

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2018

N° 2018.195

THÈSE

Pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
MÉDECINE**

DES DE MÉDECINE GÉNÉRALE

par

Elodie Imboula

Née le 3 mars 1981 à Limoges (87)

Présentée et soutenue publiquement le 30 Octobre 2018

Évolution des profils de sensibilité des *Escherichia coli* mis en évidence dans les ECBU de ville chez l'enfant, comparaison à ceux de l'adulte sur la période 2008-2017

Président : Monsieur le Professeur E. Batard

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur D. Boutoille

Remerciements

**A Monsieur le Professeur Éric Batard,
Professeur de Thérapeutique (CHU de Nantes),**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez agréer l'expression de ma considération distinguée.

**A Monsieur le Professeur David Boutoille,
Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales (CHU de Nantes),**

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse après m'en avoir proposé le sujet. Merci pour votre disponibilité et vos conseils tout au long de ce travail. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

**A Monsieur le Professeur Rémy Senand,
Professeur de Médecine Générale (CHU de Nantes),**

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans ce jury. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

**A Madame le Docteur Jocelyne Caillon,
Maître de Conférences des Universités en Microbiologie (CHU de Nantes),**

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans ce jury après avoir participé à la genèse de ce travail. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

**A Madame le Docteur Sonia Thibaut,
Docteur ès Sciences, Chargée de Missions (MedQual),**

Je vous remercie pour votre accueil chaleureux, vos conseils et votre aide. A travers vous, je souhaite remercier également l'ensemble du réseau MedQual, notamment monsieur Thomas Coeffic pour son aide, le docteur Guy Grandjean pour ses réponses et mademoiselle Adèle Bihannic pour ses vérifications de l'analyse statistique.

A mon conjoint, merci d'être là au quotidien, de croire en moi et de me pousser toujours plus loin. Je te serai éternellement reconnaissante pour tout ce que tu fais pour nous.

A mes parents, merci pour votre soutien, finalement ça y est ! Merci en particulier à toi, maman, pour tous les sacrifices que tu as dû faire au cours de ces longues études. A toi papa, merci de ton soutien et d'y avoir cru malgré tes inquiétudes.

A ma famille, merci cousins et cousine ainsi qu'à vos parents.

A Daniel et Françoise, merci pour votre soutien et vos encouragements.

A mes amies de médecine, Aurore, Cathy, Lulu, Fanny, Claire... merci pour le soutien à distance.

Au « Professeur » Meuret et aux docteurs Pradier et Oheix, je vous remercie de m'avoir fait découvrir une autre vision de la médecine générale. J'ai été ravie de travailler à vos côtés.

A tous les médecins que j'ai croisé au cours de mon parcours et qui m'ont beaucoup appris.

A celles et ceux qui ne sont plus là mais qui seraient fiers du travail accompli.

A mes enfants...

Liste des Abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMC : Amoxicilline - Acide Clavulanique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMX : Amoxicilline

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATB : Antibiotiques

BGN : Bacilles à Gram Négatif

BMR : Bactérie Multi Résistante

BU : Bandelette Urinaire

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} Génération

CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

DDJ : Dose Définie Journalière

EBLSE : Entérobactéries productrices de Bêta-Lactamases à Spectre Élargi

E. coli : *Escherichia coli*

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

FDR : Facteur de Risque

GPIP : Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique

IM : Intra Musculaire

IUC : Infection Urinaire Communautaire

IV : Intra Veineux

LABM : Laboratoires d'Analyse de Biologie Médicale

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

PNA : Pyélonéphrite Aiguë

RVU : Reflux Vésico-Urétéral

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

UFC : Unités Formant Colonies

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	4
INTRODUCTION	10
1. Épidémiologie	10
2. Les recommandations	11
2.1. Terminologie et Définitions	11
2.2. Rappels des outils diagnostiques	13
2.3. Thérapeutique chez l'enfant	15
2.4. Thérapeutique chez l'adulte	16
3. Les résistances bactériennes	19
3.1. Définitions	19
3.2. Cas d'E. coli	20
3.3. Les β-lactamases à spectre élargi (BLSE)	22
4. La surveillance de la résistance aux antibiotiques : MedQual	23
MÉTHODOLOGIE	25
1. Recueil des données	25
1.1. Protocole de recueil MedQual	25

1.2. Critères de l'étude	26
2. Population étudiée	26
3. Antibiotiques étudiés	27
4. Analyse des données	27
RÉSULTATS	28
1. Antibiogrammes	28
2. Caractérisation de la population	28
2.1. Répartition selon le sexe	28
2.2. Répartition selon l'âge	30
3. Résultats par antibiotiques (par ordre alphabétique)	31
3.1. Amikacine	31
3.2. Amoxicilline	33
3.3. Amoxicilline-acide clavulanique	34
3.4. Céfixime	36
3.5. Ceftriaxone	37
3.6. Ciprofloxacine	38
3.7. Fosfomycine	39
3.8. Nitrofurantoïne	40
3.9. Triméthoprim-sulfaméthoxazole	41

4. Analyse croisée	42
4.1. Couple Pénicillines/ <i>E. coli</i>	42
4.2. Couple Association Amoxicilline-inhibiteur d'enzymes/ <i>E. coli</i> ..	43
4.3. Couple C3G/ <i>E. coli</i>	43
4.4. Couple Fluoroquinolones/ <i>E. coli</i>	44
4.5. Couple Triméthoprime-sulfaméthoxazole/ <i>E. coli</i>	44
5. Analyse des BLSE	45
5.1. Observation des volumes	45
5.2. Observation des sensibilités	47
DISCUSSION	48
1. Limites de l'étude	48
2. Discussion sur les résultats obtenus	49
2.1. Amikacine	49
2.2. Amoxicilline	49
2.3. Amoxicilline-acide clavulanique	50
2.4. Céphalosporine de 3 ^{ème} génération	51
2.5. Ciprofloxacine	52
2.6. Fosfomycine et Nitrofurantoïne	53
2.7. Triméthoprime-sulfaméthoxazole	53

3. Discussion sur les <i>E. coli</i> BLSE	55
4. Implications pour la médecine générale	57
CONCLUSION	59
BIBLIOGRAPHIE	60
RÉSUMÉ	69

INTRODUCTION

1.Épidémiologie :

Les infections urinaires communautaires représentent le deuxième site d'infection bactérienne après l'appareil respiratoire. Le dernier rapport en date de l'ANSM (décembre 2017) place les infections urinaires (IU) au 3ème rang des motifs les plus fréquents de prescription d'antibiotiques en France en 2016 (16,4%) [1].

L'épidémiologie de ces infections est peu connue, leur fréquence varie en fonction de l'âge et du sexe et on estime que :

- Près d'une femme sur trois aura au moins une IU avant l'âge de 24 ans ; environ 50% des femmes auront au moins une IU [2] dans leur vie avec 2 pics de fréquence (le début de l'activité sexuelle et la période post-ménopausique, la grossesse étant un facteur favorisant),
- Chez les hommes, elles sont moins fréquentes mais l'incidence augmente après l'âge de 50 ans en rapport avec la pathologie prostatique [2,3],
- Chez l'enfant, l'incidence serait de 0,1 à 1% chez le nouveau-né à terme jusqu'à 3-4% chez les prématurés. Il existe une prédominance chez le garçon (5 garçons/1 fille) dans la période néonatale due à la fréquence d'uropathies malformatives et reflux vésico-urétéral (RVU) (un RVU est retrouvé dans 35% des cas après un premier épisode, et jusqu'à 75% dans les infections récidivantes d'après les publications de l'Académie Américaine de Pédiatrie en 2011). A l'inverse, à l'âge préscolaire les filles sont plus souvent infectées. On estime qu'à l'âge de 6 ans 7% des filles et 2% des garçons ont souffert d'au moins 1 épisode d'IU [4].

C'est une des situations les plus fréquentes en médecine pédiatrique, et le rapport entre pyélonéphrite et cystite (9/1 chez les moins de 1 mois) tend à décroître tout au long de l'enfance pour atteindre celui de l'adulte (2/8 vers 12 ans) [5]. Chez le nouveau-né et le nourrisson la présentation clinique est souvent peu spécifique et une fièvre isolée peut en être la seule manifestation. Un diagnostic négligé de PNA peut être à l'origine de lésions du parenchyme rénal pouvant avoir des conséquences à long terme :

- Une atteinte rénale est constatée transitoirement au cours de l'infection chez 40% des enfants et de manière durable chez 5% d'entre eux,

- Dans les 5 mois à 2 ans après l'infection, il existe une cicatrice rénale dans 15% des cas ; celle-ci peut être à l'origine d'insuffisance rénale ou d'hypertension artérielle révélées à l'âge adulte [5].

Sur le plan bactériologique, les germes les plus couramment rencontrés sont les bacilles à Gram négatif ; parmi ceux-ci *Escherichia coli* (*E. coli*) est au premier rang avec 60 à 80% des germes identifiés toutes formes cliniques confondues, quel que soit l'âge ou le sexe. Il est retrouvé dans 70 à 95% des cystites simples et dans 85 à 90% des pyélonéphrites aiguës (PNA) [6].

Les autres germes rencontrés sont ensuite *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, les entérocoques (*Enterococcus faecalis* et autres), *Pseudomonas aeruginosa* [4]. *Staphylococcus saprophyticus* est rencontré surtout chez l'adolescente et la femme jeune.

2. Les recommandations :

En 2007, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé (AFSSAPS) publie les recommandations de bonnes pratiques suivantes : « Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant » ; elles seront réactualisées par le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) en collaboration avec la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) en 2014 : « Prise en charge des infections urinaires de l'enfant ».

De même en 2008 de nouvelles recommandations sont publiées pour la prise en charge des IU chez l'adulte, actualisées en 2015 par la SPILF : « Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte ». Une nouvelle mise à jour 2017 est disponible sur www.infectiologie.com .

Ce qu'il faut retenir :

2.1. Terminologie et Définitions :

- On distingue aujourd'hui les IU « simples » concernant des patients sans facteur de risque (FDR) de complication (c'est à dire essentiellement la femme jeune sans FDR), des IU « à risque de complication » touchant des patients ayant au moins un FDR de rendre l'infection grave et donc le traitement difficile.

Ces facteurs sont :

- toute anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire, quelle qu'elle soit,
- le sexe masculin,
- la grossesse,
- une immunodépression grave,
- l'insuffisance rénale chronique sévère (clairance <30ml/min)
- le sujet âgé de plus de 75 ans OU de plus de 65 ans avec au moins 3 critères de fragilité alias critères de Fried (Perte de poids involontaire au cours de la dernière année, vitesse de marche lente, faible endurance, faiblesse/fatigue, activité physique réduite)

A noter que le diabète n'est plus considéré comme un facteur de risque de complication d'une IU.

- Pour les IU autres que les cystites, il faut rechercher des signes de gravité (sepsis, choc septique, nécessité d'un geste urologique invasif autre que sondage simple) ; la présence de critères de gravité doit faire prendre en compte la possibilité d'une infection à entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi (EBLSE) qui conditionne fortement le choix de l'antibiothérapie.
- Les cystites récidivantes, simples ou à risque de complication, sont définies par au moins 4 épisodes pendant 12 mois consécutifs. Il faut identifier les facteurs favorisant tels l'activité sexuelle, l'utilisation de spermicides qui déséquilibrent la flore vaginale, des antécédents familiaux d'IU au 1^{er} degré, IU avant l'âge de 15 ans, une obésité, mais aussi chez la femme ménopausée un prolapsus vésical, une incontinence, un résidu vésical post-mictionnel, le déficit en œstrogènes.
- La colonisation urinaire (bactériurie asymptomatique) est définie par la présence de micro-organisme dans les urines sans manifestations cliniques associées, et ce quel que soit le niveau de leucocyturie. En dehors de cas particuliers comme la grossesse ou une intervention urologique programmée, il n'y a aucun bénéfice à rechercher et à traiter systématiquement une colonisation urinaire. [7]
- Chez l'enfant, toute IU fébrile doit être considérée comme une PNA et traitée comme telle. Les FDR d'IU étant l'âge <3 mois, le sexe masculin, un antécédent de PNA ou une uropathie, une fièvre >39°C depuis plus de 48h [8].

2.2. Rappel des outils diagnostiques :

- Les bandelettes réactives ou bandelettes urinaires (BU) permettent de détecter rapidement une leucocyturie et une bactériurie après trempage dans des urines fraîches prélevées à partir du deuxième jet urinaire sans toilette périnéale préalable. La lecture se fait à température ambiante entre 1 et 2 minutes après le trempage. Sont ainsi détectés :
 - les leucocytes, à un seuil de détection de 10^4 leucocytes/ml, témoignant de la réaction inflammatoire,
 - les nitrites pour les bactéries produisant une nitrate réductase (donc uniquement les entérobactéries), au seuil de détection de 10^5 UFC/ml. La BU est le seul examen recommandé dans la cystite aiguë simple, ce n'est qu'une aide diagnostique dans les autres situations.
 - chez la femme symptomatique non immunodéprimée, elle a une très bonne valeur prédictive négative (VPN), de plus de 95%, c'est à dire que l'absence simultanée de leucocytes et de nitrites à la BU permet d'éliminer une IU et doit faire rechercher un autre diagnostic.
 - chez l'homme symptomatique, elle a une bonne valeur prédictive positive (VPP), de plus de 90%, c'est à dire que la présence de leucocytes et/ou de nitrites à la BU permet de conforter l'orientation diagnostique. Au contraire une BU négative ne permet pas d'éliminer une IU [7].
 - chez l'enfant, la VPN est de plus de 90%. Une étude américaine publiée en 2014 [9] démontre que la BU est performante à partir de l'âge de 1 mois. La principale difficulté ici étant le recueil d'urines.

Il existe par ailleurs une possibilité de faux-positifs pour les leucocytes en cas de contamination par la flore vaginale ou en présence de *Trichomonas*, une possibilité de faux-négatifs en présence d'une forte glycosurie, cétonurie ou protéinurie ou encore d'acide ascorbique ou oxalique. Certains antibiotiques comme les C1G, tétracyclines, nitrofurantoïne ou gentamycine peuvent aussi donner des faux-négatifs pour les leucocytes. Enfin des faux-négatifs sont également possibles pour les nitrites en cas de bactériurie faible (nécessité d'un séjour suffisamment long des urines dans la vessie pour une conversion des nitrates en nitrites par les bactéries), en cas de pH urinaire acide, de traitement diurétique ou par acide ascorbique.

- L'examen cytobactériologique des urines (ECBU) :
Le prélèvement doit être effectué après hygiène des mains, toilette de la région urétrale ou vulvaire, rinçage et application d'un antiseptique, si possible au moins 4h après la miction précédente (temps de stase vésicale pour un comptage maximal), sur les urines de milieu de jet afin d'éliminer la flore physiologique de l'urètre distal. Les urines ainsi recueillies ne

doivent pas être conservées plus de 2h à température ambiante ou plus de 24h à +4°C.

L'ECBU doit être réalisé AVANT toute antibiothérapie et accompagné des renseignements cliniques nécessaires à son interprétation (modalités de prélèvement, contexte de prescription, terrain et traitement antibiotique récent).

Cet examen est indiqué devant toute suspicion d'IU à l'exception des cystites aiguës simples chez la femme.

L'examen direct permet de quantifier la leucocyturie, considérée comme significative si $\geq 10^4$ /ml (ou 10/mm³), de confirmer la présence de bactéries correspondant à une bactériurie de 10⁵ UFC/ml (l'absence de germes au direct n'exclut pas une IU), d'orienter l'identification par la coloration de Gram. Il rend aussi possible le comptage des hématies, cellules épithéliales, cristaux et cylindres.

La mise en culture, toujours nécessaire, permet d'identifier l'espèce bactérienne, de quantifier la bactériurie (la limite de quantification usuelle se situant à 10² UFC/ml) et d'effectuer l'antibiogramme.

Bactéries	Seuil significatif de bactériurie en UFC/ml	
	Femmes	Hommes
<i>E. coli</i> , <i>S. Saprophyticus</i>	$\geq 10^3$	$\geq 10^3$
Entérobactéries autres que <i>E. coli</i> , entérocoques, <i>P. Aeruginosa</i> ...	$\geq 10^4$	$\geq 10^3$

Chez l'enfant, le seuil classique de 10⁵ UFC/ml basé sur les publications de Kass en 1957, est source d'erreurs. En effet il peut être atteint lors de mauvaises conditions de recueil ou de conservation du prélèvement, ou bien être inférieur suite à une prise récente d'antibiotique, à une dilution des urines par hyperhydratation (fréquent chez les nourrissons afin de favoriser une miction), à un temps de stase des urines dans la vessie insuffisant (fréquent chez les nourrissons du fait de mictions rythmées par les prises de biberons). En 2007, l'AFSSAPS a retenu les seuils significatifs suivant en fonction de la méthode de prélèvement :

Ponction sus-pubienne	BGN pas de seuil	Cocci Gram+ $\geq 10^3$ UFC/ml
Cathétérisme (sondage aller-retour)	$\geq 10^3$ UFC/ml	
Per-mictionnel	$\geq 10^5$ UFC/ml	

Il est précisé que la technique de recueil par poche à urines est peu fiable. Une culture $\leq 10^3$ UFC/ml a une excellente VPN mais si elle est $> 10^4$ UFC/ml alors l'interprétation doit être faite avec prudence (faible VPP) [10].

2.3. Thérapeutique chez l'enfant :

Les stratégies suivantes sont issues des recommandations émises par le GPIIP (actualisation 2014) [8]. Ne sont retenues ici que celles applicables en médecine de ville.

- En dehors de situations particulières (nouveau-né et nourrisson de moins d'1 mois, patient neutropénique, sepsis), il n'est pas souhaitable de demander d'emblée un ECBU sans disposer au préalable d'une BU. Une bandelette urinaire positive pour les leucocytes et/ou les nitrites doit conduire à la réalisation d'un ECBU, avant prescription de toute antibiothérapie.
- Pour les cystites aiguës : après réalisation de l'ECBU, 3 antibiotiques sont utilisables en traitement initial par voie orale :
 - amoxicilline-acide clavulanique (AMC) 80mg/kg/jr en 3 prises (sans dépasser 3g/jr)
 - cotrimoxazole (contre-indiqué avant l'âge d'1 mois) : 30mg/kg/jr de sulfaméthoxazole et 6mg/kg/jr de triméthoprim, en 2 prises (sans dépasser la dose adulte)
 - céfixime 4mg/kg toutes les 12h sans dépasser la dose adulte.

La durée totale du traitement est de 5 jours avec adaptation en fonction de l'évolution clinique et de l'antibiogramme.

- fosfomycine 1 sachet de 3g en prise unique chez la jeune fille pubère.
- Pour les IU fébriles (PN) chez l'enfant de plus de 3 mois vu en consultation et ne nécessitant pas d'hospitalisation :
 - ceftriaxone 50mg/kg/jr en une injection IM (sans dépasser 2g)
 - céfixime par voie orale 4mg/kg toutes les 12h, envisageable d'emblée si l'enfant a plus de 3 mois, un bon état général avec une fièvre évoluant depuis moins de 4 jours, en l'absence de comorbidité ou d'antécédents urinaires (infection, uropathie), et d'antibiothérapie dans les 3 derniers mois.
 - l'amikacine 15 à 30 mg/kg en IV lente est indiquée pour les patients ambulatoires consultant aux urgences pédiatriques.

Les résultats de l'antibiogramme sont à récupérer le plus rapidement possible afin d'adapter le traitement au plus tard dans les 36-48h, notamment en cas

de souche résistante. Il est recommandé d'utiliser en relais, selon sensibilité et par ordre de préférence :

- amoxicilline (si entérocoque ou *P. mirabilis*),
- cotrimoxazole (CI avant 1 mois),
- céfixime (AMM à partir de 6 mois mais pas de risque identifié avant cet âge)
- ciprofloxacine (envisageable chez l'enfant prépubère)
- les autres traitements relèvent d'un avis spécialisé.

La durée totale du traitement est de 10 jours (7 jours si fluoroquinolones).

- La plupart des RVU mis en évidence après une première IU sont de bas grade et guérissent spontanément dans la majorité des cas. Sauf situation particulière, il n'y a pas lieu de prescrire une cystographie rétrograde (seul examen en routine qui permette de détecter la quasi-totalité des RVU), ni une antibioprophylaxie après un premier épisode de PNA.
- Il n'est pas recommandé de réaliser un ECBU de contrôle systématique, en dehors d'une évolution clinique défavorable.
- Les recommandations sur le traitement des IU de l'adulte sont applicables à l'adolescent pubère.

2.4. Thérapeutique chez l'adulte :

Les stratégies thérapeutiques suivantes sont issues de la dernière mise à jour par la SPILF des recommandations chez l'adulte (actualisation 2017 des recommandations de 2014) [7, 11].

