

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2006

N°28

THESE

POUR LE DIPLOME

D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE GENERALE

Par

Camille MOISAN-COLLIARD

Née le 13 janvier 1977
à Rennes

Présentée et soutenue publiquement le 16 juin 2006

BACTERIEMIES A *ESCHERICHIA COLI*

**ETUDE PROSPECTIVE SUR 184 PATIENTS AU CHU DE
NANTES EN 2005**

Président : Monsieur le Professeur POTEL

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur DARY

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION	4
II. MATERIELS ET METHODES	6
II.1. Site de l'étude :	6
II.2. Période d'étude :	6
II.3. Critères d'inclusion :	6
II.4. Bactériologie	6
II.5. Données démographiques et cliniques initiales.....	7
II.6. Evolution clinique.....	7
II.7. Antibiothérapies	7
II.8. Analyse statistique.....	8
III. RESULTATS	9
III.1. Population de l'étude	9
III.2. Lieu d'acquisition de l'infection	10
III.3. Services d'hospitalisation	10
III.4. Antibiothérapie préalable.....	11
III. 5. Portes d'entrée des bactériémies	13
III. 6. Localisations secondaires.....	14
III. 7. Infections plurimicrobiennes	14
III. 8. Gravité des sepsis	14
III. 9. Evolution des patients.....	14
III. 10. Caractéristiques des patients selon leur évolution	15
III.11. Sensibilité aux antibiotiques	16
III.11.1. Pénicillines	16
III. 11. 2. Céphalosporines	17
III. 11. 3. Quinolones	19
III. 11.4. Aminosides.....	20
III.11. 5. Nitrofuranes et Cotrimoxazole.....	20
III. 12. Souches productrices de BLSE ou hyperproductrices de céphalosporinases	20
III. 13. Taux de résistance des souches nosocomiales et communautaires.....	22
III. 14. Antibiothérapies	23
III.14.1. Description quantitative des antibiothérapies.....	23
III. 14. 2. Evaluation des antibiothérapies au C.H.U. de Nantes	24
III. 14. 3. Comparaison de la pertinence des antibiothérapies entre les services	25
III. 14. 4. Evaluation de l'antibiothérapie des bactériémies à porte d'entrée urinaire	27
IV. DISCUSSION.....	27
IV. 1. Description des bactériémies à <i>Escherichia coli</i>	27
IV.2. Evolution des résistances aux antibiotiques.....	28
IV.2.1.Evolution des résistances des bêta-lactamines.....	30
IV.2.2.Evolution des résistances aux quinolones.....	31
IV.2.3.Evolution des résistances du cotrimoxazole.....	32
IV.3. Veille épidémiologique des souches communautaires de <i>Escherichia coli</i>	32
IV.4. Comparaison des souches communautaires et nosocomiales	33
IV.5. Evaluation des antibiothérapies	34
IV.5.1. Evaluations quantitatives et qualitatives des antibiothérapies et comparaison de leur pertinence entre groupes de services	34
IV.5.2.Comparaison avec les études antérieures nantaises	35
IV.6. Biais et limites de l'étude.....	36
IV.7.Perspectives: Veille épidémiologique, mesures de prévention et protocoles de bon usage des antibiotiques	37
IV.7. 1.Veille épidémiologique.....	37
IV.7.2.Recommandations pour le contrôle de la diffusion des infections à entérobactéries multi-résistantes et/ou productrices de BLSE	37
IV.7.3. Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital.....	38
IV.7. 4. Problèmes soulevés et perspectives d'avenir.....	38

V. CONCLUSION40

I. INTRODUCTION

Les *Escherichia coli* (*E. coli*) sont des bacilles à Gram négatif et font partie de la famille des entérobactéries. Ces bactéries commensales du tube digestif constituent la majeure partie de la flore microbienne aérobie (5,20,28,35,36). Ce sont également les agents pathogènes les plus fréquemment retrouvés dans les infections nosocomiales ou communautaires, infections urinaires et digestives principalement (20,66,16, 15, 50).

Les bactériémies sont la dixième cause majeure de décès dans les pays industrialisés. Depuis une vingtaine d'années, l'incidence (0,24 % en 2000) et la mortalité sont en augmentation. Les bactériémies à *Escherichia coli* représentent environ 30 % des bactériémies totales (40,44,45,39,67). Celles-ci revêtent des tableaux cliniques différents, allant de la simple translocation bactérienne lors d'une pyélonéphrite non compliquée au choc septique rapidement fatal. Le taux de mortalité de ces bactériémies varie suivant les séries de 7 % (29) à 50 % (32) mais il est le plus souvent voisin de 25 % (16,15,18,42,62) (49). Ainsi, les bactériémies à *E. coli* représentent une pathologie fréquente et potentiellement fatale que tout médecin doit savoir prendre en charge rapidement et efficacement. Si les pathologies urinaires et digestives exposant à ces bactériémies sont connues depuis longtemps, le nombre croissant de patients âgés ou immunodéprimés peut entraîner une modification de leur présentation clinique. D'autres localisations infectieuses, moins classiques, sont également possibles chez ces patients. Les comorbidités associées peuvent aggraver le pronostic de ces infections, même en cas de prise en charge optimale. Enfin, la sensibilité de *E. coli* aux antibiotiques a largement évolué au cours des vingt dernières années. Les résistances vis-à-vis des pénicillines (associées ou non aux inhibiteurs de β -lactamases), des fluoroquinolones et du cotrimoxazole notamment, augmentent de façon régulière et inquiétante dans le monde entier (66,50, 31,10,21). Cependant ces profils de résistance connaissent d'importantes variations géographiques (66). La connaissance des valeurs locales et actualisées des taux de résistance est donc très utile au choix d'une antibiothérapie probabiliste urgente avant réception de l'antibiogramme.

Au cours de l'année 2005, l'équipe INSERM U722, dirigée par le Pr Erick Denamur, a mené une étude prospective multicentrique nationale d'observation des bactériémies à *E. coli*, afin de mieux connaître les caractéristiques cliniques et bactériologiques de cette pathologie et d'en rechercher les facteurs prédictifs de gravité (étude COLIBAFI). En effectuant le recueil de données pour cette étude sur le site de Nantes, nous avons eu l'occasion d'observer l'ensemble des bactériémies à *E. coli* enregistrées au laboratoire de bactériologie de l'Hôtel-Dieu au cours de cette période. En accord avec les initiateurs de cette étude, nous avons utilisé les données locales pour analyser la présentation clinique, les comorbidités associées et l'évolution de ces bactériémies. Nous avons également enregistré les antibiogrammes réalisés localement et analysé les profils de résistance. L'évaluation des prescriptions d'antibiotiques n'était pas prévue au sein de l'étude multicentrique. Cependant, l'observation des dossiers locaux nous ayant conduit à constater quelques divergences par rapport aux recommandations habituelles d'antibiothérapie (référence SPILF 65), nous avons également analysé ces données.

Les objectifs de ce travail, outre la description de ces bactériémies, ont donc été d'obtenir des données épidémiologiques locales récentes sur *Escherichia coli* et sa sensibilité aux différents antibiotiques et d'évaluer la qualité des prescriptions d'antibiothérapie dans ces

situations au sein du C.H.U. de Nantes, afin de proposer des recommandations pour améliorer la prise en charge de ces pathologies.

II. MATERIELS ET METHODES

II.1. SITE DE L'ÉTUDE :

Le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes comporte deux laboratoires de bactériologie, situés respectivement sur le site de l'Hôtel-Dieu et sur le site de l'hôpital Laënnec de Saint-Herblain. Le laboratoire de l'Hôtel-Dieu reçoit et analyse les prélèvements provenant du service des urgences et des services d'hospitalisation de l'Hôtel-Dieu (Médecines, Chirurgies et Réanimations). Pour des raisons de proximité géographique et de commodité, seules les hémocultures reçues et analysées au laboratoire de l'Hôtel-Dieu ont été étudiées.

Cependant, les dossiers des patients ayant présenté une hémoculture positive au laboratoire de l'Hôtel-Dieu et secondairement transférés dans un service dépendant de l'hôpital Laënnec (Cardiologie, Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, Neurologie et Neurochirurgie, Médecine interne, Hépatogastro-entérologie, Chirurgie digestive, Oncologie médicale) ou de l'hôpital Saint-Jacques (Soins de suite, Long séjour, Rééducation fonctionnelle et Psychiatrie) ont tous été analysés.

II.2. PÉRIODE D'ÉTUDE :

Les inclusions ont été effectuées de façon prospective du 31 janvier 2005 au 15 décembre 2005. La date de sortie d'étude correspondait à la date du décès ou de la sortie d'hospitalisation ou au vingt-huitième jour en cas d'hospitalisation prolongée.

II.3. CRITÈRES D'INCLUSION :

Tous les patients adultes (c'est-à-dire âgés d'au moins 15 ans et trois mois) ayant présenté au cours de la période d'inclusion au moins une hémoculture positive à *E. coli* ont été inclus. Les deux patients ayant présenté au cours de la période d'inclusion un nouvel épisode de bactériémie, alors que le premier épisode était résolu, ont été considérés comme de nouveaux patients et ont donc été inclus à nouveau.

Les nouveau-nés et les enfants (c'est-à-dire tous les sujets âgés de moins de 15 ans et trois mois) n'ont pas été inclus dans cette étude.

II.4. BACTÉRIOLOGIE

Les flacons d'hémocultures ont été incubés dans un automate Bactec® permettant la détection automatique de pousse bactérienne. Les hémocultures positives ont été prélevées pour réaliser un isolement sur gélose au sang et un examen direct avec coloration de Gram, permettant d'observer la présence de bacilles à Gram négatif. L'identification et l'antibiogramme en milieu liquide ont été réalisés à l'aide d'un automate Vitek II®. La liste des antibiotiques testés et les seuils de concentration minimale inhibitrice (CMI) correspondent aux recommandations du comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) (58) pour les bacilles à Gram négatif (liste rappelée en annexe 1). Pour chaque souche isolée, l'antibiogramme a été noté. Les taux de sensibilité aux différents antibiotiques ont été calculés pour l'ensemble des souches puis séparément pour les souches communautaires et nosocomiales afin de permettre une comparaison entre ces deux groupes. Les souches qualifiées de « résistantes » sont celles classées I

(intermédiaires) ou R (résistantes) (50) selon les concentrations critiques proposées par le CA-SFM (58).

II.5. DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES INITIALES

Chaque nouveau patient identifié au laboratoire de bactériologie et répondant aux critères d'inclusion était inclus dans l'étude et signalé aux deux médecins cliniciens investigateurs qui ont effectué le recueil des données démographiques et cliniques en consultant le dossier médical et en interrogeant le patient lui-même chaque fois que cela était réalisable.

Pour chaque patient ont été notées les caractéristiques démographiques (âge, sexe) ainsi que la situation au cours des 48 heures précédant le prélèvement positif (à domicile, en institution, hospitalisé en service de soins de suite ou de long séjour, ou hospitalisé en service de soins aigus). Les patients qui étaient à leur domicile au cours des 48 heures précédant la date de prélèvement de la première hémoculture positive à *E. coli* étaient classés comme porteurs d'une infection communautaire. Les autres patients étaient classés comme porteurs d'une infection nosocomiale.

Un antécédent de bactériémie, à *E. coli* ou à une autre bactérie, a été systématiquement recherché.

Les comorbidités (diabète, grossesse, éthylisme chronique, tabagisme, insuffisance cardiaque, respiratoire, rénale, cancer, hémopathie maligne, immunodépression, neutropénie...) ont été notées et détaillées suivant le questionnaire joint en annexe 3. La prescription d'un traitement antibiotique dans les 15 jours précédant cet épisode de bactériémie a été systématiquement recherchée et les classes d'antibiotiques reçues ont été précisées chaque fois que possible.

Les portes d'entrées (urinaires, digestives, autres) ont été recherchées et détaillées (voir le questionnaire joint en annexe).

Les critères de gravité initiale ont été notés et chaque épisode de bactériémie a été classé en sepsis simple, sepsis sévère ou choc septique suivant les définitions habituelles (51,52) rappelées en annexes 2.

II.6. EVOLUTION CLINIQUE

L'évolution de l'épisode de bactériémie a été relevée (service et durée d'hospitalisation, séjour en réanimation, guérison, décès, retour à domicile, perdu de vue...). Le taux de mortalité à J28 a été calculé, et le délai de survenu du décès a été mesuré.

II.7. ANTIBIOTHÉRAPIES

Tous les traitements antibiotiques (y compris les antibiothérapies associées non dirigées contre *E. coli*) ont été relevés (classes d'antibiotiques, molécules, posologies dates de début et fin de prescription). Après la fin de la période d'étude, toutes les antibiothérapies ont été analysées rétrospectivement et classées en antibiothérapies empiriques et définitives, appropriées ou non en fonction de l'antibiogramme.

L'antibiothérapie empirique est définie comme celle prescrite dans les 48 heures après le prélèvement de l'hémoculture positive et l'antibiothérapie définitive est celle qui est délivrée une fois l'antibiogramme reçu (34).

L'antibiothérapie est définie comme appropriée si elle utilise au moins une molécule active sur la souche d'*E. coli* isolée dans les hémocultures (63).

Pour chaque patient, la pertinence de l'antibiothérapie a été évaluée. Un traitement pertinent était défini comme un traitement conforme aux conférences de consensus de la SPILF (56, 65) conférences d'experts (17) et aux référentiels nationaux (54) et locaux (12,13) initié sans retard, adapté à l'antibiogramme, avec désescalade thérapeutique si possible.

Une étude précédente (2) a évalué les antibiothérapies des infections urinaires sur le CHU de Nantes en 2000. Nous avons repris pour notre travail les mêmes critères que dans cette étude pour définir les écarts au bon usage des antibiotiques.

Les écarts majeurs correspondaient aux :

- prescriptions de molécules inactives d'après l'antibiogramme
- absences thérapeutiques à tort
- non conformité du choix de la molécule notamment dans les bactériémies à porte d'entrée urinaire où les recommandations existent (2, 64, 65).

Les écarts mineurs étaient :

- prescription d'une bithérapie injustifiée (par exemple association de β -lactamines et de fluoroquinolones pour une infection à E. coli sensible aux β -lactamines)
- absence de bithérapie pourtant jugée nécessaire en raison du tableau clinique
- absence de désescalade (c'est-à-dire changement approprié du traitement vers une molécule à spectre plus ciblé).
- durée de traitement inappropriée, trop longue ou trop courte (le dépassement autorisé par rapport à la durée recommandée était de 2 jours avant et de 7 jours après).
- prescription tardive (délai autorisé 24h)

Le taux de pertinence de l'antibiothérapie a ensuite été comparé par groupe de services (médecines, chirurgies, réanimations, urgences, hématologie, gynéco-obstétrique).

Les traitements des bactériémies d'origine urinaire ont ensuite été analysés séparément. Les écarts au bon usage des antibiotiques ont été comparés aux résultats de l'étude précédente réalisée à Nantes en 2000.

II.8. ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS® version 10.0. De manière générale, le risque de première espèce (α) était fixé à 0,05 pour l'ensemble de l'étude. L'analyse comparative des fréquences de résistance entre les souches communautaires et nosocomiales et celle des pourcentages de pertinence des traitements entre les services, a été réalisé avec le test du Chi-2 ou le test de probabilité exacte de Fisher en cas d'effectifs théoriques trop faibles. Les différences observées ont été considérées comme significatives si $p < \alpha$ c'est à dire si $p < 0,05$.

