (95,1%-97,6%)	96,2% (94,7%-97,3%)	98,2% (96,9%-99%)	0.1

Pour les quinolones, la sensibilité semble plus importante dans le département de la Vendée. En ce qui concerne les C3G, il n'est pas noté de différence significative entre les départements.

4.4 Facteurs de risque de résistance

Le sexe, l'âge, le mois de l'année, l'hôpital, le département ont-ils un impact sur les résistances bactériennes ?

4.4.1 Le sexe

Pour cette nouvelle analyse, tous les isolats recueillis ont été pris en compte (de 2002 à 2012 et pour les 10 hôpitaux inclus).

24376 ECBU ont donc été analysés, 18932 Femmes (77,8%) et 5414 Hommes (22,2%).

Le sexe ratio (F/M) était de 3,5.

Tableau 8. Sensibilité d'E. coli selon le sexe

	Hommes	Femmes	p
NAL	83,7% (82,7%-84,7%)	87,0% (86,5%-87,5%)	<0.00001
OFX	86,0% (84,9%-87,0%)	89,1% (88,6%-89,6%)	<0.00001
CIP	89,5% (88,6%-90,3%)	92,8% (92,4%-93,2%)	<0.00001
AMX	54,3% (52,9%-55,7%)	56,1% (55,4%-56,9%)	0.02
AMC	69,6% (68,4%-70,9%)	72,7% (72,0%-73,3%)	<0.00001
CTX/CRO	97,2% (96,7%-97,6%)	98,3% (98,2%-98,5%)	<0.00001
SXT	81,5% (80,5%-82,6%)	82,9% (82,4%-83,5%)	0.02
NFT	96,8% (96,3%-97,4%)	96,4% (96,1%-96,7%)	0.16
GM	96,1% (95,5%-96,6%)	96,9% (96,6%-97,1%)	0.002
CAZ	97,2% (96,7%-97,6%)	98,3% (98,1%-98,5%)	<0.00001
TIC	58,9% (57,6%-60,2%)	60,8% (60,1%-61,5%)	0.01

On note une différence significative de la résistance d'*E. coli* entre les hommes et les femmes pour l'acide nalidixique, l'ofloxacin, la ciprofloxacine, les C3G, la ceftazidime, l'amoxicilline, l'amoxicilline-clavulanate, la ticarcilline, le cotrimoxazole et la gentamicine.

Le taux de résistance était toujours supérieur chez les hommes, excepté pour nitrofurantoïne ; (p>0.05).

4.4.2 L'âge

24355 isolats ont été pris en compte, la date de naissance n'étant pas disponible pour 21 d'entre eux.

4.4.2.1 Répartition de l'échantillon

Médiane, 1^{er} et 3^{ème} quartile étaient respectivement 67,9 ans (39,2 ans - 82,7ans).

Tableau 9. Répartition de l'échantillon par tranche d'âge

Tranche d'âge	n	% (IC95%)
18 à 25 ans	2698	11,1% (10,7%-11,5%)
25 à 34 ans	2484	10,2% (9,8%-10,6%)
35 à 44 ans	2055	8,4% (8,1%-8,8%)
45 à 54 ans	2121	8,7% (8,4%-9,1%)
55 à 64 ans	2167	8,9% (8,5%-9,3%)
65 à 74 ans	2743	11,3% (10,9%-11,7%)
75 à 84 ans	5423	22,3% (21,8%-22,8%)
plus de 85 ans	4664	19,2% (18,7%-19,7%)
Total	24355	100,00%

La part de la population d'âge supérieur à 65 ans représentait donc plus de la moitié des isolats analysés.

La moyenne d'âge était significativement plus élevée pour les souches résistantes (Tableau 10).

Tableau 10. Moyenne d'âge selon la sensibilité d'E. coli aux principales classes d'antibiotiques

	Souches R	Souches S	p
NAL	69,8 (69,1-70,6)	60,2 (59,8-60,5)	<0.00001
OFX	70,1 (69,2-70,9)	60,1 (59,8-60,5)	<0.00001
CIP	71,2 (70,3-72,1)	60,7 (60,4-61,0)	<0.00001
AMX	63,0 (62,5-63,5)	60,8 (60,4-61,2)	<0.00001
AMC	63,7 (63,2-64,3)	60,6 (60,3-61,0)	<0.00001
CTX/CRO	71,2 (69,4-73,0)	61,3 (61,0-61,6)	<0.00001
SXT	62,6 (61,8-63,3)	61,3 (60,9-61,6)	0.001
NFT	68,6 (66,9-70,3)	61,3 (61,0-61,7)	<0.00001
GM	68,8 (67,3-70,3)	61,3 (60,9-61,6)	0.00001
CAZ	72,5 (70,8-74,2)	61,3 (61,0-61,6)	<0.00001
IMP	68,4 (35,0-101,9)	61,7 (61,4-62,0)	0.5
TIC	62,2 (61,7-62,7)	61,0 (60,6-61,4)	0.0002

4.4.2.2 Sensibilité aux antibiotiques selon la tranche d'âge

Figure 5. Sensibilité d'E.coli pour les quinolones, selon la tranche d'âge.

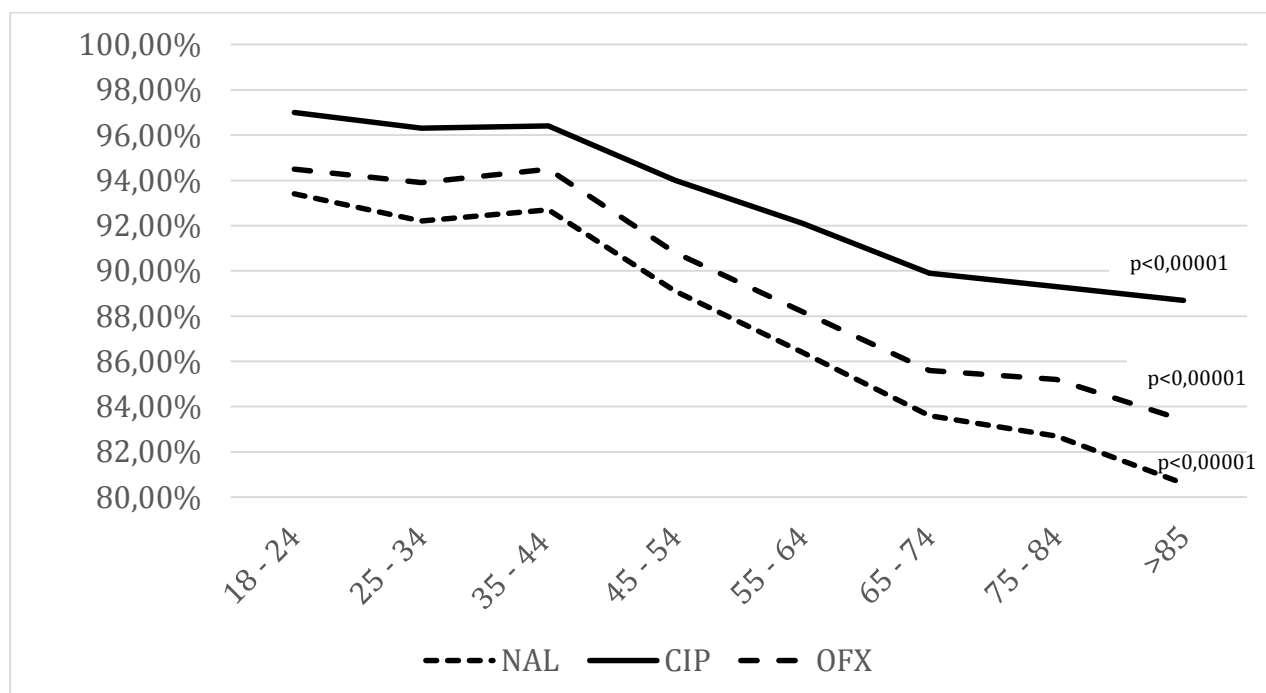
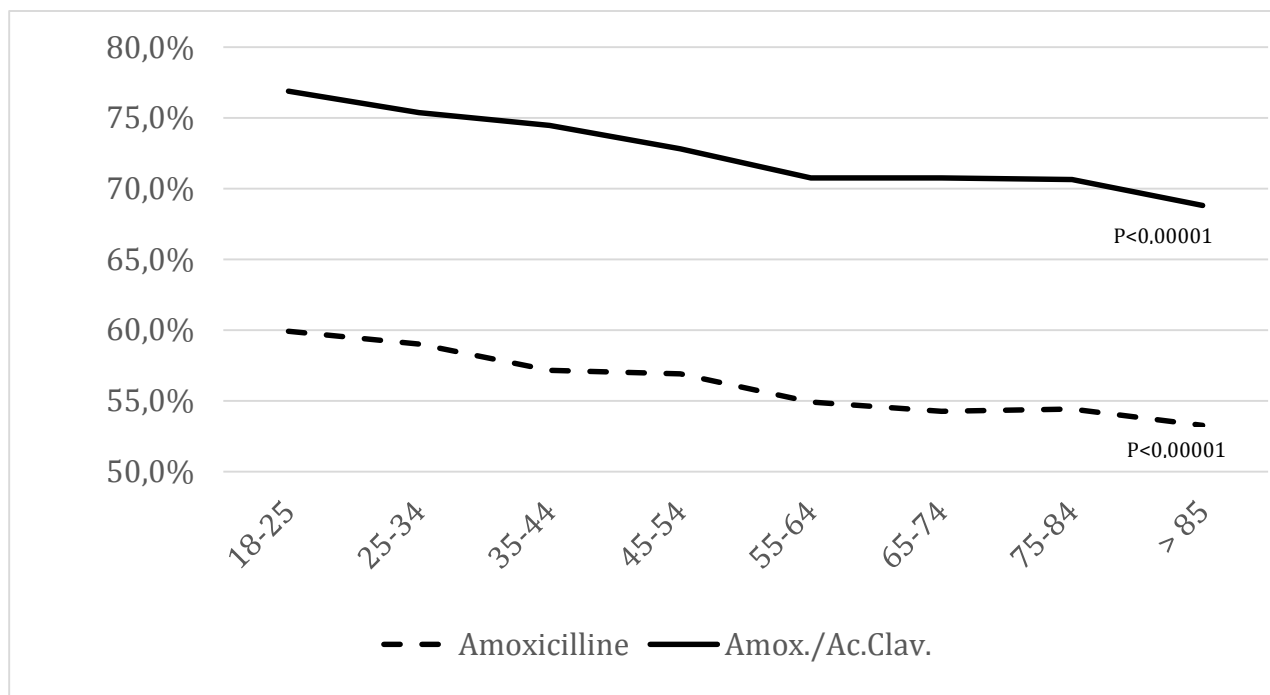


Figure 6. Sensibilité d'E.coli selon la tranche d'âge, pour l'amoxicilline et l'amoxicilline/acide clavulanique



La sensibilité baisse avec l'âge de façon significative pour tous les antibiotiques testés, sauf pour le cotrimoxazole pour lequel on note un regain de sensibilité après 65 ans.

