

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2021

N°

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

(DES de MEDECINE GENERALE)

par

***Bérénice, VIGOUROUX***

---

Présentée et soutenue publiquement le 12 janvier 2021

---

**PROBLEMATIQUES LIEES A L'ELABORATION D'UN PROTOCOLE D'ESSAI SUR  
L'IMPACT DE L'ANTIBIOGRAMME CIBLE SUR L'UTILISATION DES  
ANTIBIOTIQUES LARGE SPECTRE DANS LES INFECTIONS URINAIRES  
FEMININES A *E.COLI* EN MEDECINE GENERALE : ETUDE PRELIMINAIRE**

---

Président : Monsieur le Professeur David BOUTOILLE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jean-Pascal FOURNIER

Membres du jury : Madame le Docteur Stéphanie LARRAMENDY-MAGNIN et  
Monsieur le Docteur Stéphane CORVEC

## REMERCIEMENTS

*A Madame et Messieurs les membres du jury,*

Monsieur le Professeur David BOUTOILLE,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur Jean-Pascal FOURNIER,

Je te remercie de m'avoir accompagné et soutenu tout au long de l'écriture de cette thèse. Merci de t'être rendu disponible pour mes nombreuses interrogations et inquiétudes, cela n'a pas été de tout repos ! J'ai été ravie de réaliser ce travail avec toi, tu es un directeur de thèse formidable.

Madame le Docteur Stéphanie LARRAMENDY-MAGNIN,

Merci d'avoir initié ce projet.

Vous me faites l'honneur de juger mon travail.

Soyez assuré de mes remerciements et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Stéphane CORVEC,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail.

Soyez assuré de mes remerciements et de mon profond respect.

*Aux différents intervenants, participant au projet,*

Mme Emmanuelle BATAILLE, Mme Aurélie GAULTIER, M. Damien FAIRIER, merci pour vos conseils et votre aide précieuse dans l'élaboration du protocole.

Merci aux laboratoires ISOSEL d'avoir accepté de participer à ce projet et je remercie particulièrement le Docteur Guillaume AUBIN pour son implication.

*A ma famille,*

François, mon mari, merci de me rendre heureuse chaque jour. Ta présence à mes côtés depuis le début de mes études, ton soutien indéfectible, ta patience inlassable, ton humour à toute épreuve et ton amour, m'ont permis d'en arriver là où j'en suis aujourd'hui. J'ai pleinement conscience de tous les sacrifices que tu as réalisés. Aujourd'hui, une page se tourne et une autre s'ouvre à nous, je t'aime.

Ma mère, mon frère et mes deux sœurs, qui ont fait de moi la personne que je suis devenue aujourd'hui. Vous avez toujours trouvé les mots justes pour me motiver, vous m'avez épaulé tout au long de mes études.

Ma belle-famille, pour votre bienveillance, les repas partagés, vous m'avez accueilli les bras ouverts, vous êtes devenus ma deuxième famille.

*A mes amis,*

Mes amis du lycée, Julia, Adèle, Pauline, Clément et leurs compagnons Florian, Kévin, Éric et Matias, avec un petit nouveau dans la bande Côme, merci pour votre amitié qui perdure depuis des années malgré la distance. Vous êtes de véritables amis.

A mes co-internes de la « cité », Adèle J, Laure, Adèle R, Claire, Nicolas, que de bons moments partagés avec vous. Le mémorable thé-chocolat autour duquel nous partageons nos joies et nos peines, est devenu un rituel ! Vous êtes devenus des amis précieux.

## LISTE DES ABREVIATIONS

(Par ordre alphabétique)

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

BLSE :  $\beta$ -Lactamases à Spectre Étendu

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

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CPAM : Caisse Primaire de l'Assurance Maladie

DDD : Daily Defined Dose

DDJ : Dose Définie Journalière

ECBC : Examen Cyto-Bactériologique des Crachats

ECBU : Examen Cyto-Bactériologique des Urines

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

HAS : Haute Autorité de Santé

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

MeSH : Medical Subject Headings

NIR : Numéro d'Inscription au Répertoire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PRECIS-2: PRagmatic Explanatory Continuum Indicator Summary 2

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse en Langue Française

SNDS : Système National des Données en Santé

## TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION.....	8
1.	Contexte .....	8
1.1.	Généralités.....	8
1.2.	Présentation d' <i>E.coli</i> et de ses mécanismes de résistance aux antibiotiques .....	8
1.3.	L'antibiogramme .....	11
1.4.	Recommandations de bonnes pratiques pour la prise en charge des infections urinaires.....	12
1.5.	Programmes de lutte contre l'émergence des résistances bactériennes .....	13
2.	Rationnel de l'étude .....	15
3.	Problématiques et objectifs .....	16
II.	MATÉRIEL ET MÉTHODES .....	17
1.	Constitution d'un comité de pilotage .....	17
2.	Choix des critères de jugement principal et secondaires : revue de la littérature .....	17
3.	Définition de la population cible.....	19
3.1.	Description de la population cible.....	19
3.2.	Choix du laboratoire partenaire.....	19
4.	Modalités de randomisation .....	19
5.	Choix de l'algorithme de l'antibiogramme ciblé .....	20
6.	Extraction préliminaire des données de l'Assurance Maladie .....	22
III.	RÉSULTATS.....	23
1.	Choix des critères de jugement principal et secondaires.....	23
2.	Définition de la population cible.....	32
2.1.	Description de la population cible.....	32
2.2.	Choix du laboratoire partenaire.....	33
3.	Modalité de randomisation.....	33
4.	Choix de l'algorithme de l'antibiogramme ciblé .....	34
5.	Extraction préliminaire des données de l'Assurance Maladie .....	37

IV. DISCUSSION.....	38
1. Choix des critères de jugement principal et secondaires.....	38
1.1. Choix du critère de jugement principal .....	38
1.2. Choix du critère de jugement secondaire .....	39
2. Définition de la population cible .....	40
2.1. Description de la population cible.....	40
2.2. Choix du laboratoire partenaire.....	40
2.3. Constitution de l'échantillon .....	41
3. Modalités de randomisation .....	41
4. Choix de l'algorithme de l'antibiogramme ciblé .....	43
V. CONCLUSION .....	44
BIBLIOGRAPHIE .....	46
RÉSUMÉ.....	70

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 :</b> Classification des entérobactéries à l'état sauvage - FERRY PT .....	9
<b>Figure 2 :</b> Prévalence de la résistance aux antibiotiques en France en 2016 parmi les souches d' <i>E.coli</i> responsables d'infections des voies urinaires d'origine communautaire – CARON F .....	10
<b>Figure 3 :</b> Liste des antibiotiques critiques en 2015 - ANSM .....	18
<b>Figure 4 :</b> La roue de PRECIS-2 .....	20
<b>Figure 5 :</b> Diagramme de flux de la sélection des articles mentionnant l'antibiogramme ciblé .....	23
<b>Figure 6 :</b> Les différents profils-prescripteurs d'antibiothérapie face à une infection urinaire suspectée .....	31
<b>Figure 7 :</b> Roue PRECIS-2 de l'étude. ....	34
<b>Figure 8 :</b> Représentation schématique d'une étude en grappes conventionnelle et de type « stepped wedge » .....	42

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1 :</b> Équations de recherche pour l'antibiogramme ciblé. ....	18
<b>Tableau 2 :</b> Recommandations 2018 sur l'antibiothérapie des infections urinaires .....	21
<b>Tableau 3 :</b> Caractéristiques des études sélectionnées traitant de l'antibiogramme ciblé, classées en fonction de leur population cible et du type d'infection.....	25
<b>Tableau 4 :</b> Liste des DDJ en fonction des ATC des antibiotiques choisis dans l'étude .....	31
<b>Tableau 5 :</b> Scores des domaines de l'outil PRECIS-2 pour les domaines de l'intervention.....	34
<b>Tableau 6 :</b> Antibiogrammes ciblés proposés dans 4 études françaises. ....	35
<b>Tableau 7 :</b> Algorithme d'antibiogrammes ciblés pouvant être proposé pour les ECBU positifs à <i>E.coli</i> chez la femme > 16ans. ....	36

# I. INTRODUCTION

## 1. Contexte

### 1.1. Généralités

En France, 93% des antibiotiques sont prescrits en ambulatoire dont 70% par des médecins généralistes. En 2016, la France se situait au 3<sup>e</sup> rang des pays européens les plus consommateurs d'antibiotiques avec une consommation 35% plus importante que la moyenne européenne (1). Les infections urinaires représentaient en 2015, la 2<sup>e</sup> indication d'antibiothérapie empirique en soins primaires et concernaient 22% des prescriptions d'antibiotiques en médecine générale. Parmi elles, plus de la moitié des prescriptions pour les cystites simples étaient inappropriées que ce soit dans le choix de la molécule ou la durée du traitement. La moitié des antibiothérapies des pyélonéphrites étaient également inappropriées (2)(3).

La prescription excessive d'antibiotiques, notamment à large spectre, a fait émerger des bactéries multirésistantes dont les entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE). En France, en 2017, il est estimé que 6,7% des *E.coli* produisent des BLSE (4).

Dans ce contexte, l'utilisation optimisée des antibiotiques est une priorité. L'examen cytobactériologique des urines (ECBU) est l'examen microbiologique le plus prescrit en soins primaires : il a une place prépondérante dans l'utilisation appropriée des antibiotiques (2). Plusieurs études ont souligné l'influence de l'antibiogramme dans le choix des antibiotiques prescrits par les médecins (5,6). Cependant, les cliniciens éprouvent des difficultés dans l'interprétation des ECBU notamment par manque de lisibilité : les ECBU rapportent selon les médecins une quantité d'informations excessive et présentent des termes trop spécifiques, responsables d'une perte d'intérêt (7,8). Il est donc prioritaire de rendre le rapport de l'ECBU plus lisible et plus compréhensible pour les cliniciens.

### 1.2. Présentation d'*E.coli* et de ses mécanismes de résistance aux antibiotiques

*Escherichia coli* est une bactérie bacille à Gram négatif appartenant à la famille des entérobactéries. Cette bactérie fait partie de la flore commensale intestinale de l'Homme ainsi que de nombreux animaux. Cette espèce présente une grande diversité dont des variétés pathogènes, émergeant suite à l'acquisition de gènes codant pour des facteurs de virulence, intégrés au sein de leur chromosome ou sur des plasmides.

La résistance bactérienne est définie comme la capacité des bactéries à résister aux effets des antibiotiques ou des biocides qui sont censés les détruire ou les contrôler. On parle de multi-résistance aux antibiotiques lorsqu'une souche bactérienne est résistante à plusieurs antibiotiques ou classe d'antibiotiques différents, entraînant le plus souvent des infections ne répondant pas au traitement de première intention.

*E.coli* appartient au groupe 1 de la classification fonctionnelle des entérobactéries. Il est naturellement sensible à toutes les  $\beta$ -lactamines. Il possède au sein de son génome, un gène *ampC*, codant pour une céphalosporinase ne s'exprimant pas à l'état sauvage (9).

Groupe de $\beta$ -lactamines	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Principaux genres d'entérobactéries rencontrées en milieu hospitalier.	<i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i>	<i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter koseri</i>	<i>Enterobacter</i> <i>Serratia</i> <i>Morganella</i> <i>Providencia</i> <i>Citrobacter freundii</i>	<i>Yersinia</i>
Aminopénicillines	S	R	R	R
Carboxypénicillines	S	R	S	R
Uréidopénicillines	S	I/R	S	I/R
C1G	S	S	R	R
C3G	S	S	S	S
Carbapénèmes	S	S	S	S
Mécanismes de résistances	Absence de $\beta$ -lactamase	Pénicillinase à bas niveau	Céphalosporinase à bas niveau	Pénicillinase + céphalosporinase

**Figure 1** : Classification des entérobactéries à l'état sauvage, FERRY PT (10).

L'espèce *E.coli* est aussi naturellement sensible aux antibiotiques actifs sur les bactéries gram négatif à savoir : les quinolones, les aminosides, les sulfamides, le triméthoprim, les tétracyclines, la colistine, la fosfomycine, la nitrofurantoïne, le chloramphénicol (11,12).

C'est donc secondairement qu'*E.coli* devient résistant aux antibiotiques, par l'acquisition de gènes de résistance. Celle-ci se fait soit par mutation génétique au sein du génome de la bactérie soit par l'acquisition de matériel génétique étranger (plasmides, transposons) (13).

Il existe plusieurs mécanismes de résistance :

- inactivation enzymatique de l'antibiotique.
- modification de la cible.
- diminution de la perméabilité membranaire.
- augmentation des mécanismes d'efflux.

Ces dernières années, la pression de sélection de mutants résistants s'est accrue par la consommation excessive d'antibiotiques. Ainsi, *E.coli*, principal germe responsable des infections urinaires, a acquis des résistances à différentes classes d'antibiotiques (14).

< 5%	Fosfomycine-trométamol	Population générale
	Nitrofurantoin	Population générale
	Aminoglycosides	Population générale
≈ 5%	3GC et aztréonam	Population générale
< 10%	Ciprofloxacine, lévofloxacine	IVU simple et non récurrente, en l'absence d'administration de fluoroquinolone au cours des 6 mois précédents
	Pivmecillinam	Cystite simple
10 à 20%	Amoxicilline-acide clavulanique	Population générale, selon les concentrations appropriées pour la cystite
	Pivmecillinam	Cystite à risque de complication
	Ciprofloxacine, lévofloxacine	UTI à risque de complication
	TMP et SMX-TMP	Cystite simple
> 20%	Amoxicilline	Population générale
	Amoxicilline-acide clavulanique	Population générale, selon les concentrations appropriées d'APN et d'UTI mâle
	TMP et SMX-TMP	UTI à risque de complication

**Figure 2 :** Prévalence de la résistance aux antibiotiques en France en 2016 parmi les souches d'*E.coli* responsables d'infections des voies urinaires d'origine communautaire – CARON F. (14)

Ces résistances font intervenir divers mécanismes, les principaux étant :

- *Pour les β-lactamines* : l'acquisition d'enzymes d'inactivation. Initialement il s'agit de pénicillinases TEM1 (témoneira), TEM2 et SHV1 (« SulfHydryl Reagent Variable ») qui par mutations ponctuelles successives ont élargi leur spectre en produisant des céphalosporinases. Puis, dans les années 90, émergent les β-lactamases à spectre étendu, transmis aux *E.coli* via des plasmides provenant d'entérobactéries non pathogènes environnementales du genre *Khuyvera* (15). De plus, le gène AmpC originellement réprimé à l'état sauvage peut s'activer secondairement à l'acquisition de plasmides ou mutations chromosomiques conférant une résistance aux β-lactamines et ses inhibiteurs (16).
- *Pour les inhibiteurs des β-lactamases* (acide clavulanique, tazobactam, sulfabactam) : l'hyperproduction de β-lactamases (BLSE ou AmpC) aboutit à une diminution de l'efficacité

de l'inhibiteur par dépassement de ces capacités d'hydrolyse. D'autres mécanismes de résistance existent : par imperméabilité via les porines ompF et ompC, ou encore par l'acquisition en sus de pénicillinases type OXA-1, les TRI (TEM résistantes aux inhibiteurs) ou céphalosporinases type AmpC (16–18).

- *Pour les quinolones* : il peut exister une modification de la cible, une diminution de la concentration intracellulaire de l'antibiotique, une protection de la cible ou encore une inactivation enzymatique. Le premier mécanisme, reste de loin le plus fréquent et est secondaire à une mutation ponctuelle entraînant une substitution d'acide aminé au niveau de l'ADN gyrase et/ou de la topo-isomérase IV, conférant une résistance à toutes les quinolones. Le deuxième mécanisme, provoque un défaut d'accumulation de l'antibiotique dans la bactérie, soit par une surexpression de l'efflux, soit par une modification des porines membranaires. Le troisième mécanisme, de transmission plasmidique, fait intervenir la protéine Qnr, celle-ci entre en compétition avec les quinolones pour l'accessibilité à l'ADN gyrase (19). Le dernier, implique les enzymes AAC(6')-Ib, AAC (6')- Ib-cr , celles-ci ont été acquises par des plasmides, elles confèrent une résistance croisée aux fluoroquinolones et aminosides (20).

### 1.3. L'antibiogramme

L'antibiogramme est une technique de laboratoire permettant de tester la sensibilité d'une souche bactérienne par rapport à un ou plusieurs antibiotiques, permettant la catégorisation *S* (sensible), *I* (intermédiaire) ou *R* (résistant) (21). C'est un outil d'aide à la décision thérapeutique permettant au prescripteur d'adapter son antibiothérapie. Il peut être réalisé sur différents échantillons : hémocultures, examen cyto-bactériologique des urines, examen cyto-bactériologique des crachats (ECBC), prélèvement vaginal, prélèvement cutané, liquide de ponction, prélèvement ostéo-articulaire, coproculture...

L'élaboration de l'antibiogramme peut se faire :

- Par diffusion en milieu solide. C'est une méthode manuelle qui consiste àensemencer une gélose avec la souche étudiée puis à déposer des disques de papier buvard imprégnés des antibiotiques à tester. Les antibiotiques vont alors diffuser, induisant un gradient décroissant de concentration dans la gélose, en résulte une zone d'inhibition circulaire de la croissance bactérienne dont le diamètre est corrélé à la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) (22). La CMI correspond à la plus faible concentration d'antibiotiques capable, in vitro, d'inhiber la croissance d'un germe dans les conditions expérimentales définies. Sa détermination se fait en utilisant une droite de concordance entre les valeurs de diamètre d'inhibition en milieu gélosé et les valeurs de CMI déterminée par une méthode appropriée (23).

- Par des méthodes semi-automatisées en milieu liquide, nécessitant des automates. En France trois automates sont commercialisés : Vitek 2 (BioMérieux), Phoenix (Becton Dickinson), Microscan Walkaway (Siemens). Ces appareils effectuent une lecture turbidimétrique de la croissance bactérienne en milieu liquide, à différentes dilutions en antibiotiques, en fonction du temps, donnant un résultat *S*, *I* ou *R*. En exemple : le système Vitek 2. Il se réalise sur milieu liquide, avec constitution au préalable de suspensions de 0,5 Mac Farland, représentant une quantité d'environ  $10^8$  bactéries. Cette suspension est stable pendant environ 30 minutes en air ambiant, au-delà, il existe un risque de contamination. Une fois les suspensions réalisées, elles sont insérées dans l'automate Vitek, en lui indiquant au préalable, le nom de la bactérie et la carte antibiotique à tester correspondante. Chaque carte d'antibiotique est spécifique d'espèces bactériennes et contient plusieurs concentrations permettant de déterminer la CMI.

