

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2012

N° 060

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE GENERALE

par

Emeline DUCHENE

Née le 05 Octobre 1984 à Aix-les-Bains

Présentée et soutenue publiquement le 17 Octobre 2012

EVALUATION DE LA PRATIQUE DE LA DESESCALADE ANTIBIOTIQUE

DANS LES INFECTIONS URINAIRES COMMUNAUTAIRES

TRAITEES EN MILIEU HOSPITALIER

Président : Monsieur le Professeur David BOUTOILLE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Eric BATARD

Non nova, sed nove

REMERCIEMENTS

Je remercie mon Directeur de thèse, le Professeur Eric Batard, pour la confiance qu'il m'a accordé en me confiant ce sujet et l'aide qu'il m'a apporté tout au long de mon travail.

Je remercie le Professeur Boutoille d'avoir accepté la Présidence de mon jury.

Je remercie également le Professeur Lepelletier, ainsi que le Docteur Caillon, membres du jury.

Merci enfin à l'ensemble des personnes qui m'ont aidé dans l'élaboration de ma thèse.

NAME: DUCHENE

FIRSTNAME: Emeline

Title of thesis: Assessment of the practice of the antibiotic de-escalating in the community urinary tract infections treated at the hospital.

SUMMARY

Objective-The fluoroquinolones are widely prescribed at hospital (about 20% of the antibiotics prescriptions) and many bacterial resistances appear. The aim of this retrospective study is to evaluate the practice of the antibiotic de-escalating at the university hospital of Nantes, in the treatment of the community urinary tract infections, in a fluoroquinolone safeguarding project.

Methods-The evaluation of those practices was about one year in 2010. The recruitment of the patients, who came from twelve units, was done by through of the urine samples. A questionnaire was filled in for each patient, allowing to get information about the diagnosis, the possible complications, the empirical treatment, the adaptation at the antibiogram, the reasons of no de-escalating, and the length of treatment.

Results-The average age of the patients was about 70 ± 22.5 years. Among 80 patients included the de-escalating was done only for 32 patients (given 40%). It could have done for 11 additional patients (for who, there were no good reason to no de-escalating) and for 20 other patients (for who de-escalating was forgotten). We haven't find factors influencing de-escalating: on this way, there wasn't significant difference according to sex, unit of hospitalization or isolated diagnosis.

Conclusion-This study have shown that antibiotic de-escalating doesn't appear in all practices. By the way, an economy of fluoroquinolone is necessary. A clarification of the recommendation associated with the distribution of a regional book of antibiotic good practice and the computerization of the prescriptions, recently used, would allow to optimize antibiotic covering in case of urinary tract infection.

KEY-WORDS

Quinolone, consumption, resistance, *Escherichia coli*, antibiotic de-escalating

Table des matières

Table des illustrations	8
Abréviations utilisées	10
1. INTRODUCTION	12
1.1 Epidémiologie.....	12
1.1.1 Infections urinaires symptomatiques.....	12
1.1.2 Colonisation urinaire	12
1.2 Bactéries impliquées dans les infections urinaires	12
1.2.1 Cystite aiguë simple.....	13
1.2.2 Pyélonéphrite aiguë simple.....	13
1.2.3 Pyélonéphrite aiguë compliquée	13
1.2.4 Prostatite aiguë	13
1.3 Les résistances d' <i>E.coli</i> aux quinolones et aux céphalosporines de 3 ^{ème} génération	13
1.3.1 Taux de résistance croissant aux quinolones.....	13
1.3.2 Taux de résistance d' <i>E.coli</i> aux céphalosporines de 3 ^{ème} génération	16
1.4 Utilisation des antibiotiques et facteurs de risque de résistance.....	18
1.4.1 Consommation d'antibiotiques en France entre 1999 et 2009	19
1.4.2 Bon et mauvais usage des antibiotiques.....	20
1.4.3 Relation entre consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes	21
1.4.3.1 Impact de la consommation de quinolones.....	21
1.4.3.2 Impact de la consommation de céphalosporines de 3 ^{ème} génération sur les résistances bactériennes.....	22
1.5 La désescalade antibiotique.....	24
1.6 Objectif de l'étude	25
2. MATERIEL ET METHODES	26
2.1 Sélection des patients	26
2.1.1 1 ^{ère} étape : patients éligibles	26
2.1.2 2 ^{ème} étape : critères d'inclusion et d'exclusion	27
2.2 Recueil des données.....	28
2.2.1 1 ^{ère} étape : fiche de recueil de données.....	28
2.2.2 2 ^{ème} étape : sortir les 80 dossiers papier.....	29
2.3 Critères de jugement	29

2.4 Analyse statistique	30
3. RESULTATS	31
3.1 Caractéristiques de l'échantillon de patients.....	31
3.1.1 Complications.....	31
3.1.2 Facteurs de risque de complications.....	32
3.1.3 Antibiothérapie initiale	33
3.2 Désescalade de l'antibiothérapie.....	34
3.2.1 Fréquence.....	34
3.2.2 Le moment de la désescalade	34
3.2.3 Antibiothérapie choisie en cas de désescalade.....	35
3.2.4 Fréquence de non désescalade justifiée	35
3.2.5 Fréquence de non désescalade non justifiée	35
3.2.6 Possibilité théorique de désescalade	36
3.3 Facteurs de risque de non désescalade	36
3.4 Durée de l'antibiothérapie	37
4. DISCUSSION.....	39
4.1 Synthèse	39
4.2 Epidémiologie des résistances d'E.coli.....	41
4.2.1 Dans notre étude	41
4.2.2 Données de l'ONERBA	44
4.2.3 Données du réseau medqual.....	45
4.3 Comparaison du taux de désescalade par rapport aux autres études.....	46
4.4 Limites de l'étude	47
4.4.1 Patients inclus	47
4.4.2 Type d'étude.....	47
4.4.3 Diagnostic posé	47
4.4.4 Détermination des critères justifiant l'absence de désescalade.....	48
4.4.5 Choix des antibiotiques en cas de désescalade	48
4.4.6 Choix du moment de la désescalade.....	48
4.5 Situation de la France par rapport à l'Europe et au reste du monde	49
4.5.1 Place de la France dans la consommation européenne d'antibiotiques	49
4.5.2 Résistance en France par rapport au reste de l'Europe	50
4.6 Autre secteur d'action pour améliorer les résistances bactériennes aux quinolones : le secteur vétérinaire	52

4.6.1 Consommation de quinolones et de céphalosporines de 3 ^{ème} génération.....	52
4.6.2 Résistance d' <i>E.coli</i> aux quinolones et aux céphalosporines de 3 ^{ème} génération	55
4.7 Perspectives	59
4.7.1 A l'hôpital : types d'interventions possibles	59
4.7.2 En ville	60
4.7.2.1 Situation de la prescription des quinolones par les médecins généralistes	60
4.7.2.2 Transférabilité de la désescalade antibiotique en ville	61
4.8 Pistes d'amélioration.....	64
4.8.1 Clarification des recommandations	64
4.8.2 Les FMC et les formations	65
4.8.3 Les modèles informatiques	65
4.8.4 Les guides régionaux de bonne pratique.....	66
5. CONCLUSION	67
ANNEXES.....	68
Annexe n°1 : Fiche de recueil de données	69
Annexe n°2 : Résumé des recommandations 2008	72
Annexe n°3 : Exemple de guide de bonne pratique régionale : celui du Limousin ; tableau concernant les infections urinaires	76
Annexe n°4 : Poster issu de l'étude présenté à Dijon pour le congrès P2T 2012	77
Annexe n°5 : Abstract du poster accepté à l'ICAAC à San Francisco Septembre 2012.....	78
Annexe n°6: Supplément de l'article « A comparison of antimicrobial usage in human and veterinary medicine in France from 1999 to 2005 ». Evolution des ventes en médecine vétérinaire et humaine	79
BIBLIOGRAPHIE	80

Table des Illustrations

Figure n°1	15
Proportion of fluoroquinolones (R+I) resistant <i>E.coli</i> isolates in participating countries in 2010	
Figure n°2	16
Evolution du taux de sensibilité d' <i>Escherichia coli</i> au céfotaxime aux urgences non traumatiques du CHU de Nantes.	
Figure n°3	18
Proportion of 3 rd gen.cephalosporins (R+I) resistant <i>E coli</i> isolates in participating countries in 2010	
Figure n°4	24
Un lien complexe entre consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne	
Figure n°5	27
Sélection des patients inclus dans l'étude	
Figure n°6	32
Complications	
Figure n°7	33
Antibiothérapie initiale	
Figure n°8	37
Facteurs de risque de non désescalade/comparaison de 2 groupes	
Figure n°9	38
Durée moyenne de l'antibiothérapie (en jours)	
Figure n°10	41
Durée moyenne de l'antibiothérapie en fonction du diagnostic	
Figure n°11	42
Résistance d' <i>E.coli</i>	
Figure n°12	44
Sensibilité des souches d' <i>E.coli</i> isolées d'infections urinaires communautaires selon les antécédents d'antibiothérapie	
Figure n°13	45
Sensibilité (%) aux antibiotiques chez <i>E. coli</i> dans les infections urinaires communautaires (études prospectives de l'AFOCORPI-BIO 2007, 2008, 2009)	
Figure n°14	46
Evolution de la sensibilité d' <i>E. coli</i> aux antibiotiques (Médqual 2004-2007)	
Figure n°15	49
Consommation des antibiotiques en Europe en 2008 (ESAC)	

Figure n°16	50
Comparaison de la consommation d'antibiotiques en Europe et aux Etats-Unis en 2004	
Figure n°17	51
Consommation ambulatoire globale des antibiotiques dans 21 pays Européens en 2004	
Figure n°18	53
Evolution des ventes, en tonnes, de 1999 à 2005 de différentes classes d'antibiotiques utilisées en médecine vétérinaire	
Figure n°19	54
Evolution des ventes, en tonnes, de 1999 à 2005 de différentes classes d'antibiotiques utilisées en médecine humaine	
Figure n°20	55
Antimicrobial consumption and biomasses estimated in human and animal population in France from 1999 to 2005.	
Figure n°21	56
Sensibilités d' <i>E.coli</i> à différents antibiotiques chez plusieurs espèces animales (en%)	
Figure n°22	57
Evolution du pourcentage de résistance des souches d' <i>Enterococcusfaecium</i>	
Figure n°23	62
Evolution de la consommation d'antibiotiques en France	

Abréviations utilisées

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

AFORCOPI-BIO : Association de Formation Continue en Pathologie Infectieuse des Biologistes

E.coli : Escherichia coli

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

EARSS: EuropeanAntimicrobial Surveillance System

ESAC: European Surveillance of AntimicrobialConsumption

DDJ: Dose Définie Journalière

Entérobactérie BLSE: entérobactérie productrice de β -lactamase à spectre étendu

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

IPP : Identifiant par patient

GIR : Groupe Iso-Ressources

C3G : céphalosporine de 3^{ème} génération

SARM : Staphylocoque aureus résistant à la méthicilline

Médqual: Centre d'information et de ressources à vocation régionale pour le bon usage des produits de santé

IDSA: Infectious Diseases Society of America

ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

DID: DDD (Defined Daily Dose) per 1000 Inhabitants Daily

PSDP: Pneumocoque de Sensibilité Diminuée à la pénicilline

PSDE : Pneumocoque de Sensibilité Diminuée à l'Erythromycine

ERFQ : E.coli Résistants aux fluoroquinolones

ANMV : Agence National de Médicament Vétérinaire

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

Résapath : Réseau de Surveillance de l'Antibiorésistance des Bactéries pathogènes

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

LNR : Laboratoire National de Référence

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OIE:World Organisation for Animal Health

FAO:Food and Agriculture Organization for United Nations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

FMC : Formation Médicale Continue

1. INTRODUCTION

Les infections urinaires communautaires sont un motif très fréquent de consultation et de prescription médicale en pratique courante. Les voies urinaires représenteraient, en effet, le second site d'infection bactérienne communautaire après l'appareil respiratoire(1).

Le terme « d'infection urinaire » regroupe un ensemble hétérogène d'infections de l'un des constituants du tractus urinaire ou de ses annexes. Ces différentes situations cliniques justifient une prise en charge spécifique, d'autant que du fait de leur fréquence importante, elles sont pourvoyeuses d'un risque potentiel de résistance accru.

1.1 **EPIDEMIOLOGIE**

1.1.1 Infections urinaires symptomatiques

Ces infections surviennent plus fréquemment chez la femme. Selon des données épidémiologiques, 40 à 50% des femmes ont eu au moins une infection urinaire au cours de leur existence(2). Chez la femme, l'incidence augmente avec l'âge, avec 2 pics, l'un au début de l'activité sexuelle et l'autre en période post-ménopausique. Chez l'homme, la fréquence augmente après 50 ans, en relation notamment avec la pathologie prostatique.

1.1.2 Colonisation urinaire

La prévalence de la colonisation urinaire varie en fonction du sexe, de l'âge et de l'existence ou non d'une anomalie urologique sous-jacente. Chez la femme, la prévalence augmente avec l'activité sexuelle et avec l'âge (1 à 5% chez la femme jeune contre 20 à 50% après 80 ans). Elle est plus élevée chez les diabétiques (8 à 14%). Chez l'homme jeune, la colonisation urinaire est exceptionnelle. La prévalence augmente après 60 ans. Pour les 2 sexes, la prévalence est plus élevée chez les personnes âgées en institution (15 à 50% des personnes).

1.2 **BACTERIES IMPLIQUEES DANS LES INFECTIONS URINAIRES**

Il ressort des différentes études françaises et étrangères que les espèces bactériennes responsables d'infection urinaire communautaire sont stables, dans le temps comme dans l'espace. Les entérobactéries étant les espèces les plus fréquentes. Parmi les entérobactéries, *E. coli* reste toujours la plus souvent isolée toutes formes cliniques confondues et quels que soient l'âge et le sexe du patient devant *P. mirabilis* et *Klebsiella pneumoniae*.

1.2.1 Cystite aiguë simple

Les études réalisées dans les cystites aiguës simples révèlent la même répartition en France et à l'étranger. Il s'agit par ordre de fréquence de :

- *E. coli* : 70 à 95% ;
- Autres entérobactéries (notamment *Proteusspp* et *Klebsiellaspp*) : 15 à 25% ;
- *Staphylococcus saprophyticus* : 1 à 4% des cas en France selon les études ;
- Les infections urinaires à streptocoque, notamment du groupe B, doivent être distinguées d'une contamination vaginale et seraient impliquées dans moins de 2% des cas (données de l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne (ONERBA)) et de l'Association de Formation Continue en Pathologie Infectieuse des Biologistes (AFORCOPI-BIO).

1.2.2 Pyélonéphrite aiguë simple

Il y a peu d'études concernant la pyélonéphrite au sens strict. Les mêmes bactéries que dans la cystite aiguë simple seraient en cause dans la pyélonéphrite aiguë simple à l'exception de *S. saprophyticus* qui est rare dans cette dernière pathologie.

1.2.3 Pyélonéphrite aiguë compliquée

Les mêmes bactéries sont mises en évidence dans cette forme clinique. Le pourcentage d'*E. coli* est toutefois moindre et les fréquences des autres entérobactéries (notamment celle de *Proteus mirabilis*) et des entérocoques sont élevées.

1.2.4 Prostatite aiguë

Dans cette forme clinique, les entérobactéries occupent toujours la première place dominées par *E. coli*.

1.3 LES RESISTANCES D'E.COLI AUX QUINOLONES ET AUX CEPHALOSPORINES DE 3^{EME} GENERATION

1.3.1 Taux de résistance croissant d'*E. coli* aux quinolones

Actuellement nous sommes confrontés à une résistance croissante d'*E. coli* aux fluoroquinolones pouvant conduire à des impasses thérapeutiques dans certains cas de bactéries multi-résistantes, mais aussi dans des situations banales comme des infections urinaires. Le seul choix laissé étant les céphalosprines de 3^{ème} génération, et donc la voie injectable, mais qui ne sont également pas inépuisables sachant qu'elles aussi connaissent des résistances bactériennes. Situation préoccupante, étant donné qu'à ce jour très peu de nouvelles molécules antibiotiques sont découvertes.

Plusieurs études ont montré l'évolution de la résistance d'*E. coli* aux fluoroquinolones. En ce qui concerne la France plusieurs études régionales ont été réalisées. Une étude menée par le réseau franc-comtois de lutte contre les infections nosocomiales entre 1999 et 2001, montrait

que la résistance d'*E.coli* aux quinolones avait progressé de 7,5 à 13% (5,4 à 6,9% pour les seules fluoroquinolones) dans la région Franche-Comté (3). De même, une étude a été menée dans la région Pays-de-Loire montrant une évolution des résistances entre 2004 et 2007, confirmant le caractère inquiétant de l'évolution de la résistance d'*E. coli* aux quinolones : en effet, la sensibilité à l'ofloxacin ou à la norfloxacin a diminué graduellement et le taux de sensibilité à la ciprofloxacine a légèrement diminué depuis 2006 (94,01% en 2005 ; 92,81% en 2006 et 91,62% en 2007) (4). A l'échelle du CHU de Nantes on a également enregistré une progression dans la résistance d'*E. coli* aux fluoroquinolones car une étude menée en 1997 donnait un taux de résistance aux fluoroquinolones compris entre 3,2% et 3,9% (5), alors que les derniers chiffres de résistance de 2010-2011 montraient une progression à 19% (données fournies par le Dr Jocelyne Caillon, laboratoire de bactériologie, CHU de Nantes).

Plus généralement, des données récentes françaises et internationales suggèrent que la fréquence de la résistance aux fluoroquinolones varie entre 6 et 17% et qu'elle est en constante augmentation (6)(7)(8).

La figure n°1 illustre le pourcentage de résistance d'*E. coli* aux fluoroquinolones en Europe, avec un état des lieux par l'ECDC en 2010. La France se trouve dans la moyenne haute avec un pourcentage de résistance compris entre 10 et 25%.

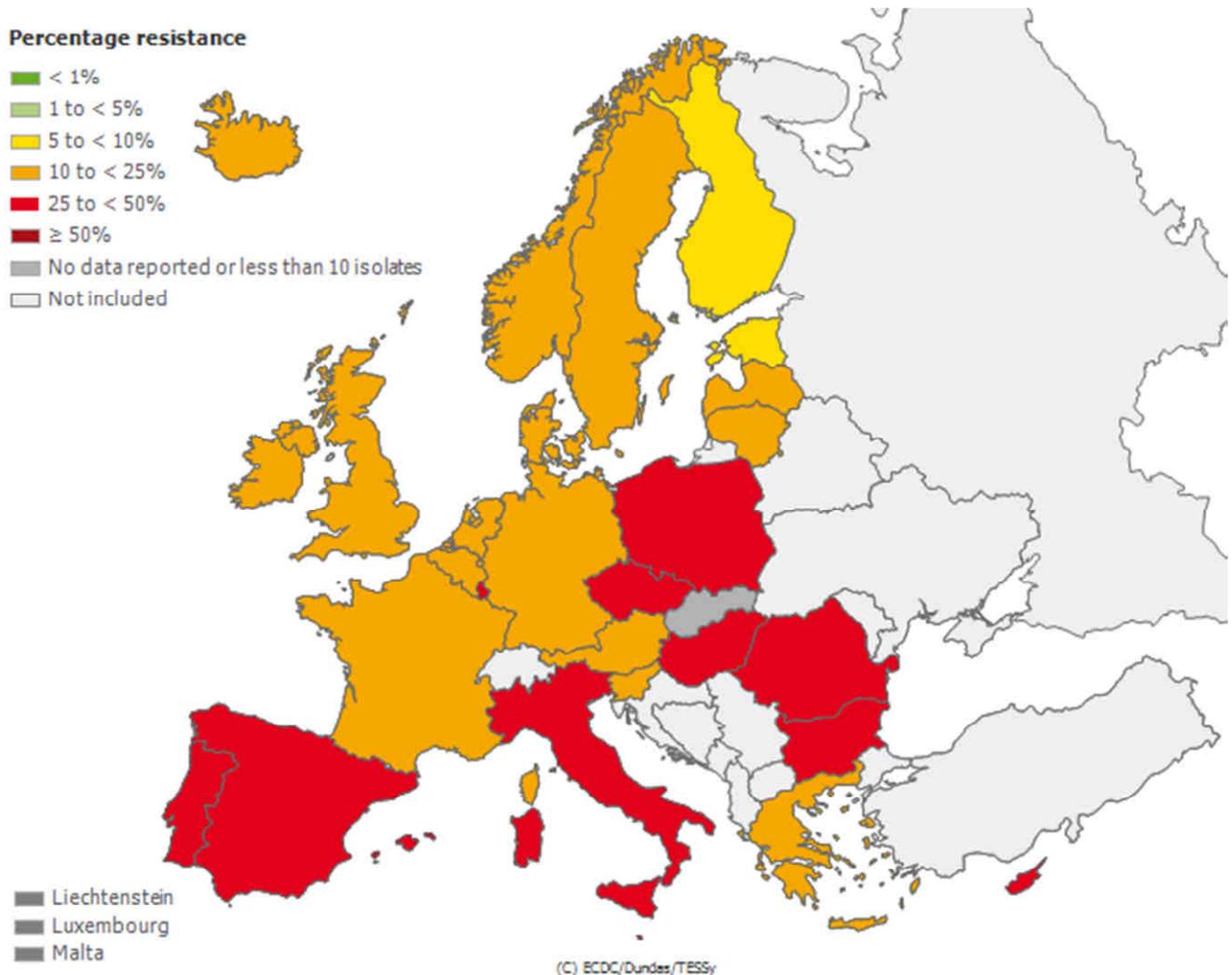
Figure n°1

Proportion of Fluoroquinolones (R+I) resistant Escherichia coli isolates in participating countries in 2010



Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included



(C) ECDC/Dundas/TESSy

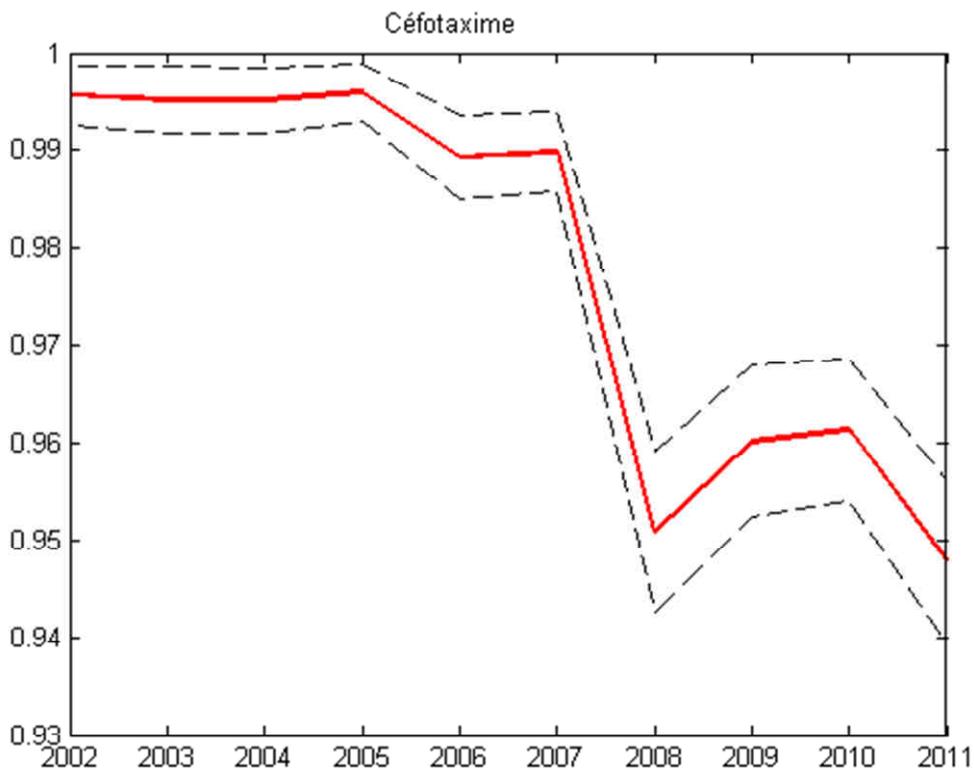
This report has been generated from data submitted to TESSy, The European Surveillance System on 2012-06-30. Page: 1 of 1. The report reflects the state of submissions in TESSy as of 2012-06-30 at 01:00

1.3.2 Taux de résistance d'*E. coli* aux céphalosprines de 3^{ème} génération

L'augmentation des taux de résistance d'*E.coli* aux céphalosprines de 3^{ème} génération est un phénomène inquiétant, puisque liée à l'émergence d'entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu.

A l'échelle du CHU de Nantes, en 1997, lors d'une étude sur les bactériémies à *E.coli*, était enregistré un taux de résistance allant de 0 % à 5,3 %, suivant le site d'infection (0,3 % pour les souches issues du tractus urinaire) (5). Les données de 2010 du service de bactériologie montraient, elles, un taux de résistance pour le céfotaxime de 3,7 % au service des urgences et 4,6 % pour l'ensemble du CHU. Aux urgences non traumatiques du CHU de Nantes, le taux d'*Escherichia coli* sensibles au cefotaxime est passé de 99.6% en 2002 à 94.8 % en 2011 (Stéphane Corvec, communication personnelle). La figure n°2 présente cette évolution.

Figure n°2 Evolution du taux de sensibilité du cefotaxime aux urgences non traumatiques du CHU de Nantes.