III. RESULTATS

III.1. POPULATION DE L'ÉTUDE

Durant la période d'étude, 184 épisodes de bactériémies à *E. coli* ont été enregistrés, correspondant à 184 patients dont les caractéristiques sont présentées ci-dessous.

Le *sex ratio* H/F était de 0,86 avec 99 femmes (54%) et 85 hommes (46%). L'âge moyen des patients était de 68 ans et l'âge médian de 71 ans (âges extrêmes : 15 et 99 ans).

Dix sept patients avaient un antécédent connu de septicémie, qui était déjà due à *E. coli* pour 5 d'entre eux. Vingt quatre patients (13 %) présentaient un diabète. Un éthylysme chronique a été retrouvé chez 29 patients (15,8 %), mais le comportement vis à vis de l'alcool était inconnu pour 12 % des patients. Vingt six patients étaient fumeurs (la consommation tabagique était renseignée pour 75 % des patients).

Vingt sept patients (14,7 %) souffraient d'insuffisance cardiaque congestive. Sept patients (3,8 %) présentaient une insuffisance respiratoire chronique et vingt deux patients (12 %) présentaient une insuffisance rénale chronique. Neuf patients (4,9 %) présentaient une cirrhose.

Trente six patients (20 %) des patients avaient un cancer, celui-ci était évolutif dans 66 % des cas et traité par chimiothérapie au cours du mois précédent dans 22 % des cas. Les localisations tumorales étaient : digestive (16), urinaire (10), gynécologique (7), cutanée (1), thyroïdienne (1). Vingt cinq patients (14 %) souffraient d'une hémopathie maligne. Dans 80 % des cas cette hémopathie était évolutive. Cinquante-six pour cent de ces patients avaient reçu une chimiothérapie dans le mois précédent.

Dix patients (5,4 %) avaient un antécédent de transplantation rénale (6 cas), de greffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques (4 cas). Quinze patients (8,2 %) suivaient un traitement immunosuppresseur. Vingt-quatre patients (13 %) suivaient une corticothérapie. Neuf patients (4,9 %) présentaient une neutropénie inférieure à 500/mm³. Le statut sérologique pour le VIH était connu pour un tiers des patients. Une seule patiente présentait une séropositivité, découverte au stade de SIDA à l'occasion d'un diagnostic de lymphome malin.

Les caractéristiques démographiques et cliniques, ainsi que le lieu d'acquisition de l'infection sont présentés dans le tableau suivant:

Caractéristiques des patients (n = 184)	Nombre (%)	
Sexe		
- Hommes	85	(46)
- Femmes	99	(54)
Age moyen (+/- écart-type)	68	(+/- 17,85 ans)
Age médian	71	ans
Extrêmes	15 à 99	ans
Lieu d'acquisition		
- Domicile	121	(65,8)
- Service de soins aigus	50	(27,2)
- Institution / soins de suite	13	(7)
Antécédent de septicémie	17	(9,2)
- dont septicémie à <i>E. coli</i>	5	
Diabète	24	(13)

Grossesse	2	(1)
Ethylisme chronique	29	(15,8)
Tabagisme	26	(14,1)
Insuffisance cardiaque congestive	27	(14,7)
Insuffisance respiratoire chronique	7	(3,8)
Insuffisance rénale chronique	22	(12)
Tumeur solide maligne	36	(19,6)
- évolutive	24	
- dont chimiothérapie récente	8	
Hémopathie maligne	25	(13,6)
- évolutive	20	
- dont chimiothérapie récente	14	
Antécédent de transplantation	10	(5,4)
Traitement immunosuppresseur	15	(8,2)
Corticothérapie	24	(13)
Neutropénie (< 500/mm ³)	9	(4,9)
Antécédent d'antibiotiques dans les 15 jours précédents	30	(16)
Séropositivité VIH	1	(0,5)

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques initiales et lieu d'acquisition de l'infection

III.2. LIEU D'ACQUISITION DE L'INFECTION

Dans les 48 heures précédant la première hémoculture positive,

- 121 patients (65,8 %) étaient à leur domicile
- 50 patients (27,2 %) étaient hospitalisés dans un service d'hospitalisation aiguë.
- 13 patients (7 %) étaient en institution ou en service de soins de suite.

On considère donc que 34,2 % des bactériémies étaient nosocomiales.

Parmi les 50 patients hospitalisés dans un service de soins aigus avant la survenue de la bactériémie

- 26 patients (54 %) étaient hospitalisés en médecine
- 18 patients (34 %) étaient hospitalisés en chirurgie
- 5 patients (10%) étaient hospitalisés en réanimation médicale ou chirurgicale
- 1 patiente (2%) étaient hospitalisée en maternité.

III.3. SERVICES D'HOSPITALISATION

Parmi les 184 bactériémies étudiées, 178 soit 97 % ont été prises en charge en hospitalisation. Seuls 6 patients ont été traités en ambulatoire après un passage aux urgences. Ces patients présentaient tous un tableau de pyélonéphrite non compliquée traités par une antibiothérapie probabiliste, le résultat d'hémoculture ayant été reçu après la sortie du patient.

La durée moyenne d'hospitalisation était de 12,4 jours, avec comme extrêmes 1 jour minimum à 80 jours maximum.

Cent patients (soit 54,34 %), ont été hospitalisés dans un service de médecine :

88 en médecine et soins de suite (26 en médecine interne, 19 en médecine polyvalente urgences, 9 en néphrologie, 5 en endocrinologie, 3 en maladies infectieuses, 3 en service de soins de suite, 2 en médecine gériatrique, 2 en pneumologie, 2 en cardiologie, 1 en dermatologie).

12 dans le pôle d'oncologie-hématologie dont 11 en hématologie

Quarante neuf patients (soit 26,63%) ont été hospitalisés en chirurgie, dont :

23 en urologie

18 en chirurgie viscérale

6 dans le service des brûlés

2 en neuro-traumatologie

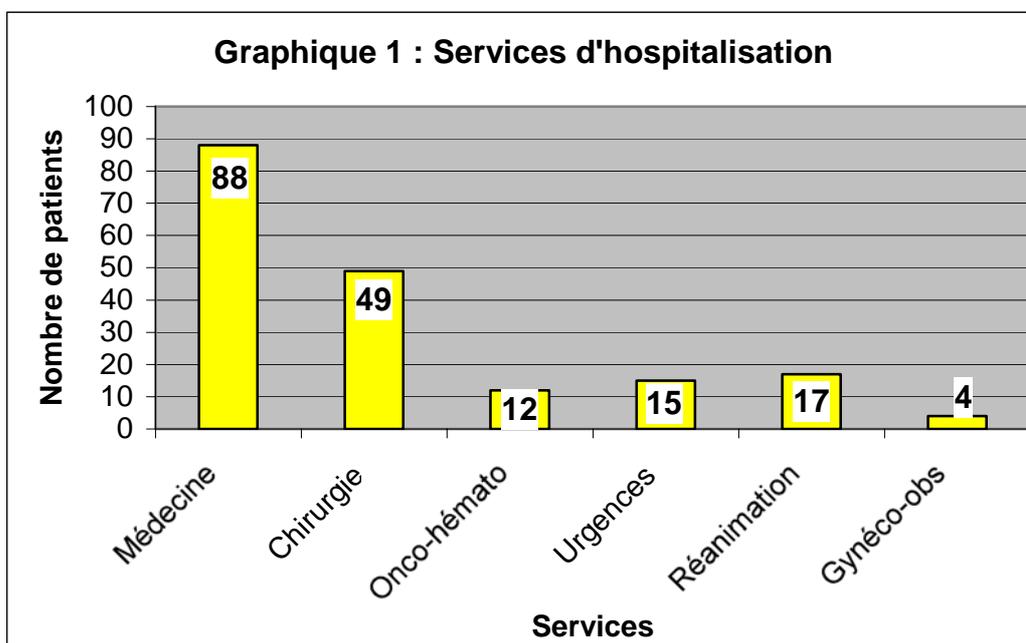
Dix sept patients (soit 9,24 %) étaient pris en charge en réanimation :

11 en réanimation médicale

6 en réanimation chirurgicale

Quatre patientes soit 2,17 % ont été hospitalisées en gynécologie-obstétrique.

Quinze patients (8,15 %) ont été hospitalisés aux urgences en unité de courte durée (UHCD).



III.4. ANTIBIOTHÉRAPIE PRÉALABLE

Trente patients (16,3 %) avaient reçu un traitement par antibiotique dans les 15 jours précédant la bactériémie. Les antibiothérapies préalables n'étaient connues que pour 17 patients et comprenaient :

6 traitements par amoxicilline- acide clavulanique,

4 traitements par fluoroquinolones,
5 traitements par cotrimoxazole,
3 traitements par aminosides (en bithérapie)
2 traitements par pénicilline V,
2 par céphalosporine de deuxième génération
1 par céphalosporine de troisième génération, 1 par vancomycine, 1 par métronidazole

III. 5. PORTES D'ENTRÉE DES BACTÉRIÉMIES

L'origine de la bactériémie était connue dans 155 cas (84 %). Les portes d'entrée les plus fréquentes étaient urinaires (52 %) et digestives (30 %).

Un seul patient présentait ces deux types de porte d'entrée à la fois (dans un contexte de cholangiocarcinome évolué avec envahissement hépatique et vésiculaire, thrombose porte. Une prothèse biliaire avait été posée, E.coli avait été retrouvé dans la bile et les urines).

Les 2 sites opératoires étaient digestifs (une résection partielle du grêle et une colectomie segmentaire)

Portes d'entrée (n = 184)	Nombre	(%)
Inconnues	30	(16,3)
Déterminées	154	(83,7)
Urinaires	97	(52,7)
- Pyélonéphrites	70	(38)
dont pyélonéphrites sur sonde urinaire à demeure	7	(3,8)
- Pyélonéphrites obstructives	11	(6)
- Prostatites	11	(6)
- Post- opératoire	5	(2,7)
Digestives	57	(31)
- Angiocholite	15	(8,1)
- Pancréatite	8	(4,3)
-Cholécystite	5	(2,7)
- Abscess	3	(1,6)
- Péritonite	2	(1,1)
- Inflammation intestinale : (appendicite, sigmoïdite, Crohn, œsophagite, diarrhée)	14	(7,6)
- Plaie viscérale par arme	1	(0,5)
- Hémorragie digestive	3	(1,6)
- Hémorragie digestive	4	(2,2)
- Cancer	2	(1,1)
- Sites opératoires		
Endométrite	1	(0,5)

Tableau 2. Portes d'entrée des bactériémies à *E. coli*

III. 6. LOCALISATIONS SECONDAIRES

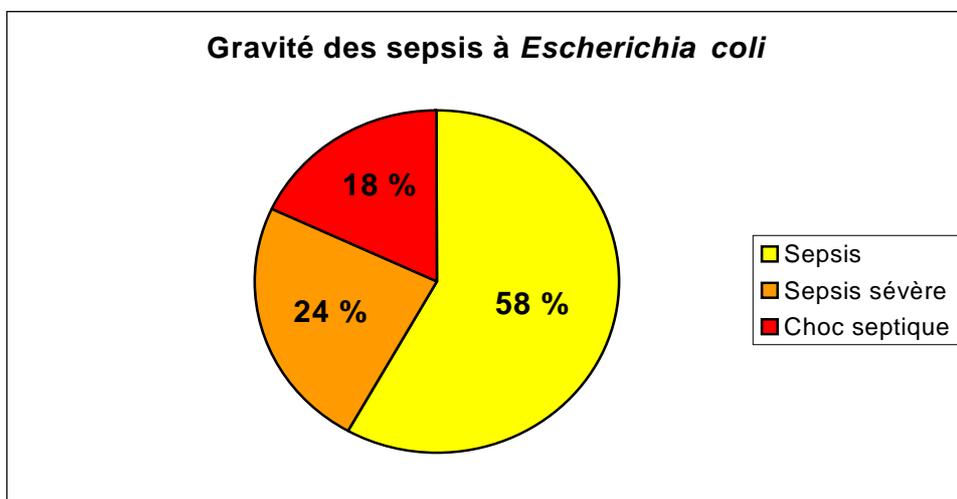
Des localisations secondaires ont été identifiées chez 5 patients (2,7 %). Les localisations secondaires étaient une infection de cathéter pour 2 patients ayant reçu une chimiothérapie pour néoplasie digestive, une infection broncho-pulmonaire avec un lavage broncho-pulmonaire positif à *E. coli* pour 2 patients intubés et un abcès hépatique chez un patient porteur d'une endocardite à *Escherichia coli* et *Bactéroïdes fragilis*.

III. 7. INFECTIONS PLURIMICROBIENNES

Un autre germe était associé à *Escherichia coli* dans 11 hémocultures, essentiellement chez des patients présentant un sepsis d'origine digestive : *Enterococcus faecium* (3), *Enterococcus faecalis* (1), *Bacteroïdes fragilis* (1), *Morganella morganii* (1), *Klebsiella oxytoca* (1). Un streptocoque alpha hémolytique et une *Klebsiella pneumoniae* se trouvaient dans des hémocultures avec *Escherichia coli* dans des sepsis d'origine indéterminée. Un *Staphylococcus aureus* méti. S a été retrouvé dans une hémoculture à la suite d'une infection de cathéter central. Par ailleurs, 1 staphylocoque à coagulase négative isolé d'une hémoculture au cours d'un sepsis d'origine digestive correspondait probablement à une contamination de prélèvement.

III. 8. GRAVITÉ DES SEPSIS

Les bactériémies à *E. coli* ont provoqué un sepsis simple chez 107 patients (58,1 %), un sepsis sévère chez 44 patients (23,9 %) et un choc septique chez 33 patients (17,9 %)



Service d'hospitalisation des patients ayant présenté un choc septique :

Huit des 33 patients ayant présenté un choc septique ont été pris en charge en réanimation. Neuf patients (soit 27,3 %) étaient hospitalisés en chirurgie (dont le service des brûlés), 8 en médecine, 6 aux urgences, 2 en onco-hématologie et 1 en gynéco-obstétrique.

III. 9. EVOLUTION DES PATIENTS

Une seule patiente a été perdue de vue, transférée dès le premier jour dans un autre établissement de soins. L'évolution est donc connue pour 183 patients.

Trente trois patients sont décédés avant le vingt-huitième jour, soit un taux de mortalité globale de 18 % à J 28. Pour 7 patients la cause du décès est restée inconnue. Pour les 26 autres patients le décès était attribué à *E. coli* dans la moitié des cas.

Le délai moyen de survenue du décès est de 7,9 jours avec 8 décès survenant juste après les prélèvements des hémocultures (<24 H). Pour les 13 décès attribués à la bactériémie à *E. coli* le délai moyen de survenue du décès est de 1,9 jours avec 2 décès dans les heures suivants le prélèvement.

Parmi les 150 patients survivants, 73% sont rentrés à domicile, 15% ont été transférés en soins de suite, 5% en hospitalisation à domicile, et 2 % ont été transférés dans un autre établissement de soins aigus.

III. 10. CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS SELON LEUR ÉVOLUTION

Le tableau ci-dessous met en parallèle les principales caractéristiques (cliniques, démographiques) des patients vivants et décédés.

Les patients décédés apparaissent plus âgés, plus souvent porteurs d'infections nosocomiales et de tumeurs solides. L'origine de la bactériémie reste souvent non identifiée. Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence entre ces deux groupes.