Figure 7. Sensibilité d'E.coli selon la tranche d'âge, pour la nitrofurantoïne

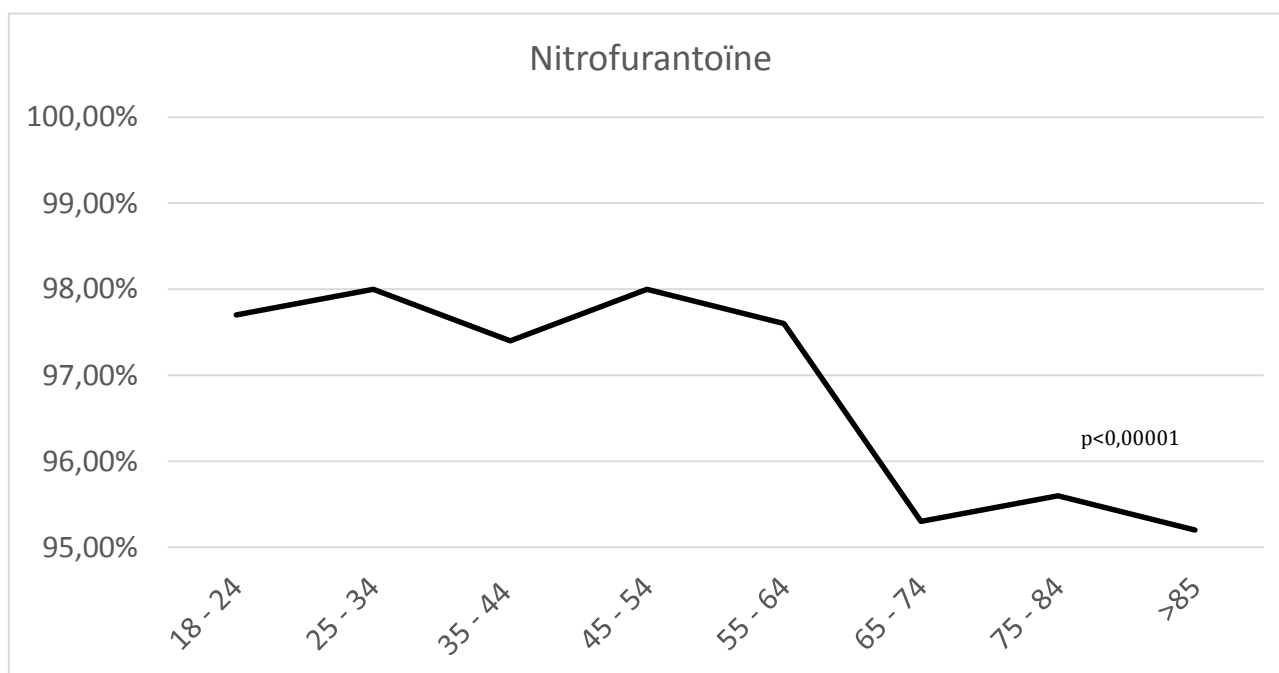


Figure 8. Sensibilité d'E.coli selon la tranche d'âge, pour les C3G (cefotaxime et ceftriaxone)

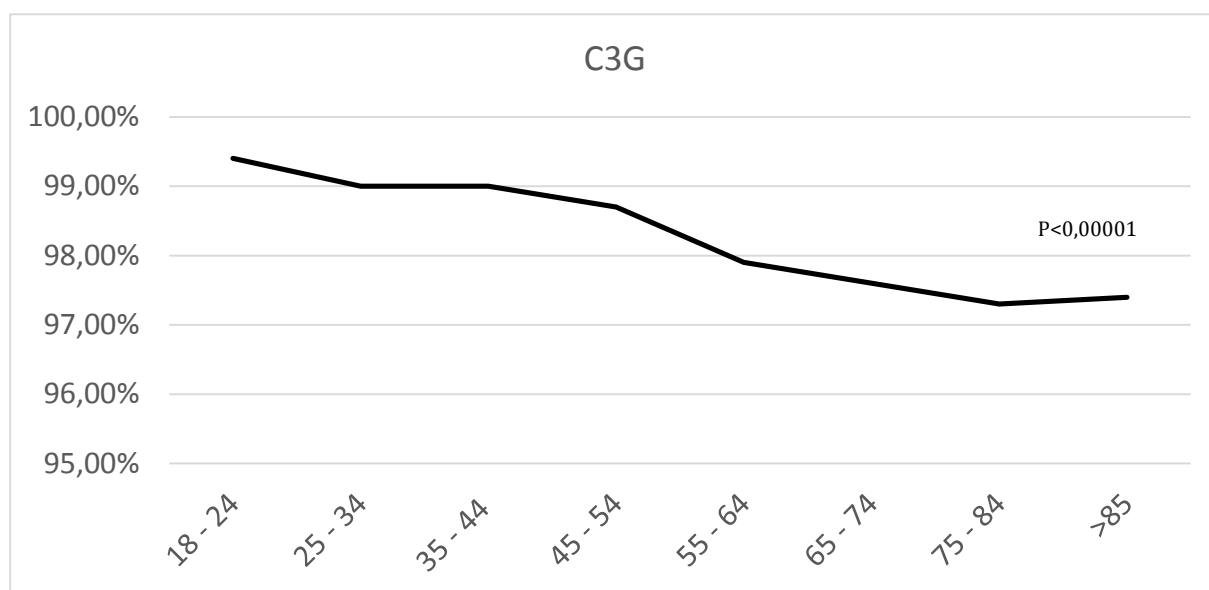


Figure 9. Sensibilité d'E.coli selon la tranche d'âge, pour le cotrimoxazole

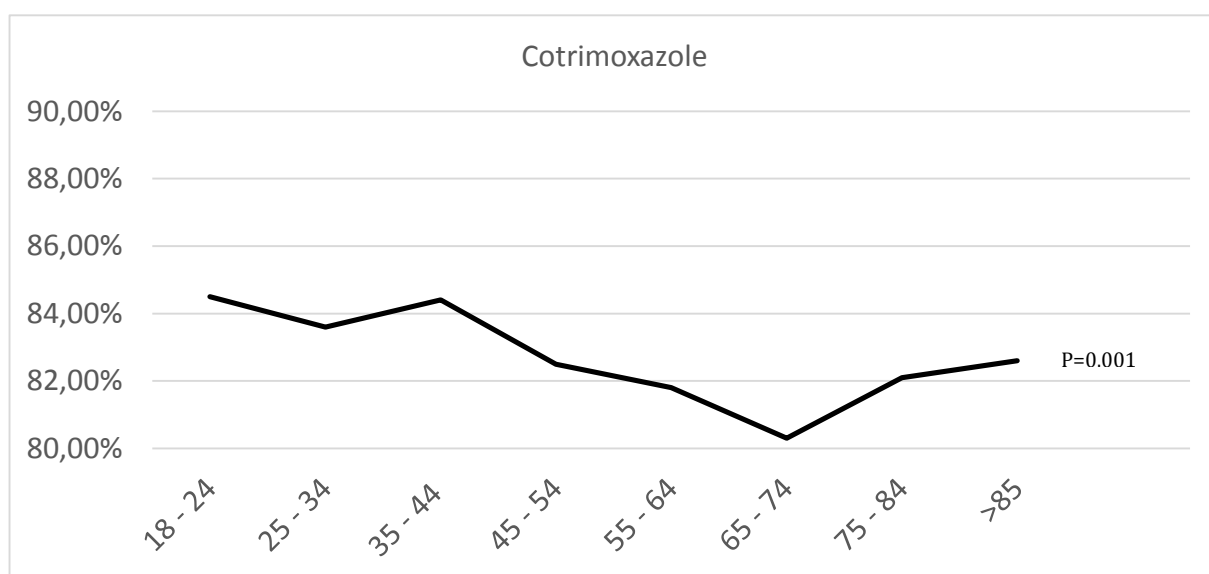


Tableau 11. Sensibilité d'E.coli selon la tranche d'âge, pour les principaux antibiotiques