Ainsi, le but premier d'un antibiogramme est de renseigner le clinicien sur la sensibilité ou non d'une bactérie aux antibiotiques avec la mention *S* (sensible), *I* (intermédiaire), ou *R* (résistant), et est parfois accompagné de la valeur de la CMI. Il permet donc de remplacer l'antibiothérapie initiale souvent large spectre vers un antibiotique à spectre plus étroit, ayant une pression de sélection plus faible (= principe de « descente » antibiotique) (24).

Cependant, l'antibiogramme possède des limites dont sa lecture critique, par les cliniciens. En effet, la sensibilité mentionnée sur l'antibiogramme se rapporte à une inhibition de la croissance bactérienne or beaucoup y associe « mort bactérienne » (25). Cela n'est pas nécessairement le cas, notamment pour les antibiotiques bactériostatiques. Cela à son importance pour les infections sévères où l'effet bactéricide est primordial et nécessite de se référer au mode d'action de l'antibiotique. D'autre part, le microbiologiste ayant rarement accès au contexte clinique, l'antibiogramme envoyé suite à l'identification d'une bactérie ne signifie pas forcément qu'elle soit à l'origine d'une infection. C'est le cas notamment des colonisations urinaires qui sont très fréquentes chez les personnes âgées, et qui ne doivent pas être traitées (25).

#### 1.4. Recommandations de bonnes pratiques pour la prise en charge des infections urinaires

Les recommandations sur les infections urinaires font l'objet de mises à jour régulières au vu de l'évolution de l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques. Depuis les années 90, ce n'est pas moins de 5 recommandations qui se sont succédées pour préciser les terminologies et l'antibiothérapie de cette pathologie.

En 1990, les infections urinaires sont catégorisées en : infections urinaires basses regroupant les cystites et les infections urinaires hautes comprenant les pyélonéphrites. Cependant les prostatites n'appartiennent à aucune de ces catégories et cette terminologie a été abandonnée au profit d'une nouvelle en 2005, distinguant cette fois-ci : les infections urinaires simples et les infections urinaires compliquées (26). L'infection urinaire compliquée survient quand il existe un ou plusieurs facteurs de risque à savoir : grossesse, diabète, sexe masculin, immunodépression, malformation de l'appareil urinaire... Cette catégorisation sera reprise lors des recommandations de 2008 (27).

Enfin en 2015, de nouvelles terminologies apparaissent avec les notions : d'infection urinaire masculine, une nouvelle définition du sujet âgé et le remplacement du terme d'infection urinaire à risque de complication par infection urinaire compliquée (28). Celle-ci sera reprise lors des nouvelles recommandations en 2018 (14).

L'antibiothérapie a elle aussi évolué que ce soit en termes de molécule, de posologie et de durée de traitement. Ainsi :

- Pour les cystites aiguës simples, la fosfomycine à dose unique est indiquée en 1<sup>ère</sup> intention et le pivmecillinam en 2<sup>nd</sup> intention. Les fluoroquinolones et le cotrimoxazole ont progressivement été abandonnés en raison de l'augmentation de la résistance bactérienne à leur égard. La nitrofurantoïne n'est plus recommandée du fait de sa toxicité hépatique et pulmonaire.
- Pour les cystites à risque de complication (anciennement appelées cystites compliquées), l'antibiothérapie probabiliste n'est pas systématique mais réservée qu'en cas de cystite invalidante.
- Dans la pyélonéphrite simple, le traitement probabiliste comprend soit une céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération administrée par voie parentérale soit une fluoroquinolone. Cette dernière doit être évitée, si elle a déjà été prescrite dans les 6 mois précédents l'infection. La durée de traitement a été raccourcie à 7 jours en cas d'utilisation de fluoroquinolones ou de  $\beta$ -lactamines par voie parentérale, 10 à 14 jours pour les autres molécules.
- Concernant les infections urinaires masculines (anciennement appelées prostatites), l'aztréonam, les aminosides et le cotrimoxazole ont été abandonnés en probabiliste, gardant uniquement les fluoroquinolones et les céphalosporines 3<sup>e</sup> génération par voie parentérale. La durée du traitement a aussi été réduite à 14 jours contre 21 jours auparavant.

### 1.5. Programmes de lutte contre l'émergence des résistances bactériennes

Au début des années 2000, une prise de conscience européenne sur l'utilisation massive des antibiotiques s'est traduite par l'adoption de la recommandation 2002/77/CE du conseil du 15 novembre 2001 relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine. Celle-ci invitait

les différents états européens à mettre en place un système de surveillance durable de la prescription des antibiotiques et de la résistance bactérienne, à rendre obligatoire la prescription des antibiotiques à passage systémique, à diffuser des messages de prévention à destination des professionnels de santé et de la population notamment en termes de vaccination et les sensibiliser au problème de la résistance bactérienne (29).

Ainsi depuis 20 ans, en France, trois plans nationaux Antibiotiques se sont succédés.

- Le premier plan national s'est étendu de 2001 à 2005. Son but était de maîtriser et de rationaliser les prescriptions d'antibiotiques avec d'une part la sensibilisation des professionnels de santé via leur formation initiale et continue et d'autre part la diffusion au grand public de messages de prévention avec notamment la phrase « les antibiotiques, c'est pas automatique ». Un des objectifs principaux étaient la diminution de la prescription d'antibiotiques de 25% à l'issue de la campagne, objectif quasiment atteint avec une baisse de 23,4% à l'hiver 2006-2007. Cependant, malgré cette baisse conséquente, la France reste le 2<sup>e</sup> pays européen le plus consommateur d'antibiotiques, en 2006 (30,31).
- Le plan antibiotique de 2007-2010, a été mis en place pour poursuivre les actions déjà engagées et mettre en œuvre celles qui n'ont pas pu l'être au cours du plan précédent. Entre autre : l'amélioration de la formation initiale et continue des professionnels de santé, la mise à disposition des outils d'aide au diagnostic (test rapide de diagnostic pour les angines, bandelette urinaire) et à la prescription, la sensibilisation du grand public, l'amélioration de la couverture vaccinale, le recueil des données de consommation d'antibiotiques et de la résistance bactérienne, la promotion de la recherche...(32). Cette campagne a permis la diminution de 21% des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline, de 10% des staphylocoques résistants à la méticilline, et une stabilisation à moins de 1% de la résistance des *Enterococcus faecium* aux glycopeptides.
- Le 3<sup>e</sup> plan intitulé « plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 » s'articule autour de 3 axes : améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients, préserver l'efficacité des antibiotiques existants et promouvoir la recherche. L'objectif étant de promouvoir la juste utilisation des antibiotiques (33). Malgré ces efforts, en 2016, la France avait une consommation d'antibiotiques 40% supérieure la moyenne de ces voisins européens (34).

C'est dans ce contexte, qu'en 2008, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommandait déjà la mise en place d'un antibiogramme « restreint » (= antibiogramme ciblé) au sein d'un programme de contrôle de l'utilisation des antibiotiques, avec la possibilité d'accéder à la totalité des résultats sur demande.

Au vu de son potentiel, plusieurs autorités de santé l'ont d'ores et déjà recommandées, en Australie, Irlande, Turquie, Angleterre et Suède, en plus de la France (35). Ainsi, l'antibiogramme ciblé a été

implanté de manière très hétérogène dans plusieurs pays européens, sans avoir fait preuve de son efficacité (36).

En novembre 2016, le rapport du Comité Interministériel Pour la Santé « Maitriser la résistance bactérienne aux antibiotiques » détaillait 40 actions pour lutter contre l'antibiorésistance, dont l'action n°10 « limiter la liste des antibiotiques testés transmise au prescripteur pour les antibiogrammes effectués dans les infections urinaires afin de restreindre la prescription des antibiotiques dits « critiques » en médecine humaine », correspondant à l'antibiogramme ciblé. Le but étant de diminuer la pression de sélection sur les antibiotiques large spectre. Pour ce faire, il a été demandé au Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) de réaliser un cahier des charges à destination des microbiologistes pour aider la mise en place de l'antibiogramme ciblé au sein des laboratoires de biologie médicale (37).

C'est ainsi, qu'en 2018, le CA-SFM a publié via l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), une note d'information sur les antibiogrammes urinaires ciblés des infections à *E.coli*, visant à orienter les bactériologistes dans la mise en place de ce dernier. Aussi, ils proposent des tableaux évoquant différents contextes cliniques avec les antibiotiques à privilégier dans le rapport à transmettre aux cliniciens (38).

Les études sur l'efficacité de l'antibiogramme ciblé sur la gestion des antibiotiques sont rares, bien qu'encourageantes (39,40) . Il existe deux études françaises sur l'antibiogramme ciblé, basées sur des vignettes cliniques. La 1ere a été réalisée auprès des internes de médecine générale et la seconde auprès des médecins généralistes. Toutes deux ont rapporté une amélioration des pratiques des prescriptions antibiotiques avec un meilleur suivi des recommandations, une diminution des prescriptions des antibiotiques large spectre (fluoroquinolones, céphalosporines de 3e génération, amoxicilline-acide clavulanique) de 25 à 70% (hors infection urinaire masculine) (7,41). Actuellement, une étude française interventionnelle de type avant/après comparant l'antibiogramme ciblé à l'antibiogramme standard, en situation réelle, est en cours (42).

A notre connaissance, aucune étude évaluant l'efficacité de l'antibiogramme ciblé n'a été effectuée au sein d'une étude interventionnelle randomisée contrôlée, justifiant le projet de notre présente étude.

## 2. Rationnel de l'étude

Aucune étude randomisée en conditions réelles n'a été réalisée sur l'efficacité de l'antibiogramme ciblé sur la diminution de l'utilisation des antibiotiques large spectre (céphalosporines 3<sup>e</sup> génération, fluoroquinolones, amoxicilline-acide clavulanique).

Nous savons que le rendu de l'antibiogramme a un impact sur les prescriptions des cliniciens, notamment celles des médecins généralistes. Ainsi nous faisons l'hypothèse que son optimisation via

l'antibiogramme ciblé pourrait être associée à une diminution des prescriptions d'antibiotiques large spectre.

### 3. Problématiques et objectifs

Dans l'objectif de mettre en place un essai comparatif randomisé sur l'efficacité de l'antibiogramme ciblé sur la diminution de l'utilisation des antibiotiques large spectre en soins de premiers recours, plusieurs problématiques ont été identifiées :

1. Quels sont les critères de jugement principal et secondaires ?
2. Quelle est la définition de la population cible ?
3. Comment réaliser la randomisation ?
4. Quel algorithme d'antibiogramme ciblé proposer ?
5. Par quels moyens récupérer les données nécessaires et quelle puissance nous garantiront-elles ?

L'objectif de ce travail est d'apporter les réponses à ces questions.

## II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

### 1. Constitution d'un comité de pilotage

L'élaboration du protocole d'étude s'est appuyée sur un comité de pilotage, constitué :

- d'un médecin généraliste ayant de l'expérience dans l'élaboration d'essais pragmatiques – Dr Jean-Pascal FOURNIER.
- d'un médecin généraliste sensibilisé aux problématiques de l'antibiorésistance en soins primaires, notamment concernant les infections urinaires – Dr Stéphanie LARRAMENDY-MAGNIN.
- d'un méthodologiste - coordonnateur recherche en soins primaires – M. Damien FAIRIER.
- d'une statisticienne-méthodologiste – Mme Aurélie GAULTIER.

A terme, il serait intéressant d'inclure en sus dans le projet : un infectiologue, un microbiologiste ainsi qu'un acteur de la Caisse Primaire de l'Assurance Maladie (CPAM).

Le comité de pilotage coordonnera l'étude et aura comme missions :

- veiller à l'organisation générale et déroulement de l'étude.
- coordination des informations.
- prendre des décisions en cas d'évènements imprévus inhérents à l'étude.

### 2. Choix des critères de jugement principal et secondaires : revue de la littérature

L'un des enjeux des politiques de lutte contre l'antibiorésistance est la limitation de la prescription des antibiotiques large spectre. En 2016, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM) publie la liste des antibiotiques dits « critiques » dont la définition repose sur la notion de pression de sélection et sur leur intérêt en dernier recours. Ainsi, sont considérés comme critiques : les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances et les antibiotiques de derniers recours. Cette liste comprend notamment l'association amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> génération et les fluoroquinolones (43).

Aussi, la liste 2015 des antibiotiques critiques, composée de deux catégories, est la suivante :

<p><b>Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- association amoxicilline-acide clavulanique</li> <li>- céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable ; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations, et pour la catégorie « autres céphalosporines » ; préoccupation pour la ceftriaxone</li> <li>- fluoroquinolones</li> <li>- témocilline*</li> </ul> <p>* Pression de sélection en lien avec la problématique d'une dose optimale non établie</p> <p><b>Antibiotiques de dernier recours</b></p> <p><u>Vis à vis des cocci à Gram positif</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- daptomycine</li> <li>- glycopeptides**</li> <li>- linézolide, tédizolide</li> </ul> <p><u>Vis à vis des bactéries à Gram négatif</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- colistine injectable</li> <li>- pénèmes**</li> <li>- phénicolés</li> <li>- tigécycline</li> </ul> <p><u>Vis à vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fosfomycine injectable</li> </ul> <p>**Particulièrement générateurs de résistances bactériennes</p>
--

**Figure 3 :** Liste des antibiotiques critiques en 2015 – ANSM

Une revue de la littérature a été effectuée pour définir les critères de jugement principal et secondaires. Une cartographie des connaissances a été réalisée sur plusieurs bases de données à savoir : Pubmed/MEDLINE, Web of science, Cochrane Library. Le Medical Subject Headings (MeSH) correspondant à l'antibiogramme est « microbial sensitivity test ». Il n'existe pas pour le moment de MeSH sur l'antibiogramme ciblé. Le MeSH est le thésaurus de référence des articles scientifiques dans le domaine biomédical. Il indexe la quasi-totalité des articles permettant d'optimiser les recherches notamment sur Pubmed/Medline. La version française (HeTOP) est gérée par l'INSERM et est mise à jour annuellement. Cependant, cet outil a ses limites notamment quand les articles ne sont pas encore indexés dans PubMed : c'est le cas des articles plus récents qui ne possèdent pas nécessairement de mots-clés MeSH (44). Les équations de la recherche sont mentionnées dans le tableau 1.

**Tableau 1 :** Équations de recherche pour l'antibiogramme ciblé.

Bases de données	Équation de recherche
Pubmed	(((((("selective reporting") OR ("cascade reporting")) OR ("restrictive reporting")) AND (antibiotic susceptibility)) OR ("laboratory antibiotic susceptibility")) OR ("microbial sensitivity test"))
Cochrane library	Title, Abstract, Keyword: "selective reporting" OR "restrictive reporting" OR "cascade reporting" AND "antibiotic sensitivity" OR "laboratory reporting"
Google Scholar	allintitle: susceptibility reporting antimicrobial OR antibiotic

Concernant l'exploration de la littérature grise notamment les thèses, les recherches ont été effectuées manuellement sur les sites web du SUDOC.abès.fr et Thèses.fr. Celles-ci ont été réalisées le 30/05/2020, les mots clés utilisés étaient « antibiogramme ciblé ».

### 3. Définition de la population cible

#### 3.1. Description de la population cible

Le choix de la population est un point clé dans la réalisation d'une étude. La plupart des essais sont constitués d'échantillon d'une population plus large, cette dernière étant souvent trop large pour être étudiée directement. L'échantillon doit être le plus représentatif possible pour permettre d'extrapoler par la suite les résultats au plus grand nombre (= validité externe). Le recrutement des sujets doit se faire selon des critères d'inclusion, de non inclusion voire d'exclusion devant être définis précisément. Les critères d'inclusion sont des caractéristiques que les personnes doivent obligatoirement avoir pour être inclus, les critères de non inclusion sont ceux qu'elles ne doivent pas présenter, enfin les critères d'exclusion sont ceux qui retirent le sujet de l'étude (45).

La définition de la population cible s'est basée sur la même revue de la littérature que pour les critères de jugement, avec comme données examinées : la population sur laquelle l'intervention s'appliquait, le secteur d'activité, le type de prélèvement infectieux et les espèces bactériennes choisies.

#### 3.2. Choix du laboratoire partenaire

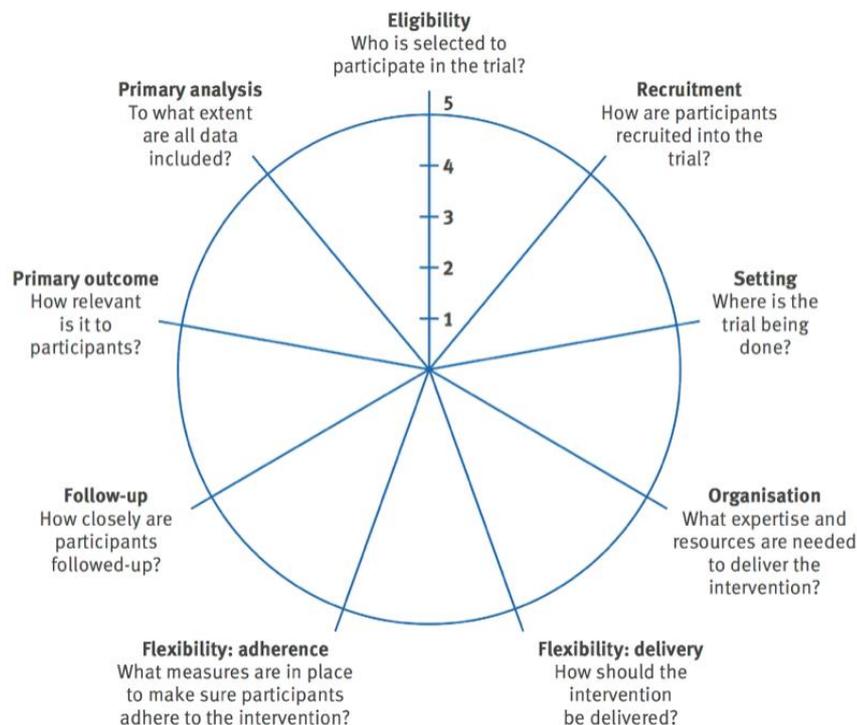
Le projet a débuté par la recherche d'un ou plusieurs laboratoires partenaires pour la réalisation de cette étude. Les laboratoires ciblés étaient ceux présents dans la région Pays de Loire à savoir : ISOSEL, BIOLIANCE, BIOLAM, SEVRE BIOLOGIE, BMPR, BIORYLIS, BIOLOIRE (dont LABO SUD LOIRE), BIORALIS (dont BIOMEDILAM). Deux laboratoires sont en partenariat avec d'autres concernant la bactériologie à savoir : BIOMEDILAM et LABO SUD LOIRE qui sous traitent leur bactériologie respectivement à BIORALIS et BIOLOIRE.