Caractéristiques	Patients vivants (n = 150)		Patients décédés (n = 33)	
	nombre	(%)	Nombre	(%)
Infection nosocomiale	46	(30,6)	16	(48,5)
Infection communautaire	104	(69,3)	17	(51,5)
Portes d'entrée :				
- Urinaire	87	(58)	10	(30,3)
- Digestive	47	(31,3)	12	(36,4)
- Autres et indéterminées	16	(10,6)	11	(33,3)
Sexe				
- Hommes	69	(46)	16	(48,5)
- Femmes	81	(54)	17	(51,5)
Age moyen	67 ans		71 ans	
Antécédents d'antibiothérapie 15 jours avant	22	(14,7)	8	(24,2)
Antécédents de septicémie	14	(9,3)	3	(9)
dont <i>E.coli</i>	5	(3,3)	0	(0)

Comorbidités :				
Alcoolisme chronique	24	(16)	5	(15)
Cirrhose	6	(4)	4	(12)
Tabagisme	21	(14)	5	(15)
Insuffisance cardiaque congestive	21	(14)	6	(18)
Insuffisance rénale chronique	15	(10)	7	(21,2)
Insuffisance respiratoire chronique	7	(4,7)	0	(0)
Diabète	18	(12)	6	(18)
Infection à VIH	0	(0)	1	(3)
Tumeur solide	24	(16)	11	(33,3)
- évolutive	14	(10)	9	(27,3)
Hémopathie maligne	20	(13,3)	5	(15,1)
Transplantation	9	(6)	1	(3)
Corticothérapie	17	(11, 3)	7	(21)
Neutropénie	6	(4)	3	(9)

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients vivants et décédés.

III.11. SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES

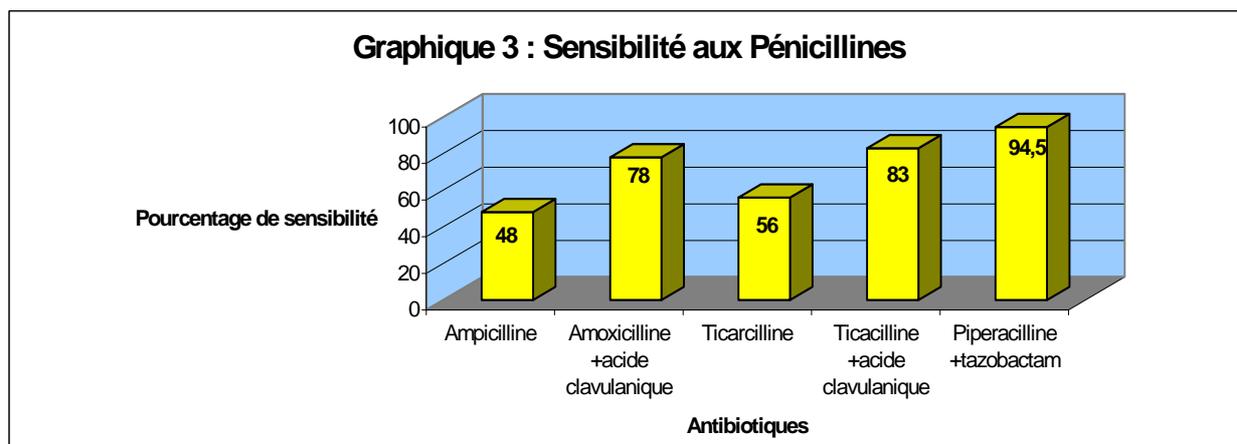
Les résultats suivants représentent les sensibilités aux antibiotiques de l'ensemble des 184 souches d'*Escherichia coli* étudiées. Un taux de résistance globale cumulant les souches de sensibilité intermédiaire et résistante a été calculé pour comparer plus facilement à d'autres études.

III.11.1. Pénicillines

Le taux global de sensibilité de *E. Coli* à l'amoxicilline est de 48 % et celui de la ticarcilline de 56 % alors que ceux-ci associés aux inhibiteurs des bêtalactamases, à savoir l'acide clavulanique sont respectivement 78 % et 83 %. La sensibilité à la piperacilline avec le tazobactam est de 94,5 % comme il est représenté ci-dessous.

Antibiotiques	Sensibilité aux antibiotiques (%)				Total
	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Intermédiaire + Résistant	
Ampicilline	89 (48)	9 (5)	86 (47)	95 (52)	184
Amoxicilline+ acide clavulanique	144 (78)	24 (14)	16 (8)	40 (22)	184
Ticarcilline	103 (56)	2 (1)	79 (43)	81 (44)	184
Ticarcilline + acide clavulanique	152 (83)	19 (10)	13 (7)	32 (17)	184
Piperacilline+ tazobactam	173 (94)	10 (5)	1 (0,5)	11 (6)	184

Tableau 4. Sensibilité aux pénicillines

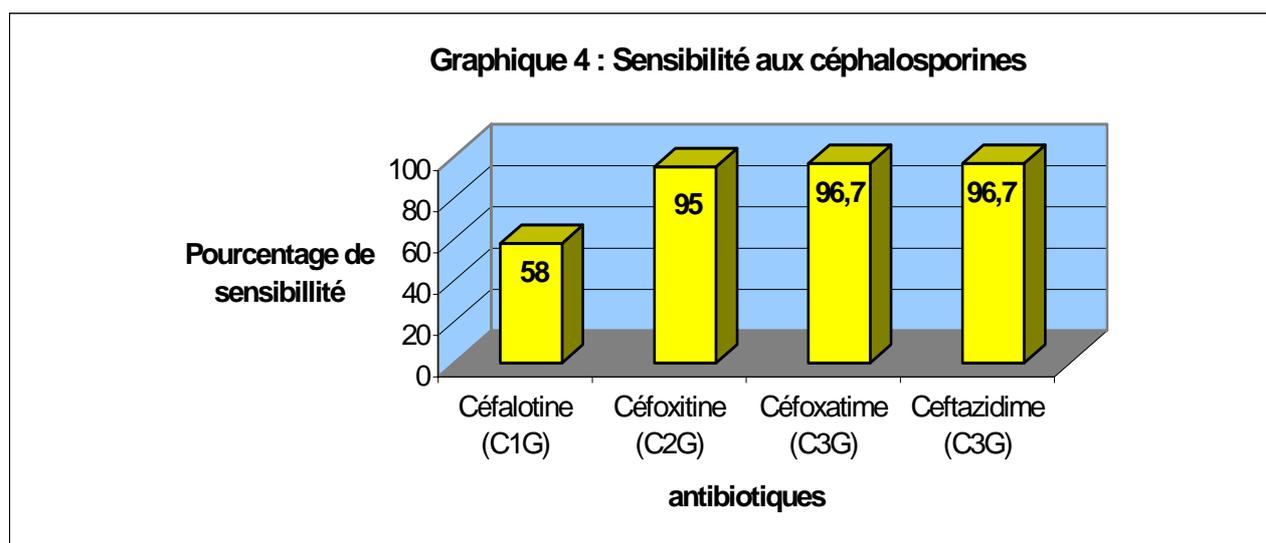


III. 11. 2. Céphalosporines

La sensibilité aux céphalosporines de première génération (C1G) est de 58 % mais la sensibilité aux céphalosporines de deuxième (C2G) et de troisième génération (C3G) restent élevées à 95 % et 96,7 %. L'imipénème reste constamment actif sur *Escherichia coli*.

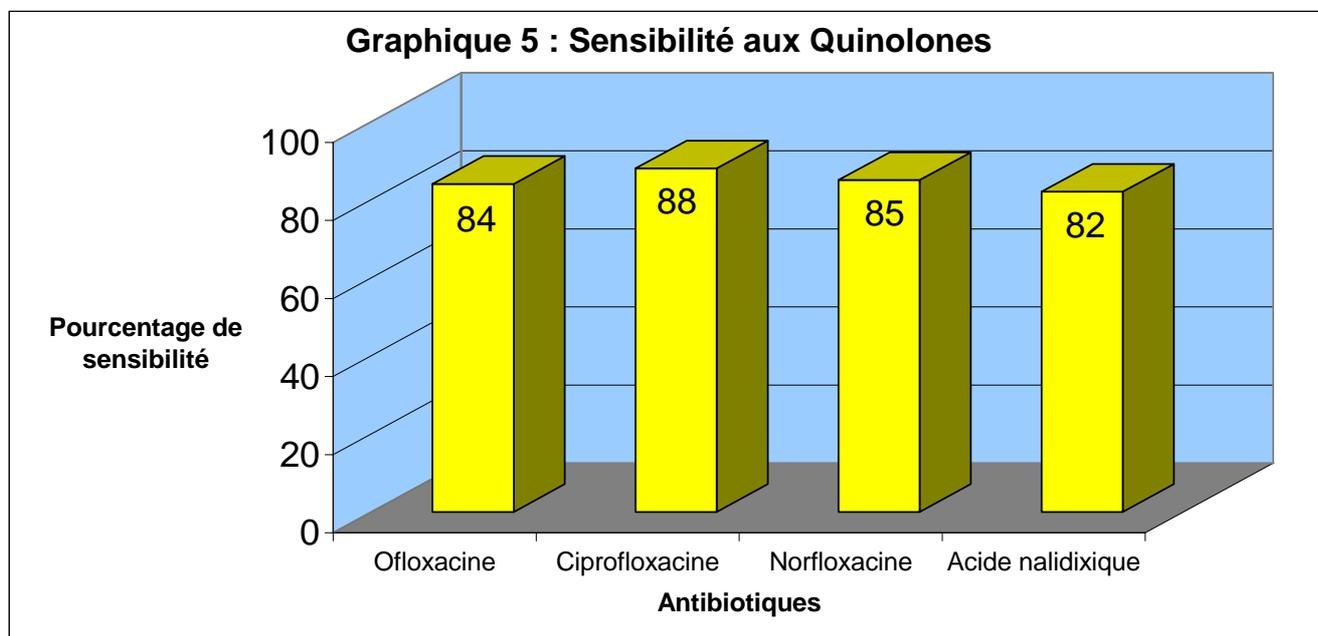
Antibiotiques	Sensibilité à l'antibiotique en fonction de la CMI				TOTAL
	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Intermédiaire + Résistant	
Céphalosporines					
Céfalotine (C1G)	108 (58)	59 (33)	17 (9)	76 (42)	184
Céfoxitine (C2G)	113 (95)	8 (4)	3 (1)	11 (5)	184
Céfoxatime (C3G)	178 (96,7)	4 (2)	2 (1)	6 (3)	184
Ceftazidime (C3G)	178 (96,7)	4 (2)	2 (1)	6 (3)	184
Imipénème	184 (100)	0	0	0	184

Tableau 5. Sensibilité aux céphalosporines



III. 11. 3. Quinolones

La sensibilité à l'acide nalidixique est de 82%. Les sensibilités aux fluoroquinolones sont respectivement de 84 %, 85 % et 88 % pour l'ofloxacine, la norfloxacine et la ciprofloxacine.



Antibiotiques	Sensibilité aux antibiotiques (%)				Total
	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Intermédiaire + Résistant	
Quinolones					
Ofloxacine	153 (84)	9 (5)	22 (11,5)	31 (16)	184
Ciprofloxacine	161 (88)	1 (0,5)	22 (11,5)	23 (12)	184
Norfloxacine	156 (85)	7 (4)	21 (11)	28 (15)	184
Acide nalidixique	150 (82)	0	34 (18)	34 (18)	184

Tableau 6. Sensibilité aux quinolones

III. 11.4. Aminositides

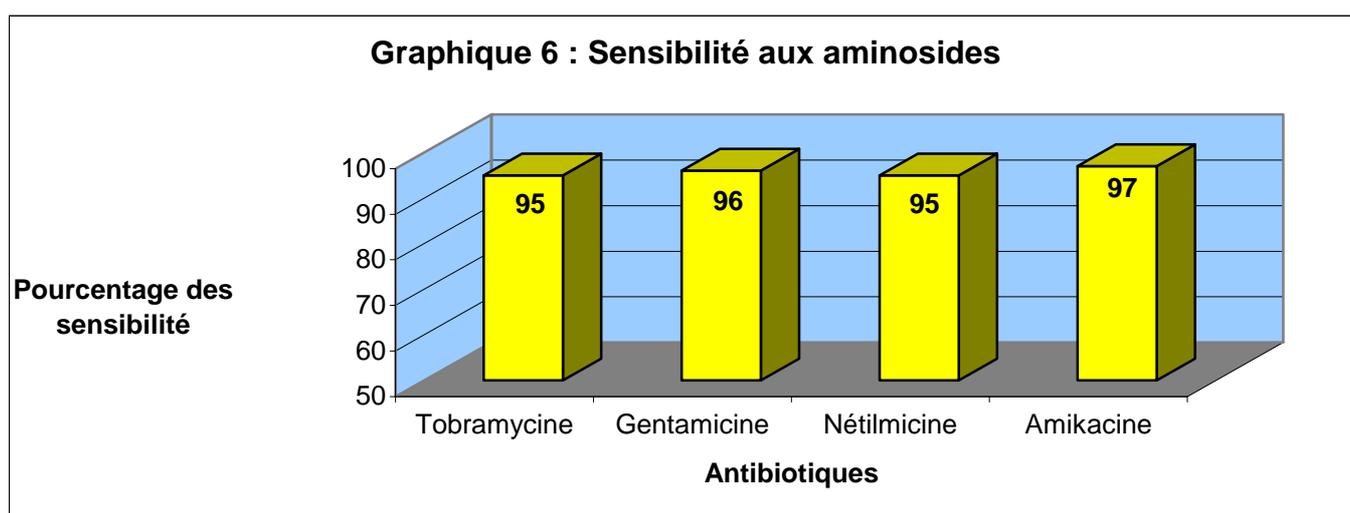
Les souches analysées dans cette étude restent très majoritairement sensibles à cette classe d'antibiotiques, avec des taux de sensibilité supérieurs ou égaux à 95 %.

III.11. 5. Nitrofuranes et Cotrimoxazole

Le taux de sensibilité des nitrofuranes est de 95%, celui du cotrimoxazole est de 79%

Antibiotiques	Sensibilité aux antibiotiques (%)			
	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Intermédiaire + Résistant
Aminosides				
Tobramycine	174 (95)	3 (1,7)	6 (3,3)	9 (5)
Gentamicine	176 (96)		7 (4)	7 (4)
Netilmicine	174 (95)	3 (1,7)	6 (3,3)	9 (5)
Amikacine	178 (97)	4 (2,5)	1 (0,5)	5 (3)
Autres antibiotiques				
Nitrofuranes	175 (95)	8 (4,5)	1 (0,5)	9 (5)
Cotrimoxazole	146 (79)		38 (21)	38 (21)

Tableau 7. Sensibilité aux aminosides, aux nitrofuranes et au cotrimoxazole



III. 12. SOUCHES PRODUCTRICES DE BLSE OU HYPERPRODUCTRICES DE CÉPHALOSPORINASES

Seules 2 souches d'*Escherichia coli* produisaient des β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et 4 étaient hyper productrices de céphalosporinases. Etant donné ce faible effectif, une simple analyse descriptive de ces 6 souches multirésistantes est présentée.

Ces bactériémies représentaient donc 3,2 % des bactériémies totales (1% pour les BLSE). Parmi les six souches, deux étaient d'origine urinaire, deux d'origine digestive (pancréatite gravissime et diverticulose colique) et deux origines indéterminées.

Quatre de ces souches (dont les deux BLSE) étaient d'origine nosocomiale, deux étaient d'origine communautaire

Ces bactériémies étaient particulièrement graves avec 3 chocs septiques (50 %), 2 sepsis sévères (33 %) et un seul sepsis simple (16 %). Le taux de mortalité était de 33 % soit deux cas sur six. Elles concernaient des sujets âgés (en moyenne 74 ans) avec une seule patiente jeune, de 40 ans, mais ayant un myélome évolutif en échappement thérapeutique. De plus ces bactériémies touchaient non seulement des sujets âgés mais ayant tous de lourdes comorbidités, détaillées dans le tableau suivant.