- Pour une cystite aiguë simple, en 1^{ère} intention fosfomycine-trométamol une prise unique de 3g, pivmécillinam (SELEXID[®]) 400mg x2/jr 5jours en 2^{ème} choix.
- Lors d'une cystite aiguë à risque de complication, la réalisation d'un ECBU doit être systématique, le principe étant de différer l'antibiothérapie (lorsque la clinique le permet) afin de l'adapter d'emblée à l'antibiogramme pour avoir le spectre le plus étroit possible et ainsi limiter la sélection de bactéries résistantes. Suivant les résultats et par ordre de préférence :
 - amoxicilline 7jr
 - pivmécillinam 7jr
 - nitrofurantoïne 7jr
 - fosfomycine-trométamol 3 doses à J1, J3, J5
 - triméthoprime 5jr

Si la patiente est trop symptomatique, le traitement probabiliste repose sur nitrofurantoïne ou fosfomycine-trométamol (J1, J3, J5) en 2^{ème} choix.

- Les cystites aiguës récidivantes sans FDR de complications relèvent d'une antibiothérapie en fonction du rythme des récurrences :

- moins d'un épisode par mois, le traitement est celui d'une cystite simple

- plus d'un épisode par mois, une antibioprophylaxie est envisageable après échec des mesures hygiéno-diététiques suivantes : apports hydriques suffisants, mictions non retenues, régularisation du transit, mictions post-coïtales et arrêt des spermicides, canneberge, œstrogènes en application locale chez la femme ménopausée. Le traitement repose sur le triméthoprim 100mg/jr (à défaut le cotrimoxazole : SMX400mg + TMP80mg/jr), ou sur fosfomycine-trométamol 3g tous les 7jr.

Les cystites récidivantes nécessitent initialement la réalisation d'au moins un ECBU pour rechercher des germes différents d'une infection à l'autre ou des rechutes avec la même souche.

- Pour les pyélonéphrites aiguës simples sans signe de gravité, après réalisation de l'ECBU, le traitement probabiliste repose sur les fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine) SAUF en cas de prise de cette même classe dans les 6 mois précédents et qu'elle qu'en soit la raison. Le choix se porte alors sur la ceftriaxone (pas de C3G orale).

Il en est de même pour les PNA à risque de complication sans signe de gravité.

En cas de contre-indication (allergie), il est possible de prescrire un aminoside en monothérapie sur 5 jours.

La durée totale du traitement est en général de 10 jours (7 jours en cas de fluoroquinolones).

L'adaptation de l'antibiothérapie doit être systématique avec si possible désescalade en fonction des résultats de l'antibiogramme, parmi les molécules recommandées :

- amoxicilline (à privilégier)
- amoxicilline-acide clavulanique
- ciprofloxacine ou lévofloxacine
- céfixime
- cotrimoxazole

- En ce qui concerne les IU masculines (donc à risque de complications) sans signe de gravité, après réalisation systématique d'un ECBU, si on ne peut pas différer le traitement, la stratégie thérapeutique probabiliste est la même que celle des PNA.

Après documentation de l'infection, le relais se fait par ordre de préférence avec :

- ciprofloxacine, lévofloxacine
- cotrimoxazole
- ceftriaxone (la diffusion de C3G orale comme le céfixime n'est pas suffisante au niveau prostatique !)

La durée du traitement recommandée est de 14 jours.

- Les IU chez la femme enceinte sont par définition à risque de complication. En conséquence le dépistage d'une colonisation urinaire par BU est recommandé dès le 4^{ème} mois de grossesse, et en cas de positivité une confirmation par ECBU est requise (culture mono microbienne $\geq 10^5$ UFC/ml). Le risque de PNA gravidique justifie la mise en route d'un traitement selon l'antibiogramme, par ordre de choix par :
 - amoxicilline
 - pivmécillinam
 - fosfomycine-trométamol
 - triméthoprime (contre-indiqué les 2 premiers mois du fait d'un risque d'augmentation de malformation)
 - en dernier lieu, nitrofurantoïne, cotrimoxazole, AMC et céfixime

La durée totale de l'antibiothérapie est de 7 jours hormis pour la fosfomycine 1 jour.

En cas de cystite gravidique, le risque d'évolution vers une PNA justifie un traitement antibiotique probabiliste sans attendre les résultats de l'ECBU. En 1^{ère} intention fosfomycine-trométamol monodose, en 2^{ème} intention pivmécillinam.

En cas d'échec ou de résistance, selon l'antibiogramme, la hiérarchie est la même que pour une colonisation, pour une durée de 7 jours.

- Le suivi de l'évolution des IU est essentiellement clinique, il n'y a pas lieu de faire un ECBU de contrôle systématique, en dehors de la femme enceinte chez qui il est conseillé de réaliser un ECBU dans les 8-10 jours post-traitement, puis mensuellement jusqu'à l'accouchement. Dans les autres cas un ECBU doit être prescrit en cas d'évolution défavorable sous traitement.

Nous n'aborderons pas ici les situations relevant d'une prise en charge hospitalière c'est à dire IU avec signes de gravité, forme hyperalgique, traitement par voie orale impossible, conditions socio-économiques défavorables, doute sur le diagnostic, IU nécessitant un traitement par antibiotique à prescription hospitalière.

3. Les résistances bactériennes :

3.1. Définitions :

La résistance bactérienne se définit comme la capacité des micro-organismes à résister à l'action des antibiotiques, de ce fait leurs effets bactéricides ou bactériostatiques ne sont plus efficaces. C'est un phénomène naturel, lié au patrimoine génétique, présent chez tous les membres d'une même espèce.

La résistance acquise se caractérise par l'apparition d'une résistance à un ou plusieurs antibiotiques auxquels la bactérie était auparavant sensible. Cette acquisition peut être d'origine :

- chromosomique par mutation, événement plutôt ponctuel qui ne concerne qu'un antibiotique ou une famille d'antibactériens à la fois,
- plasmidique par transfert de matériel génétique portant un ou plusieurs gènes de résistance et qui donc peut concerner plusieurs antibiotiques à la fois ou plusieurs familles d'antibiotiques. C'est le mode de résistance acquise le plus fréquent.

Quatre principaux mécanismes de résistance ont été décrits [12] :

- Inactivation de l'antibiotique par production d'une enzyme, processus le plus souvent en cause. C'est le cas des β -lactamases qui inactivent les β -lactamines.
- Modification de la cible de l'antibiotique comme la modification des protéines de liaison aux pénicillines (PLP) entraînant une diminution de l'affinité pour les β -lactamines.
- Diminution de la perméabilité membranaire par modifications des pores entravant ainsi la pénétration des antibiotiques.
- Excrétion de l'antibiotique par mécanisme d'efflux : certaines bactéries possèdent des systèmes permettant de rejeter un antibiotique qui aurait pénétré.

La multirésistance est le résultat d'une accumulation de mécanismes de résistance par une même souche bactérienne par transfert de nombreux plasmides ; on parle de bactérie multirésistante (BMR) lorsqu'elle est résistante à 3 familles d'antibiotiques ou plus, actives à l'état sauvage.

La diffusion de la résistance se fait chez les bactéries au sein d'une même espèce (transmission verticale) mais aussi avec des bactéries d'espèces différentes (transmission horizontale). La dissémination est également interhumaine par le biais des échanges entre populations, les voyages...mais aussi animale.

Le principal facteur de risque de résistance bactérienne est l'exposition aux antibactériens : on parle de pression de sélection des antibiotiques. « En effet l'administration d'un antibiotique chez un individu entraîne la disparition ou la diminution des bactéries sensibles à cet antibiotique et favorise de ce fait la prolifération des bactéries ayant acquis des gènes de résistance et des espèces possédant une résistance naturelle » [12].

Comme le rappellent Ruppé É. et Andremont A. [13], le microbiote intestinal humain, composé de 10^{13} à 10^{14} bactéries, est un réservoir majeur de bactéries résistantes du fait de l'altération de la barrière naturelle, exercée normalement par les bactéries commensales, par la prise d'antibiotiques.

Tous les antibiotiques exercent une pression de sélection, leurs effets sur la diversité du microbiote sont antibiotiques-dépendants c'est à dire fonction du spectre d'action, des concentrations et des métabolites actifs.

En France, la forte consommation d'antibiotiques ainsi que la progression constante de la résistance bactérienne, avec notamment des BMR, ont amené l'ANSM à établir une liste des antibiotiques dits « critiques » en 2013. Celle-ci, actualisée en 2015, tient compte de l'impact des antibactériens sur la flore commensale et regroupe deux catégories [14,15] :

- les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes dont font partis l'AMC, les céphalosporines et les fluoroquinolones
- les antibiotiques de dernier recours, d'utilisation hospitalière.

Cette caractérisation des antibiotiques entre dans le cadre des actions mises en place dans le « Plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques » [16].

3.2. Cas d'*E. coli* :

Escherichia coli, bacille à Gram négatif de la famille des entérobactéries, est l'espèce dominante de la flore aérobie du tube digestif. Habituellement commensale, il peut devenir pathogène en cas d'immunodépression, d'anomalie fonctionnelle ou organique, ou par l'acquisition de facteurs de virulence particuliers (capsule, adhésines, toxines).

C'est la bactérie le plus souvent en cause dans les IU communautaires quel que soit l'âge, l'infection des voies urinaires se faisant généralement par voie ascendante à partir de la flore urétrale distale, reflet de la flore digestive particulièrement soumise aux conditions environnementales.

E. coli est naturellement sensible aux pénicillines (à l'exception des pénicillines G et M), aux céphalosporines, carbapénèmes, quinolones, aminosides, à la fosfomycine, la nitrofurantoïne, au triméthoprime et cotrimoxazole (sulfaméthoxazole-triméthoprime). Cependant ce n'est plus le cas aujourd'hui pour de nombreuses souches isolées dans les IU. Du fait de la pression de sélection

générée par la surconsommation des antibiotiques, que ce soit au niveau régional, national, européen ou mondial, *E. coli* a acquis des résistances vis à vis de ces antibiotiques.

Le tableau ci-dessous, issu du comité des référentiels de la SPILF, rapporte la prévalence de la résistance en France en 2017 chez les isolats de *E. coli* responsables d'IU communautaires de l'adulte :

PREVALENCE DE LA RESISTANCE	ANTIBIOTIQUES	POPULATION / SITUATIONS CLINIQUES
< 5 %	Fosfomycine trométamol	population générale
	Nitrofurantoïne	population générale
	Aminosides	population générale
≈ 5 %	C3G et aztréonam	population générale
< 10 %	Ciprofloxacine, lévofloxacine	IU simples et non récidivantes, en l'absence de FQ dans les 6 mois
	Pivmécillinam	cystites simples
10 à 20 %	Amoxicilline-clav	population générale, selon les concentrations adaptées aux cystites
	Pivmécillinam	cystite à risque de complication
	Ciprofloxacine, lévofloxacine	IU à risque de complication
	TMP et cotrimox (SMX-TMP)	cystites simples
> 20 %	Amoxicilline	population générale
	Amoxicilline-clav	population générale, selon les concentrations adaptées aux PNA et IU masculines
	TMP et cotrimox (SMX-TMP)	IU à risque de complication

TMP : Triméthoprim, SMX-TMP : sulfaméthoxazole-triméthoprim, FQ : fluoroquinolones

Peu de données de ville sont disponibles chez l'enfant, la plupart des études sont issues d'évaluation des données de services d'urgences pédiatriques ou hospitalisation. Une étude française, réalisée en 2012 au sein des services de pédiatrie générale de Rouen et d'Évreux, retrouve des taux de résistance d'*E. coli* chez l'enfant similaires à ceux observés chez l'adulte [17].

De façon générale, la résistance d'*E. coli* aux fluoroquinolones a augmenté au cours des deux dernières décennies, essentiellement liée à une sensibilité diminuée contribuant à sélectionner des mutants résistants lors de l'utilisation de cette classe d'antibiotiques. Un autre phénomène inquiétant est l'émergence d'entérobactéries résistantes aux C3G, dont *E. coli*, principalement par l'acquisition plasmidique d'une β -lactamase à spectre étendu.

3.3. Les β -lactamases à spectre élargi (BLSE) :

Les BLSE sont une famille hétérogène d'enzymes bactériennes découvertes dans les années 80 en France et en Allemagne. Elles confèrent aux bactéries la capacité d'hydrolyser l'ensemble des β -lactamines, à l'exception des céphamycines et des carbapénèmes.

Le plus souvent, s'y associe une résistance multiple aux aminosides, au cotrimoxazole et aux quinolones [18]. Il s'agit donc de BMR.

Initialement observées en milieu hospitalier, les années 2000 ont été marquées par l'émergence de « nouvelles » BLSE en milieu communautaire, notamment avec le type CTX-M chez *E. coli* en lien avec des infections urinaires. Ceci suggère une circulation des souches entre l'hôpital et la communauté, mais aussi une acquisition communautaire de ces bactéries productrices de BLSE, ce qui complique la détermination des FDR d'être porteur de BLSE.

Les FDR d'IU communautaire à EBLSE identifiés chez l'enfant sont [7, 19] :

- hospitalisation dans les 3 mois précédents
- anomalies du tractus urinaire
- IU récidivantes
- antibioprophylaxie par céphalosporines

Chez l'adulte [6,7] :

- antibiothérapie par pénicillines associées à un inhibiteur de pénicillinase, C2G ou C3G ou fluoroquinolones dans les 6 mois précédents,
- voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE : Asie du sud-est (Inde), Moyen-Orient, Afrique, Italie, Grèce
- hospitalisation dans les 3 mois précédents
- vie en établissement de long séjour
- présence d'une sonde à demeure
- antécédent de colonisation urinaire ou IU à EBLSE

Les infections à *E. coli* BLSE échappent donc aux schémas thérapeutiques reposant sur les C3G, les fluoroquinolones ou les aminosides, et tendent à augmenter l'utilisation des carbapénèmes, antibiotiques de dernier recours particulièrement générateurs de résistance [15]. En effet leur emploi expose à l'émergence d'entérobactéries productrices de carbapénémases, inhibant presque toutes les β -lactamines, et donc au risque d'impasse thérapeutique [20].

4. La surveillance de la résistance aux antibiotiques : MedQual

Dans ce contexte d'émergence et de dissémination des BMR, la surveillance de la résistance bactérienne est un problème majeur de santé publique aussi bien au niveau mondial que national, mais aussi régional et local, devant impliquer les professionnels de santé (hospitaliers, généralistes et spécialistes, laboratoires de ville) ainsi que le grand public.

En France, depuis une vingtaine d'années, cette veille épidémiologique des résistances aux antibiotiques, en milieu hospitalier ou en ville, est une des missions de l'Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA). Cette association regroupe des réseaux hospitaliers et de ville avec des objectifs de surveillance propres à chacun permettant de documenter chaque année l'évolution de la résistance pour les principales bactéries.

Les réseaux de ville fédérés au sein de l'ONERBA sont MEDQUAL, AFORCOPI-BIO, EPIVILLE, et plus récemment OSCAR [21].

MEDQUAL est un centre ressource en antibiologie créé en 2003 dans le cadre du « Plan National pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2001-2005 », en réponse à la circulaire DHOS/E2-DGS-SD5A n°272 du 2 mai 2002. C'est un partenaire clé dans le « Plan National d'Alerte sur les antibiotiques 2011-2016 ». Constitué d'un réseau de LABM de ville volontaires et initialement limité aux Pays de la Loire, il s'est progressivement étendu à d'autres régions : aujourd'hui 507 LABM répartis sur 9 régions participent à la surveillance de l'antibiorésistance en ville, ce qui en fait le réseau le plus vaste en France à l'heure actuelle.

Ses objectifs sont :

- de promouvoir le bon usage des ATB par des actions de conseils, d'élaboration de synthèses de recommandations, de mise à disposition d'une information validée,
 - d'assurer une veille épidémiologique inter-régionale en collaboration avec les instances régionales de santé,
 - d'élaborer des outils d'aide à la pratique, en particulier au moyen d'un site internet,
 - d'informer sur les médicaments anti-infectieux en assurant une veille documentaire,
 - d'apporter son concours aux actions de l'Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique,
 - de relayer les actions d'information de l'Assurance Maladie et de toute instance de santé, afin de contribuer à la promotion de soins de qualité.
- Ses actions concernent aussi bien la ville que les établissements de santé et les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD).

Le centre ressource a par ailleurs créé la plateforme MedQual-ville, e-outil qui permet le recueil des données de résistance bactérienne des laboratoires de son réseau, la mise à disposition de celles-ci et la création de rapports trimestriels. Il s'agit d'un outil pratique d'accompagnement des prescripteurs de ville pour connaître l'écologie bactérienne sur leur lieu d'exercice et permettre une utilisation efficiente des ATB à l'échelle départementale, régionale et du réseau complet [22].

La surveillance réalisée par MedQual porte essentiellement sur la sensibilité aux antibiotiques des bactéries les plus fréquemment isolées en ville dans les prélèvements à visée diagnostique, *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*.

Les données colligées par les réseaux de surveillance fournissent les informations nécessaires à la rédaction de rapports nationaux (ANSM) et à la réalisation d'études épidémiologiques sur la résistance bactérienne.

L'objectif principal de ce travail est d'étudier l'évolution des profils de sensibilité des *E. coli* mis en évidence dans les ECBU de ville chez les enfants jusqu'à 14 ans puis de les comparer à ceux de l'adulte jeune sur la période 2008-2017. L'objectif secondaire est de déterminer l'évolution des taux de *E. coli* BLSE sur cette même période par classe d'âges.

MÉTHODOLOGIE

Nous avons mené une étude épidémiologique, descriptive et rétrospective, sur le pourcentage de sensibilité aux antibiotiques des *Escherichia coli* dans les IU communautaires de l'enfant et de l'adulte, à partir des données recueillies par MEDQUAL du 1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2017.

1. Recueil des données :

Le travail réalisé porte sur les données issues des antibiogrammes reçus par le centre MEDQUAL.

1.1. Protocole de recueil MedQual :

Chaque LABM participant au réseau fournit une extraction mensuelle de tous les antibiogrammes concernant chaque patient ayant eu un prélèvement positif pour *E. coli*. Les examens réalisés aux urgences ou en établissement de soins sont exclus de ce recueil.

Les fichiers peuvent être transmis sous la forme texte (.txt) ou Excel (.xls, .xlsx, .csv) et comportent des données obligatoires :

- le numéro d'analyse,
- la date de prélèvement,
- le type de prélèvement,
- le département d'origine du patient ou du laboratoire où a eu lieu ce prélèvement,
- le phénotype (BLSE),

et des données facultatives :

- le sexe du patient,
- l'âge ou la date de naissance,
- l'antibiogramme complet,
- le type d'hébergement.

La technique utilisée pour réaliser les antibiogrammes (automates Vitek[®] Biomérieux, diffusion en milieu gélosé...) ainsi que le choix des antibiotiques testés sont laissés à l'appréciation de chaque LABM.

Toutes les données sont anonymisées ; les fichiers sont ensuite traités au sein du centre ressource via le logiciel Excel[®] pour le nettoyage et la gestion des données, via le logiciel SAS[®] pour la mise en forme et les cartographies.

Le contrôle qualité est réalisé grâce à des éléments de vérification préétablis et un groupe d'experts en bactériologie vérifie la cohérence des données fournies avant leur importation sur la plateforme MedQual-ville.

1.2. Critères de l'étude :

L'extraction des données pour ce travail a été réalisée par le gestionnaire de données de l'équipe MedQual M^r Thomas Coeffic.

Nous avons ainsi obtenu un fichier Excel[®] pour chaque année de la période d'étude (2008-2017), correspondant à tous les antibiogrammes réalisés lorsque qu'un prélèvement urinaire de ville est revenu positif pour *E. coli* selon les critères microbiologiques recommandés (leucocyturie $\geq 10^4$ /ml et bactériurie $\geq 10^3$ UFC/ml), et ce pour l'ensemble du réseau.

2. Population étudiée :

Pour cette étude, nous avons ciblé les enfants, pour qui il n'existe que peu de publications dans les IU communautaires, et les adultes jusqu'à 34 ans révolus.

Nous avons réalisé une analyse par classes d'âge : [0-4], [5-9], [10-14] et [15-34], avec une stratification au sein de la classe [0-4] dans l'objectif de mettre en évidence une éventuelle évolution des profils de sensibilité dans les premières années de vie.

L'âge étant une donnée facultative à fournir par les LABM, il est recalculé à partir de la date de prélèvement et la date de naissance lorsque celle-ci est disponible.

Lors de la mise en forme des fichiers reçus par MedQual, la variable « âge » est codée comme suit :

- âge entre 0 et 1 an : « 1 »
- entre 1 an +1 jour et 2 ans : « 2 »
- entre 2 ans + 1 jour et 3 ans : « 3 » et ainsi de suite.

La variable « sexe » est codée « F » pour femme, « H » pour homme, et « NR » lorsqu'elle n'est pas renseignée.

La variable « hébergement » précise le lieu où réside le patient au moment du prélèvement, codé par « ville », « domicile » ou « EHPAD ». Dans le cadre de notre analyse, nous avons volontairement exclu les antibiogrammes associés au type d'hébergement « EHPAD », ce qui correspond pour les âges retenus à une résidence en institut spécialisé.