Les 8 laboratoires ont tout d'abord été démarchés par téléphone, en exposant le projet d'étude. Tous ont reçu un mail détaillant plus précisément l'essai, suite à l'appel téléphonique. Pour ceux n'ayant pas répondu au premier mail, une relance a été effectuée 1 mois après.

### 4. Modalités de randomisation

Nous avons cherché à déterminer le schéma d'étude le plus adapté à notre intervention. *PRagmatic Explanatory Continuum Indicator Summary 2* (PRECIS-2) est un outil d'aide à la prise de décision sur la conception d'un essai, déterminant son applicabilité (46). En fonction des réponses émises dans les 9 domaines de PRECIS-2 notés de 1 (très explicatif) à 5 (très pragmatique), il détermine si l'approche

relève d'un essai explicatif ou pragmatique. Les 9 domaines concernent : l'éligibilité, le recrutement, le cadre, l'organisation, la flexibilité de l'intervention et de l'observance des participants, le suivi, le critère de jugement principal et son analyse.



**Figure 4 :** La roue de PRECIS-2.

Ainsi, cet outil permet de déterminer en fonction des réponses émises aux 9 critères, si notre essai est explicatif ou pragmatique, en d'autres termes s'il cherche à montrer que l'intervention fonctionne en condition idéale ou au plus proche de la pratique quotidienne.

## 5. Choix de l'algorithme de l'antibiogramme ciblé

De nouvelles recommandations françaises sur l'antibiothérapie des infections urinaires ont été publiées en 2018. Le tableau ci-dessous en est la synthèse.

**Tableau 2 : Recommandations 2018 sur l'antibiothérapie des infections urinaires (14).**

	<b>Antibiothérapie probabiliste</b>	<b>Antibiothérapie adaptée secondairement à l'antibiogramme</b>
Cystite simple	1/ Fosfomycine dose unique 2/ Pivmecillinam	Pas d'antibiogramme a priori
Cystite à risque de complication	Traitement différé si possible  1/ Nitrofurantoïne 2/ Fosfomycine	1/Amoxicilline 2/Pivmecillinam 3/Nitrofurantoïne 4/Fosfomycine 5/TMP
Cystite récidivante	1/Fosfomycine 2/ Pivmecillinam <u>En prophylactique :</u> 1/Sulfaméthoxazole-TMP 2/ TMP 3/ Fosfomycine	
Pyélonéphrite aiguë simple	Céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération (ceftriaxone) Fluoroquinolones (ciprofloxacine ou levofloxacine) +/- aminoside (en cas de sepsis)	1/Amoxicilline 2/ Amoxicilline-acide clavulanique Ou céfixime Ou fluoroquinolones (ciprofloxacine ou levofloxacine ou ofloxacine) Ou sulfaméthoxazole-TMP
Pyélonéphrite aiguë compliquée	Céphalosporines 3 <sup>e</sup> génération (ceftriaxone) Ou Fluoroquinolones (ciprofloxacine ou levofloxacine) +/- aminoside (en cas de sepsis)	1/Amoxicilline 2/Amoxicilline-acide clavulanique Ou céfixime Ou fluoroquinolones (ciprofloxacine ou levofloxacine ou ofloxacine) Ou sulfaméthoxazole-TMP Hors entérobactéries BLSE
Infection urinaire masculine non grave	Céphalosporines 3 <sup>e</sup> génération (ceftriaxone) Ou Fluoroquinolones (ciprofloxacine ou levofloxacine) + /- aminoside (formes sévères)	1/Fluoroquinolones (ciprofloxacine ou levofloxacine ou ofloxacine) 2/Sulfaméthoxazole-TMP 3/ Céphalosporines 3 <sup>e</sup> génération (ceftriaxone ou cefotaxime) hors entérobactéries BLSE
Bactériurie asymptomatique de la femme enceinte		1/ Amoxicilline 2/ Pivmecillinam 3/ Fosfomycine 4/ TMP 5/ Nitrofurantoïne Ou sulfaméthoxazole-TMP Ou amoxicilline-acide clavulanique Ou Cefixime
Cystite de la femme enceinte	1/ Fosfomycine 2/ Pivmecillinam	1/ Amoxicilline 2/ Fosfomycine ou pivmecillinam 3/ TMP 4/ Nitrofurantoïne ou sulfaméthoxazole-TMP ou amoxicilline-acide clavulanique ou Céfixime ou ciprofloxacine

TMP : Triméthoprim, BLSE :  $\beta$ -lactamases à spectre étendu

La promotion de l'antibiogramme urinaire ciblé des infections à *E.coli*, émane du ministère chargé de la Santé en 2017, via un cahier des charges émis par le CA-SFM et transmis aux laboratoires (38). Celui-ci indique les antibiotiques à privilégier sur l'antibiogramme urinaire.

Le choix de l'algorithme est primordial, compte tenu de l'impact de l'antibiogramme sur les prescriptions d'antibiotiques. Plusieurs études ont démontré que des antibiotiques mentionnés dans l'antibiogramme pouvaient être largement prescrits, même s'ils n'avaient aucune indication dans l'infection en cours. C'est notamment le cas de l'étude de Coupat *et al.*, retrouvant une augmentation de la prescription de nitrofurantoïne dans les pyélonéphrites (7) et de celle de Steffee *et al.* avec l'augmentation de la consommation de rifampicine dans les infections à gram positif (47). C'est pourquoi, il sera important de mentionner uniquement les antibiotiques recommandés dans les infections urinaires, et de signaler clairement ceux utilisables en cas de pyélonéphrite pour éviter tout mésusage. De plus, il faudra être vigilant sur les antibiotiques à sélectionner au risque sinon d'observer un simple report de prescription entre antibiotiques large spectre, ce qui a été le cas pour l'étude de Langfort *et al.* où la diminution de la ciprofloxacine s'est accompagnée d'une augmentation de l'amoxicilline-acide clavulanique (48).

Suite à la revue de la littérature effectuée lors de la recherche du critère du jugement principal, les articles traitant spécifiquement de l'antibiogramme ciblé dans les infections urinaires, en France, ont été retenus pour analyse. Tous les articles mentionnant : « selective reporting » ou « cascade reporting » ou « limited reporting » ou « restrictive reporting » et « urinary tract infection » ont été sélectionnés avec comme données analysées : les modalités d'élaboration de l'antibiogramme ciblé et les antibiotiques choisis pour l'algorithme.

## 6. Extraction préliminaire des données de l'Assurance Maladie

Cette étape est primordiale pour évaluer la faisabilité de l'étude, estimer la taille de la population d'étude, et estimer la puissance d'un éventuel essai. L'extraction de ces données permettra d'estimer les quantités d'antibiotiques délivrées, dans la population d'étude, et sur notre territoire d'étude. L'extraction des données de l'Assurance Maladie s'appuiera sur la base de données locale d'Erasmus et se fera à partir des données fournies par le laboratoire partenaire. Pour ce faire, le laboratoire partenaire extraira la date de réalisation au laboratoire des ECBU ainsi que le numéro de sécurité sociale correspondant (=NIR). Le laboratoire transmettra à l'Assurance Maladie ce fichier via un serveur sécurisé. A partir de ces données, l'Assurance Maladie extraira les remboursements correspondant aux antibiotiques délivrés 7 jours avant l'ECBU et jusqu'à 14 jours après la réalisation de l'ECBU. Cette fenêtre de temps a été définie en se basant sur ce qui a été fait dans la littérature, afin de recueillir les antibiothérapies probabilistes (=7 jours avant l'ECBU) et documentées (14 jours après l'ECBU) (5,42,49).

### III. RÉSULTATS

#### 1. Choix des critères de jugement principal et secondaires

Une revue de la littérature a été effectuée pour identifier les différentes mesures possibles de l'impact de l'antibiogramme sur les prescriptions d'antibiotiques. Les résultats dits pertinents sont ceux traitant de l'antibiogramme ciblé avec comme termes retrouvés : « selective reporting » / « cascade reporting » / « restrictive reporting » / « limited reporting » / « modified reporting ». À noter, que le terme le plus souvent utilisé pour nommer l'antibiogramme ciblé est « selective ». Ce terme a été employé dans le titre de la moitié des articles sélectionnés.

Le diagramme de flux ci-dessous expose les résultats des recherches :

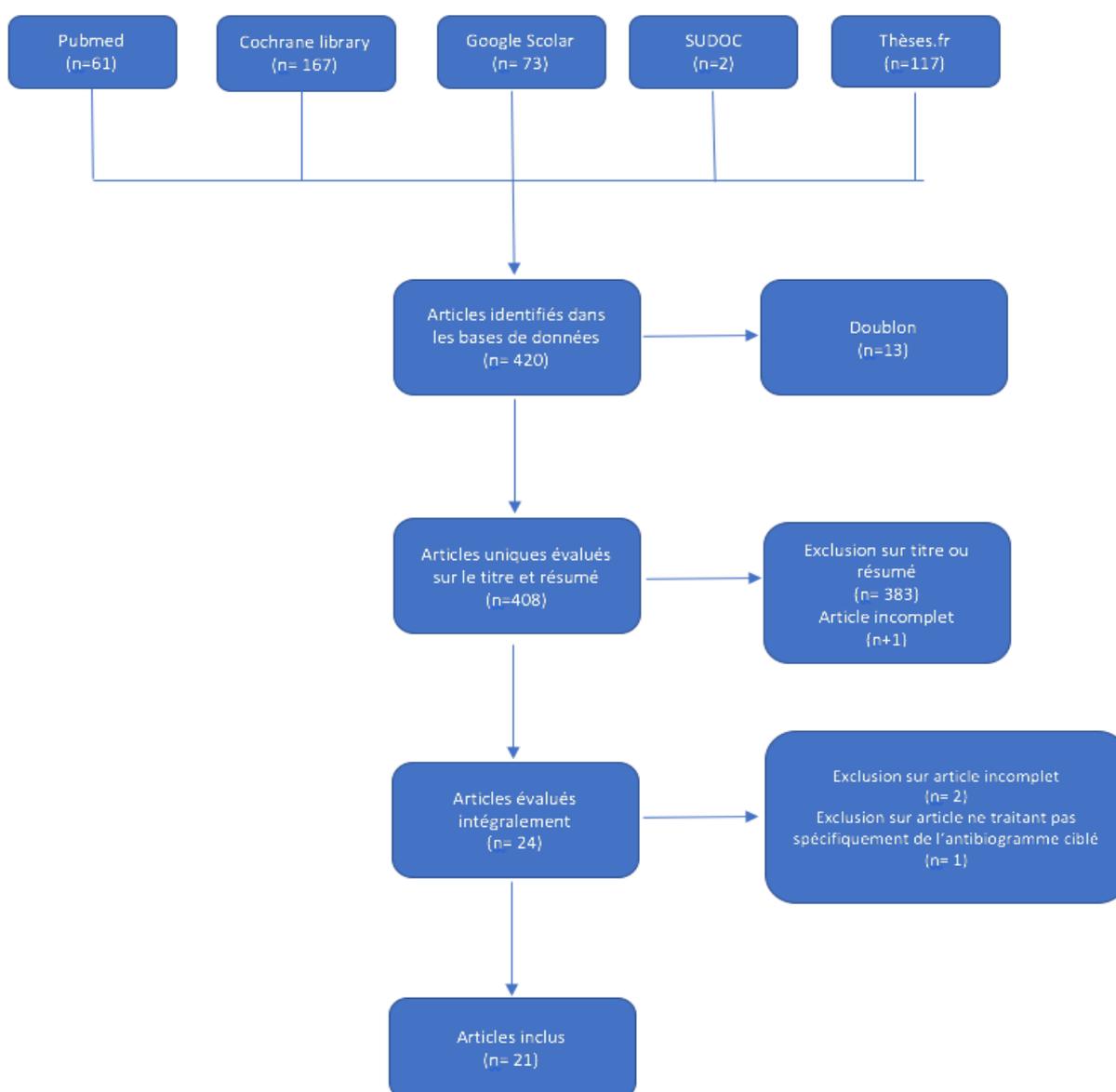


Figure 5 : Diagramme de flux de la sélection des articles mentionnant l'antibiogramme ciblé.

Plusieurs méthodes ont été utilisées pour évaluer l'impact d'une intervention sur la prescription d'antibiotiques. Certaines études ont utilisé comme critère de jugement principal, la conformité des prescriptions antibiotiques par rapport aux recommandations officielles, ou leur pertinence (7,41,50,51). D'autres se sont attachées à mesurer la réduction de la prescription de certains antibiotiques (42,48,52,53) ou leur augmentation (47). Enfin, certaines mesuraient l'impact sur la résistance bactérienne (40).

Les critères de jugement secondaires recueillis étaient divers. Pour certains, ils étaient à visée épidémiologique : impact ou non sur la morbi-mortalité (39,53), sur l'écologie bactérienne (48,54). D'autres s'intéressaient à son acceptabilité et à sa faisabilité de mise en place (par le biais de questionnaires) (42,51) ou encore de sa répercussion sur les prescriptions antibiotiques (41,52,53) . Le tableau ci-dessous expose les différentes caractéristiques des études sélectionnées lors de la revue de la littérature sur l'antibiogramme ciblé (tableau 3). Seules trois études n'ont pas été référencées dans le tableau : une correspondait à une revue de la littérature (35) et les deux autres étaient des articles d'opinion sur l'antibiogramme ciblé (55,56).

**Tableau 3 :** Caractéristiques des études sélectionnées traitant de l'antibiogramme ciblé, classées en fonction de leur population cible et du type d'infection.

1 <sup>er</sup> Auteur (ref) Année Pays	Design	Population cible	Type d'infection	Intervention	Critères de jugement principal	Critères de jugement secondaires	Collectes des données	Résultats	Limites
Brodowy B (57) 1989 USA	Rétrospective Observationnelle	Patients hospitalisés	Tous types d'infections	0	Taux d'antibiothérapie appropriée (= bactérie sensible à l'ATB choisi sur l'antibiogramme restreint)	0	Dossier médical informatisé des hôpitaux	Pas d'impact, pas de modification des pratiques	- pas de gp contrôle
Steffee CH (47) 1997 USA	Rétrospective Interventionnelle Avant/après Contrôlée	Patients hospitalisés ayant une culture positive à bactérie gram positif	Tous types d'infections	Mention systématique de la RMP sur l'antibiogramme des bactéries gram positif	Taux de prescription inappropriée de RMP	0	Dossier médical informatisé des hôpitaux	4 cas de prescription inappropriée avec 2 cas où RMP en monothérapie et 2 cas avec une association inappropriée (mais pas de différence significative)	- aucune information préalable - petit échantillon
Al-Tawfiq JA (40) 2015 Arabie Saoudite	Prospective Interventionnelle Avant/après	Patients hospitalisés ayant une culture positive à BGN ( <i>Enterobacteriaceae</i> et <i>P.aeruginosa</i> )	Tous types d'infections	Mise en place de l'antibiogramme ciblé pour les infections à <i>Enterobacteriaceae</i> et <i>P.aeruginosa</i>	Prescription ATB (Mesurée en DDJ, et expression des résultats en % et non en DDJ/1000j-patients)	Sensibilité bactérienne aux ATB (recueil des antibiogrammes)	Dossier médical informatisé des hôpitaux	Augmentation d'utilisation d'AMC, AMX, piperacilline-tazobactam, ticarcilline-acide clavulanique, ceftriaxone -Diminution d'utilisation de cefuroxime, cefazoline, cefepime, amikacine - Sensibilité accrue aux C3G (excepté cefepime) pour <i>P.aeruginosa</i> , <i>P.mirabilis</i> et <i>E.aerogenes</i> -Sensibilité diminuée à piperacilline-tazobactam pour <i>P.aeruginosa</i> , stable pour <i>E.aerogenes</i> et accrue pour <i>P.mirabilis</i>	- germes sélectionnés restreints - impénème rapporté dans le rapport
Langford BJ (48) 2016 Canada	Prospective Interventionnelle Avant/après Contrôlée Séries chronologiques interrompues	Patients hospitalisés ayant une culture positive à <i>Enterobacteriaceae</i>	Tous types d'infections	Arrêt de la mention de la ciprofloxacine sur l'antibiogramme des <i>Enterobacteriaceae</i> (si sensibles aux autres agents)	Prescription de ciprofloxacine (mesurée en DDJ, exprimées en DDJ/1000j-patients) comparée AMC, moxifloxacine, TMP-SMX et nitrofurantoïne	Sensibilité d' <i>E.coli</i> et <i>P.aeruginosa</i> à la ciprofloxacine (recueil des antibiogrammes)	Dossier médical informatisé des hôpitaux	-Diminution immédiate et soutenue de l'utilisation de ciprofloxacine (de 87 à 39 DDJ pour 1000patients-jour) -Augmentation -Sensibilité accrue à la ciprofloxacine pour <i>E.coli</i> et stable pour <i>P.aeruginosa</i>	- biais de confusion - transfert de prescriptions ATB - absence d'automatisation - ne garantit pas la pertinence ATB