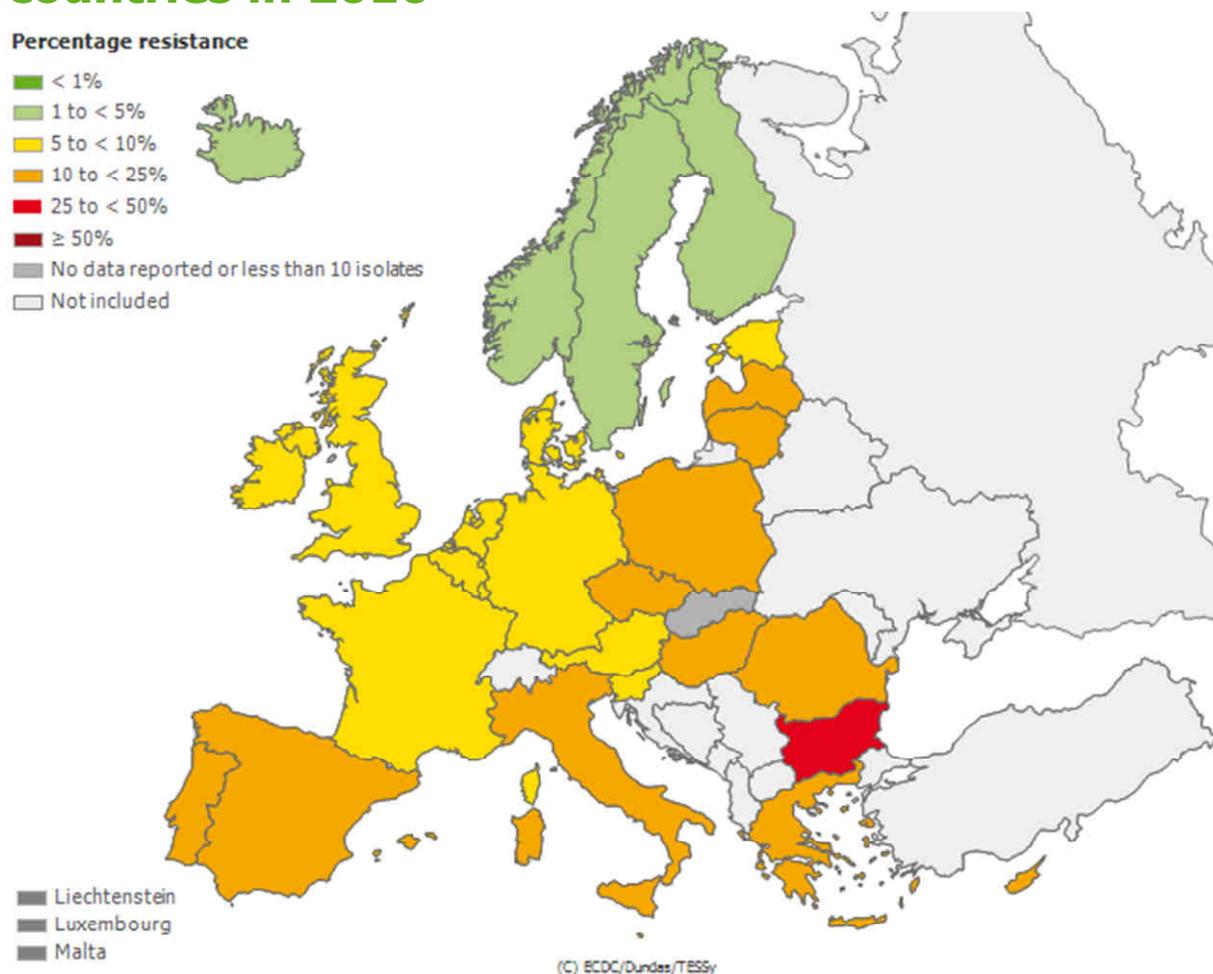
Dans la région Pays-de-Loire, l'étude réalisée par le réseau medqual entre 2004 et 2007 donnait des chiffres relativement stables du taux de résistance des céphalosporines de 3^{ème} génération (ceftazidime, cefotaxime et ceftriaxone), passant de 0,8 % en 2005 (le chiffre pour 2004 n'étant pas renseigné) à 1,2 % en 2007 (4).

Dans la région Franche-Comté, les taux de résistance au ceftazidime enregistrés par le réseau franc-comtois de lutte contre les infections nosocomiales, étaient relativement stables entre 1999 et 2001 passant de 1% en 1999 à 0,9 % en 2001 (3).

Enfin, sur le plan européen, la France se situe dans la moyenne avec un taux de résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération sur le plan national compris entre 5 et 10 %, comme l'illustre la figure n°3 présentant les données de l'ECDC 2010.

Figure n°3

Proportion of 3rd gen. cephalosporins (R+I) resistant Escherichia coli isolates in participating countries in 2010



This report has been generated from data submitted to TESSy, The European Surveillance System on 2012-06-30. Page: 1 of 1. The report reflects the state of submissions in TESSy as of 2012-06-30 at 01:00

1.4 UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES ET FACTEURS DE RISQUE DE RESISTANCE

Le principal facteur de risque consensuel est l'exposition antérieure aux antibiotiques. Il est, en effet, actuellement reconnu que l'utilisation d'un antibiotique ou d'une classe d'antibiotique est la cause de la progression de la résistance bactérienne à lui-même. Ainsi les taux de résistance observés sont étroitement liés à la quantité d'antibiotique utilisée

(9)(10)(11)(12). Fait important, l'exposition à une famille d'antibiotiques peut sélectionner des bactéries résistantes à d'autres familles d'antibiotiques par le biais de mécanismes croisés.

Par ailleurs les résistances bactériennes se développent tout particulièrement dans la flore digestive compte tenu de son abondance (10^9 bactéries/gramme de selles). Comme les infections urinaires sont d'origine ascendante à partir de la flore digestive, cette pression de sélection a un retentissement clinique certain. Ce fait a été démontré dans différents travaux rapportant une prévalence de résistance plus élevée pour les souches de patients préalablement exposés à des antibiotiques. Ainsi, une exposition aux bêtalactamines ou aux quinolones dans les 6 mois précédents une infection urinaire augmente le risque de souche résistante. Le délai de 6 mois est arbitraire. Il est souvent utilisé dans les études évaluant l'impact d'une prescription antérieure sur la résistance bactérienne (13)(14).

1.4.1 Consommation d'antibiotiques en France entre 1999 et 2009

Une baisse de 16% de la consommation d'antibiotiques a été globalement enregistrée en France pendant ces dix années. Cependant elle n'a pas été continue et depuis 2005 une légère tendance à la reprise s'est même dégagée. Avec une consommation de 87% des unités vendues et de 80% du chiffre d'affaire global, le secteur de « ville » représente la part la plus importante de ce domaine thérapeutique. Sur un autre plan il ressort que le nombre de substances actives antibiotiques disponibles, diminue régulièrement : l'arrivée de nouvelles molécules innovantes est très faible. Il faut faire attention aux impasses thérapeutiques car il y a peu d'antibiotiques « en réserve » (15).

La consommation varie en fonction de différents facteurs (15):

- Plus l'âge augmente, plus la consommation augmente ;
- Les femmes consomment plus que les hommes (durant la vie active) ;
- Le niveau de consommation est plus élevé dans le nord de la France que dans les Pays-de-Loire et en Rhône-Alpes.

En ville comme à l'hôpital, la consommation d'antibiotiques a diminué dans la plupart des classes. Cependant on note une augmentation de la consommation d'amoxicilline-acide clavulanique, et de céphalosporines de 3^{ème} génération. On note également une augmentation de consommation de quinolones pour la ville et de carbapénems pour l'hôpital. La consommation de quinolones reste stable à l'hôpital.

Une résolution a été prise en 1999, par le conseil de l'Union Européenne, après qu'il se soit intéressé à la consommation d'antibiotiques et donc à la résistance, puis une recommandation a été formulée en 2001. Deux programmes EARSS (résistance des antibiotiques) et ESAC (consommation des antibiotiques) ont été lancés. En parallèle une campagne publique de l'assurance maladie a été menée. Un plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques a été mis en place en novembre 2001. Enfin, en 2006 le ministre de la santé a signé un accord avec l'organisme d'assurance maladie et la fédération des professionnels hospitaliers. Toutes ces actions expliquent la baisse de consommation observée. Cependant, on note une reprise de la consommation en 2009. Précisons qu'à cette période il y eut de nombreux syndromes

grippaux du fait de l'épidémie de grippe H1N1. La tendance est à la baisse en 2010 mais moins de syndromes grippaux ont été noté cette année-là (15).

Concernant les molécules employées, les pénicillines sont largement utilisées. Les bêta-lactamines représentent les deux tiers de la consommation ambulatoire. Les macrolides sont la deuxième classe la plus utilisée. Les prescriptions sont en majorité faites par des médecins généralistes (71,7% des prescriptions en ville) (15).

A l'hôpital, les pénicillines sont les plus utilisées devant les quinolones et 4 patients sur 10 ont reçu au moins une dose journalière d'antibiotiques contre 30 patients sur 1000 en ville. La durée d'hospitalisation a tendance à diminuer. La consommation d'antibiotiques baisse par rapport au nombre de personnes hospitalisées mais a tendance à augmenter par rapport au nombre de journées d'hospitalisation (15).

La consommation de quinolones était de 2,0 DDJ/1000 habitants/j dans le secteur de ville et 0,3 DDJ/1000 habitants/j dans le secteur hospitalier en 2009 (15). Pour les céphalosporines de 3^{ème} génération, la consommation en ville était de 1,9 DDJ/1000 habitants/j et de 0,16 DDJ/1000 habitants/j dans le secteur hospitalier la même année (15). On note d'importantes disparités de consommation, que ce soit pour les quinolones ou les céphalosporines de 3^{ème} génération, selon le type d'établissement hospitalier et selon le service, les plus forts consommateurs étant les centres de lutte contre le cancer et les services de soins intensifs pour les deux classes d'antibiotiques (16).

En 2009 la consommation moyenne d'antibiotiques en Europe était de 21,3 DDJ/1000 jours/habitant contre 29,6 DDJ/1000 jours/habitant en France. La France se situe au-dessus de la moyenne Européenne, ce qui la place dans les pays à forte consommation. Ce constat doit renforcer la politique de maîtrise de l'antibiothérapie dans notre pays (15).

1.4.2 Bon et mauvais usage des antibiotiques.

Une enquête de prévalence réalisée en Franche-Comté en 2002 chez 6038 patients de 32 établissements hospitaliers, montrait, malgré les limites liées à la méthode de prévalence, la grande fréquence des prescriptions antibiotiques non conformes aux recommandations des sociétés savantes (17). Pour donner quelques exemples, la classe des céphalosporines de 3^{ème} génération était largement prescrite pour la prise en charge d'infections à *E. coli* multi sensibles aux antibiotiques, aussi bien avant qu'après documentation bactériologique, ou bien encore les fluoroquinolones étaient largement prescrites dans le cadre des infections urinaires le plus souvent en situation illicite chez des patients sondés et/ou âgés au décours de bactériuries asymptomatiques. Enfin, on peut citer la prescription de céphalosporines de 3^{ème} génération et de quinolones en prophylaxie alors qu'elles n'ont aucune indication dans ces circonstances.

Un chiffre important retenu d'une deuxième étude évaluant les pratiques de prescriptions de quinolones au CHU de Nice en 2005, montrait que 55% des prescriptions de Quinolones étaient mal utilisées (soit non nécessaires, soit inappropriées) (18).

Dans une étude prospective réalisée au CHU de Rouen en 2008, il était montré que les quinolones étaient largement utilisées (20% des prescriptions d'antibiotiques). Elles étaient majoritairement utilisées en traitement probabiliste, de première intention et en monothérapie. Les posologies étaient dans l'ensemble respectées, contrairement aux durées de traitement souvent trop longues. Alors que les infections pulmonaires étaient souvent traitées en conformité avec les recommandations, l'antibiothérapie des infections urinaires était le plus souvent inappropriée (19).

Enfin, dans une étude menée au CHU de Strasbourg en 2011 sur la qualité des prescriptions antibiotiques, il ressortait notamment que la réévaluation des antibiotiques à 48-72h n'était réalisée que dans 66% des cas (20).

D'autres études ont évalué l'usage des antibiotiques dans les établissements hospitaliers français (16)(21)(22)(23). A l'échelle mondiale on peut citer une dernière étude menée à Cleveland sur une période de 6 semaines en 2009 qui montrait également un usage abusif des fluoroquinolones(24).

L'analyse de ces études montre qu'il y a plusieurs facteurs de mauvais usage des fluoroquinolones et des antibiotiques en général. Ainsi on peut relever dans les défauts d'usage des antibiotiques :

- L'utilisation d'antibiotiques à trop large spectre ;
- La non réévaluation des traitements à 48-72h ;
- Des durées de traitements trop longues ;
- La non indication d'un traitement antibiotique dans certains cas ;
- L'utilisation d'antibiotiques non indiqués en prophylaxie.

Tous ces mauvais usages d'antibiotiques aboutissent à l'augmentation des résistances bactériennes.

1.4.3 Relation entre consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes

1.4.3.1 Impact de la consommation de Quinolones

Il a été démontré par plusieurs études à différentes échelles, que la résistance d'*E. coli* aux quinolones est corrélée à la consommation ambulatoire de quinolones. Tout d'abord au niveau de l'Europe, une étude, comparant les ventes non hospitalières d'antibiotiques de 14 pays européens en 1997 et 2000 avec les profils de résistance d'*E. coli* isolés à partir de femmes ayant une infection urinaire communautaire en 1999/2000, a démontré qu'il y avait une corrélation statistiquement significative entre la consommation de pénicillines à large spectre et de quinolones en 1997 et 2000 et la résistance à la ciprofloxacine et à l'acide nalidixique(25).

Dans une deuxième étude menée entre janvier 2000 et décembre 2007, dans la région de Genève, il a été démontré de manière significative une association entre la consommation ambulatoire de ciprofloxacine le mois précédent et de moxifloxacine 4 mois auparavant et le taux de résistance parmi les souches d'*E. Coli* communautaires isolées à l'hôpital (26). Dans

une autre étude réalisée à Sao Paulo en 2002, une corrélation significative a été mise en évidence entre le taux de résistance d'*E.coli* enregistré dans la ville et l'utilisation de ciprofloxacine à visée communautaire dans les 3 mois précédents (27).

Enfin à une échelle plus réduite, mais non moins importante, puisque nous avons mentionné plus haut que les médecins généralistes étaient les premiers prescripteurs en ville, une étude irlandaise menée entre avril 2004 et septembre 2008 chez 72 médecins généralistes, retrouvait une relation significative entre le nombre de prescriptions mensuelles de ciprofloxacine, rapporté au nombre de patients suivis et le taux de résistance d'*E. coli* à la ciprofloxacine (28). En moyenne, un cabinet prescrivant 1, 10 et 20 fois de la ciprofloxacine dans un mois a un taux de résistance dans sa patientèle respectivement de 3%, 5,5% et 10,7% (28).

Par ailleurs nous ne recensons qu'une seule étude ayant évalué la relation entre consommation/résistance pour les souches responsables d'infections acquises à l'hôpital (26). La résistance à la ciprofloxacine chez les souches responsables d'infections acquises à l'hôpital universitaire de Genève était liée significativement à la consommation ambulatoire de ciprofloxacine dans la région de Genève un mois auparavant, mais pas à la consommation hospitalière de quinolones (26).

L'émergence de résistances bactériennes est en particulier liée à deux classes d'antibiotiques, les céphalosporines et les quinolones (29). La consommation de quinolones est un facteur de risque de résistance du staphylocoque doré à la méthicilline et de résistance de divers bacilles à gram négatif aux quinolones (29).

1.4.3.2 Impact de la consommation de céphalosporines de 3^{ème} génération sur les résistances bactériennes

L'émergence de résistance d'*E.coli* aux céphalosporines de 3^{ème} génération est un phénomène inquiétant car menaçant. L'émergence d'entérocoques résistants à la vancomycine et de bacilles à gram négatif résistants aux bêta-lactamines, en particulier par le biais de bêta-lactamases à spectre élargi, a été liée à l'usage des céphalosporines de 3^{ème} génération (29). Durant les deux dernières décennies, la consommation de céphalosporines à large spectre a augmenté partout dans le monde et un grand nombre de souches d'entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu a émergé depuis la première *klebsiellapneumoniae* BLSE découverte en 1983 (30). En général, ce sont les patients gravement malades avec des séjours à l'hôpital prolongé et un appareillage invasif qui sont le plus à risque de contracter une infection avec ce type de bactéries. Ce sont également les patients les plus fragiles. Depuis l'an 2000, l'épidémiologie des infections à BLSE a changé. Jusqu'à récemment, ce type d'infection était décrit comme étant nosocomial, mais de plus en plus de cas sont décrits comme étant acquis en dehors de l'hôpital et dont le mode de transmission n'est pas défini(31)(32). Plusieurs études ont étudié le lien qu'il y avait entre la consommation de céphalosporines de 3^{ème} génération et les taux de résistance d'*E.coli* observés tant au niveau communautaire qu'hospitalier.

En premier lieu, au niveau européen, une étude a été menée en Suisse. Celle-ci a étudié l'impact de la consommation d'antibiotiques sur les taux de résistance d'*E.coli* aussi bien au

niveau de l'hôpital universitaire de Genève que de la communauté environnante, entre janvier 2000 et décembre 2007 (33). A l'hôpital comme en ambulatoire, il a été noté une tendance à l'augmentation de la consommation d'antibiotiques totale (33). Les pénicillines étaient les plus largement prescrites dans les deux secteurs, les céphalosporines arrivant en 4^{ème} position en ville et en 2^{ème} position à l'hôpital (à égalité avec les carbapénems) (33). Fait important dans cette étude, un effet statistiquement significatif a été mis en évidence, de l'utilisation chez les patients hospitalisés de certains antibiotiques (à savoir la ceftriaxone, la ciprofloxacine, la céfépime et l'association pipéracilline/ tazobactam) et de l'usage en ambulatoire de la ciprofloxacine sur le taux de résistance des souches d'*E.coli*, à la céfépime(33). Une augmentation de l'usage hospitalier d'une DDJ des antibiotiques pré-cités pourrait aggraver, avec le temps, les taux de résistance d'*E.coli* à la céfépime à différents degrés. Par exemple, le taux de résistance à la céfépime pourrait augmenter immédiatement de 0,41% après l'usage de ceftriaxone et de 0,43% un mois après l'usage hospitalier de ciprofloxacine et de 0,45% après cinq mois (33). Par ailleurs l'augmentation du taux de résistance d'*E.coli* à la céfépime observée pendant la période d'étude, reflétait probablement l'épidémie d'entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu, sévissant dans la région de Genève comme dans le reste de l'Europe (33).

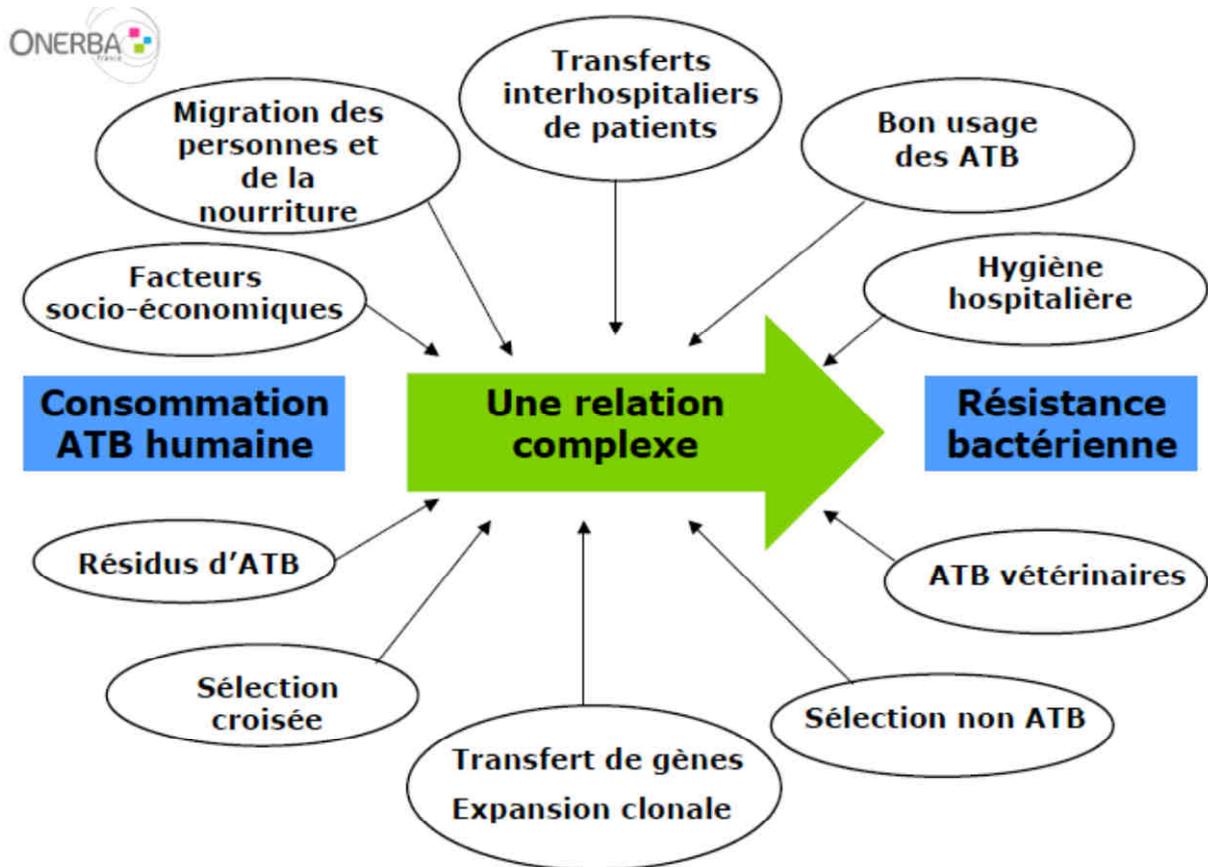
Les découvertes de cette étude confirment celles d'une autre étude européenne réalisée en Allemagne, à l'hôpital universitaire de Fribourg entre janvier 2005 et octobre 2007, qui montrait une association entre l'utilisation de céphalosporine de 3^{ème} génération et de fluoroquinolones et l'incidence de bactéries productrices de β -lactamase nosocomiales (34). Par ailleurs cette étude a mis en évidence un moyen facile à mettre en place pour prévenir la transmission de BLSE, à savoir le lavage des mains avec une solution hydro-alcoolique (34).

Une 3^{ème} étude menée entre 1991 et 2003 à l'hôpital universitaire de Taïwan a évalué l'utilisation des antibiotiques et leur impact sur les taux de résistance des principales bactéries à gram négatifs(35). Tout d'abord, il a été noté une forte augmentation de consommation des antibiotiques étudiés et notamment de 4,2 fois pour les céphalosporines à spectre étendu entre 1991 et 2003(35). Les taux de résistance ont, quant à eux, augmenté de manière significative : pour le cefotaxime, celui-ci est passé d'une valeur de 3,1 % en 1991 contre 22,7 % en 2003 ! Le plus inquiétant est que le taux de résistance attendu pour 2011 était supérieur à 30 % (35)! L'augmentation du taux de résistance d'*E.coli* au cefotaxime était corrélée de manière significative à la consommation croissante de céphalosporines à spectre étendu, d'association de β -lactamine + β -lactamase, de carbapénems et de fluoroquinolones(35). Par ailleurs l'incidence des bactériémies nosocomiales dues aux principales bactéries à gram négatifs était en augmentation, d'une manière générale, durant la période d'étude(35).

Enfin une dernière étude réalisée dans quatre des six hôpitaux de Singapour entre janvier 2006 et décembre 2008, a montré que la tendance à l'augmentation du taux de résistance d'*E.coli* à la ceftriaxone était corrélée sans décalage dans le temps avec les tendances de prescription des quinolones incluant la ciprofloxacine la lévofloxacine, de ceftriaxone, de pipéracilline-tazobactam et de carbapénems incluant le meropenem(36).

D'autres études ont observé une association entre l'usage préalable de céphalosporines et de fluoroquinolones et les infections à BLSE chez les patients hospitalisés comme chez les patients de ville (37)(38).

Figure n°4



Source ONERBA Juin 2010

Un lien complexe entre consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes

1.5 LA DESESCALADE ANTIBIOTIQUE

La désescalade antibiotique consiste à adapter le plus étroitement possible le spectre bactérien au(x) germe(s) causal(aux) identifié(s), et ce, chaque fois que les données microbiologiques le permettent, pour diminuer la pression de sélection et réduire les coûts. Elle ne se conçoit donc qu'une fois les résultats des prélèvements bactériologiques positifs reçus (si tant est que des prélèvements aient été faits) et que si le patient a reçu initialement une antibiothérapie empirique efficace qui a amélioré son état infectieux. La désescalade semble être un concept thérapeutique d'apparition récente, mais en réalité il s'agit d'une attitude thérapeutique déjà

ancienne chez les réanimateurs qui la pratiquent par exemple en cas de méningite bactérienne grave lorsqu'ils instaurent, dès la ponction lombaire faite, une antibiothérapie à large spectre.

L'indication privilégiée proposée par plusieurs experts semble être la pneumonie nosocomiale acquise sous ventilation assistée (39)(40). D'après une étude menée en réanimation et publiée en 2006, cette désescalade antibiotique pourrait s'appliquer à tous les états infectieux en réanimation (41).

Inversement, bien que les infections urinaires soient une raison fréquente de prescrire des antibiotiques à large spectre dans les services hospitaliers, la pratique de la désescalade est peu connue dans ce type d'infection (42). Les infections urinaires communautaires offrent une bonne opportunité de désescalader le traitement antibiotique pour deux raisons. Premièrement, les ECBU et les antibiogrammes sont généralement disponibles dans ce type d'infections. Deuxièmement, les isolats d'*E.coli* communautaires restent sensibles aux antibiotiques de moins large spectre, c'est-à-dire l'amoxicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique et le cotrimoxazole, dans respectivement □40%, □80% et □70% des cas en Europe (43)(44).

Il y a très peu de données sur ce sujet. On peut citer une thèse réalisée au CHU de Nantes en 2005, sur une série de 184 bactériémies à *Escharichia coli*, 17,4% des cas n'ont pas fait l'objet d'une désescalade pourtant possible (45) et une étude réalisée par Donaldson à Singapour, où a été mis en évidence un taux de désescalade de 19% (42).

1.6 OBJECTIF DE L'ETUDE

Les fluoroquinolones ont été trop et mal utilisées. Devant la montée des résistances et le manque de nouvelles molécules, des efforts doivent être menés pour limiter leur consommation. Ce travail s'intègre dans un projet d'économie des fluoroquinolones et des céphalosporines de 3^{ème} génération, et de sauvegarde de leur efficacité vis-à-vis du colibacille, à l'échelle de la Région des Pays-de-Loire. L'hypothèse de départ est que la consommation de fluoroquinolones et de céphalosporines de 3^{ème} génération peut être diminuée de plusieurs façons :

- Diminuer les prescriptions dans les infections respiratoires hautes et basses, et dans les cystites;
- Diminuer la durée de traitement initialement prescrite;
- Remplacer la fluoroquinolone ou la céphalosporine par un antibiotique de moins large spectre après réception de l'antibiogramme.

C'est ce dernier aspect que l'on va développer, l'objectif de ce travail étant d'évaluer la désescalade antibiotique dans les infections urinaires communautaires traitées en milieu hospitalier, au CHU de Nantes.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1 **SELECTION DES PATIENTS**

2.1.1 1ère étape : patients éligibles

L'étude a été réalisée au CHU de Nantes. C'est une étude descriptive rétrospective s'étalant sur une période de 12 mois (de janvier à décembre 2010). Il n'y a pas eu d'intervention particulière visant la désescalade antibiotique dans les infections urinaires durant la période de l'étude.