	18 à 24 ans	25 à 34 ans	35 à 44 ans	45 à 54 ans	55 à 64 ans	65 à 74 ans	75 à 84 ans	>85ans	p
NAL	93,4%(92,4%-94 ,3%)	92,2%(91%-93,2%)	92,7%(91,5%-93,8%)	89,1%(87,6%-90,4%)	86,4%(84,9%-87,8%)	83,6%(82,1%-84,9%)	82,7%(81,6%-83,7%)	80,6%(79,4-81,7%)	< 0,00001
OFX	94,5%(93,4%-95,4%)	93,9%(92,7%-94,9%)	94,5%(93,2%-95,6%)	90,8%(89,3%-92,1%)	88,2%(86,5%-89,7%)	85,6%(84%-87%)	85,2%(84,1%-86,3%)	83,4%(82,1%-84,6%)	< 0,00001
CIP	97,0%(96,2%-97,6%)	96,3%(95,4%-97%)	96,4%(95,4%-97,1%)	94%(92,8%-94,9%)	92,1%(90,9%-93,2%)	89,9%(88,6%-91%)	89,3%(88,5%-90,1%)	88,7%(87,8%-89,6%)	< 0,00001
AMX	59,9%(57,9%-,8%)	59%(57%-61%)	57,2%(54,9%-59,4%)	56,9%(54,7%-59,1%)	54,9%(52,7%-57,1%)	54,3%(52,3%-56,2%)	54,4%(53,1%-55,8%)	53,3%(51,8%-54,7%)	< 0,00001
AMC	76,9%(75,3%-78,5%)	75,4%(73,6%-77%)	74,5%(72,5%-76,3%)	72,8%(70,9%-74,7%)	70,8%(68,8%-72,7%)	70,8%(69%-72,4%)	70,7%(69,4%-71,9%)	68,8%(67,5%-70,1%)	< 0,00001
C3G	99,4%(99%-99,6%)	99%(98,5%-99,3%)	99,0%(98,4%-99,3%)	98,7%(98,1%-99,1%)	97,9%(97,2%-98,4%)	97,6%(96,9%-98,2%)	97,3%(96,9%-97,8%)	97,4%(96,9%-97,8%)	< 0,00001
SXT	84,5%(83%-85,8%)	83,6%(82,1%-85,6%)	84,4%(82,7%-85,9%)	82,5%(80,8%-84,1%)	81,8%(80,1%-83,4%)	80,3%(78,8%-81,8%)	82,1%(81%-83,1%)	82,6%(81,5%-83,7%)	0,001
NFT	97,7%(96,9%-98,3%)	98%(97,2%-98,5%)	97,4%(96,4%-98,1%)	98%(97,1%-98,6%)	97,6%(96,7%-98,3%)	95,3%(94,1%-96,1%)	95,6%(94,9%-96,2%)	95,2%(94,4%-95,8%)	< 0,00001
GM	97,8%(97,1%-98,3%)	98,7%(98,1%-99,1%)	98,1%(97,4%-98,6%)	97,1%(96,2%-97,7%)	96,4%(95,6%-97,2%)	96,5%(95,7%-97,1%)	95,8%(95,2%-96,3%)	95,7%(95%-96,2%)	< 0,00001
CAZ	99,6%(99,2%-99,8%)	99,2%(98,7%-99,5%)	99,0%(98,4%-99,4%)	98,7%(98%-99,1%)	98%(97,3%-98,6%)	97,6%(96,9%-98,1%)	97,3%(96,8%97,7%)	97,3%(96,7%-97,7%)	< 0,00001
IMP	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	0,09
TIC	62,9%(61%-64,7%)	61,8%(59,8%-63,7%)	60,9%(58,7%-63%)	61,7%(59,5%-63,7%)	58,8%(56,7%-60,9%)	59,4%(57,5%-61,2%)	60,2%(58,8%-61,5)	59%(57,5%-60,4%)	0,01

4.4.3 Le mois

24376 isolats ont été pris en compte pour cette analyse, répartis comme suit :

On note une moyenne de 2031,5 échantillons par mois.

Le nombre médian d'isolats par mois était de 2015,5.

Les minimum et maximum étaient de 1708 et 2387, respectivement pour les mois de Février et Août.

Tableau 12. Répartition de l'échantillon selon le mois de l'année.

MOIS	n	%
Janvier	1943	8% (7,6%-8,3%)
Février	1708	7% (6,7%-7,3%)
Mars	1903	7,8% (7,5%-8,2%)
Avril	1904	7,8% (7,5%-8,2%)
Mai	2015	8,3% (7,9%-8,6%)
Juin	2002	8,2% (7,9%-8,6%)
Juillet	2282	9,4% (9%-9,7%)
Août	2387	9,8% (9,4%-10,2%)
Septembre	2125	8,7% (8,4%-9,1%)
Octobre	2063	8,5% (8,1%-8,8%)
Novembre	2028	8,3% (8%-8,7%)
Décembre	2016	8,3% (7,9%-8,6%)
Total	24376	100,00%

Tableau 13. Variation de la sensibilité selon les mois de l'année.

	NAL	OFX	CIP	AMX	AMC	CRO/CTX	GM	NFT
Janvier	85,8% (84,2%-87,3%)	87,8% (85,9%-89,4%)	92,4 % (91,1%-93,5%)	57,8% (55,5%-60,1%)	72,3% (70,2%-74,2%)	98,0% (97,2%-98,5%)	96,9% (96%-97,6%)	96,5% (95,5%-97,4%)
Février	86,5% (84,8%-88,1%)	88,4% (86,5%-90,1%)	92,5% (91,1%-93,7%)	53,8% (51,3%-56,3%)	69,3% (67%-71,4%)	97,8% (97%-98,4%)	96,5% (95,5%-97,3%)	96,1% (94,9-97,1%)
Mars	87,1% (85,5%-88,6%)	89,2% (87,5%-90,7%)	92,1% (90,8%-93,3%)	55,8% (53,5%-58,2%)	74,2% (72,2%-76,2%)	98,2% (97,5%-98,7%)	96,7% (95,8%-97,4%)	96,4% (95,3-97,3%)
Avril	85,4% (83,7%-86,9%)	87,4% (85,6%-89%)	90,6% (89,2%-91,9%)	56,0% (53,6%-58,3%)	73,6% (71,6%-75,6%)	97,7% (96,9%-98,3%)	96,5% (95,6%-97,3%)	96,1% (95%-97,1%)
Mai	87,5% (85,9%-88,9%)	89,6% (87,9%-91%)	92,9% (91,7%-94%)	53,7% (51,5%-56%)	70,6% (68,5%-72,6%)	98,1% (97,4%-98,6%)	96,5% (95,5%-97,2%)	97,2% (96,2%-97,9%)
Juin	87,8% (86,2%-89,2%)	89,8% (88,1%-91,2%)	93% (91,7%-94%)	56,3% (54%-58,5%)	74,5% (72,5%-76,4%)	98,2% (97,5%-98,8%)	96,9% (96%-97,6%)	96,9% (95,8%-97,7%)
Juillet	86,3% (84,8%-87,6%)	88% (86,4%-89,4%)	92,3% (91%-93,3%)	56,7% (54,6%-58,8%)	73,1% (71,2%-74,9%)	98,4% (97,8%-98,9%)	96,7% (95,9%-97,4%)	96,7% (95,7%-97,5%)
Aout	87,5% (86,1%-88,8%)	89,2% (87,7%-90,6%)	92,7% (91,6%-93,7%)	57% (54,9%-59%)	72,3% (70,4%-74%)	98,4% (97,8%-98,9%)	97,4% (96,6%-98%)	96,3% (95,3%-97,2%)
Septembre	85,5% (83,9%-87%)	87,8% (86,1%-89,4%)	91,8% (90,5%-92,9%)	57% (54,8%-59,1%)	72% (70%-73,9%)	98,0% (97,2%-98,5%)	96,2% (95,3%-96,9%)	96,6% (95,5%-97,4%)
Octobre	84,4% (82,8%-85,9%)	86,9% (85,1%-88,5%)	90,0% (88,6%-91,2%)	53,6% (51,3%-55,8%)	70,9% (68,9%-72,9%)	97,9% (97,2%-98,5%)	96,7% (95,8%-97,4%)	95,5% (94,4%-96,5%)
Novembre	85,7% (84,1%-87,2%)	88,9% (87,1%-90,4%)	92,5% (91,3%-93,6%)	55,6% (53,4%-57,9%)	70,3% (68,3%-72,3%)	98,2% (97,4%-98,7%)	96,8% (96%-97,5%)	96,9% (95,8%-97,6%)
Décembre	85,6% (83,9%-87,1%)	87,5% (85,7%-89,1%)	92,0% (90,7%-93,1%)	55% (52,7%-57,2%)	70,7% (68,6%-72,7%)	98,0% (97,3%-98,6%)	96,8% (95,9%-97,5%)	96,4% (95,4%-97,3%)
p	0,04	0,03	0,008	0,1	0,002	0,9	0,8	0,09

On note une variation significative pour l'acide nalidixique ($p=0.04$) la ciprofloxacine ($p=0.008$), l'amoxicilline/clavulanate (0.002) et l'ofloxacine ($p=0.03$), avec notamment une baisse de la sensibilité aux mois d'avril et d'octobre pour les quinolones.