Smoke S (52) 2019 USA	Rétrospective Interventionnelle Ecologique Avant/après Contrôlée Séries chronologiques interrompues	Patients hospitalisés	Tous types d'infections	Non report sur l'antibiogramme des β-lactamines large spectre pour les bactéries gram négatif et des ATB anti-SARM pour les bactéries gram positif (Si sensibles)	Taux d'utilisation d'ATB large spectre IV (β-lactamines antipycyaniques, aminosides, polymyxines et tigécycline) (mesuré en DDJ, exprimées en DDJ/1000j-patients)	Taux d'utilisation des ATB anti-SARM non glycopeptidiques, carbapénèmes, β-lactamines antipycyaniques, céphalosporines, FQ et pénicillines à spectre étroit	Dossier médical informatisé des hôpitaux	-Pas de différence significative pour les critères de jugement principal (changement de pente de +0,54% avec IC95% -1,78 à 2,87) et secondaires (FQ : +0,68% avec IC95% -0,08 à 1,45 ; carbapénèmes : -0,77 avec IC95% -1,58 à 0,05 ; anti-SARM non glycopeptidiques : +0,12% avec IC95% -0,8 à 1,04 ; ...)	- étude sur la réduction globale des ATB et uniquement IV - pas d'éducation au préalable - étude écologique et non individuelle
Liao S (53) 2020 USA	Rétrospective Interventionnelle Avant/après Contrôlée	Patients hospitalisés ayant reçu une antibiothérapie dans les 7j avant/après l'identification d' <i>Escherichia</i> spp. ou <i>Klebsiella</i> spp. sensibles à la ceftriaxone (hors polymicrobien)	Tous types d'infections	Non report sur l'antibiogramme du céfépime (sauf si résistance au ceftriaxone) et méropénème (sauf si résistance au céfépime et ceftriaxone)	Prescription céfépime (mesurée en DOT, exprimées en DOT/1000j-patients)	-Prescription autres ATB (pipéracilline-tazobactam, meropénème, ertapénème, ciprofloxacine, ceftriaxone, AMC, AMX, céfazoline) -Incidence infection à <i>C.difficile</i> dans les 30j -Durée de séjour -Mortalité, taux de réadmission hospitalière dans les 30 jours suivant l'infection	Dossier médical informatisé des hôpitaux	- Diminution de la DOT de céfépime de 44% après intervention (DOT 1,229j avant intervention vs 0,813 post-intervention) -Légère augmentation du DOT pour la ceftriaxone - Pas de modification de la DOT pour les autres ATB - Diminution de la durée de séjour - Pas de modification concernant les autres critères secondaires	- rétrospective - monocentrique
Cunney R (58) 2000 Ireland	Prospective, Observationnelle	Patients hospitalisés	Cultures positives (urines, crachats, pvt cutané ou tissu mou)	Antibiogramme remis qu'en cas d'isolats positifs cliniquement significatifs, sinon simple commentaire sans antibiogramme	Prescription appropriée d'ATB (= appel du biologiste en cas de non rapport ou début/modification de l'ATB après réception de l'antibiogramme ou absence d'ATB en cas de non indication)	0	Dossier médical informatisé des hôpitaux	-Quand l'antibiogramme est reporté (17% des cas), il y a plus d'ATB instaurés ou modifiés que lorsque celui-ci n'est pas reporté -1/5 des médecins ne recevant pas l'antibiogramme ont appelé le biologiste	
Johnson LS (59) 2016 USA	Rétrospective, Interventionnelle, Avant/après Contrôlée	Patients hospitalisés ayant une hémoculture positive à une bactérie Gram négatif sensible à la céfazoline et traitées par B-Lactamases à large spectre en intra-veineux	Hémocultures positives à bactérie gram négatif	Impact de l'antibiogramme ciblé sur la désescalade antibiotique (vers la céfazoline)	% de désescalade des B-Lactamines à large spectre en intra-veineux vers la céfazoline	-Mortalité, taux de réadmission hospitalière dans les 30 jours suivant l'infection - Incidence des infections à <i>C.difficile</i> dans les 30 jours suivant l'infection - Taux de réinitiation d'une antibiothérapie large spectre dans les 30 jours suivant l'infection	Dossier médical informatisé des hôpitaux	-Le taux de désescalade est passé de 48% en pré-intervention à 71% en post-intervention -Pas de différence significative sur les critères secondaires	- rétrospective - petit échantillon - prise en charge spécialisée souvent - beaucoup de patients exclus

Daley P (60) 2018 Canada	Prospective Interventionnelle Randomisée Contrôlée	Patients hospitalisés ayant un ECBU positif	IU et bactériurie asymptomatique	Non report de l'antibiogramme sauf si demandé	Taux d'antibiothérapie appropriée (=absence d'ATB en cas de bactériurie asymptomatique et ATB en cas IU)	-Décès, EI (SRIS et tout nouveau symptôme dans les 7 jours suivant) - Analyse des coûts	Dossier médical informatisé des hôpitaux	- Augmentation du taux d'antibiothérapie appropriée (80% pour le gp interventionnel vs 52,7% pour le gp contrôle) - Pas d'augmentation des EI ni décès - Cout moyen moins important dans le groupe interventionnel	- en ouvert - gp pas tout à fait comparable - beaucoup de patients exclus - manques de données parfois (dossier médical)
Pulcini C (36) 2017 France	Rétrospective Observationnelle Transversale	Pays européens et Asie de l'ouest	Tous types d'infections	0	Évaluation mise en place de l'antibiogramme ciblé dans différents pays + obstacles à la mise en œuvre	0	Déclaratif (questionnaire)	-Bien implanté dans 11 pays / partiellement implanté dans 4 pays / limité ou absent dans 21 pays (/36) -Obstacles : manque de recommandations, sensibilisation, applicabilité, implication des professionnels	- 1 seul contact / pays - initiatives locales non prise en compte - avis d'expert et non médecins soins primaires
Papanicolas LE (61) 2017 Australie	Prospective Interventionnelle Cas cliniques Randomisée Contrôlée	Étudiants en médecine ou internes de médecine générale ou soins intensifs	Tous types d'infections	4 cas cliniques : n°1 pharyngite avec prélèvement de gorge positif, n°2 bactériurie asymptomatique avec ECBU chez une femme âgée, n°3 eczéma veineux chronique avec prélèvement cutané, n°4 (modifié) bactériémie avec hémoculture positif à <i>bacillus subtilis</i> (rarement pathogène) l'antibiogramme standard sans commentaire vs l'absence d'antibiogramme mais présence de commentaires	Prescription ATB	0	Déclaratif (questionnaire)	-Augmentation de la prescription d'ATB dans le cas où l'antibiogramme est rendu dans les cas n°1 (+39%), n°2 (+34%), n°3 (+59%) -Pas de modification significative pour le cas n°4	- étude en ouvert - déclaratif
Michelangeli C (50) 2020 France	Prospective Interventionnelle	Médecins exerçant dans 3 cliniques du Sud Est de la France	Tous types d'infections (hors colonisation)	Mise en place d'un antibiogramme ciblé et de lignes directrices internes sur le bon usage des ATB	Conformité des prescriptions ATB par rapport aux recommandations internes	0	Dossier médical informatisé des hôpitaux	- ATB empirique appropriée dans 47% des cas et ATB documentée appropriée dans 92% des cas	- en ouvert - non contrôlée - le caractère approprié ne tient pas compte de la durée de traitement

Tan TY (6) 2003 Royaume-Uni	Prospective Observationnelle	Médecins généralistes	IU féminines et masculines	<b>Pas d'intervention</b> Comparaison des ATB prescrits en fonction des différents antibiogrammes proposés par les laboratoires	Prescription ATB	0	-Déclaratif (questionnaire) -Recherches PACT	Prescriptions plus importantes de FQ, céphalosporines et nitrofurantoïne si mentionnés dans l'antibiogramme	- échantillon non représentatif de la population générale - résistance bactérienne différente selon les territoires - absence d'indication de l'ECBU
Mc Nulty CA (5) 2011 Royaume-Uni	Prospective Interventionnelle Avant/après Séries chronologiques interrompues	Médecins généralistes à proximité du Southmead microbiologie laboratory	IU féminines et masculines	Mention de la cefalexine à la place de l'AMC sur l'antibiogramme	Prescription ATB	0	-déclaratif (questionnaire) -Recherches MIQUEST -Recherches PACT	-Augmentation de la prescription des céphalosporines (1,4% pré-intervention à 11,5% post-intervention) et de la cefalexine -Diminution de AMC (de 14,9% en pré à 5,2% en post intervention) - Après intervention, la prescription de cefalexine est revenue à son niveau de pré-intervention	- non contrôlée - biais de sélection - biais de confusion - choix de la cefalexine
Coupat C (7) 2012 France	Prospective, Interventionnelle, quasi-expérimentale, Cas cliniques, randomisée, contrôlée	Internes de médecine générale en France (Dijon, Nice, St Etienne)	IU féminines et masculines	4 cas cliniques avec l'antibiogramme standard dans le groupe contrôle et l'antibiogramme ciblé dans le groupe interventionnel	Conformité des prescriptions ATB par rapport aux recommandations	0	Déclaratif (Questionnaire)	Améliore les prescriptions appropriées d'antibiotiques (Taux de conformité 59,5-99,4% gp interventionnel vs 18,6-92,3% gp contrôle)	- étude en ouvert - biais de sélection - déclaratif
Bourdellon L (41) 2017 France	Prospective Interventionnelle Cas cliniques Randomisée Contrôlée	Médecins généralistes exerçant en Lorraine	IU féminines et masculines	4 cas cliniques (n°1 : cystite compliquée à <i>E.coli</i> multisensible / n°2 : cystite compliquée à <i>E.coli</i> produisant une pénicillinase / n°3 : PNA non compliquée à <i>E.coli</i> résistante aux FQ et produisant une pénicillinase / n°4 IU masculine à <i>E.coli</i> résistant aux FQ) avec l'antibiogramme standard vs l'antibiogramme ciblé	Conformité des prescriptions ATB par rapport aux recommandations	Taux de prescription AMC, FQ et céphalosporines	Déclaratif (questionnaire)	- Améliore les prescriptions appropriées d'antibiotiques pour les cas n°1,3 et 4 (de 4 à 67% selon les cas) -Pas de différence significative pour le cas n°2 -Diminution de la prescription AMC, FQ et céphalosporines de 25 à 45% selon les cas	- étude en ouvert - déclaratif - choix limités dans menu déroulant - changement récent des recommandations

Fiot J (51) 2018 France	Prospective Interventionnelle Quasi- expérimentale Contrôlée Cas cliniques	Médecins généralistes ayant un exercice libéral ou mixte en Poitou Charentes	IU féminines et masculines	3 cas cliniques (n°1 : cystite à risque de complication, n°2 : PNA simple, n°3 : IU masculine) avec antibiogramme standard vs antibiogramme ciblé	Conformité des prescriptions ATB par rapport aux recommandations	-Acceptabilité et connaissances de l'antibiogramme ciblé dans les IU communautaires -Perception des autres mesures d'aide au bon usage des ATB	Déclaratif (questionnaire)	-Amélioration de la conformité des prescriptions pour les 3 cas (de 7,5% à 17,4% pour la conformité « stricte » et de 6,8% à 35,8% pour la conformité « élargie » selon les cas) -Près de 90% des participants estiment que l'antibiogramme ciblé pourrait améliorer leur pratique	- étude en ouvert - déclaratif - biais de mesure - biais de mémorisation - biais de sélection
Binda F (42) 2019 France	Prospective Interventionnelle Type avant/après Pragmatique Contrôlée	Patients ayant un ECBU positif à <i>E.coli</i> avec réalisation d'un antibiogramme en soins primaires	IU féminines et masculines	Mise en place d'un antibiogramme ciblé pour les infections urinaires à <i>E.coli</i>	Prescription FQ, AMC, C3G (mesurée en DDJ pour 1000patients- jours)	Évaluation de la faisabilité et de l'acceptabilité de l'antibiogramme ciblé	-Base de données SNDS de l'assurance maladie (critère de jugement principal) -Focus groupe, entretiens semi- structurés (critères secondaires)	Manque de données (Résultats pas encore diffusés)	- non randomisée - absence d'évaluation de la pertinence de la prescription ATB

AMC : amoxicilline-acide clavulanique, ATB : antibiotiques, BGN : bacille gram négatif, C3G : céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération, DOT: days of therapy, ECBU : examen cyto bactériologique des urines, EI : effets indésirables, FQ : fluoroquinolones, gp : groupe, IC : intervalle de confiance, IU : infection urinaire, MISQUEST: Morbidity Information Query and Export Syntax, NHS Connecting for Health, PACT : Prescribing Analysis and Cost, PNA : pyélonéphrite aigüe, RMP : rifampicine, SARM : staphylocoque résistant à la méticilline, SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique. TMP-SMX: Triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Différentes mesures des prescriptions d'antibiotiques sont utilisées : unités de vente, masse de principe actif, dose équipotentielle, dose minimale commercialisée, nombre de boîtes ou unités vendues, Dose Définie Journalière (DDJ), dose prescrite journalière (62). La DDJ (= DDD, Defined Daily Dose) est une unité de mesure internationale, définie comme la dose moyenne journalière d'un médicament dans son indication principale pour un adulte. Elle est uniquement établie pour les médicaments ayant un code ATC et est régulièrement réévaluée. Cette mesure facilite les comparaisons de consommation médicamenteuse entre établissements, régions, pays... contrairement à la mesure du nombre de comprimés. Il est à noter, que la DDJ ne correspond pas forcément aux doses quotidiennes recommandées : cela dépend des caractéristiques individuelles du patient, elle ne correspond donc pas toujours à la dose utilisée en pratique (63). La récupération des données des DDJ peut se faire grâce aux bases de données de l'assurance maladie (Système National des Données de Santé (SNDS), ERASME, HIPPOCRATE...), permettant d'obtenir sur une période définie les données de remboursement des assurés sociaux (64). Dans ces bases de données, les médicaments sont classifiés selon leur code Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC), définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Chaque médicament possède un code ATC qui lui est propre. Ce système de classification possède une hiérarchie à 5 niveaux : groupe principal anatomique, sous-groupe thérapeutique, sous-groupe pharmacologique, sous-groupe chimique et substance chimique (65). Depuis 1996, l'OMS recommande la DDJ en tant qu'outil standardisé international (62).

Suite aux résultats de cette revue de la littérature, le comité de pilotage a décidé de se focaliser sur la diminution de la prescription des antibiotiques large spectre, le caractère approprié des antibiotiques prescrits étant sous-entendu car l'antibiogramme ciblé mentionne les antibiotiques les plus pertinents à prescrire et leur prescription étant approximée par leur remboursement par l'assurance maladie.

Ainsi, les antibiotiques choisis et mentionnés dans la partie matériel et méthodes ont pour code ATC :

J : anti-infectieux généraux à usage systémique

J01 : anti-bactérien à usage systémique

- J01C : Bêta-lactamines : pénicilline
  - J01CR : Association de pénicillines, inhibiteurs de bêta-lactamases inclus
    - ⇒ J01CR02 : Amoxicilline et inhibiteur de l'enzyme
- J01D : autres antibactériens bêta-lactamines
  - J01DD : céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération
    - ⇒ J01DD01 : céfotaxime / J01DD02 : ceftazidime / J01DD04 : ceftriaxone / J01DD08 : céfixime
- J01M : antibactérien quinolones
  - J01MA : fluoroquinolones
    - ⇒ J01MA01 : ofloxacin / J01MA02 : ciprofloxacine / J01MA06 : norfloxacine / J01MA12 : lévofloxacine

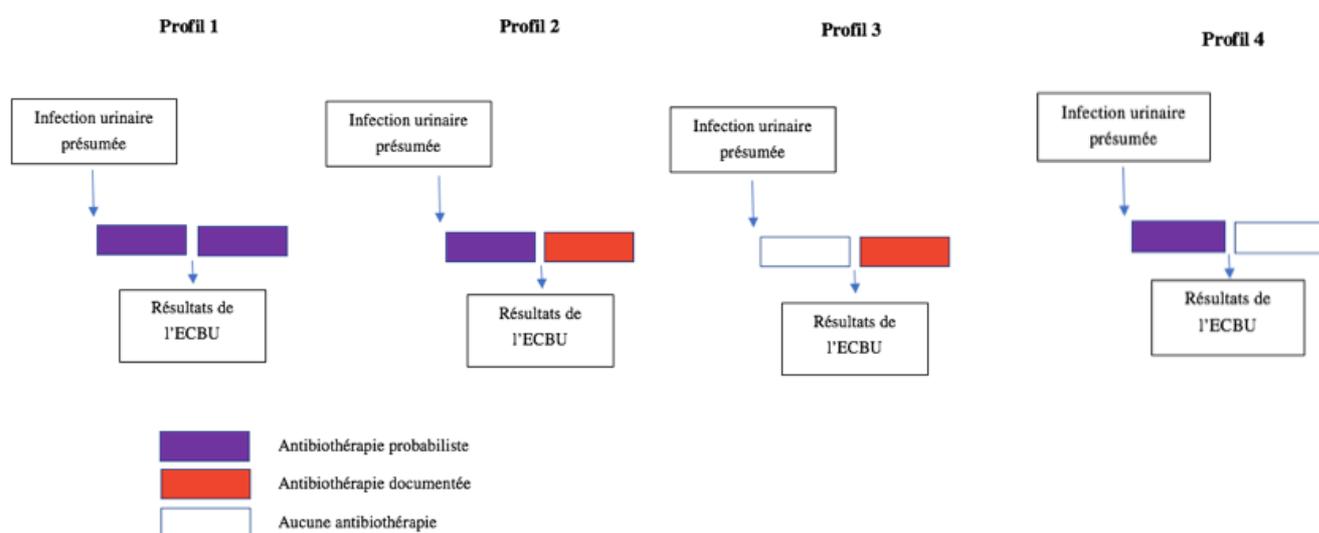
**Tableau 4** : Liste des DDJ en fonction des ATC des antibiotiques choisis dans l'étude (59).

DCI	ATC	DDJ (mg)	Dose recommandée dans les infections urinaires féminines (mg)
Amoxicilline-acide clavulanique	J01CR02	1500	1500
Cefotaxime	J01DD01	4000	2000-3000
Ceftazidime	J01DD02	4000	1000-2000
Ceftriaxone	J01DD04	2000	1000
Cefixime	J01DD08	400	400
Cefpodoxime proxetil	J01DD13	400	Non indiqué dans les IU
Norfloxacine	J01MA06	800	800
Ofloxacine	J01MA01	400	400
Ciprofloxacine	J01MA02	1000	1000
Levofloxacine	J01MA12	500	500

ATC : code Anatomique, Thérapeutique et Chimique ; DCI : Dénomination Commune Internationale ; DDJ : Dose Définie Journalière

Le critère de jugement principal de l'étude sera la **quantité remboursée d'antibiotiques large spectre (céphalosporines 3<sup>e</sup> génération, fluoroquinolones, amoxicilline-acide clavulanique), mesurée en Dose Définie Journalière (DDJ) par épisode d'infection urinaire à *E.coli***. Ainsi, les antibiothérapies probabilistes et documentées seront collectées dans une fenêtre de 7 jours avant et 14 jours après la réalisation de l'ECBU.

Cependant l'effet attendu sur la réduction globale des antibiotiques large spectre est modérée car l'impact principal de l'antibiogramme ciblé intervient *après* la mise en place de l'antibiothérapie probabiliste (s'il y en a une qui a été initiée). La figure 3, représente les différents scénarios de prescription d'antibiothérapie par les cliniciens, lors de la prise en charge d'une infection urinaire suspectée.