3. Antibiotiques étudiés :

Les antibiotiques retenus pour notre étude sont ceux recommandés par la SPILF et le GPIP dans les IU communautaires, en conformité avec la liste éditée par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) [23], par ordre alphabétique :

- Amikacine (AKN)
- Amoxicilline (AMX)
- Amoxicilline-acide clavulanique (AMC)
- Céfixime (CFM)
- Ceftriaxone (CRO)
- Ciprofloxacine (CIP)
- Fosfomycine (FOS)
- Nitrofurantoïne (FUR)
- Triméthoprime-sulfaméthoxazole (TSU) = cotrimoxazole

En dehors de l'amikacine recommandée pour les patients ambulatoires consultants aux urgences pédiatriques [8], nous n'avons étudié que les antibiotiques utilisables en médecine de ville.

Seul le pivmécillinam (SELEXID®) n'a pas été pris en compte : option thérapeutique de deuxième intention chez la femme adulte dans le traitement de la cystite aigüe simple ou à risque de complication avec un service médical rendu (SMR) important, la Commission de la Transparence considère que cet ATB n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans les indications de l'AMM [24]. Par ailleurs, sur les antibiogrammes recueillis pour l'étude, cette molécule n'a pas été testée suffisamment pour mettre en évidence une évolution de sensibilité entre 2008 et 2017.

4. Analyse des données :

Le traitement des données recueillies a été réalisé sous Excel® 2016.

Pour chacun des antibiotiques retenus, les variables codées « S », « I » et « R » (respectivement pour sensible, intermédiaire et résistant) ont été dénombrées sur la période 2008-2017 et pour chaque classe d'âge.

Afin d'être en conformité avec les rapports de l'ONERBA, les résultats obtenus sont exprimés en pourcentage de sensibilité.

Les comparaisons statistiques ont été effectuées avec un test du Chi².

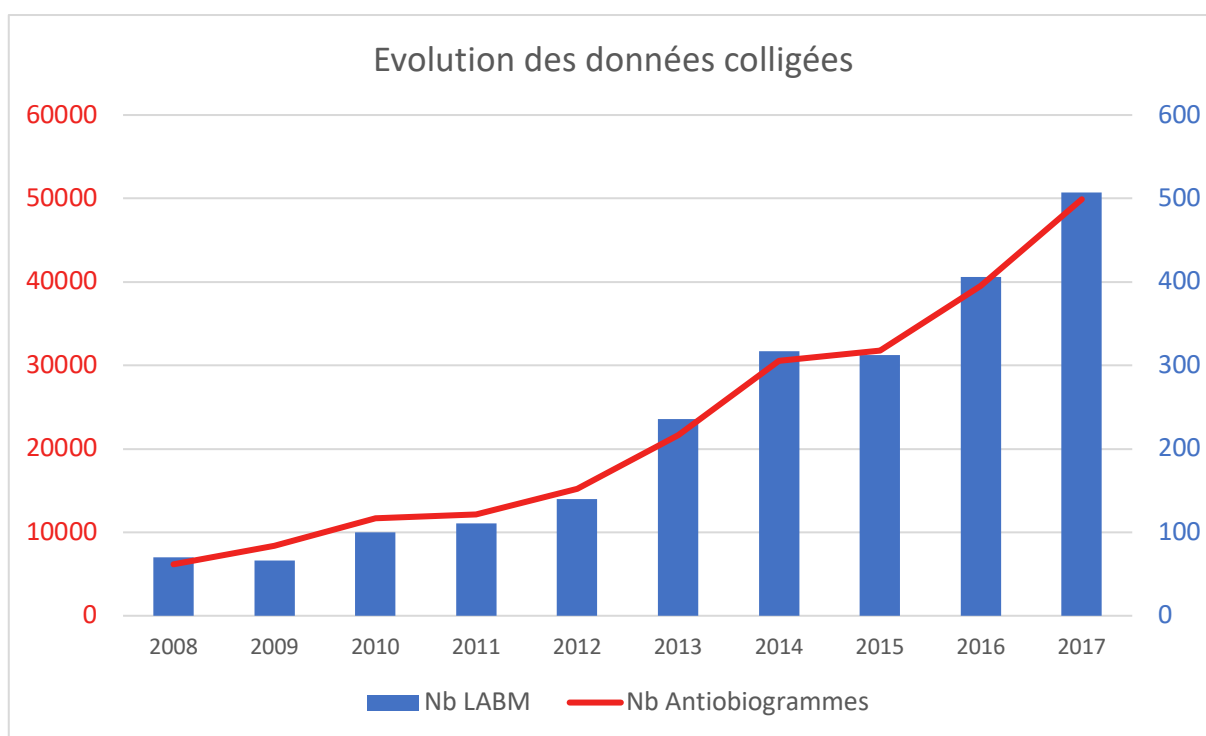
L'ensemble des résultats a été vérifié par une étudiante en licence professionnelle en statistique et informatique pour la santé.

RÉSULTATS

1. Antibiogrammes :

Entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2017, le nombre de LABM ayant transmis une extraction mensuelle au réseau MedQual a augmenté et 227 068 antibiogrammes ont été colligés pour les [0-34] ans, en excluant ceux associés au type d'hébergement « EHPAD » (au nombre de 410).

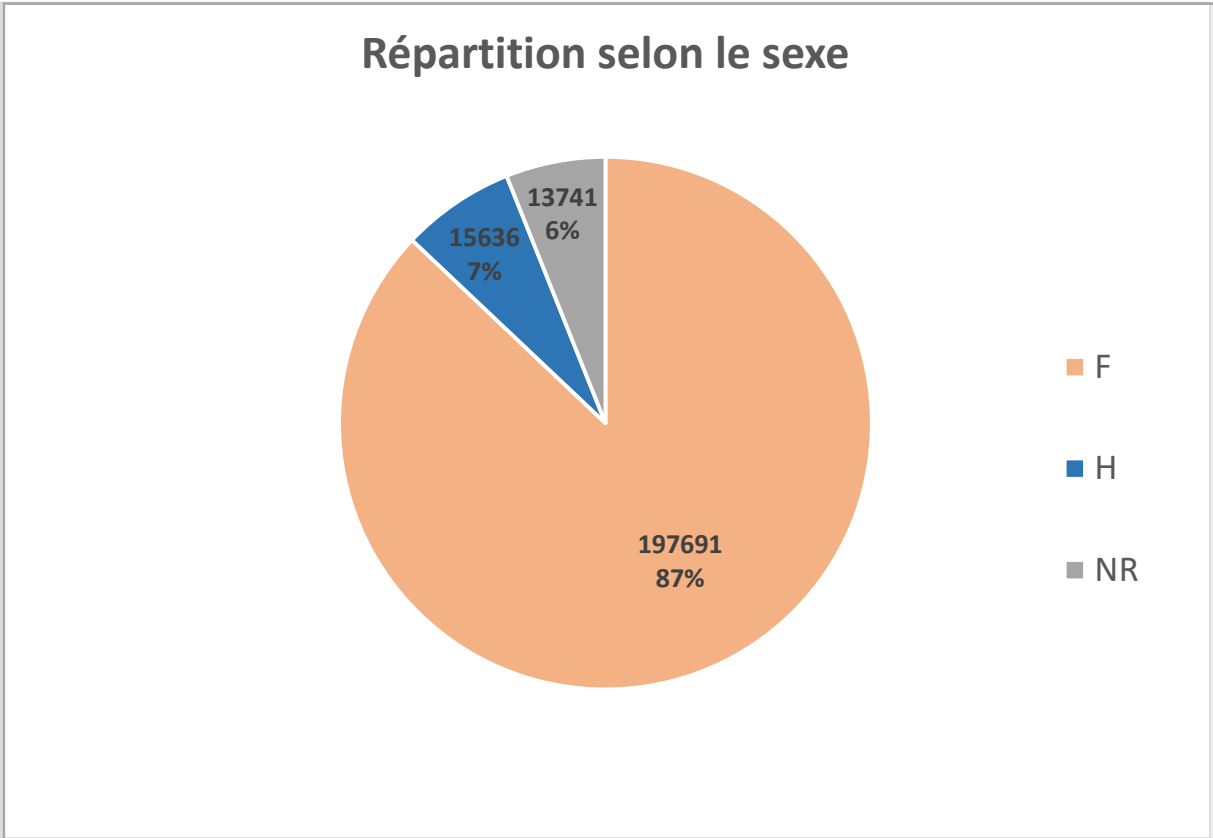
Le diagramme ci-dessous présente cette évolution année par année :



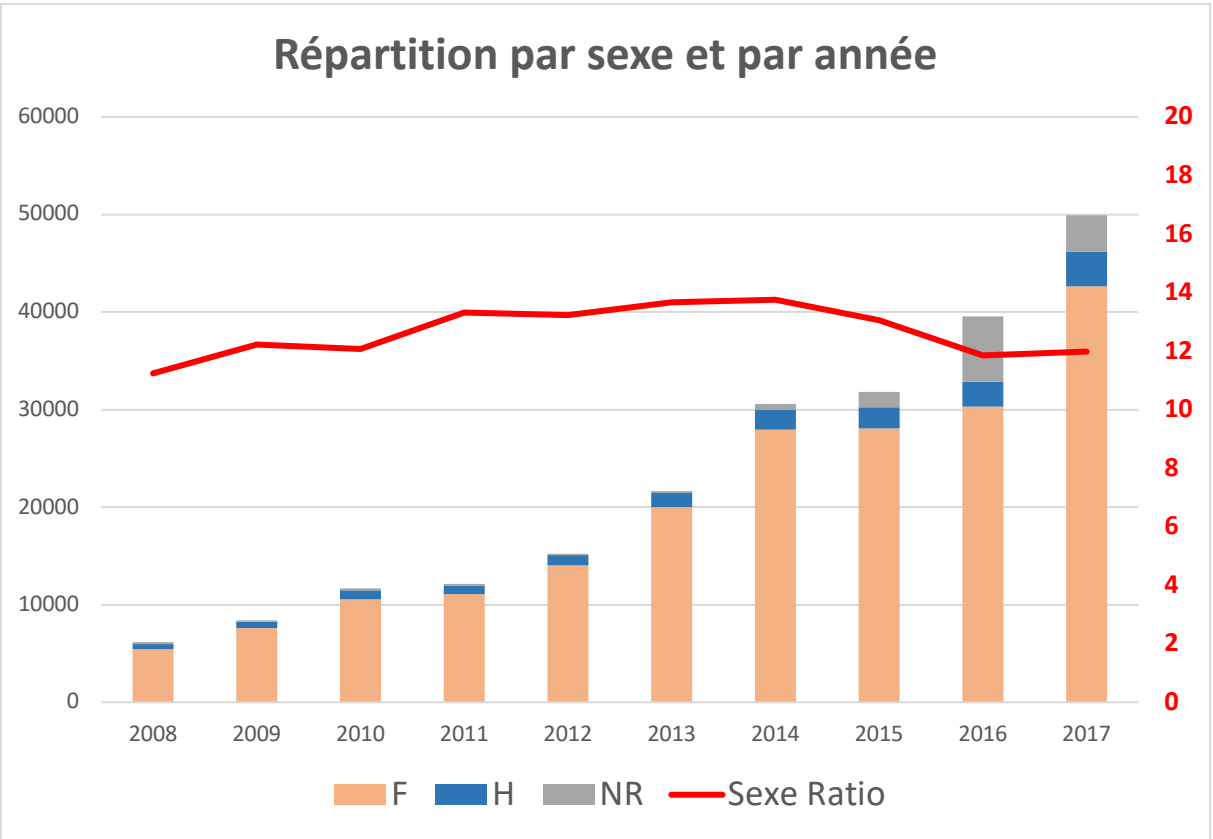
2. Caractérisation de la population :

2.1. Répartition selon le sexe :

Entre 2008 et 2017, sur les 227 068 antibiogrammes recueillis, 197 691 (87%) étaient issus de patients du sexe féminin, 15 636 (7%) de sexe masculin et 13 741 (6%) n'étaient pas renseignés. Le sexe ratio était de 13 femmes pour 1 homme. Ce rapport restait le même sur la période d'étude.



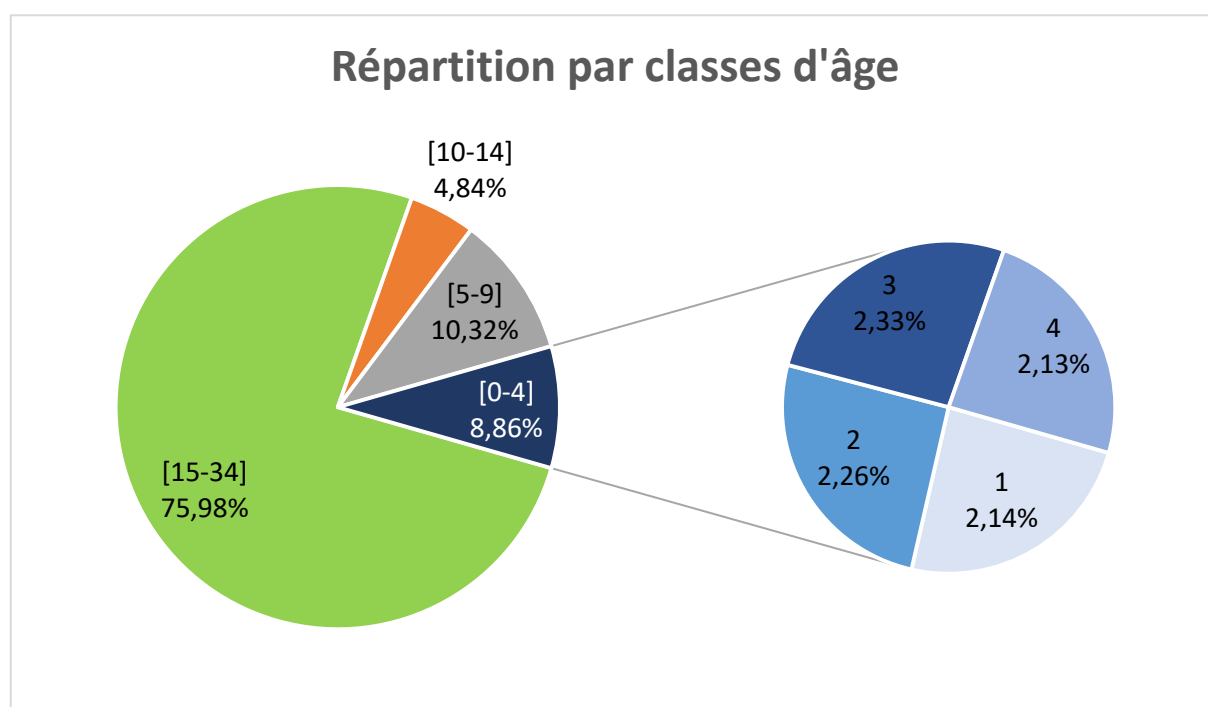
Le diagramme suivant représente l'évolution en volume :



2.2. Répartition selon l'âge :

Sur les 227 068 antibiogrammes, 20 113 (8,86%) correspondaient à la classe d'âge [0-4] ans, 23 442 (10,32%) à la classe [5-9], 10 991 (4,84%) à celle des [10-14] ans et 172 522 (75,98%) aux [15-34] ans.

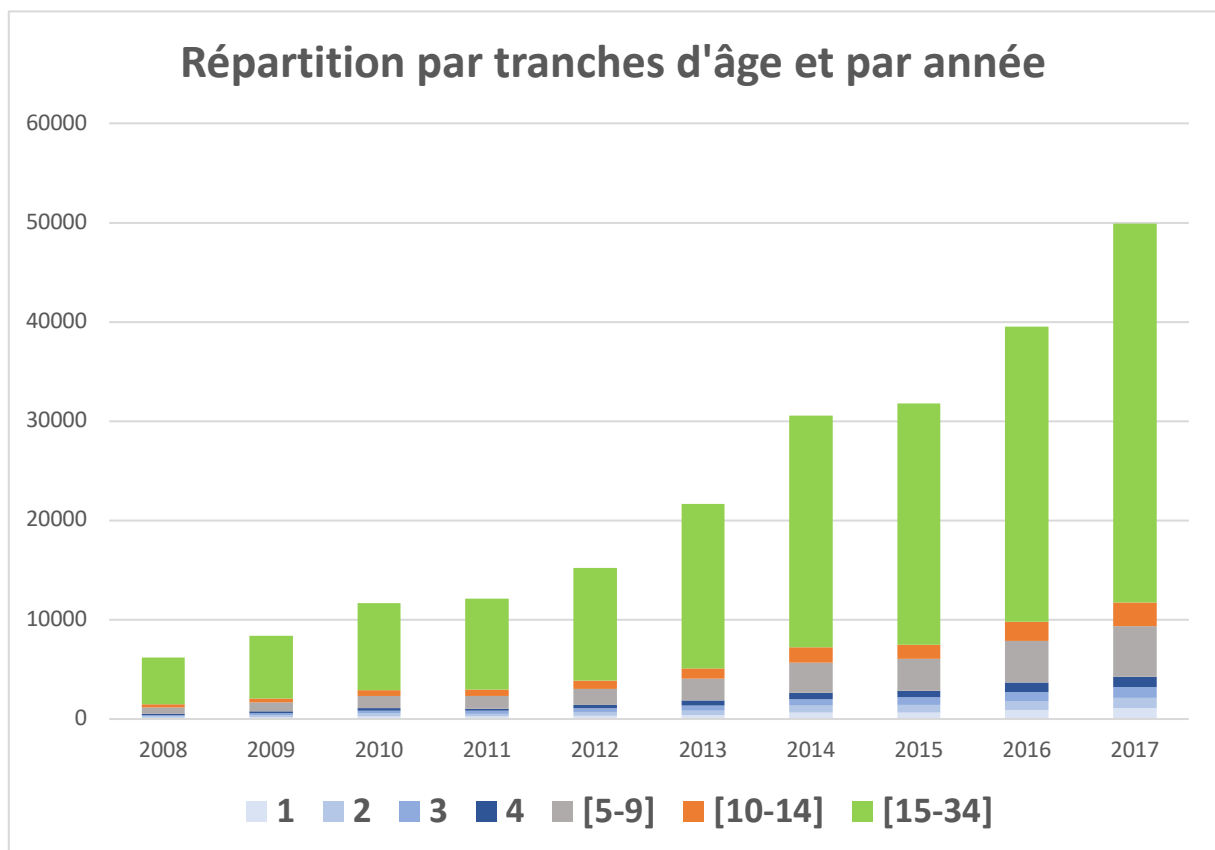
Au sein de la classe [0-4], 4 870 (2,14%) correspondaient aux enfants âgés d'1 an ou moins, 5 128 (2,26%) à ceux âgés de 1 à 2 ans, 5 288 (2,33%) à ceux âgés de 2 à 3 ans et 4 827 (2,13%) pour les 3 à 4 ans.



Le tableau suivant représente l'évolution de la répartition entre ces classes d'âge :

Année	1	2	3	4	[5-9]	[10-14]	[15-34]
2008	2,11%	2,21%	2,08%	2,08%	10,72%	4,65%	76,16%
2009	2,07%	2,53%	2,39%	2,02%	10,66%	4,72%	75,61%
2010	2,27%	2,55%	2,38%	2,35%	10,33%	5,11%	75,01%
2011	2,26%	2,18%	2,38%	1,77%	10,40%	5,26%	75,75%
2012	2,05%	2,71%	2,48%	2,15%	10,66%	5,31%	74,65%
2013	1,90%	2,11%	2,34%	2,29%	10,07%	4,83%	76,46%
2014	2,20%	2,21%	2,23%	2,03%	10,01%	4,90%	76,42%
2015	2,03%	2,39%	2,39%	2,09%	10,09%	4,52%	76,49%
2016	2,30%	2,21%	2,39%	2,32%	10,76%	4,83%	75,19%
2017	2,16%	2,08%	2,24%	2,03%	10,20%	4,76%	76,52%
Période	2,14%	2,26%	2,33%	2,13%	10,32%	4,84%	75,98%

Le graphique ci-dessous présente l'évolution du volume d'antibiogrammes par tranches d'âge, année après année :



3. Résultats par antibiotiques (ordre alphabétique) :

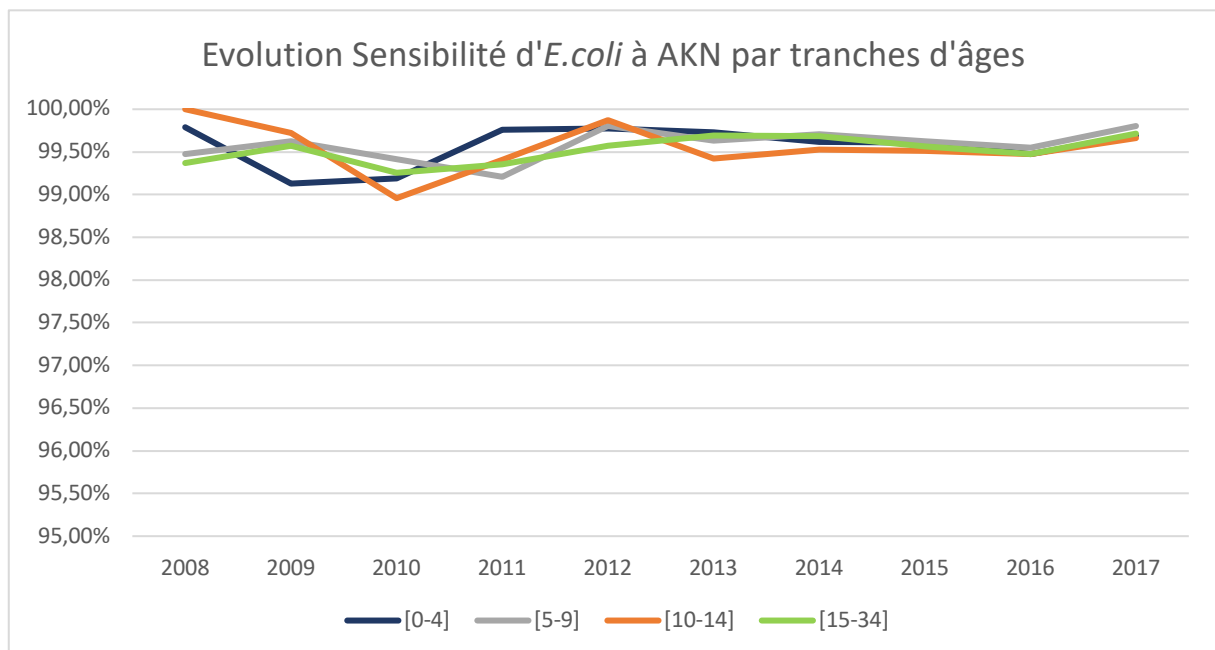
3.1. Amikacine :

Le pourcentage de sensibilité d'*E. coli* à l'amikacine était stable entre 2008 et 2017 tous âges confondus.