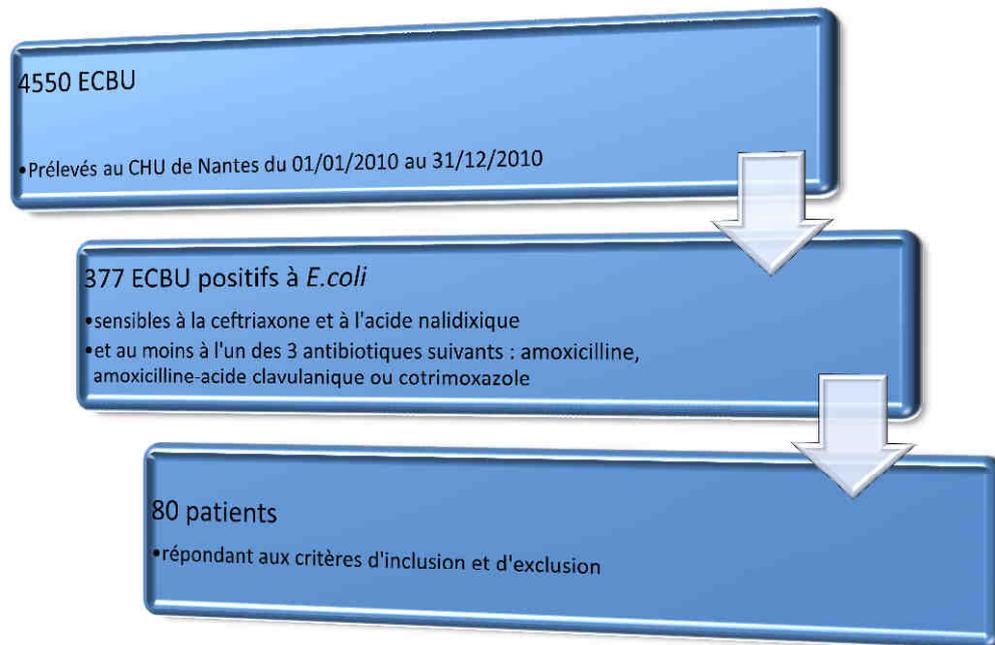
Le temps préalable à l'initiation de l'étude a consisté à analyser le fichier *E.coli* du CHU de Nantes réalisé en Mars 2011 par le Dr Jocelyne CAILLON, bactériologiste.

Nous sommes partis de l'ensemble des ECBU positif à *E.coli* et prélevé aux urgences adultes (UF2083) entre le 01/01/2010 et le 31/12/2010 et nous avons sélectionné les souches sensibles à la ceftriaxone et à l'acide nalidixique et sensibles à l'un des 3 antibiotiques suivants : amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique ou cotrimoxazole.

Sur 4550 cultures d'*E.coli* au CHU en 2010, 501 proviennent d'ECBU prélevés aux urgences adultes. Parmi ceux-ci, 377 étaient sensibles à l'un des 3 antibiotiques précités. Nous avons donc travaillé sur ces 377 ECBU pour lesquels la désescalade (passer à l'amoxicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique ou le cotrimoxazole), comme le maintien de l'antibiotique initial (ceftriaxone ou fluoroquinolone) étaient possibles.

Ces 377 patients correspondaient à une population adulte de tout âge (âge d'au moins 15 ans et 3 mois) et de tout sexes.

Figure n°5 : Sélection des patients inclus dans l'étude



2.1.2 2ème étape : critères d'inclusion et d'exclusion

En premier lieu, afin de vérifier que les patients répondaient à la fois aux critères d'inclusion et d'exclusion, nous avons consulté le dossier informatique des 377 patients sélectionnés sur la base de données (logiciel de gestion des dossiers médicaux hospitaliers) accessible de n'importe quel ordinateur du CHU de Nantes. Les patients correspondants étaient cochés sur la liste des 377 E.C.B.U.

Les critères d'inclusion étaient :

- Avoir reçu un traitement antibiotique empirique efficace sur les infections urinaires aux urgences (en particulier fluoroquinolone ou C3G) ;
- Patient toujours hospitalisé à J4 (délai habituel d'obtention de l'antibiogramme sauf mention clairement explicite d'une obtention plus précoce) ;
- Patient toujours traité pour une infection urinaire à J4 ;
- Diagnostic d'infection urinaire (cystite, pyélonéphrite, prostatite ou terme général d'infection urinaire) mentionné dans le courrier de sortie.

L'existence d'une autre infection associée (du fait de l'influence potentielle sur l'antibiothérapie) était le seul critère d'exclusion.

Au terme de ce tri, 80 dossiers de patients étaient sélectionnés.

2.2 **RECUEIL DE DONNEES**

2.2.1 1ère étape : fiche de recueil de données

L'étape préalable au recueil de données a consisté à établir une fiche servant de guide à ce dernier. Cette fiche comportait 6 parties.

La première correspondait aux caractéristiques du patient et de son hospitalisation :

1. Age
2. Sexe
3. IPP
4. Service d'hospitalisation
5. Durée d'hospitalisation

La 2^{ème} reprenait les critères d'inclusion et d'exclusion.

La 3^{ème} comportait des données cliniques sur l'infection urinaire en cours :

- Ses symptômes
- Le terrain sur lequel il survenait
- Les complications et facteurs de risque éventuels
- Le diagnostic retenu par le médecin en charge du patient

Cinq critères qui pourraient légitimer l'absence de désescalade étaient systématiquement recherchés :

- une infection urinaire chez un homme avec une résistance ou une allergie au cotrimoxazole ;
- des contre-indications cliniques (incluant l'allergie) ou une résistance bactérienne (antibiogramme) à la fois aux bêta-lactamines et au cotrimoxazole ;
- une pyélonéphrite obstructive ;
- un abcès rénal ou péri-rénal ;
- un sepsis sévère ou un choc septique.

La 4^{ème} détaillait l'antibiothérapie utilisée :

- En première intention
- Eventuelle désescalade
- Antibiotique en cas de désescalade
- Moment de cette désescalade
- Durée du traitement

La 5^{ème} donnait les raisons de non désescalade.

La 6^{ème} indiquait si une imagerie avait été pratiquée et le cas échéant, laquelle.

La fiche de recueil de données utilisée figure en annexe (annexe n°1).

2.2.2 2ème étape : sortir les 80 dossiers papier

Afin de pouvoir compléter pour chacun des 80 patients cette fiche de données, nous avons réfléchi à une possibilité permettant d'obtenir des informations de qualité comparable pour tous les patients.

Les seuls courriers de sortie étaient très inégaux en contenu. Dans un souci de comparabilité des patients, il nous a semblé important de nous procurer les dossiers complets de chaque patient. Pour pouvoir consulter les dossiers des 80 patients concernés il nous a fallu en fournir la liste avec :

- Le nom
- La date d'hospitalisation
- Le service
- L'IPP

Celle-ci a été transmise à la personne chargée d'obtenir les autorisations de chaque service et des relations avec le service des archives. Chaque dossier a alors pu être examiné en détail pour en retirer les informations nécessaires à l'élaboration d'une fiche de données complète.

A l'issue de cette étape, nous avons pu caractériser les 80 patients inclus dans l'étude.

La suite du travail consistant à regrouper ces 80 patients dans un tableur Excel® en suivant la trame des informations obtenues dans la fiche de recueil de données, nous a permis de faire des calculs statistiques de manière simple.

La première page recensait l'ensemble des patients, les 2 autres correspondaient chacune à un groupe de patients, à savoir : ceux pour qui la désescalade a été faite et ceux pour qui elle ne l'a pas été mais était possible. Nous avons comparé pour ces groupes : la moyenne d'âge, le pourcentage de femmes et d'hommes, les types d'infections, la sensibilité aux antibiotiques (amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique et cotrimoxazole) et l'antibiothérapie initiale.

2.3 CRITERES DE JUGEMENT

Le critère de jugement principal était la proportion de cas pour lesquels la désescalade a été pratiquée, cette dernière étant définie comme le fait de remplacer l'antibiothérapie probabiliste à large spectre par un antibiotique de moins large spectre : amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, cotrimoxazole, nitrofurantoïne. Nous avons considéré que cela devait être prescrit au 4^{ème} jour, étant donné que nous recevons les résultats d'antibiogrammes au 2^{ème} ou au 3^{ème} jour dans notre établissement.

Les critères de jugement secondaires étaient la molécule choisie ainsi que les raisons de non désescalade.

Il n'y a pas, actuellement, de recommandations indiquant dans quels cas la désescalade de l'antibiothérapie doit être réalisée dans les infections urinaires, et dans quels cas elle ne doit pas l'être. Nous avons donc choisi des critères a priori :

- une contre-indication clinique (intolérance, allergie) ou une résistance bactériologique aux bêta-lactamines et au cotrimoxazole,
- un abcès péri-rénal,
- un obstacle,
- un choc septique,
- le sexe masculin et la contre-indication clinique ou la résistance bactériologique au cotrimoxazole.

Toute autre raison était alors jugée comme non recevable.

2.4 **ANALYSE STATISTIQUE**

Les proportions ont été comparées avec un test exact de Fisher (comparaison de 2 groupes) ou avec un test du χ^2 (comparaison de plus de 2 groupes).

Les analyses ont été réalisées avec GraphpadPrism 4.0 (San Diego, Ca).

3. RESULTATS

3.1 CARACTERISTIQUES DE L'ECHANTILLON DE PATIENTS

Les dossiers de 80 patients du CHU de Nantes, issus de 12 services différents (répartis entre l'Hôtel Dieu et l'hôpital Nord), ont servi de support à notre étude.

On comptait 62 femmes et 18 hommes, soit respectivement, 77,5% et 22,5% de l'effectif total.

La répartition dans les services se décomposait comme suit : 70 patients (87,5%) étaient hospitalisés en médecine, 3 (4%) en gynécologie, 5 (6%) en chirurgie, 1 (1%) en psychiatrie et 1 (1%) en SSR (Soins de Suite et Réadaptation).

Il s'agissait de patients âgés de 19 à 91 ans. La moyenne d'âge était de 70 ± 22.5 ans.

La durée moyenne de séjour était de 8 ± 8 jours.

En ce qui concerne le diagnostic, il s'agissait d'une pyélonéphrite aiguë pour la majorité des cas soit 47 patients (59%). On comptait par ailleurs, 10 cas de cystite (12.5%), 10 cas d'infection urinaire sans précision (12.5%) et enfin 13 cas de prostatite (16%).

3.1.1 Complications

Il s'agissait d'une infection compliquée pour 26 patients (32.5%).

On a ainsi recensé :

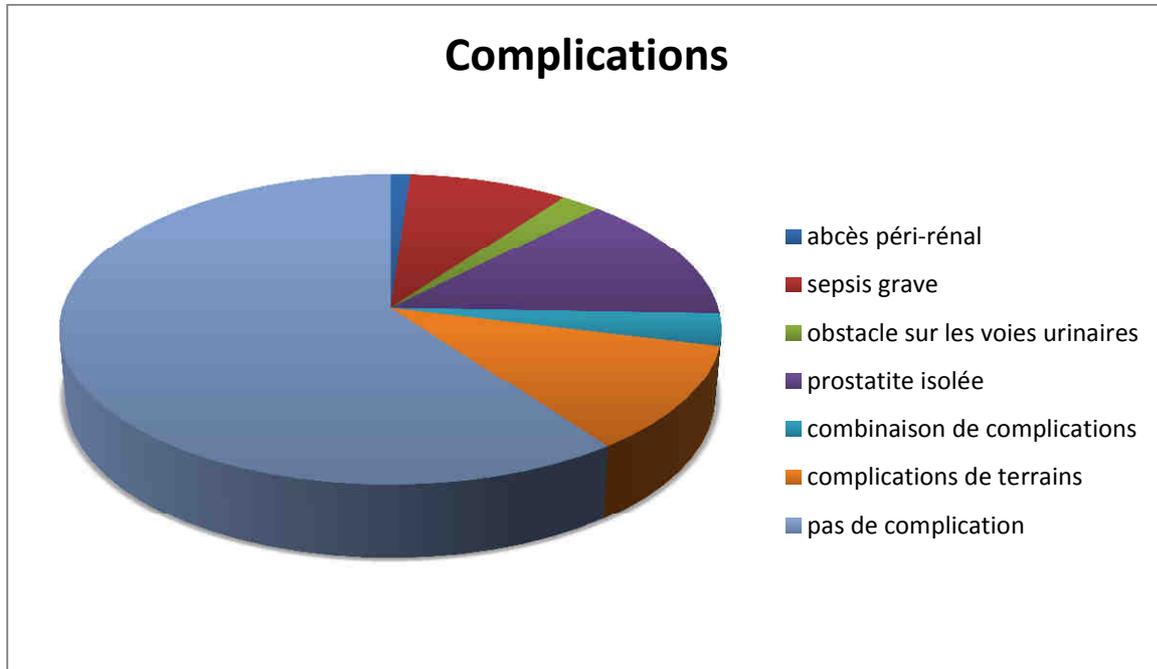
- 1 patient (4%) avec un abcès péri-rénal ;
- 8 patients (31%) avec un sepsis grave ;
- 2 patients (8%) avec un obstacle sur les voies urinaires ;
- 12 patients (46%) avec une prostatite isolée.

3 patients (11.5%) combinaient plusieurs complications : 1 avec un abcès survenu dans un cadre d'obstacle sur les voies urinaires ; 1 avec un sepsis compliquant un obstacle des voies urinaires et 1 ayant une prostatite associée à un obstacle des voies urinaires compliqué d'un sepsis grave.

D'autres complications, plutôt rattachées au terrain qu'à l'infection urinaire, concernant 10 patients (12.5%) ont pu être mises en évidence. On a noté 4 patients avec une poussée d'insuffisance rénale aiguë compliquant une insuffisance rénale chronique, 3 patients qui décompensaient leur diabète avec une acido-cétose grave et 1 patient qui a présenté une CIVD. Certains patients cumulaient plusieurs complications. Dans le cas d'un patient, la poussée d'insuffisance rénale aiguë était associée à une insuffisance hépatique et à une CIVD. Pour un

autre patient la poussée d'insuffisance rénale aiguë s'accompagnait d'un syndrome d'activation macrophagique. A noter, 3 patients pour lesquels la poussée d'insuffisance rénale aiguë compliquait un sepsis grave (patients comptabilisés précédemment).

Figure n°6 : Complications



3.1.2 Facteurs de risque de complication

On retrouvait dans les antécédents de 24 patients (soit 30% des patients inclus) des facteurs de risque de complication. On notait :

- 1 cas d'anomalie sous-jacente des voies urinaires (4%) ;
- 19 cas de diabète (79%) ;
- 3 cas de grossesse en cours (12,5%) ;
- 3 cas de sondage (12,5%).

On recensait également des terrains de fragilité plus que de véritables facteurs de risque de complication : cela concernait 18 patients (22,5%).

On comptait :

- 2 cas de toxicomanie/OH chronique (11%) ;
- 3 cas d'insuffisance rénale chronique (17%) ;
- 3 cas de cirrhose (17%) ;
- 2 patients ayant eu une cystographie récente (11%) ;
- 2 patients GIR 1-2 (11%) ;
- 1 cas de valvulopathie (5,5%) ;
- 1 cas de chimiothérapie en cours (5,5%) ;
- 1 cas d'incontinence urinaire (5,5%) ;

- 2 cas de pathologie tumorale (11%) ;
- 1 cas de syndrome polymalformatif (5,5%).

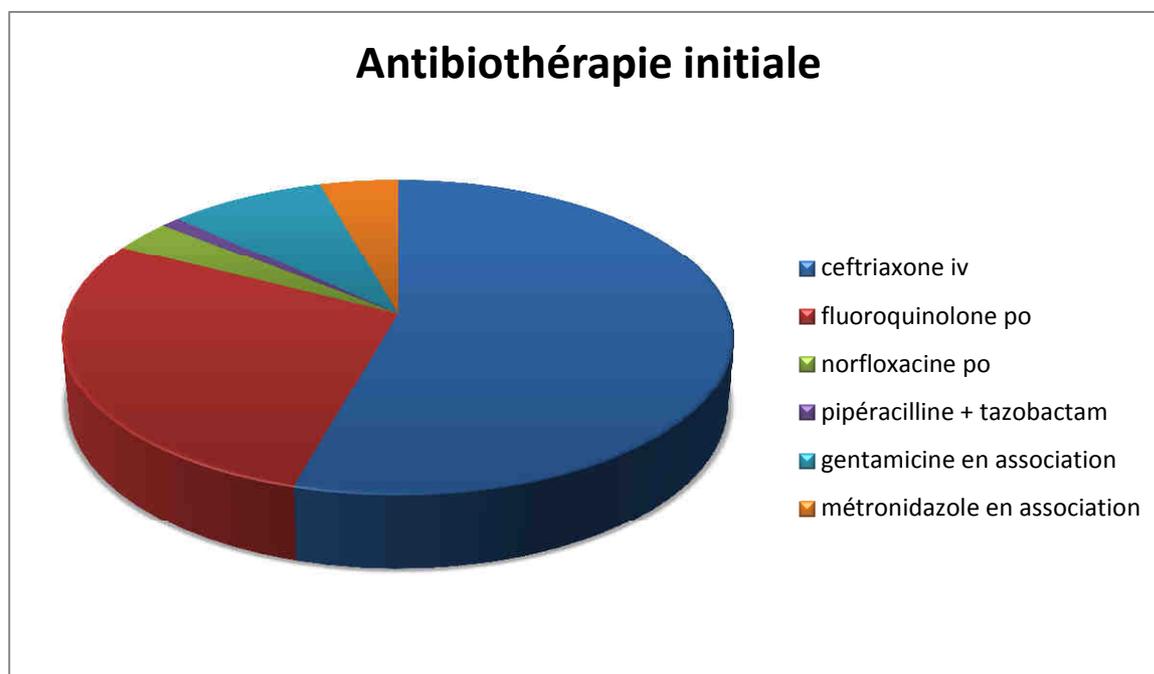
3.1.3 Antibiothérapie initiale

On a distingué 4 schémas d'antibiothérapie probabiliste :

- Ceftriaxone intraveineuse : 50 patients (62,5%) ;
- Fluoroquinolone per os (ofloxacin ou ciprofloxacine) : 26 patients (32,5%) ;
- Norfloxacine per os : 3 patients (4%) ;
- Pipéracilline + tazobactam pour 1 patient (1%).

Certains patients ont eu plusieurs antibiotiques simultanément ou en deuxième intention, en remplacement du premier, avant la parution de l'antibiogramme : 3 patients (3.75%) ont eu une fluoroquinolone per os en remplacement de la C3G injectable ; 2 patients (2.5%) ont eu une C3G injectable en remplacement de la quinolone initiale ; 8 patients (10%) ont eu de la gentamicine intraveineuse en association et 4 patients (5%) ont eu du métronidazole intraveineuse en association dont 1 patient (1%) a eu du métronidazole et de la gentamicine en intraveineuse avec de la ceftriaxone en intraveineuse.

Figure n°7 : Antibiothérapie initiale



3.2 DESESCALADE DE L'ANTIBIOTHERAPIE

3.2.1 Fréquence

Pour seulement 32 des 80 patients (40%, IC 95%, 30%-51%) une désescalade a effectivement été réalisée après la réception de l'antibiogramme.

Nous nous sommes intéressés à la désescalade en fonction de différentes variables :

- Le sexe : la désescalade était faite pour 23 femmes (37%, IC 95%, 26%-50%) de leur effectif, contre 9 hommes (50%, IC 95%, 29%-71%) de leur effectif. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative sur le taux de désescalade en fonction du sexe.
- Le service d'hospitalisation : en médecine la désescalade était faite pour 28 patients sur 70 (soit 40%, IC 95%, 29%-52%) de leur effectif ; en gynécologie elle était faite pour 1 patient sur 3 (soit 33%, IC 95%, 23%-88%) de l'effectif et en SSR et en psychiatrie la désescalade n'a pas été réalisée (pour un patient dans chacun des 2 services). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative sur le taux de désescalade en fonction du service (médecine ou chirurgie).
- Le diagnostic retenu : la désescalade était faite pour 21 patients ayant une pyélonéphrite sur 49 (soit 43%, IC 95%, 30%-57%) de leur effectif ; pour 6 patients ayant une prostatite sur 13 (soit 46%, IC 95%, 23%-71%) de leur effectif, pour 2 patients ayant une cystite sur 10 (soit 20%, IC 95%, 4,5%-52%) de leur effectif et pour 3 patients ayant une infection urinaire sans précision sur 10 (soit 30%, IC 95%, 10%-61%) de leur effectif. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative sur le taux de désescalade en fonction du diagnostic retenu.
- L'antibiothérapie initiale : la désescalade était faite pour 25 patients ayant eu une prescription de la ceftriaxone initialement sur 49 (soit 51%, IC 95%, 37%-64%) de leur effectif, dont 5 cas qui ont reçu une bi ou tri-antibiothérapie (soit 10%, IC 95%, 4%-22%) ; pour 6 patients ayant reçu une quinolone initialement sur 27 (22%, IC 95%, 10%-41%) de leur effectif ; pour 1 patient ayant reçu de la tazocilline sur 1 ; pour 0 patient ayant reçu de la noroxine sur 3. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative sur le taux de désescalade en fonction de l'antibiothérapie initiale, si on limitait l'analyse à la comparaison fluoroquinolone/céphalosporine de 3^{ème} génération (p=0,12)

3.2.2 Le moment de la désescalade

Il se situait à $3,7 \pm 2$ jours de traitement.

3.2.3 Antibiothérapie choisie en cas de désescalade

En cas de désescalade, les résultats suivants ont pu être observés quant à l'antibiothérapie choisie. Il s'agissait de :

- L'amoxicilline pour 21 patients (68%, IC 95%, 18%-37%) de leur effectif ;
- L'amoxicilline-acide clavulanique pour 2 patients (6.5%, IC 95%, 0.16%-9.2%) ;
- Le cotrimoxazole pour 9 patients (28%, IC 95%, 15%-46%).

3.2.4 Fréquence de non-désescalade justifiée

Parmi les 48 patients (60%, IC 95%, 49%-70%) pour lesquels il n'y a pas eu de désescalade, cette absence était justifiée chez 11 patients (23%, IC 95%, 13%-37%). Les raisons qui ont été retrouvées étaient :

- Une contre-indication clinique ou une résistance bactériologique aux bêta-lactamines et au cotrimoxazole pour 3 patients (6%) ;
- Un abcès pour 1 patient (2%) ;
- Un obstacle visualisé en imagerie pour 4 patients (8%) ;
- Un choc septique pour 5 patients (10%) ;
- Sexe masculin et résistance bactériologique ou contre-indication clinique au cotrimoxazole : 0 cas.

A noter que 2 patients avaient 2 raisons : un choc septique compliquant un abcès pour l'un et un choc septique compliquant un obstacle pour l'autre.

3.2.5 Fréquence de non désescalade non justifiée

Pour 37 patients sur 48 qui n'ont pas eu de désescalade (77%, IC 95%, 62%-86%), nous n'avons pas trouvé, dans le dossier, de critère justifiant de ne pas désescalader. Nous considérons que cette désescalade aurait pu être faite chez ces 37 patients.

La lecture des dossiers fait apparaître que les éléments suivants ont été pris en compte par le clinicien en charge du patient pour ne pas désescalader l'antibiothérapie :

- Une cirrhose pour 1 patient ;
- La répétition de 2 épisodes de pyélonéphrite en 1 an pour 1 patient ;
- Une chirurgie d'incontinence urinaire pour 1 patient ;
- Des vomissements pour 2 patients ;
- L'âge pour 1 patient ;
- La résistance aux bêta-lactamines (le cotrimoxazole étant possible) pour 3 patients ;
- Un diabète pour 2 patients.

Ce qui fait un total de 11 patients pour lesquels il y aurait pu avoir une désescalade de l'antibiothérapie, mais pour lesquels un élément clinique a influencé la décision. Nous considérons cependant qu'il ne s'agit pas de bonnes raisons pour ne pas désescalader l'antibiothérapie.

Pour le restant de l'effectif, soit 26 patients, afin d'arriver au nombre de 37 patients pour lesquels il aurait dû y avoir une désescalade, on peut considérer que celle-ci a été oubliée.

3.2.6 Possibilité théorique de désescalade

Nous avons croisé les données antibiogramme et dossier clinique pour vérifier le nombre de cas où l'amoxicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique et le cotrimoxazole auraient été possibles chez les 37 patients pour lesquels l'absence de désescalade n'était pas justifiée.

Nous avons considéré que la désescalade pour l'amoxicilline aurait été possible chez les patients présentant les 3 critères suivants :

- Etre une femme (car une infection urinaire chez un homme doit être traitée comme une prostatite, c'est-à-dire par fluoroquinolone ou cotrimoxazole) ;
- Ne pas avoir d'allergie/intolérance aux bêta-lactamines ;
- Avoir un germe sensible à l'amoxicilline.

Selon ces critères, le remplacement de l'antibiothérapie probabiliste par l'amoxicilline aurait été possible chez 14 patients sur 37 (soit 38%, IC 95%, 24%-54%).

Nous avons considéré que la désescalade pour l'amoxicilline-acide clavulanique aurait été possible chez les patients présentant les 3 critères suivants :

- Etre une femme (pour la même raison que précédemment);
- Ne pas avoir d'allergie/intolérance aux bêta-lactamines ;
- Avoir un germe résistant à l'amoxicilline mais sensible à l'amoxicilline-acide clavulanique.

Selon ces critères, le remplacement de l'antibiothérapie probabiliste par l'amoxicilline-acide clavulanique aurait été possible chez 7 patients sur 37 (soit 19%, IC 95%, 9.2%-35%).

Nous avons considéré que la désescalade pour le cotrimoxazole aurait été possible pour les patients présentant les 2 critères suivants :

- Ne pas avoir d'allergie/intolérance au cotrimoxazole ;
- Avoir un germe sensible au cotrimoxazole.

Selon ces critères, le remplacement de l'antibiothérapie probabiliste par le cotrimoxazole aurait été possible chez 32 patients sur 37 (soit 86%, IC 95%, 71%-94%).

3.3 **FACTEURS DE RISQUE DE NON DESESCALADE**

Pour connaître les facteurs de risque de non désescalade nous avons comparé 2 groupes :

- Les 32 patients avec désescalade ;
- Les 37 patients sans raison de non désescalade (pas d'abcès, ni de choc, ni d'obstacle, ni de contre-indication/ résistance aux bêta-lactamines et au cotrimoxazole).

Ceci est illustré dans la figure n°8.

Figure n° 8 : Facteurs de risque de non désescalade/Comparaison de 2 groupes

	Désescalade faite	Désescalade non faite mais possible
Nombre	32	37
Age	68 ± 22	71 ± 23
Sexe féminin	23 (74%)	29 (74%)
Diagnostic		
Cystite	2	8
pyélonéphrite	21	17
prostatite	6	7
Infection urinaire sans précision	3	5
Antibiogramme		
Sensible à l'amoxicilline	27	23
Sensible à l'amoxicilline-acide clavulanique et résistant à l'amoxicilline	4	8
Sensible au cotrimoxazole	30	35
Antibiothérapie initiale		
Quinolones	7	14
C3G injectables	24	20
Acide nalidixique	0	3
Tazocilline	1	0

Le diagnostic n'est pas statistiquement différent entre les deux groupes (X² test, p=0.21). L'antibiogramme n'est pas statistiquement différent entre les deux groupes (X² test, p=0.18).

Il en va de même pour le traitement initial : comparaison uniquement faite sur Quinolones et Céphalosporine de 3^{ème} génération (p=0.12).

3.4 DUREE DE L'ANTIBIOTHERAPIE

La durée totale de l'antibiothérapie était en moyenne de 16 ± 7.5 jours pour l'ensemble des 80 patients.