**Figure 6** : Les différents profils-prescripteurs d'antibiothérapie face à une infection urinaire suspectée.

L'objectif de l'antibiogramme ciblé est de limiter le profil 1 et donc la poursuite d'une antibiothérapie probabiliste, souvent à large spectre, en favorisant la désescalade thérapeutique, représentée par le profil 2. La notion de désescalade thérapeutique en antibiothérapie est complexe et ne fait pas l'objet d'une définition consensuelle. Elle est définie par certains auteurs par : « la réduction du spectre antibactérien d'une antibiothérapie de 1<sup>er</sup> ligne (monothérapie ou association) après réévaluation, à partir de données cliniques, microbiologiques ou épidémiologiques, afin de limiter : la pression de sélection antibiotique et l'émergence de mutants résistants, et le risque d'infection à clostridium difficile, sans diminution de l'activité antibactérienne pour les germes cibles » (66). D'autres estiment que la désescalade antibiotique se schématiserait en trois actions : « interrompre les traitements inutiles le plus rapidement possible, réduire les durées des traitements et tendre vers une durée de prescription individualisée, enfin, choisir les molécules à spectre le plus étroit possible » (67). Pour permettre une perception plus nette de l'effet de l'antibiogramme ciblé sur la diminution des antibiotiques large spectre, nous avons défini comme objectif secondaire son **impact sur la désescalade de l'antibiothérapie probabiliste, après documentation (= lors de la réception de l'antibiogramme)**. Le critère de jugement secondaire sera le pourcentage de modification de l'antibiothérapie probabiliste après réception de l'antibiogramme. Un autre objectif secondaire sera d'évaluer **la proportion de prescription d'antibiotiques large spectre (céphalosporines 3<sup>e</sup> génération, fluoroquinolones, amoxicilline-acide clavulanique), prescrit en fonction du nombre d'antibiogrammes ciblés reçus par cabinets médicaux**. Le critère de jugement sera la quantité remboursée d'antibiotiques large spectre, mesurée en DDJ, en fonction du nombre d'antibiogrammes ciblés reçus par cabinets médicaux (stratifiée par quartile d'antibiogrammes ciblés reçus par cabinets médicaux). Le but est de rechercher un « effet-dose » de l'antibiogramme ciblé, l'hypothèse sous-jacente étant que plus l'exposition à l'antibiogramme ciblé sera forte auprès d'un clinicien, plus il aura un impact sur les prescriptions d'antibiotiques.

## 2. Définition de la population cible

### 2.1. Description de la population cible

L'antibiogramme peut être établi pour tous types d'échantillons infectieux : hémocultures, prélèvements cutanés, ECBU, ECBC... Et pour tous les germes.

Sur les 18 études identifiées dans la revue de la littérature sur l'antibiogramme ciblé : 9 (50%) s'intéressaient à tous types d'infections, 7 (39%) aux infections urinaires et 2 (11%) aux bactériémies. L'impact de l'antibiogramme ciblé était évalué sur : tous types de germes dans 8 études (44,5%), sur les bactéries à gram positif dans 1 étude (5,5%) et sur les bactéries à gram négatif dans 9 études (50%) dont 4 (22%) s'intéressaient spécifiquement à *E.coli*. La population cible différait selon les études car elle dépendait de la méthodologie choisie. Cette population pouvait concerner les prescripteurs sur laquelle l'intervention s'appliquait (=les médecins) c'est le cas dans 10 études (55,5%), sur les bénéficiaires visés

de l'intervention (=les patients), présents dans 7 études (39%) ou encore les pays dans lesquels l'antibiogramme ciblé était implanté ou non, dans 1 étude (5,5%). Le secteur d'activité choisi était : en établissement de santé dans 10 études (55,5%), en médecine de ville dans 6 études (33,5%), et mixte dans 2 études (11%).

## 2.2. Choix du laboratoire partenaire

Les laboratoires BIORYLIS et BIOLOIRE ont rapporté qu'ils diffusaient déjà leur propre antibiogramme ciblé basé sur les recommandations de l'EUCAST. Deux autres laboratoires ont rapporté ne pas avoir le temps nécessaire ou le logiciel adéquat permettant la mise en place d'une randomisation et d'un algorithme d'antibiogrammes ciblés. Deux laboratoires, ISOSEL et BIORALIS, ont rapporté leur intérêt pour le projet et possédaient un logiciel permettant la diffusion d'un antibiogramme ciblé. Les laboratoires ISOSEL ont été retenus comme partenaires de la présente étude en raison leur intérêt pour ce projet et de leur disponibilité.

ISOSEL, est un groupement de laboratoires d'analyses médicales, situé dans les départements de la Loire Atlantique et du Maine et Loire. ISOSEL possède dans son réseau 10 laboratoires : Ancenis, Nantes (Dalby et Ile de Nantes), Blain, Loroux Bottereau, Carquefou, Candé, Nort sur Erdre, Thouaré et Vallet. Les examens bactériologiques sont sous traités par les laboratoires ANDEBIO basés à Trelazé. Les laboratoires ISOSEL traitent entre 200 et 250 ECBU par jour, dont une cinquantaine aboutissent à un antibiogramme.

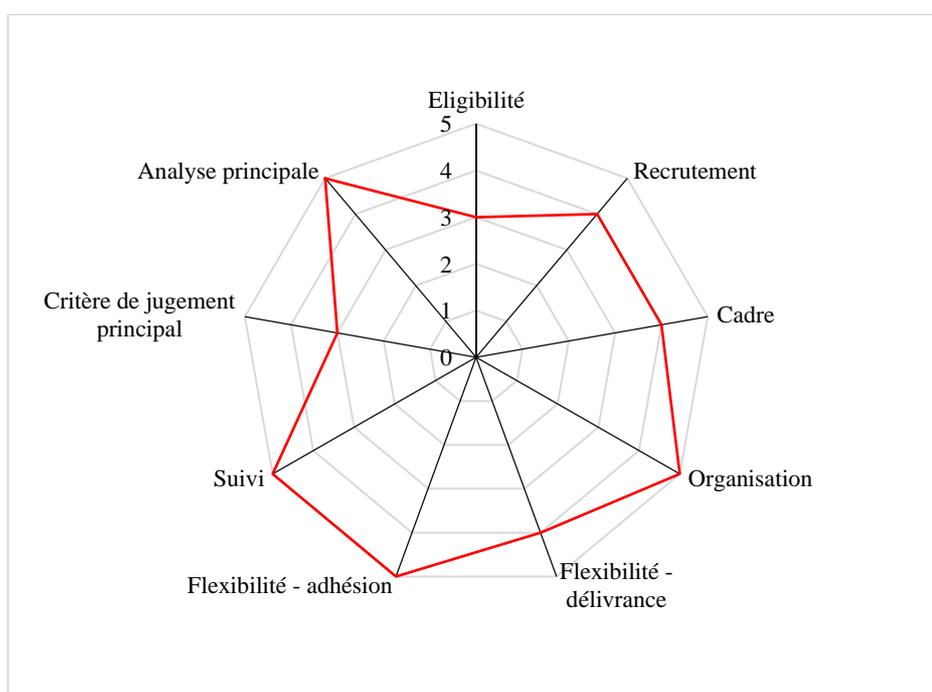
## 3. Modalité de randomisation

Nous souhaitons évaluer l'intérêt de l'antibiogramme ciblé sur les prescriptions d'antibiotiques large spectre dans les infections urinaires féminines à *E.coli*, en soins primaires. L'outil PRECIS-2 a été utilisé pour définir si notre essai serait pragmatique ou explicatif. Les résultats montrent que notre essai serait pragmatique dans 7 des 9 domaines (77,7%) évalués. Les domaines les plus pragmatiques sont l'organisation de l'intervention, la flexibilité sur l'adhésion, le suivi des participants et l'analyse principale. Les critères choisis sont les mêmes qu'en soins courants pour notre étude. Le comité de pilotage a décidé que l'analyse principale se ferait en intention de traiter pour être au plus proche de la pratique courante. Aucun domaine purement explicatif n'a été identifié pour notre intervention.

**Tableau 5 : Scores des domaines de l’outil PRECIS-2 pour les domaines de l’intervention.**

Domaine	Score	Justification
Critères d’éligibilité	3	Critères d’inclusion stricts mais concernant un grand nombre de participants
Parcours de recrutement	4	Lors de la réception d’un ECBU par le laboratoire
Cadre	4	Même condition qu’en soins courants, cabinet de médecine générale mais dans un territoire limité
Organisation de l’intervention	5	Même condition qu’en soins courants, consultation de médecine générale
Flexibilité de l’intervention délivrée	4	Algorithme antibiogramme ciblé mais liberté de prescription par le médecin généraliste
Flexibilité de l’intervention - adhésion des participants	5	Pas d’exclusion liée aux prescriptions effectuées
Suivi	5	Pas de suivi
Critère de jugement principal	3	Mesuré par des moyens inaccessibles en soins primaires car utilisation de bases de données. Mesurable en théorique à l’échelle individuelle
Analyse principale	5	En intention de traiter

ECBU : examen cyto bactériologique des urines



**Figure 7 : Roue PRECIS-2 de l’étude.**

#### 4. Choix de l’algorithme de l’antibiogramme ciblé

Concernant l’élaboration de l’antibiogramme ciblé, la revue de la littérature effectuée a permis de retenir quatre essais dont une thèse, traitant spécifiquement l’antibiogramme ciblé en France. Les études de Coupat *et al.* , Bourdellon *et al.*, et Binda *et al.* , ont toutes les trois formé un comité multidisciplinaire, composé à quelques variantes près de médecins : généralistes, microbiologistes, infectiologues, en santé publique, et épidémiologistes (7,41). Pour ce qui est de la thèse retenue, l’élaboration de l’antibiogramme ciblé s’est basée sur les recommandations nationales de la SPILF (51).



Un des auteurs communs à 3 de ces études, a été contacté afin d'obtenir des renseignements sur le processus de développement de leur essai. La présence de différents antibiogrammes ciblés entre Coupat *et al.* (7), Bourdellon *et al.* (41), et Binda *et al.* (42), s'explique par l'évolution fréquente et récente des recommandations concernant de prise en charge des infections urinaires. Ainsi, le pivmecillinam a été ajouté. En ce qui concerne la fosfomycine, les auteurs ont convenu dans un premier temps qu'il n'était pas nécessaire de la mentionner, étant prescrite en probabliste lors des cystites simples, ne nécessitant normalement pas d'ECBU. Cependant, cette position a été revue dans l'étude de Binda *et al.* à la demande des médecins généralistes et biologistes composant le comité, la fosfomycine pouvant être indiquée dans les cystites à risque de complication et cystites récidivantes. Par ailleurs, selon les dernières recommandations, le triméthoprim seul peut être prescrit dans les cystites à risque de complications néanmoins cette recommandation est sortie après l'élaboration de l'étude de Binda *et al.* (42).

L'antibiogramme ciblé retenu, se base sur les dernières recommandations de la SPILF (14) et les antibiogrammes ciblés déjà publiés dans la littérature (7,41,42,51). Le choix du sulfaméthoxazole-triméthoprim plutôt que du triméthoprim seul s'appuie sur le fait, que le premier peut être une alternative aux pénicillines lors de pyélonéphrite, en cas d'allergie. Une signalétique particulière a été mise pour les antibiotiques pouvant être utilisés en cas de pyélonéphrite. Cet algorithme sera présenté et discuté auprès d'un comité pluridisciplinaire composé idéalement de médecins généralistes, infectiologues, microbiologistes, médecins en santé publique et pharmaciens. L'antibiogramme ciblé suggéré par le comité de pilotage figure ci-dessous (tableau 7).

**Tableau 7 :** Algorithme d'antibiogrammes ciblés pouvant être proposé pour les ECBU positif à *E.coli* chez la femme > 16ans.

Si AMX S	Si AMX I/R, AMC S	Si AMX I/R et AMC I/R	Si AMX R, AMC R, C3G R
Amoxicilline*	Amoxicilline*	Amoxicilline*	Antibiogramme complet
Pivmecillinam	Pivmecillinam	Pivmecillinam	
Sulfaméthoxazole-TMP*	Sulfaméthoxazole-TMP*	Sulfaméthoxazole-TMP*	
Nitrofurantoïne	Nitrofurantoïne	Nitrofurantoïne	
Fosfomycine	Fosfomycine	Fosfomycine	
	AMC*	AMC*	
		Céfixime* - Ceftriaxone*	
		Ciprofloxacine* -	
		Ofloxacine*	
		Levofloxacine*	

AMC : amoxicilline-acide clavulanique, TMP : triméthoprim, C3G : céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération, S : sensible, I : intermédiaire, R : résistant

\* Antibiotiques utilisables en cas de pyélonéphrite

## 5. Extraction préliminaire des données de l'Assurance Maladie

L'extraction préliminaire des données de l'Assurance Maladie est en cours. Les résultats attendus du taux de délivrance des antibiotiques large spectre (amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération et les fluoroquinolones) dans les infections urinaires féminines à *E.coli*, est de l'ordre de 60-70%. Ces 3 antibiotiques représentent près de 30% des prescriptions d'antibiotiques en ville toutes pathologies confondues en 2018 (68), et sont prescrits à 70% dans les infections urinaires (42). La même tendance est observée en établissement de santé où une évaluation des pratiques professionnelles en Pays de la Loire a été réalisée en 2015. Celle-ci retrouve une prescription d'antibiotiques large spectre (amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération et les fluoroquinolones) de 70% en moyenne, tous types d'infections urinaires confondues. En ce qui concerne les cystites, ces antibiotiques représentent 50% des prescriptions et s'élèvent à 80% pour les pyélonéphrites (69).

N'ayant pas assez de données dans la littérature permettant de formuler une hypothèse sur les taux de désescalade d'antibiotique après les ECBU, nous attendons les résultats de l'extraction préliminaire pour finaliser le protocole d'étude.

## IV. DISCUSSION

### 1. Choix des critères de jugement principal et secondaires

#### 1.1. Choix du critère de jugement principal

Le rôle des laboratoires de biologie médicale doit aller au-delà de l'émission d'un simple rapport de sensibilité aux antibiotiques. Ils doivent rendre la lecture de ce rapport plus dynamique et pertinente pour que celui-ci oriente aux mieux les cliniciens dans leur prise en charge. L'antibiogramme ciblé apparaît comme un nouvel outil prometteur en tant qu'outil de gestion des antimicrobiens.

Son utilité serait triple :

- *il permettrait d'orienter la prescription d'antibiotiques en excluant et/ou remplaçant un antibiotique par un autre,*
- *il permettrait de signaler des antibiotiques à spectre plus étroit, soulageant la pression de sélection de mutants résistants,*
- *enfin, il pourrait ne pas communiquer les résultats de sensibilité d'une bactérie s'il y a de forte probabilité pour que celle-ci soit à l'origine d'une colonisation, ne nécessitant pas de traitement.*

Nous proposons donc un protocole pour une étude pragmatique, randomisée, en clusters, contrôlée, en population évaluant sur l'impact de l'antibiogramme ciblé sur la prescription des antibiotiques large spectre (amoxicilline-acide clavulanique, fluoroquinolones et céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération) dans les infections urinaires à *E.coli* chez les femmes de plus de 16 ans. Les essais pragmatiques permettent une extrapolation directe des résultats et le fait que l'étude soit randomisée et contrôlée offre un meilleur niveau de preuve que les études de type avant/après. Une autre force de cette étude est son faible coût, garantissant sa conduite même en l'absence de financement. De plus, la mesure du maintien de son effet dans le temps pourra se réaliser sans surcoût.

Selon la revue de la littérature réalisée, l'antibiogramme ciblé, orienterait les prescriptions d'antibiotiques. C'est ce qui a été objectivé dans l'étude de Langfort *et al.*, où le taux de prescription de ciprofloxacine a diminué de 55% après le retrait de sa mention dans l'antibiogramme, ou encore dans l'étude de Johnson *et al.*, où l'antibiogramme ciblé a permis une désescalade d'une antibiothérapie large spectre vers un spectre plus étroit (la céfazoline, dans cette étude) de 23% par rapport au groupe contrôle (59). Il permettrait aussi une réduction de l'utilisation des antibiotiques large spectre, de l'ordre de 44% à 70% dans l'étude de Coupat *et al.* (7), de 25 à 45% dans l'étude de Bourdellon *et al.* (41).

Notre hypothèse principale est que l'antibiogramme ciblé permettrait une diminution de la délivrance d'antibiotiques large spectre (céphalosporines 3<sup>e</sup> génération, fluoroquinolones, amoxicilline-acide clavulanique) d'au moins 10% par rapport au groupe contrôle recevant l'antibiogramme standard.

Il existe certaines limites à notre étude. Nous avons utilisé comme critères de jugement les quantités remboursées (donc délivrées), mesurées en DDJ, mais ces critères ne nous permettent pas d'évaluer si le traitement a été réellement pris, et ce pour combien de temps. L'antibiogramme ciblé a un rôle potentiel sur l'antibiothérapie documentée mais n'influerait pas l'antibiothérapie probabiliste, ce qui ne changera pas les DDJ initiales, si une antibiothérapie probabiliste est prescrite. L'effet attendu est donc modéré, hormis les cas où aucune antibiothérapie probabiliste n'aura été prescrite et où seule une antibiothérapie documentée le sera. C'est pourquoi, nous avons défini comme objectif secondaire le taux de désescalade en antibiothérapie après documentation (= après réception de l'ECBU), pour évaluer un effet plus perceptible de l'antibiogramme ciblé. De plus, l'utilisation des bases de remboursement ne nous permettra d'inclure les prescriptions non honorées par les patients, ni d'exclure les patients qui ne prendront pas leurs antibiotiques après délivrance du traitement. Une autre limite, est que nous ne pourrions pas évaluer la pertinence des prescriptions antibiotiques n'ayant pas accès à l'indication du traitement, ni ces potentiels effets indésirables. Ces données auraient pu être recueillies en mettant en place un questionnaire standardisé (avec notamment les symptômes, la pathologie suspectée, effets indésirables décrits par les patients...) à remplir par les médecins généralistes, lors de toutes prescriptions d'ECBU. Ceci complexifierait le protocole, et se heurterait à une possible difficulté de recrutement d'investigateurs, phénomène courant pour les études menées en médecine générale. Par ailleurs, notre étude sera pragmatique et devra être au plus près des conditions réelles : le recueil de données par les médecins généralistes pourrait conduire à un biais de surveillance (= effet Hawthorne). Enfin, notre étude ne comporte pas d'analyse médico-économique, l'objectif principal étant au préalable de savoir si l'antibiogramme ciblé pourrait avoir un impact sur la prescription des antibiotiques large spectre. Une étude complémentaire sera à effectuer pour réaliser cette analyse.

## 1.2. Choix du critère de jugement secondaire

Nos résultats soulignent l'importance de mesurer la « désescalade » antibiotique. Les bonnes pratiques en antibiothérapie pour lutter contre l'antibiorésistance recommandent en effet la réévaluation de l'antibiothérapie initiale, à 48-72h, lors de la réception de l'antibiogramme (70).