Après stratification des classes d'âge, nous n'avons pas retrouvé de différence significative des taux de sensibilité avec respectivement 99,60% de souches sensibles chez les [0-4], 99,64% chez les [5-9] ans, 99,55% chez les [10-14] et 99,59% pour les [15-34], ($p > 0,05$).

Le tableau (nombre de souches sensibles et pourcentage) et le graphique ci-dessous représentent l'évolution du pourcentage de sensibilité à l'amikacine par classes d'âge par année :

	[0-4]	[5-9]	[10-14]	[15-34]	Tous âges confondus
2008	473 (99,79%)	566 (99,47%)	267 (100%)	4239 (99,37%)	5545 (99,43%)
2009	683 (99,13%)	792 (99,62%)	357 (99,72%)	5582 (99,57%)	7414 (99,54%)
2010	857 (99,19%)	1015 (99,41%)	475 (98,96%)	6801 (99,26%)	9148 (99,25%)
2011	818 (99,76%)	1003 (99,21%)	505 (99,41%)	7121 (99,36%)	9447 (99,38%)
2012	1323 (99,77%)	1505 (99,8%)	764 (99,87%)	10524 (99,57%)	14116 (99,63%)
2013	1836 (99,73%)	2139 (99,63%)	1026 (99,42%)	16269 (99,69%)	21270 (99,67%)
2014	2608 (99,62%)	3025 (99,7%)	1473 (99,53%)	23079 (99,68%)	30185 (99,67%)
2015	2807 (99,61%)	3184 (99,62%)	1425 (99,51%)	24127 (99,57%)	31543 (99,58%)
2016	3623 (99,48%)	4232 (99,55%)	1894 (99,47%)	29550 (99,48%)	39299 (99,49%)
2017	4236 (99,69%)	5081 (99,80%)	2368 (99,66%)	38076 (99,71%)	49761 (99,72%)
Période	19264 (99,60%)	22542 (99,64%)	10554 (99,55%)	165368 (99,59%)	217728 (99,60%)

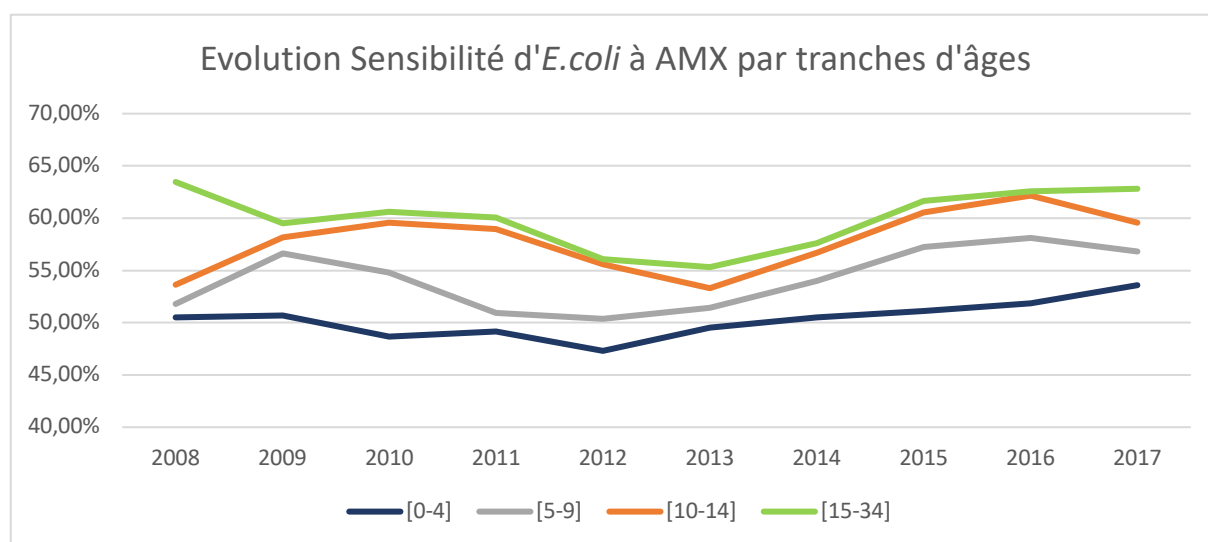


3.2. Amoxicilline :

Au cours des dix années de l'étude, le pourcentage de sensibilité d'*E. coli* à l'amoxicilline était de 58,92% tous âges confondus, avec respectivement 51% chez les [0-4] ans, 55,23% chez les [5-9] ans, 58,62% pour les [10-14] et 60,73% pour les [15-34] ans. La différence de sensibilité observée entre les classes d'âge était significative ($p < 0,05$), c'est-à-dire qu'elle n'était pas due au hasard de l'échantillonnage.

	[0-4]	[5-9]	[10-14]	[15-34]	Tous âges confondus
2008	263 (50,48%)	342 (51,82%)	154 (53,66%)	2979 (63,46%)	3738 (60,66%)
2009	384 (50,66%)	507 (56,65%)	231 (58,19%)	3780 (59,48%)	4902 (58,32%)
2010	543 (48,66%)	661 (54,76%)	355 (59,56%)	5307 (60,58%)	6866 (58,79%)
2011	512 (49,18%)	641 (50,91%)	376 (58,93%)	5509 (60,04%)	7038 (58,1%)
2012	676 (47,31%)	817 (50,37%)	449 (55,57%)	6373 (56,1%)	8315 (54,63%)
2013	923 (49,54%)	1120 (51,45%)	557 (53,3%)	9140 (55,32%)	11740 (54,33%)
2014	1338 (50,49%)	1652 (54%)	849 (56,71%)	13461 (57,63%)	17300 (56,6%)
2015	1419 (51,14%)	1805 (57,25%)	854 (60,52%)	14710 (61,66%)	18788 (60,22%)
2016	1892 (51,86%)	2472 (58,11%)	1186 (62,16%)	18594 (62,55%)	24144 (61,07%)
2017	2277 (53,59%)	2893 (56,83%)	1415 (59,55%)	23981 (62,80%)	30566 (61,25%)
Période	10227 (51,01%)	12910 (55,23%)	6426 (58,62%)	103834 (60,73%)	133397 (58,92%)

L'évolution de la sensibilité à l'amoxicilline entre 2008 et 2017 était stable pour chaque classe d'âge. La variation observée dans les courbes de chaque tranche d'âge était due aux fluctuations des effectifs.



3.3. Amoxicilline-acide clavulanique :

77% des souches d'*E. coli* étaient sensibles à l'association amoxicilline-acide clavulanique, avec des taux respectivement de 71,52% pour les [0-4], 75,02% pour les [5-9], 77,32% chez les pré-adolescents et 77,89% dans la classe adolescents/adultes.

	[0-4]	[5-9]	[10-14]	[15-34]	Tous âges confondus
2008	361 (69,16%)	474 (71,71%)	215 (74,91%)	3678 (78,34%)	4728 (76,69%)
2009	481 (69,81%)	620 (74,79%)	293 (77,11%)	4678 (76,53%)	6072 (75,8%)
2010	724 (70,16%)	836 (73,08%)	432 (76,6%)	6397 (75,53%)	8389 (74,83%)
2011	596 (62,47%)	777 (66,18%)	436 (71,48%)	6151 (70,7%)	7960 (69,59%)
2012	835 (66,91%)	1043 (72,03%)	549 (75,83%)	7727 (74,96%)	10154 (73,97%)
2013	1116 (64,40%)	1337 (65,96%)	664 (69,02%)	10907 (69,47%)	14024 (68,67%)
2014	1667 (63,43%)	1993 (65,47%)	1012 (68,1%)	15935 (68,47%)	20607 (67,71%)
2015	1824 (67,08%)	2255 (72,93%)	1026 (74,84%)	17667 (75,7%)	22772 (74,61%)
2016	2186 (80,28%)	2754 (84,84%)	1239 (85,8%)	19756 (87,15%)	25935 (86,21%)
2017	3152 (81,91%)	3858 (84,02%)	1835 (86,07%)	30176 (86,84%)	39021 (86,1%)
Période	12942 (71,52%)	15947 (75,02%)	7701 (77,32%)	123072 (77,89%)	159662 (77,01%)

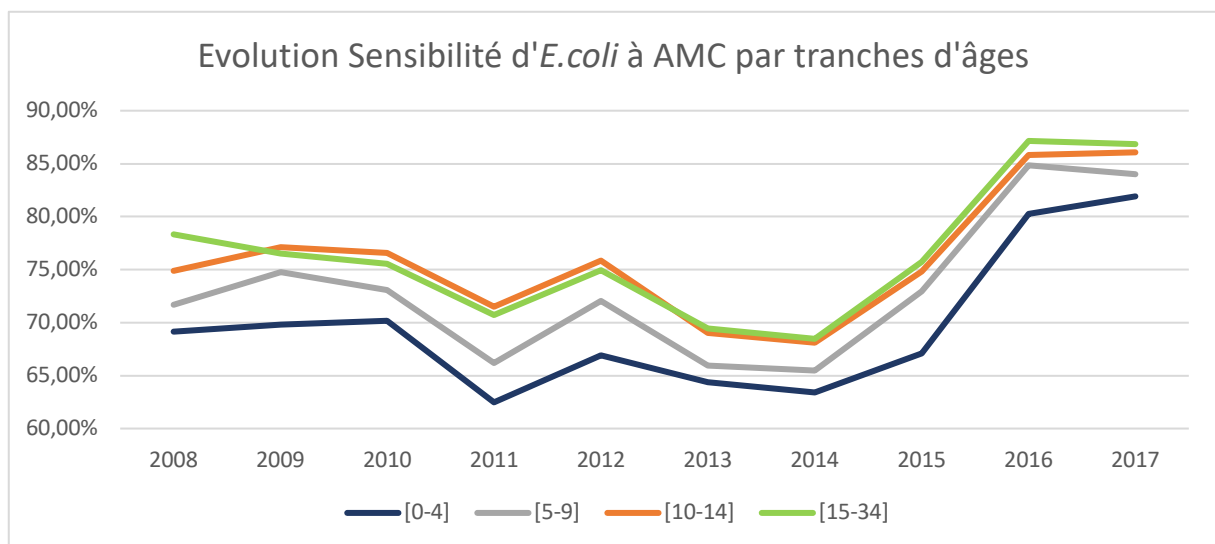
Nous avons constaté une augmentation significative ($p < 0,05$) des pourcentages de sensibilité à partir de 2015 et ce quel que soit l'âge. Ceci s'expliquait par la modification des concentrations critiques permettant la catégorisation en « S », « I » ou « R » vis-à-vis de cette molécule ; en 2014, le CA-SFM avait émis des recommandations concernant la mesure de la CMI pour amoxicilline-acide clavulanique en fonction de la situation clinique :

- CMI fixée à 32mg/L pour les cystites
- CMI à 8mg/L pour les autres situations cliniques

Tous les LABM n'avaient pas encore intégré ces changements, aussi nous n'avons qu'une seule année (2017) où les antibiogrammes présentaient cette classification pour AMC. La sensibilité des souches était alors de l'ordre de 93,5% tous âges confondus dans le cadre des cystites, de 86,10% dans les autres situations cliniques.

La différence entre les pourcentages observés dans le cas des cystites n'était pas significative pour les classes [0-4], [5-9], [10-14], mais elle était significative entre les [0-14] et les [15-34].

	[0-4]	[5-9]	[10-14]	[15-34]	Tous âges confondus
AMC cystites	1495 (90,83%)	1758 (91,56%)	844 (92,34%)	15107 (94,08%)	19204 (93,50%)
AMC autres	3152 (81,91%)	3858 (84,02%)	1835 (86,07%)	30176 (86,84%)	39021 (86,10%)



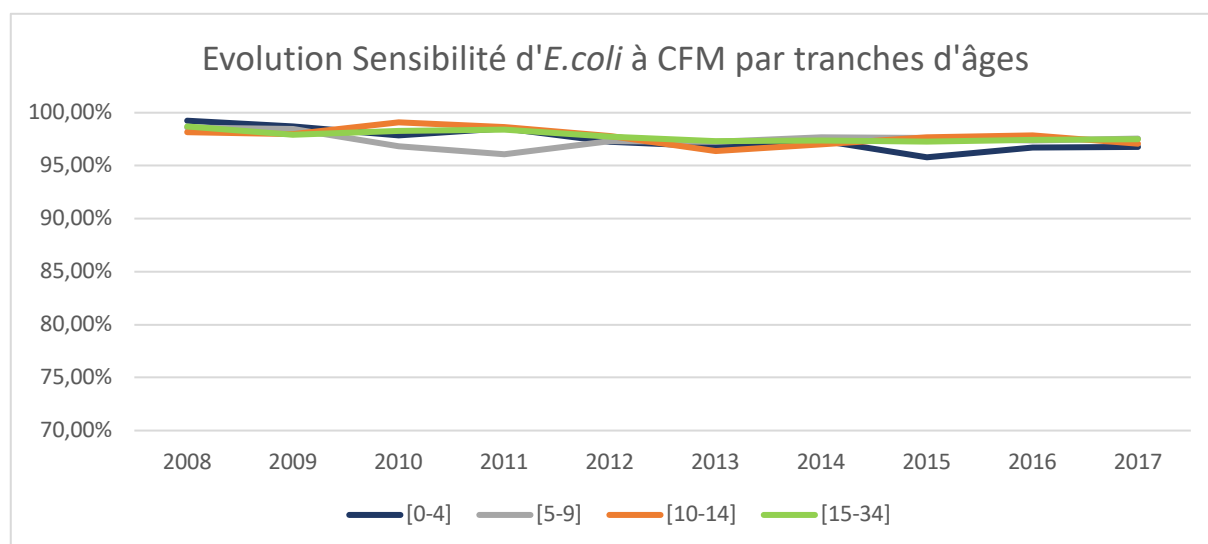
3.4. Céfixime :

Le pourcentage global de sensibilité au céfixime était de 97,49%, avec 96,98% de souches sensibles pour la classe [0-4], 97,46% pour les [5-9], 97,49% chez les [10-14] et 97,55% chez les [15-34] ans.

Le test de significativité a mis en évidence une différence significative ($p < 0,05$) des taux de sensibilité entre les [0-4] et les autres classes d'âges.

	[0-4]	[5-9]	[10-14]	[15-34]	Tous âges confondus
2008	394 (99,24%)	492 (98,6%)	216 (98,18%)	3497 (98,7%)	4599 (98,71%)
2009	528 (98,69%)	646 (98,48%)	294 (98%)	4388 (97,9%)	5856 (98,04%)
2010	772 (97,85%)	878 (96,8%)	436 (99,09%)	6021 (98,29%)	8107 (98,12%)
2011	659 (98,51%)	833 (96,08%)	440 (98,65%)	5825 (98,38%)	7757 (98,15%)
2012	1071 (97,28%)	1257 (97,29%)	623 (97,8%)	8904 (97,76%)	11855 (97,67%)
2013	1579 (96,81)	1892 (97,23%)	879 (96,38%)	14224 (97,33%)	18574 (97,23%)
2014	2263 (97,38%)	2589 (97,66%)	1243 (97,03%)	20017 (97,38%)	26112 (97,39%)
2015	2390 (95,79%)	2743 (97,62%)	1220 (97,68%)	20826 (97,27%)	27179 (97,19%)
2016	3114 (96,74%)	3635 (97,37%)	1629 (97,84%)	25295 (97,45%)	33673 (97,39%)
2017	3651 (96,77%)	4422 (97,57%)	2071 (97,05%)	33070 (97,51%)	43214 (97,43%)
Période	16421 (96,98%)	19387 (97,46%)	9051 (97,49%)	142067 (97,55%)	186926 (97,49%)

Nous avons constaté une diminution de la sensibilité des souches des *E. coli* testées, significative ($p < 0,05$) à partir de 2011 elle restait stable sur le reste de la période étudiée.

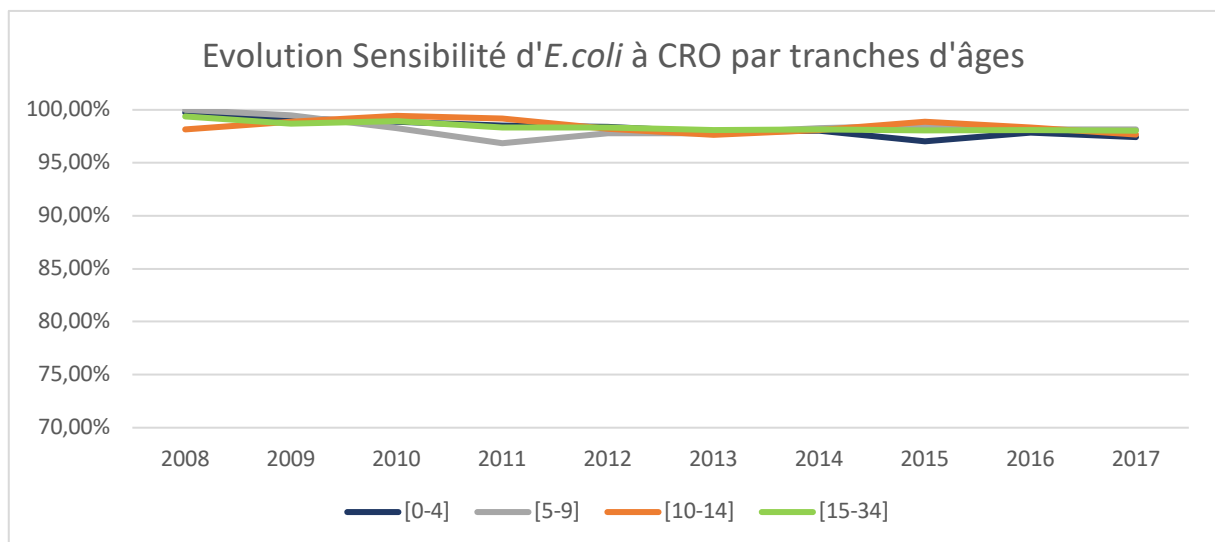


3.5. Ceftriaxone :

Entre 2008 et 2017, la sensibilité globale à la ceftriaxone était de 98,16% tous âges confondus, avec respectivement 97,85% de souches sensibles chez les [0-4] ans, 98,21% chez les [5-9], 98,26% chez les [10-14] et 98,19% pour les [15-34]. Nous avons observé une diminution non significative ($p>0,05$) de la sensibilité globale au cours de la période.