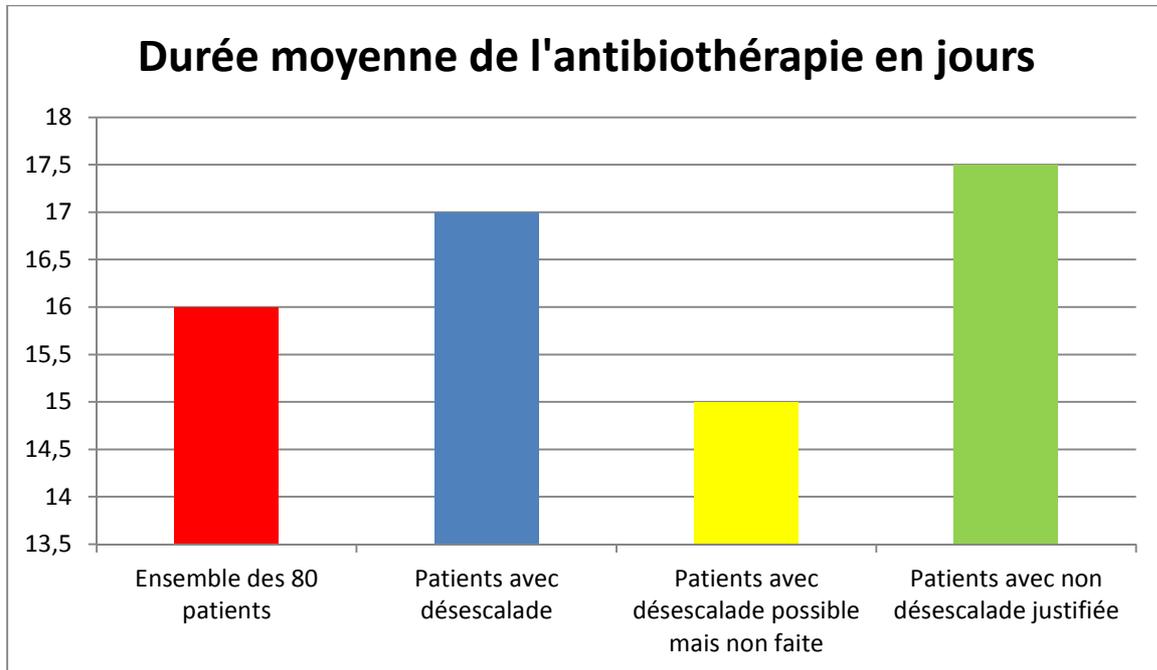
Dans le groupe des 32 patients pour lesquels la désescalade a été faite la durée moyenne de traitement était de 17 ± 6 jours.

Dans le groupe des 37 patients pour lesquels la désescalade n'a pas été faite et était possible la durée moyenne de traitement était de 15 ± 9 jours.

En ce qui concerne le groupe des 11 patients pour lesquels la non désescalade était justifiée, la durée moyenne de l'antibiothérapie était de 17.5 ± 5 jours.

La figure n°9 présente la durée de l'antibiothérapie en fonction de la réalisation d'une éventuelle désescalade.

Figure n°9



4. DISCUSSION

4.1 SYNTHESE

Les infections urinaires à *E. coli* affectaient surtout des patients âgés (médiane 79.5 ans) ce qui est comparable aux études précédentes (45)(46)(47), et en majorité les femmes (77.5%). La prédominance féminine s'explique par la prévalence plus élevée des infections urinaires chez les femmes (48)(49)(50)(51)(52).

Le taux d'infections urinaires compliquées était de 32.5%. 30% des patients inclus avaient des facteurs de risque de complication. Pour 22.5% des patients, il s'agissait de terrains de fragilité.

En ce qui concerne l'antibiothérapie initiale, il s'agissait de ceftriaxone dans 62.5% des cas et d'une fluoroquinolone dans 32.5% des cas. Pour 4% des patients la norfloxacine était choisie, et pour 1 patient, l'association pipéracilline et tazobactam. 15% des patients ont reçu une association d'antibiotiques en traitement probabiliste à base de gentamicine ou de métronidazole.

Quand on analysait l'antibiothérapie initiale en fonction du diagnostic on se rendait compte que celle-ci était adaptée dans 70% des cas. En effet, en ce qui concerne les pyélonéphrites, on remarquait que pour 3 cas (soit 6% de leur effectif), une bithérapie n'était pas justifiée (48)(53)(54). Pour les prostatites on remarquait que pour 1 cas (soit 8% de leur effectif) une bithérapie n'était pas justifiée. Dans un cas d'infection urinaire sans précision, une association d'antibiotique n'était pas justifiée. Soit en tout pour 5 cas sur 80 (soit 6% de l'effectif total) une bithérapie n'était pas justifiée. Dans une thèse réalisée au CHU de Nantes en 2006 sur les bactériémies à *E.Coli*, l'association d'antibiotiques n'était pas justifiée dans 15.2% des cas (45).

Pour ce qui était des infections urinaires basses aucune antibiothérapie initiale n'était adaptée aux recommandations actuelles (53)(54)(48).

Enfin il était difficile d'analyser l'adaptation de l'antibiothérapie dans les infections urinaires sans précision, du fait du manque de clarté du diagnostic. On peut toutefois dire que pour 60% de leur effectif l'antibiothérapie initiale était de l'ofloxacine et que pour 30% de leur effectif il s'agissait de ceftriaxone.

Dans son étude au CHU de Rouen concernant les prescriptions d'antibiotique et leur adaptation à l'indication, Rémy retrouvait que 63.5% des traitements par fluoroquinolones étaient faits en 1^{ère} intention et la majorité dans les infections urinaires (19). Ainsi a-t-il démontré que seulement 11.5% des prescriptions pour infections urinaires basses étaient appropriées alors que 77% étaient discutables (principalement choix de l'ofloxacine en 1^{ère}

intention) (19). Pour ce qui était des prescriptions de fluoroquinolones pour les pyélonéphrites et les prostatites, celles-ci respectaient les recommandations (19).

D'autres articles ont étudié la consommation de quinolones et ont pu observer des résultats similaires(18)(17)(20)(24)(23)(22).

Dans notre étude, la fréquence globale de la désescalade était de 40% (soit 32 patients sur 80) alors qu'elle aurait pu être faite pour 37 patients de plus (soit 46% de l'effectif). Dans une thèse de 2006 effectuée au CHU de Nantes et ayant étudié 184 bactériémies à *E. coli*, il a été montré que pour 32 patients (soit 17.4% de l'effectif) il n'y a pas eu de désescalade alors qu'elle aurait pu être faite (45). Concernant les bactériémies à point de départ urinaire, toujours dans la même thèse, dans 17 cas sur 97 soit 18% de l'effectif, il n'y avait pas eu de désescalade réalisée(45).

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative dans le taux de désescalade, que ce soit en fonction du sexe, du service d'hospitalisation (chirurgie ou médecine), du diagnostic retenu ou de l'antibiothérapie initiale.

Le moment de la désescalade se situait en moyenne à 3.7 ± 2 jours, ce qui correspond dans les recommandations au moment de la réévaluation clinique du patient qui doit être associée à tout traitement antibiotique (55).

En cas de désescalade, l'antibiothérapie choisie en majorité était l'amoxicilline (68% des patients).

L'absence de désescalade n'était justifiée, selon nos critères, que pour 11 patients, soit 23% des patients n'ayant pas eu de désescalade.

Parmi les 37 patients restants, un élément clinique, que nous avons jugé non recevable pour justifier l'absence de désescalade, a influencé la décision chez 11 patients. Chez les 26 autres, on peut considérer que la désescalade a été oubliée et on peut se demander si une réévaluation a été faite comme cela est recommandé, entre la 24^{ème} et la 72^{ème} heure. Les possibilités théoriques de désescalade que nous avons calculé sur ces 37 patients sans désescalade non justifiée montraient que l'amoxicilline aurait pu être utilisée chez 14 patients ; l'amoxicilline-acide clavulanique chez 7 patients et le cotrimoxazole chez 32 patients. Cela montre qu'au moins 32 patients auraient pu avoir une désescalade (ce qui représente 86% de l'effectif n'ayant pas eu de désescalade non justifiée).

En ce qui concerne la durée du traitement antibiotique, elle était de 16 ± 7.5 jours en moyenne pour l'ensemble des 80 patients.

Nous avons noté que la durée de traitement était trop longue pour :

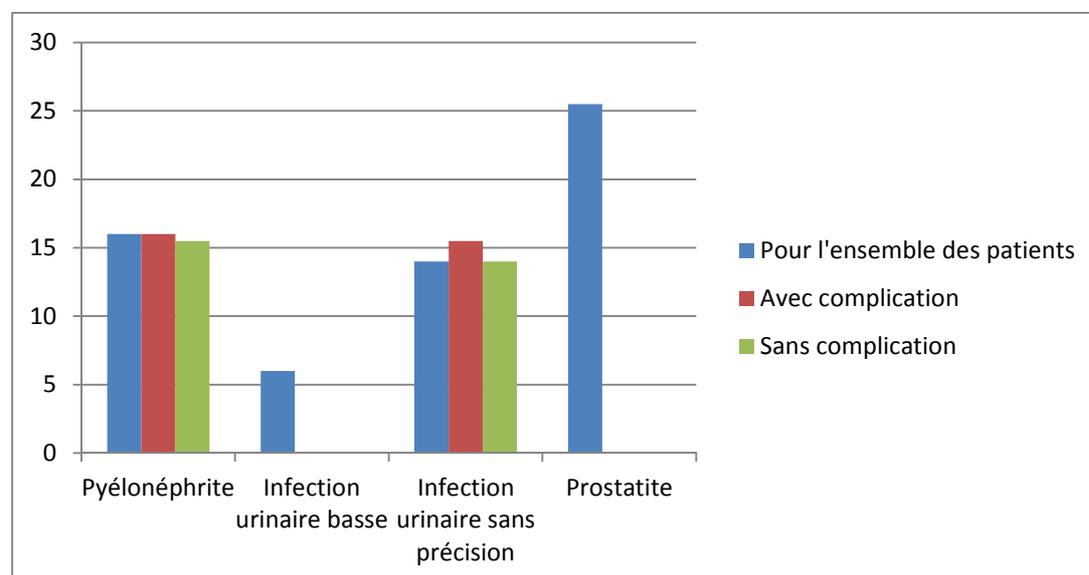
- les 10 cas d'infections urinaires basses;
- 22 cas de pyélonéphrite sur 47 (soit 47% de leur effectif) ;
- 3 cas de prostatite (soit 23% de leur effectif);

- au moins un cas d'infection urinaire sans précision, mais cette catégorie est difficilement évaluable du fait d'un diagnostic vague.

Donc, dans au moins 36 cas l'antibiothérapie était trop longue (soit pour 45% de l'effectif). D'après les recommandations, la durée de traitement, selon la molécule utilisée est entre 1 et 5 jours pour une infection urinaire basse non compliquée ; pour une pyélonéphrite non compliquée elle est de 10 à 14 jours et limitée à 7 jours avec les fluoroquinolones, en cas de complication elle peut être allongée jusqu'à 21 jours ; pour les prostatites, elle est de 14 jours à au moins 3 semaines en fonction de la situation clinique.

La figure n°10 présente les durées moyennes d'antibiothérapie en fonction du diagnostic et de la présence éventuelle de complication.

Figure n°10 : Durée moyenne d'antibiothérapie (en jours), en fonction du diagnostic



Dans la thèse de 2006 sur les bactériémies à *E. coli* l'antibiothérapie était trop longue dans 13% des cas (45).

Dans l'étude de Rémy en 2008 au CHU de Rouen il était noté que pour la moitié des prescriptions, la durée de l'antibiothérapie était trop longue (19).

La durée de séjour était, quant à elle, de 8 ± 8 jours.

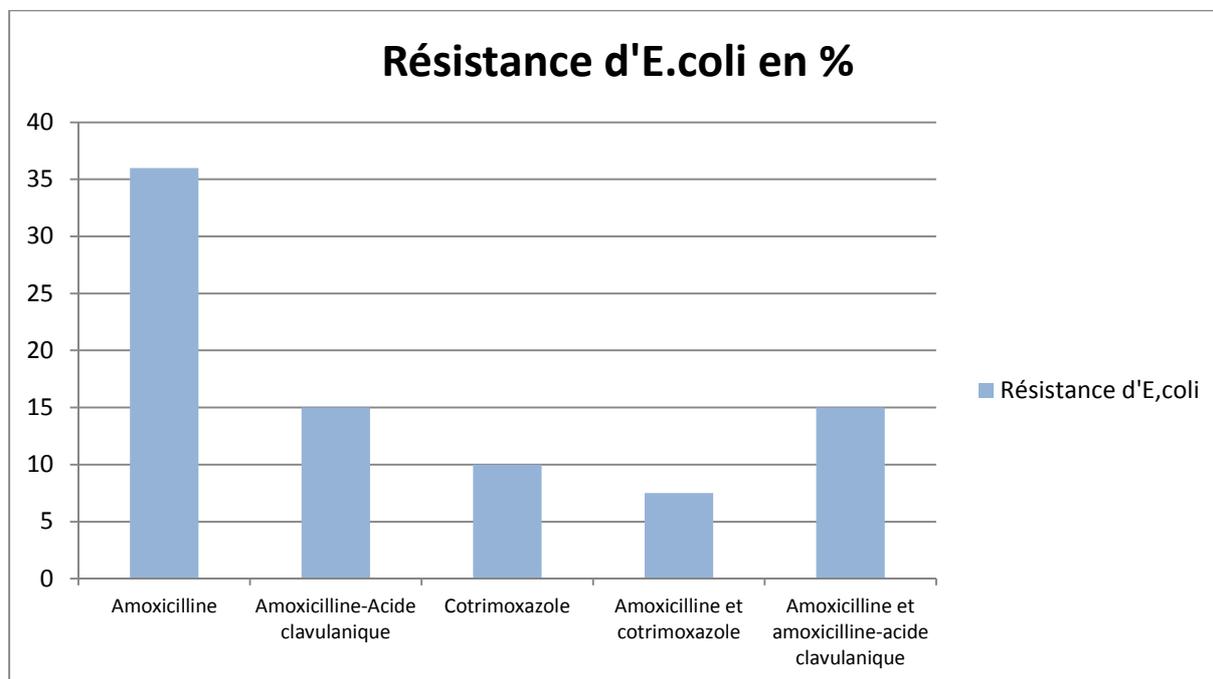
4.2 ÉPIDÉMIOLOGIE DES RESISTANCES D'*E. COLI*

4.2.1 Dans notre étude

Dans notre étude, le taux de résistance globale d'*E. coli* à l'amoxicilline était de 36%. Pour ce qui était de la résistance à l'amoxicilline-acide clavulanique, nous retrouvons un taux de 15%. Enfin, le taux de résistance globale au cotrimoxazole était quant à lui de 10%. On peut mentionner le fait que 23% des souches étaient résistantes à 2 antibiotiques : 7.5% étaient résistantes à la fois à l'amoxicilline et au cotrimoxazole et 15% étaient à la fois résistantes à

l'amoxicilline et l'amoxicilline acide-clavulanique. La figure n°11 présente les taux de résistance (en pourcentage) retrouvés dans notre étude.

Figure n° 11



Ces chiffres sont plus bas que ceux retrouvés dans les études épidémiologiques de la littérature (56)(57)(58)(59)(60) ; ce fait est dû au mode de recrutement de nos patients, pour lesquels les souches d'*E. coli* sélectionnées devaient être sensibles à l'amoxicilline et/ou à l'amoxicilline-acide-clavulanique et/ou au cotrimoxazole. Cependant ce constat d'une sensibilité plus grande des germes chez les patients recrutés dans notre étude renforce la faiblesse du taux de désescalade que nous avons obtenu.

Nous avons récupéré auprès du laboratoire de bactériologie du CHU de Nantes, les données concernant la sensibilité d'*E.coli* à l'échelle du CHU et des urgences durant la période de l'étude, c'est-à-dire sur l'année 2010.

Sur 3171 ECBU prélevés au CHU, à *E.coli* positif :

- 49.6% étaient sensibles à l'amoxicilline ;
- 69.3% étaient sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique ;
- 95.4 % étaient sensibles au cefotaxime ;
- 78.5% étaient sensibles à l'acide nalidixique ;
- 98.1% étaient sensibles à la nitrofurantoïne.

Sur 493 ECBU prélevés aux urgences, à *E.coli* positif :

- 51.7% étaient sensibles à l'amoxicilline ;
- 72.8% étaient sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique ;
- 96.3% étaient sensibles au cefotaxime ;

- 81.6% étaient sensibles à l'acide nalidixique ;
- 79.1% étaient sensibles au cotrimoxazole ;
- 98.4% étaient sensibles à la nitrofurantoïne.

Nous avons comparé ces données à celles de Lepelletier dans son étude de 1996 qui incluait la totalité des patients qui avait eu une infection à *E.coli*(5). Cela concernait 507 patients dont 76% avaient une infection urinaire(5). Les taux de sensibilité retrouvés alors, montraient que :

- 60% des souches étaient sensibles à l'amoxicilline ;
- 70% des souches étaient sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique ;
- 62% des souches étaient sensibles à la ticarcilline ;
- 84% des souches étaient sensibles au cotrimoxazole ;
- 96.1% des souches étaient sensibles aux fluoroquinolones ;
- 95.1% des souches étaient sensibles à la nitofurantoïne ;
- 99.2% des souches étaient sensibles aux céphalosporines de 3^{ème} génération.

Nous avons également comparé ces données de 2010, à celles obtenues dans une étude dans le cadre d'une thèse de 2005 portant sur tous les patients atteints de bactériémies à *E.coli* durant la période d'étude(45). Cela concernait 184 patients. Les taux de sensibilité retrouvés alors, montraient que :

- 48% des souches étaient sensibles à l'amoxicilline ;
- 78% des souches étaient sensibles à l'amoxicilline-acide-clavulanique ;
- 56% des souches étaient sensibles à la ticarcilline ;
- 96.7% des souches étaient sensibles aux céphalosporines de 3^{ème} génération ;
- 82% des souches étaient sensibles à l'acide nalidixique ;
- 84% des souches étaient sensibles à l'ofloxacin ;
- 79% des souches étaient sensibles au cotrimoxazole.

On remarque qu'entre 1996 et 2005, les taux de résistance ont tous augmenté, sauf pour l'association amoxicilline-acide clavulanique et pour les céphalosporines de 3^{ème} génération. Dans le même temps les possibilités de désescalade en ce qui concerne l'amoxicilline et le cotrimoxazole, ont tendu à diminuer. Entre 2005 et 2010, les taux de résistance pour l'amoxicilline, le cotrimoxazole, l'acide nalidixique et les céphalosporines de 3^{ème} génération sont restés assez stables. Par contre le taux de résistance de l'amoxicilline-acide clavulanique a augmenté de 10 points si on le compare à celui de l'ensemble du CHU obtenu en 2010 (de 5 points si on le compare à celui des urgences). Les possibilités de désescalade en 2010 sont donc encore réduites par rapport à 2005 et d'autant plus par rapport à 1996. La comparaison de ces résultats est soumise à la réserve que les données obtenues dans les études de 2005 et 1996 (45)(5) ne concernent pas l'intégralité de ces années et que les souches sélectionnées sont uniquement celles responsables de bactériémie à *E.coli*.

Ce qui aurait été également intéressant d'étudier, mais que ne permettait pas le caractère rétrospectif de notre étude, eût été l'utilisation d'antibiotiques les mois précédents et leur

retentissement sur la sensibilité aux antibiotiques comme cela a été fait dans certaines études (61) comme l'illustre le tableau de la figure n°12.

Figure n° 12 Sensibilité des souches d'*E. coli* isolées d'infections urinaires communautaires selon les antécédents d'antibiothérapie. Résistance bactérienne aux antibiotiques. Données issues de l'ONERBA (62).

	Antibiotiques < 6 mois		B-lactamines < 6 mois		Quinolones < 6 mois	
	oui n = 178	non n = 212	oui n = 66	non n = 340	oui n = 56	non n = 354
Amoxicilline	49*	68*	41*	64*	54	60
Amoxicilline-clavul	51*	72*	41*	67*	59	62
A. nalidixique	80**	92**	83	87	63*	91*
Ciprofloxaline	90**	97**	94	94	78**	97**

*p < 0,001;

**p < 0,05.

4.2.2 Données de l'ONERBA

Les données les plus récentes de l'ONERBA témoignent d'un taux de résistance globale de 49.6% à l'amoxicilline, et un taux de résistance de 43% chez *E.coli* dans les infections urinaires communautaires en 2009 (étude prospective de l'AFORCOPI-BIO) (63). Pour l'amoxicilline-acide clavulanique le taux de résistance est de 29.6 % (étude de l'AFORCOPI-BIO parmi les souches responsables d'infections urinaires) (63). L'ONERBA donnent les chiffres de 24.4% pour le taux de résistance globale d'*E.coli* au cotrimoxazole et de 23.9% pour le taux de résistance des souches responsables d'infections urinaires (étude AFORCOPI-BIO 2009) (63). Le tableau de la figure n°13 nous fournit l'ensemble des dernières données de l'ONERBA, disponibles pour les souches d'*E.coli* responsables d'infections urinaires.

Figure n°13

Sensibilité (%) aux antibiotiques chez <i>E. coli</i> dans les infections urinaires communautaires (études prospectives AFORCOPI - BIO 2007, 2008, 2009) <i>Susceptibility (%) to antibiotics in E. coli isolated from community - acquired urinary tract infection (prospective studies in AFORCOPI - BIO network 2007, 2008, 2009)</i>			
Antibiotiques / Antibiotics	2007	2008	2009
	Population incluse / Overall population n = 548	Population incluse / Overall population n = 509	Population incluse / Overall population n = 546
Amoxiciline	56,0	58,7	57,0
Amoxiciline + acide clavulanique	76,0	73,5	70,4
Céphalosporines de 3ème génération injectables	98,0	98,4	96,2
Gentamicine	97,0	96,3	94,9
Acide Nalidixique	86,0	83,0	80,0
Ciprofloxacine	90,0	88,2	84,8
Furanes	96,0	96,9	95,2
Fosfomycine	99,0	96,8	99,3
Cotrimoxazole	80,0	79,0	76,1
% <i>E. coli</i> BLSE/ % <i>E. coli</i> ESBL	1,00	0,98	1,83

<p><i>Etude ponctuelle prospective multicentrique menée sur 11 laboratoires d'analyses médicales de ville en 2007, 2008, 2009 (3 mois)</i> <i>Dans chaque centre, inclusion de 50 souches consécutives non redondantes d'E. coli isolées d'infection urinaire communautaire (cliniques exclues) : adultes et enfants</i></p> <p><i>Prospective multicentre study conducted in 11 private practice laboratories, within a period of 3 months in 2007, 2008, 2009 (3 months)</i> <i>In each centre, inclusion of 50 consecutive strains of E. coli isolated from community - acquired urinary tract infections (private healthcares are excluded) : adults and children</i></p>

4.2.3 Données du réseau Médqual

Les données du réseau medqual qui opèrent une surveillance de la résistance d'*E. coli* et du SARM au niveau de 32 laboratoires des Pays-de-Loire, font état d'une diminution de la sensibilité d'*E. coli* à l'amoxicilline, à l'amoxicilline-acide clavulanique ainsi qu'au cotimoxazole sur une période allant de 2004 à 2007.

Figure n° 14 : Evolution de la sensibilité d'*Escherichia coli* aux antibiotiques (Medqual, 2004-2007) (4)

Antibiotics	2004		2005		2006		2007	
	n	S (%)						
Amoxicillin	17,199	60.7	20,323	59.07	17,476	53.86	17,496	54.94
Amoxicillin - clavulanicacid	17,21	77.46	20,922	80.11	18,836	80.43	19,098	75.43
Cefixim	1451	97.72	11,505	96.56	10,517	97.14	8631	96.92
Cephalosporins of thirdgeneration (ceftazidime, cefotaxime and ceftriaxome)	ND	ND	5970	99.20	8612	99.15	10,683	98.82
Nalidixicacid	14,955	88.85	3364	87.40				
Ofloxacin / norfloxacin	14,715	91.36	18,908	91.32	17,761	89.20	18,561	87.14
Ciprofloxacin	15,019	94.51	18,366	94.01	17,802	92.81	18,254	91.62
TMP - SMX	1637	84.99	16,978	85.31	17,89	83.71	17,798	82.45
Nitrofurantoin	1668	98.67	16,917	96.43	18,608	81.71	18,753	95.85

4.3 COMPARAISON DU TAUX DE DESESCALADE RAPPORTE AUX AUTRES ETUDES

Dans une étude réalisée au CHU de Nantes en 2005 sur 184 souches d'*E. coli* responsables de bactériémies, 97 cas ont été enregistrés avec une porte d'entrée urinaire. Sur ces 97 cas, 17 (soit 18%) n'ont pas eu de désescalade. On a pu noter une nette augmentation de ce chiffre, dans notre étude réalisée en 2010 avec un pourcentage de non désescalade de 54%.

Dans la littérature, nous avons trouvé un article relatant une étude réalisée à Singapour, chez 72 patients hospitalisés à l'hôpital Tan TockSeng, qui avaient une infection à *E. coli* sensible à l'amoxicilline (42). Parmi ces 72 patients, 59 avaient une infection urinaire. Sur les 72 patients, dans 72% des cas il n'y avait pas de raison de ne pas changer l'antibiothérapie pour l'amoxicilline (42). Le taux de désescalade de 46% que nous avons obtenu dans notre enquête est conforme à celui de cette étude qui était seulement de 19 % (42). Donaldson a également mis en évidence que 28 patients sur 52 avaient eu un changement d'antibiothérapie, dont 18 avaient reçu inutilement un antibiotique à large spectre (dans 40% des cas il s'agissait de l'amoxicilline-acide clavulanique ; dans 37% des cas c'était la ciprofloxacin et dans 17% des cas la ceftriaxone)(42). Enfin, dans cette même étude, il a été démontré que les résultats de biologie étaient négligés, non seulement par rapport à la possibilité de désescalade mais aussi par rapport à la résistance du germe (ce qui était le cas pour 2 patients dont le germe était résistant à la ciprofloxacin, et pour lesquels celle-ci a malgré tout été maintenue) (42).

Par ailleurs, la désescalade antibiotique a été étudiée dans les pneumonies nosocomiales(40)(39)(41).

4.4 **LIMITES DE L'ETUDE**

4.4.1 **Patients inclus**

Les cystites ne relèvent pas d'une désescalade. D'après les recommandations, elles se traitent par traitement minute ou nitrofurantoïne. A priori, nous nous attendions à n'avoir aucun ou très peu de cas de cystite aiguë simple inclus dans notre étude. Nous avons recruté les dossiers à partir d'ECBU pour en écarter la plupart vues aux urgences. En effet, les cystites aiguës simples ne nécessitent pas d'ECBU mais simplement un interrogatoire, un examen clinique, et une bandelette urinaire. Cependant, il persistait un échantillon non négligeable de patients (10 sur 80) atteints de cystites aiguë simple inclus dans notre étude à l'issue du recrutement. De plus, tous ces patients ont reçu un traitement probabiliste aux urgences par quinolones ou C3G (3 ont reçu de la ceftriaxone, 4 ont reçu de l'ofloxacine et 3 ont eu de la norfloxacine). Cela indique donc que dans un nombre non négligeable de cas, des C3G et ou des quinolones sont prescrites pour une cystite. S'agit-il d'un problème de confusion de diagnostic entre une cystite et une pyélonéphrite ? Il serait intéressant de faire une étude complémentaire sur la prise en charge des cystites dans le cadre de l'économie des quinolones et des C3G.