Cette réévaluation permet d'une part : de s'assurer de la bonne efficacité du traitement (si le germe est sensible à la molécule choisie) et de choisir un antibiotique à spectre plus étroit. La réévaluation à 48-72h de l'antibiothérapie est en moyenne de 35-50% (49,71). Parmi ces réévaluations, certaines mènent à une poursuite de cette même antibiothérapie, d'autres à sa modification ou à son arrêt. En 2016, l'évaluation des pratiques professionnelles en Pays de la Loire, sur la prise en charge des infections urinaires en établissement de santé, a montré que l'antibiothérapie probabiliste a été poursuivie telle

qu'elle dans 19% des cas, modifiée dans 41% cas et arrêtée dans 40% des cas (72). Ces données ne sont actuellement pas disponibles pour la médecine générale, justifiant l'attente des données préliminaires pour renforcer nos hypothèses.

D'autres critères de jugement secondaires ont été identifiés, correspondant aux effets indirects que l'antibiogramme ciblé pourrait avoir, notamment sur : la sensibilité bactérienne aux antibiotiques, l'incidence des infections à *C.difficile*, le taux de morbi-mortalité, les coûts. Son acceptabilité et sa faisabilité ont aussi été évaluées. Le protocole de notre étude ne permettra pas de mesurer ces critères.

## 2. Définition de la population cible

### 2.1. Description de la population cible

Comme vu précédemment, les antibiotiques sont prescrits à 70% en ambulatoire par des médecins généralistes. Les infections urinaires sont après les infections ORL, les plus pourvoyeuses en prescriptions d'antibiotiques, en ville (1). Dans sa note d'information sur l'antibiogramme ciblé, l'EUCAST recommande dans un premier temps de le réaliser pour les infections urinaires positives à *E.coli* (38). De plus, les principales études réalisées sur l'antibiogramme ciblé en soins primaires s'intéressent aussi uniquement à cette bactérie (7,41,42). Ceci est en lien avec le fait qu'*E.coli* soit la bactérie la plus pourvoyeuse d'infection urinaire, en effet, elle est retrouvée dans 90% des cas, c'est pourquoi elle constitue une priorité (14).

Le choix de se concentrer uniquement sur les infections urinaires féminines est dû au fait que nous nous intéressons à la diminution de la prescription des antibiotiques large spectre or selon les recommandations nationales, dans les infections urinaires masculines documentées, les antibiotiques préconisés sont les fluoroquinolones (en 1<sup>ere</sup> intention), les sulfamides (en 2<sup>e</sup> intention) et les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (en 3<sup>e</sup> intention) (14). L'inclusion des infections urinaires masculines n'a donc pas d'intérêt dans la présente étude.

Le critère plus de 16 ans est lié au fait que certains antibiotiques ne peuvent pas être utilisés avant cet âge notamment les fluoroquinolones, le pivmécillinam (par manque de données), et ne relèvent donc pas des mêmes recommandations (73).

### 2.2. Choix du laboratoire partenaire

Pour tous les laboratoires contactés, l'antibiogramme ciblé a un intérêt certain, notamment pour les ECBU. Cependant, plusieurs freins empêchent encore son implantation. Le premier étant humain, la mise en place de l'antibiogramme ciblé nécessite un investissement humain non négligeable (le choix des antibiotiques à mentionner sur le compte rendu, temps de formation auprès des cliniciens pour expliquer ce changement de présentation). Le second est d'une part technique et d'autre part financier :

la réalisation de l'antibiogramme ciblé nécessite d'avoir au sein du laboratoire un logiciel informatique adapté permettant la mise en place d'algorithmes en cas de résistance bactérienne, et de nombreux laboratoires n'en sont pas encore dotés. Enfin, certains d'entre eux, ne peuvent s'investir car sous traite leur bactériologie.

Finalement, les laboratoires ISOSEL ont été sélectionnés comme laboratoires partenaires de l'étude. Ce groupe a été choisi pour plusieurs raisons : il n'avait pas encore mis en place l'antibiogramme ciblé et souhaitait sa réalisation prochainement, possédait l'outil informatique adéquat permettant la réalisation de la présente étude, est sensibilisé à la problématique de l'antibiorésistance et souhaite améliorer la collaboration entre médecins généralistes et biologistes.

### 2.3. Constitution de l'échantillon

L'extraction des données préliminaires de l'Assurance Maladie étant encore en cours, le nombre de sujets nécessaire n'a pas pu être calculé. Une fois l'extraction des données préliminaires effectuée, le calcul du nombre de sujets nécessaire pourra être réalisé. Celui-ci devra être suffisamment important pour obtenir une puissance de 90% avec un risque alpha de 5%, dans l'hypothèse où l'antibiogramme ciblé permettrait une réduction de 10% de la délivrance des antibiotiques large spectre (amoxicilline-acide clavulanique, fluoroquinolones, céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération) par rapport à l'antibiogramme standard. De plus, l'essai étant réalisé en clusters, un facteur d'inflation devra être appliqué, pour tenir compte de l'effet de mise en grappes (74).

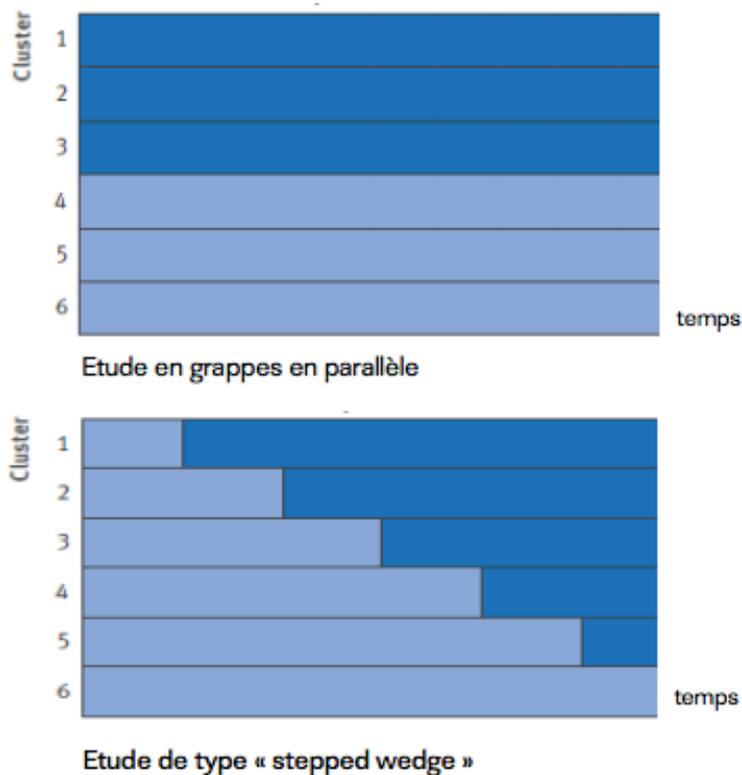
## 3. Modalités de randomisation

La plupart des études interventionnelles sur l'impact de l'antibiogramme ciblé sont des essais quasi expérimentaux de type avant/après, associés ou non à un groupe contrôle. Cette méthodologie a été privilégiée car elle sursoit à la randomisation qui peut être périlleuse. Cependant pour augmenter notre niveau de preuve, nous avons décidé d'effectuer une randomisation, celle-ci étant la méthode de référence pour évaluer l'impact d'une intervention en santé (74).

Nous souhaitons donc réaliser une étude pragmatique, comparative randomisée. Ce type d'essai est le plus souvent à unité de randomisation collective, encore appelée randomisation en clusters (=grappes). En effet, bien que nous mesurons les retombées potentielles à l'échelle individuelle, l'intervention s'applique aux médecins. Or un même médecin aura les mêmes habitudes de prescriptions bien qu'il s'agisse de patientes différentes. Cela va de même avec les médecins travaillant dans un même cabinet, ils ont un profil de prescription proche. L'unité de randomisation choisie est donc **le cabinet médical**. Ce type de randomisation permet en sus de limiter le biais de contamination.

La randomisation en grappes avec permutation séquentielle (=stepped wedge) est une alternative à la randomisation en clusters conventionnelle. Dans ce type de méthodologie, les grappes ne sont pas

randomisées pour recevoir ou non l'intervention. Toutes les grappes recevront l'intervention mais à des temps différents. Ainsi, chaque grappe participe pour une certaine période d'abord au groupe contrôle puis au groupe interventionnel (75).



**Figure 8 :** Représentation schématique d'une étude en grappes conventionnelle et de type « stepped wedge » (74).

Il existe plusieurs intérêts à ce type de randomisation :

- si l'intervention proposée, semble plus bénéfique que délétère, il n'est pas éthique de ne pas la proposer à tous les participants,
- la mise en place de l'intervention peut être onéreuse et compliquée logistiquement, cette méthodologie permet de répartir le travail,
- dans certains cas, elle permettrait d'avoir une meilleure puissance statistique, et éventuellement de réaliser une économie de moyens,
- elle permettrait d'observer les freins et facteurs favorisant de la mise en place de l'intervention, par son démarrage séquentiel.

La randomisation en « stepped wedge » aurait pu être retenue dans notre étude, si nous avions eu plusieurs laboratoires partenaires, notamment sur le plan national. Par ailleurs, bien qu'un bénéfice de l'antibiogramme ciblé soit attendu, la poursuite de l'utilisation de l'antibiogramme standard n'est pas délétère.

#### 4. Choix de l'algorithme de l'antibiogramme ciblé

L'antibiogramme ciblé permet de restreindre la liste des antibiotiques mentionnés dans le rapport, en favorisant les antibiotiques à spectre plus étroit. Un algorithme d'antibiogrammes ciblés pour les infections urinaires à *E.coli* chez les femmes de plus de 16 ans a été proposé par le comité de pilotage. Il sera par la suite présenté à un comité pluridisciplinaire composé idéalement de médecins généralistes, infectiologues, microbiologistes, médecins en santé publique et pharmaciens. Les recommandations en infectiologie sont régulièrement mises à jour et l'antibiogramme ciblé devra s'adapter à celles-ci pour rester pertinent.

Les antibiogrammes ciblés peuvent se décliner selon les types de prélèvements (ECBU, hémoculture, ECBC, prélèvement cutané, liquide de ponction, coproculture...). Ils doivent être adaptés en fonction du type de bactérie et du site d'infection, pour permettre une utilisation optimale et éviter le mésusage des antibiotiques. A terme, l'élaboration de recommandations d'antibiogrammes ciblés pour chaque type de bactérie et de site infecté, permettrait leur mise en place dans les laboratoires de biologie médicale de soins primaires, au-delà de l'infection urinaire à *E.coli*. De telles recommandations nécessiteraient des mises à jour régulières.

## V. CONCLUSION

Dans le cadre de la réalisation d'un protocole d'essai comparatif randomisé sur l'efficacité de l'antibiogramme ciblé sur la diminution de l'utilisation des antibiotiques large spectre en soins primaires, quatre problématiques avaient été identifiées. Ce travail a permis de les résoudre et de créer une version préliminaire d'un protocole d'essai clinique intitulé : « *Impact de l'antibiogramme ciblé sur l'utilisation des antibiotiques large spectre dans les infections urinaires féminines à E.coli en médecine générale : protocole d'essai pragmatique randomisé en clusters, en population* » (annexe 2).

L'objectif principal sera de mesurer l'impact de l'antibiogramme ciblé sur les prescriptions d'antibiotiques large spectre (céphalosporines 3<sup>e</sup> génération, fluoroquinolones, amoxicilline-acide clavulanique) réalisées par les médecins généralistes dans le cadre des infections urinaires à *E.coli* chez les femmes de plus de 16ans.

Les objectifs secondaires seront : i) d'évaluer l'impact de l'antibiogramme sur la désescalade de l'antibiothérapie probabiliste après documentation (= lors de la réception de l'antibiogramme) et ii) de comparer la proportion de prescription d'antibiotiques large spectre, prescrit en fonction du nombre d'antibiogrammes ciblés reçus par cabinets médicaux (recherche d'un « effet-dose » de l'intervention).

Une randomisation sera effectuée, et au terme de celle-ci, les médecins participants seront affectés dans l'un des 2 bras suivants de manière aléatoire :

- Groupe interventionnel : Médecins généralistes recevant des ECBU avec antibiogrammes urinaires ciblés des laboratoires ISOSEL
- Groupe contrôle : Médecins généralistes recevant des ECBU avec des antibiogrammes urinaires standards des laboratoires d'ISOSEL (conformément aux recommandations 2014 du CA-SFM).

A l'heure actuelle et à notre connaissance, aucune étude interventionnelle randomisée et contrôlée évaluant l'efficacité de l'antibiogramme ciblé sur la diminution globale de l'utilisation des antibiotiques large spectre (céphalosporines 3<sup>e</sup> génération, fluoroquinolones, amoxicilline-acide clavulanique) n'a été menée. Plus particulièrement, nous nous intéressons à la réduction de ces mêmes antibiotiques sur l'antibiothérapie documentée, et sur le taux de désescalade. La force de notre projet est la coopération de plusieurs acteurs en santé : Département de Médecine Générale de Nantes, les Caisses d'Assurance Maladie de Loire Atlantique et Maine et Loire, et les laboratoires ISOSEL. Les laboratoires ISOSEL se chargent d'identifier les ECBU positifs à *E.coli* chez les femmes de plus de 16ans, d'envoyer aux médecins inclus dans l'étude l'antibiogramme standard ou ciblé selon la randomisation préalablement effectuée et de transmettre à la CPAM les dates de la réalisation des ECBU positifs à *E.coli* ainsi que le

NIR correspondant. La CPAM extrait les antibiotiques délivrés dans les 7 jours avant et 14 jours après la réalisation de l'ECBU, à partir de ses bases de données. Ce projet réaliste et à coût limité, a été présenté à la CPAM de Loire Atlantique, et a obtenu son soutien.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Santé publique France. Consommation d'antibiotiques et antibiorésistance en France en 2017 [Internet]. [cité 31 mai 2020]. Disponible sur: /liste-des-actualites/consommation-d-antibiotiques-et-antibioresistance-en-france-en-2017
2. MacKenzie FM, Gould IM, Bruce J, Mollison J, Monnet DL, Krcmery V, et al. The role of microbiology and pharmacy departments in the stewardship of antibiotic prescribing in European hospitals. *J Hosp Infect.* juin 2007;65 Suppl 2:73-81.
3. Etienne C, Pulcini C. Évaluation prospective des prescriptions antibiotiques d'un échantillon de médecins généralistes français. *Presse Médicale.* 1 mars 2015;44(3):e59-66.
4. ONERBA. Rapport d'activité 2017 [Internet]. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: [http://onerba-doc.onerba.org/Rapports/Rapport-ONERBA-2017/ONERBA\\_rapport\\_2017.pdf](http://onerba-doc.onerba.org/Rapports/Rapport-ONERBA-2017/ONERBA_rapport_2017.pdf)
5. McNulty CAM, Lasseter GM, Charlett A, Lovering A, Howell-Jones R, Macgowan A, et al. Does laboratory antibiotic susceptibility reporting influence primary care prescribing in urinary tract infection and other infections? *J Antimicrob Chemother.* juin 2011;66(6):1396-404.
6. Tan TY, McNulty C, Charlett A, Nessa N, Kelly C, Beswick T. Laboratory antibiotic susceptibility reporting and antibiotic prescribing in general practice. *J Antimicrob Chemother.* 1 févr 2003;51(2):379-84.
7. Coupat C, Pradier C, Degand N, Hoffliger P, Pulcini C. Selective reporting of antibiotic susceptibility data improves the appropriateness of intended antibiotic prescriptions in urinary tract infections: a case-vignette randomised study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* mai 2013;32(5):627-36.
8. Cunney RJ, Smyth EG. The impact of laboratory reporting practice on antibiotic utilisation. *Int J Antimicrob Agents.* févr 2000;14(1):13-9.
9. Scientific Committee on Emerging and newly identified health risks. Glossaire : Résistance bactérienne [Internet]. [cité 30 mai 2020]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/opinions\\_layman/triclosan/fr/glossaire/pqrs/resistance-bacterienne.htm](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/triclosan/fr/glossaire/pqrs/resistance-bacterienne.htm)
10. Ferry PT. Antibiothérapie des infections à BLSE et EPC. :78.
11. ECN Pilly. Prescription et surveillance des anti-infectieux chez l'adulte et l'enfant [Internet]. [cité 31 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-173-nb.pdf>
12. AFSSAPS. Spectre d'activité antimicrobienne. 2005;251.
13. Santé publique France. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 30 mai 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques
14. Caron F, Galperine T, Flateau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyère F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Médecine Mal Infect.* 1 août 2018;48(5):327-58.
15. Cattoir V. Les nouvelles B-Lactamases à spectre étendu (BLSE). :7.
16. Peter-Getzlaff S, Polsfuss S, Poledica M, Hombach M, Giger J, Böttger EC, et al. Detection of AmpC Beta-Lactamase in Escherichia coli: Comparison of Three Phenotypic Confirmation Assays and Genetic Analysis. *J Clin Microbiol.* août 2011;49(8):2924-32.
17. Rakotovao-Ravahatra ZD, Randriatsarafara FM, Rasoanandrasana S, Raverohanta L, Rakotovao AL. Phénotypes de résistance des souches d'Escherichia coli responsables d'infection urinaire au laboratoire du Centre Hospitalo-Universitaire de Befelatanana Antananarivo. *Pan Afr Med J [Internet].* 22 mars 2017 [cité 31 mai 2020];26. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5483373/>
18. Cantón R, Morosini MI, Martín O, de la Maza OMS, de la Pedrosa EGG. IRT and CMT beta-lactamases and inhibitor resistance. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* janv 2008;14 Suppl 1:53-62.
19. Masson E. Émergence et diffusion chez les entérobactéries du nouveau mécanisme de résistance plasmidique aux quinolones Qnr (résultats hôpital Henri-Mondor 2002-2005) [Internet].