	[0-4]	[5-9]	[10-14]	[15-34]	Tous âges confondus
2008	387 (99,74%)	506 (100%)	215 (98,17%)	3512 (99,38%)	4620 (99,42%)
2009	480 (99,17%)	561 (99,47%)	263 (98,87%)	3780 (98,72%)	5084 (98,85%)
2010	603 (98,85%)	742 (98,28%)	351 (99,43%)	4677 (98,94%)	6373 (98,88%)
2011	534 (98,52%)	676 (96,85%)	359 (99,17%)	4502 (98,34%)	6071 (98,24%)
2012	994 (98,42%)	1166 (97,82%)	598 (98,19%)	8035 (98,35%)	10793 (98,29%)
2013	1514 (97,33%)	1830 (97,81%)	860 (97,73%)	13650 (98,07%)	17854 (98,02%)
2014	2280 (98,02%)	2644 (98,29%)	1293 (98,1%)	20077 (98,16%)	26294 (98,16%)
2015	2514 (97,03%)	2901 (98,51%)	1294 (98,85%)	21927 (98,06%)	28636 (98,05%)
2016	3151 (97,86%)	3750 (98,14%)	1670 (98,35%)	26290 (98,08%)	34861 (98,08%)
2017	3126 (97,41%)	3875 (98,15%)	1831 (97,65%)	30298 (98,06%)	39130 (98%)
Période	15583 (97,85%)	18651 (98,21%)	8734 (98,26%)	136748 (98,19%)	179716 (98,16%)

Les courbes d'évolution par stratification des classes d'âges étaient superposables.

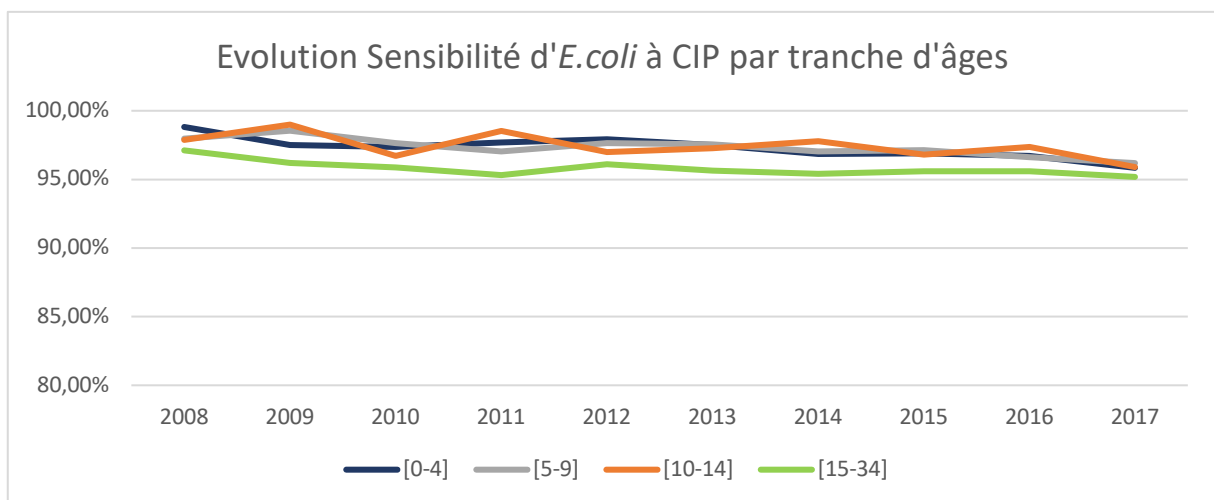


3.6. Ciprofloxacine :

Nous avons observé une diminution significative ($p < 0,05$) de la sensibilité globale des souches testées à la ciprofloxacine entre 2008 et 2017, le pourcentage tous âges confondus passant de 97,39% à 95,37%.

	[0-4]	[5-9]	[10-14]	[15-34]	Tous âges confondus
2008	502 (98,82%)	632 (97,98%)	275 (97,86%)	4476 (97,11%)	5885 (97,39%)
2009	739 (97,49%)	882 (98,55%)	393 (98,99%)	6114 (96,18%)	8128 (96,68%)
2010	919 (97,35%)	1036 (97,64%)	497 (96,69%)	7210 (95,86%)	9662 (96,24%)
2011	885 (97,68%)	1051 (97,05%)	540 (98,54%)	7543 (95,34%)	10019 (95,88%)
2012	1382 (97,94%)	1570 (97,64%)	776 (97%)	10819 (96,1%)	14547 (96,48%)
2013	1807 (97,52%)	2121 (97,56%)	1017 (97,32%)	15813 (95,62%)	20758 (96,06%)
2014	2541 (96,87%)	2932 (97,02%)	1454 (97,78%)	22238 (95,39%)	29165 (95,8%)
2015	2702 (96,88%)	3093 (97,11%)	1386 (96,79%)	23190 (95,61%)	30371 (95,92%)
2016	3494 (96,73%)	4094 (96,62%)	1847 (97,36%)	28393 (95,58%)	37828 (95,88%)
2017	3919 (95,84%)	4744 (96,19%)	2222 (95,90%)	35298 (95,18%)	46183 (95,37%)
Période	18890 (96,91%)	22155 (96,99%)	10407 (97,10%)	161094 (95,57%)	212546 (95,91%)

Après stratification des classes d'âges, nous avons mis en évidence une diminution de la sensibilité d'*E. coli* à cette molécule évoluant avec l'âge : le pourcentage de sensibilité était plus faible significativement chez les [15-34] ans par rapport à celui des tranches d'âges correspondant aux enfants.



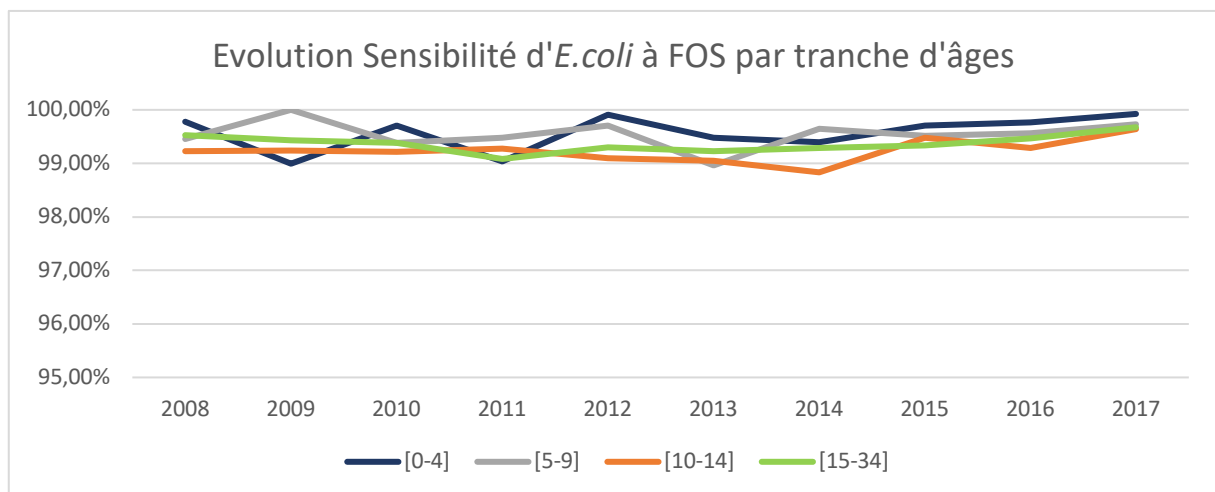
3.7. Fosfomycine :

Les souches d'*E. coli* testées restaient hautement sensibles dans le temps à la fosfomycine, quel que soit l'âge, avec une sensibilité globale de 99,45%.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les classes d'âges étudiées ($p > 0,05$).

	[0-4]	[5-9]	[10-14]	[15-34]	Tous âges confondus
2008	457 (99,78%)	552 (99,46%)	258 (99,23%)	3989 (99,53%)	5256 (99,53%)
2009	492 (98,99%)	582 (100%)	263 (99,25%)	3979 (99,43%)	5316 (99,44%)
2010	678 (99,71%)	810 (99,39%)	381 (99,22%)	5170 (99,38%)	7039 (99,41%)
2011	613 (99,03%)	767 (99,48%)	408 (99,27%)	5075 (99,08%)	6863 (99,13%)
2012	1159 (99,91%)	1342 (99,7%)	659 (99,1%)	9286 (99,3%)	12446 (99,39%)
2013	1697 (99,47%)	1994 (99,01%)	926 (99,04%)	14875 (99,24%)	19492 (99,23%)
2014	2455 (99,39%)	2789 (99,64%)	1350 (98,83%)	21477 (99,28%)	28071 (99,31%)
2015	2677 (99,70%)	3047 (99,51%)	1348 (99,48%)	23012 (99,34%)	30084 (99,39%)
2016	3485 (99,77%)	4054 (99,56%)	1807 (99,29%)	28248 (99,46%)	37594 (99,49%)
2017	3943 (99,92%)	4733 (99,73%)	2214 (99,64%)	35543 (99,67%)	46433 (99,7%)
Période	17656 (99,67%)	20670 (99,56%)	9614 (99,29%)	150654 (99,42%)	198594 (99,45%)

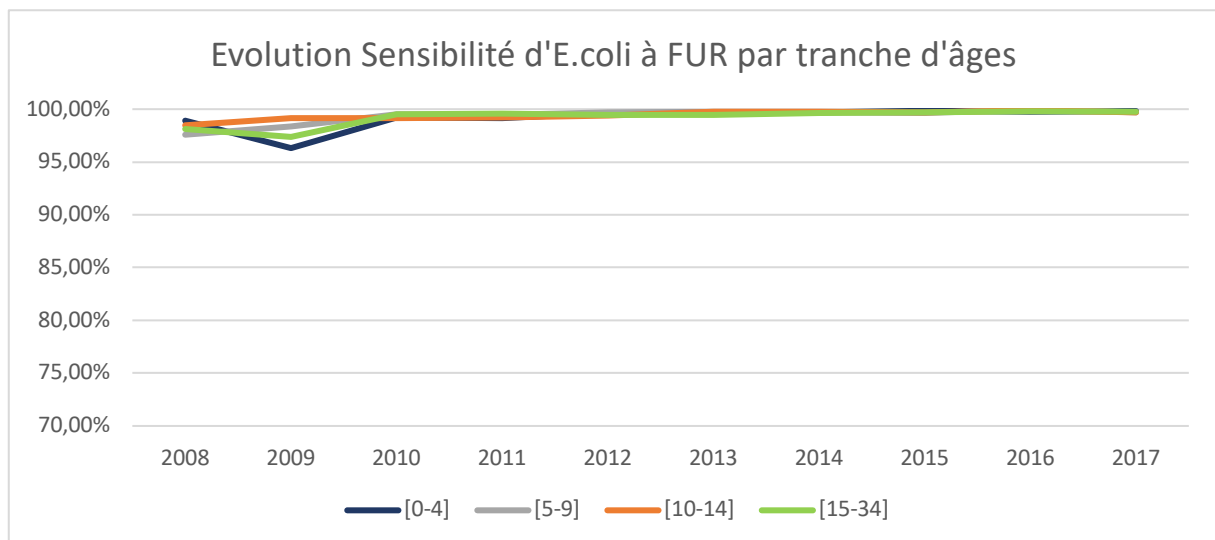
Les variations observées sur les courbes des tranches d'âges étaient dues aux fluctuations d'échantillonnage ($p > 0,05$).



3.8. Nitrofurantoïne :

Au cours de la période d'étude, la sensibilité tous âges confondus et par tranches d'âges restait stable (>99%). Il n'y avait pas de différence significative entre les enfants et les adultes ($p > 0,05$).

	[0-4]	[5-9]	[10-14]	[15-34]	Tous âges confondus
2008	463 (98,93%)	565 (97,58%)	258 (98,47%)	4222 (98,14%)	5508 (98,16%)
2009	679 (96,31%)	796 (98,39%)	360 (99,17%)	5746 (97,37%)	7581 (97,47%)
2010	859 (99,19%)	983 (99,49%)	452 (99,12%)	6667 (99,49%)	8961 (99,45%)
2011	794 (99,13%)	935 (99,47%)	503 (99,21%)	7004 (99,59%)	9236 (99,52%)
2012	1179 (99,66%)	1327 (99,7%)	653 (99,39%)	9518 (99,45%)	12677 (99,49%)
2013	1666 (99,70%)	1925 (99,69%)	886 (99,77%)	14973 (99,44%)	19450 (99,5%)
2014	2462 (99,72%)	2834 (99,72%)	1378 (99,78%)	21770 (99,62%)	28444 (99,64%)
2015	2644 (99,85%)	2971 (99,66%)	1338 (99,7%)	22627 (99,69%)	29580 (99,7%)
2016	3481 (99,77%)	4046 (99,98%)	1806 (99,89%)	28378 (99,8%)	37711 (99,82%)
2017	4060 (99,80%)	4858 (99,69%)	2260 (99,69%)	36572 (95,75%)	47750 (99,75%)
Période	18287 (99,56%)	21240 (99,62%)	9894 (99,63%)	157477 (99,53%)	206898 (99,55%)



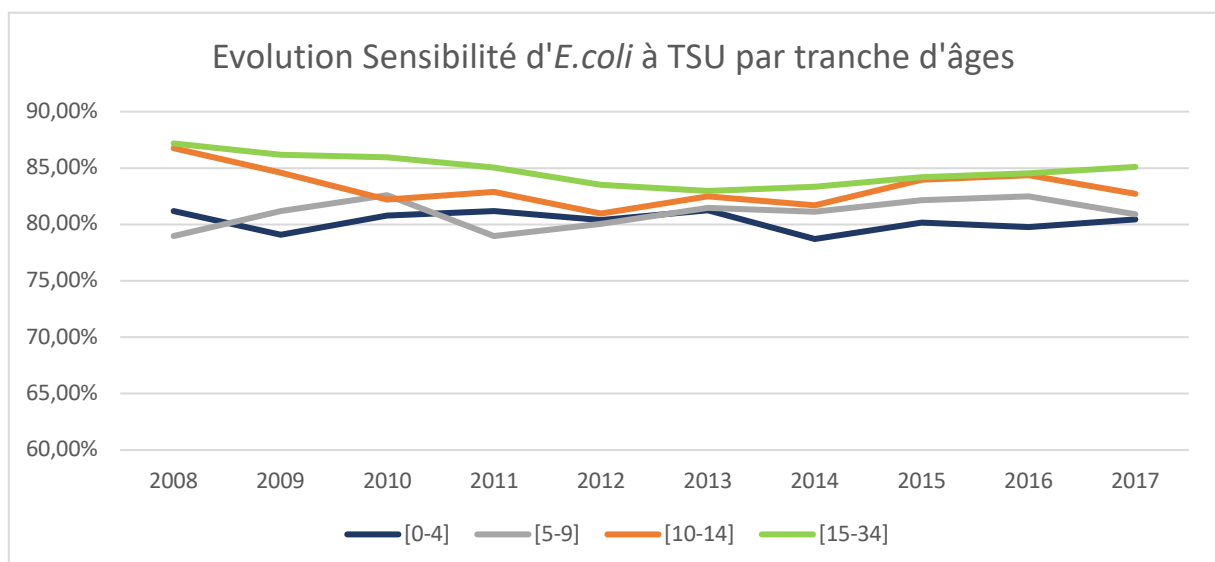
3.9. Triméthoprime-sulfaméthoxazole :

Le taux global, tous âges confondus, de sensibilité au cotrimoxazole était de l'ordre de 83,65%.

D'après les résultats obtenus, nous avons observé une relative stabilité de la sensibilité globale d'*E. coli* sur ces 10 années : tous âges confondus, il n'y avait pas de différence significative ($p > 0,05$) entre les pourcentages de sensibilité. La même tendance était retrouvée pour l'évolution au sein des classes d'âges étudiées.

	[0-4]	[5-9]	[10-14]	[15-34]	Tous âges confondus
2008	423 (81,19%)	522 (78,97%)	249 (86,76%)	4094 (87,18%)	5288 (85,77%)
2009	541 (79,09%)	681 (81,17%)	308 (84,62%)	4977 (86,2%)	6507 (84,94%)
2010	790 (80,78%)	911 (82,59%)	430 (82,22%)	6639 (85,95%)	8770 (84,91%)
2011	743 (81,20%)	853 (78,98%)	465 (82,89%)	6785 (85,04%)	8846 (83,97%)
2012	1010 (80,41%)	1148 (80,06%)	570 (80,97%)	8449 (83,51%)	11177 (82,73%)
2013	1335 (81,25%)	1539 (81,51%)	728 (82,45%)	12169 (82,95%)	15771 (82,64%)
2014	1926 (78,71%)	2279 (81,13%)	1131 (81,72%)	18330 (83,35%)	23666 (82,66%)
2015	2164 (80,15%)	2518 (82,13%)	1145 (83,94%)	19703 (84,17%)	25530 (83,6%)
2016	2731 (79,76%)	3293 (82,49%)	1504 (84,35%)	23767 (84,5%)	31295 (83,85%)
2017	3218 (80,47%)	3896 (80,91%)	1863 (82,73%)	31128 (85,08%)	40015 (83,98%)
Période	14791 (79,66%)	17640 (81,34%)	8393 (83,06%)	136041 (84,46%)	176865 (83,65%)

A l'inverse nous avons mis en évidence une différence statistiquement significative ($p < 0,05$) des taux de sensibilité entre ces mêmes tranches d'âges : la sensibilité des souches testées augmentait avec l'âge.



4. Analyse croisée :

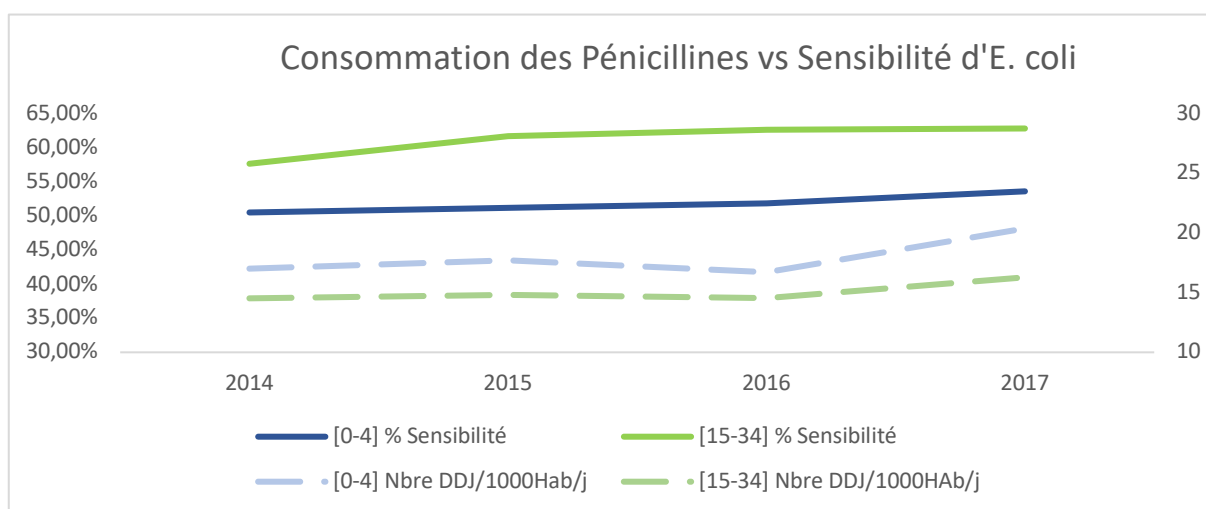
Nous avons réalisé une analyse croisée des pourcentages de sensibilités d'*E. coli* aux antibiotiques, pour lesquels il existait une différence significative ($p < 0,05$) entre enfants et adultes, versus leur consommation en France (exprimée en Dose Définie Journalière DDJ pour 1000 habitants et par jour).

Les données de consommation obtenues par MedQual en collaboration avec l'Assurance Maladie n'étaient disponibles qu'à partir de l'année 2014.

4.1. Couple Pénicillines/*E. coli* :

Entre 2014 et 2017, en ville, la consommation globale de pénicillines a augmenté. Cette augmentation était plus importante chez les jeunes enfants, passant de 16,99 DDJ/1000Hab/j en 2014 à 20,37 en 2017 versus 14,52 DDJ/1000Hab/j à 16,28 chez les [15-34] ans sur la même période.

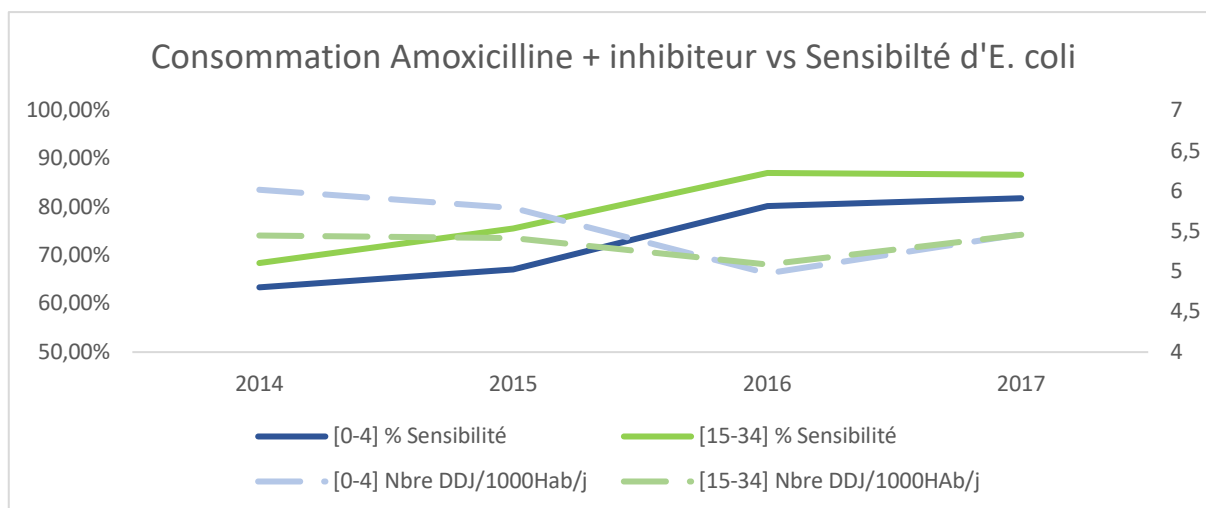
Nous avons pu observer un parallèle entre l'évolution de la sensibilité d'*E. coli* aux pénicillines et l'évolution de la consommation : les jeunes enfants consommaient plus et *E. coli* était moins sensible chez eux que chez l'adulte.