4.4.2 **Type d'étude**

S'agissant d'une étude rétrospective : nous n'avons pas pu savoir si la prescription avait été faite par un interne ou un sénior. Cela peut être un paramètre important à considérer car Mechkour dans une étude réalisée au CHU de Strasbourg en 2011 et évaluant la qualité des prescriptions antibiotiques, avait démontré que seuls 9% des prescriptions des internes étaient conformes aux recommandations contre 66% pour les médecins séniors(20).

D'autres données de la littérature montrent des résultats comparables(64)(65).

Il s'agit, par ailleurs, d'une étude monocentrique. Ainsi, il serait intéressant, pour pouvoir extrapoler les données recueillies à la population générale, d'étendre ce type d'étude à l'ensemble des hôpitaux de Pays-de-Loire dans un premier temps, puis y englober plusieurs centres répartis sur le territoire français.

4.4.3 **Diagnostic posé**

Dans notre étude, le diagnostic retenu pour chaque patient était celui indiqué dans le courrier de sortie. Or nous avons pu constater qu'il y avait une part non négligeable (10, soit 13% de l'effectif) « d'infection urinaire sans précision », ce qui laisse une part de flou quant au traitement entrepris.

Cependant, pour l'objectif de l'étude que nous nous étions fixé, à savoir la désescalade de l'antibiothérapie, les critères retenus justifiant une désescalade ne faisaient pas intervenir le diagnostic posé mais plutôt ses complications. Nous avons donc estimé que cette imprécision n'avait que peu d'incidence.

4.4.4 Détermination des critères justifiant l'absence de désescalade

Ils s'agit de critères ne figurant pas dans les recommandations (54)(1)(53)(55). Il n'y a aucune recommandation indiquant dans quels cas il faut désescalader ou non désescalader ni quand et comment désescalader (choix des médicaments de seconde ligne).

Nous avons tout d'abord retenu 2 cas qui nous semblaient évidents et non criticables pour justifier l'absence de désescalade :

- une contre-indication ou une résistance aux bêta-lactamines et au cotrimoxazole ;
- le sexe masculin et une contre-indication ou une résistance au cotrimoxazole. (D'après les recommandations, il faut traiter toute infection urinaire chez l'homme comme une prostatite, et dans cette indication, ce sont les fluoroquinolones ou le cotrimoxazole qui sont recommandés).

Nous avons ensuite retenu 3 complications courantes de l'infection urinaire à savoir l'abcès, le choc septique et l'obstacle comme justifiant l'absence de désescalade, qui peuvent être des raisons discutables de ne pas désescalader.

Nous n'avons pas pu comparer ces critères dans la littérature. Donaldson, dans son étude, ne détaille pas de tels critères mais parle plutôt de « possibilité de désescalade »(42).

Nous concédons le fait que le choix de ceux-ci peut introduire une part de subjectivité à notre étude. Cependant, même en considérant comme douteux certains critères de non désescalade, à savoir, une pyélonéphrite obstructive ou un sepsis sévère, nous avons obtenu que l'absence de désescalade était légitime, pour 23% des patients.

4.4.5 Choix des antibiotiques en cas de désescalade

La définition de la désescalade est floue et tout le monde ne s'accorde pas. Le choix des antibiotiques en cas de désescalade dans notre étude peut paraître arbitraire. Certains pouvant considérer que remplacer la ceftriaxone par voie veineuse par de l'amoxicilline-acide clavulanique per os, ne constitue pas une désescalade, ce qui introduit donc une limite à notre étude.

Une autre limite à notre étude, est que certains praticiens semblent réticents à utiliser les bêta-lactamines dans les pyélonéphrites, du fait de leur biodisponibilité. Cependant, les bêta-lactamines orales, peuvent être utilisées dans les pyélonéphrites non compliquées chez les femmes, pourvu que ce soit après l'administration d'une dose intraveineuse d'un antibiotique parentéral de longue durée d'action comme 1g de ceftriaxone ou une dose d'aminoglycoside sur 24 heures (recommandations IDSA/ESCMID sur les infections urinaires chez les femmes) (66).

4.4.6 Choix du moment de la désescalade

Pour finir, un des derniers choix que nous avons du faire dans cette étude, du fait de l'absence de recommandation sur le moment de la désescalade dans les infections urinaires, était de fixer le moment de la désescalade au 4^{ème} jour. Une définition moins stricte (c'est-à-dire une

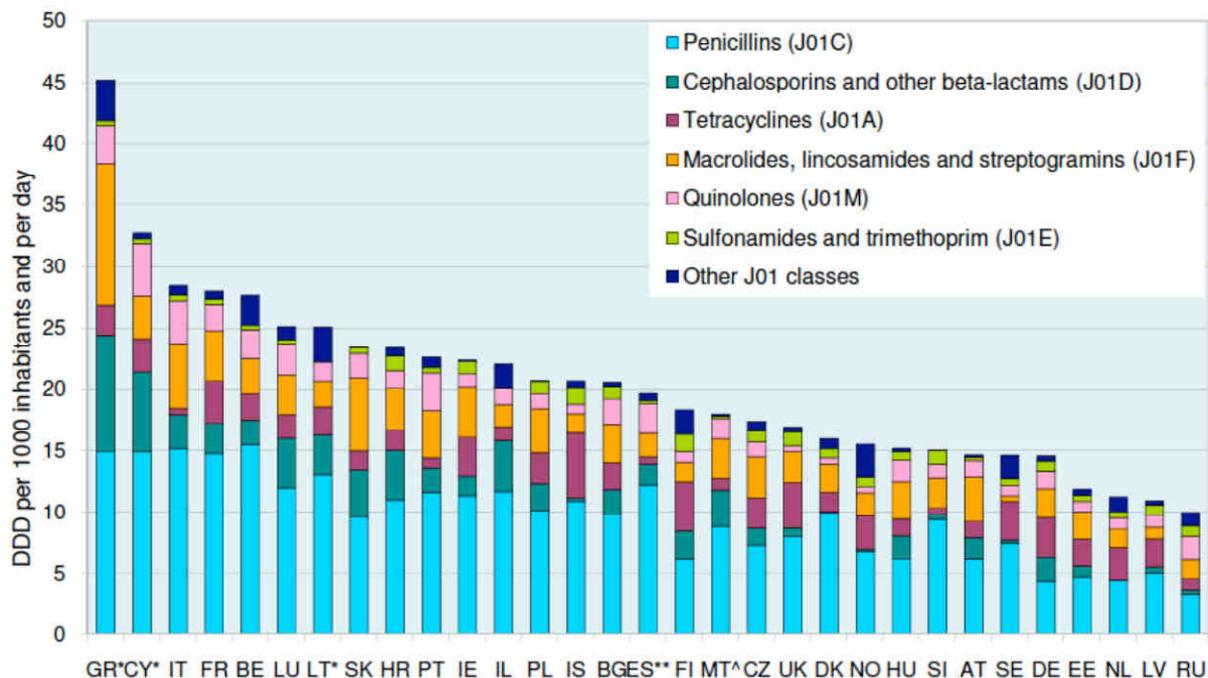
désescalade au 5^{ème} jour) aurait probablement été associée à un taux plus fort de désescalade. Etant donné que la désescalade devrait être prescrite dès que possible pour économiser un maximum de jours de traitement avec un antibiotique à large spectre, nous avons considéré que désescalader 4 jours après la réalisation des prélèvements urinaires, était un objectif raisonnable dans une pratique médicale courante.

4.5 SITUATION DE LA FRANCE PAR RAPPORT A L'EUROPE ET AU RESTE DU MONDE

4.5.1 Place de la France dans la consommation européenne d'antibiotiques

Cent millions de prescriptions antibiotiques sont délivrées chaque année en France. Cette dernière fût championne d'Europe en matière de prescription d'antibiotiques en 2002 (Hors Hôpital) avec 32.1 DID (DDD per 1000 inhabitants daily), devant la Grèce (30.5 DID) et l'Italie (24.4 DID) (67)(68). De 2002 à 2006, la France a occupé la deuxième place derrière la Grèce. En 2008, avec 28DID, la France s'est améliorée avec une diminution de la consommation d'antibiotique la plaçant au 4^{ème} rang européen derrière la Grèce (45.2 DID), Chypre (32.8 DID) et l'Italie (28.5 DID). La Russie, la Lettonie et les Pays-Bas restent des pays très peu consommateurs avec respectivement 9.9, 10.9 et 11.24 DID (69) (figure n°15).

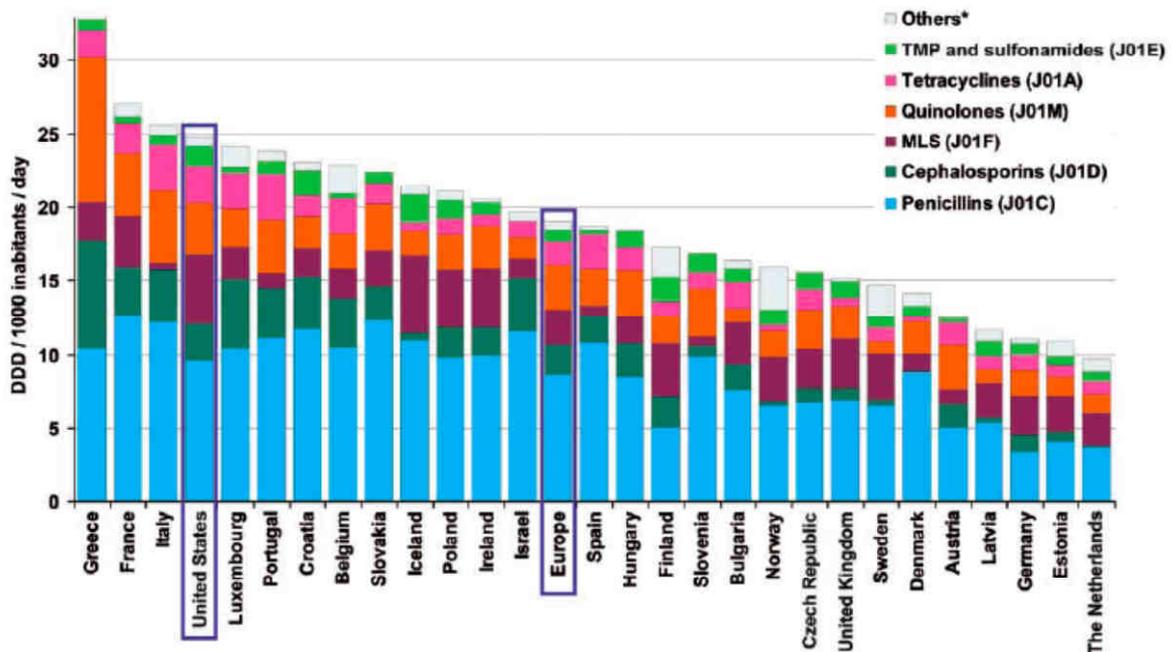
Figure n° 15 Consommation des antibiotiques en Europe en 2008 (source : ESAC).



Une étude a comparé les données de l'European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) datant de 2004 avec la consommation des antibiotiques aux Etats-Unis dans les infections communautaires.

Globalement les Etats-Unis consomment plus d'antibiotiques que la plupart des pays européens. Cependant la France est devant les Etats-Unis en matière de prescriptions des antibiotiques (70) (figure n°16).

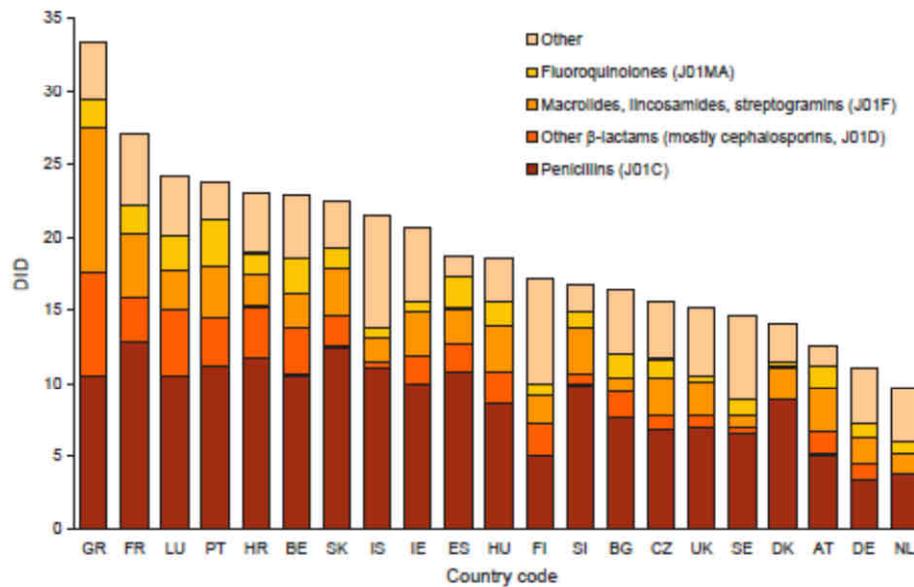
Figure n° 16 Comparaison de la consommation antibiotique en Europe et aux Etats-Unis en 2004



4.5.2 Résistance en France par rapport au reste de l'europe

L'ESAC et l'EuropeanAntimicrobialResistance Surveillance System (EARSS) ont comparé dans une grande étude européenne l'utilisation des antibiotiques entre 21 pays européens sur une période de 6 ans (2000-2005). Les taux de résistance des bactéries ont ensuite été comparés avec les chiffres de consommations d'antibiotiques (71). Leur étude a porté sur 2 bactéries : *Streptococcus pneumoniae* et *Escherichia coli*. Les résistances principalement étudiées étaient les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) ; les pneumocoques de sensibilité diminuée à l'érythromycine (PSDE) et les *E.coli* résistants aux fluoroquinolones (ERFQ).

Figure n° 17 Consommation ambulatoire globale des antibiotiques dans 21 pays européens en 2004 (71).



Le taux de PSDP en 2005 varie d'un facteur de 27.7 entre la France (36%) et les Pays-Bas (1.3%) ; le taux de PSDE varie d'un facteur de 20.5 entre la France (41%) et la République Tchèque (2%) et de 9.7 pour les ERFQ entre le Portugal (29%) et l'Islande (3%). Entre 2000 et 2005, les taux de résistance sont restés relativement stables pour les PSDP, mais ont nettement augmenté pour les PSDE et les ERFQ.

Il est important de remarquer que parmi les six pays qui consomment le plus d'antibiotiques (Grèce, France, Luxembourg, Portugal, Croatie et Belgique) quatre d'entre eux sont également ceux où l'on retrouve le plus de résistances bactériennes (France, Luxembourg, Belgique et Portugal).

A contrario, le Royaume-Uni, la Suède, l'Allemagne, l'Autriche et les Pays-Bas sont les pays les moins consommateurs d'antibiotiques. Les quatre derniers de ces cinq pays font partie des nations où il existe le moins de résistances bactériennes.

4.6 AUTRE SECTEUR D'ACTION POUR AMELIORER LES RESISTANCES BACTERIENNES AUX QUINOLONONES ET AUX CEPHALOSPORINES DE 3^{EME} GENERATION : LE SECTEUR VETERINAIRE.

4.6.1 Consommation de Quinolones et de Céphalosporines de 3^{ème} génération

La surveillance de l'usage des antibiotiques a été largement recommandée au niveau international depuis ces dernières décennies et son recueil de données promu dans tous les secteurs d'utilisation (médecine humaine, médecine vétérinaire et agriculture). Pour respecter ces recommandations, deux systèmes indépendants chargés de surveiller les ventes d'antibiotiques en France ont été mis en place en médecine humaine et vétérinaire (l'usage agricole étant interdit en France). Progrès majeur pour le traitement chez l'homme et l'animal des infections bactériennes, les antibiotiques ont également été utilisés à des fins zootechniques comme facteurs de croissance (suite à la mise en évidence fortuite d'une telle propriété en les proposant comme additif à l'alimentation animale). La prise de conscience dans les années 1990 des risques pour la santé publique associée au développement de la résistance aux antibiotiques a engendré une révision des politiques d'usage dans l'Union Européenne. Ces derniers sont aujourd'hui réservés à des fins prophylactiques et thérapeutiques, sous prescription vétérinaire.

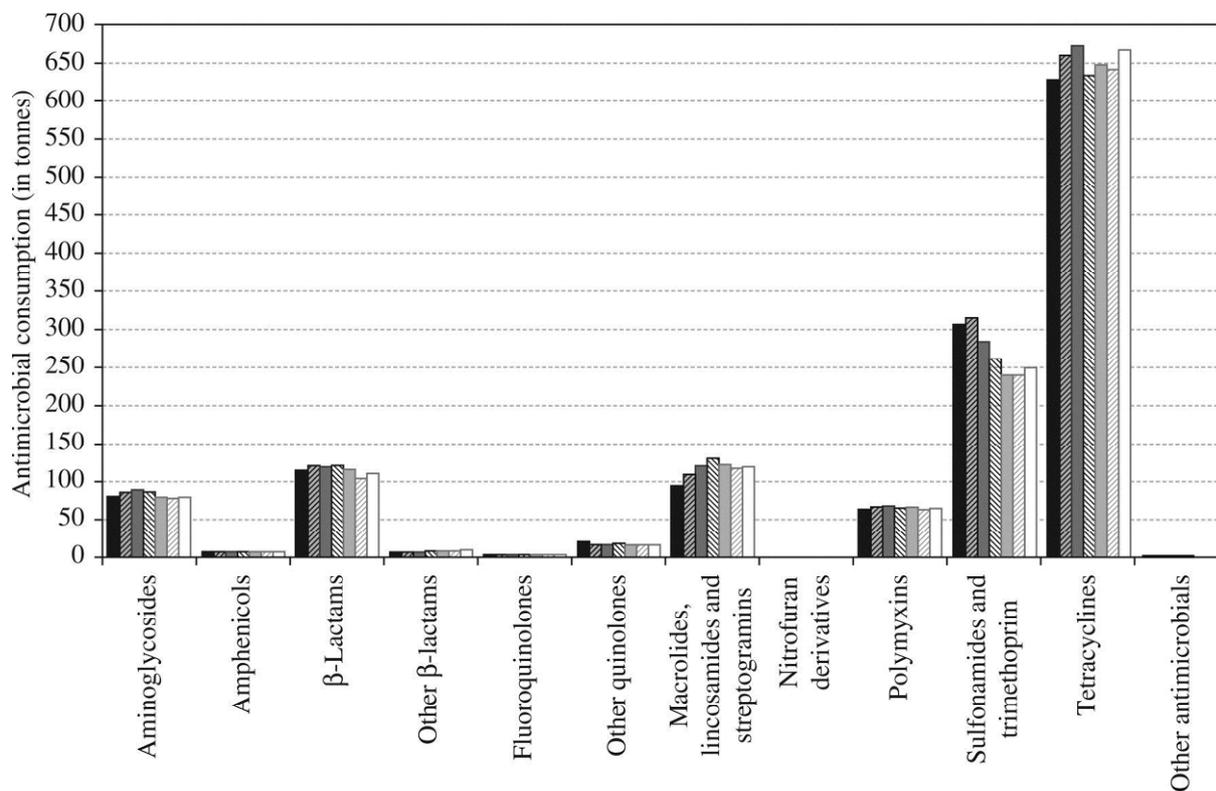
En 2003, il a été demandé à l'Agence Française de Sauvegarde des Produits Alimentaires de préparer un rapport sur l'usage des antibiotiques dans le secteur vétérinaire, la résistance antibiotique et leur impact sur la santé publique, dans lequel les usages d'antibiotiques chez l'homme et l'animal étaient mesurés et comparés pour la première fois. L'article de Moulin et al présente ces résultats(72).

Tout d'abord les antibiotiques autorisés, que ce soit pour l'usage vétérinaire ou humain, ont été listés. Ensuite, les ventes d'antibiotiques dans chacun des deux secteurs ont été recueillies et exprimées en tonnes. Pour pouvoir comparer l'usage des antibiotiques dans les deux secteurs les données ont été exprimées comme étant la quantité de composant actif vendu rapportée à la masse vivante de population à traiter.

Les résultats de cette étude ont montré que le poids annuel d'antibiotiques vendus en médecine vétérinaire était d'environ 1300 tonnes, et à peu près stable entre 1999 et 2005(72). Quatre classes d'antibiotiques (les tétracyclines, les sulfamides/triméthoprime, les β -lactamines et les aminoglycosides) représentaient plus de 80% des ventes d'antibiotiques. Les tétracyclines seules représentaient presque la moitié des ventes(72). Les antibiotiques appartenant aux nouvelles classes représentaient de faibles quantités (les céphalosporines : 0.64% en 2005 et les Quinolones : 0.33%), mais ont augmenté considérablement entre 1999 et 2005(72). Les ventes de céphalosporines, elles, augmentèrent de 38.4% durant la période d'étude et celles des Quinolones de 31.6%. La voie per os était la principale voie d'administration, comptant pour plus de 88% des ventes, les ventes estimées pour la voie parentérale étant d'environ 10.5%(72). Au moins 92% du tonnage d'antibiotiques était destiné à la production alimentaire animale. Presque 64% des céphalosporines étaient destinées aux

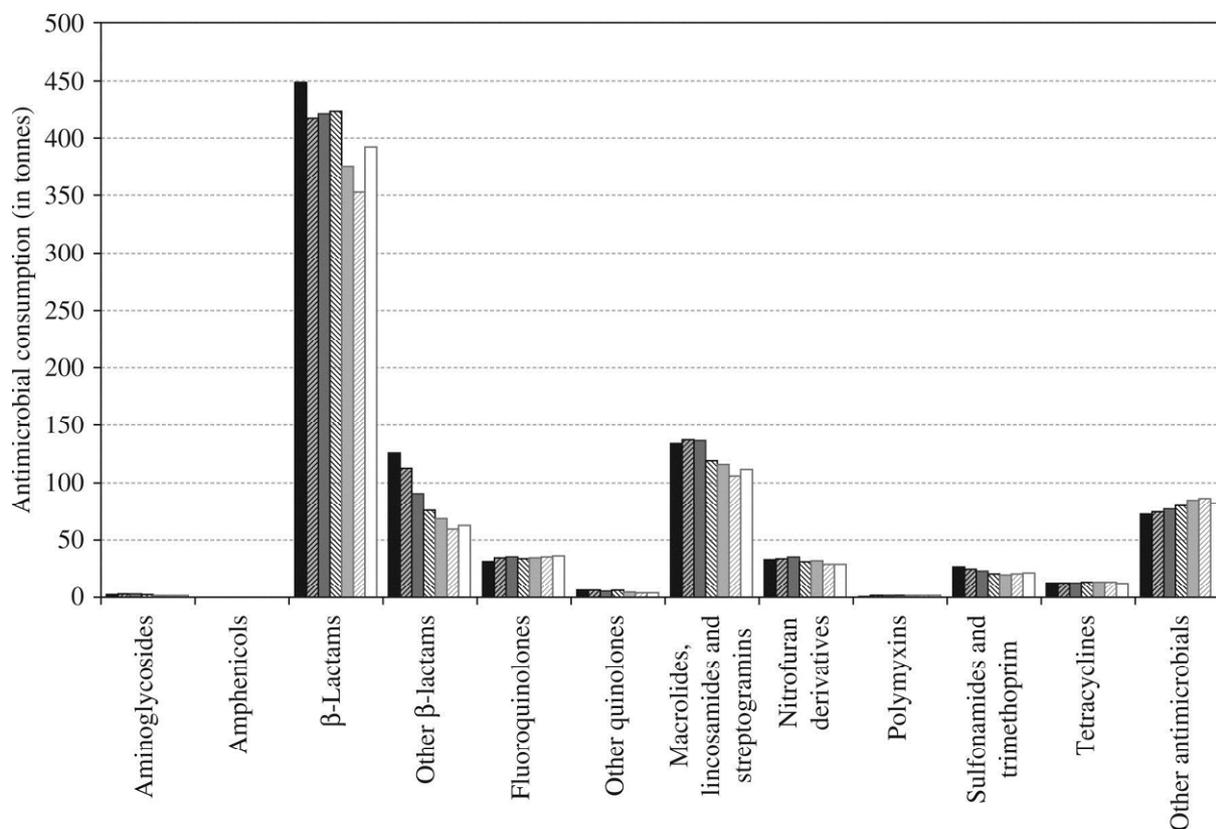
animaux de compagnie(72). La figure n°18 présente les consommations d'antibiotiques à usage vétérinaire durant la période de l'étude.

Figure n° 18 Evolution des ventes, en tonnes, de 1999 à 2005 de différentes classes d'antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire (AFSSA, ANMV). Les années de 1999 à 2005 sont représentées de la gauche vers la droite, 1999 étant la colonne la plus foncée et 2005 la colonne la plus claire.



La consommation humaine durant la même période représentait 750 tonnes environ en 2005 contre 900 tonnes en 1999. La prédominance des β -lactamines était notée et constituait plus de la moitié de la consommation totale et avait même tendance à augmenter légèrement durant la période d'étude. La consommation de céphalosporines a cependant baissé. Celle des quinolones est quant à elle, restée stable(72). Enfin la consommation des patients en ambulatoire comptait pour 88% de la consommation humaine totale en moyenne(72). La figure n°19 représente les consommations d'antibiotiques en médecine humaine durant la période de l'étude.

Figure n°19 Evolution des ventes, en tonnes, de 1999 à 2005 de différentes classes d'antibiotiques utilisées en médecine humaine (AFSSAPS). Les années 1999 à 2005 sont représentées de la gauche vers la droite, 1999 étant la colonne la plus foncée et 2005 la colonne la plus claire.



Le secteur vétérinaire comptait pour 60% du total des antibiotiques vendus en France en 2005 et le secteur humain pour environ 40%. Cependant les contributions des deux secteurs différaient si on regardait le total de la masse animale totale à traiter comparé à celui de la masse totale à traiter humaine calculés entre 1999 et 2005. En 2005 le ratio de substance active calculé (en mg/kg d'individu à traiter) était 2.4 fois plus important chez les humains que dans le secteur vétérinaire. Même si l'évolution des ventes paraissait similaire dans les deux secteurs durant la période d'étude, la masse humaine totale à traiter a, quant à elle, augmenté, tandis que la masse animale totale à traiter a diminué depuis 2001, menant à un ratio exprimé en mg/kg de poids d'individu vivant à traiter relativement stable. La figure n°19 illustre ces données.