- EM-Consulte. [cité 31 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/47674>
20. Warburg G, Korem M, Robicsek A, Engelstein D, Moses AE, Block C, et al. Changes in aac(6)-Ib-cr Prevalence and Fluoroquinolone Resistance in Nosocomial Isolates of Escherichia coli Collected from 1991 through 2005. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 mars 2009;53(3):1268-70.
  21. Reller LB, Weinstein M, Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial Susceptibility Testing: A Review of General Principles and Contemporary Practices. *Clin Infect Dis.* 1 déc 2009;49(11):1749-55.
  22. Freney, Renaud, Leclercq, Riegel. Précis de bactériologie clinique.
  23. Jehl F, Chabaud A, Grillon A. L'antibiogramme : diamètres ou CMI ? 25 sept 2015 [cité 1 juin 2020]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com/article/1004484/resultatrecherche//1>
  24. HAS. Recommandations sur le bon usage des antibiotiques [Internet]. [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/bon\\_usage\\_des\\_antibiotiques\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/bon_usage_des_antibiotiques_recommandations.pdf)
  25. Caron F. L'antibiogramme : un quadruple outil pour le clinicien. *J Anti-Infect.* nov 2012;14(4):168-74.
  26. SPILF. Deuxieme conference de consensus en therapeutique anti-infectieuse. *Médecine Mal Infect.* déc 1990;20(12):620-3.
  27. AFSSAPS. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires.pdf - 2008 [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <https://recomedical.fr/69c5c1b33d30582973551f5fb7b7b54c/4f1dc63a7c2d3817640000b2.pdf>
  28. SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte - 2015 [Internet]. [cité 30 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>
  29. Euro-Lex. Recommandation du Conseil du 15 novembre 2001 relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine [Internet]. Vol. 034, OJ L. 2002 févr [cité 19 juin 2020]. Report No.: 32002H0077. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reco/2002/77/oj/fra>
  30. Haut Conseil de la Santé Publique. Evaluation du Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques. :2.
  31. Assurance Maladie. Programme antibiotiques: un premier cap est franchi, la mobilisation pour le bon usage doit se poursuivre [Internet]. [cité 19 juin 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cnam.pdf>
  32. HCSP. Evaluation du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010.
  33. Ministère des solidarités et de la santé. Plan\_antibiotiques\_2011-2016\_.pdf [Internet]. [cité 19 juin 2020]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_antibiotiques\\_2011-2016\\_.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf)
  34. Ministère des solidarités et de la santé. Lutte et prévention en France [Internet]. 2020 [cité 19 juin 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/lutte-et-prevention-en-france>
  35. Tebano G, Mouelhi Y, Zanichelli V, Charmillon A, Fougnot S, Lozniewski A, et al. Selective reporting of antibiotic susceptibility testing results: a promising antibiotic stewardship tool. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 3 mars 2020;18(3):251-62.
  36. Pulcini C, Tebano G, Mutters NT, Tacconelli E, Cambau E, Kahlmeter G, et al. Selective reporting of antibiotic susceptibility test results in European countries: an ESCMID cross-sectional survey. *Int J Antimicrob Agents.* févr 2017;49(2):162-6.
  37. Ministère des solidarités et de la santé. 1ere réunion du comité interministériel pour la santé: maîtriser la résistance bactérienne aux antibiotiques [Internet]. [cité 31 mai 2020]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille\\_de\\_route\\_antibioresistance\\_nov\\_2016.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_antibioresistance_nov_2016.pdf)
  38. CASFM. Recommandations 2019 du Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM) [Internet]. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/CASFM2019\\_V1.0.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/CASFM2019_V1.0.pdf)
  39. Johnson LS, Patel D, King EA, Maslow JN. Impact of microbiology cascade reporting on antibiotic de-escalation in cefazolin-susceptible Gram-negative bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1 juill 2016;35(7):1151-7.
  40. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Al-Habboubi F, Dancer SJ. Restrictive reporting of selected

- antimicrobial susceptibilities influences clinical prescribing. *J Infect Public Health*. 1 mai 2015;8(3):234-41.
41. Bourdellon L, Thilly N, Fougnot S, Pulcini C, Henard S. Impact of selective reporting of antibiotic susceptibility test results on the appropriateness of antibiotics chosen by French general practitioners in urinary tract infections: a randomised controlled case-vignette study. *Int J Antimicrob Agents*. août 2017;50(2):258-62.
  42. Binda F, Fougnot S, De Monchy P, Fagot-Campagna A, Pulcini C, Thilly N, et al. Impact of selective reporting of antibiotic susceptibility test results in urinary tract infections in the outpatient setting: a protocol for a pragmatic, prospective quasi-experimental trial. *BMJ Open*. 22 2019;8(11):e025810.
  43. ANSM. Liste des antibiotiques critiques - Actualisation 2015. 2016;14.
  44. INSERM. Le MeSH bilingue anglais - français [Internet]. [cité 27 juin 2020]. Disponible sur: <http://mesh.inserm.fr/FrenchMesh/>
  45. Elibrary France [Internet]. [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: <https://nomade.etu.univ-nantes.fr/pdfreader/,DanaInfo=www-elsevierelibrary-fr.budistant.univ-nantes.fr,SSL+matriser-la-lca-en-anglais>
  46. Loudon K, Treweek S, Sullivan F, Donnan P, Thorpe KE, Zwarenstein M. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ* [Internet]. 8 mai 2015 [cité 2 août 2020];350. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/350/bmj.h2147>
  47. Steffee CH, Morrell RM, Wasilaukas BL. Clinical use of rifampicin during routine reporting of rifampicin susceptibilities: a lesson in selective reporting of antimicrobial susceptibility data. *J Antimicrob Chemother*. 1 oct 1997;40(4):595-8.
  48. Langford BJ, Seah J, Chan A, Downing M, Johnstone J, Matukas LM. Antimicrobial Stewardship in the Microbiology Laboratory: Impact of Selective Susceptibility Reporting on Ciprofloxacin Utilization and Susceptibility of Gram-Negative Isolates to Ciprofloxacin in a Hospital Setting. Patel R, éditeur. *J Clin Microbiol*. sept 2016;54(9):2343-7.
  49. Afekouh H, Baune P, De Falvelly D, Guermah F, Ghitri S, Haber N. Evaluation of antibiotic prescriptions for urinary tract infections in a geriatric rehabilitation unit. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 1 mars 2017;15(1):47-54.
  50. Michelangeli C, Girard-Lamolere D, Assi A, Della Guardia M, Roger P-M. Antibiotic guidelines coupled with selective reporting of antibiograms. *Médecine Mal Infect* [Internet]. 29 avr 2020 [cité 21 juin 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20301220>
  51. Fiot J, Elsendoorn A, Morgand CD, Roblot F. Intérêt de l'antibiogramme ciblé dans la prise en charge communautaire des infections urinaires. */data/revues/0399077X/v49i4sS/S0399077X19302756/* [Internet]. 9 mai 2019 [cité 7 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1291809>
  52. Smoke S, Raja K, Narayanan N, Brunetti L. Selective antibiotic susceptibility reporting and broad-spectrum intravenous antibiotic use: A multicentre ecological study. *Int J Antimicrob Agents*. sept 2019;54(3):367-70.
  53. Liao S, Rhodes J, Jandarov R, DeVore Z, Sopirala MM. Out of Sight—Out of Mind: Impact of Cascade Reporting on Antimicrobial Usage. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 8 janv 2020 [cité 21 juin 2020];7(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7008474/>
  54. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Al-Habboubi F, Dancer SJ. Restrictive reporting of selected antimicrobial susceptibilities influences clinical prescribing. *J Infect Public Health*. juin 2015;8(3):234-41.
  55. E. Sharp S. Effective reporting of susceptibility test results. *Diagn Microbiol Infect Dis*. mars 1993;16(3):251-4.
  56. McGregor JC, Pakyz AL. Enhancing the Utility of Antibiotic Susceptibility Reporting as a Tool for Antimicrobial Stewardship. *Curr Treat Options Infect Dis*. 1 mars 2017;9(1):80-91.
  57. Brodowy BA, Guglielmo BJ, York MK, Herfindal ET, Brooks GF. Experience with selective reporting of susceptibility to antimicrobial agents. :3.
  58. Cunney R, Aziz HA, Schubert D, McNamara E, Smyth E. Interpretative reporting and selective antimicrobial susceptibility release in non-critical microbiology results. *J Antimicrob Chemother*. mai 2000;45(5):705-8.

59. Johnson LS, Patel D, King EA, Maslow JN. Impact of microbiology cascade reporting on antibiotic de-escalation in cefazolin-susceptible Gram-negative bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 juill 2016;35(7):1151-7.
60. Daley. Modified Reporting of Positive Urine Cultures to Reduce Inappropriate Treatment of Asymptomatic Bacteriuria Among Nonpregnant, Noncatheterized Inpatients: a Randomized Controlled Trial | Cochrane Library [Internet]. [cité 1 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01930371/full>
61. Papanicolas LE, Nelson R, Warner MS. Influence of antimicrobial susceptibility reporting on junior doctors' decision to prescribe antimicrobials inappropriately. *J Antimicrob Chemother*. 1 avr 2017;72(4):1202-5.
62. Sommet A, Juillard-Condât B, Cestac P, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L. Méthodes de mesure de la consommation médicamenteuse : application aux antibiotiques. *Therapies*. nov 2005;60(6):553-9.
63. WHO. Defined Daily Dose (DDD) [Internet]. WHO (World Health Organization). World Health Organization; [cité 7 juin 2020]. Disponible sur: [http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit\\_ddd/en/](http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_ddd/en/)
64. Ministère des solidarités et de la santé. Système National des données de santé. Qu'est-ce que le SNDS ? [Internet]. [cité 7 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Qu'est-ce-que-le-SNDS>
65. WHO collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Structure and principles of anatomical, therapeutic, chemical classification system [Internet]. [cité 7 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/)
66. Castan B, Doco-lecompte T. - Descalade thérapeutique en pratique - 9e journée des référents en antibiothérapie [Internet]. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: [https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI14/2014-referents-at1\\_descalade\\_Doco-Castan.pdf](https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI14/2014-referents-at1_descalade_Doco-Castan.pdf)
67. Zahar J-R, Weiss E, Tabah A. Quelle définition et quelle stratification de la désescalade antibiotique ? *Réanimation*. mai 2016;25(3):263-5.
68. Santé publique France. Antibiotiques et résistance bactérienne : une menace mondiale, des conséquences individuelles. :24.
69. OMEDIT - Evaluation des pratiques professionnelles dans les établissements de santé sur la prise en charge des infections urinaires [Internet]. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2020/08/EPP-IU-RAPPORT-REGIONAL-JUIN-2016-2.pdf>
70. HAS. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-02/conseils\\_prescription\\_antibiotiques\\_rapport\\_d\\_elaboration.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-02/conseils_prescription_antibiotiques_rapport_d_elaboration.pdf)
71. Charbonneau F, Svrcek G, Brasleret Y, Zilavec M, Naine C, Grimaux J. État des lieux de la traçabilité de la réévaluation de l'antibiothérapie entre la 24e et la 72e heure au sein d'un centre hospitalier général. *Médecine Mal Infect*. 1 sept 2020;50(6, Supplement):S40.
72. OMEDIT/Medqual. Synthèse de l'évaluation des pratiques professionnelles dans les établissements de santé des Pays de la Loire - Prise en charge des infections urinaires [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2020/08/Synthese-EPP-IU-DEF.pdf>
73. Société Française de Pédiatrie. Guide de prescription d'antibiotique en pédiatrie. (5):60.
74. HAS. Méthodes quantitatives pour évaluer les interventions visant à améliorer les pratiques [Internet]. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: [https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/eval\\_interventions\\_ameliorer\\_pratiques\\_guide.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/eval_interventions_ameliorer_pratiques_guide.pdf)
75. G. Henrard. Les études randomisées en grappes avec permutation séquentielle: considérations méthodologiques. *Minerva* . sept 2015. 14(7):89. [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: [https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/197312/1/Minerva-pdf\\_FR\\_14\\_7\\_89-89.pdf](https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/197312/1/Minerva-pdf_FR_14_7_89-89.pdf)

## ANNEXES

Annexe 1 : Antibiogramme ciblé proposé par l'EUCAST pour les infections urinaires féminines à *E.coli*, selon ses résistances, parmi l'ensemble des antibiotiques répertoriés dans les recommandations des infections urinaires (les antibiotiques à rendre dans l'antibiogramme ciblé sont ceux apparaissant avec le signe +).

	Absence de BLSE		Présence de BLSE OU C3G injectables R
	Souche Amoxicilline S	Souche Amoxicilline I ou R ET C3G injectables S	
Amoxicilline	+	+	+
Amoxicilline-acide clavulanique	-	+	+
Pivmécillinam	+	+	+
Céfixime*	+	+	+
Céfotaxime/ceftriaxone*	+	+	+
Aztréonam*	+	+	+
Gentamicine*	+	+	+
Amikacine*	+	+	+
Fosfomycine	+	+	+
Ac. nalidixique	+ (si R)	+ (si R)	+ (si R)
Fluoroquinolones*	+	+	+
Nitrofuranes	+	+	+
Cotrimoxazole*	+	+	+
Tobramycine	-	-	+
Ticarcilline-acide clavulanique	-	-	+
Pipéracilline	-	-	+
Pipéracilline-tazobactam	-	-	+
Céfoxitine	-	-	+
Ceftazidime	-	-	+
Céfépime	-	-	+
Ertapénème	-	-	+
Imipénème	-	-	+
Méropénème	-	-	+
Tigécycline	-	-	+
Colistine	-	-	+
Témocilline	-	-	+

S : sensible, I : sensibilité intermédiaire, R : résistant, BLSE : bêta-lactamase à spectre étendu

\* Uniquement en cas de pyélonéphrite.

### Commentaires à rendre avec l'antibiogramme :

- Attention, tous les ECBU positifs ne nécessitent pas obligatoirement un traitement par antibiotique : les colonisations ne nécessitent pas de traitement systématique.
- Dans la cystite à risque de complication (non gravidique), les antibiotiques recommandés sont par ordre de préférence
  1. Amoxicilline
  2. Pivmécillinam
  3. Nitrofuranes
  4. Cotrimoxazole ou Amoxicilline/Ac. clavulanique ou Fluoroquinolones ou Céfixime
  5. Fosfomycine sur avis d'expert
- Pour la pyélonéphrite et les autres situations : voir les recommandations de la SPILF ([http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2014-infections\\_urinaires-court.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2014-infections_urinaires-court.pdf)).

Annexe 2 : Version préliminaire du protocole d'essai clinique intitulé : « *Impact de l'antibiogramme ciblé sur l'utilisation des antibiotiques large spectre dans les infections urinaires féminines à E.coli en médecine générale : protocole d'essai pragmatique randomisé en clusters, en population* »

## **Protocole Antibiogramme ciblé**

***« Impact de l'antibiogramme ciblé sur l'utilisation des antibiotiques large spectre dans les infections urinaires féminines à E.coli en médecine générale : protocole d'essai pragmatique randomisé en clusters en population »***

*Version préliminaire*

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

BLSE :  $\beta$ -Lactamases à Spectre Étendu

CPAM : Caisse Primaire de l'Assurance Maladie

DDJ : Dose Définie Journalière

ECBU : Examen Cyto-Bactériologique des Urines

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

NIR : Numéro d'Inscription au Répertoire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PRECIS-2: PRagmatic Explanatory Continuum Indicator Summary 2

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse en Langue Française

## TABLE DES MATIERES

1. Introduction.....	5
2. Caractère innovant de l'étude.....	6
3. Description des bénéfices attendus.....	6
4. Objectifs et critères de jugement .....	6
4.1. Objectif et critère d'évaluation principal	
4.1.1. Objectif principal	
4.1.2. Critère de jugement principal	
4.2. Objectifs et critères de jugement secondaires	
4.2.1. Objectifs secondaires	
4.2.2. Critères de jugement secondaires	
5. Population étudiée.....	8
5.1. Description de la population	
5.2. Critères d'inclusion	
5.3. Critères de non inclusion	
5.4. Critères d'exclusion	
6. Design de l'étude.....	10
7. Organisation de l'étude.....	12
7.1. Organisation générale	
7.2. Description de l'intervention : l'antibiogramme ciblé	
8. DATA management et statistiques .....	15
8.1. Recueil et traitement des données	
8.1.1. Extraction des données	
8.1.2. Identification des participants	
8.2. Statistiques	
ANNEXES.....	17

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau 1</b> : Liste des DDJ en fonction des ATC des antibiotiques choisis dans l'étude.....	7
<b>Tableau 2</b> : Recommandations 2018 sur l'antibiothérapie des infections urinaires.....	13
<b>Tableau 3</b> : Antibiogramme ciblés proposés dans 4 études françaises.....	14
<b>Tableau 4</b> . Algorithme d'antibiogrammes ciblés pouvant être proposé pour les ECBU positif à <i>E. coli</i> chez la femme > 16ans.....	15

## **LISTE DES FIGURES**

<b>Figure 1</b> : Roue PRECIS-2 de l'intervention.....	11
--	----

## 1. Introduction

En France, 93% des antibiotiques sont prescrits en ambulatoire dont 70% par des médecins généralistes. En 2016, la France se situait au 3<sup>e</sup> rang des pays européens les plus consommateurs d'antibiotiques avec une consommation 35% plus importante que la moyenne européenne (1). Les infections urinaires représentaient, en 2015, la 2<sup>e</sup> indication d'antibiothérapie empirique en soins primaires et concernaient 22% des prescriptions d'antibiotiques en médecine générale, parmi elles, plus de la moitié des prescriptions pour les cystites simples étaient inappropriées que ce soit dans le choix de la molécule ou la durée du traitement. La moitié des antibiothérapies des pyélonéphrites étaient également inappropriées (2,3).

La prescription excessive d'antibiotiques, notamment à large spectre, a fait émerger des bactéries multirésistantes dont les entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE). En France, en 2017, il est estimé que 6,7% des *E.coli* produisent des BLSE (4).

Dans ce contexte, l'utilisation optimisée des antibiotiques est une priorité. L'examen cytbactériologique des urines (ECBU) est l'examen microbiologique le plus prescrit en soins primaires : il a une place prépondérante dans l'utilisation appropriée des antibiotiques (2). Plusieurs études ont souligné l'influence de l'antibiogramme dans le choix des antibiotiques prescrits par les cliniciens (5,6). Cependant, les cliniciens éprouvent des difficultés dans l'interprétation des ECBU notamment par manque de lisibilité : les ECBU rapportent selon les médecins une quantité d'informations excessive et utilisent des termes trop spécifiques, responsables d'une perte d'intérêt (7,8). Il est donc prioritaire de rendre l'ECBU plus lisible et plus compréhensible pour les cliniciens. Une des recommandations de l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) est la mise en place de l'antibiogramme ciblé, c'est à dire une restriction de la liste des antibiotiques mentionnés dans le rapport (9). L'antibiogramme ciblé a déjà été introduit dans plusieurs pays européens, sans pour autant avoir fait preuve de son efficacité (10).

Les études sur l'efficacité l'antibiogramme ciblé sur l'utilisation des antibiotiques sont rares, mais encourageantes. Il existe deux études françaises sur l'antibiogramme ciblé, basées sur des vignettes cliniques. La 1<sup>ere</sup> a été réalisée auprès des internes de médecine générale et la seconde auprès des médecins généralistes. Ces deux études ont rapporté une diminution de 25 à 70% des prescriptions des antibiotiques large spectre (fluoroquinolones, céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération, amoxicilline-acide clavulanique) hors infections urinaires masculines (7,11). L'antibiogramme ciblé permettrait aussi un meilleur

taux de désescalade (= réduction du spectre antibactérien d'une antibiothérapie de 1<sup>e</sup> ligne après réévaluation sans diminution de l'activité antibactérienne pour les germes ciblés), de l'ordre de 20% dans l'étude de *Jonhson et al* (12), et une diminution des résistances bactériennes allant jusqu'à 90% (13,14). Actuellement, une étude française interventionnelle de type avant/après en situation réelle comparant l'antibiogramme ciblé à l'antibiogramme standard, est en cours (15).