4.2. Couple Amoxicilline- inhibiteur d'enzymes/*E. coli* :

Nous avons constaté une diminution de la consommation de l'association amoxicilline-acide clavulanique entre 2014 et 2016 quel que soit l'âge. La tendance était à la hausse à partir de 2016, la consommation des adultes et des jeunes enfants se rejoignant à 5,46 DDJ/1000Hab/j en 2017.

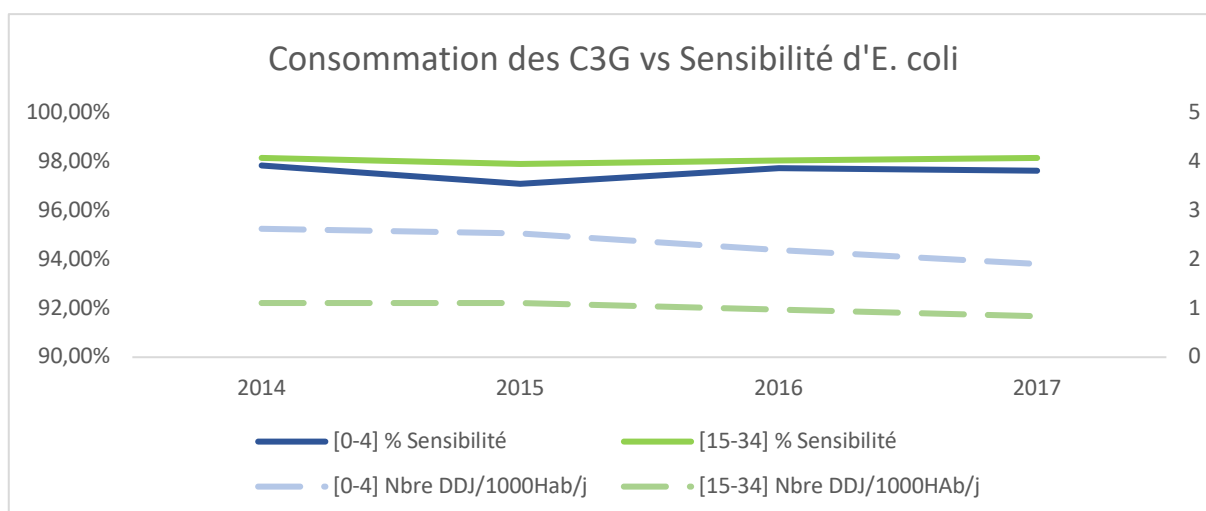
Par ailleurs, nous avons mis en évidence une augmentation de la sensibilité à cet antibiotique sur la même période.



4.3. Couple C3G/*E. coli* :

Sur ces 4 années, nous avons pu constater une diminution de la consommation de C3G quel que soit l'âge. Cependant elle restait supérieure chez les [0-4] ans par rapport aux [15-34] ans avec respectivement une DDJ/1000Hab/j de 2,63 versus 1,11 en 2014 et de 1,91 versus 0,84 en 2017.

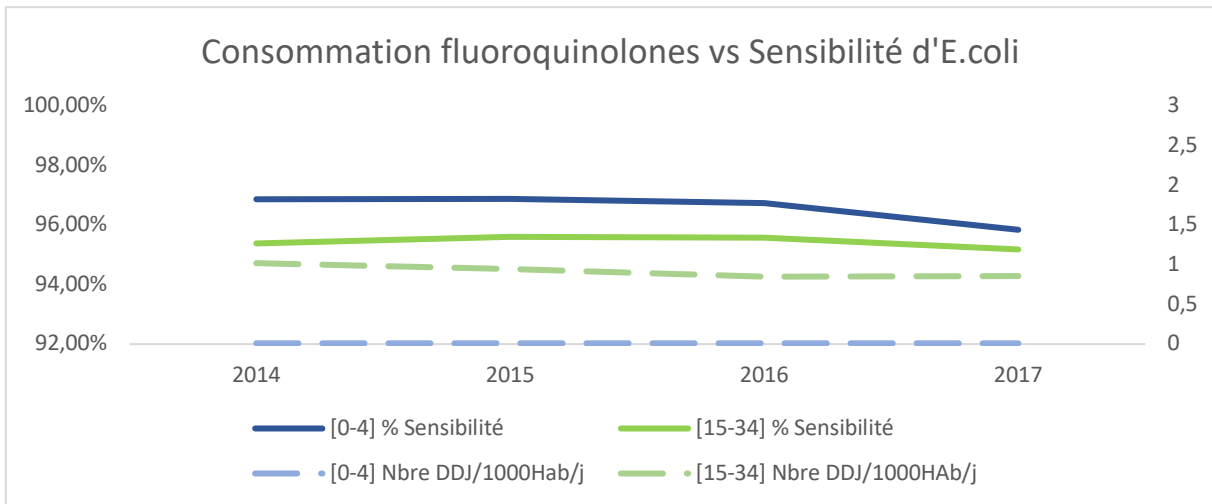
Les pourcentages de sensibilité demeuraient stables sur cette période.



4.4. Couple Fluoroquinolones/*E. coli* :

La consommation de fluoroquinolones sur 4 ans chez l'enfant était quasi nulle (0,01DDJ/1000Hab/J), celle chez l'adulte observait une diminution, passant de 1,02 à 0,86 DDJ/1000Hab/j.

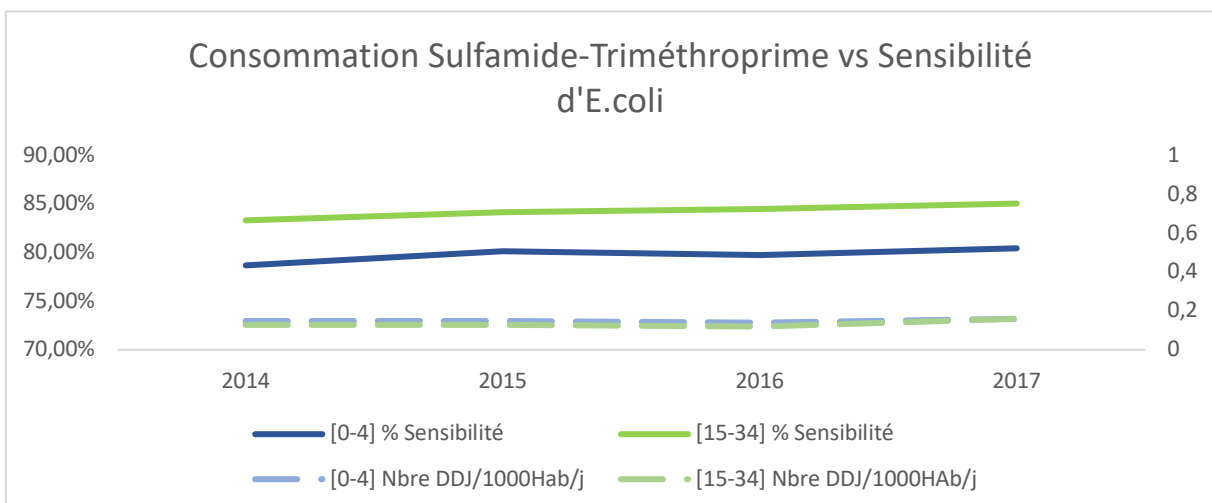
Nous constatons, en parallèle, une sensibilité d'*E. coli* significativement plus faible chez les [15-34] ($p < 0,05$).



4.5. Couple Triméthoprimé-sulfaméthoxazole/*E. coli* :

La consommation de cotrimoxazole est restée stable à un bas niveau entre 2014 et 2017 quel que soit l'âge. Les courbes d'évolution étaient superposables et se rejoignaient en 2017 avec une DDJ/1000Hab/j de 0,16 à la fois pour les [0-4] et les [15-34] ans.

Nous avons mis en évidence une relative stabilité du taux de sensibilité des souches d'*E. coli*, avec cependant une différence significative ($p < 0,05$) entre les enfants et les adultes. Ce constat ne s'expliquait pas par la consommation qui demeurait équivalente entre ces classes d'âges.



5. Analyse des BLSE :

5.1. Observation des volumes :

3702 souches d'*E. coli* productrices de β -lactamases à spectre élargi ont été détectées au cours de notre étude, soit 1,63% des souches testées tous âges confondus.

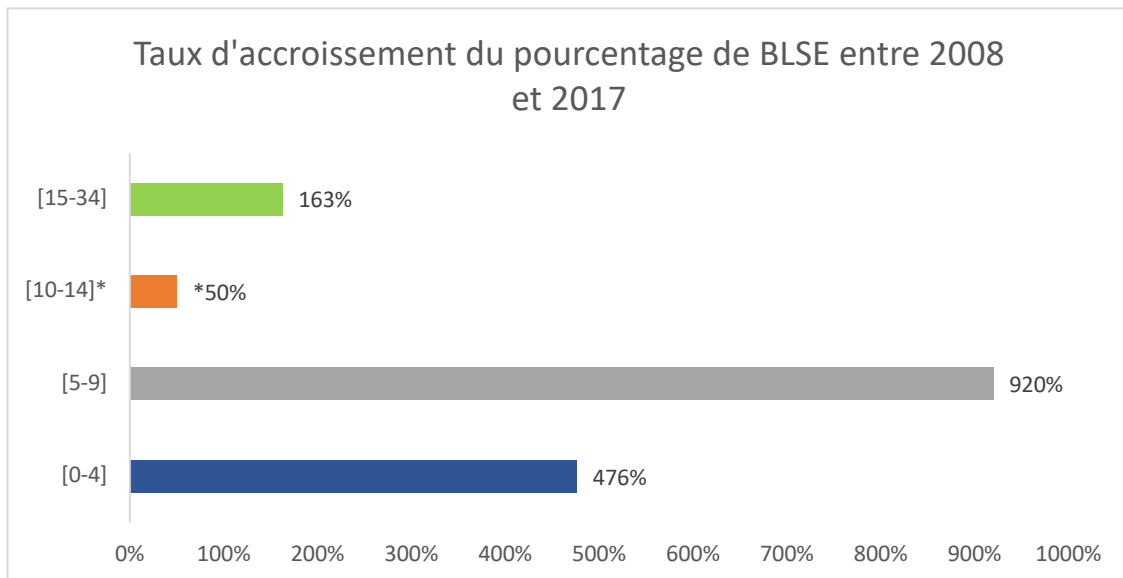
Le tableau ci-dessous représente l'évolution annuelle du nombre de BLSE signalées par les LABM du réseau (n), ce pour chacune des classes d'âges que nous avons définies, ainsi que le pourcentage correspondant (%).

	[0-4]		[5-9]		[10-14]		[15-34]		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2008	2	0,38%	1	0,15%	0	0,00%	30	0,64%	33	0,54%
2009	6	0,79%	3	0,33%	5	1,26%	62	0,98%	76	0,90%
2010	22	1,97%	14	1,16%	4	0,67%	92	1,05%	132	1,13%
2011	14	1,34%	26	2,06%	4	0,63%	133	1,45%	177	1,46%
2012	25	1,75%	22	1,36%	12	1,49%	158	1,39%	217	1,43%
2013	33	1,76%	34	1,56%	14	1,34%	297	1,79%	378	1,75%
2014	51	1,92%	48	1,57%	27	1,80%	407	1,74%	533	1,74%
2015	72	2,55%	44	1,37%	17	1,18%	461	1,90%	594	1,87%
2016	75	2,06%	73	1,72%	29	1,52%	528	1,78%	705	1,78%
2017	93	2,19%	78	1,53%	45	1,89%	641	1,68%	857	1,72%
Période	393	1,95%	343	1,46%	157	1,43%	2809	1,63%	3702	1,63%

D'après les résultats obtenus, nous avons constaté une augmentation conséquente des taux de BLSE détectées entre 2008 (0,54%) et 2017 (1,72%), soit 3,2 fois plus de souches tous âges confondus en 2017.

Si l'on regardait le nombre (n), on retrouvait près de 26 fois plus de BLSE en 2017 qu'en 2008, alors que le nombre de données recueillies n'avait été multiplié que par 8 sur la même période.

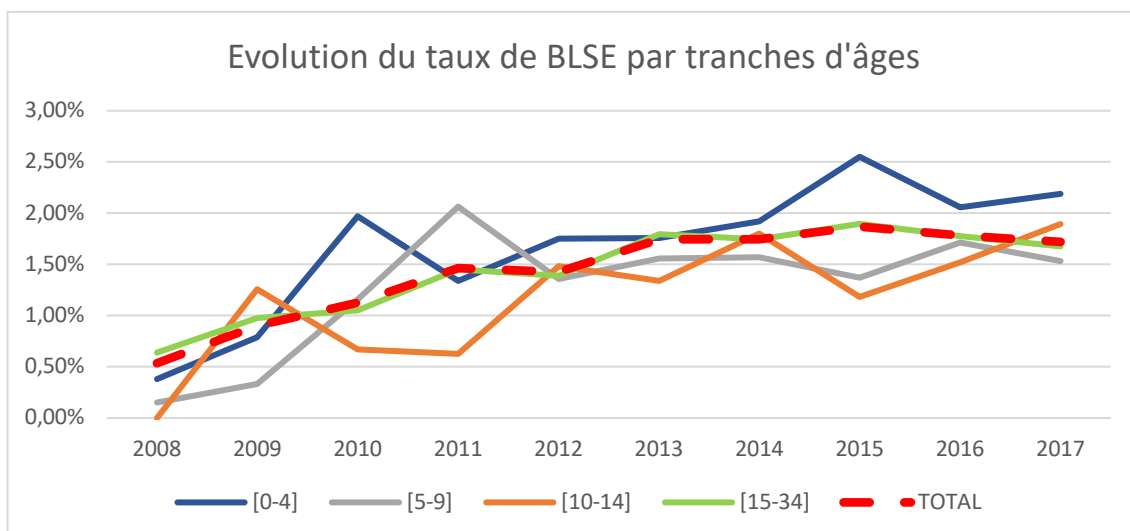
Après stratification des classes d'âges, nous avons mis en évidence un taux de croissance plus important chez les [0-4] et les [5-9] ans par rapport aux [15-34].



*le taux d'accroissement chez les [10-14] a été calculé à partir de 2009, aucune souche BLSE n'ayant été détectée en 2008

Au cours de ces dix ans, le pourcentage de souches d'*E. coli* BLSE avait été multiplié par plus de 5 chez les [0-4] ans, par 10,2 chez les [5-9], mais seulement par 2,62 chez les [15-34] ans.

Nous n'avons pas retrouvé de souches BLSE en 2008 chez les préadolescents, le taux de BLSE avait été multiplié par 1,5 entre 2009 et 2017.



5.2. Observation des sensibilités :

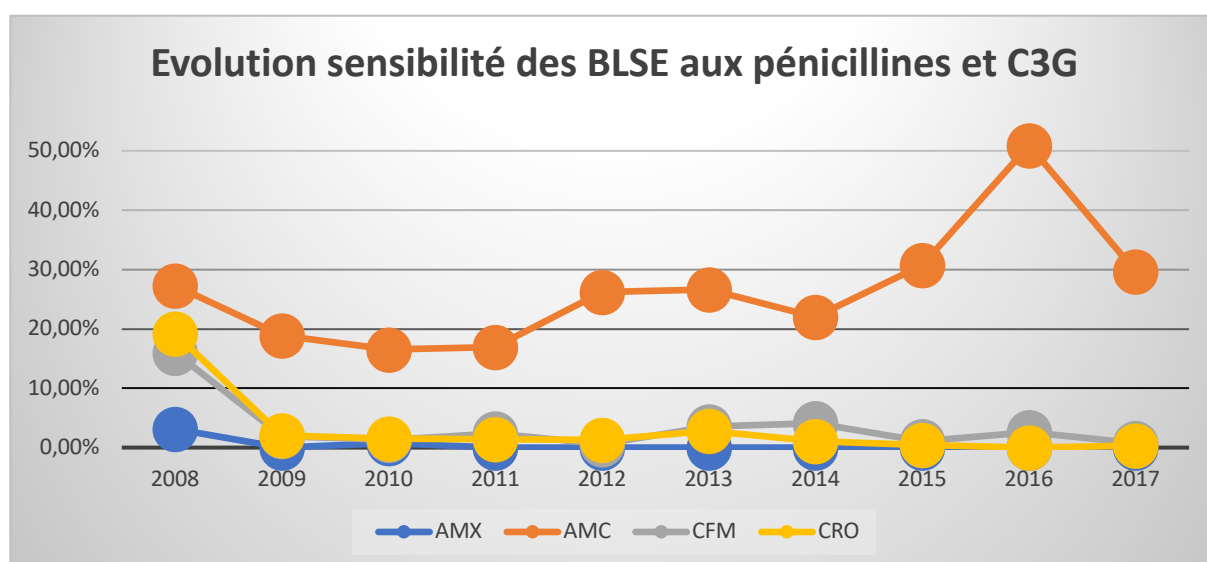
Nous nous sommes intéressés à la sensibilité des *E. coli* BLSE aux différents antibiotiques retenus pour cette étude.

Les résultats obtenus montraient que 30,23% de ces souches étaient sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique, 2,18% au céfixime, moins de 1% à la ceftriaxone et quasiment aucune (0,05%) à l'amoxicilline entre 2008 et 2017.

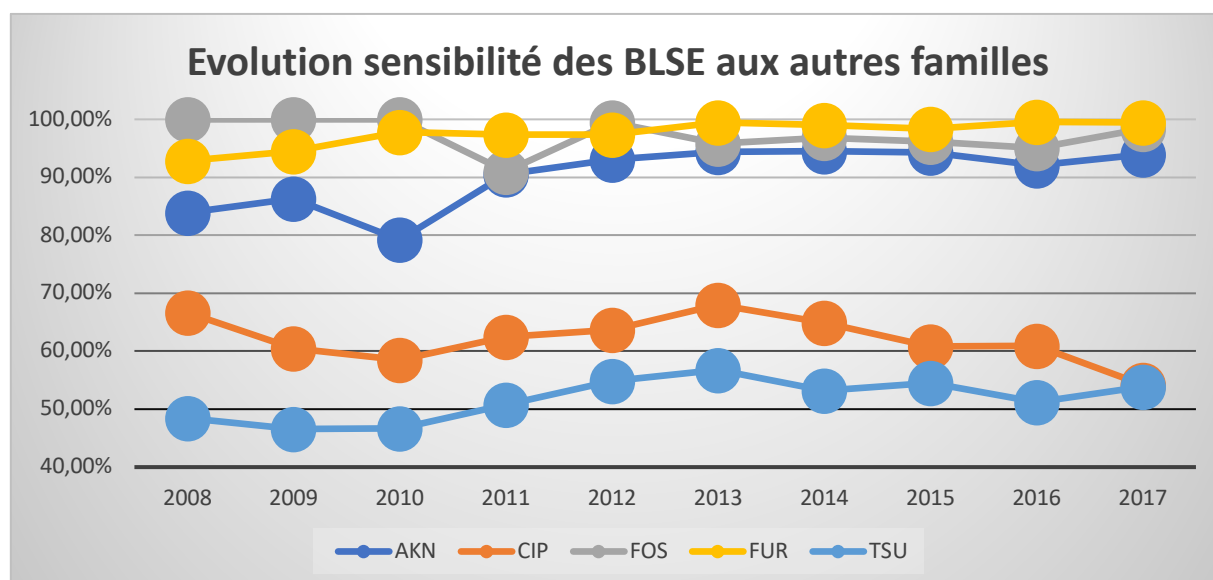
Au cours de cette même période, 60,89% des BLSE étaient sensibles à la ciprofloxacine et 53,11% au cotrimoxazole.

Le pourcentage global de sensibilité à l'amikacine était de 92,96%, et de 96,73% et 98,86% respectivement pour la fosfomycine et la nitrofurantoïne.