Figure 10. Variation de la sensibilité d'E.coli à l'acide nalidixique selon le mois de l'année

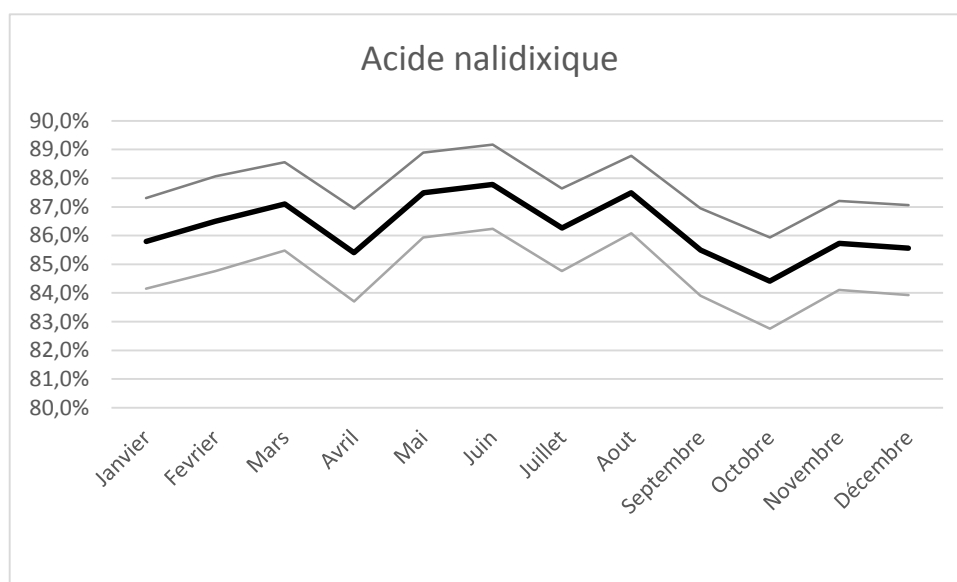


Figure 11. Variation de la sensibilité d'E.coli à la ciprofloxacine selon le mois de l'année

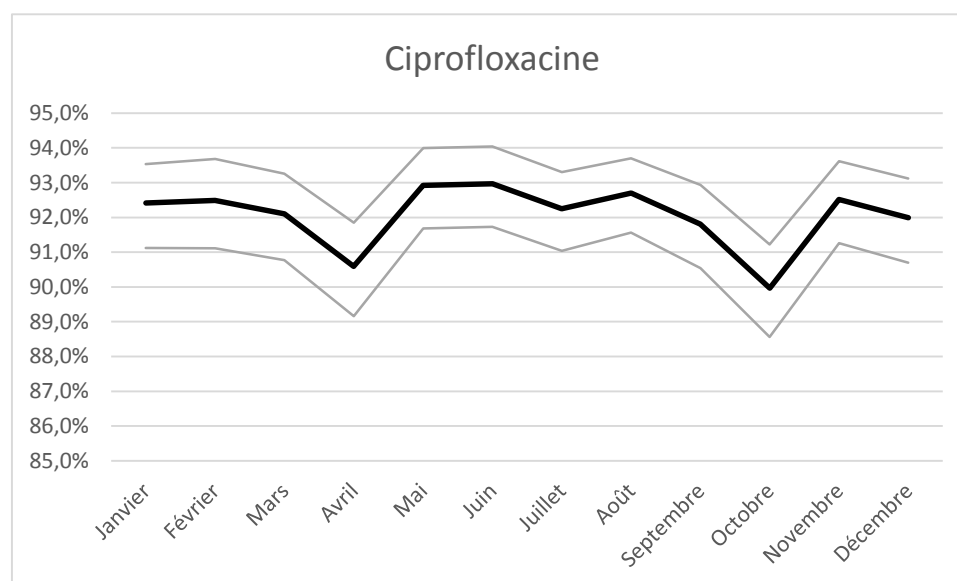


Figure 12. Variation de la sensibilité d'E.coli l'ofloxacine selon le mois de l'année

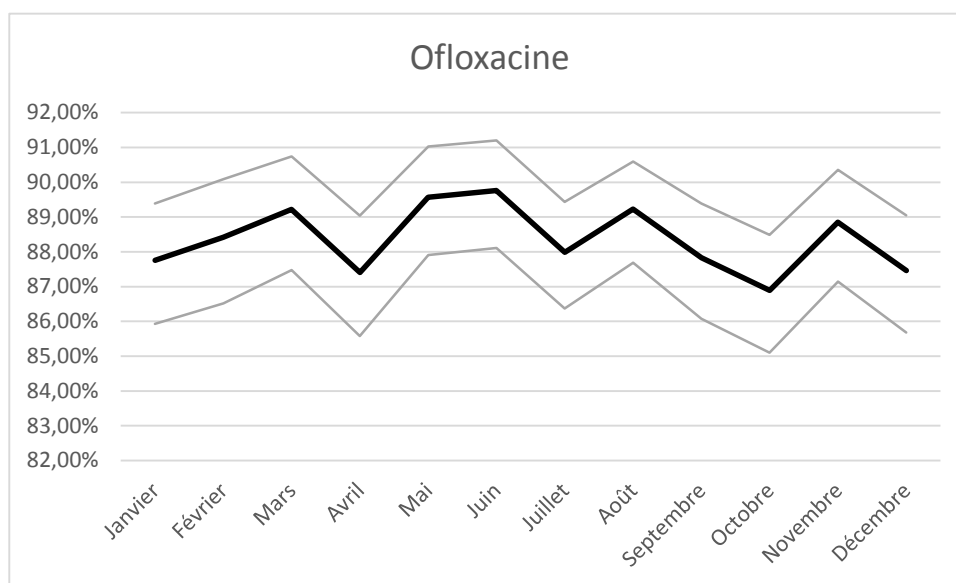
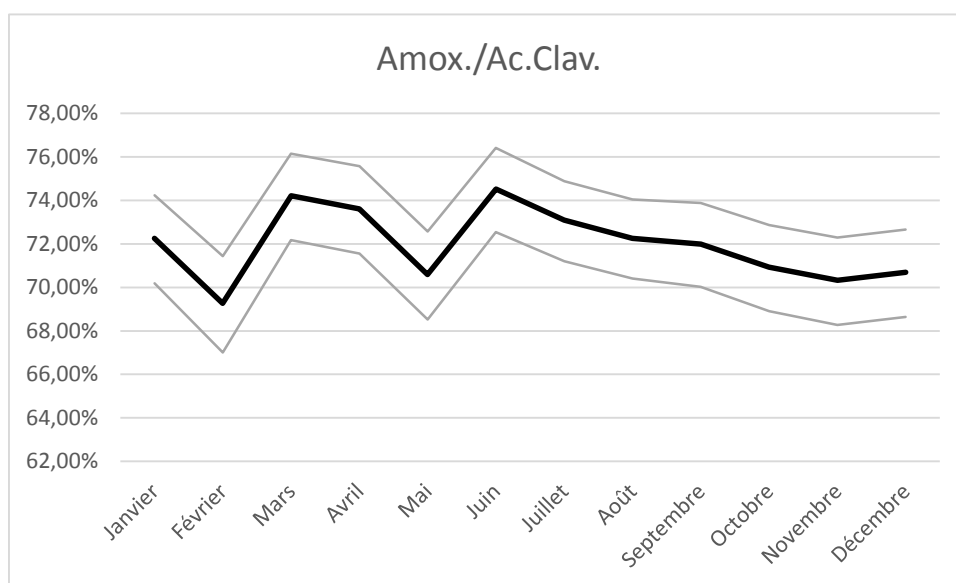


Figure 13. Variation de la sensibilité d'E.coli à l'amoxicilline / acide clavulanique selon le mois de l'année



4.5 Analyse multivariée

Pour cette analyse multivariée, ont été pris en compte les isolats transmis par les 10 hôpitaux pour les années 2007 à 2012.

17491 isolats ont été inclus (nombre médian par service d'urgence 1342 [747-2502]).

Un Odds Ratio (OR) > 1 signifie que la variable est un facteur de risque de sensibilité à l'antibiotique testé.

4.5.1 Ciprofloxacin

Vingt variables ont été associées à la sensibilité à la ciprofloxacin avec une valeur $p \leq 0,20$ en analyse univariée, puis ont été incluses dans l'analyse multivariée (tableau 14).

Le sexe masculin, les classes d'âge entre 65 et 94 ans, les isolats prélevés en octobre, et l'hôpital de Nantes étaient statistiquement des facteurs de risque indépendants significatifs pour la résistance à la ciprofloxacin, alors que l'année 2007, l'âge entre 18 et 54 ans, et les hôpitaux de la Roche sur Yon, Luçon et La Flèche sont des facteurs de risque indépendants statistiquement significatifs pour la sensibilité à la ciprofloxacin.

4.5.2 Amoxicilline

Les résultats de l'analyse multivariée pour l'amoxicilline sont présentés dans le tableau 15.

Ont été identifiés comme facteurs de risque de résistance, les mois de mai et octobre, les services d'urgence d'Angers et de Nantes, ainsi que l'année 2012.

Les services d'urgence du Mans, de la Flèche et l'âge entre 18 et 44 ans étaient identifiés comme facteurs protecteurs.

Tableau 14. Facteurs de risque de sensibilité d'Escherichia coli à la ciprofloxacin