On a retrouvé dans 4 dossiers sur 6 des antibiothérapies à large spectre (lévofloxacine, céphalosporines de troisième génération, aminosides) dans les trois semaines précédentes. Dans les deux dossiers restants, l'information sur l'antécédent d'antibiothérapie dans le mois précédent n'a pas été retrouvée (patient en institution, absence de dossiers médicaux sur place donc prescriptions pas toujours tenues à jour dans le dossier médical du cabinet).

Dans ces six bactériémies, l'antibiothérapie probabiliste était efficace dans quatre cas sur six avec l'utilisation d'emblée de carbapénèmes associés aux aminosides ou dans un cas d'une quadrithérapie comprenant carbapénème, aminoside, glycopeptide et ciprofloxacine.

L'antibiothérapie probabiliste inadaptée comprenait dans un cas une association de céphalosporines de troisième génération avec un aminoside et dans l'autre cas une association de métronidazole avec une céphalosporine de troisième génération. Dans ces situations, l'antibiothérapie définitive après adaptation à l'antibiogramme comprenait respectivement une fluoroquinolone (l'ofloxacine) et un carbapénème.

Caractéristiques	Nombre (%) n = 6
Sexe	
Homme	3 (50)
Femme	3 (50)
Age	Age moyen : 74 ans Extrêmes: 40 à 88 ans
Comorbidités	
- Cancer	3 (50)
- Insuffisance cardiaque	4 (66)
- Insuffisance rénale	1 (16)
- Diabète	2 (33)
- Neutropénie	1 (16)
- Chimiothérapie récente	2 (33)
- Antécédent d'antibiothérapie récente	2 (33)
Souches communautaires	2 (33)
Souches nosocomiales	4 (66)
Portes d'entrée :	
- Urinaire	2 (33)
- digestive	2 (33)
- Inconnue	2 (33)
Résistance associée :	

Fluoroquinolones	3 (33)
Aminosides	1 (16)
Cotrimoxazole	4 (66)
Gravité :	
Sepsis	1 (16)
Sepsis sévère	2 (33)
Choc septique	3 (50)
Décès	2 (33)

Tableau 8 : caractéristiques démographiques, histoire clinique et sensibilité aux antibiotiques des souches d'*Escherichia coli* hyperproductrices de céphalosporinases et de BLSE.

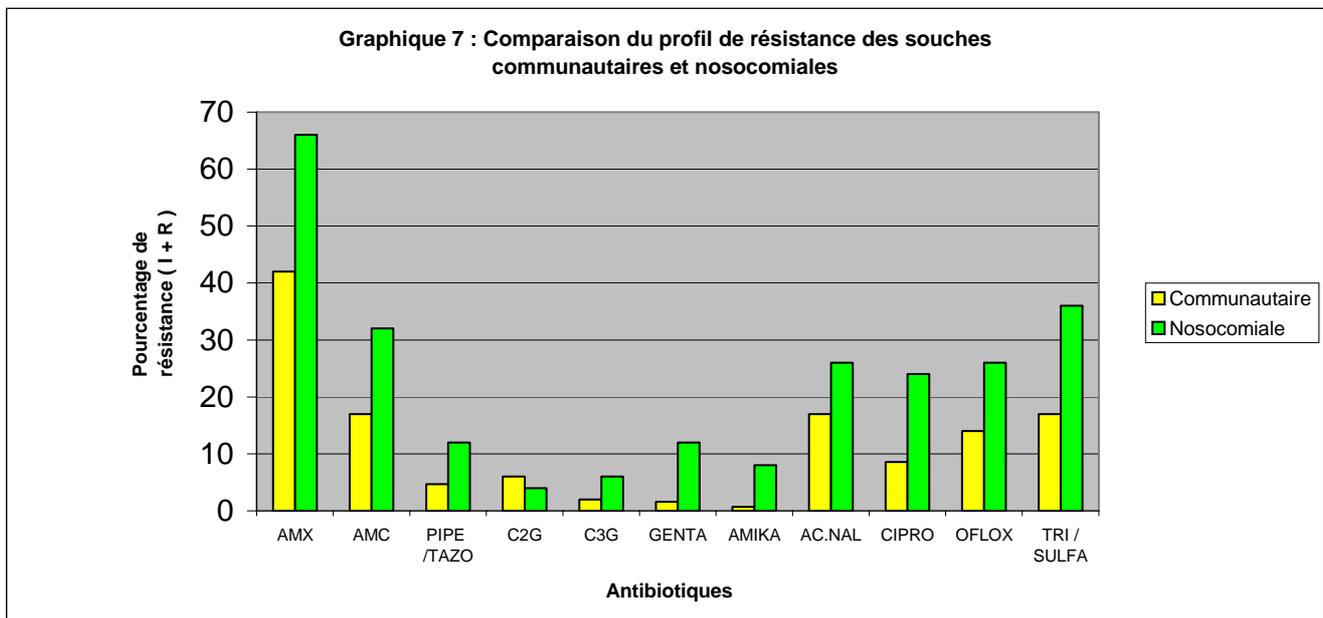
III. 13. TAUX DE RÉSISTANCE DES SOUCHES NOSOCOMIALES ET COMMUNAUTAIRES

Les taux de résistance globale (cumulant les souches de sensibilité intermédiaires et résistantes) des souches d'origine communautaire et nosocomiale ont été comparés pour chaque antibiotique testé.

Pourcentage de résistance (I+R) aux antibiotiques	Communautaire	Nosocomial	<i>p</i>
Amoxicilline	42%	66%	0,004
Amoxicilline + Acide clavulanique	17%	32%	0,03
Piperacilline + Tazocilline	4,70%	12%	0,074
C2G Céfoxitine	6%	4%	1
C3G Céfotaxime	2%	6%	0,352
Gentamicine	1,60%	12%	0,008
Netilmicine	1,50%	12%	0,006
Amikacine	0,70%	8%	0,02
Acide nalidixique	17%	26%	0,212
Ofloxacine	14%	26%	0,079
Ciprofloxacine	8,60%	24%	0,006
Cotrimoxazole	17%	36%	0,006

Tableau 9. Comparaison des taux de résistance aux antibiotiques des souches nosocomiales et communautaires.

On observe un taux de résistance significativement plus élevé des souches nosocomiales à l'amoxicilline, à l'amoxicilline + acide clavulanique, aux aminosides, au cotrimoxazole et à la ciprofloxacine. On ne met pas en évidence de différence statistiquement significative pour la résistance à l'acide nalidixique et à l'ofloxacine.



Graphique 2. Comparaison du profil de résistance des souches communautaires et nosocomiales

(AMX : amoxicilline, AMC : amoxicilline-acide clavulanique, PIPE / TAZO : pipéracilline/tazobactam, C2G : céphalosporines de deuxième génération, C3G : céphalosporines de troisième génération, GENTA : gentamicine, AMIKA : amikacine, AC.NAL : acide nalidixique, CIPRO : ciprofloxacine, OFLOX : ofloxacine, TRI-SULFA : cotrimoxazole.)

III. 14. ANTIBIOTHÉRAPIES

Huit patients n'ont pas reçu d'antibiothérapie. Sept d'entre eux avaient un état de choc avec défaillance multiviscérale dans des contextes de pancréatite gravissime, d'hémorragie digestive massive, de réanimation prolongée après brûlures étendues. Les hémocultures avaient été prélevées juste avant le décès et correspondaient vu le contexte, probablement à une translocation *pre-mortem*. Une patiente âgée de 99 ans avec un état général très altéré a fait l'objet d'un arrêt de soins actifs dès son admission.

Au total, 176 patients ont donc reçu une antibiothérapie initiale. L'antibiothérapie secondaire (après réception de l'antibiogramme) a pu être relevée pour 173 patients. Cette information n'était pas disponible pour 3 patients (une patiente perdue de vue, deux dossiers incomplets). L'analyse porte sur les 173 antibiothérapies complètes.

III.14.1. Description quantitative des antibiothérapies

Le tableau ci-dessous résume les molécules prescrites et le nombre de prescriptions pour chacune d'elles, ainsi que le pourcentage de patients ayant reçu ces molécules. Certains

patients reçoivent successivement plusieurs β -lactamines; la plupart des patients reçoivent plusieurs antibiotiques

Antibiotiques	n= 555	% de patients traités
β -lactamines	222	128 %
Dont - Amoxicilline	16	9 %
- Amox-ac.clav.	58	33.5 %
- C3G injectables	114	65,9 %
Fluoroquinolones	134	77 %
Dont ofloxacine	96	55,5 %
Aminosides	103	59.5 %
Dont Gentamicine	73	42.2 %
Cotrimoxazole	7	4 %
Nitro-imidazolés	46	26,6 %
Glycopeptides	17	9,8 %
Autres	7	4 %

Tableau 10: Pourcentage des molécules antibiotiques prescrites

Pour le traitement de cet épisode de bactériémie, 35 patients (20,2 %) n'ont reçu qu'une seule molécule, 31 patients (17,9 %) ont reçu deux molécules, 64 patients (37 %) ont reçu trois molécules, 26 patients (15 %) ont reçu quatre molécules, 14 patients (8 %) ont reçu cinq molécules, 2 patients ont reçus six molécules, et un patient a reçu jusqu'à neuf molécules différentes. Le patient ayant reçu neuf molécules différentes en 15 jours était un patient neutropénique en cours de chimiothérapie ayant un sepsis simple sans foyer identifié, sans autre germe retrouvé que l'*E. coli*.

Les patients ayant eu des infections plurimicrobiennes (11 cas), ont tous bénéficié d'antibiothérapie adaptée aux deux germes, donc nécessitant la plupart du temps l'emploi de plusieurs molécules.

III. 14. 2. Evaluation des antibiothérapies au C.H.U. de Nantes

Antibiothérapie empirique

Tous services confondus, l'antibiothérapie empirique était efficace dans 93 % des cas.

Onze patients ont reçu une antibiothérapie probabiliste inefficace :

- deux patients traités par amoxicilline + acide clavulanique (dans un cas, le tableau clinique initial évoquait une pneumopathie) et infectés par une souche résistante à cet antibiotique
- deux patients traités initialement par une C3G mais infectés par une souche productrice de BLSE.

- un patient souffrant de cholécystite traité par métronidazole seul le premier jour avant de recevoir une association C3G + métronidazole.

- six patients traités initialement par fluoroquinolone seule alors qu'ils étaient infectés par une souche résistante à cette classe.

Dans tous les cas où l'antibiothérapie empirique était inadaptée, il n'a été constaté aucun décès

L'antibiothérapie secondaire était efficace (au moins une molécule active sur la souche d'*E. coli*) dans 100 % des cas.

Pertinence du traitement antibiotique

Tous services confondus, le traitement était pertinent dans 64,7 % des cas.

Le délai moyen de mise en route du traitement antibiotique après le prélèvement de l'hémoculture était de 1,07 jour. Seuls deux patients ont reçu leur traitement tardivement, après réception de l'hémoculture, sans conséquence néfaste.

Dans 32 cas, (soit 17,4 %) il n'y a pas eu de désescalade thérapeutique pour un antibiotique à spectre moins large alors qu'elle aurait été possible.

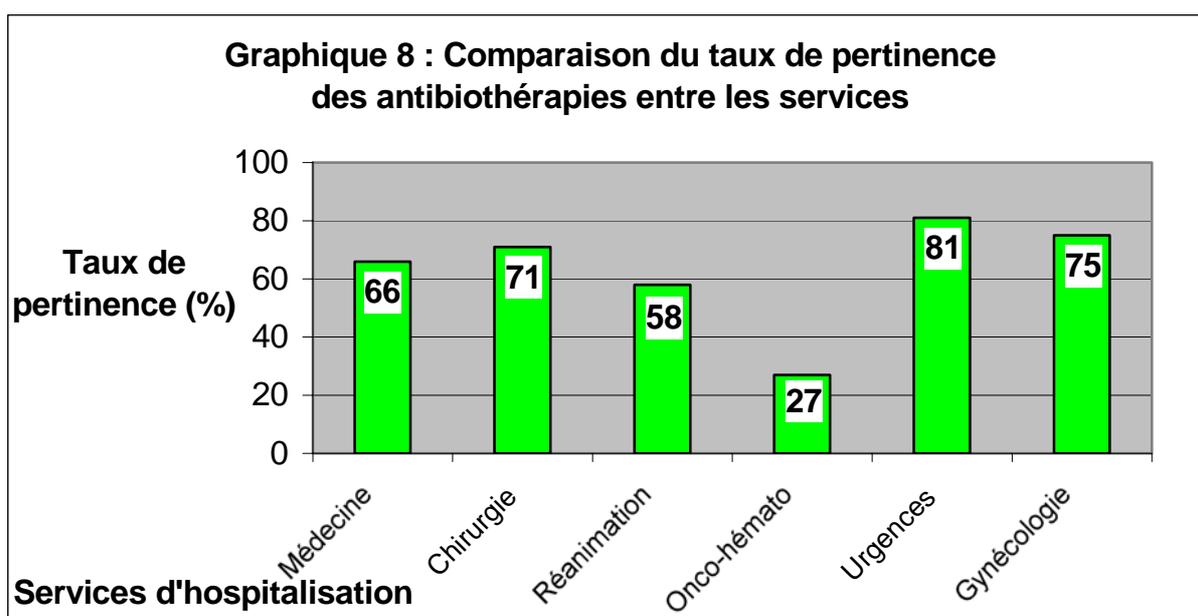
Dans 15,2 % des cas, une bi antibiothérapie a été prescrite alors qu'elle n'était pas justifiée selon les recommandations. Les bi-antibiothérapie étaient l'association d'une β -lactamine ou fluoroquinolone avec un aminoside en l'absence de signes de gravité ou (plus souvent) l'association d'une β -lactamine avec une fluoroquinolone pour une souche multisensible.

Pour 4 patients (2,2 %), une bi antibiothérapie n'a pas été prescrite alors qu'ils présentaient des critères de gravité qui auraient pu justifier l'utilisation d'aminosides. Trois de ces patients sont décédés dans un tableau de sepsis sévères ou de choc septique, un seul a eu une évolution favorable malgré un tableau initial de sepsis sévère.

Les posologies des traitements correspondaient habituellement aux recommandations. Cependant, le poids n'ayant pas été relevé dans la plupart des dossiers car peu souvent précisé, les posologies des aminosides n'ont donc pas pu être vérifiées. Il y avait 22 patients connus comme insuffisants rénaux et pour 19 d'entre eux la clairance de la créatinine était connue. Pour 6 de ces patients (31 %), la posologie n'avait pas été adaptée à la clairance de la créatinine.

III. 14. 3. Comparaison de la pertinence des antibiothérapies entre les services

La comparaison des taux de pertinence des antibiothérapies a été faite avec le test du Khi-deux. Il a été retrouvé une différence significative de ce taux entre le service d'onco-hématologie (27 %) et les services de chirurgie, médecine et urgences. Le service de gynécologie-obstétrique n'a pas pu être comparé en raison de son faible effectif. Il n'a pas été montré de différence significative entre les autres services comme détaillé dans le tableau ci-dessous.