Ci-dessous, l'évolution des pourcentages de sensibilité aux antibiotiques étudiés :



AMX : amoxicilline, AMC : amoxicilline-acide clavulanique, CFM : céfixime, CRO : ceftriaxone



AKN : amikacine, CIP : ciprofloxacine, FOS : fosfomycine, FUR : nitrofurantoïne, TSU : triméthopime-sulfaméthoxazole

DISCUSSION

1. Limites de l'étude :

L'objectif premier de ce travail était de déterminer l'évolution des sensibilités des *Escherichia coli* mis en évidence dans les IU communautaires chez l'enfant et de les comparer à celles des adultes jeunes, à partir des informations recueillies par MedQual sur une période de dix ans.

Le fait d'étudier rétrospectivement les données colligées par un réseau de ville nous a exposé à un biais de sélection : notre recherche ne portait que sur les patients ayant bénéficié d'un ECBU en ville, le centre MedQual ne recevant que les résultats des prélèvements positifs à *E. coli*. Or la détection par bandelette urinaire est le seul examen recommandé [7] dans la cystite aiguë simple. Nous pouvions supposer alors une sous-représentation des *E. coli* responsables de cystites simples chez l'adulte dans notre étude.

Cependant plusieurs travaux, réalisés depuis les modifications des recommandations dans la prise en charge des infections urinaires, ont démontré que les préconisations de stratégie diagnostique n'étaient que peu suivies en pratique de ville : la BU était sous-utilisée et l'ECBU sur-prescrit quel que soit le type d'IU [25,26,27]. Nous pouvions estimer qu'un nombre important des ECBU collectés entre 2008 et 2017 avaient été prescrits dans le cadre de cystites aiguës simples.

En basant notre travail sur les résultats des antibiogrammes collectés, il était aussi probable que certaines souches d'*E. coli* détectées n'étaient pas responsables d'IU mais de colonisation urinaire. Il existait un biais de confusion, les données étant anonymisées nous n'avions accès ni aux antécédents médicaux ni aux données cliniques ayant conduit à la réalisation des ECBU dans la population étudiée. En l'absence d'informations sur les FDR de résistance aux antibiotiques chez les patients inclus dans l'étude, nous ne pouvions donc affirmer l'origine communautaire des IU.

Or ces renseignements sont fondamentaux car ce sont des facteurs pouvant influencer la sensibilité aux antibiotiques utiles dans le traitement des IU. En effet, l'ONERBA rappelle, dans ses recommandations méthodologiques pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques [28], l'importance de la prise en compte des paramètres comme une antibiothérapie récente, une hospitalisation récente, des antécédents d'IU ou de sondage urinaire, du fait de leur impact sur la prévalence de la résistance d'*E. coli*.

Les résultats de notre étude pouvaient nous amener à surestimer le taux de résistance aux principaux antibactériens dans les IU présumées communautaires.

2. Discussion sur les résultats obtenus :

Le choix d'un antibiotique par rapport à un autre repose sur les trois critères que sont l'efficacité de la molécule sur la souche identifiée, la tolérance vis-à-vis de cette molécule et l'effet sur le microbiote intestinal. Les stratégies proposées dans les recommandations chez l'enfant ou chez l'adulte sont basées sur ces paramètres. La surveillance de l'évolution de l'épidémiologie des résistances aux principaux antibiotiques à visée urinaire est donc primordiale pour adapter au mieux les recommandations de prise en charge des IU.

2.1. Amikacine :

Parmi les aminosides, l'amikacine est la seule recommandée actuellement dans le traitement des IU fébriles de l'enfant pris en charge en ambulatoire ou hospitalisé [8,29]. Le taux de sensibilité des souches reste stable même lorsqu'il s'agit d'une BLSE (proche des 90%), alors que la sensibilité de la gentamicine (recommandée en 2007 [10]) a diminué.

Notre étude retrouvait une sensibilité globale de 99,6% à l'amikacine entre 2008 et 2017, quel que soit la classe d'âge, et dans le cas de souches productrices de β -lactamases à spectre élargi le pourcentage était proche des 93%. Nos résultats sont cohérents avec les données de la littérature.

2.2. Amoxicilline :

Avec une sensibilité de *E. coli* aux alentours de 55% en France pour l'amoxicilline, cette molécule n'est aujourd'hui pas recommandée dans le traitement probabiliste des IU communautaires [7]. Cet antibiotique ne devrait être utilisé qu'en traitement de relais après documentation de l'infection [8].

Au cours de la période d'étude, nous avons retrouvé une sensibilité de 58,92% des souches d'*E. coli* testées tous âges confondus avec une relative stabilité des pourcentages au cours du temps pour chaque classe d'âge. Cependant nous notons une différence significative de la sensibilité entre les tranches d'âges étudiées : la sensibilité à l'amoxicilline était diminuée pour les souches mises en évidence chez l'enfant par rapport aux adultes (51% pour les [0-4] versus 60,73% chez les [15-34]).

Ce résultat pouvait s'expliquer par la surconsommation d'antibiotiques des enfants, notamment dans le traitement des infections de l'appareil respiratoire. En effet, une étude française de 2004 [30] montrait que les enfants de moins de 7 ans consommaient 3 fois plus d'antibiotiques que le reste de la population, et principalement la classe des pénicillines dans le cadre d'infections ORL et respiratoires. De plus dans son dernier rapport [1], l'ANSM rappelait qu'en ville

près des 2/3 de la consommation d'antibiotiques provenaient des β -lactamines et pénicillines avec une progression continue de l'utilisation de l'amoxicilline. Or le principal facteur de risque de résistance bactérienne est l'exposition aux antibiotiques ; de nombreux travaux ont démontré l'impact d'une antibiothérapie sur le microbiote intestinal, quelle que soit l'infection traitée, ayant pour conséquence la sélection de germes résistants [13,17,31,32]. Le couple *E. coli*/amoxicilline n'échappe pas à cette règle, ce que venait confirmer notre analyse croisée entre 2014 et 2017.

2.3. Amoxicilline-acide clavulanique :

Le niveau de résistance de l'AMC est lié à celui de l'amoxicilline, l'acide clavulanique ne restaurant que partiellement l'activité de celle-ci. De ce fait cet antibiotique n'était pas recommandé en thérapeutique probabiliste des IU communautaires chez l'enfant dans les publications de l'ex-AFSSAPS en 2007 [10]. En 2015 dans son actualisation des recommandations de 2008 chez l'adulte, la SPILF citait des taux de sensibilité d'*E. coli* situés entre 65% et 75%, ceux chez l'enfant étaient proches. Une augmentation du nombre de souches sensibles était attendue du fait de la modification des concentrations critiques de l'AMC, modulées en fonction de la clinique, par le CA-SFM en 2014 [8].

Entre 2008 et 2017, nous avons obtenu une sensibilité globale à l'amoxicilline-acide clavulanique de l'ordre de 77% avec une différence entre les jeunes enfants (71,52%) et le reste de la population étudiée (75,02%, 77,32%, 77,89% respectivement pour les [5-9], [10-14] et [15-34] ans). Comme évoqué précédemment, ce phénomène traduisait la surexposition des enfants aux pénicillines et β -lactamines.

A partir de 2015, malgré une tendance à la hausse de la consommation observée dans notre analyse croisée, nous avons constaté une augmentation significative des pourcentages de sensibilité. Ce phénomène était en lien avec l'adoption des nouvelles concentrations critiques éditées par le CA-SFM vis-à-vis de cette molécule. La modulation de la CMI selon le tableau clinique permettait d'obtenir un taux global de 93,50% de sensibilité dans les cystites versus 86,10% dans les autres infections.

Ces résultats confortaient les attentes de la SPILF afin de rediscuter de l'intérêt de l'AMC dans les cystites.

Cependant, ces données ne concernaient que l'année 2017 et moins de 20 000 antibiogrammes sur l'ensemble du réseau MedQual, tous les LABM participants n'ayant pas mis en place ces changements. Les pourcentages obtenus sont donc à interpréter avec prudence.

2.4. Céphalosporines de 3^{ème} génération :

Une C3G parentérale telle que la ceftriaxone est largement recommandée dans la prise en charge des IU que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte, qu'il s'agisse d'une IU (hors cystite) simple ou à risque de complication, avec ou sans signe de gravité [7,8].

Le céfixime est la seule C3G orale ayant l'AMM dans l'IU en France. Chez l'adulte il n'est recommandé qu'en traitement de relais dans les IU chez la femme et le plus souvent dans les dernières options thérapeutiques. Sa diffusion prostatique est insuffisante pour que cette molécule soit proposée même en relais chez l'homme. Chez l'enfant, à l'inverse, le GPIP propose son utilisation dans la prise en charge initiale des cystites mais aussi dans le traitement ambulatoire de cas d'IU fébriles sans signe de gravité si l'âge est supérieur à 3 mois, que la fièvre évolue depuis moins de 4 jours et sans FDR d'infection à EBLSE.

En 2015, l'actualisation de la liste des antibiotiques « critiques », publiée par l'ANSM [15], rappelle la place des céphalosporines au sein de la catégorie « antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes » avec une plus grande préoccupation pour celles administrées par voie orale que par voie injectable.

L'ensemble de ces éléments présuppose des taux de résistance plus élevés chez l'enfant que chez l'adulte.

Au cours des 10 années étudiées, un total de 98,16% de souches détectées étaient sensibles à la ceftriaxone, 97,49% pour le céfixime ; la différence était significative ($p < 0,05$) ce qui supposait une efficacité moindre de la C3G orale par rapport à l'injectable. Ceci était cohérent avec les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du céfixime.

L'évolution dans le temps des pourcentages de sensibilité à la ceftriaxone ne présentait pas d'écart significatif entre les classes d'âges étudiées, alors que celle des taux de sensibilité au céfixime mettait en évidence une différence significative chez les [0-4] ans par rapport au reste de la population étudiée.

Malgré l'absence des données cliniques ces résultats mettent en avant les effets de la pression de sélection des antibiotiques chez les jeunes enfants, principaux consommateurs en médecine de ville.

Notre analyse croisée consommation/pourcentage de sensibilité venait confirmer que pour une consommation supérieure chez l'enfant par rapport à l'adulte, le taux de sensibilité était moindre.

2.5. Ciprofloxacine :

L'augmentation de la résistance d'*E. coli* aux fluoroquinolones est un fait reconnu depuis les deux dernières décennies, notamment dans les IU communautaires en France, avec un taux variant entre 3% et 25% selon les données médico-épidémiologiques [7,33]. Dans les dernières recommandations, les sociétés savantes ont modifié la place de cette famille d'antibiotiques dans la prise en charge des IU. Il n'est plus recommandé d'utiliser ces antibactériens en cas de consommation récente afin d'en préserver l'efficacité. En effet de nombreux travaux français et étrangers, réalisés en milieu hospitalier ou en ville, ont montré que l'exposition aux fluoroquinolones entraînait l'émergence de résistance chez *E. coli* vis-à-vis de ces mêmes antibactériens mais aussi à d'autres familles d'antibiotiques [13,34-37]. Ce sont des antibiotiques « critiques » [15].

L'analyse des antibiogrammes colligés par MedQual a mis en évidence une diminution de la sensibilité globale à la ciprofloxacine : de 97,39% en 2008, celle-ci n'était plus que de 95,91% en 2017. Si la tendance était la même, les taux variaient d'une publication à l'autre en fonction de la localité, du type d'IU étudiée, des antécédents de traitement antérieur par quinolones, de la molécule testée [40,41,42]. Certains de ces critères manquaient à notre étude.

La stratification des classes d'âges révélait une diminution significative de la sensibilité avec le vieillissement de la population.

Ce constat pouvait être expliqué par le fait que les fluoroquinolones sont contre-indiquées chez l'enfant en période de croissance du fait d'une toxicité articulaire [38]. Leur intérêt en pédiatrie ne relève que de situations d'exception ou en l'absence d'alternative thérapeutique chez l'enfant prépubère (chez l'adolescent pubère les recommandations sont les mêmes que chez l'adulte) ; le choix se fait alors entre ciprofloxacine ou lévofloxacine.

Dans son rapport sur l'évolution de la consommation d'antibiotiques entre 2000 et 2015 [39], l'ANSM a montré que la fréquence d'utilisation des quinolones augmentait avec l'âge, ce qui confirme la relation entre consommation et résistance bactérienne.

2.6. Fosfomycine et Nitrofurantoïne :

Entre 2008 et 2017, les souches d'*E. coli* testées restaient hautement sensibles à la fosfomycine et à la nitrofurantoïne, respectivement à 99,45% et 99,55% tous âges confondus. Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature [7,41,43].

Le faible impact sur le microbiote intestinal, l'absence d'influence d'une antibiothérapie récente ou d'épisode d'IU [44], expliquent la stabilité de la sensibilité de la fosfomycine-trométamol au cours du temps et confortent sa place de choix en 1^{ère} intention dans le traitement probabiliste des cystites simples.

La nitrofurantoïne présente l'intérêt similaire d'avoir peu d'effet sur la flore digestive et ses indications restreintes permettent aussi un maintien de la sensibilité d'*E. coli*. En 2011, l'ex-AFSSAPS a publié une lettre d'information concernant le risque de survenue d'effets indésirables rares mais graves, hépatiques et pulmonaires, notamment lors de l'utilisation prolongée de cette molécule [45]. En conséquence, les traitements de plus de 10 jours ou l'antibioprophylaxie continue ou intermittente sont contre-indiqués. Cet antibiotique reste indiqué dans le traitement curatif de la cystite documentée à germes sensibles lorsqu'aucune autre molécule avec une balance bénéfique/risque supérieure n'est utilisable par voie orale, chez la femme adulte, l'adolescente et la petite fille à partir de 6 ans.

La dernière actualisation des recommandations de la SPILF chez l'adulte maintient la place de choix en 1^{er} lieu de la nitrofurantoïne dans le traitement probabiliste des cystites à risque de complication [11].

2.7. Triméthoprim-sulfaméthoxazole :

Le cotrimoxazole a longtemps été un choix de 1^{ère} intention dans la prise en charge probabiliste des IU de par sa bonne efficacité clinique et bactériologique sur les souches sensibles. Comme avec les autres antibiotiques, l'augmentation de la résistance a amené les sociétés savantes à reconsidérer sa place dans les stratégies thérapeutiques des IU.

Il est reconnu que les taux de résistance d'*E. coli* au cotrimoxazole (triméthoprim-sulfaméthoxazole, TSU) et au triméthoprim seul sont superposables [46]. Des études ont démontré un lien entre l'exposition antérieure, des antécédents d'IU, l'âge ou l'origine ethnique, et la résistance de *E. coli* au TSU [43,46-48]. Il existe une résistance croisée entre β -lactamines et cotrimoxazole.

Au cours de notre étude, la sensibilité globale des souches testées, tous âges confondus, était de 83,65% avec une relative stabilité depuis 2008. Les pourcentages varient d'une étude à l'autre, tantôt à la hausse tantôt à la baisse, suivant l'utilisation locale, régionale, de cet antibiotique, mais la sensibilité en France reste la plus élevée selon l'étude ARESC [43]. Il serait intéressant d'analyser les données recueillies par régions.

Par ailleurs, nous avons mis en évidence une amélioration de la sensibilité au cotrimoxazole avec l'augmentation de l'âge de la population étudiée. Cette constatation peut trouver son origine :

- d'une part dans les recommandations, le TSU faisant parti des 3 antibiotiques proposés par le GPIP en probabiliste dans la cystite de l'enfant ; il est aussi le 1^{er} choix en relais lors d'IU fébrile documentée. Ce n'est plus le cas chez l'adulte pour qui il n'est plus recommandé dans les traitements probabilistes, il ne trouve sa place qu'en 2nde voire dernière intention dans les traitements de relais ou antibioprophylaxie.
- d'autre part par l'existence de résistances croisées entre le cotrimoxazole et les β -lactamines or comme nous l'avons déjà évoqué, les jeunes enfants sont les principaux consommateurs de ces familles d'antibactériens.

L'analyse croisée laissait supposer l'absence de lien entre la consommation et la sensibilité au cotrimoxazole, puisqu'à consommation équivalente les taux chez les [0-4] étaient entre 4 et 5 points inférieurs à ceux des [15-34].

3. Discussion sur les *E. coli* BLSE :

Par définition, les souches productrices de β -lactamases à spectre étendu sont résistantes aux pénicillines et céphalosporines, et par transmission plasmidique cette résistance s'étend aux autres familles d'antibiotiques (résistance croisée entre β -lactamines, quinolones et cotrimoxazole).

L'acide clavulanique, inhibiteur de β -lactamase, permet de restaurer en partie leur sensibilité.

Nos pourcentages de sensibilité aux antibiotiques retenus pour l'étude étaient donc cohérents : résistance globale à l'amoxicilline, moins de 2% de sensibilité aux C3G et un peu plus de 30% pour l'association amoxicilline-acide clavulanique.

Si l'on s'intéressait plus spécifiquement à ce dernier, on constatait une augmentation importante des taux de sensibilité des *E. coli* BLSE en 2017, année pour laquelle nous avons des données de LABM intégrant les modifications des concentrations critiques vis-à-vis d'AMC :

- 57,84% de souches BLSE sensibles dans les cystites (CMI à 32mg/L)
- 29,66% dans les autres situations (CMI à 8mg/L)

Ce résultat conforte les attentes de la SPILF sur l'effet des nouveaux critères du CA-SFM.

Les souches BLSE observées n'étaient sensibles à la ciprofloxacine qu'à 60,89% et à 53,11% pour le cotrimoxazole, en conformité avec les données de la littérature. Seules la fosfomycine-trométamol, la nitrofurantoïne et l'amikacine conservaient une bonne sensibilité (respectivement 96,73%, 98,86% et 92,96%), ce qui confirmait leur place dans les recommandations pour la prise en charge des IU documentées à EBLSE [8].

Par ailleurs, les *E. coli* BLSE représentaient 1,63% des souches testées au cours de la période de l'étude, soit une multiplication par 3,2 du taux entre 2008 et 2017 dans les IU présumées communautaires. En nombre, cela représentait 26 fois plus de souches BLSE détectées, reflet de la progression de leur diffusion.

Une étude espagnole [49], publiée en 2017, synthétise les données mondiales démontrant la large diffusion des EBLSE : la prévalence des *E. coli* BLSE aux USA était de 3%, de 16,3% au Mexique, 10% en Chine, 30,3% en Iran, 41,9% en Arabie Saoudite, 5% en Israël. En Europe, les taux étaient de 3,3% en France, 8% en Allemagne et 8,2% en Espagne.

Les données de ces publications provenaient soit de services hospitaliers soit de laboratoires privés de ville, concernaient les enfants et/ou les adultes, et s'étendaient entre 2000 et 2016. Les résultats ne sont pas toujours statistiquement comparables mais témoignent de la progression mondiale des infections à BLSE quel que soit le milieu.

Si la tendance globale était à l'augmentation, notre travail a mis en évidence un taux de croissance des *E. coli* BLSE plus important chez l'enfant que chez l'adulte, en particulier pour les catégories [0-4] et [5-9] avec un pourcentage de souches détectées multiplié respectivement par 5 et 10 entre 2008 et 2017.

Pérez Heras I. *et al.* [49] ont obtenu une prévalence de 7,1% en 2015 versus 14,6% en 2016 chez l'enfant de moins de 14 ans, soit un taux d'accroissement de 100% dans la population pédiatrique en seulement 1 année. Les notions d'hospitalisation ou d'antibiothérapie récente (7, 15, 30 jours avant), de pathologie connue de l'appareil urinaire avaient été prises en comptes et analysées, confirmant le lien entre ces facteurs et le risque de détecter une souche BLSE.

Cette croissance de la prévalence des *E. coli* BLSE rend compte des effets de la pression de sélection des antibiothérapies chez les jeunes enfants, particulièrement exposés. Le mésusage des antibiotiques en pratique de ville vient renforcer cet impact.

La dissémination rapide de ces souches peut s'expliquer par la capacité de transmission croisée de la bactérie elle-même ou de ses gènes BLSE dans le milieu familial, les collectivités. La transmission interhumaine est facilitée par l'importance du réservoir (le microbiote intestinal) [13]. « L'homme héberge dans son tube digestif plus de 10^8 *E. coli* par gramme de selles, soit un total de 10^{10} à 10^{11} . Ainsi, un porteur de *E. coli* BLSE peut éliminer chaque jour dans l'environnement, via ses excréta, plus de 10^{10} *E. coli* BLSE. En cas d'infection urinaire à *E. coli* BLSE, le nombre de bactéries excrétées par jour via les urines peut atteindre 10^8 à 10^9 . » [20].

Une étude française, menée entre 2010 et 2011 par Birgy A. *et al.*, a retrouvé une prévalence de portage fécal d'EBLSE de 4,6% en milieu communautaire chez des enfants entre 6 et 24 mois, démontrant ainsi l'importance de cette population en tant que réservoir [19]. En 2015, ce taux était passé à 10,2% (98% des EBLSE étaient des *E. coli*) [50].