Analyse univariée				Analyse multivariée			
	Variable	OR	P		Variable	OR ajusté	P
Année	2007	1.25 (1.05-1.49)	0,01	Année	2007	1.20 (1.01-1.44)	0,04
	2008	0.98 (0.85-1.13)	0,76	Age	18-24	2.62 (1.95-3.55)	<0,00001
	2009	1.02 (0.88-1.18)	0,82		25-34	2.08 (1.58-2.77)	<0,00001
	2010	0.92 (0.8-1.05)	0,21		35-44	2.24 (1.66-3.06)	<0,00001
	2011	1.03 (0.9-1.19)	0,63		45-54	1.43 (1.1-1.86)	0,007
	2012	0.92 (0.81-1.05)	0,22		65-74	0.78 (0.63-0.96)	0,02
Age	18-24	2.96 (2.31-3.87)	<0,00001		75-84	0.73 (0.61-0.88)	0,0009
	25-34	2.29 (1.81-2.93)	<0,00001	85-94	0.66 (0.55-0.8)	<0,00001	
	35-44	2.39 (1.85-3.16)	<0,00001	Sexe	Homme	0.72 (0.64-0.81)	<0,00001
	45-54	1.46 (1.18-1.82)	0,0006		Mois	Avril	0.84 (0.7-1.02)
	55-64	1.02 (0.85-1.23)	0,84	Octobre		0.73 (0.61-0.88)	0,0005
	65-74	0.73 (0.63-0.85)	<0,00001	SU	C- Angers	0.87 (0.74-1.02)	0,08
	75-84	0.65 (0.58-0.73)	<0,00001		D- La r s/yon	1.27 (1.02-1.6)	0,03
	85-94	0.60 (0.53-0.67)	<0,00001		E-Challans	1.74 (1.2-2.63)	0,006
	95-104	0.85 (0.61-1.23)	0,37		F- Luçon	1.29 (0.96-1.76)	0,1
	Sexe	Homme	0.66 (0.59-0.74)	<0,00001	H- Cholet	1.25 (0.97-1.61)	0,09
Mois	Janvier	0.99 (0.82-1.21)	0,92	I- la Flèche	1.34 (1.02-1.8)	0,04	
	Février	1.08 (0.88-1.34)	0,46	J- Nantes	0.75 (0.65-0.86)	<0,00001	
	Mars	1.01 (0.84-1.23)	0,91				
	Avril	0.83 (0.69-1)	0,04				
	Mai	1.1 (0.91-1.35)	0,33				
	Juin	1.16 (0.95-1.42)	0,16				
	Juillet	1.01 (0.85-1.22)	0,91				
	Août	1.21 (1.01-1.47)	0,047				
	Septembre	0.98 (0.81-1.18)	0,79				
	Octobre	0.76 (0.64-0.91)	0,002				
	Novembre	1.1 (0.91-1.35)	0,32				
	Décembre	0.91 (0.76-1.1)	0,32				
SU	A- Le Mans	1.01 (0.9-1.15)	0,83				
	B- St Nazaire	1.1 (0.93-1.3)	0,27				
	C- Angers	0.82 (0.72-0.95)	0,005				
	D- La r s/yon	1.39 (1.13-1.72)	0,002				
	E-Challans	1.73 (1.2-2.6)	0,005				
	F- Luçon	1.21 (0.91-1.64)	0,2				
	G- C. du Loir	0.72 (0.35-1.74)	0,4				
	H- Cholet	1.36 (1.08-1.74)	0,01				
	I- la Flèche	1.43 (1.1-1.9)	0,01				
	J- Nantes	0.72 (0.64-0.81)	<0,00001				

Tableau 15. Facteurs de risque de sensibilité d'*Escherichia coli* à l'amoxicilline (analyse multivariée)

Variable		OR ajusté	P
Mois	Janvier	1.09 (0.97-1.22)	0,16
	Février	0.9 (0.8-1.02)	0,09
	Mai	0.87 (0.78-0.98)	0,02
	Octobre	0.89 (0.8-0.99)	0,03
	Novembre	0.89 (0.8-0.99)	0,03
Structure d'urgence	A- Le Mans	1.12 (1.03-1.22)	0,006
	C- Angers	0.83 (0.75-0.91)	<0,00001
	H- Cholet	1.13 (0.99-1.3)	0,07
	I- La Fleche	1.56 (1.35-1.82)	<0,00001
	J- Nantes	0.89 (0.82-0.97)	0,009
Age	18-24	1.31 (1.19-1.45)	<0,00001
	25-34	1.25 (1.13-1.39)	<0,00001
	35-44	1.14 (1.02-1.28)	0,02
Année	2012	0.83 (0.77-0.9)	<0,00001

4.5.3 Amoxicilline / Acide Clavulanique

Pour l'amoxicilline/acide clavulanique, on retient comme facteur de risque de résistance, le sexe masculin, les mois de février, mai novembre et décembre, les services d'urgence du Mans, d'Angers, de la Roche sur Yon et de Challans ainsi que les années 2011 et 2012.

Les facteurs protecteurs étant l'âge entre 18 et 44 ans ainsi que les services d'urgence de Cholet et de La Flèche (Tableau 16).

Tableau 16. Facteurs de risque de sensibilité d'*Escherichia coli* à l'amoxicilline / acide clavulanique (analyse multivariée).

Variable		OR Ajusté	p
Sexe	Homme	0.92 (0.85-0.99)	0,03
Mois	Février	0.83 (0.73-0.94)	0,004
	Mai	0.87 (0.77-0.98)	0,02
	Novembre	0.83 (0.73-0.93)	0,002
	Décembre	0.85 (0.75-0.95)	0,005
Structure d'urgence	A- Le Mans	0.83 (0.76-0.9)	<0,00001
	C - Angers	0.72 (0.65-0.79)	<0,00001
	D - La r. s/ yon	0.69 (0.62-0.78)	<0,00001
	E - Challans	0.63 (0.53-0.76)	<0,00001
	H - Cholet	2.33 (1.97-2.78)	<0,00001
	I – La flèche	1.99 (1.66-2.39)	<0,00001
Age	18-24	1.44 (1.28-1.62)	<0,00001
	25-34	1.3 (1.16-1.46)	<0,00001
	35-44	1.18 (1.05-1.34)	0,008
Année	2007	1.21 (1.08-1.36)	0,0008
	2011	0.81 (0.74-0.88)	<0,00001
	2012	0.86 (0.79-0.94)	0,0008

4.5.4 Cotrimoxazole

En ce qui concerne le cotrimoxazole, le mois de mai, l'âge entre 18 et 24 ans, le service d'urgence de La Flèche et les années 2007 et 2008 semblent être des facteurs protecteurs.

A l'inverse, le mois de novembre, l'âge entre 55 et 74 ans et les services d'urgence d'Angers et de Nantes, semblent correspondre à des facteurs de risque de résistance d'*E. coli*.

Tableau 17. Facteurs de risque de sensibilité d'*Escherichia coli* au cotrimoxazole (analyse multivariée).

Variable		OR Ajusté	p
Mois	Mai	1.18 (1.02-1.38)	0,03
	Octobre	0.88 (0.76-1)	0,06
	Novembre	0.86 (0.75-0.99)	0,04
	Décembre	0.89 (0.78-1.03)	0,1
Structure d'urgence	B – St Nazaire	1.13 (0.99-1.29)	0,07
	C – Angers	0.86 (0.77-0.97)	0,01
	D – La r. s/ yon	1.14 (0.99-1.33)	0,08
	I – La flèche	1.29 (1.07-1.58)	0,01
	J - Nantes	0.87 (0.79-0.96)	0,007
Tranche d'âge	18-24	1.19 (1.04-1.36)	0,01
	55-64	0.87 (0.76-0.99)	0,03
	65-74	0.8 (0.71-0.9)	0,0002
Année	2007	1.14 (1-1.3)	0,04
	2008	1.12 (1-1.26)	0,05
	2012	0.92 (0.83-1.02)	0,1

5 DISCUSSION

5.1 Variations 2007-2012

Ce travail démontre une nouvelle fois l'augmentation des résistances bactériennes dans le temps.

Entre 2007 et 2012, le taux de souches sensibles à la ciprofloxacine est passé de 92,8% à 90,7% en Pays de la Loire, l'augmentation des résistances est continue mais dans une moindre mesure que les chiffres de l'EARS pour la France, qui indiquent un taux de résistance à 18% pour la ciprofloxacine en 2012. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les isolats recueillis dans les services d'urgence sont un reflet des résistances communautaires (les résultats de cette étude sont en accord avec la surveillance communautaire de l'évolution des résistances bactériennes par le réseau MedQual en Pays de la Loire), alors que les données de l'EARS sont basées sur des isolats recueillis en institutions.

Nous rappelons que les recommandations récentes pour le traitement des infections urinaires préconisent de ne pas utiliser un antibiotique pour lequel la résistance locale de l'agent en cause dépasse les 10% pour traiter une pyelonéphrite (4,22,23).

Le taux de sensibilité d'*E. coli* en 2012 se rapproche donc dangereusement de ce seuil.

Il est dépassé en ce qui concerne l'ofloxacine, antibiotique largement utilisé pour le traitement de cette infection, la sensibilité passant de 89,7% à 86,9%.

Nous ne devrions donc plus utiliser l'ofloxacine pour le traitement probabiliste des pyelonéphrites en Pays de la Loire, le risque d'échec de traitement étant devenu trop important.

Cependant, l'étude montre une différence de taux de résistance importante entre l'ofloxacine et la ciprofloxacine. Ceci peut probablement être expliqué par le fait que les souches de résistance intermédiaire ont été considérées ici comme résistantes. On peut imaginer que certaines souches analysées comme de résistance intermédiaire à l'ofloxacine

sont en fait sensibles à cette molécule car il est difficile de croire que ces deux fluoroquinolones aient une telle différence d'activité sur *E. coli*.

Cette différence de sensibilité est retrouvée dans de nombreuses études, probablement pour les mêmes raisons.

Ceci incite à réfléchir également à l'utilisation de la ciprofloxacine dont l'économie paraît indispensable.

En ce qui concerne les C3G, on note également une baisse de la sensibilité de 99,2% à 96,9%.

Ces molécules restent cependant des agents très actifs sur *E. coli* ce qui autorise leur utilisation dans les pyélonéphrites nécessitant un traitement parentéral.

La nitrofurantoïne est le seul antibiotique pour lequel il est retrouvé une diminution de la résistance d'*E. coli* ; de plus, l'exceptionnelle résistance à cet antibiotique justifie sa prescription dans les cystites compliquées.

Malgré tout, les recommandations préconisent d'utiliser en traitement probabiliste des pyélonéphrites aiguës, une fluoroquinolone PO ou une C3G parentérale. Le traitement intraveineux n'étant pas envisageable pour traiter la majorité des pyélonéphrites aiguës simples en ambulatoire, les fluoroquinolones restent, à ce jour, le seul traitement possible en première intention dans ces cas.