Comparaison entre services	Pertinent	Non pertinent	Total	<i>P</i>
Médecine	55	29	84	0,568
Chirurgie	34	14	48	
Médecine	55	29	84	0,749
Réanimation	7	5	12	
Médecine	55	29	84	0,021
Onco-hématologie	3	8	11	
Chirurgie	34	14	48	0,013
Onco-hématologie	3	8	11	
Médecine	55	29	84	0,200
Urgence	17	4	21	
Réanimation	7	5	12	0,214
Onco-hématologie	3	8	11	

Tableau 11 comparatif des pertinences d'antibiothérapie selon les services.

III. 14. 4. Evaluation de l'antibiothérapie des bactériémies à porte d'entrée urinaire

Dans cette étude, 97 cas de bactériémies à porte d'entrée urinaire ont été enregistrés. Pour 3 d'entre eux, une information précise sur l'antibiothérapie n'a pas été retrouvée.

L'antibiothérapie est conforme aux recommandations (64,65,54,12) dans 76 % des cas et elle est appropriée au final dans 100 % des cas.

Le délai moyen d'initiation était de 1 jour. Dans deux cas, un retard d'initiation a été retrouvé, sans conséquence péjorative pour le patient.

Dans 13 % des cas, le traitement était trop long.

L'ensemble des résultats de cette analyse figure dans le tableau ci-dessous.

	Nombre	Pourcentage
Antibiothérapie adaptée		
- Oui	87	92,6 %
- Non	7	7,4%
Antibiothérapie adaptée secondairement		
Oui	94	100 %
Antibiothérapie efficace		
- Oui	94	100%
Antibiothérapie conforme aux recommandations		
- Oui	72	76 %
Durée moyenne de traitement	17 jours médiane : 15 jours minimum : 2 jours maximum : 42 jours	
Délai moyen d'initiation	Moyenne : 1° jour maximum : 3° jour	
Traitement trop long		
- Oui	12	13 %
Absence de désescalade	17	18 %
Bi antibiothérapie non justifiée	16	17%
Absence de bi antibiothérapie	1	1%

Tableau 12 : Evaluation des antibiothérapies pour les bactériémies à porte d'entrée urinaire.

IV. DISCUSSION

IV. 1. DESCRIPTION DES BACTÉRIÉMIES À *ESCHERICHIA COLI*

Population

Les bactériémies à *Escherichia coli* affectaient surtout des patients fragiles, âgés (médiane 71 ans) ce qui est comparable aux études précédentes (63,29), et en majorité les femmes (52 %). La prédominance féminine s'explique par la prévalence plus élevée des infections urinaires chez les femmes. (42, 27, 10, 62, 54).

Portes d'entrées

L'origine de ces bactériémies était majoritairement urinaire à 52,7 % puis digestive à 31 %, correspondant à la répartition habituellement rapportée (29,45,27).

Evolution

Elles ont été à l'origine d'hospitalisation dans près de 97 % des cas. Seules six personnes, ayant une pyélonéphrite non compliquée, sont rentrées à leur domicile après un bref passage aux urgences (< 24 heures). Les hospitalisations qu'elles ont engendrées étaient longues, avec une moyenne de 12,4 jours, ce qui reflète les comorbidités importantes de notre population. Vandebos et al. rapportent une durée d'hospitalisation similaire (11,5 jours) dans leur étude des bactériémies à *E. coli* d'origine urinaire. (63)

Dans cette étude, on a donc constaté que ces bactériémies à *Escherichia coli* étaient graves, engendrant des sepsis sévères dans 24 % des cas et des chocs septiques dans 18% des cas. Le taux de mortalité élevé de 18%, confirmait les données de la littérature qui retrouvent une mortalité globale de 16 à 33% (18,44,63,24,32,45,62) avec un décès précoce (< 2 jours) pour ceux liés à *E. coli*.

Les patients décédés étaient plus âgés et présentaient plus de comorbidités, mais sans que l'on puisse mettre en évidence de différence significative cependant. Ceci est probablement dû au trop faible effectif, qui ne permet pas non plus la recherche de facteurs de risque de mortalité par régression logistique.

La recherche de facteurs prédictifs de gravité sera réalisée de façon plus pertinente sur l'ensemble de la population (1164 patients) de l'étude nationale multicentrique nommée COLIBAFI. Les résultats seront publiés fin 2006.

Nous pouvons rappeler que les facteurs de risque de mortalité déjà mis en évidence dans d'autres études étaient la gravité clinique initiale (15,63), une hospitalisation longue (> 20 jours) (62), une neutropénie (15), une hypoalbuminémie (15). Le retard et l'inadaptation de l'antibiothérapie probabiliste constituent pour certains auteurs un facteur de risque de mortalité. (16,15,24,34,45 ,62,61) mais d'autres études semblent le contredire (63). D'ailleurs, dans notre étude, nous n'avons constaté aucun décès parmi les 11 patients ayant reçu une antibiothérapie probabiliste inappropriée.

Localisations secondaires

Seuls cinq patients présentaient des localisations secondaires identifiées. Aucune méningite n'a été constatée, mais notre étude ne concernait pas les nouveau-nés qui sont les plus souvent concernés par cette localisation. L'endocardite est une localisation rarement rapportée (moins de 40 cas publiés). Cette complication devrait être systématiquement recherchée en cas de valvulopathie et de persistance de la bactériémie ou de phénomènes emboliques. (75,76)

IV.2. EVOLUTION DES RÉSISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES

Depuis une vingtaine d'année, l'émergence et la dissémination de la résistance bactérienne aux antibiotiques posent un problème de santé publique à cause de l'augmentation de la morbidité, parfois de la mortalité ainsi que de la durée et des coûts d'hospitalisation qu'elles occasionnent (16,50,8,9).

Escherichia coli n'échappe pas à cette règle, et de nombreuses études rapportent une augmentation constante des taux de résistance aux pénicillines, au cotrimoxazole et aux fluoroquinolones (50, 8, 9, 29). Mais ces études ne reflètent pas toujours l'écologie locale, qu'il importe pourtant de connaître pour choisir la meilleure antibiothérapie. Notre travail apporte une information utile sur l'évolution actuelle des résistances des souches d'*E. coli* à Nantes. Nos résultats ont été comparés aux profils de résistance constatés en 1996 lors d'une étude des infections à *E. coli* au CHU de Nantes (37). Cette étude concernait 407 souches dont 19 issues d'hémocultures, dont les taux de résistance sont présentés dans l'histogramme ci-dessous, parallèlement aux taux observés en 2005.

Graphique 9 : Evolution des résistances aux antibiotiques au cours des bactériémies à *E. coli* à Nantes entre 1996 et 2005

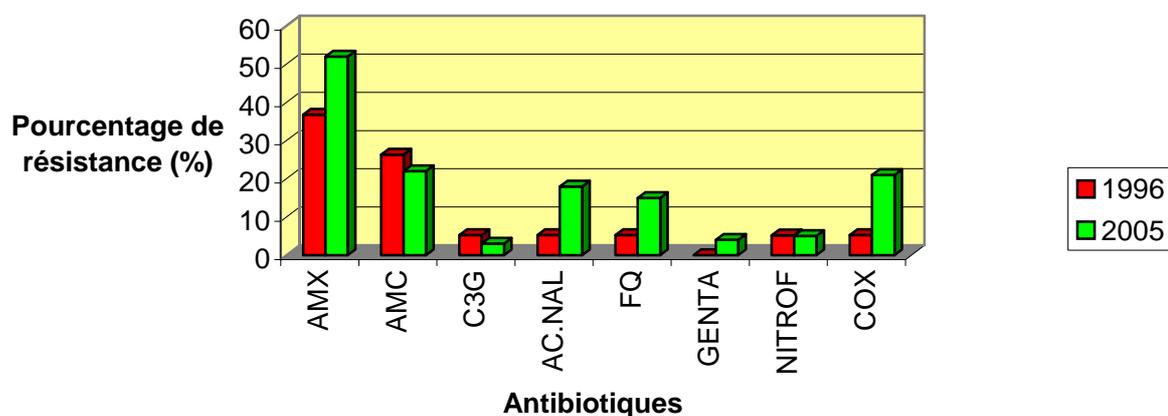


Tableau 13: Evolution des résistances aux antibiotiques de *Escherichia coli* au cours de bactériémies de 1996 à 2005 à Nantes.

FQ : fluoroquinolone, NITROF : nitrofuranes, COX : cotrimoxazole.

En un peu moins de 10 ans, les taux de résistance ont tous augmenté, sauf pour l'association amoxicilline-acide clavulanique et pour les céphalosporines de troisième génération.

On note une augmentation importante du taux de résistance vis-à-vis de l'amoxicilline, des quinolones ainsi que du cotrimoxazole en une dizaine d'année. Le taux de résistance à l'amoxicilline en 1996 peut cependant sembler sous-estimé par cette série de faible effectif (19 hémocultures), sachant que le taux de résistance des souches urinaires d'*E. coli* était de 40 %, (59) semblable aux données nationales (19,8). Les taux de résistance aux céphalosporines de 3^e génération et aux aminosides concordent avec les données épidémiologiques nationales (19,8).

IV.2.1. Evolution des résistances des bêta-lactamines

La résistance d'*Escherichia coli* aux pénicillines est le plus souvent liée à la synthèse de bêta-lactamases portées par des plasmides, qui se transmettent facilement d'une souche à l'autre, ce qui explique l'augmentation rapide du taux de résistance au sein de la population bactérienne.

En cas de production importante de ce types d'enzymes, les céphalosporines de 1° voire de 2° génération peuvent être hydrolysées. Ces bêta-lactamases sont inhibées par les inhibiteurs des bêta-lactamases comme l'acide clavulanique, le tazobactam ou le sulbactam. Une augmentation importante de la production de bêta-lactamases peut aussi être responsable de résistance vis-à-vis de ces inhibiteurs. Sous la pression d'utilisation de ces inhibiteurs, des dérivés de TEM porteurs de mutations ponctuelles et possédant une plus faible affinité pour les inhibiteurs de bêta-lactamases sont apparus depuis 1989. Ces bêta-lactamases résistantes aux inhibiteurs de bêta-lactamases sont appelées IRT (*Inhibitor resistant TEM*). (28, 38).

L'augmentation du taux de résistance à l'amoxicilline, déjà largement documentée (66, 47,50,8,57) est également retrouvée dans notre étude. On pouvait attendre une évolution parallèle de la résistance à l'association amoxicilline-acide clavulanique, or on constate une diminution de 26,3 % en 1996 à 22 % en 2005. Nous n'avons actuellement pas d'explication pour cette évolution. La consommation de cet antibiotique, vérifiée auprès de la pharmacie centrale n'a cessé d'augmenter depuis 10 ans sur l'Hôtel-Dieu. Cette évolution reste à surveiller et éventuellement à confirmer par les résultats de l'étude multicentrique.

Les souches d'*Escherichia coli* productrices de BLSE

Les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) ont été décrites en Allemagne en 1983. Elles dérivent par mutations ponctuelles de bêta-lactamases déjà connues comme les TEM ou SHV. Les souches de *E. coli* productrices de BLSE hydrolysent les pénicillines et les céphalosporines de troisième génération. Les supports de résistance de ces BLSE sont des plasmides codant pour des enzymes des familles TEM, SHV ou CTX-M (19).

Ces souches sont en constante augmentation (66,18,15,42,48,32), mais avec de grandes disparités géographiques : d'une prévalence inférieure à 1% en France en 2002 (données ONERBA ; 47,50) à 38 % en Egypte en 2004 (30).

Dans notre étude, seules deux souches produisaient ces enzymes, soit une prévalence à 1 %, concordant avec les données nationales (47,8,37) et les données de veille épidémiologique régionale (MEDQUAL). Ce taux reste donc stable (37,50) et encore faible en France depuis plusieurs années mais la vigilance reste bien sûr nécessaire, les souches de bactéries multirésistantes ayant toujours tendance à s'étendre en l'absence de politique de contrôle des antibiotiques.

Les deux souches observées dans notre étude étaient d'origine nosocomiale comme c'est encore le cas le plus souvent (49,42,17). Ces deux bactériémies étaient graves avec un sepsis sévère et un choc septique. Une patiente sur les deux est décédée suite au sepsis sévère. La mortalité des bactériémies dues aux *Escherichia coli* producteurs de BLSE est généralement élevée, allant jusqu'à 26 % (15,16,18,42).

De nombreux travaux ont été réalisés afin de déterminer des facteurs de risque d'infections par ces souches multirésistantes. L'exposition aux antibiotiques (66, 18, 50), notamment un traitement antérieur par une C3G, serait un des facteurs de risque. Nos deux patients ont reçu des antibiothérapies à large spectre dans les trois semaines précédentes : une patiente avait été hospitalisée en hématologie pour une neutropénie fébrile, l'autre patient avait été traité par une association de lévofloxacine et céphalosporine de troisième génération pour une pneumopathie 10 jours auparavant.

La production de BLSE étant codée par un plasmide, les résistances peuvent s'étendre à d'autres classes d'antibiotiques. (60, 49, 15, 18). Les deux souches de notre étude étaient résistantes au cotrimoxazole et l'une avait une résistance associée aux aminosides et aux fluoroquinolones.

Le choix de l'antibiothérapie empirique est bien sûr essentiel dans ces situations. Plusieurs études ont cherché à établir un lien entre ce traitement et la mortalité.(16,15,63,24,34) Dans notre étude on peut seulement noter que la patiente décédée avait bien reçu un traitement probabiliste adapté, mais qu'elle présentait par ailleurs un myélome en échappement thérapeutique.

Les carbapénèmes sont toujours efficaces et restent d'actualité dans le traitement des infections liées aux BLSE (66,19,42,15,18,60) avec 100 % de sensibilité. Cependant l'utilisation massive des carbapénèmes s'accompagnent désormais de l'émergence d'autres souches de bactéries résistantes (15, 60) comme le *Pseudomonas aeruginosa* avec les carbapénèmases.

IV.2.2.Evolution des résistances aux quinolones

Les taux de résistance aux fluoroquinolones ont nettement augmenté en 10 ans (15 % de résistance à l'ofloxacine versus 5 % en 1996) allant jusqu'à 26 % pour les souches nosocomiales. Les données nationales publiées par l'ONERBA en 2005 (47,8) montraient un taux de résistance de l'ordre de 5% pour les infections communautaires et de 18% pour les infections nosocomiales pour la période 1998-2003. Les études de Soussy et al. et de Lecaillon et al sur les mêmes périodes retrouvaient des taux voisins (33,57).

Au vu de ces résultats, l'utilisation en première intention de fluoroquinolones semble à éviter dans les bactériémies où *E. coli* est suspecté, surtout en cas d'infections nosocomiales, de formes sévères ou d'antécédent d'antibiothérapie récente (25). La prescription d'une céphalosporine de troisième génération (associée au métronidazole dans les infections digestives) semblerait plus judicieuse dans ces situations cliniques, jusqu'à la réception de l'antibiogramme.

Lorsqu'une souche est résistante à l'acide nalidixique, on peut craindre une sensibilité diminuée aux fluoroquinolones, ce qui doit inciter à choisir une autre classe ou à utiliser une association. Les différents mécanismes de résistance comprennent la modification de cible des ADN gyrases et des topoisomérases, la diminution de la concentration d'antibiotiques au sein de la bactérie par le système de pompe à efflux, et la diminution de nombre de porines (38,14, 21).

Il a été décrit pour *Escherichia coli*, une association étroite entre la résistance aux antibiotiques et les antécédents d'antibiothérapie (50,10,21,25) dans les trois mois précédents.