Figure n°20 Antimicrobial consumption and biomasses estimated in human and animal populations in France, from 1999 to 2005

	Amount of antimicrobial drugs sold (tonnes)		Population body mass (tonnes)		Antimicrobials sold related to biomass (mg/kg of live weight)	
	Human	Veterinary	Humans	Animals	Human	Veterinary
1999	896.20	1316.31	3 597 843	17 122 220	249.1	76.9
2000	861.08	1386.22	3 634 603	17 410 934	236.9	79.6
2001	845.18	1380.31	3 671 731	17 864 462	230.2	77.3
2002	809.44	1331.53	3 709 154	17 268 049	218.2	77.1
2003	755.90	1304.76	3 747 650	16 722 083	201.7	78.0
2004	716.24	1273.14	3 781 175	15 966 824	189.4	79.7
2005	759.67	1320.10	3 810 215	15 795 105	199.4	83.6

4.6.2 Résistance d'E.coli aux Quinolones et aux céphalosporines de 3ème génération.

Au cours de ces dix dernières années, des progrès ont été réalisés dans la collecte d'informations sur l'utilisation des antibiotiques et sur la surveillance de la résistance chez les bactéries pathogènes des animaux, chez des bactéries zoonotiques, transmissibles par l'alimentation (*Salmonella sp.*, *Campylobacter sp.*) et chez des bactéries dites indicatrices (*Escherichia coli*, *Enterococcus sp.*)(73).

Dans l'Union Européenne la réglementation est harmonisée et équivalente à celle du médicament destiné à l'homme sous l'égide de l'Agence Européenne du Médicament. En France, l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) au sein de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (ANSES) délivre les autorisations de mise sur le marché (AMM)(73).

En France, la surveillance de la résistance aux antibiotiques est réalisée avec 3 outils complémentaires.

Tout d'abord, le réseau de laboratoires « Resapath » (Réseau de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes). Animé par les laboratoires de l'AFSSA de Ploufragan et de Lyon, ce réseau collecte des données sur la résistance aux antibiotiques chez les bactéries isolées d'animaux malades dans le cadre du diagnostic bactériologique vétérinaire réalisé par la cinquantaine de laboratoires publics et privés membres du réseau. Le Resapath fait partie de l'ONERBA. Actuellement en Europe, des surveillances équivalentes

existent dans quelques états membres, mais ce type de surveillance ne fait pas l'objet d'une coordination européenne(73). La figure n°21 présente les dernières données de l'ONERBA sur les résistances d'*E.coli* dans le secteur vétérinaire.

Figure n° 21 Sensibilité d'*E.coli* à différents antibiotiques chez plusieurs espèces animales (en %). Données de l'ONERBA France, rapport d'activité, annual report, vivactis plus déc. 2011.

ESPECE ANIMALE	Poulet		Dinde		Porc		Bovin	
	2003	2009	2003	2009	2003	2009	2003	2009
ANTIBIOTIQUE								
Amoxicilline	56	44	44,9	38,6	42,3	37,3	18,2	25,2
Cotrimoxazole	64,5	73,2	55,9	66,9	31,7	33,5	62,8	63,9
Ceftiofur	99,5	87,8	99,6	98,6	99,9	95,4	98,6	94,8
Enrofloxacin	89,9	87,3	92,9	86,8	89,5	87,2	75,2	72,3

Données de l'ONERBA

On remarque qu'il y a des disparités selon les espèces animales.

Cependant, à l'instar de l'espèce humaine, les taux de sensibilité pour l'amoxicilline et les quinolones ont diminué durant cette période de 6 ans, de manière sensible chez toutes les espèces étudiées, et de manière un peu moins nette pour le ceftiofur (1^{ère} céphalosporine à usage vétérinaire).

Cependant, et par opposition à l'humain, les taux de sensibilité au cotrimoxazole chez toutes les espèces ont tendance à diminuer entre 2003 et 2009.

La 2^{ème} modalité de surveillance, repose sur un système de surveillance active mis en place en 2008 en collaboration avec le Laboratoire National de Référence (LNR) Salmonella (ANSES de Ploufragan) et les services de contrôle vétérinaires. Les collaborations avec le Centre National de référence (institut Pasteur) et l'institut de veille sanitaire permettent d'enquêter sur les toxi-infections alimentaires collectives et de comparer régulièrement les taux de résistance des souches isolées chez l'homme, l'animal et les produits animaux(73).

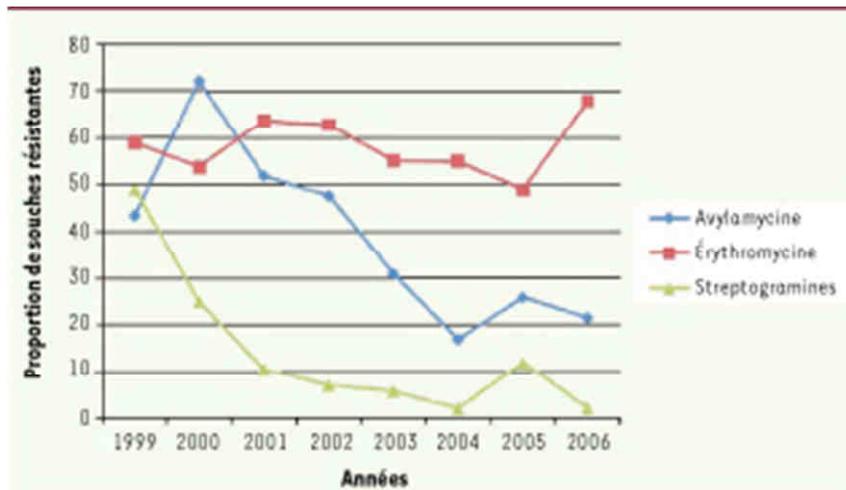
Enfin des études de prévalence peuvent être mises en place pour étudier plus particulièrement une espèce bactérienne et un profil de résistance particulier.

La relation entre l'usage d'un antibiotique dans un élevage et l'émergence de souches résistantes a été étudiée. A la suite de l'arrêt de l'utilisation des antibiotiques comme additifs à l'alimentation animale (facteurs de croissance), l'effet de cette politique a pu être mesuré sur les taux de résistance des souches d'*Enterococcus faecium* isolées à l'abattoir à partir des

déjections de porcs ou de poulets (cf figure n° 22). Par contre les bénéfices entérinés de santé publique restent controversés car difficiles à estimer (73).

Ces résultats observés en France sont comparables à ceux observés au Danemark (73).

Figure n° 22 Evolution du pourcentage de résistance des souches d'*enterococcusfaecium*. Les souches ont été isolées de caecums de poulet après l'arrêt de l'utilisation de facteurs de croissance de la famille des macrolides et streptogramines (spiramycine, tylosine, virginiamycine, 1998) et de l'avilamycine (données de 2005). M/S n° 11, vol.26, novembre 2010.



L'enseignement tiré de ces études est que l'obtention d'une baisse du taux de résistance nécessite plusieurs années après l'arrêt de l'utilisation quelle que soit la production animale. La réduction de ce taux ne signifie pas la disparition des souches résistantes au sein des élevages. Des souches résistantes continuent à résider dans les élevages et leur environnement(73).

Les données collectées au niveau français en aviculture ont permis d'étudier plus en détail la relation existant entre l'usage d'un antibiotique dans un élevage et la probabilité d'isoler une souche résistante à cet antibiotique dans le même élevage. L'usage d'un antibiotique dans un élevage sur un lot d'animaux est effectivement un facteur de risque d'isolement d'une souche résistante au même antibiotique. L'étude met en évidence qu'il est aussi un facteur de risque d'isoler des souches résistantes à d'autres familles d'antibiotiques. Ce phénomène est associé au fait qu'une souche bactérienne peut être résistante simultanément à plusieurs familles d'antibiotiques (multirésistante) et que l'usage d'un antibiotique co-sélectionnera la résistance aux autres familles d'antibiotiques contribuant à enrichir progressivement la population bactérienne en souches multirésistantes(73).

Les dispositifs de surveillance ont également détecté l'apparition de nouveaux phénotypes de résistance chez *E. coli*. Ainsi l'émergence de souches porteuses de β -lactamases à spectre étendu (β LESE) a été observée d'abord chez les isolats cliniques d'*E. coli* recueillis par le réseau Reasapath puis, peu après, par les dispositifs de surveillance à l'abattoir. Les taux de résistance au céfotaxime chez *E.coli* augmentent très rapidement en production avicole,

puisque ce type de résistance n'était pas observé avant 2005 et concernait plus de 4% des souches isolées de poulets prélevés en abattoir en 2007. Il faut noter que les céphalosporines ne sont pas autorisées pour la volaille et que le phénomène observé signe probablement un usage hors AMM des céphalosporines, probablement sous forme d'injection in ovo. Ce type de pratiques révèle un usage imprudent mais toutefois possible en usage vétérinaire du fait qu'un faible nombre de molécules antibiotiques est autorisé chez les poules pondeuses. Les risques associés à l'émergence de ce nouveau type de résistance sont de deux types : pour la santé animale, il s'agit d'un risque de perte d'efficacité clinique des β -lactamines utilisées comme traitement des infections à *E.coli* chez les animaux avec la possibilité d'avoir des souches multirésistantes impossibles à traiter ; pour la santé publique, la diffusion vers l'homme de salmonelles résistantes et/ou de gènes de résistance transmissibles soit par contact avec les animaux soit via l'alimentation(73).

Actuellement, il se développe des résistances chez *E.coli* en médecine de ville. Une grande partie des *E.coli* présents dans la flore intestinale humaine ont l'alimentation pour origine. Certaines de ces souches pourraient être responsables d'infections urinaires ou transmettre leur gène de résistance à des souches d'entérobactéries (*E.coli*, *Salmonella sp.*, *Proteus sp.*, *Klebsiella sp.*) pathogènes pour l'homme. La surveillance des phénotypes de résistance doit être combinée à l'identification précise des génotypes de résistance et du typage clonal des souches pour déterminer la part relative de ce risque associée aux usages vétérinaires et celle associée aux pratiques médicales(73).

Parallèlement au renforcement des dispositifs de surveillance et à l'harmonisation technique, des réflexions ont été menées au niveau international pour évaluer les risques sur la santé publique. Dans ce cadre, des organisations internationales (OMS, OIE, FAO), ont mené des travaux pour mieux caractériser les risques associés à la présence de bactéries résistantes aux antibiotiques et la notion d'antibiotiques critiques a été définie pour la médecine humaine et la médecine vétérinaire. Plusieurs classes d'antibiotiques sont définies comme antibiotiques critiques pour les deux médecines démontrant l'importance du partage d'un même arsenal thérapeutique. Ces sources de données sont nécessaires pour l'évaluation des risques, la communication avec les gestionnaires et pour choisir et évaluer l'effet des mesures de gestion de risque. Ces mesures doivent favoriser l'usage prudent des antibiotiques et peuvent concerner l'encadrement de la prescription vétérinaire(73).

Au vu de l'importance clinique de la résistance aux quinolones et aux céphalosporines de 3^{ème} génération, et du risque de transmission de gènes de résistance de l'animal à l'homme, les fluoroquinolones, avec les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération et les macrolides, ont été définis comme prioritaires dans la gestion des risques sanitaires, liés à l'utilisation des antibiotiques chez l'animal, par un groupe d'experts de l'OMS (74). Depuis 1999, les outils de surveillance nationaux et européens se sont structurés et se sont coordonnés. La résistance aux antibiotiques fait désormais partie du contrôle des zoonoses. Il a été demandé à l'agence européenne du médicament de développer un outil de collecte de données en matière d'usage vétérinaire auprès des états membres. Un travail très important reste cependant à réaliser pour définir un ou des indicateurs de mesure de cet usage, pertinents en santé animale pour

comparer les pratiques (73). Plusieurs méthodologies sont utilisées actuellement et ne sont pas comparables entre elles(72).

Via la structuration des dispositifs de surveillance de la résistance aux antibiotiques, la vigilance a été renforcée. Grâce à cela, il est aujourd'hui possible d'étudier, à l'échelle européenne, l'émergence de nouveaux phénotypes de résistance et d'en estimer la prévalence. Les instances, que ce soit au niveau national, européen ou international peuvent désormais mieux évaluer le risque associé afin de mieux sensibiliser et mobiliser les décideurs dans les filières de production animale (73).

En outre, les ministères de l'agriculture et de la santé travaillent avec la profession vétérinaire sur un programme adapté à l'usage vétérinaire chez les animaux de compagnie et de loisir, qui serait un miroir au plan d'action du monde médical (79).

4.7 **PERSPECTIVES**

4.7.1 **A l'hôpital : types d'interventions possibles**

Il n'y a pas eu, à notre connaissance, d'intervention particulière en matière de désescalade au CHU de Nantes. Compte tenu du fort taux d'absence de désescalade, il serait intéressant de mettre en place des interventions visant à diminuer la consommation de quinolones et donc à sauvegarder leur efficacité dans le futur.

A contrario, il y a eu plusieurs initiatives françaises visant à limiter la consommation de fluoroquinolones.

Le réseau « Antibior » a organisé une revue de pertinence des prescriptions de fluoroquinolones dans les infections urinaires dans les hôpitaux lorrains, avec mise en place de mesures correctrices entre les 2 phases de l'étude(75). Les prescriptions en seconde phase étaient de meilleure qualité : 24% de prescriptions hors indications au premier tour contre 12% au second tour ; 64% de durée conforme au premier tour contre 78% au second tour. Dans cette étude le taux de désescalade n'est cependant pas comparé entre les deux tours.

On peut citer deux études, dans lesquelles a été évalué l'impact d'une diminution de la consommation de quinolones sur la résistance d'*E. coli* à cette classe d'antibiotiques.

La première a été réalisée en Israël lors de la restriction de la ciprofloxacine visant à constituer des stocks en cas d'attaque bioterroriste par le bacille du charbon, de novembre 2001 à mai 2002(76). La consommation de quinolones dans un district comptant 167000 habitants a été diminué de 6996 ± 661 DDJ/mois à 5067 ± 755 DDJ/ mois pendant la dite phase de restriction. Le taux de résistance est passé de 12% à 9%. Mais l'effet sur la consommation de quinolones et sur la résistance a été transitoire et s'est estompé après la levée des mesures de restriction.

La deuxième a été réalisée dans un hôpital universitaire néerlandais(77). Il s'agissait d'une intervention sur la ciprofloxacine qui a duré 2 ans. Celle-ci comprenait une limitation de la voie-intra-veineuse et une limitation des indications de la ciprofloxacine par la publication de

recommandations, toutes deux rappelées sur chaque feuille de résultat d'examen de bactériologie et par un monitoring actif des prescriptions avec feed-back auprès du prescripteur. La consommation hospitalière de ciprofloxacine a été diminuée, passant de 27 à 17 DDJ/1000JH. Parallèlement la croissance du taux de résistance à la ciprofloxacine a diminué pendant que celui de la ceftriaxone tendait à augmenter.

Il semble que l'on puisse modifier la consommation de quinolones dans un hôpital donné ou dans un réseau d'hôpitaux. Cela n'a pas encore été testé à plus grande échelle. Cependant l'impact sur la résistance au colibacille n'a été démontré que lors de la préparation à une attaque bioterroriste, situation qui n'est pas comparable à une politique de contrôle des résistances bactériennes.

Néanmoins, comme il n'y a pas eu à notre connaissance d'étude d'intervention pour favoriser la désescalade dans les infections urinaires, il serait intéressant de tester au CHU de Nantes un programme d'intervention visant à inciter les prescripteurs à faire une désescalade de l'antibiothérapie, quand celle-ci serait possible, grâce à des mesures comme, par exemple, l'alerte d'un responsable en antibiothérapie et un rappel figurant sur les examens bactériologiques. Si l'on se base sur les études d'intervention précédentes, on peut alors espérer une amélioration du taux de désescalade. Quant aux taux de résistance du colibacille, si il n'y pas d'impact à la baisse visible, on peut au moins espérer les stabiliser.

4.7.2 En ville

4.7.2.1 Situation de la prescription des quinolones par les médecins généralistes

Les médecins généralistes sont les premiers prescripteurs d'antibiotiques en France. Ils sont ainsi responsables aujourd'hui de 80% des prescriptions. L'utilisation des fluoroquinolones en médecine générale concerne essentiellement les infections urinaires. Une enquête réalisée en 2010 auprès de 122 médecins généralistes de Haute-Vienne, concernant 185 dossiers d'infections urinaires, a montré que 59.5% des antibiotiques prescrits étaient des fluoroquinolones.

Dans cette étude chaque dossier qui a fait l'objet d'une prescription de quinolones a été analysé pour savoir si un autre antibiotique aurait pu être prescrit en tenant compte du diagnostic, des allergies éventuelles des patients et de l'antibiogramme. Il en est ressorti que pour 85 dossiers, soit 77.3% des cas, la prescription des fluoroquinolones aurait pu être évitée(78). Il existait donc une grande marge d'économie de prescription des fluoroquinolones. A titre comparatif, dans notre étude, sur 30 prescriptions initiales de fluoroquinolones, 15 auraient pu être évitées, soit 50%, on retrouve donc un chiffre inférieur ; mais on peut y ajouter le nombre de prescriptions de céphalosporine de 3^{ème} génération qui aurait pu être évité soit, sur 50 prescriptions initiales de céphalosporines de 3^{ème} génération, 14 aurait pu être évitées (28%).

Avant 2008, les quinolones ont été à la disposition des médecins pour le traitement des infections urinaires, quasiment sans recommandation de restriction d'usage. Il n'est donc pas étonnant que cette classe antibiotique soit associée dans l'esprit de la plupart des médecins

aux infections urinaires. L'enjeu est donc de faire changer le comportement des prescripteurs et de mieux guider la prescription des quinolones en les réservant aux pyélonéphrites et aux prostatites, et en limitant au maximum leur usage dans les infections respiratoires hautes et basses.

4.7.2.2 Transférabilité de la pratique de la désescalade antibiotique en ville

Dans notre étude nous avons analysé une manière de diminuer cette consommation inutile de quinolones, à savoir la désescalade de l'antibiothérapie à la réception de l'antibiogramme quand celle-ci est possible. Nous avons montré que ce n'était pas une pratique faite majoritairement au CHU de Nantes, alors que les patients sont hospitalisés et donc facilement à la portée des médecins.

Qu'en serait-il en ville ?

L'étude réalisée en Haute-Vienne, et elle n'est probablement pas la seule, a démontré que les généralistes étaient très enclins à prescrire des fluoroquinolones en cas d'infection urinaire, mais que cette prescription n'était pas forcément justifiée dans la majorité des cas.

Ce qui nous autorise à penser que les situations face auxquelles il faudrait envisager une désescalade en pratique ambulatoire doivent être nombreuses. Etant donné la difficulté que les médecins semblent rencontrer à l'hôpital (d'après notre étude) à pratiquer une désescalade, nous imaginons que cela doit être d'autant plus difficile en ville, les particularités en lien avec cet exercice venant compliquer la tâche.

En premier lieu, la désescalade de l'antibiothérapie, sous-entend la réalisation d'un antibiogramme à la suite d'un ECBU, qui est indispensable sauf en cas de cystite aiguë simple, même en ville. Ceci signifie que le médecin a prescrit une molécule dans le cadre d'un traitement probabiliste et qu'il doit donc, au vu de l'antibiogramme, vérifier qu'un autre antibiotique de spectre moins large est possible ou non.

Dans ce cas précis, le patient est obligé de reconsulter afin d'obtenir une nouvelle ordonnance. Or les patients ont l'habitude d'attribuer à l'antibiotique une capacité infaillible à traiter leur maladie ou leurs symptômes. L'antibiotique apparaît comme la solution définitive à la toux, à la fièvre, aux brûlures urinaires... Le médecin de son côté, se doit de soigner le mieux possible son patient tout en préservant sa relation avec lui. Le système de rémunération à l'acte des médecins généralistes pollue cette relation. Il y a un rapport d'argent entre eux. Le patient choisit son médecin, se déplace, attend, se voit rassuré, sinon soigné, paye, en espérant en retour une solution rapide et efficace à son problème. Il est normal, dans ce contexte, que les médecins veuillent satisfaire leurs patients et les guérir le plus rapidement possible en évitant de les faire revenir.

Il est cependant nécessaire de changer ces habitudes pour la sauvegarde des antibiotiques. Il devrait y avoir un moyen pour faire accepter la désescalade aux patients, en leur expliquant qu'il faut économiser les antibiotiques à large spectre dans leur intérêt et celui de la population générale, et que cette économie est envisageable dès la réception de

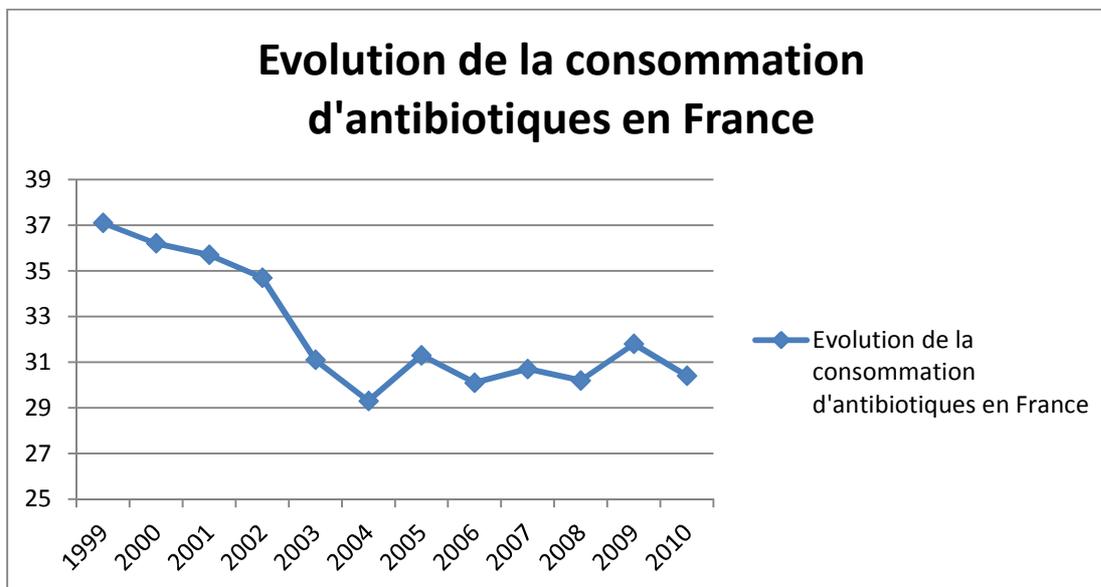
l'antibiogramme. Le médecin aurait alors une discussion identique à celle du test de diagnostic rapide streptococcique de l'angine.

Il faudrait alors insister au moment de la prescription de l'ECBU sur le but et l'intérêt de cet examen dans l'adaptation du traitement antibiotique. Cette explication, bien souvent omise, l'ECBU étant un examen de routine, (y compris pour le patient qui le nomme « analyse d'urine »), pourrait permettre à ce dernier de comprendre pourquoi l'antibiothérapie est susceptible de changer après 48-72h. L'assurance-maladie pourrait également avoir un rôle d'accompagnement, à l'aide d'un message clair et didactique comme « les antibiotiques, c'est pas automatique » qui avait été largement diffusé auprès du grand public dans le cadre des infections respiratoires virales.

On peut imaginer que ce message serait entendu communément par le médecin et son patient, de sorte que chacun d'eux en assimile le contenu sans contrainte ni obligation (moins de prescription « d'habitude » et moins d'auto-médication (y compris au sein de la cellule familiale)).

Il faudrait prendre exemple sur le plan national mis en place dès novembre 2001, en France, pour préserver l'efficacité des antibiotiques, grâce auquel de nombreuses actions ont été ensuite engagées, notamment par l'assurance –maladie, dont les premières campagnes auprès du public (dont faisait partie « les antibiotiques c'est pas automatique ») ont significativement contribué à la baisse du niveau des consommations en ville(15). La figure n°23 présente l'évolution de la consommation antibiotique en France, et illustre l'impact de ces actions à partir de 2001.

Figure n° 23



Source : Afssaps.

La consommation est présentée en nombre de Doses Définies Journalières pour 1000 habitants et par jour (DDJ/1000H/J). Définie par le « Collaborating Center for Drug Statistics Methodology » de l'OMS, la DDJ, ou posologie standard pour un adulte de 70Kg, permet de calculer, à partir du nombre d'unités vendues et en fonction du nombre d'habitants, la consommation de chaque molécule.

Pour encourager cette pratique, il serait intéressant de systématiser la prescription de fluoroquinolones par boîtage de 2 comprimés dans cette indication : Monoflocet® utilisable hors AMM (prescription de 3 boîtes pour 3 jours avec adaptation pour J4) ; ou encore l'uniflox® en boîte de 1cp de 500mg en prise unique. Cependant les prix actuels expliquent pourquoi ces traitements ne sont pas largement diffusés : une boîte d'Oflocet® de 10cp coûte 11.79 euros contre 10.21 euros pour une boîte de Monoflocet® et 13.99 euros pour une boîte d'Uniflox®.

Cette solution limiterait également l'automédication de plus en plus pratiquée par les patients qui estiment être à même de savoir ce qu'il leur faut en matière d'antibiothérapie devant la survenue de symptômes identiques. Ainsi on ne contrôle pas l'utilisation de fluoroquinolones en automédication avec les restants de boîtes que les patients conservent. Cela constitue un paramètre inconnu, même s'il est beaucoup plus faible que les prescriptions médicales, dans la survenue de résistance aux antibiotiques.

Les internes de DES de médecine générale sont actuellement formés à l'hôpital pour la majeure partie de leur cursus. Il serait intéressant de réaliser un sondage parmi les internes de DES 3 sur le sujet de l'antibiothérapie dans les infections urinaires, et suivant les résultats, de réfléchir à une manière d'améliorer la formation en la matière. Cela pourrait, par exemple, passer par des séances d'information en antibiothérapie basée sur un guide d'antibiothérapie propre à l'hôpital afin « d'éduquer » les internes durant leur semestre à la désescalade de l'antibiothérapie. Des comportements de prescription en matière d'antibiothérapie, acquis à l'hôpital durant leur formation, pourraient être appliqués plus facilement en ville par les jeunes médecins fraîchement sortis de leur internat, que par les anciennes générations de médecins dont les habitudes en matière de prescriptions remontent à plusieurs années, parfois des dizaines.

Encore faut-il croire en la résistance bactérienne aux antibiotiques, pour pouvoir appliquer le principe de désescalade en ville !

Une des hypothèses qui pourraient expliquer la difficulté à améliorer les pratiques concernant la prescription d'antibiotiques est le manque de crédibilité du problème de résistance bactérienne. Peut-être que les médecins généralistes ne croient pas à l'importance de ce problème de résistance. Une étude réalisée en 2010 s'est intéressée aux perceptions et attitudes des médecins généralistes vis-à-vis de la résistance bactérienne et de la prescription d'antibiotiques. Cette étude met en évidence plusieurs paradoxes. Tout d'abord, les médecins généralistes étaient conscients du problème de résistance bactérienne puisque 91% d'entre eux ont jugé qu'il s'agissait d'un problème national et 82% d'entre eux d'un problème local. Cependant seulement 65% estimaient qu'il s'agissait d'un problème dans leur pratique courante(79). D'autre part, la plupart des médecins se disaient confiants, voire très confiants, dans la prescription des antibiotiques. Pourtant, seulement 18% d'entre eux ont donné une estimation correcte de la prévalence de la résistance d'*E. coli* aux fluoroquinolones. Cette enquête est rassurante sur le fait que les médecins déclarent être conscients du problème de résistance bactérienne. Cependant ces mêmes médecins disent que ce problème n'a que peu d'impact sur leur pratique quotidienne.