Il paraît donc indispensable de tenir compte de l'antibiogramme dès qu'il est disponible, afin de rétrocéder le plus rapidement possible l'antibiothérapie prescrite initialement. Ainsi que de tenir compte des données récentes sur les durées d'antibiothérapies, différentes études ayant démontré l'impact de la durée de traitement sur les résistances bactériennes, la plupart d'entre elles démontrant une efficacité clinique identique pour des traitements de courte ou de longue durée (un traitement court correspondant à une antibiothérapie ≤ 3 jours pour une cystite et à un traitement de 7 jours pour une pyélonéphrite) (24–29). D'autres travaux ont démontré l'impact positif de la restriction de l'utilisation des fluoroquinolones sur les résistances bactériennes (30,31).

5.2 Variations intersite

5.2.1 Entre les services d'urgence

Une variation significative entre les services d'urgence était observée pour la sensibilité à l'acide nalidixique ($p=0.003$, taux variant de 80,6%[77,5%-83,8%] à 90,8%[85,3%-96,4%]), l'amoxicilline ($p=0.0002$, taux variant de 46,6%[40,1%-53%] à 66,7%[49,1%-84,3%]), l'amoxicilline-clavulanate ($p<0.0001$, taux variant de 61,5%[56,4%-66,5%] à 84,3%[78,6%-89,9%]) et la nitrofurantoïne, ($p<0,00001$, taux variant de 97,5%[94,3%-100%] à 100%[98,5%-100%])

En analyse multivariée, il apparaît clairement que certains sites sont des facteurs de risque de résistance d'*E. coli*, notamment les services d'urgence d'Angers et de Nantes. Ces deux hôpitaux sont des CHU, peut-on y voir une explication ?

L'hôpital de La Flèche, lui, revient pour chaque antibiotique testé en analyse multivariée, comme un facteur protecteur de résistance d'*E. Coli*.

Dans notre étude, 30% seulement des services d'urgence étudiés présentaient un taux de résistance au cotrimoxazole >20%. Cette molécule n'est plus indiquée en France dans le traitement probabiliste des cystites aiguës simples car la résistance globale dépasse les 20% ; cependant, ce travail prouve que dans les cas où ni fosfomycine-trométamol, ni nitrofurantoïne ne peuvent être utilisés (cystites aiguë à risque de complication chez l'insuffisant rénal ou la personne âgée de plus de 75 ans, par exemple), le cotrimoxazole peut être une alternative si la résistance locale ne dépasse pas 20%, d'autant plus que cette molécule présente l'avantage de pouvoir être utilisée en traitement court (3 jours).

En revanche, on notait 40% de services d'urgence avec un taux de résistance à la cirpofloxacine dépassant les 10%. Ce taux de résistance élevé pose question sur l'utilisation des fluoroquinolones en 1^{ère} intention dans certains services d'urgence. Il paraît important de tenir compte des résistances locales afin d'adapter les pratiques de chaque service, et éventuellement d'envisager des traitements par C3G parentérales ; ou encore, par aminosides seuls (antibiotiques recommandés aujourd'hui en monothérapie seulement en cas d'allergie aux bêta-lactamines) pour le traitement probabiliste des pyélonéphrites

aigües. Les aminosides présentent l'avantage de s'utiliser en traitement court (7 jours), même dans les pyélonéphrites à risque de complication, mais l'inconvénient de leur toxicité.

5.2.2 Entre les départements

Une variation significative était observée entre les départements pour l'acide nalidixique ($p=0.01$, taux variant de 84,06% [81,5%-86,3%] à 88,53% [85,8%-90,8%], l'ofloxacine ($p=0$, taux variant de 85,48% [82,7%-87,9%] à 89,43% [86,8%-91,6%]), la nitrofurantoïne ($p=0$, taux variant de 98% [96,5%-98,9%] à 99,3% [98,4%-99,7%]) et l'amoxicilline ($p=0$, taux variant de 49,5% [46,2%-52,8%] à 56,1% [52,9%-59,3%]).

Les taux de résistances aux quinolones étaient moins importants en Vendée.

5.2.3 Consommation ambulatoire d'antibiotiques

La région Pays de la Loire faisait partie en 2011 des plus économes en termes de consommation d'antibiotiques (32).

Figure 14. Consommation d'antibiotiques en France, en 2011 (DDJ/1000 hab./j.)- Rapport ANSM, juin 2013

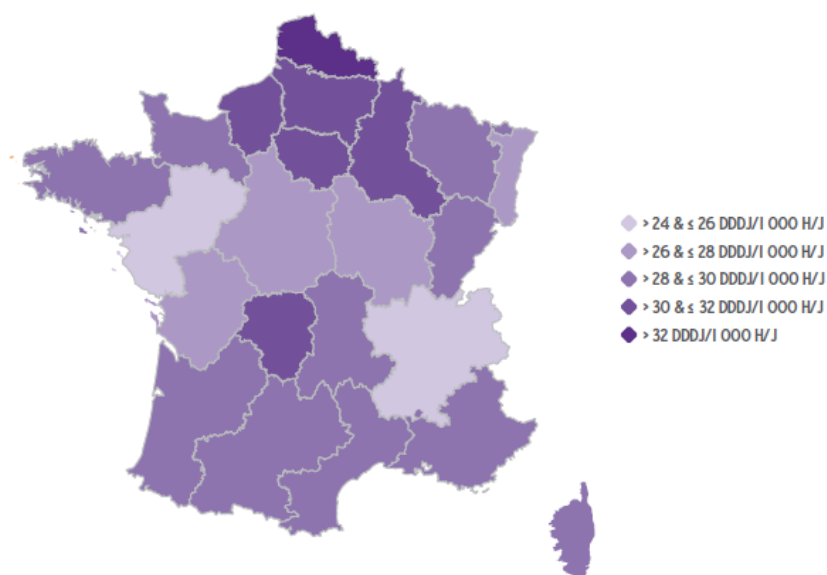


Figure 15. Consommation ambulatoire d'antibiotiques, Pays de la Loire, 2012. (Réseau MedQual)

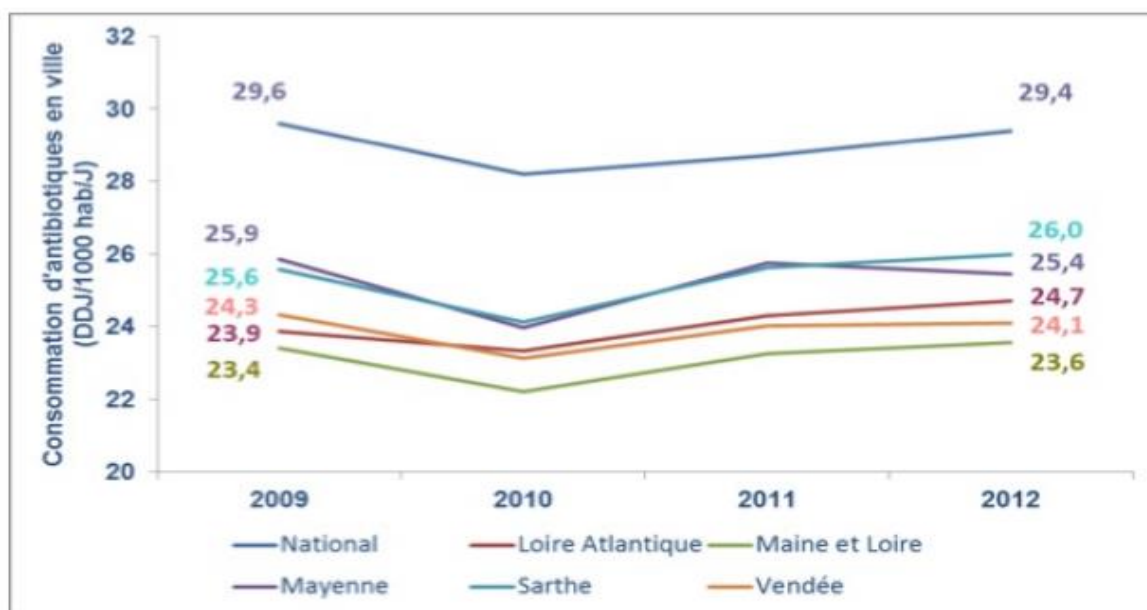
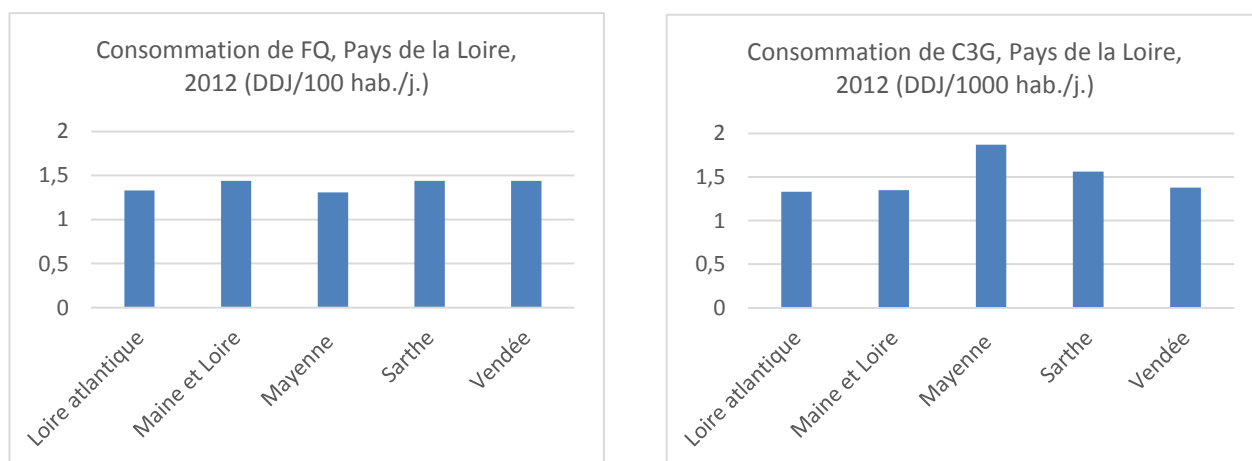


Figure 16. Consommation de fluoroquinolones et C3G, Pays de la Loire, 2012. (Source MedQual)



Malgré tout, on ne remarque pas de franche corrélation entre la consommation ambulatoire d'antibiotique par département et les résultats de notre étude.