En reprenant les dossiers des 4 patients ayant reçu des fluoroquinolones dans les 15 jours précédant leur bactériémie, nous avons constaté que trois antibiothérapies avaient été prescrites à visée curative (deux aplasies fébriles sans germe identifié et une cystite) Les trois bactériémies succédant à ces traitements étaient dues à des *E. coli* résistants à l'ensemble des fluoroquinolones. Le quatrième patient avait reçu une antibioprophylaxie pour une biopsie prostatique, sans succès puisqu'il a malheureusement fait une prostatite à *E.coli* résistant à l'acide nalidixique.

Dans notre étude, nous avons relevé 17 pyélonéphrites non compliquées, chez des femmes, traitées par une fluoroquinolone alors que l'antibiogramme montrait une sensibilité normale à l'amoxicilline. Cette antibiothérapie avait été classée comme pertinente dans notre

évaluation, cependant une dernière désescalade aurait finalement été judicieuse et devrait être dorénavant un réflexe pour les prescripteurs, en l'absence d'allergie (notion non précisée dans le questionnaire de notre étude). Pour les hommes, la situation est différente car il faut garder une molécule avec une bonne diffusion prostatique.

Les fluoroquinolones, introduites dans les années 1980, sont devenues les premiers traitements des infections urinaires (10, 21) et, avec l'apparition des nouvelles fluoroquinolones (lévofloxacin e et moxifloxacin e) utilisées en traitement des infections broncho-pulmonaires, leur utilisation a encore beaucoup augmenté (10, 21). De plus, cette classe d'antibiotique est souvent utilisée en antibioprophylaxie dans les services de gastroentérologie (par exemple chez le cirrhotique en prévention de l'infection du liquide d'ascite) ou d'urologie avant une résection ou biopsie de prostate (55, 23). Elle a également largement été utilisée pour des décontaminations digestives en hématologie, ce qui a été suivi d'une augmentation des infections à germes résistants (3). La très large utilisation de ces molécules, ainsi que son utilisation en prophylaxie n'est donc pas sans risque écologique. Ceci semble encore plus important lorsque l'utilisation se fait en dehors des recommandations, comme en « antibioprophylaxie » systématique lors de pancréatites aiguës sévères (26, 4).

IV.2.3. Evolution des résistances du cotrimoxazole

Le cotrimoxazole a vu son taux de résistance quadrupler en neuf ans sur Nantes (de 5,3 % à 21 %). Cette molécule est souvent prescrite chez les patients immunodépression en prophylaxie de la pneumocystose, notamment, ce qui pourrait expliquer en partie cette augmentation spectaculaire. En effet l'administration récente de cet antibiotique a été identifiée comme facteur de risque de résistance vis-à-vis de cette molécule.(31).

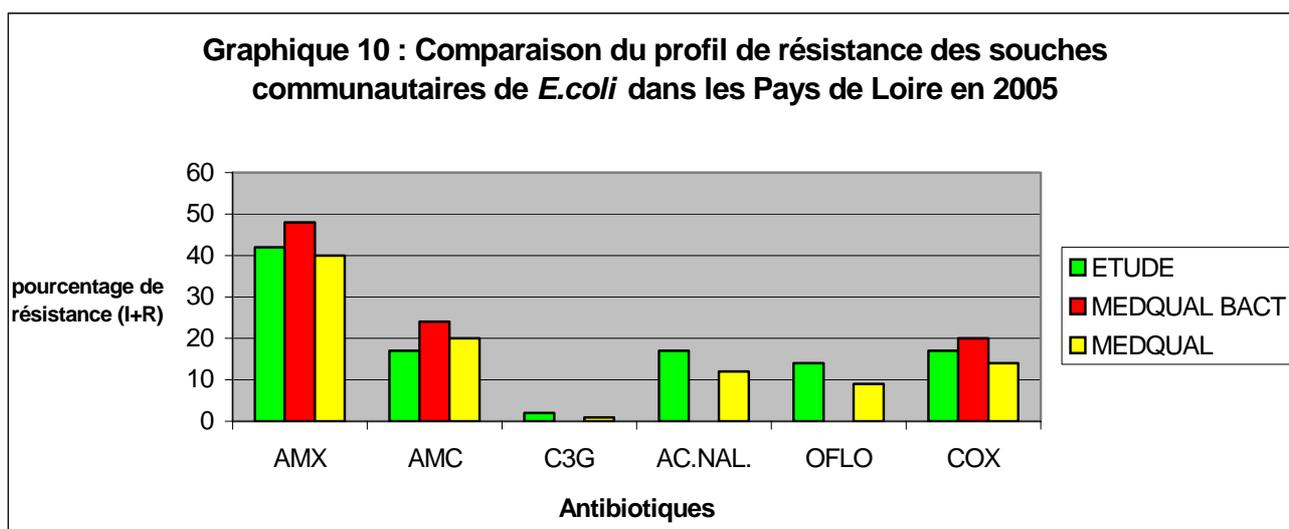
IV.3. VEILLE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES SOUCHES COMMUNAUTAIRES DE *ESCHERICHIA COLI*

Sur Nantes, il existe depuis le 1^o janvier 2004 une association nommée MEDQUAL dont l'un des objectifs est d'effectuer une veille épidémiologique régionale en milieu communautaire sur le *Staphylococcus aureus* ainsi que sur *Escherichia coli*. Les données sur les sensibilités de ces bactéries sont recueillies et transmises mensuellement au centre MEDQUAL. Ce projet existe grâce à la coopération d'environ 38% des laboratoires de la région Pays de Loire qui y ont adhéré. Toutes ces informations sont disponibles pour les prescripteurs du C.H.U. de Nantes par l'intermédiaire d'intranet.

Les données épidémiologiques de prélèvements bactériologiques (quels qu'ils soient, mais majoritairement urinaires) d' *Escherichia coli* au cours de l'année 2005 sur les Pays de La Loire ont été utilisées à titre comparatif (données MEDQUAL).

Il y a eu 18246 prélèvements bactériologiques sur cette année dont 24 hémocultures à *E. coli* (données MEDQUAL BACT). La liste des antibiotiques surveillés, choisie par le centre de pilotage de l'association étaient : amoxicilline (AMX), amoxicilline-acide clavulanique (AMC), ofloxacine (OFLO), ciprofloxacine, péfloxacine, cotrimoxazole (COX), nitrofurantoïne, et céphalosporines de troisième génération : céfixime, céfotaxime ceftazidime et ceftriaxone (C3G). Les taux de résistance observés parmi ces souches sont présentés en comparaison avec les souches d'origine communautaires de notre étude.

Il n'y avait aucune résistance vis-à-vis des céphalosporines de troisième génération et des



quinolones mais l'échantillon d'hémocultures prélevées en ville était très faible. De plus, les céphalosporines de troisième génération ont été ajoutées à la liste des antibiotiques choisis seulement dans un second temps, au cours de l'année 2005. Donc la sensibilité à cette classe n'a pas toujours été renseignée.

On observe que les taux de résistance étaient globalement plus élevés pour les souches de notre étude que pour l'ensemble des prélèvements bactériologiques de ville. Ceci peut être lié au fait que notre population d'étude comporte de nombreux patients âgés et fragiles, ayant probablement été plus exposés aux antibiotiques que la population générale.

Seul le taux de résistance à l'acide clavulanique-amoxicilline est plus faible dans les hémocultures hospitalières comme il a été remarqué précédemment.

En revanche, lorsque l'on confronte les taux de résistances des *E. coli* isolés lors des bactériémies de l'étude et ceux des bactériémies provenant des laboratoires de ville, on remarque une résistance plus élevée vis-à-vis de l'amoxicilline, de l'amoxicilline – acide clavulanique et du cotrimoxazole en ville. Il est à noter que la plupart des hémocultures prélevées en ville sont faites en institution plutôt qu'en ambulatoire, et représentent donc en réalité des bactériémies « nosocomiales ».

IV.4. COMPARAISON DES SOUCHES COMMUNAUTAIRES ET NOSOCOMIALES

Les bactériémies à *E.coli* d'origine nosocomiale étaient sur-représentées dans le groupe des patients décédés, sans différence significative cependant. D'autres études ont mis en évidence la mortalité élevée de ces infections nosocomiales, ce qui justifie les mesures de prévention pour limiter leur survenue.

Les taux de résistance vis-à-vis de la majorité des antibiotiques étaient significativement plus élevés dans les infections nosocomiales que communautaires. La différence n'est cependant pas significative en ce qui concerne l'acide nalidixique et l'ofloxacine, mais les souches communautaires présentent déjà des taux de résistance élevés vis à vis de ces molécules.

IV.5. EVALUATION DES ANTIBIOTHÉRAPIES

IV.5.1. Evaluations quantitatives et qualitatives des antibiothérapies et comparaison de leur pertinence entre groupes de services

Evaluations quantitatives et qualitatives des antibiothérapies

Dans cette étude, l'antibiothérapie empirique était adaptée dans 93% des cas tous services confondus. Ce résultat était meilleur que dans de nombreuses études où le traitement était approprié dans 75 à 86 % des cas(44,24,45).

L'antibiothérapie définitive était adaptée dans 100 % des cas pour les patients traités, ce qui est très encourageant. Cependant une analyse plus fine révèle que la pertinence de ces antibiothérapies n'est que de 64,7 % tous services confondus.

Pour être efficace, les prescripteurs utilisaient des antibiothérapies à large spectre ou des bithérapies (15,2 %) non recommandées (59,64,65,54,12) sans désescalade (dans 17,4 % des cas), avec des durées prolongées (13 %).

Certaines bi-antibiothérapies associaient un aminoside avec une β -lactamine ou une fluoroquinolone dans des sepsis sévères ou des chocs septiques ou encore dans des situations compliquée et à risque. Ce type d'association est recommandé (64,65,54,12) pour augmenter la vitesse de bactéricidie par synergie, malgré l'absence de preuves formelles (7,34).

D'autres bi-antibiothérapies (les plus fréquentes) comprenaient l'association permanente de céphalosporines de troisième génération ou d'amoxicilline –acide clavulanique avec une fluoroquinolone pour traiter une bactériémie à *E. coli* multisensible. Ce type de bi-antibiothérapie non justifiée expose au risque d'effets secondaires et à l'émergence de souches multi-résistantes.

Pour l'ensemble des patients traités, les antibiothérapies multiples étaient les plus fréquentes avec seulement 20 % des sujets traités par monothérapie. Les patients ayant reçu 5 molécules différentes ou plus étaient majoritairement des patients d'hématologie. Pour ces patients fragiles, souvent en aplasie fébrile, l'escalade thérapeutique est fréquente et rapide. Cependant, lorsqu'un germe a été identifié dans une ou plusieurs hémocultures, il faudrait pouvoir se contenter des antibiotiques adéquats et abandonner les molécules administrées en plus de façon empirique et qui sont inefficaces sur ce germe (comme les glycopeptides inactifs sur *E. coli*) pour éviter les situations avec moult antibiotiques cumulés (cf : le patient ayant reçu 9 molécules en 15 jours cité précédemment).

Les molécules les plus prescrites étaient les bêtalactamines puis les fluoroquinolones, avec en majorité l'ofloxacine.

Les nitro-imidazolés étaient toujours utilisés en association pour des sepsis d'origine digestive pour élargir le spectre aux germes anaérobies.

On a remarqué également une faible fréquence de prescription du cotrimoxazole (4 %), pourtant un des antibiotiques les plus délivrés pour le traitement des infections urinaires notamment les prostatites (pour sa bonne diffusion tissulaire) mais ce n'est pas un traitement recommandé pour les pyélonéphrites ici majoritaires (54,12). Cette molécule a été essentiellement prescrite comme antibioprophylaxie de la pneumocystose.

Comparaison de la pertinence des antibiothérapies entre groupes de services

Le faible taux de pertinence des antibiothérapies prescrites en réanimation et surtout en onco-hématologie peut sembler inquiétant. Ces services prennent en charge des patients fragiles et souffrant de pathologies lourdes, ce qui peut justifier un traitement initial maximaliste. Cependant les écarts par rapport aux recommandations de bon usage sont essentiellement une absence de désescalade après documentation microbiologique. Cette attitude risque d'augmenter encore la fréquence des infections nosocomiales à germes multi-résistants.

IV.5.2. Comparaison avec les études antérieures nantaises

Il n'y a pas eu d'étude sur les bactériémies à *Escherichia coli* sur le CHU de Nantes, donc pour évaluer les pratiques par rapport à des travaux antérieurs, notre choix s'est porté sur deux études : celle de Lepelletier portant sur toutes les infections à *E.coli* confondues au CHU de Nantes en 1996 (37) et une autre étude d'évaluation des bonnes pratiques de prescription des antibiotiques pour le traitement des infections urinaires sur Nantes en 2000 (2).

Comparaison avec l'étude sur les infections à *E. coli* sur Nantes en 1996

Dans cette publication (37), l'antibiothérapie empirique était adaptée dans seulement 56 % des cas (407 prélèvements bactériologiques, majoritairement urinaires, 3,6 % d'hémocultures). La différence est significative par rapport à notre résultat de 93 % mais tous les patients de notre étude présentaient un tableau clinique appelant clairement une antibiothérapie urgente.

Comparaison avec l'étude d'évaluations des bonnes pratiques d'antibiothérapies pour le traitement des infections urinaires en 2000 (2)

Pour pouvoir mieux comparer les pratiques quant au bon usage des antibiotiques pour le traitement des infections urinaires à l'étude réalisée en 2000 (2), nous avons isolé les bactériémies à porte d'entrée urinaire et évalué la qualité des prescriptions selon les critères précisés précédemment. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Pourcentage en 2005 (%)	Pourcentage en 2000 (%)
Ecarts majeurs		
Molécule prescrite inactive	0%	3,60%
Abstention de traitement à tort	0%	2,40%
Ecarts mineurs		
Non-association en bi-thérapie si nécessaire	1%	2,60%
Bi thérapie inappropriée	17%	10,3%
Absence de désescalade	18%	9%
Durée de traitement trop longue	13%	3,2%
Durée de traitement courte	0%	10%
Prescription décalée	1%	0%

Tableau 14 : Evaluation des antibiothérapies au cours des bactériémies à porte d'entrée urinaires en 2005 et des infections urinaires en 2000 au CHU de Nantes.

On constate l'absence d'écarts majeurs dans cette nouvelle étude, sachant que le taux en 2000 était déjà faible.

Les différences concernaient surtout l'absence de désescalade, les bi antibiothérapies inappropriées, et les durées de traitement trop longues qui étaient moins fréquents en 2000. Les groupes de pathologies des deux études n'étaient cependant pas superposables. : l'enjeu de traiter une cystite est moindre que celui de soigner une infection urinaire haute avec sepsis sévère. On constate tout de même une tendance forte à une protection maximaliste avec l'emploi de molécules à large spectre, d'association d'antibiotiques et de durées prolongées.

L'absence de désescalade peut traduire un manque de sensibilisation des prescripteurs aux objectifs économiques et écologiques.

Au total, les antibiothérapies des bactériémies à *Escherichia coli* sont efficaces dans 100% des cas et les traitements empiriques sont mieux adaptés (93%) à Nantes en 2005 que dans les autres études similaires (44,24,45). En revanche, il y a une forte tendance de protection maximaliste avec des traitements trop lourds (association, large spectre), trop longs, et plus coûteux surtout dans les services où l'état des patients est sévère (réanimation et hématologie).

IV.6. BIAIS ET LIMITES DE L'ÉTUDE

Le recueil de données a été rempli par deux personnes distinctes, ce qui aurait pu être un biais, mais le questionnaire était très précis et les deux investigateurs avaient les mêmes consignes de remplissage de ces données.