Notons qu'une revue de la littérature souligne que l'une des principales barrières au bon usage des antibiotiques reste la perception du phénomène de résistance par les médecins généralistes et les malades. Il se dégage de cette étude que le lien entre l'utilisation des antibiotiques et l'émergence de résistances bactériennes est perçu par les médecins et les patients comme un problème théorique et représente un risque individuel minimal(80).

4.8 PISTES D'AMELIORATION

4.8.1 Clarification des recommandations

Il faudrait tout d'abord faire figurer la désescalade en matière d'antibiothérapie dans les infections urinaires, et les situations justifiant son absence, dans les recommandations de bonnes pratiques. Mais cela n'est pas l'unique solution. En effet plusieurs études ont montré l'absence de suivi des recommandations par les médecins, tant en France (19)(78)(20)(17)(18)(22), qu'à l'étranger(81)(82).

Ces recommandations existent pourtant pour uniformiser et améliorer les pratiques médicales. L'objectif étant d'avoir une pratique de la médecine basée sur les preuves scientifiques. Mais les médecins n'ont pas toujours une grande confiance en ces recommandations, qui peuvent être vécues comme défaillantes ou avec des biais scientifiques(83).

Le manque de confiance est quelquefois alimenté par l'idée de conflits d'intérêts existants entre l'industrie pharmaceutique et les membres des sociétés savantes.

La crainte des médecins se porte également sur les objectifs réels des sociétés savantes. Les problèmes d'économie de santé n'influent-ils pas autant sur les choix de stratégies thérapeutiques que le bénéfice direct des patients en termes de santé ? L'économie des antibiotiques relève de la sauvegarde de leur activité, et il s'agit d'un bénéfice direct (moins de risque d'être infecté par une bactérie résistante lors d'une infection ultérieure chez le même patient) et indirect (même chose dans la population générale).

Les recommandations sont souvent analysées par les médecins comme des « recettes » simplistes qu'il faudrait appliquer à la complexité et à l'individualité des patients. Des règles rigides voulant faire rentrer des problèmes diagnostiques et thérapeutiques dans des algorithmes simples(84).

En médecine générale cette tendance est encore plus forte du fait de la particularité de la relation médecin-malade. Une étude belge s'est ainsi intéressée aux raisons de prescription des antibiotiques dans les infections courantes en médecine générale. Les résultats montrent que les médecins généralistes prescrivent des antibiotiques principalement parce qu'ils ont l'habitude de prescrire ces médicaments dans une pathologie donnée et non par rapport à des symptômes ou un diagnostic particulier(85). Les pratiques sont très différentes entre les médecins en Belgique. L'enquête montre que le meilleur facteur prédictif d'une prescription d'antibiotique n'est pas la pathologie dont souffre le patient ni l'importance ou la sévérité des symptômes, mais la tendance personnelle du médecin à prescrire des antibiotiques. L'enquête montre que les facteurs non biomédicaux (habitudes de prescription, tendance à prescrire

beaucoup de médicaments en général) sont plus importants que les faits cliniques pour emporter la décision thérapeutique.

On s'aperçoit ainsi que les recommandations présentées par nos autorités comme la solution à un problème de santé publique sont loin d'être la solution miracle pour changer les habitudes de prescriptions de chacun. Il faut également s'assurer que les mises à jour sont bien diffusées à l'ensemble des médecins pour pouvoir être appliquées (ce qui n'est pas toujours le cas) tant en ville qu'à l'hôpital.

4.8.2 Les FMC et les formations

Les FMC en pratique de ville, et leur équivalent à l'hôpital : les formations peuvent apparaître comme une autre solution pour améliorer les pratiques en matière de prescription d'antibiotiques. Les FMC, même si elles sont obligatoires et proposées à tous les médecins généralistes, ne sont pas toujours en place dans les faits. Les médecins qui participent aux FMC sont les plus conscients de leurs manques et les plus intéressés par la notion d'amélioration des pratiques. Elles ne touchent donc pas la majorité des médecins. De plus ils choisissent les séances de FMC auxquelles ils participent. Ils se dirigent donc naturellement vers les sujets qui les préoccupent. Les médecins qui vont s'orienter vers une FMC sur le bon usage des antibiotiques sont ceux qui sont peut-être déjà en partie convaincus par le sujet ou au moins sensibilisés à celui-ci.

C'est sensiblement le même principe pour le choix des formations auxquelles les médecins participent à l'hôpital.

De plus, les FMC comme les formations dispensées à l'hôpital sont souvent de forme « séminaire magistral ». Ce type de formation est moins performant que le type « face à face de courte durée »(86).

Enfin, les FMC, comme les formations, ainsi que les congrès sont souvent organisés par l'industrie pharmaceutique. L'antibiotique étant un très gros marché, cette industrie a donc tout intérêt à utiliser plusieurs vecteurs pour toucher les prescripteurs.

4.8.3 Les logiciels d'aide à la prescription

Du fait de toutes ces limites, il faut compléter ces formations et ces FMC par d'autres moyens. On peut s'intéresser aux modèles informatiques qui commencent à être largement répandus tant dans les cabinets de ville que dans les hôpitaux.

Tout d'abord, concernant les médecins généralistes, ils sont spécialistes des soins primaires et doivent posséder un très grand nombre de connaissances sur des champs très variés de la médecine. Tout avoir en mémoire est impossible, même pour le plus consciencieux de tous. Le temps de la consultation est restreint et l'accessibilité aux ressources d'informations n'est pas toujours aisée. L'informatique pourrait répondre à ce besoin. Elle permet d'ouvrir des perspectives et de mettre à la disposition des médecins « des procédures informatisées de soins »(87). Les systèmes existants permettent à la fois de faire un rappel basique des points clés d'une pathologie (par exemple : les critères qui font d'une cystite une cystite compliquée)

mais également les traitements proposés en première intention et ses alternatives. On pourrait également imaginer que ces systèmes donnent une alerte de désescalade quand cela serait possible.

Ces systèmes d'aide à la prescription ont été testés surtout en milieu hospitalier. Les résultats sont encourageants puisque les études réalisées témoignent d'une amélioration de la prescription d'antibiotiques avec des diminutions significatives en matière d'excès de doses, de durée de l'antibiothérapie et d'effets indésirables(86). Dans d'autres études, des systèmes informatiques étaient capables de discriminer, dans un hôpital, des situations où l'antibiothérapie était inadaptée et ainsi d'alerter des référents en infectiologie pour intervenir en aide à la prescription(88). On peut imaginer pour le sujet de notre étude, à savoir la désescalade, que ces mêmes logiciels informatiques pourraient être programmés pour alerter le référent en antibiothérapie dans un cas de non désescalade alors que celle-ci aurait été possible.

Un autre moyen simple qui pourrait s'appliquer en ville comme à l'hôpital, serait de faire figurer de manière visible (en couleur ou en gras) sur les antibiogrammes, les antibiotiques préférentiels à spectre étroit, avec une alternative en cas d'allergie, incitant ainsi les prescripteurs à faire une désescalade de l'antibiothérapie dans les infections urinaires quand cela est possible.

4.8.4 Les guides régionaux de bonne pratique

Une dernière option, selon nous, pour améliorer les comportements de prescription en matière d'antibiothérapie et pour faire passer le message d'une désescalade de l'antibiothérapie serait d'éditer des guides régionaux.

Cette initiative a déjà été tentée en Franche-Comté où un ensemble de médecins s'adressant aux médecins prescripteurs et libéraux ont créé et diffusé un guide pour la prise en charge des infections urinaires en 2008(89). Des résultats très encourageants ont été enregistrés avec une diminution de la consommation des fluoroquinolones. La diffusion de ce guide ne peut, à elle seule, être liée avec certitude à cette diminution puisqu'elle s'intègre dans une stratégie globale de maîtrise de l'usage des antibiotiques dans cette région, cependant cela pourrait représenter une nouvelle façon de changer les comportements.

L'utilité des recommandations locales est souvent citée comme supérieure aux recommandations nationales(86)(90).

On peut également citer le guide régional du limousin édité en 2010 avec les mises à jour des nouvelles recommandations, reprenant les pathologies infectieuses courantes rencontrées à l'hôpital et en médecine générale (présentation en annexe).

A notre connaissance il n'existe pas de guide dans la région Pays-de-Loire, mais il serait intéressant d'en éditer un, qui diffuserait le message de la désescalade de l'antibiothérapie en exposant ses enjeux sur la résistance bactérienne en Pays-de-Loire et en exposant les résultats obtenus dans notre étude au CHU de Nantes et complétée par d'autres études ultérieures.

5. CONCLUSION

Les qualités indéniables d'efficacité et de tolérance des fluoroquinolones et des céphalosporines de 3^{ème} génération et l'histoire de leur utilisation, en font, dans l'esprit des médecins une référence dans le traitement des infections urinaires.

Cependant, la réalité de résistances bactériennes de plus en plus nombreuses, doit nous forcer à modifier nos pratiques afin de pouvoir conserver les fluoroquinolones et les céphalosporines de 3^{ème} génération dans l'arsenal thérapeutique. La prise en compte du pouvoir sélectionnant des antibiotiques dans la pratique quotidienne est déterminante et semble être la seule voie qui nous permettra de stopper la dissémination des résistances bactériennes et de préserver ces médicaments.

Suite à notre étude, des messages importants ressortent :

- La désescalade de l'antibiothérapie est insuffisamment réalisée au CHU de Nantes, dans le traitement des infections urinaires ;
- L'absence de désescalade est rarement justifiée : il s'agit d'une négligence de la part du prescripteur ;
- Les durées de traitements des infections urinaires sont souvent trop longues ;
- L'âge, comme d'autres facteurs mis en évidence dans notre étude (comme les vomissements, le diabète ou la répétition d'épisodes de pyélonéphrite), n'est plus un facteur de complication et ne doit donc pas servir à justifier une non désescalade ;
- Le fort taux d'oubli (soit 32.5%), montre que la réévaluation du traitement à 48-72h, comme cela est recommandé dans tous les guides de bonne pratique, n'est pas faite dans autant de cas.

Nous sommes dans une actualité de bon usage du médicament. La réalité des résistances bactériennes fait entièrement partie du thème de la iatrogénie. L'avenir en matière d'antibiothérapie se précise par une utilisation raisonnée de molécules à spectre étroit, ciblées sur une infection et/ou un type de germe. La prescription maximaliste irréfléchie des antibiotiques doit être abolie, il en va de la responsabilité de chaque médecin.

Notre enquête s'est intéressé à une partie du problème d'économie des fluoroquinolones et des céphalosporines de 3^{ème} génération, à savoir la désescalade de l'antibiothérapie. Plusieurs pistes apparaissent pour en améliorer sa pratique. Compte tenu du peu d'étude sur le sujet, d'autres travaux à différentes échelles seront nécessaires pour compléter nos résultats, à l'avenir, afin de mettre en place des programmes pour favoriser la prescription de la désescalade dans les services hospitaliers.

ANNEXES

FICHE DE RECUEIL DE DONNEES

Age :

Sexe : M F

Service d'hospitalisation :

Période d'hospitalisation :

Durée d'hospitalisation :

Numéro de prélèvement :

Critères d'inclusion :

- Patient encore hospitalisé à J4 : oui non
- Patient encore traité à J4 : oui non

Critères d'exclusion :

- Doute diagnostic : oui non
- Infection respiratoire : oui non
- Autre infection

Signes cliniques :

- Signes urinaires : (brûlures mictionnelles, pollakiurie, dysurie...) oui
non
- Fièvre (au moins 38°C à 2 reprises pendant 48h) : oui non
- Douleur lombaire : oui non
- Prostate douloureuse : oui non
- Autre (douleur abdoetc ...)

ATCD urologiques :

- Résidu vésical par obstacle ou dysfonctionnement
- Lithiase
- Tumeur
- Cystites récidivantes :

1. Au moins 4 épisodes /an :
2. Dernier épisode il y a moins de 3 mois

- autre

Facteurs de risque de complications :

- Anomalie sous-jacente de l'arbre urinaire : oui non
- Diabète : oui non
- Grossesse : oui non
- Sondage : oui non
- autre

Complications :

- Abscess péricéréal : oui non
- Sepsis grave : oui non
- Passage à la chronicité : oui non
- Prostatite : oui non
- Obstacle sur les voies urinaires oui non
- Autre

Diagnostic retenu par le médecin responsable :

- Infection urinaire basse (signes fonctionnels urinaires associés à un ECBU positif) : oui non
- Pyélonéphrite aiguë (signes fonctionnels urinaires associés à des signes d'inflammation rénale (douleur lombaire, fièvre)) : oui non
- Infection urinaire sans précision : oui non
- Prostatite (prostate douloureuse au TR associé à un ECBU positif) :
oui non

Antibiothérapie :

- Initiale :
- Adaptation de l'antibiotique avec antibiogramme : oui non
Si oui, quel antibiotique :
- Si non, raison de la non désescalade :
 1. Oubli: oui non
 2. Allergie aux bêta-lactamines : oui non
 3. Obstacle: oui non
 4. Choc septique : oui non

5. Prostatite : oui non Cotrimoxazole possible : oui non

6. Femme enceinte + germe résistant à l'augmentin et à l'amoxicilline

7. autre

- Durée totale de traitement
- Moment de de la désescalade

Imagerie:

- Echographie abdominale : oui non
Résultat si oui :

- Scanner abdominal : oui non
Résultat si oui :

ERRATUM

Annexe 1. Molécules recommandées dans le traitement des infections urinaires chez l'adulte (normo-rénal et normo-hépatique, en dehors de la femme enceinte). Posologies et durées de traitement par voie orale (p.o.) ou injectable (i.v. ou i.m. ou s.c.)

Famille pharmacologique	Substance active	Posologie	Durée totale de traitement ^a
• CYSTITE AIGUË SIMPLE OU RÉCIDIVANTE : TRAITEMENT PROBABILISTE			
Dérivé de l'acide fosfonique	Fosfomycine trométamol	3 g p.o. x 1/jour	1 jour (traitement monodose)
Nitrofuranes	Nitrofurantoïne	100 mg p.o. x 3/jour	5 jours
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	500 mg p.o. x 1/jour 250 mg p.o. x 2/jour	1 jour (traitement monodose) 3 jours
	Loméfloxacine	400 mg p.o. x 1/jour	3 jours
	Norfloxacine	400 mg p.o. x 2/jour	3 jours
	Ofloxacine	400 mg p.o. x 1/jour 200 mg p.o. x 2/jour	1 jour (traitement monodose) 3 jours
• CYSTITE COMPLIQUÉE : TRAITEMENT PROBABILISTE			
Nitrofuranes	Nitrofurantoïne	100 mg p.o. x 3/jour	7 jours, voire plus selon les situations
Bêta-lactamines – céphalosporines	Céfixime	200 mg p.o. x 2/jour	5 jours, voire plus selon les situations
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	500 à 750 mg p.o. x 2/jour	5 jours, voire plus selon les situations
	Ofloxacine	200 mg p.o. x 2 à 3/jour	"
	Enoxacine	200 mg p.o. x 2/jour	"
	Loméfloxacine	400 mg p.o. x 1/jour	"
	Norfloxacine	400 mg p.o. x 2/jour	"
• CYSTITE COMPLIQUÉE : AUTRE TRAITEMENT POSSIBLE APRÈS OBTENTION DE L'ANTIBIOGRAMME			
Bêta-lactamines – pénicillines	Amoxicilline	1 g p.o. x 3/jour	5 jours, voire plus selon les situations
	Amoxicilline-ac clavulanique	1 g p.o. x 3/jour	"
Apparentés aux bêta-lactamines	Pivmecillinam	400 mg p.o. x 2/jour	"
Sulfamide + triméthoprime	Sulfaméthoxazole-triméthoprime	Dosage « forte » (SMX 800 mg + TMP 160 mg) : 1 cp p.o. x 2/jour	"
• CYSTITE RÉCIDIVANTE : TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE			
Nitrofuranes	Nitrofurantoïne	50 mg p.o. x 1/jour, à prendre le soir	Si cystites très fréquentes et/ou invalidantes : 6 mois minimum, à analyser au cas par cas
Sulfamide + triméthoprime	Sulfaméthoxazole-triméthoprime	Dosage « adulte » (SMX 400 mg + TMP 80 mg) : 1 cp p.o. /jour Dosage « forte » (SMX 800 mg + TMP 160 mg) : 1/2 cp p.o. /jour	

Famille pharmacologique	Substance active	Posologie	Durée totale de traitement ^a	
• PYELONEPHRITE AIGUË SIMPLE OU COMPLIQUÉE : TRAITEMENT PROBABILISTE				
Bêtalactamines – céphalosporines	Céfotaxime	Voie injectable (i.m. ou i.v.) : 1 g x 3/jour, voire 2 g x 3/jour	Pyélonéphrite aiguë simple : 10-14 jours (sauf pour les fluoroquinolones : 7 jours) Pyélonéphrite aiguë compliquée : 10-14 jours, voire 21 jours ou plus selon la situation clinique	
	Ceftriaxone	Voie injectable (i.m. ou i.v. ou s.c.) : 1 g x 1/jour, voire 2 g x 1/jour		
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	500 à 750 mg p.o. x 2/jour, si i.v. : 400 mg x 2 à 3/jour		
	Lévofloxacine	500 mg p.o. x 1/jour, si i.v. : 500 mg x 1/jour		
	Ofloxacine	200 mg p.o. x 2 à 3/jour, si i.v. : 200 mg x 2 à 3/jour		
Monobactames	Aztréonam (si allergie ou intolérance aux autres molécules)	Voie injectable (i.v. ou i.m.) : 1 g x 2/jour, voire 1 g x 3/jour		
Aminosides	Gentamicine	Voie injectable (i.v. ou i.m.) : 3 mg/kg x 1/jour		1-3 jours en bithérapie
	Nétilmicine	Voie injectable (i.v. ou i.m.) : 6 mg/kg x 1/jour		
	Tobramycine	Voie injectable (i.v. ou i.m.) : 3 mg/kg x 1/jour		
• PYELONEPHRITE AIGUË SIMPLE OU COMPLIQUÉE : AUTRE TRAITEMENT POSSIBLE APRÈS OBTENTION DE L'ANTIBIOGRAMME				
Bêtalactamines	Amoxicilline	1 g p.o. x 3/jour	Pyélonéphrite aiguë simple : 10-14 jours	
	Amoxicilline-ac clavulanique	1 g p.o. x 3/jour		
	Céfixime	200 mg p.o. x 2/jour		
Sulfamide + triméthoprime	Sulfaméthoxazole- triméthoprime	Dosage « forte » (SMX 800 mg + TMP 160 mg) : 1 cp p.o. x 2/jour	Pyélonéphrite aiguë compliquée : 10-14 jours, voire 21 jours ou plus selon la situation clinique	
• PROSTATITE AIGUË : TRAITEMENT PROBABILISTE				
Bêtalactamines- céphalosporines	Céfotaxime	Voie injectable (i.m. ou i.v.) : 1 voire 2 g x 3/jour	De 14 jours (forme paucisymptomatique de l'homme jeune à bactérie très sensible) à au moins 3 semaines selon les formes cliniques	
	Ceftriaxone	Voie injectable (i.m. ou i.v. ou s.c.) : 1 g x 1/jour, voire 2 g x 1/jour		
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	500 mg à 750 mg p.o. x 2/jour si voie injectable (i.v.) : 400 mg x 2 à 3/jour		
	Lévofloxacine	500 mg p.o. x 1/jour si voie injectable (i.v.) : 500 mg x 1/jour		
	Ofloxacine	200 mg p.o. x 2 à 3/jour si voie injectable (i.v.) : 200 mg x 2 à 3/jour		

Famille pharmacologique	Substance active	Posologie	Durée totale de traitement ^d
Aminosides	Gentamicine	Voie injectable (i.v. ou i.m.) : 3 mg/kg x 1/jour	1–3 jours en bithérapie
	Nétilmicine	Voie injectable (i.v. ou i.m.) : 6 mg/kg x 1/jour	
	Tobramycine	Voie injectable (i.v. ou i.m.) : 3 mg/kg x 1/jour	
<ul style="list-style-type: none"> • PROSTATITE AIGUË : AUTRE TRAITEMENT POSSIBLE APRÈS OBTENTION DE L'ANTIBIOGRAMME 			
Sulfamide + triméthoprime	Sulfaméthoxazole - Triméthoprime	Dosage « forte » (SMX 800 mg + TMP 160 mg) : 1 cp p.o. x 2/jour, voire x 3/jour	De 14 jours (forme paucisymptomatique de l'homme jeune à bactérie très sensible) à au moins 3 semaines selon les formes cliniques

Molécules recommandées dans le traitement des infections urinaires chez la femme enceinte. Posologies et durées de traitement par voie orale (p.o.) ou injectable (i.v. ou i.m. ou s.c.)

Famille pharmacologique	Substance active	Posologie	Durée totale de traitement ^d
<ul style="list-style-type: none"> • BACTERIURIE ASYMPTOMATIQUE : TRAITEMENT APRÈS OBTENTION DE L'ANTIBIOGRAMME 			
Nitrofuranes	Nitrofurantoïne	100 mg p.o. x 3/jour	7 jours
Bêtalactamines	Amoxicilline	1 g p.o. x 3/jour	5 jours
	Amoxicilline-acide clavulanique (sauf si risque d'accouchement imminent)	1 g p.o. x 3/jour	"
Apparentés aux bêtalactamines	Céfixime	200 mg p.o. x 2/jour	"
	Pivmecillinam	400 mg p.o. x 2 /jour	"
Sulfamide + triméthoprime	Sulfaméthoxazole-triméthoprime (à éviter par prudence au 1 ^{er} trimestre)	Dosage « forte » (SMX 800 mg + TMP 160 mg) : 1cp p.o. x 2/jour	"
<ul style="list-style-type: none"> • CYSTITE AIGUË GRAVIDIQUE : TRAITEMENT PROBABILISTE 			
Bêtalactamines - céphalosporines	Céfixime	200 mg p.o. x 2/jour	Au moins 5 jours
Nitrofuranes	Nitrofurantoïne	100 mg p.o. x 3/jour	Au moins 7 jours
<ul style="list-style-type: none"> • CYSTITE AIGUË GRAVIDIQUE : AUTRE TRAITEMENT POSSIBLE APRÈS OBTENTION DE L'ANTIBIOGRAMME 			
Bêtalactamines – pénicillines	Amoxicilline	1 g p.o. x 3/jour	Au moins 5 jours
	Amoxicilline-acide clavulanique (sauf si risque d'accouchement imminent)	1 g p.o. x 3/jour	"
Apparentés aux bêtalactamines	Pivmecillinam	400 mg p.o. x 2 /jour	"
Sulfamide + triméthoprime	Sulfaméthoxazole-triméthoprime (à éviter par prudence au 1 ^{er} trimestre)	Dosage « forte » (SMX 800 mg + TMP 160 mg) : 1cp p.o. x 2/jour	"

Famille pharmacologique	Substance active	Posologie	Durée totale de traitement ^a		
• PYELONEPHRITE AIGUË GRAVIDIQUE : TRAITEMENT PROBABILISTE					
Bêta-lactamines – céphalosporines	Ceftriaxone Céfotaxime	Cf. Posologie et durée totale de traitement de la « Pyélonéphrite aiguë simple ou compliquée en dehors de la femme enceinte »			
Aminosides	Gentamicine Nétilmicine Tobramycine				
• PYELONEPHRITE AIGUË GRAVIDIQUE : AUTRE TRAITEMENT POSSIBLE APRÈS OBTENTION DE L'ANTIBIOGRAMME					
Bêta-lactamines	Amoxicilline Amoxicilline-acide clavulanique (sauf si risque d'accouchement imminent) Céfixime			Cf. Posologie et durée totale de traitement de la « Pyélonéphrite aiguë simple ou compliquée en dehors de la femme enceinte »	
Sulfamide + triméthoprim	Sulfaméthoxazole-triméthoprim (à éviter par prudence au 1 ^{er} trimestre)				

^a La durée totale de traitement pour les molécules recommandées en traitement probabiliste ne s'applique que si l'antibiogramme confirme que la bactérie est sensible.

Annexe n°3 : exemple du guide régional de bonne pratique : celui du limousin

Tableau concernant les infections urinaires

	Principaux germes en cause	Antibiothérapie de première intention	Alternatives	Durée du traitement
Cystite (femme jeune sans comorbidité)	Entérobactéries	Fosfomycine-trometamol (3g)	Nitrofurantoïne (100mg x 3/j)	1 j (Fosfomycine-trometamol) 5 j (furadantine)
Cystite compliquée	Entérobactéries	Nitrofurantoïne (100mg x 3/j)	Cefixime (200mg x 2/j) ou Fluoroquinolone	5 - 7 jours
Pyélonéphrite	Entérobactéries	Ceftriaxone (1g/j)	Ofloxacine (200mg x 2/j)	10 - 14 jours (C3G) 7 jours (Fluoroquinolones)
Pyélonéphrite compliquée	Entérobactéries	Ceftriaxone (1g/j) +/- Gentamicine (3mg/kg/j)	Ofloxacine (200mg x 2/j) +/- Gentamicine (3mg/kg/j)	10 - 21 jours
Prostatite aigue	Entérobactéries	Ceftriaxone (1g/j) ou Ofloxacine (200mgx2/j)	Cotrimoxazole (800mgx2/j)	21 jours
Orchi-épididymite sans IST	Entérobactéries	Ofloxacine (200mgx2/j)		14 jours
Infection sur sonde symptomatique	Nosocomiale	Changement ou retrait de la sonde, ATB selon antibiogramme		10 - 14 jours
Infection sur sonde non symptomatique	Pas de traitement, boissons abondantes, retrait de la sonde si possible			

Nouveaux critères de positivité d'un Examen Cytobactériologique des Urines (ECBU) :

Leucocytes > 10⁴/ml

et bactériurie > 10⁴/ml (Pyélonéphrites et prostatites)

> 10³/ml (Cystites à *E. coli*, *Proteus* spp, *Klebsiella* spp, *S. saprophyticus*)

> 10⁵/ml (Cystites à d'autres germes))

On entend par cystite ou pyélonéphrite compliquées, des infections avec au moins un facteur de risque de complication : une pathologie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent, ...), une situation pathologique particulière (diabète, immunodépression, insuffisance rénale, ...), un terrain physiologique particulier (sujet âgé ayant une comorbidité, grossesse, homme).

D'après : AFSSAPS Recommandations de bonne pratique : Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Juin 2008.

P301



La désescalade de l'antibiothérapie: une opportunité négligée d'économiser les antibiotiques à large spectre



Emeline DUCHENE ¹, Emmanuel MONTASSIER ^{1,2}, David BOUTOILLE ¹,
Jocelyne CAILLON ¹, Gilles POTEL ^{1,2}, Eric BATARD ^{1,2}

¹ CHU de Nantes, Urgences, ² Université de Nantes, EA3826 Thérapeutiques cliniques et expérimentales des infections

OBJECTIF

Les quinolones et les céphalosporines de troisième génération sont les deux classes d'antibiotiques au plus fort potentiel de sélection de résistances bactériennes. Elles doivent être économisées.