5.3 Facteurs de risque de résistance

5.3.1 Sexe

Une différence significative de sensibilité était retrouvée selon le sexe pour tous les antibiotiques testés hormis la nitrofurantoïne.

En analyse multivariée, le sexe masculin apparaît comme un facteur de risque de résistance à la ciprofloxacine (OR=0.72 [0.64-0.81], $p<0,00001$) et à l'amoxicilline / acide clavulanique (OR=0.92 [0.85-0.99], $p=0,03$).

Ces résultats sont en accord avec de multiples autres études européennes et américaines ayant identifié le sexe masculin comme un facteur de risque de résistance d'*E. coli* aux antibiotiques et notamment comme facteur de risque d'infection à bactérie productrice de BLSE (15,16,33).

L'explication à cette différence de sensibilité peut se trouver dans le fait que les infections urinaires chez l'homme sont traitées par fluoroquinolones dans la majorité des cas, et avec des antibiothérapies de longue durée, donc pourvoyeuses de résistances.

Une étude publiée en 2010, a associé pathologie prostatique et bactérie productrice de BLSE (OR=9,6) (34). Pourrait-on y voir une autre explication à cette résistance accrue chez les patients de sexe masculin ?

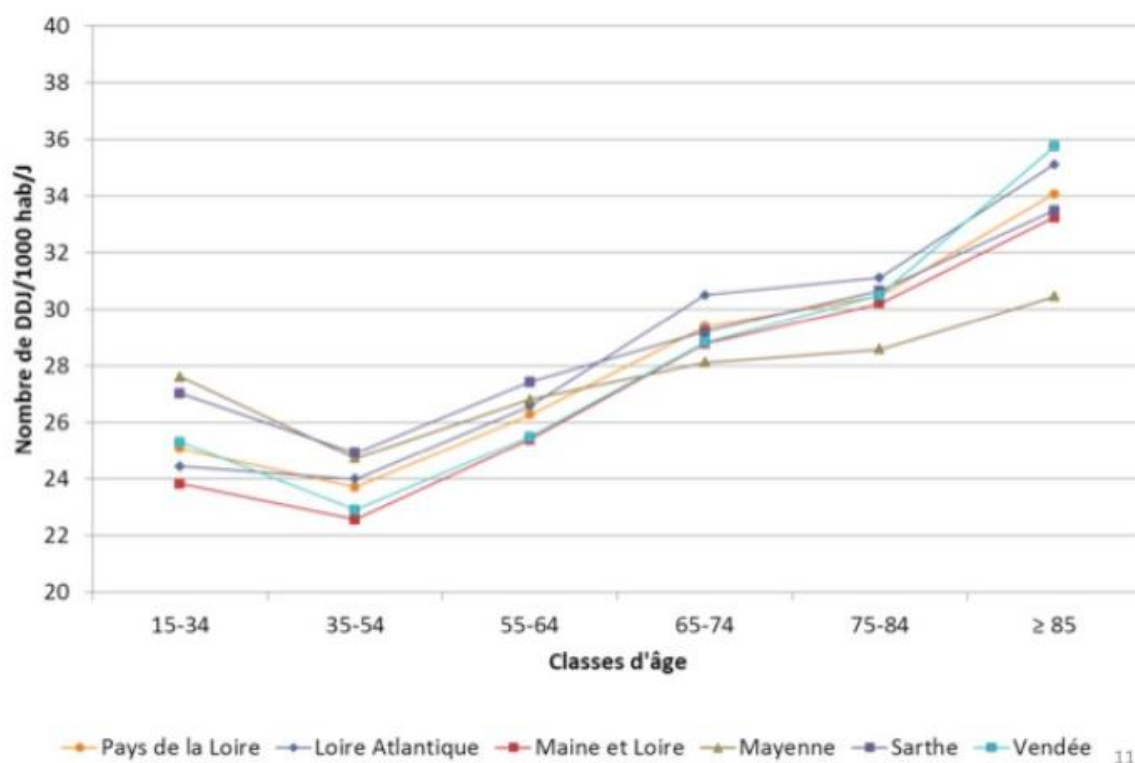
5.3.2 Age

Dans cette étude la part de population âgée occupait une grande place, avec une médiane située à 67,9 ans.

L'étude montre, comme de très nombreuses autres, un risque accru de résistance aux antibiotiques avec l'avancement de l'âge, la résistance d'*E. coli* à la ciprofloxacine dépassant même le seuil des 10% au-delà de 65 ans.

Les C3G et la nitrofurantoïne restent des agents très actifs sur *E. coli*, même dans la population âgée.

Figure 17. Consommation d'antibiotiques selon les tranches d'âge, Pays de la Loire, 2012. (Réseau MedQual)



La consommation accrue d'antibiotique aux âges avancés peut expliquer cette augmentation des résistances avec l'âge.

5.3.3 Mois

En ce qui concerne les quinolones, il semble exister une saisonnalité, le taux de résistance étant accru aux mois d'avril et d'octobre.

La saisonnalité des résistances bactérienne a déjà été évoquée et mise en corrélation avec des périodes de l'année où les prescriptions d'antibiotiques sont plus importantes, en hiver notamment (35).

5.4 Limites de l'étude

La première limite concerne le recueil de données.

Nous n'avons pu inclure que la moitié des hôpitaux espérés, sans aucune donnée pour le département de la Mayenne.

Les informations transmises sur le patient pour chaque isolat étaient le sexe, la date de prélèvement, la date de naissance. Nous n'avions pas d'information sur la justification du prélèvement, sur l'état clinique du patient (cystite aigue simple, fièvre, choc septique...), ni sur les antécédents (antibiothérapie récente, vie en institution, sonde urinaire à demeure...).

Il persiste un doute sur l'exhaustivité des données transmises par les chefs de services (les unités fonctionnelles nous ont-elles toutes été transmises ?), biais, s'il existe, contrebalancé par la taille de l'échantillon (n=24376).

En revanche il y a peu de doute sur la fiabilité des données transmises par les laboratoires (données informatisées).

6 CONCLUSION

Cette étude prouve, s'il en était encore besoin, l'accroissement continu des résistances d'*E. coli* dans la région Pays de la Loire, cette dernière faisant encore partie des « bons élèves », puisque les résistances locales semblent tout de même moins importantes que dans beaucoup de régions françaises.

Cependant, il existe une variabilité importante des résistances entre les services d'urgence d'une même région, impliquant la nécessité d'un suivi des résistances pour chaque établissement afin d'adapter au mieux les antibiothérapies prescrites à la flore locale. L'étude des résistances dans les services d'urgence semble être un bon reflet des résistances communautaires.

Notre étude permet d'insister sur l'économie indispensable des fluoroquinolones, grandes pourvoyeuses de résistances bactériennes.

Les céphalosporines restent des agents très actifs sur *Escherichia coli* mais l'augmentation du nombre d'entérobactéries sécrétrices de BLSE impose également leur économie. La nitrofurantoïne reste l'antibiotique de choix pour les cystites compliquées.

7 BIBLIOGRAPHIE

1. Cornu J-N, Renard-Penna R, Rouprêt M. Pyélonéphrite aiguë non compliquée de l'adulte : diagnostic et traitement. EMC - Urol. 2008.
2. Elkharrat D, Brun-Ney D, Cordier B, Goldstein F, Péan Y, Sanson-Le-Pors MJ, et al. Prescriptions d'antibiotiques dans 34 services d'accueil et de traitement des urgences français. Antimicrobial drugs prescribing in 34 french emergency department. Médecine Mal Infect. 2003;(33):70-7.
3. Leconte P, Elkharrat D, Potel G. Prise en charge des infections urinaires communautaires dans les Service d'Accueil et d'Urgence Français. Antibiotiques. déc 2004;6(4):237-239.
4. Caron F, Galperine T, Etienne M, Merens A, Flateau C, Azria R. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte [Internet]. Société de pathologie infectieuse de langue française; 2014
5. Paterson DL. « Collateral damage » from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. Clin Infect Dis. 2004;38(Supplement 4):S341-S345.
6. Philippon A. Résistance bactérienne : définitions, mécanismes, évolution. EMC - Mal Infect. janv 2008;5(3):1-13.
7. European Center for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union [Internet]. Stockholm; 2013 nov. Disponible sur: <http://www.ecdc.europa.eu/en/eaad/Documents/EARS-Net-summary.pdf>
8. Medqual. Les mécanismes de resistance des bactéries aux antibiotiques [Internet]. 2012
9. Batard E, Montassier E, Ballereau F, Potel G. De la consommation d'antibiotiques aux résistances bactériennes: l'exemple de la résistance d'Escherichia coli aux quinolones. Médecine Thérapeutique. 2012;17(4):294-301.
10. Skurnik D, Andremont A. Antibiothérapie sélectionnante. De la théorie à la pratique. Réanimation. juin 2006;15(3):198-204.
11. Van der Starre WE, van Nieuwkoop C, Paltansing S, van't Wout JW, Groeneveld GH, Becker MJ, et al. Risk factors for fluoroquinolone-resistant Escherichia coli in adults with community-onset febrile urinary tract infection. J Antimicrob Chemother. 1 déc 2010;66(3):650-656.
12. Smithson A, Chico C, Ramos J, Netto C, Sanchez M, Ruiz J, et al. Prevalence and risk factors for quinolone resistance among Escherichia coli strains isolated from males with community febrile urinary tract infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 15 juill 2011;31(4):423-430.
13. Ena J, Amador C, Martinez C, de la Tabla VO, Kunin CM. Risk factors for acquisition of urinary tract infections caused by ciprofloxacin resistant Escherichia coli. J Urol. 1995;153(1):117-20.