L'étude était prospective avec inclusion des patients au fur et à mesure des hémocultures positives à *E. coli* en 2005. Malheureusement, par manque de temps, tous les patients n'ont pu être rencontrés pendant leur hospitalisation. De ce fait, le recueil des données s'est fait assez souvent de façon rétrospective dans les dossiers des patients, et certaines informations manquaient comme par exemple, certaines comorbidités qui n'étaient souvent pas précisées (tabagisme, alcoolisme chronique, séropositivité au VIH). Ainsi, il y certainement eu une sous-estimation de ces paramètres. De même le poids manquait souvent, ne permettant d'évaluer les posologies d'aminosides, ni de calculer la clairance de créatinine.

L'échantillon de 184 patients était faible donc certaines analyses statistiques n'ont pas été faites par manque de puissance des tests (ex : la recherche de facteurs de risque de mortalité par régression logistique).

Notre population ne représentait pas l'ensemble de la population hospitalisée au CHU de Nantes puisque les patients hospitalisés sur le site de St Herblain ou sur le site de St Jacques n'étaient pas inclus. Ce dernier site comprend les services de soins de suite gériatriques et de longue durée, ainsi que le service de rééducation fonctionnelle. Les patients porteurs chroniques de sonde urinaire (patients âgés et patients para et tétraplégiques par exemple) sont donc sous-représentés. Or ces patients sont plus exposés aux infections nosocomiales et donc aux bactéries multi-résistantes. Le taux d'infection nosocomiale sur le CHU de Nantes pourrait donc être plus élevé, ainsi que les taux de résistance aux antibiotiques. De même l'antibiothérapie n'a pas été évaluée pour ces services.

L'évaluation des antibiothérapies a été faite en suivant les recommandations nationales et les référentiels locaux . N'ayant pas été faite par des experts en infectiologie, son analyse a pu être jugée avec moins de sévérité et donc la pertinence des antibiothérapies a pu être sur-estimée. L'étude n'étant initialement pas prévue pour cela, les antibiothérapies n'ont pas pu être jugées selon les critères de Gyssens (22) : l'indication de l'antibiothérapie n'était pas discutable pour ces situations de bactériémie à *E. coli*, en revanche le coût et la tolérance des molécules utilisées, le risque d'allergie et la voie d'administration n'ont pas été évalués. Dans l'analyse de la pertinence des traitements, le délai d'initiation du traitement antibiotique était mesuré en jour ; c'est à dire que seul le jour était précisé et non l'horaire du début du traitement, ce qui est important notamment dans les formes sévères. Le traitement était considéré comme pertinent s'il était débuté le jour même de l'hémoculture, mais s'il y avait un décalage de 12 heures pour un état de choc septique celui-ci n'était pas pénalisé. L'horaire était précisé dans les services des urgences ou en réanimation mais manquait souvent dans les autres services donc n'a pas été relevé dans cette étude. La voie d'administration avait été relevée dans l'étude mais n'a finalement pas pu être étudiée. Il manquait l'information de la capacité du patient à prendre son traitement par voie orale. Nous ne savons donc pas si la voie orale a été sous-utilisée. La notion d'allergie à un antibiotique n'était pas un paramètre relevé dans le questionnaire, ce qui est un autre biais pour l'évaluation des antibiothérapies.

Les résultats concernent la population étudiée et ne sont pas extrapolables à une autre population. Il sera intéressant de voir les résultats de l'étude multicentrique nationale COLIBAFI pour voir par exemple si l'augmentation des taux de résistance aux fluoroquinolones est comparable.

IV.7.PERSPECTIVES: VEILLE ÉPIDÉMIOLOGIQUE, MESURES DE PRÉVENTION ET PROTOCOLES DE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES

IV.7. 1.Veille épidémiologique

La connaissance de l'état actuel de l'écologie bactérienne communautaire et nosocomiale, la surveillance de l'évolution des résistances des bactéries est indispensable pour une meilleure prise en charge des infections. Ainsi, une fois communiquées aux professionnels de santé, ces données permettent aux prescripteurs d'adapter leur prescription antibiotique à l'écologie bactérienne locale.

L' ONERBA (Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques) se charge de recueillir des informations nationales via les Centres nationaux de référence, les laboratoires de bactériologie de ville et des hôpitaux et les CLIN (comités de lutte contre les infections nosocomiales), afin de dégager les tendances évolutives et d'identifier les phénomènes épidémiques.

Une surveillance épidémiologique des entérobactéries productrices de BLSE communautaires dans notre région est un nouvel objectif pour l'association MEDQUAL dans les années à venir afin de guetter l'émergence de ces nouvelles souches bactériennes multi-résistantes.

IV.7.2.Recommandations pour le contrôle de la diffusion des infections à entérobactéries multi-résistantes et/ou productrices de BLSE

Même si dans notre étude les souches de bactéries multi-résistantes notamment celles productrices de BSLE étaient rares (prévalence stable depuis 10 ans) visiblement elles sont malgré tout en constante augmentation dans le monde entier et s'accompagnent d'une surmortalité, d'une prolongation des durées d'hospitalisation et d'un coût plus important (15). Les souches productrices de BLSE sont de plus en plus résistantes à d'autres classes

d'antibiotiques dont les fluoroquinolones et aminosides (via les plasmides) (15,18,61). Le choix d'antibiotiques devient donc de plus en plus restreint dans ces infections. De plus, peu d'antibiotiques sont développés et sortent actuellement sur le marché par rapport aux décennies précédentes (aux USA, il existe une nouvelle cycline la tigecycline qui a une activité notamment sur ces entérobactéries mais qui n'a pas l'AMM en France actuellement).

Devant cette menace réelle, bien que la prévalence de ces souches reste encore stable et faible, la prévention de ces infections, la bonne utilisation des antibiotiques et la connaissance des données épidémiologiques locales et récentes semblent indispensables.

Certaines recommandations pour le contrôle de la diffusion de ces infections ont été établies (66, 60).

- Des mesures d'isolement sont préconisées avec chambre et salle de bain individuelles, mesures de précautions de contact (gants, surblouses), usage large de solutions hydro-alcooliques, matériel médical à usage personnel (thermomètre, stéthoscope...)
- Faire suivre l'information lors d'admission ou de transfert dans d'autres services ou institutions des mesures de précautions de contact.

IV.7.3. Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital

Depuis que les antibiotiques sont utilisés en France, pays le plus consommateur en Europe avec une estimation de 20 millions de prescriptions annuelles dont 30 % pour l'antibioprophylaxie chirurgicale (53), la résistance bactérienne aux antibiotiques est préoccupante dans les établissements de soins français. Le choix d'antibiotiques efficaces y est rendu difficile. Par ailleurs, cette prévalence de bactéries multirésistantes, et la gravité des infections qu'elles induisent amènent à prescrire largement les quelques molécules encore actives, souvent les plus récentes et/ou de spectre étendu. Ces pratiques favorisent à leur tour l'émergence de nouvelles résistances et de plus, induisent des surcoûts.

La prescription des antibiotiques doit prendre en compte non seulement l'effet recherché sur l'infection des malades traités, mais aussi leurs effets sur l'écologie bactérienne et donc sur la collectivité. Il est ainsi essentiel de retarder l'apparition et/ou l'extension des résistances bactériennes et de préserver le plus longtemps possible l'activité des antibiotiques.

C'est aujourd'hui l'ère des recommandations (ANAES) (1), conférences de consensus (SPILF (64)) ; référentiels locaux (Antibiogarde), la circulaire DHOS/E2- DGS/SD5A n° 272 du 2 mai 2002 (62) pour tendre vers le bon usage des antibiotiques. De nombreuses organisations existent avec différentes missions pour toujours viser ce même objectif (COMEDIMS, Comité de Lutte des Infections nosocomiales, les Commissions des antibiotiques, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (CMIT).

La politique de bon usage des antibiotiques en ville où il avait été décidé de lancer des campagnes d'information audiovisuelles vers le public (« les antibiotiques, c'est pas automatique ») menées par la Caisse nationale d'assurance-maladie dans le but de diminuer le recours inopiné aux antibiotiques avait eu des premiers résultats positifs avec une baisse annuelle de l'ordre de 10 à 15% des antibiotiques en pathologie respiratoire depuis 2002 (62).

IV.7. 4. Problèmes soulevés et perspectives d'avenir

Grâce à cette étude, plusieurs points ont été soulevés.

Les résistances vis-à-vis des fluoroquinolones ont beaucoup augmenté depuis une dizaine d'années sur Nantes. Cette constatation doit faire réviser nos pratiques en essayant de limiter nos prescriptions de cette classe thérapeutique :

Lors des bactériémies à *Escherichia coli* surtout dans les formes sévères, nosocomiales et chez les patients ayant eu une antibiothérapie antérieure récente, l'antibiothérapie empirique devrait oublier les fluoroquinolones au profit des céphalosporines de troisième génération pour diminuer le risque d'échec thérapeutique.

Ces nouvelles données pourraient être diffusées aux prescripteurs à travers le logiciel AntibioGARDE mis à disposition du personnel du site par intranet.

Pour diminuer l'utilisation des fluoroquinolones, il faudrait insister sur la désescalade thérapeutique vers une classe antibiotique à spectre plus étroit lorsqu'elle est possible (par exemple l'utilisation d'amoxicilline dans les infections urinaires de la femme quand la souche y est sensible).

Cette classe devrait, si possible, être réservée à un usage curatif et non utilisée si largement en antibioprophylaxie.

Dans cette étude, les antibiothérapies empiriques sont très souvent appropriées (93 % des cas). En revanche, la pertinence des traitements est moins bonne avec 64,7% seulement, avec trop d'absence de désescalade thérapeutique et trop de traitements prolongés. Ce sont des points sur lesquels il y a encore des progrès à faire en insistant sur la ré-évaluation systématique des antibiothérapies entre 48 et 72 heures en fonction de la clinique, de la tolérance, de l'efficacité thérapeutique et de l'antibiogramme.

Il faut encore poursuivre l'information et la formation médicale continue comme tous les dispositifs cités ci-dessus s'engagent à le faire.

Dans quelques mois, les résultats nationaux de l'étude COLIBAFI seront publiés. Ainsi, connaissons-nous peut-être de nouveaux facteurs prédictifs de gravité qui nous permettraient de mieux prendre en charge ces infections. Les données épidémiologiques sont également attendues pour confirmer ou non l'augmentation des résistances aux fluoroquinolones, voire l'émergence de souches productrices de BLSE.

V. CONCLUSION

Les bactériémies à *Escherichia coli* sont des infections graves, avec un taux de mortalité élevé, et intéressent majoritairement une population âgée et fragile.

L'analyse des sensibilités de *E.coli* a révélé une relative stabilité vis-à-vis de l'ensemble des antibiotiques testés depuis 10 ans sauf pour les fluoroquinolones dont le taux de résistance a fortement augmenté par rapport aux données antérieures locales et nationales : 18 % pour l'acide nalidixique, 16 % pour l'ofloxacine et 12 % pour la ciprofloxacine pour les infections communautaires et 25 % pour les fluoroquinolones dans les infections nosocomiales. Les souches de bactéries hyperproductrices de céphalosporinases (quatre) et celles productrices de BLSE (deux seulement) restent rares. Dans cette étude, les antibiothérapies probabilistes étaient adaptées dans 93 % des cas et les antibiothérapies définitives étaient adaptées dans 100 % des cas. Cependant le taux de pertinence des traitements était seulement de 64,7%, tous services confondus. On constate une forte tendance de protection maximaliste avec des traitements à spectre trop large, trop longs, et plus coûteux, surtout dans les services de réanimation et d'hématologie.

Au vu de l'augmentation des résistances aux fluoroquinolones, l'antibiothérapie probabiliste de ces bactériémies, dans les situations sévères ou pour les infections nosocomiales, devrait utiliser en première intention une céphalosporine de troisième génération plutôt qu'une fluoroquinolone.

Par ailleurs, devant le risque d'émergence de souches multirésistantes, une maîtrise des prescriptions antibiotiques semble urgente, comme préconisé dans de nombreuses recommandations sur le bon usage des antibiotiques.

Dans quelques mois, l'étude nationale multicentrique COLIBAFI portant sur plus de 1000 bactériémies sera publiée. Leurs résultats attendus sont outre l'obtention de données épidémiologiques récentes nationales sur une grande série de patients présentant une bactériémie à *E.coli*, la mise en évidence de facteurs pronostiques de gravité ou de localisations secondaires particulières identifiables en temps réel pouvant améliorer la prise en charge des patients à l'aide de mesures préventives et thérapeutiques et ainsi éviter les échecs thérapeutiques. Nous pourrions alors voir si l'augmentation importante de résistance vis-à-vis des fluoroquinolones se vérifie dans ces données nationales.

Bibliographie

1. ANAES. Le bon usage des antibiotiques à l' hôpital. Texte de recommandations Août 1996 .
2. Arnaud . I., El kouri D., N'Guyen J.M. , Foucher Y., Karam G., Lepage J.Y., Billard M., Potel G., Lombrail P. Bonnes pratiques de prescription des antibiotiques pour la prise en charge des infections urinaires en milieu hospitalier : identification des écarts aux recommandations et actions correctrices. Méd. Mal.Infect. 2005 ; 35 : 141-148.
3. Baum H.V., Franz U., Geiss H.K. Prevalence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in hematologic-oncologic patients, Infection 2000; 28: 278-281.
4. Beger H.G., Rau B., Isenmann R., Schwarz M., Gansauge F., Poch B., Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis, pancreatology 2005; 5:10-19.
5. Berche P., Gaillard J-L., M. Simonet; Bactériologie, Bactéries des infections humaines ; *Escherichia coli*, Médecine –sciences Flammarion, 1988 ; 100- 109.
6. Berild Dag, Atefeh Mohseni, Lien My Diep, Mogens Jensenius, Signe Holta Ringertz. Adjustment of antibiotic treatment according to the results of blood cultures leads to decreased antibiotic use and costs; JAC 2006 .57 (2): 326-330

7. Bernard Kreger E., Gram-negative bacteremia: Re-evaluation of Clinical Features and Treatment in 612 patients. *The Am.J. Med.* Vol 68 .1980 march. 344-355.
8. Bertrand X., Costa Y., Pina P. Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques dans les bactériémies: données de l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA); *Méd.Mal. Inf.* 35 (2005) 329-334.
9. Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D; Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: clinical outcome and length of hospitalisation; *Clin Infect Dis.* 2002 jun 15; 34 (12): 1600-1606.
10. 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 Jun; 48(6): 1934-40.
11. Branger S., Casalta J.P., Habib.G., Collard F., *Escherichia coli* endocarditis: seven new cases in adults and review of the literature, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2005) 24: 537-541.
12. Bru J.P., Infections urinaires, AntibioGARDE édition 2004: 181-190.
13. Bru J.P., Infections intra-abdominales, AntibioGARDE édition 2004: 213-226.
14. Bryskier A. Fluoroquinolones. Classification, propriétés physicochimiques, activités antibactériennes et pharmacocinétiques. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses*, 8-004-B-10, 1999.
15. Cheol-In Kang, Sung-Han Kim, Wam Beom Park. Bloodstream infections due to Extended-spectrum beta-lactamase- producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob.Agents and Chemotherapy.* Dec.2004, p.4574-4581.
16. Cheol-In Kang, Sung-Han Kim; Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant Gram-Negative Bacilli: Risk factors for Mortality and Impact of Inappropriate Initial antimicrobial Therapy on Outcome; *AAC*, feb.2005, p. 760-766.
17. Conférences d'experts . Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. 14 septembre 2004. <http://www.sfar.org>
18. Du B, Long Y, Liu H. Extended-spectrum beta-lactamase- producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection : risk factors and clinical outcome; *Intensive Care Med.* 2002 Dec; 28 (12): 1718-1723.
19. Dubouix ,Résistance aux antibiotiques : des chiffres de l' ONERBA au bon usage. 2005. ONERBA.
20. Flandrois. *Escherichia coli*, Bactériologie médicale, collection AZAY, 1997, 174-179
21. Garau J., Xercavins M., Rodriguez-Carballeira M., Ramon Gomez-Vera. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. *Antimicrob.Agents Chemother*, 1999 Nov; 43 (11): 2736-2741.
22. Gyssens. Critères d'évaluations des antibiothérapies selon I.C. Gyssens. *J Antimicrob Chemother* 1992 ; 30 :724-7.
23. Hall J.C., Christiansen K.J., England P., Low A.I., McRae P.J., Mander J., Taylor T.A., Hall J.L, Antibiotic prophylaxis for patients undergoing transurethral resection of the prostate, *urology* 47: 852-856, 1996.
24. Harbath S., MD,MS, Jorge Garbino. Inappropriate Initial Antimicrobial Therapy and its Effect on Survival in a Clinical Trial of Immunomodulating Therapy for Severe sepsis. 2003 nov. *The American Journal of Medicine* (115); 529-535.
25. Huotary K, Tarkka E, Valtonen, Kolho. Incidence and risk factors for nosocomial infections caused by fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli*. *Eur.J.Clin Microbiol Infect Dis.* 2003 Aug; 22 (8): 492-495.
26. Isenmann R, Runzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, Maier L, Malferttheiner P, Goebell H, Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial, *Gastroenterology*, 2004 Apr; 126 (4): 997-1004.
27. Jackson Lisa A., Benson Patti, Neuzil Kathleen M.; Burden of community-onset *Escherichia coli* bacteremia in Seniors; *J. Infect. Dis.*; 2005; 191: 1523-1529
28. Jehl F., Chomar M., M.Weber, A.Gérard, De l'antibiogramme à la prescription, éd. Biomérieux, février 2000 ; 7-12.