Elles constituent aussi le traitement empirique des infections urinaires. Dès que l'antibiogramme est disponible, le traitement initial devrait être remplacé par des molécules à spectre plus étroit (amoxicilline, co-amoxiclav, cotrimoxazole). Cette stratégie est nommée désescalade antibiotique.

Notre objectif était de mesurer la fréquence de la désescalade en cas d'infection urinaire, et la fréquence des situations justifiant de ne pas désescalader l'antibiothérapie.

METHODES & RESULTATS

- Etude rétrospective au CHU de Nantes
- 80 patients hospitalisés pour une infection urinaire communautaire due à *Escherichia coli* sensible à amoxicilline et/ou co-amoxiclav et/ou cotrimoxazole, et traités initialement par antibiotique à large spectre (quinolone ou céphalosporine de 3ème génération ou piperacilline/tazobactam)
- Age 70 ± 22 ans, 62 femmes / 18 hommes
- Diagnostic : cystite (n=10), pyélonéphrite (n=47), prostatite (n=13), infection urinaire non spécifiée (n=10)

FREQUENCE DE LA DESESCALADE

La désescalade est définie comme le remplacement, dans les 4 premiers jours d'hospitalisation, de l'antibiothérapie initiale par amoxicilline OU co-amoxiclav OU cotrimoxazole

La désescalade est prescrite pour 32 patients sur 80 (40%, IC 95% 29%-52%)

SITUATIONS JUSTIFIANT DE NE PAS DESESCALADER

Ces situations sont présentes chez 11 patients parmi 48 cas (23%, IC95% 12%-37%) pour lesquels l'antibiothérapie par quinolone ou C3G a été maintenue (absence de désescalade) :

- (1) contre-indication clinique ou résistance bactériologique aux β-lactamines ET au cotrimoxazole : n=3
- (2) pyélonéphrite obstructive : n=4
- (3) sepsis sévère / choc septique : n=5
- (4) abcès rénal / phlegmon périnal : n=1
- (5) sexe masculin ET contre-indication clinique / résistance au cotrimoxazole : n=0

NB : seuls les critères (1) et (5) sont des raisons indiscutables de ne pas désescalader l'antibiothérapie initiale.

Autrement dit, la désescalade aurait pu être prescrite chez 37 patients supplémentaires.

En combinant les 32 patients pour lesquels la désescalade a été prescrite, et 37 patients pour lesquels elle aurait pu être prescrite,

la désescalade a été prescrite pour 46% des patients (IC 95%, 34%-59%) pour lesquels elle était possible à la fois d'un point de vue clinique et d'un point de vue bactériologique.

CONCLUSION

La désescalade antibiotique est trop rarement prescrite dans les infections urinaires.

L'absence de désescalade est rarement justifiée : il s'agit d'une négligence du prescripteur.

Afin d'économiser les quinolones et les céphalosporines de 3ème génération, des programmes doivent être mis en place pour favoriser la prescription de la désescalade antibiotique dans les services hospitaliers.

eric.batard@chu-nantes.fr

Emmanuel Montassier, Emeline Duchêne, Jocelyne Caillon, Gilles Potel, Eric Batard

De-escalation of antibacterial therapy in urinary tract infections : a neglected opportunity to save broad-spectrum agents.

Objective : Because fluoroquinolones and 3rd-generation cephalosporins select multiple bacterial resistances, usage of both classes should be restricted. Fluoroquinolones and 3rd-generation cephalosporins are the cornerstone of the empiric treatment of urinary tract infections, and should be replaced by antibacterial agents with narrower antibacterial spectrum as soon as susceptibility tests are available (the so-called de-escalation). Our objectives were to assess the frequency of de-escalation when treating inpatients for urinary tract infections, and frequency of conditions justifying not to de-escalate antibacterial therapy.

Methods : Retrospective study of adult inpatients that were empirically treated for urinary tract infection due to *Escherichia coli* during 2010 in Nantes University Hospital. Strains had to be susceptible to at least one of the following antibacterial agents : amoxicillin, co-amoxiclav, cotrimoxazole. De-escalation was defined as the replacement of the empiric therapy by an antibiotic with a narrower antibacterial spectrum, according to the susceptibility test.

Results : Eighty patients were included (mean age, 70 ± 22 years ; females, n=62). Diagnosis was : cystitis, n=10 ; pyelonephritis, n=47; prostatitis, n=13 ; unspecified urinary tract infection, n=10. De-escalation was prescribed in 31 patients (39%). Initial treatment was switched to amoxicillin (n=21), co-amoxiclav (n=2) or cotrimoxazole (n=8). Thirteen conditions justifying not to de-escalate antibacterial therapy were detected in 11 patients : shock, n=5 ; renal abscess, n=1; obstructive uropathy, n=4; bacterial resistance or clinical contra-indication to both cotrimoxazole and beta-lactams, n=3. Hence, de-escalation could have been prescribed for 38 patients for whom it has not been done (38/49, 78%). Finally, de-escalation was prescribed for 31 patients among 69 (45%) for whom it was possible both from a bacteriological and a clinical point of view.

Conclusion : De-escalation is under-prescribed in our institution, and should be actively implemented.

Annexe n°6: supplément de l'article "A comparison of antimicrobial usage in human and veterinary medicine in France from 1999 to 2005" (Moulin and al).

Evolution des ventes d'antibiotiques en médecine vétérinaire et humaine.

Supplementary data

Table S1: Sales trends, in tonnes, from 1999 to 2005 of different antimicrobial classes (according to the nomenclature detailed in Table 1) used in veterinary medicines in France (AFSSA/ANMV).

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Aminoglycosides	77.70	85.81	88.86	86.82	79.14	76.74	77.8
Amphenicols	4.74	5.12	4.94	5.94	4.64	5.21	5.01
Beta-lactams	113.77	121.11	118.62	120.51	114.74	104.58	109.14
Other Beta-lactams	6.14	6.33	6.24	7.21	7.74	7.78	8.50
Fluoroquinolones	3.29	3.69	4.06	4.19	4.44	4.29	4.33
Other quinolones	21.19	17.35	17.34	19.02	17.16	15.80	17.59
Macrolides, lincosamides and streptogramins	92.54	107.55	120.46	129.34	122.79	116.38	118.55
Nitrofurans derivatives	0.04	0.04	0.03	0.03	0.03	0.03	0.02
Polymyxins	63.04	66.11	67.56	64.45	65.31	61.41	64.46
Sulfonamides and trimethoprim	305.22	312.97	281.98	260.19	239.97	240.35	248.37
Tetracyclines	627.65	659.10	669.19	632.71	648.07	640.01	665.75
Other antimicrobials	0.99	1.04	1.03	1.12	0.73	0.56	0.58

Table S2: Sales trends, in tonnes, from 1999 to 2005 of different antimicrobial classes (according to the nomenclature detailed in Table 1) used in human medicine in France (AFSSAPS).

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Aminoglycosides	2.24	3.24	2.95	2.48	1.82	1.85	1.90
Amphenicols	0.11	0.11	0.10	0.07	0.06	0.05	0.05
Beta-lactams	448.08	416.74	420.96	422.30	375.54	352.85	391.88
Other Beta-lactams	126.24	113.13	91.21	75.93	68.80	59.91	63.41
Fluoroquinolones	32.06	34.82	36.13	34.07	34.87	36.13	37.16
Other quinolones	6.78	6.46	6.06	6.68	5.01	4.46	3.84
Macrolides, lincosamides and streptogramins	133.93	137.54	136.53	119.15	116.14	106.66	112.40
Nitrofurans derivatives	33.63	34.55	36.30	31.75	32.58	29.67	29.15
Polymyxins	1.04	1.32	1.33	1.38	1.49	1.66	1.87
Sulfonamides and trimethoprim	27.07	25.16	23.50	21.47	20.57	21.65	22.19
Tetracyclines	13.07	13.19	13.01	13.85	14.06	14.30	13.05
Other antimicrobials	71.95	74.83	77.11	80.31	84.96	87.04	82.77

BIBLIOGRAPHIE

1. Société de pathologie infectieuse de langue française. Antibiothérapie des infections urinaires [Internet]. 1991 [cité 2012 juill 2].
http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/urine.pdf
2. Kunin CM. Urinary tract infections in females. *Clin. Infect. Dis.* 1994 janv;18(1):1-10; quiz 11-12.
3. Talon D, Lallemand-De-Conto S, Thouverez M, Bertrand X. [E. coli: resistance to quinolones and beta-lactams of clinical strains isolated in the Franche-Comté region of France]. *Pathol. Biol.* 2004 mars;52(2):76-81.
4. Thibaut S, Caillon J, Huart C, Grandjean G, Lombrail P, Potel G, et al. Susceptibility to the main antibiotics of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* strains identified in community acquired infections in France (MedQual, 2004-2007). *Med Mal Infect.* 2010 févr;40(2):74-80.
5. Lepelletier D, Caroff N, Reynaud A, Richet H. *Escherichia coli*: epidemiology and analysis of risk factors for infections caused by resistant strains. *Clin. Infect. Dis.* 1999 sept;29(3):548-52.
6. Oteo J, Campos J, Baquero F. Antibiotic resistance in 1962 invasive isolates of *Escherichia coli* in 27 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2001). *J. Antimicrob. Chemother.* 2002 déc;50(6):945-52.
7. Goettsch W, van Pelt W, Nagelkerke N, Hendrix MG, Buiting AG, Petit PL, et al. Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000 août;46(2):223-8.
8. Ena J, López-Perezagua MM, Martínez-Peinado C, Cia-Barrio MA, Ruíz-López I. Emergence of ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* isolates after widespread use of fluoroquinolones. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1998 févr;30(2):103-7.
9. Alós J-I, Serrano M-G, Gómez-Garcés J-L, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005 mars;11(3):199-203.
10. Hillier S, Roberts Z, Dunstan F, Butler C, Howard A, Palmer S. Prior antibiotics and risk of antibiotic-resistant community-acquired urinary tract infection: a case-control study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007 juill;60(1):92-9.
11. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1999 févr 2;96(3):1152-6.
12. Sotto A, De Boever CM, Fabbro-Peray P, Gouby A, Sirot D, Jourdan J. Risk factors for antibiotic-resistant *Escherichia coli* isolated from hospitalized patients with urinary tract infections: a prospective study. *J. Clin. Microbiol.* 2001 févr;39(2):438-44.
13. De Mouy D, Cavallo JD, Armengaud M, Arzouni JP, Berges JL, Bouilloux JP, et al. [Urinary tract infection in an urban population: etiology and antibiotic sensitivity as a function of patient history]. *Presse Med.* 1999 oct 9;28(30):1624-8.
14. Peña C, Albareda JM, Pallares R, Pujol M, Tubau F, Ariza J. Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in bloodstream infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995 févr;39(2):520-4.
15. afssaps. Dix ans d'évolution des consommations antibiotiques en France [Internet].

2011 juin.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/263354f238b8f7061cdb52319655ca07.pdf

16. Dumartin C, L'Hériteau F, Péfau M, Bertrand X, Jarno P, Boussat S, et al. Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at hospital and ward levels in 2007. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010 sept;65(9):2028-36.
17. Floret N, Huc B, Mulin B, Talon D. [Correct and incorrect usage of antibiotics. Prevalence study in Franche-Comté]. *Presse Med.* 2002 oct 12;31(33):1546-50.
18. Pulcini C, Mondain V, Lieutier F, Mousnier A, Roger P-M, Dellamonica P. Fluoroquinolone prescriptions in a teaching hospital: a prospective audit. *Scand. J. Infect. Dis.* 2007;39(11-12):1013-7.
19. Remy E, Favreau R, Mariette N, Tharasse C, Caron F, Dieu B, et al. [Evaluation of in-hospital prescription of fluoroquinolones]. *Rev Med Interne.* 2008 nov;29(11):875-80.
20. Mechkour S, Vinat A, Yilmaz M, Faure K, Grandbastien B. [Quality of antibiotic (fluoroquinolones, aminosides and amoxicillin-clavulanic acid) prescription in a French teaching hospital]. *Pathol. Biol.* 2011 févr;59(1):9-15.
21. Henard S, Rahib D, Léon L, Amadéo B, Dumartin C, Cavalié P, et al. [Antimicrobial consumption reported through standardized reports on infection control activities, relationship with the ICATB public reporting indicator]. *Med Mal Infect.* 2011 avr;41(4):197-205.
22. Levent T, Cabaret P. [Hospital fluoroquinolone prescription habits in northern France]. *Med Mal Infect.* 2010 sept;40(9):537-40.
23. Desmots E, Demore B, Doco-Lecompte T, Burty C, Rabaud C, May T. [Relevance of fluoroquinolone use in Nancy's hospital. Results of the first turn]. *Pathol. Biol.* 2011 avr;59(2):122-6.
24. Werner NL, Hecker MT, Sethi AK, Donskey CJ. Unnecessary use of fluoroquinolone antibiotics in hospitalized patients. *BMC Infect. Dis.* 2011;11:187.
25. Kahlmeter G, Menday P, Cars O. Non-hospital antimicrobial usage and resistance in community-acquired *Escherichia coli* urinary tract infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003 déc;52(6):1005-10.
26. Vernaz N, Huttner B, Muscionico D, Salomon J-L, Bonnabry P, López-Lozano JM, et al. Modelling the impact of antibiotic use on antibiotic-resistant *Escherichia coli* using population-based data from a large hospital and its surrounding community. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011 avr;66(4):928-35.
27. Kiffer CRV, Camargo ECG, Shimakura SE, Ribeiro PJ Jr, Bailey TC, Pignatari ACC, et al. A spatial approach for the epidemiology of antibiotic use and resistance in community-based studies: the emergence of urban clusters of *Escherichia coli* quinolone resistance in Sao Paulo, Brasil. *Int J Health Geogr.* 2011;10:17.
28. Vellinga A, Murphy AW, Hanahoe B, Bennett K, Cormican M. A multilevel analysis of trimethoprim and ciprofloxacin prescribing and resistance of uropathogenic *Escherichia coli* in general practice. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010 juill;65(7):1514-20.
29. Paterson DL. « Collateral damage » from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2004 mai 15;38Suppl 4:S341-345.
30. Giamarellou H. Multidrug resistance in Gram-negative bacteria that produce extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin. Microbiol. Infect.* 2005 juill;11Suppl 4:1-16.
31. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007 févr;59(2):165-74.
32. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J. Clin. Microbiol.*

2004 mars;42(3):1089-94.

33. Vernaz N, Huttner B, Muscionico D, Salomon J-L, Bonnabry P, López-Lozano JM, et al. Modelling the impact of antibiotic use on antibiotic-resistant *Escherichia coli* using population-based data from a large hospital and its surrounding community. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011 avr;66(4):928-35.

34. Kaier K, Frank U, Hagist C, Conrad A, Meyer E. The impact of antimicrobial drug consumption and alcohol-based hand rub use on the emergence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing strains: a time-series analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009 mars;63(3):609-14.

35. Hsueh P-R, Chen W-H, Luh K-T. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2005 déc;26(6):463-72.

36. Hsu L-Y, Tan T-Y, Tam VH, Kwa A, Fisher DA, Koh T-H. Surveillance and correlation of antibiotic prescription and resistance of Gram-negative bacteria in Singaporean hospitals. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010 mars;54(3):1173-8.

37. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Calbo ES, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin. Infect. Dis.* 2009 sept 1;49(5):682-90.

38. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Muñoz A, et al. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009 mars;63(3):568-74.

39. Höffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest.* 2002 déc;122(6):2183-96.

40. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boque C, et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med.* 2004 nov;32(11):2183-90.

41. Leroy O, Boussekey N, Georges H. Indication, intérêts et limites de la désescalade antibiotique en réanimation. *Réanimation.* 2006 juin;15(3):159-67.

42. Donaldson AD, Barkham T. De-escalation for amoxicillin-susceptible *Escherichia coli*: easier said than done. *J. Hosp. Infect.* 2010 mars;74(3):304-5.

43. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2012 janv;39(1):45-51.

44. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2009 nov;34(5):407-13.

45. Moisan-Colliard C. Bactériémies à *Escherichia Coli* : étude prospective sur 184 patients au CHU de Nantes en 2005 [Internet] [Thèse d'exercice]. [[S.I.]]: [s.n.]; 2006 [cité 2012 juill 4]. <http://www.sudoc.fr/108446069>

46. Javaloyas M, García-Somoza D, Gudiol F. [Bacteremia due to *Escherichia coli*: epidemiological analysis and sensitivity to antibiotics in a county hospital]. *Med Clin (Barc).* 2003 févr 8;120(4):125-7.

47. Vandebos F, Ozanne A, Burel-Vandebos F, Tempesta S, Fosse T, Dellamonica P. [*Escherichia coli* bacteremic urinary tract infections. Clinical aspects and pronostic factors]. *Presse Med.* 2004 juill 31;33(13):847-51.

48. Pilly E. *Maladies infectieuses et tropicales. Infections urinaires.* Paris: Vivactis plus; 2007.

49. Bolon MK, Wright SB, Gold HS, Carmeli Y. The magnitude of the association

- between fluoroquinolone use and quinolone-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* may be lower than previously reported. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004 juin;48(6):1934-40.
50. Jackson LA, Benson P, Neuzil KM, Grandjean M, Marino JL. Burden of community-onset *Escherichia coli* bacteremia in seniors. *J. Infect. Dis.* 2005 mai 1;191(9):1523-9.
 51. Metan G, Zarakolu P, Cakir B, Hascelik G, Uzun O. Clinical outcomes and therapeutic options of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2005 sept;26(3):254-7.
 52. Tal S, Guller V, Levi S, Bardenstein R, Berger D, Gurevich I, et al. Profile and prognosis of febrile elderly patients with bacteremic urinary tract infection. *J. Infect.* 2005 mai;50(4):296-305.
 53. afssaps. Recommandations de bonne pratique. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte [Internet]. [cité 2012 juill 2]. http://www.infectiologie.com/site/consensus_recos.php#uti
 54. Bru J-P, éditeur. *Antibiogarde* : guide d'antibiothérapie [Internet]. Clermont-Ferrand: Tanderev; 2010 [cité 2012 juill 8]. <http://www.sudoc.fr/148375707>
 55. Haute autorité de santé. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé [Internet]. [cité 2012 juill 2]. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bon_usage_des_antibiotiques_recommandations.pdf
 56. de Mouy D, Fabre R, Cavallo J-D, Arzouni J-P, Baynat M, Bicart-See A, et al. [Community-acquired urinary tract infections in 15 to 65 years old female patients in France. Susceptibility of *E. coli* according to history: AFORCOPI-BIO network 2003]. *Med Mal Infect.* 2007 sept;37(9):594-8.
 57. Lobel B, Valot A, Cattoir V, Lemenand O, Gaillot O. [Comparison of antimicrobial susceptibility of 1,217 *Escherichia coli* isolates from women with hospital and community-acquired urinary tract infections]. *Presse Med.* 2008 mai;37(5 Pt 1):746-50.
 58. Cavallo JD, Péan Y, Weber P. Facteurs influant sur la fréquence et sur le niveau de sensibilité aux antibiotiques des souches d'*Escherichia coli* et *Proteus mirabilis* isolées au cours des infections urinaires chez les patients ambulatoires : Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques (ONERBA). *Médecine et maladies infectieuses.* 2000 nov;30 (11):714-20.
 59. Arzouni JP, Bouilloux JP, De Mouy 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 fosfomycinetrométamol en fonction des antécédents. 2000 nov;30 (11):699-702.
 60. Fabre R, Mérens A, Lefebvre F, Epifanoff G, Cerutti F, Pupin H, et al. [Susceptibility to antibiotics of *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections]. *Med Mal Infect.* 2010 oct;40(10):555-9.
 61. [Bacterial resistance to antibiotics. Data from the National Observatory of Bacterial Resistance Epidemiology (ONERBA)]. *Med Mal Infect.* 2005 mars;35(3):155-69.
 62. ONERBA. Résistance bactérienne aux antibiotiques. Données de l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne (ONERBA). *Médecine et maladies infectieuses.* 2005;35 (3):155-69.
 63. ONERBA France. Rapport d'activité Annual report. *Vivactis Plus*; 2011.
 64. Avorn J, Solomon DH. Cultural and economic factors that (mis)shape antibiotic use: the nonpharmacologic basis of therapeutics. *Ann. Intern. Med.* 2000 juill 18;133(2):128-35.
 65. Zahar J-R, Ghaffari P, Kamga I, Perronne V. [Audit on antibiotic prescriptions in a department of infectious diseases]. *Presse Med.* 2003 août 9;32(26):1208-12.
 66. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International

- clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Infect. Dis.* 2011 mars 1;52(5):e103-120.
67. Cars O, Mölsted S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet.* 2001 juin 9;357(9271):1851-3.
 68. ameli.fr - N° 6 - La consommation d'antibiotiques : situation en France au regard des autres pays européens [Internet]. [cité 2012 juill 28]. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/points-de-repere/n-6-la-consommation-d-antibiotiques.php>
 69. ESAC - ESAC - ESAC III (2007-2011) [Internet]. [cité 2012 juill 28]. http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=50031
 70. Goossens H, Ferech M, Coenen S, Stephens P. Comparison of outpatient systemic antibacterial use in 2004 in the United States and 27 European countries. *Clin. Infect. Dis.* 2007 avr 15;44(8):1091-5.
 71. van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerging Infect. Dis.* 2008 nov;14(11):1722-30.
 72. Moulin G, Cavalié P, Pellanne I, Chevance A, Laval A, Millemann Y, et al. A comparison of antimicrobial usage in human and veterinary medicine in France from 1999 to 2005. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008 sept;62(3):617-25.
 73. Sanders P. [Antimicrobial resistance of zoonotic bacteria: current strategies in veterinary medicine]. *Med Sci (Paris).* 2010 nov;26(11):930-5.
 74. Collignon P, Powers JH, Chiller TM, Aidara-Kane A, Aarestrup FM. World Health Organization ranking of antimicrobials according to their importance in human medicine: A critical step for developing risk management strategies for the use of antimicrobials in food production animals. *Clin. Infect. Dis.* 2009 juill 1;49(1):132-41.
 75. Gendrin V, Letranchant L, Hénard S, Frentiu E, Demore B, Burty C, et al. [Impact of corrective measures on fluoroquinolones prescriptions for urinary tract infections during a 2-round relevance study]. *Presse Med.* 2012 janv;41(1):e10-14.
 76. Gottesman BS, Carmeli Y, Shitrit P, Chowders M. Impact of quinolone restriction on resistance patterns of *Escherichia coli* isolated from urine by culture in a community setting. *Clin. Infect. Dis.* 2009 sept 15;49(6):869-75.
 77. Willemsen I, Cooper B, van Buitenen C, Winters M, Andriess G, Kluytmans J. Improving quinolone use in hospitals by using a bundle of interventions in an interrupted time series analysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010 sept;54(9):3763-9.
 78. ProuzergueBlancher J. Analyse de la prescription antibiotique des médecins généralistes en Haute-Vienne dans le traitement des infections urinaires de l'adulte [Internet] [Thèse d'exercice]. [[S.l.]]: [s.n.]; 2011 [cité 2012 juin 30]. <http://www.sudoc.fr/154728705>
 79. Pulcini C, Naqvi A, Gardella F, Dellamonica P, Sotto A. [Bacterial resistance and antibiotic prescriptions: perceptions, attitudes and knowledge of a sample of French GPs]. *Med Mal Infect.* 2010 déc;40(12):703-9.
 80. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;340:c2096.
 81. Hummers-Pradier E, Denig P, Oke T, Lagerløv P, Wahlström R, Haaijer-Ruskamp FM. GPs' treatment of uncomplicated urinary tract infections--a clinical judgement analysis in four European countries. DEP group. *Drug Education Project. FamPract.* 1999 déc;16(6):605-7.
 82. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical

- guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ*. 1998 sept 26;317(7162):858-61.
83. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ*. 1999 févr 20;318(7182):527-30.
84. Woolf SH. Evidence-based medicine and practice guidelines: an overview. *Cancer Control*. 2000 août;7(4):362-7.
85. De Sutter AI, De Meyere MJ, De Maeseneer JM, Peersman WP. Antibiotic prescribing in acute infections of the nose or sinuses: a matter of personal habit? *FamPract*. 2001 avr;18(2):209-13.
86. Douadi Y. Antibiotics use in hospitals: how? Training, organization and evaluation. 2003;33 (supplément 1):86-92.
87. Casset JC. [Care computer proceedings about probabilistic antibiotherapy in general practice]. *Med Mal Infect*. 2005 juin;35Suppl 2:S94-96.
88. Garo B. How can the physician contribute to improving the quality of antibiotic use? 2003;33 (supplément 1):50-60.
89. Ruyer O, Slekovec C, Bertrand X, Faller J-P, Hoen B, Talon D, et al. [Impact of regional guidelines on the management of urinary tract infections with antibiotics]. *Med Mal Infect*. 2010 juin;40(6):352-7.
90. David-Ouaknine F, Kinoo J, Echard Y, Hacquard B, Decazes J-M. Impact of recommendations on the suitability of antibiotic prescriptions. 2003 avr 1;33 (4):192-201.

NOM : DUCHENE PRENOM, Emeline

Titre de thèse : Evaluation de la pratique de la désescalade antibiotique dans les infections urinaires communautaires traitées en milieu hospitalier.

RESUME

Objet - Les fluoroquinolones et les céphalosporines de 3^{ème} génération sont largement prescrites à l'hôpital (environ 20% des prescriptions d'antibiotiques) et de nombreuses résistances bactériennes apparaissent. Le but de cette étude rétrospective est d'étudier la pratique de la désescalade antibiotique au CHU de Nantes, dans le traitement des infections urinaires communautaires, dans un projet de sauvegarde des fluoroquinolones et des céphalosporines de 3^{ème} génération.

Méthodes - L'évaluation de ces pratiques a porté sur une période d'un an en 2010. Le recrutement des patients issus de 12 services différents s'est fait par le biais des ECBU. Un questionnaire a été rempli pour chaque patient, permettant d'obtenir des informations sur le diagnostic posé, les complications éventuelles, le traitement empirique, l'adaptation à l'antibiogramme, les raisons de non désescalade et la durée de traitement entre autres.

Résultats - La moyenne d'âge des patients était de $70 \pm 22,5$ ans. Sur 80 patients inclus la désescalade n'a été faite que pour 32 patients (soit 40%). Elle aurait pu être réalisée pour 11 patients supplémentaires (pour qui il n'y avait pas de bonne raison de ne pas désescalader) et chez 20 autres personnes (pour lesquelles la désescalade a été oubliée). Nous n'avons pas retrouvé de facteurs influençant la désescalade : ainsi, il n'y avait pas de différence significative en fonction du sexe, du service d'hospitalisation ou du diagnostic retenu.

Conclusion - Cette étude a mis en avant le fait que la désescalade antibiotique n'était pas encore entrée dans toutes les pratiques. Pourtant une économie des fluoroquinolones est nécessaire. Une clarification des recommandations associées à la diffusion d'un guide régional de bonne pratique antibiotique, ainsi que l'informatisation des prescriptions, mise en place depuis peu, permettraient d'optimiser la prise en charge antibiotique en cas d'infection urinaire.

MOTS-CLES

Quinolone, consommation, résistance, Escherichia coli, désescalade antibiotique