14. Yasufuku T, Shigemura K, Shirakawa T, Nakano Y, Tanaka K, Arakawa S, et al. Risk factors and mechanisms of fluoroquinolone resistance in 156 *Escherichia coli* strains clinically isolated from urinary tract infections. *Scand J Infect Dis*. févr 2011;43(2):83-88.
15. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Calbo ES, et al. A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients. *Clin Infect Dis*. 9 janv 2009;49(5):682-690.
16. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk Factors for the Development of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Bacteria in Nonhospitalized Patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 mars 2004;23(3):163-167.
17. European Center for Disease Prevention and Control. Résumé des données récentes sur la résistance aux antibiotiques dans l'Union européenne [Internet]. 2013 oct.
18. EARS-Net France. Synthèse EARS-Net France 2002-2012.
19. Montassier E, Corvec S, Hardouin J-B, Potel G, Batard E. Use of fluoroquinolones and third-generation cephalosporins in the emergency department: an 11-year survey. *Eur J Emerg Med*. janv 2014;1.
20. Thibaut S, Caillon J, Grandjean G, Ballereau F. Réseau MedQual : surveillance de l'évolution des résistances des souches d'*Escherichia coli* isolées en ville. *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation. Spécial Antibiotiques et Antibiorésistances*. 2012;(53):21-4.
21. Medqual. Surveillance régionale des résistances (R+I) aux antibiotiques d'*E.coli* en ville en 2011 (Région Pays de la Loire et ses départements) [Internet].
22. Naber KG, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, Grabe M, et al. The management of urinary and male genital tract infections. *Eur Assoc Urol Eur Assoc Urol Guidel Arnh Druk Gelderland*. avr 2010;1-126.
23. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*. sept 2014;103-20.
24. Rice LB. The Maxwell Finland Lecture: For the Duration-- Rational Antibiotic Administration in an Era of Antimicrobial Resistance and *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis*. 15 févr 2008;46(4):491-496.
25. Hayashi Y, Paterson DL. Strategies for Reduction in Duration of Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *Clin Infect Dis*. 15 mai 2011;52(10):1232-1240.
26. Esposito S, Esposito I, Leone S. Considerations of antibiotic therapy duration in community- and hospital-acquired bacterial infections. *J Antimicrob Chemother*. 1 nov 2012;67(11):2570-2575.

27. Kyriakidou KG, Rafailidis P, Matthaïou DK, Athanasiou S, Falagas ME. Short- versus long-course antibiotic therapy for acute pyelonephritis in adolescents and adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther.* oct 2008;30(10):1859-1868.
28. Lutters M, Vogt-Ferrier N-B. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(Issue 3).
29. Milo G, Katchman E, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(issue 2).
30. Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N, Kearney MP, Scott MG, Darwish Elhajji FW, et al. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings. *Br J Clin Pharmacol.* juill 2012;74(1):171-179.
31. Gottesman BS, Carmeli Y, Shitrit P, Chowders M. Impact of Quinolone Restriction on Resistance Patterns of *Escherichia coli* Isolated from Urine by Culture in a Community Setting. *Clin Infect Dis.* 15 sept 2009;49(6):869-875.
32. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012. juin 2013.
33. Blaettler L, Mertz D, Frei R, Elzi L, Widmer AF, Battegay M, et al. Secular Trend and Risk Factors for Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* Isolates in Switzerland 1997–2007. *Infection.* 21 nov 2009;37(6):534-539.
34. Azap ö. K, Arslan H, Şerefhanoglu K, Çolakoğlu ş., Erdoğan H, Timurkaynak F, et al. Risk factors for extended-spectrum β -lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect.* févr 2010;16(2):147-151.
35. Sun L, Klein EY, Laxminarayan R. Seasonality and Temporal Correlation between Community Antibiotic Use and Resistance in the United States. *Clin Infect Dis.* 1 juill 2012;55(5):687-694.

8 RESUME

Contexte : La connaissance de la prévalence des résistances d'*Escherichia coli* aux antibiotiques devrait guider le choix de l'antibiothérapie probabiliste des infections urinaires. Les taux de résistance aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de 3^{ème} génération ont augmenté au cours des dernières années. La prévalence de ces résistances dans les services d'urgence est cependant mal connue.

Objectif : Evaluer l'évolution des résistances et la variation intersite des taux de sensibilité d'*E. coli* aux antibiotiques usuellement prescrits dans les infections urinaires.

Méthodes : Recueil rétrospectif des isolats urinaires d'*E. coli* prélevés dans les structures d'urgence de 10 hôpitaux de la région Pays de la Loire entre 2002 et 2012.

Résultats : Ont été inclus 24776 isolats. Entre 2007 et 2012 les taux de sensibilité à la ciprofloxacine, à l'acide nalidixique, aux céphalosporine de 3^{ème} génération, à la nitrofurantoïne et au cotrimoxazole variaient respectivement de 92,8%[91,6%-93,8%] à 90,7%[89,7%-91,7%], $p=0.07$; 87,6%[86,1%-89%] à 84,7%[83,4%-85,9%], $p=0.03$; 99,2%[98,8%-99,6%] à 96,9%[96,3%-97,6%], $p<0,00001$; 95,0%[93,8%-96%] à 98,7%[98,2%-99%], $p<0,00001$; 83,6%[82%-85,1%] à 80,2%[78,8%-81,5%], $p=0.009$. Une variation significative entre les services d'urgence était observée pour la sensibilité à l'acide nalidixique ($p<0.0005$, taux variant de 81%[77%-84%] à 91%[86%-94%]), à la ciprofloxacine ($p<0.03$, taux variant de 88%[71%-96%] à 95%[91%-98%]), l'amoxicilline ($p<0.0001$, taux variant de 49%[45%-53%] à 68%[61%-74%]), et à l'amoxicilline-clavulanate ($p<0.0001$, taux variant de 60%[55%-64%] à 85%[79%-89%]). Les services d'urgence de Angers et de Nantes étaient des facteurs prédictifs de résistance pour la ciprofloxacine (OR=0,87 et 0,75), ainsi que l'âge supérieur à 65 ans, le sexe masculin (OR=0,72) et le mois d'octobre (OR=0,73).

Conclusion : L'épidémiologie des résistances dans les services d'urgence est un bon reflet des résistances communautaires. Le suivi des résistances dans les services d'urgence pourrait permettre d'adapter au mieux les antibiothérapies prescrites à la flore locale. La nécessité d'une économie des fluoroquinolones et des céphalosporines de 3^{ème} génération, n'est aujourd'hui plus à débattre.

Titre de Thèse: EPIDEMIOLOGIE DES RESISTANCES D'ESCHERICHIA COLI AUX ANTIBIOTIQUES DANS LES SERVICES D'URGENCE DES HOPITAUX DE PAYS DE LA LOIRE.

RESUME

Contexte : La connaissance de la prévalence des résistances d'*Escherichia coli* aux antibiotiques devrait guider le choix de l'antibiothérapie probabiliste des infections urinaires. Les taux de résistance aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de 3^{ème} génération ont augmenté au cours des dernières années. La prévalence de ces résistances dans les services d'urgence est cependant mal connue.

Objectif : Evaluer l'évolution des résistances et la variation intersite des taux de sensibilité d'*E. coli* aux antibiotiques usuellement prescrits dans les infections urinaires.

Méthodes : Recueil rétrospectif des isolats urinaires d'*E. coli* prélevés dans les structures d'urgence de 10 hôpitaux de la région Pays de la Loire entre 2002 et 2012.

Résultats : Ont été inclus 24776 isolats. Entre 2007 et 2012 les taux de sensibilité à la ciprofloxacine, à l'acide nalidixique, aux céphalosporine de 3^{ème} génération, à la nitrofurantoïne et au cotrimoxazole variaient respectivement de 92,8% [91,6%-93,8%] à 90,7% [89,7%-91,7%], $p=0.07$; 87,6% [86,1%-89%] à 84,7% [83,4%-85,9%], $p=0.03$; 99,2% [98,8%-99,6%] à 96,9% [96,3%-97,6%], $p<0,00001$; 95,0% [93,8%-96%] à 98,7% [98,2%-99%], $p<0,00001$; 83,6% [82%-85,1%] à 80,2% [78,8%-81,5%], $p=0.009$. Une variation significative entre les services d'urgence était observée pour la sensibilité à l'acide nalidixique ($p<0.0005$, taux variant de 81% [77%-84%] à 91% [86%-94%]), à la ciprofloxacine ($p<0.03$, taux variant de 88% [71%-96%] à 95% [91%-98%]), l'amoxicilline ($p<0.0001$, taux variant de 49% [45%-53%] à 68% [61%-74%]), et à l'amoxicilline-clavulanate ($p<0.0001$, taux variant de 60% [55%-64%] à 85% [79%-89%]). Les services d'urgence de Angers et Nantes étaient des facteurs prédictifs de résistances pour la ciprofloxacine (OR=0,87 et 0,75), ainsi que l'âge supérieur à 65 ans, le sexe masculin (OR=0,72) et le mois d'octobre (OR=0,73).

Conclusion : l'épidémiologie des résistances dans les services d'urgence est un bon reflet des résistances communautaires. Le suivi des résistances dans les services d'urgence pourrait permettre d'adapter au mieux les antibiothérapies prescrites à la flore locale. La nécessité d'une économie des fluoroquinolones et des céphalosporines de 3^{ème} génération, n'est aujourd'hui plus à débattre.

MOTS-CLES

Escherichia coli, résistances, fluoroquinolones, céphalosporines, service d'urgence.