29. Javaloyas M, Garcia-Somoza D, Gudiol F. Bacteremia due to *Escherichia coli* : epidemiological analysis and sensitivity to antibiotics in a county hospital. *Med Clin*. 2003 Feb; 120 (4):125-127.
30. El Kholy,A.,Baseem,H. 2003. Antimicrobial resistance in Cairo, Egypt 1999- 2000: a survey of five hospitals. *J. Antimicrob. Chemother.* 51, 625- 630.
31. Kalpana Gupta MD, MPH; Addressing antibiotic resistance. *Am. J. Med.* 113 (1) 2002 july; 29-34.
32. Larissa R. Graff Pharm D, Kristal K., Franklin Pharm D, Lana Witt PharmD. Animicrobial therapy of gram-negative bacteremia at two university-affiliated medical centers. *The American Journal of Medecine*, 2002 feb,; 112 (3): 204-211.
33. Lecaillon E., Blosser-Middleton R., Sahn D.F, Jones M.E. . Activité de l'acide nalidixique et des fluoroquinolones sur des souches de *Escherichia coli* isolées d'infections urinaires non compliquées. *Med et Mal Infect* 34 (2004) 450-454.
34. Leibovici Leonard, Michal Paul, Oded Poznanski. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside Combination Treatment for Gram-Negative Bacteremia : a Prospective, Observational Study. *Antimicrob.Agents.chemother.*,may 1997, 1127-1133.
35. Le Minor Léon, Bactériologie médicale, Entérobactéries, 395- 406.
36. Le Minor Léon, Claude Richard ; Méthodes de laboratoire pour l'identification des entérobactéries, chapitre 3 : *Escherichia coli* ; commission des laboratoires de référence et d'expertise, 1993 ; 55- 71.
37. Lepelletier D.,Caroff N., Reynaud A., Bichet H.; *Escherichia coli*: Epidemiology and analysis of risk factors for infections caused by resistant strains; *Clin. Infect. Dis.* 1999; 29: 548-552.
38. Mainardi JL, Goldstein FW et Gutmann L. Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques. *Encycl Med Chir (Elsevier, paris), Maladies infectieuses*, 8- 006-N-10, 1996, 8p.
39. Malgrange V Bussy, Bajolet Laudinas O, Gerdeaux M, Laplatte G, Mulin B, Reveil JC, Gayet S. Epidemiology of hospital bacteremias in eastern France. Eastern CCLIN Network. Institut Jean Godinot Reims, France. 1996. PMID : 9769869 .
40. Mallat H, Grohs P, Levy A; Retrospective study of bacteremia diagnosed in an emergency department: frequency, susceptibility of microorganisms, and impact on therapeutic management. *Med Mal Infect.* 2004 Jul; 34 (7): 310-315.
41. Medelson. G. V.Hait.J.Ben Israel. Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *E.coli* and *K. Pneumoniae* in an Israeli long-term care facility. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2005) 24: 17-22.
42. Metan G, Zarakolu P, Cakir B. Clinical outcomes and therapeutic options of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents.* 2005 Sep,26(3) : 254-257.
43. Micol R., Lortholary O., Jaureguy F., Bonacorsi S., Bingen E., Lefort A., Mémain N., Bouchaud O., Larroche C., *Escherichia coli* native endocarditis, *Clinical Microbiology & Infection*, (2006) 12: 401.
44. Moreno Franco AI, Casallo Blanco. Study on bacteremia in the service of internal medecine of a group 2 hospitals. Analysis of recent three years. *An Med Interna.* 2005 May; 22 (5): 217-221.
- 45.. Moumile K., A.Carbonne, M-L. Rouquet, M-L. Rouquet. Etude descriptive des bactériémies dans un hôpital gériatrique universitaire ; *Pathologie Biologie* 52 (2004) 557-565.
46. Nseir S., Ader F., Marquette C-H., Durocher A. Impact de l'utilisation des fluoroquinolones sur l'émergence des bactéries multirésistantes. *Pathologie Biologie* 53 (2005) 470-475.
47. ONERBA. Conseil scientifique de l' ONERBA. Résistance bactérienne aux antibiotiques. Données de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne (ONERBA).*Médecine et maladies infectieuses* 35 (2005) 155-169.
48. Oteo J, Lazaro E, Antimicrobial-resistant invasive *Escherichia coli*, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2005 Apr; 11 (4): 546-553.

49. Pak-Leung Ho, Wai-Ming Chan, Kenneth W.T.Tsang, Samson S.,Y. Wong, Karl Young; Bacteremia caused by *Escherichia coli* producing Extended-spectrum Beta-lactamase: a case –control study of risk factors and outcomes; Scand J Infect Dis 2002, 34: 567-573.
50. Péan Y., Goldstein F.W, De Bels F. Evolution de la sensibilité et épidémiologie de la résistance des entérobactéries de ville au cours des enquêtes Vigil'Roc ; Méd Mal Infect 2001 ; 31 : 609-21.
51. Pilly E. ,par l' APPIT ; Maladies infectieuses, Bactériémie, sepsis et choc septique, édition octobre 1997, p.20.
52. Pilly, par le CMIT ; Maladies infectieuses, Etats infectieux : définition, physiopathologie et critères de gravité, 20^e édition 2006, 28-31 .
53. Pilly, par le CMIT, bon usage des anti-infectieux à l' hôpital et en ville ; Pilly 20^e édition, Maladies Infectieuses et Tropicales; 2006: 719-724.
54. Pilly, par le CMIT, Infections urinaires; Pilly 20^e édition, Maladies Infectieuses et Tropicales; 2006: 287-296.
55. Schaeffer EM, Prophylactic use of antimicrobials in commonly performed outpatient urologic procedures , Nat Clin Pract Urol. 2006 Jan; 3.
56. Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), antibiothérapie des infections urinaires du 16 novembre 1990. Méd .Mal.Infect. 1991 ; 21 : 51-54.
57. Soussy CJ, Cavallo JD, Courcol R, Drugeon H, Jarlier V, et al. Sensibilité aux antibiotiques de souches d' *Escherichia coli* isolées en 1998 et 1999 : résultats d'une enquête multicentrique française. Méd.Mal.Inf 2000 ;30 : 650-6.
58. Soussy C. J. Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie. Communiqué 2005. (ed.janv. 2005). <http://www.sfm.asso.fr>
59. Richard D., David MD, Peter M.C. Deblieux MD. Rational antibiotic treatment of outpatient genitourinary infections in a changing environment. The American Journal of medicine; 2005 july, vol.118, Issue 7 (1): 7-13.
60. Rupp ME, Fey PD. Extended spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae*: considerations for diagnosis, prevention and drug treatment. Drugs. 2003; 63 (4): 353-65.
61. Tal S, Guller V, Levi S, Bardenstein R, Berger D, Gurevich I, Gurevich A. Profile and prognosis of febrile elderly patients with bacteremic urinary tract infection; J Infect. 2005 May; 50 (4): 296-305.
62. Tal Sari, V. Guller, Schmucl Levi, Rita Bardenstein, David Berger, Irina Gurevich, Alexander Gurevich. Profile and prognosis of febrile elderly patients with bacteremic urinary tract infection. Journal of Infection (2005) 50: 296-305.
63. Vandebos F, Ozanne A, F. Burel –Vandebos, S. Tempesta, T.Fosse. Bactériémies à *Escherichia coli* d'origine urinaire, caractéristiques cliniques et facteurs pronostiques, Presse Médicale 2004: 33: 847-851.
64. Vildé J.L. , C. Chidiac, 14^e Conférence de consensus de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue française. Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins ? Méd Mal Infect 2002 ; 32 : 320-328.
65. Vildé J.L., C .Chidiac. Conférence de Consensus co-organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et l' Association Française d'Urologie (AFU). Infections urinaires nosocomiales de l'adulte ; novembre 2002.
66. Von Baume Heike, Reinhard Marre, Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* and therapeutic implications, Int. J. Med. Microbiol, 295 (2005) 503-511.
67. Wang FD, Lin ML, Liu CY. Bacteremia in patients with hematological malignancies. Chemotherapy. 2005 May; 51 (2-3): 147-153.

ANNEXES

ANNEXE 1

La liste standard des antibiotiques à tester pour l'antibiogramme de *Escherichia coli* est la suivante avec les concentrations critiques :

Antibiotiques	Charge du disque	Concentrations critiques (mg/l)	
		S	R
Pénicillines			
Ampicilline	10 µg	< 4	> 16
Amoxicilline + clavulanate	20/10 µg	< 4/2	> 16/2
Ticarcilline	75 µg	< 16	64
Ticarcilline + clavulanate	75 /10 µg	< 16/2	> 64/2
Piperacilline + tazobactam	75/ 10 µg	< 8/4	> 64/4
Céphalosporines			
Céfalotine (C1G)	30 µg	< 8	> 32

Céfoxitine (C2G)	30 µg	< 8	> 32
Céfotaxime (C3G)	30 µg	< 4	> 32
Ceftazidime (C4G)	30 µg	< 4	> 32
Autres bêta-lactamines			
Imipénème	10 µg	< 4	> 8
Quinolones			
Ofloxacine	5 µg	< 0,5	> 1
Ciprofloxacine	5 µg	< 0,5	> 1
Norfloxacine	5 µg	< 0,5	> 1
Acide nalidixique	30 µg	< 8	> 16
Aminosides			
Tobramycine	10 µg	< 2	> 4
Gentamicine	15 µg	< 2	> 4
Nétilmicine	30 µg	< 2	> 4
Amikacine	30 µg	< 8	> 16
Nitrofuranes			
Cotrimoxazole	1,25 / 23,75 µg	< 2 / 38	> 8 / 152

D'après le Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie ; communiqué 2005 (édition janvier 2005) Pr. C.J. Soussy.(16)

ANNEXE 2

Définitions

- Le sepsis est défini comme une infection documentée avec la présence d'au moins 2 des signes suivants :

- * Température > 38°C ou < 36°C
- * Fréquence respiratoire > 20/min ou PaCO₂ < 32 mm Hg
- * Fréquence cardiaque > 90 / min
- * Globules blancs > 12000/mm³ ou < 4000/mm³

- Le sepsis sévère est défini comme un sepsis et au moins 2 des signes suivants :

pH artériel < 7,36 ou augmentation des lactates

Hypoxémie artérielle (PaO₂ < 75 mm Hg ou PaO₂/FiO₂ < 250)

Oligurie (< 300 ml/h ou 700 ml/24h)

Coagulopathie (diminution de > 50 % du TQ ou plaquettes < 100000/mm³)

Glasgow < 14

Hypotension < 90 mm Hg ou diminution de plus de 40 mm Hg

Le choc septique correspond au sepsis sévère et une hypotension persistante malgré un remplissage adéquat ou nécessitant des catécholamines.

Les définitions des principales comorbidités sont les suivantes :

L'éthylisme chronique est défini comme une consommation excessive et régulière d'alcool induisant un état de dépendance, responsable de troubles mentaux, physiques, comportementaux et altérant les relations sociales, familiales et économiques.

L'insuffisance cardiaque congestive est définie comme une anomalie de la fonction cardiaque responsable de l'apparition de signes tels que asthénie ou dyspnée de repos ou lors de l'effort, associée à des signes objectifs suggérant cette pathologie à l'examen clinique ou échographique.

L'insuffisance respiratoire chronique est l'impossibilité pour l'appareil respiratoire de maintenir des gaz de sang normaux. Elle se traduit habituellement par l'un ou plusieurs des signes suivants : sensation de dyspnée pour des efforts modérés, hypoxémie chronique, hypercapnie, hypertension artérielle pulmonaire sévère > 40 mmHg, oxygénodépendance ou dépendance d'une assistance respiratoire.

L'insuffisance rénale chronique est définie comme la diminution progressive et irréversible du débit de filtration glomérulaire, reflétée par la diminution de la clairance de la créatinine (< 80 ml/min) avec comme corollaire une élévation de la créatinine (> 120µmol/l).

Le diabète est défini comme le fait d'avoir une glycémie à jeun à plus de 1,26g/l mesurée à deux reprises, ou bien une glycémie > 2g/l quelle que soit l'heure du prélèvement.

MOISAN-COLLIARD CAMILLE :
BACTERIEMIES A *ESCHERICHIA COLI*
ETUDE PROSPECTIVE SUR 184 PATIENTS AU CHU DE NANTES EN 2005

En 2005, 184 épisodes de bactériémies à *Escherichia coli* ont été enregistrés au CHU de Nantes. Ces infections étaient graves avec 42 % de sepsis sévères et de chocs septiques et intéressaient une population âgée (71 ans en moyenne). Le taux de mortalité était de 18 % avec 33 décès.

Les profils de résistance aux antibiotiques ont été étudiés, révélant une augmentation importante du taux de résistance vis-à-vis des fluoroquinolones (18 % pour l'acide nalidixique et 15 % pour l'ofloxacin dans les infections communautaires et 25 % pour les infections nosocomiales).

Les antibiothérapies empiriques étaient adaptées à l'antibiogramme dans 93 % des cas et les traitements définitifs étaient appropriés dans 100 % des cas. Par contre, ils étaient pertinents seulement dans 64,7 % des cas avec des traitements prolongés, à spectre trop large et sans désescalade.

Des progrès de bon usage des antibiotiques restent à faire, notamment avec la maîtrise de l'utilisation des fluoroquinolones.

MOTS-CLES

Escherichia coli
Bactériémie
Résistance
Antibiotiques
Fluoroquinolone