En Suède, une recherche menée sur des enfants en maternelle a déterminé une prévalence de portage fécal d'EBLSE de 2,9% chez les sujets sains et a démontré par analyse des génotypes la dissémination entre ces enfants sans lien familial [51]. La même étude réalisée 6 ans plus tard a mis en évidence un taux 6 fois plus important (16,8%) du portage d'EBLSE dans cette même population (58% des souches étaient des BMR) [52].

Nos résultats sont donc cohérents avec les données de la littérature, témoignant du rôle majeur que jouent les jeunes enfants dans ce « péril fécal ».

4. Implications pour la médecine générale :

Avec 93% de la consommation d'antibiotiques provenant du secteur de ville et la diffusion rapide des bactéries productrices de β -lactamases, les médecins généralistes sont comme souvent en première ligne (71% des prescriptions) [39]. Afin de limiter la dissémination des BMR en milieu communautaire, il est nécessaire de progresser sur le « bon usage » et le « moindre usage » des antibiotiques.

Bêta-lactamines, pénicillines et céphalosporines représentent en tout 70% de la prescription ambulatoire, quelle que soit la classe d'âge ; or ces derniers sont fortement générateurs de résistance bactérienne de par leur fort impact sur le microbiote intestinal. La France est l'un des pays d'Europe où la consommation de C3G est la plus élevée [39].

La succession des plans nationaux pour préserver l'efficacité des antibiotiques a montré des limites dans la maîtrise de la prescription/consommation des antibactériens :

- Entre 2000 et 2005, la consommation a significativement baissé de manière continue,
- A partir de 2005, le bilan est plus contrasté avec une faible diminution de celle-ci,
- Depuis 2010, la tendance est à la hausse, en particulier en ville et concerne plutôt une population jeune.

Si de nombreuses mesures ont été mises en place en milieu hospitalier afin de maîtriser la diffusion des BMR : mesures d'hygiène, propositions de stratégies de dépistage à l'entrée des patients..., l'information et les recommandations semblent difficiles à mettre en œuvre au niveau de la médecine de ville. En effet, différents travaux français [53,54], ont montré que, dans le cas des IU à EBLSE, l'instauration d'une antibiothérapie conforme et de mesures spécifiques d'hygiène était insuffisante et que moins d'un patient sur deux avait été informé être porteur d'une bactérie BLSE par le médecin généraliste. Les médecins se sentaient en difficulté (33%) et souhaitaient bénéficier d'une information et d'une aide (78%) dans la prise en charge de ces infections. La signification de l'acronyme BLSE était parfois méconnue.

Il apparaît donc nécessaire d'améliorer la diffusion de l'information sur l'émergence et la dissémination de ces bactéries ainsi que sur la prise en charge des infections dont elles sont responsables (IU en particulier).

Dans cette optique, le Ministère des Affaires Sociales et de la Santé en collaboration avec le CA-SFM, propose depuis Mars 2017 la mise en place d'antibiogrammes ciblés consistant pour les LABM à rendre au médecin prescripteur un résultat partiel de l'antibiogramme, ciblant les antibiotiques les

plus pertinents par rapport au contexte clinique. Ceci suppose, comme le rappellent les recommandations de la SPILF [7], que toute demande d'ECBU soit accompagnée des renseignements cliniques nécessaires à son interprétation.

Les objectifs du centre MedQual s'inscrivent aussi dans ce cadre, en collaboration avec les Instances Régionales de Santé. Ce centre ressource en antibiologie mène des actions auprès des professionnels de santé afin de promouvoir le bon usage des antibiotiques, réalise une veille épidémiologique continue des résistances bactériennes avec un suivi en parallèle des consommations permettant aux prescripteurs de s'adapter à l'écologie locale. Il élabore des outils d'aide à la pratique et procure une information sur les médicaments anti-infectieux. Un conseil en ligne est par ailleurs en train de se développer avec des établissements référents à destination des médecins de ville.

CONCLUSION

Les résultats obtenus au cours de cette étude des antibiogrammes colligés entre 2008 et 2017 par le réseau MedQual sont cohérents avec les données actuelles de la littérature. La sensibilité d'*Escherichia coli*, bactérie la plus fréquemment retrouvée dans les infections urinaires communautaires, ne cesse d'évoluer au cours du temps avec une tendance à la diminution vis à vis des principaux antibiotiques recommandés dans ces situations.

Notre étude par stratification des classes d'âges a permis de déterminer des différences significatives de sensibilité entre les enfants et les adultes jeunes. Si les taux étaient similaires concernant la fosfomycine-trométamol, la nitrofurantoïne ou l'amikacine, les pourcentages de sensibilité d'*E. coli* étaient plus faibles pour l'amoxicilline, l'association amoxicilline-acide clavulanique, les C3G ou le triméthoprim-sulfaméthoxazole chez l'enfant. A l'inverse, le taux de sensibilité à la ciprofloxacine diminuait chez l'adulte. Nos chiffres témoignent de la forte pression de sélection des antibiotiques utilisés chez les jeunes enfants, principaux consommateurs de β -lactamines et pénicillines.

Depuis les années 2000, nous assistons, en parallèle de l'augmentation des résistances bactériennes, à l'émergence de bactéries productrices de β -lactamases ainsi qu'à leur dissémination en milieu communautaire. *E. coli* est particulièrement concerné par ce phénomène, avec de plus en plus de souches multirésistantes. Notre travail a mis en évidence un taux d'accroissement conséquent du nombre de souches *E. coli* BLSE détectées dans les infections urinaires présumées communautaires des enfants âgés de 1 à 9 ans en comparaison aux résultats chez l'adulte. Ce constat met en exergue la diffusion croisée intra et interhumaine de ces bactéries dans la communauté et souligne le rôle majeur que jouent les jeunes enfants dans ce « péril fécal ».

Avec 93% de la consommation d'antibiotiques en secteur de ville dont 70% de β -lactamines et céphalosporines particulièrement génératrices de résistances bactériennes, il est urgent de progresser sur le « bon usage » et le « moindre usage » de ces médicaments précieux. Renforcer la diffusion de l'information et les mesures de préventions de la dissémination, maintenir une surveillance épidémiologique étroite de l'évolution des résistances au sein des populations pour adapter au mieux la stratégie thérapeutique sont des mesures clés dans la limitation de ce problème majeur de santé publique. Tous les professionnels de santé doivent être impliqués.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. La consommation d'antibiotique en France en 2016. [Internet]. Disponible sur <https://www.ansm.sante.fr/dossiers/antibiotiques>
2. Foxman B, Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *American Journal of Medicine*. 2002; 13 (1): 5-13. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01054-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01054-9)
3. Krieger JN, Lee SWH, Jean J, Cheah PY, Lions ML, Riley DE. Epidemiology of prostatitis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2008; 31 (1): S85-S90. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.08.028>
4. Lacobelli S, Bonsante F, Guignard JP. Infections urinaires en pédiatrie. *Archives de Pédiatrie*. 2009 ; 16(7) : 1073-1079. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2009.03.001>
5. Minodier P, Bréaud J, Bérard E. Pyélonéphrite à E. coli : stratégies prophylactiques. *Archives de Pédiatrie*. 2012 ;19(3) : S117-S123. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(12\)71284-8](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(12)71284-8)
6. Audenet F, Bruyère F. ANAES Référentiel du Collège Français des Urologues, chap. 11, Les infections urinaires de l'enfant et de l'adulte. [Internet]. Disponible sur <http://www.urofrance.org/congres-et-formation/formation-initiale/referentiel-du-college/infections-urinaires.html>
7. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. [Internet]. 2015. Disponible sur <http://www.infectiologie.com>
8. Cohen R, Raymond J, Faye A, Gillet Y, Grimpel E. Prise en charge des infections urinaires de l'enfant. Recommandations du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique et de la Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française. *Archives de Pédiatrie*. 2015 ; 22 (6) : 665-671. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2015.03.016>

9. Glissmeyer EW, Korgenski EK, Wilkes J, Schunk JE, Sheng X, Blaschke AJ, Byington CL. Dipstick Screening for Urinary Tract Infection in Febrile Infants. *Pediatrics*. [Internet]. 2014. Disponible sur <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2014/04/22/peds.2013-3291>
10. AFSSAPS. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant (Février 2007). [Internet]. Disponible sur www.cclin-arlin.fr/nosopdf/doc08/0021786.pdf
11. SPILF, Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française. Alfandari S, Info-Antibio N°81. Infections urinaires communautaires de l'adulte 2017. [Internet]. Disponible sur www.infectiologie.com
12. Nauciel C, Vildé JL. Chap 10 : Mécanismes de résistance aux antibiotiques. In : Bactériologie médicale. Collection Abrégés connaissances et pratique. ISBN : 9782294018589. Masson 2^{ème} Edition. 2009. p59
13. Ruppé E, Andremont A. Le microbiote intestinal est l'avenir de la multirésistance bactérienne. *Journal des Anti-infectieux*. 2013 ; 15 (4) : 166-177. <https://doi.org/10.1016/J.ANTINF.2013.08.002>
14. ANSM. Les antibiotiques considérés comme « critiques » : première réflexion sur leur caractérisation. Point d'information. [Internet]. 2013. Disponible sur <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-antibiotiques-consideres-comme-critiques-premieres-reflexions-sur-leur-caracterisation-Point-d-information>
15. ANSM. Liste des antibiotiques critiques. Actualisation 2015. [Internet]. 2015. Disponible sur <https://www.anism.sante.fr/content/download/85395/1077521/version/1/file/ATBC-antibiotiques-critiques-actualisation2015.pdf>
16. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. [Internet]. Disponible sur https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf
17. Garraffo A, Marguet C, Checoury A, Boyer S, Gardrat A, Houivet E, Caron F. Infections urinaires en pédiatrie hospitalière : beaucoup d'antibiothérapie préalable et d'antibiorésistance, y compris vis-à-vis des fluoroquinolones. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2014 ; 55 (2) : 63-68. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2013.12.002>

18. Mariani-Kurkdjian P, Doit C, Bingen E. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu en pédiatrie. Archives de Pédiatrie. 2012; 19(3): S93-S96. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(12\)71280-0](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(12)71280-0)
19. Birgy A, Cohen R, Levy C et al. Community faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in French children. BMC Infectious Diseases. [Internet]. 2012; 12:315. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3579697>
20. HCSP. Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. 2010. https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr2010020_2_enterobactBLSE.pdf
21. Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA). Rapport d'activité 2016. www.onerba.org
22. Source MedQual
23. CA-SFM. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Recommandations 2017 V1.0 Mars. [Internet]. Disponible sur http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFMV1_0_MARS_2017.pdf
24. Haute Autorité de Santé. SELEXID (pivmécillinam), apparenté aux bêtalactamines. [Internet]. 2017. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2801255/fr/selexid-pivmecillinam-apparente-aux-betalactamines
25. Kinouani S, De Lary de Latour H, Joseph JP, Letrilliart L. Prise en charge diagnostique des infections urinaires en médecine générale. Médecine et Maladies Infectieuses. 2017 ; 47 (6) : 401-408 <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.05.003>
26. Compère F, Alfandari S. Evaluation de la prise en charge des infections urinaires en médecine générale. Médecine et maladies infectieuses. 2016 ; 44 (4) : S36. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.03.088>

27. Gauduchon A. Etats des lieux sur l'utilisation de la bandelette urinaire en cabinet de médecine générale pour le diagnostic des infections urinaires communautaires de l'adulte dans la région PACA. [Thèse d'exercice]. [France] : Université d'Aix Marseille. Unité de Formation et de Recherche de Médecine ; 2016.
28. ONERBA. Recommandations méthodologiques pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les laboratoires de microbiologie. [Internet]. Disponible sur http://onerba-doc.onerba.org/Documents/Guides/Recos_Methodo_Surveillance_onerba_2001.pdf
29. Cohen R, Raymond J, Launay E, Gillet Y, Minodier P et al. Antibiothérapie des infections urinaires de l'enfant. Archives de pédiatrie. 2016 ; 23 : S20-22
30. Sommet A, Sermet C, Boëlle PY, Tafflet M, Bernède C, Guillemot D. No significant decrease in antibiotic use from 1992 to 2000, in the French community. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2004; 54 (2): 524-528. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh342>
31. Paschke AA, Zaoutis T, Conway PH, Xie D, Keren R. Previous Antimicrobial Exposure Is Associated with Drug-Resistant Urinary Tract Infections in Children. Pediatrics. 2010; 125(4) :664-672. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1527>
32. Edlund C, Nord CE. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2000 ; 46 (1) : 41-48. https://doi.org/10.1093/jac/46.suppl_1.41
33. SPILF. Mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones administrées par voie systémique chez l'adulte. 19-23p. Disponible sur <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2015-MAP-fluoroquinolones-SPILF.pdf>
34. Mahamat A, Daurès JP, Sotto A. Évaluation de la relation consommation et émergence de résistance chez *Escherichia coli* : rôles respectif et comparatif des études observationnelles et quasi expérimentales. Médecine et Maladies Infectieuses. 2005 ; 35 (11) :543-548. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2005.06.007>

35. Čizman M, Oražem A, Križan-Hergouth V, Kolman J. Correlation between increased consumption of fluoroquinolones in outpatients and resistance of *Escherichia coli* from urinary tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2001; 47 (4): 502-502. <https://doi.org/10.1093/jac/47.4.502>
36. Hwang TJ, Hooper DC. Association between fluoroquinolone resistance and resistance to other antimicrobial agents among *Escherichia coli* urinary isolates in the outpatient setting: a national cross-sectional study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014; 69 (6): 1720-1722. <https://doi.org/10.1093/jac/dku029>
37. Gallani A, Degris E, Desplas M, Bourrel R, Archambaud M, Montastruc JL et al. Influence of fluoroquinolones consumption in inpatients and outpatients on ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in a university hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010; 65 (12): 2650-7. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq351>
38. HAS, Avis de la Commission de la Transparence. [Internet]. 2011. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/ciflox_uniflox_-_ct_9437.pdf
39. ANSM, Évolution de la consommation d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. [Internet]. Disponible sur www.ansm-santé.fr
40. Neuzillet Y, Naber KG, Schitto G, Gualco L, Botto H. French results of the ARESC study: clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. Implications for empiric therapy. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2012 ; 42(2) : 66-75. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2011.07.005>
41. De Mouy D, Janvier F, Mérens A, Arzouni JP, Bouilloux JP, Dinnat-Courtiol N et al. Sensibilité d'*Escherichia coli* aux quinolones et céphalosporines de troisième génération dans les infections urinaires communautaires : étude AFORCOPI-BIO 2011. RICAI 2012. Poster 574. [Internet]. Disponible sur http://labelbio-ue.fr/doc/AFORCOPI_2011_poster_RICAI2012.pdf
42. Malmartel A, Ghasarossian C. Epidemiology of urinary tract infections, bacterial species and resistances in primary care in France. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016; 35:447-451. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2560-1>

43. Naber G, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in females Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *European Urology*. 2008; 54(5): 1164-1178. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.05.010>
44. Arzouni JP, Bouilloux JP, De Moüy D, Fleutiaux S, Galinier J, Gayon A. Les infections urinaires chez la femme de 15 à 65 ans en pratique de ville : surveillance de la sensibilité d'*Escherichia coli* à la fosfomycine-trométamol en fonction des antécédents. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2000 ; 30(11) : 699-702. [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(01\)80003-2](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(01)80003-2)
45. AFSSAPS. Lettre aux Professionnels de Santé. Nitrofurantoïne et risque de survenue d'effets indésirables hépatiques et pulmonaires lors de traitements prolongés. Février 2011. [Internet]. Disponible sur www.ansm-sante.fr
46. Duployez C, Robert J, Vachée A, ONERBA. Sensibilité au triméthoprime dans les infections urinaires communautaires à *E. coli* en France. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2018 ; 48(6) : 410-413. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.03.010>
47. Colgan R, Johnson JR, Kuskowski M, Gupta K. Risk factors for trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in patients with acute uncomplicated cystitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008; 52(3): 846-851. [Internet]. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2258492/>
48. Burman WJ, Breese PE, Murray BE, Singh KV, Batal HA, Mackenzie TD, and al. Conventional and molecular epidemiology of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among urinary *Escherichia coli* isolates. *The American Journal of Medicine*. 2003; 115(5): 358-64. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(03\)00372-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(03)00372-3)
49. Pérez Heras I, Sanchez-Gomez P, Beneyto-Martin P, Ruano-de-Pablo L, Losada-Pinedo B. Community-onset extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* in urinary tract infections in children from 2015 to 2016. Prevalence, risk factors and resistances. *Medicine*. [Internet]. 2017; 96(50): e8571. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5815669/>

50. Birgy A, Levy C, Bidet P, Thollot F, Derkx V, Béchet S et al. ESBL-producing *Escherichia coli* ST₁₃₁ versus non-ST₁₃₁: evolution and risk factors of carriage among French children in the community between 2010 and 2015. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016; 71(10): 2949-2956. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw219>
51. Kaarme J, Molin Y, Olsen B, Melhus Å. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in healthy Swedish preschool children. *Acta Pædiatrica*. 2013; 102(6): 655-660. <https://doi.org/10.1111/apa.12206>
52. Kaarme J, Riedel H, Schaal W, Yin H, Nevéus T, Melhus Å. Rapid Increase in Carriage Rates of Enterobacteriaceae Producing Extended-Spectrum β -Lactamases in Healthy Preschool Children, Sweden. *Emerging Infectious Diseases*. 2018; 24(10): 1874-1881. <https://doi.org/10.3201/eid2410.171842>
53. Miclot C. Étude des pratiques des médecins généralistes dans la prise en charge des infections urinaires à Entérobactéries productrices de Bêta-lactamase à spectre étendu [Thèse d'exercice]. [France] : Université de Grenoble Alpes. Unité de Formation et de Recherche de Médecine ; 2013. Disponible sur <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00877924>
54. Turmel JM. Évaluation des pratiques des médecins généralistes face aux infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta lactamases à spectre élargi en 2014 [Thèse d'Exercice]. [France] : Université de Poitiers. Unité de Formation et de Recherche de Médecine ; 2014. Disponible sur <http://nuxeo.edel.univ-poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/bade4a61-ae4c-4635-b654-6fb73c30c89d>
55. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. La mise en place d'antibiogrammes ciblés dans les infections urinaires à *Escherichia coli*. [Internet]. 2017. Disponible sur https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/antibiogrammes_cibles_ps.pdf

SERMENT MEDICAL

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 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.

Vu, le Président du Jury,
Monsieur le Professeur Éric Batard
Professeur de Thérapeutique
Chef de service des Urgences (CHU de Nantes)

Vu, le Directeur de Thèse,
Monsieur le Professeur David Boutoille
Professeur des Universités
Président de MedQual
Maladies Infectieuses et Tropicales (CHU de Nantes)

Vu, le Doyen de la Faculté,
Madame le Professeur Pascale Jolliet

Évolution des profils de sensibilité des *Escherichia coli* mis en évidence dans les ECBU de ville chez l'enfant, comparaison à ceux de l'adulte sur la période 2008-2017.

RÉSUMÉ

OBJECTIFS : Déterminer le profil de sensibilité d'*E. coli* aux antibiotiques utilisés en pratique de ville dans les infections urinaires communautaires de l'enfant et les comparer aux résultats chez l'adulte jeune entre 2008 et 2017. Secondairement, évaluer le taux de souches d'*E. coli* BLSE détectées sur la période pour l'ensemble de la population étudiée.

MÉTHODE : Étude épidémiologique descriptive rétrospective à partir des antibiogrammes colligés par le réseau MedQual entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2017. Analyse des résultats après stratification des classes d'âges.

RÉSULTATS : Sur ces 10 ans, 227 068 antibiogrammes ont été recueillis pour les moins de 35 ans. Le pourcentage de sensibilité a été significativement plus faible ($p < 0,05$) chez les jeunes enfants pour l'amoxicilline, l'amoxicilline-clavulanique, le céfixime et le cotrimoxazole avec des taux respectivement de 51%, 71,52%, 96,98% et 79,66% chez les [0-4] ans versus 60,73%, 77,89%, 97,55% et 84,46% chez les [15-34]. A l'inverse la sensibilité à la ciprofloxacine diminuait de façon significative ($p < 0,05$) avec le vieillissement de la population, 97% en moyenne chez les moins de 14 ans versus 95,57% chez les [15-34]. Seule la fosfomycine, la nitrofurantoïne et l'amikacine ont une efficacité constante ($>99\%$) sur *E. coli* quel que soit l'âge. La prévalence des souches BLSE dans la population a été multipliée par 3,2 en 10 ans. L'augmentation a été plus importante chez les [0-4] ans (x5) et les [5-9] ans (x10) versus les [15-34] ans (2,62).

CONCLUSION : L'adaptation des stratégies thérapeutiques suivant la surveillance continue de l'épidémiologie des résistances, des mesures renforcées de prévention de la dissémination et la réduction de la consommation des antibiotiques sont des facteurs clés dans la limitation de l'émergence de BMR et la préservation de l'efficacité des antibiotiques.

MOTS-CLÉS

Infections urinaires communautaires – *E. coli* – BLSE – Résistance aux antibiotiques – MedQual.