## **2. Caractère innovant de l'étude**

A l'heure actuelle et à notre connaissance, aucune étude interventionnelle randomisée et contrôlée évaluant l'efficacité de l'antibiogramme ciblé sur la diminution de l'utilisation des antibiotiques large spectre (céphalosporines 3<sup>e</sup> génération, fluoroquinolones, amoxicilline-acide clavulanique) n'a été menée.

## **3. Description des bénéfices attendus**

Il a été montré que l'antibiogramme a un impact sur les prescriptions des cliniciens, notamment celles des médecins généralistes. Ainsi, nous faisons l'hypothèse que son optimisation via l'antibiogramme ciblé pourrait être associée à une diminution des prescriptions d'antibiotiques à large spectre, en favorisant les antibiotiques à spectre plus étroit avec comme bénéfices attendus :

- *une diminution de la résistance bactérienne.*
- *une optimisation des prescription d'antibiotiques.*

Par ailleurs, l'utilisation de l'antibiogramme ciblé facilitera la lecture de l'antibiogramme par les médecins généralistes, leur permettant un *gain de temps*. Enfin, elle favorisera les échanges interprofessionnels entre médecins généralistes et biologistes.

## **4. Objectifs et critères de jugement**

### **4.1. Objectif et critère d'évaluation principal**

#### **4.1.1. Objectif principal**

L'objectif principal est de mesurer l'impact de l'antibiogramme ciblé sur les prescriptions d'antibiotiques large spectre (céphalosporines 3<sup>e</sup> génération, fluoroquinolones, amoxicilline-acide clavulanique) réalisées par les médecins généralistes dans le cadre des infections urinaires à *E.coli* chez les femmes de plus de 16 ans.

Notre hypothèse est que l'antibiogramme ciblé permettrait la diminution de la prescription des antibiotiques large spectre (céphalosporines 3<sup>e</sup> génération, fluoroquinolones, amoxicilline-acide clavulanique) dans les infections urinaires à *E.coli* chez la femme de plus de 16 ans, en médecine générale.

#### 4.1.2. Critère de jugement principal

Le critère d'évaluation principal sera la **quantité remboursée d'antibiotiques large spectre (céphalosporines 3<sup>e</sup> génération, fluoroquinolones, amoxicilline-acide clavulanique), mesurée en Dose Définie Journalière (DDJ) par épisode d'infections urinaires à *E.coli* chez la femme de plus de 16ans, en médecine générale ayant nécessité un ECBU, sur une période de 12 mois.**

La DDJ est définie comme la dose moyenne journalière d'un médicament dans son indication principale pour un adulte. Sa méthode de calcul se basera sur celle recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (16). La récupération des données des DDJ se fera via la base de données de la branche locale de l'Assurance Maladie, où les médicaments sont classifiés selon leur code Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC). Les DDJ seront calculées par la branche locale de l'Assurance Maladie.

**Tableau 1 : Liste des DDJ en fonction des ATC des antibiotiques choisis dans l'étude (59)**

DCI	ATC	DDJ (mg)	Dose recommandée dans les infections urinaires féminines (mg)
Amoxicilline-acide clavulanique	J01CR02	1500	1500
Cefotaxime	J01DD01	4000	2000-3000
Ceftazidime	J01DD02	4000	1000-2000
Ceftriaxone	J01DD04	2000	1000
Cefixime	J01DD08	400	400
Cefpodoxime proxetil	J01DD13	400	Non indiqué dans les IU
Norfloxacine	J01MA06	800	800
Ofloxacine	J01MA01	400	400
Ciprofloxacine	J01MA02	1000	1000
Levofloxacine	J01MA12	500	500

ATC : code Anatomique, Thérapeutique et Chimique ; DCI : Dénomination Commune Internationale ; DDJ : Dose Définie Journalière

Une extraction préliminaire par la Caisse Primaire de l'Assurance Maladie (CPAM) de Loire Atlantique, des données de remboursement des antibiotiques large spectre (céphalosporines 3<sup>e</sup> génération, fluoroquinolones, amoxicilline-acide clavulanique) dans les infections urinaires à *E.coli* chez les femmes de plus de 16ans, ayant déposées leur ECBU chez les laboratoires

ISOSEL, sera effectuée sur la période 01/06/19 au 01/06/20, pour permettre le calcul de notre échantillon.

## **4.2. Objectifs et critères d'évaluation secondaires**

### **4.2.1. Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires sont de :

- évaluer l'impact de l'antibiogramme sur la désescalade de l'antibiothérapie probabiliste après documentation (= lors de la réception de l'antibiogramme).
- comparer le taux d'antibiotiques large spectre (céphalosporines 3<sup>e</sup> génération, fluoroquinolones, amoxicilline-acide clavulanique), délivré en fonction du nombre d'antibiogrammes ciblés reçus par cabinets médicaux (recherche d'un « effet-dose » de l'intervention).

### **4.2.2. Critères de jugement secondaires**

Les critères de jugement secondaires sont :

- le pourcentage de modification de l'antibiothérapie probabiliste après réception de l'antibiogramme. Les données seront collectées via la base de données locale d'Erasmus de l'Assurance Maladie, permettant de recueillir tous les antibiotiques délivrés 7 jours avant et jusqu'à 14 jours après la réalisation de l'ECBU.
- une analyse en sous-groupe, de la quantité remboursée d'antibiotiques large spectre (céphalosporines 3<sup>e</sup> génération, fluoroquinolones, amoxicilline-acide clavulanique), mesurée en DDJ, en fonction du nombre d'antibiogrammes ciblés reçus par cabinets médicaux, stratifiée par quartile d'antibiogrammes ciblés reçus par cabinets médicaux.

## **5. Population étudiée**

### **5.1. Description de la population**

Les antibiotiques sont prescrits à 70% en ambulatoire par des médecins généralistes. Les infections urinaires sont après les infections ORL, les plus pourvoyeuses en prescriptions d'antibiotiques, en ville (1). *E.coli* est la bactérie, la plus souvent en cause dans les infections urinaires, elle est présente dans 90% des cas (17). C'est pourquoi, dans sa note d'information sur l'antibiogramme ciblé, l'EUCAST recommande dans un premier temps de le réaliser pour les infections urinaires positives à *E.coli* (9).

Nous avons fait le choix de se concentrer sur les infections urinaires féminines car nous nous intéressons à la diminution le taux de prescription d'antibiotiques large spectre (céphalosporines 3<sup>e</sup> génération, fluoroquinolones, amoxicilline-acide clavulanique). Il aurait

été moins pertinent d'inclure les infections masculines, sachant que les recommandations nationales préconisent la prescription des fluoroquinolones (en 1<sup>ère</sup> intention), des sulfamides (en 2<sup>e</sup> intention) et des céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (en 3<sup>e</sup> intention) (17). Le critère de plus de 16 ans est lié au fait que certains antibiotiques ne peuvent pas être utilisés avant cet âge notamment les fluoroquinolones, le pivmécillinam (par manque de données), et ne relèvent donc pas des mêmes recommandations (18).

De plus, la réalisation de cette étude nécessite un partenariat avec un laboratoire de biologie médicale qui n'avait pas déjà mis en place l'antibiogramme ciblé. Suite au démarchage des 8 groupes de laboratoires présents en Pays de la Loire, un partenariat a été conclu avec les laboratoires ISOSEL. Ceux-ci ont été choisis pour les raisons suivantes : ils n'ont pas encore mis en place l'antibiogramme ciblé, ils souhaitent sa mise en place prochaine, possèdent l'outil informatique adéquat permettant la réalisation de la présente étude, sont sensibilisés à l'antibiorésistance et souhaiteraient améliorer la collaboration médecins-biologistes. Le groupe ISOSEL possède 10 laboratoires situés dans les départements de la Loire Atlantique et du Maine et Loire. C'est pourquoi nous nous focaliserons sur les médecins généralistes exerçant dans ses 2 départements.

## 5.2. Critères d'inclusion

### Patients :

- femmes.
- âge supérieur à 16 ans ou plus.
- affilié au régime général de la CPAM Loire Atlantique (44) ou Maine et Loire (49).
- infection urinaire nécessitant un ECBU.
- ECBU analysé par les laboratoires ISOSEL et positif à *E.coli*.

### Médecins généralistes :

Les médecins généralistes ayant un exercice ambulatoire en Loire Atlantique (44) et/ou Maine et Loire (49) et ayant déjà reçu des antibiogrammes urinaires provenant des laboratoires ISOSEL sur l'année 2019.

## 5.3. Critères de non inclusion

### Patients :

- hommes.
- ou âge inférieur à 16ans.

- ou non affilié au régime général de la CPAM Loire Atlantique (44) ou Maine et Loire (49)
- ou ECBU prescrit par un médecin spécialiste hors médecine générale.

**Médecins généralistes :**

- médecin généraliste n'ayant jamais reçu d'antibiogramme urinaire provenant des laboratoires ISOSEL sur l'année 2019.
- ou médecin généraliste refusant de participer à l'étude après avoir été informé de la réalisation de l'étude.

#### **5.4. Critères d'exclusion**

**Patients :**

- hospitalisés dans un établissement de santé dans les 7 jours avant et 14 jours après la réalisation de l'ECBU.

**Justification :**

L'étude s'appuie sur la base de données locale de l'Assurance Maladie or les données concernant les antibiotiques délivrés en établissement de santé n'y sont pas accessibles.

## **6. Design de l'étude**

Il s'agira d'une étude pragmatique, prospective, randomisée contrôlée, en simple aveugle, comprenant un groupe interventionnel (recevant l'antibiogramme ciblé) et un groupe contrôle (recevant l'antibiogramme standard).

La randomisation sera effectuée avant le début de l'intervention. **L'unité de randomisation sera le cabinet de médecine générale (comme dans le protocole ACTION et DesprescriPP).** La randomisation se fera en clusters de cabinet de médecine générale avec un ratio d'allocation 1 :1. Le cabinet de médecine générale pourra être composé d'un ou de plusieurs médecins généralistes inclus, exerçant à une adresse postale identique (cabinets de groupe). Ceci permettra de limiter le biais de contamination dû à la proximité des médecins généralistes et des patients, s'ils devaient venir à communiquer entre eux.

Au terme de la randomisation, les médecins participants seront affectés dans l'un des 2 bras suivants de manière aléatoire :

- Groupe interventionnel : Médecins généralistes recevant des ECBU avec antibiogrammes urinaires ciblés des laboratoires ISOSEL

- Groupe contrôle : Médecins généralistes recevant des ECBU avec des antibiogrammes urinaires standards des laboratoires d'ISOSEL (conformément aux recommandations 2014 du CA-SFM).

L'analyse sera en intention de traiter. L'unité statistique sera le patient.

La durée de l'intervention sera de 12 mois.

Justification :

La plupart des études interventionnelles sur l'impact de l'antibiogramme ciblé sont des essais quasi expérimentaux de type avant/après, associés ou non à un groupe contrôle. Cette méthodologie a été privilégiée dans ces études car elle sursoit à la randomisation qui peut être problématique et coûteuse dans sa mise en place. Cependant, et afin de limiter les biais de confusion, nous avons décidé d'effectuer une randomisation, celle-ci étant la méthode de référence pour évaluer l'impact d'une intervention en santé (19). L'outil PRECIS-2 a été utilisé pour définir notre intervention et 7 des 9 domaines de notre intervention sont considérés comme pragmatiques (20).

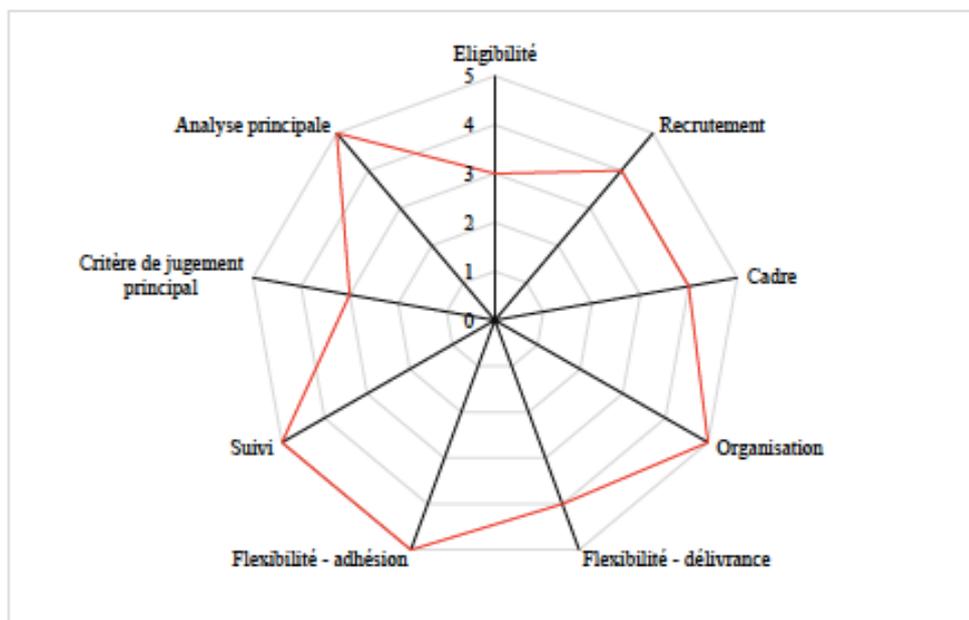


Figure 1 : Roue PRECIS-2 de l'intervention

Nous réaliserons donc une étude comparative randomisée pragmatique. Ce type d'essai est le plus souvent à unité de randomisation collective, encore appelé randomisation en clusters.

En effet, bien que nous mesurons les retombées potentielles à l'échelle individuelle (=le patient), l'intervention s'applique aux médecins. Or un même médecin aura les mêmes habitudes de prescriptions bien qu'il s'agisse de patientes différentes. Cela va de même avec les médecins travaillant dans un même cabinet, ils ont un profil de prescription proche. L'unité de randomisation choisie est donc le cabinet de médecine générale.

## **7. Organisation de l'étude**

### **7.1. Organisation générale**

L'étude sera coordonnée par un comité de pilotage, comprenant :

- un médecin généraliste ayant de l'expérience dans l'élaboration d'essais pragmatiques - Dr Jean-Pascal FOURNIER
- un médecin généraliste sensibilisé aux problématiques de l'antibiorésistance en soins primaires, notamment concernant les infections urinaires - Dr Stéphanie LARRAMENDY-MAGNIN
- un méthodologiste - coordinateur recherche en soins primaires - M. Damien FAIRIER
- une statisticienne-méthodologiste - Mme Aurélie GAULTIER

A terme, il serait intéressant d'inclure en sus dans le projet : un infectiologue, un microbiologiste ainsi qu'un acteur de la Caisse Primaire de l'Assurance Maladie (CPAM).

Le promoteur de l'étude sera le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes.

Le comité de pilotage a comme missions :

- veiller à l'organisation générale et déroulement de l'étude.
- coordination des informations.
- prendre des décisions en cas d'évènements imprévus inhérents à l'étude.

### **7.2. Description de l'intervention : l'antibiogramme ciblé**

Notre intervention consistera en la mise en place de l'antibiogramme ciblé lors des infections urinaires féminines à *E.coli*. L'antibiogramme ciblé permet de restreindre la liste des antibiotiques mentionnés dans le rapport, en favorisant les antibiotiques à spectre plus étroit. Une revue ciblée de la littérature a été menée, et il a été décidé de se baser sur les dernières recommandations de la SPILF (17), détaillées dans le tableau 2 et sur les antibiogrammes ciblés déjà publiés dans la littérature (7,11,15,21), précisés dans le tableau 3.

**Tableau 2 : Recommandations 2018 sur l'antibiothérapie des infections urinaires (17).**

	<b>Antibiothérapie probabiliste</b>	<b>Antibiothérapie adaptée secondairement à l'antibiogramme</b>
Cystite simple	1/ Fosfomycine-trometamol dose unique 2/ Pivmecillinam	Pas d'antibiogramme a priori
Cystite à risque de complication	Traitement différé si possible  1/ Nitrofurantoïne 2/ Fosfomycine-trométamol	1/Amoxicilline 2/Pivmecillinam 3/Nitrofurantoïne 4/Fosfomycine-trometamol 5/ TMP
Cystite récidivante	1/fosfomycine-trometamol 2/ Pivmecillinam <u>En prophylactique :</u> 1/sulfaméthoxazole-TMP 2/ TMP 3/ Fosfomycine-trometamol	
Pyélonéphrite simple	aigue Céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération (ceftriaxone) Fluoroquinolones (ciprofloxacine ou levofloxacine) +/- aminoside (en cas de sepsis)	1/Amoxicilline 2/ Amoxicilline-acide clavulanique Ou céfixime Ou fluoroquinolones (ciprofloxacine ou levofloxacine ou ofloxacine) Ou sulfaméthoxazole-TMP
Pyélonéphrite compliquée	aigue Céphalosporines 3 <sup>e</sup> génération (ceftriaxone) Ou Fluoroquinolones (ciprofloxacine ou levofloxacine) +/- aminoside (en cas de sepsis)	1/Amoxicilline 2/ Amoxicilline-acide clavulanique Ou céfixime Ou fluoroquinolones (ciprofloxacine ou levofloxacine ou ofloxacine) Ou sulfaméthoxazole-TMP Hors entérobactéries BLSE
Infection masculine non grave	urinaire Céphalosporines 3 <sup>e</sup> génération (ceftriaxone) Ou Fluoroquinolones (ciprofloxacine ou levofloxacine) +/- aminoside (formes sévères)	1/Fluoroquinolones (ciprofloxacine ou levofloxacine ou ofloxacine) 2/Sulfaméthoxazole-TMP 3/ Céphalosporines 3 <sup>e</sup> génération (ceftriaxone ou cefotaxime) hors entérobactéries BLSE
Bactériurie asymptomatique de la femme enceinte		1/ Amoxicilline 2/ Pivmecillinam 3/ Fosfomycine trometamol 4/ TMP 5/ Nitrofurantoïne Ou sulfaméthoxazole-TMP ou amoxicilline-acide clavulanique ou Cefixime
Cystite de la femme enceinte	1/ Fosfomycine-trometamol 2/ Pivmecillinam	1/ Amoxicilline 2/ Fosfomycine-trometamol ou pivmecillinam 3/ TMP 4/ Nitrofurantoïne ou sulfaméthoxazole-TMP ou amoxicilline-acide clavulanique ou Céfixime ou Ciprofloxacine

TMP : triméthoprime, BLSE :  $\beta$ -lactamases à spectre étendue

Tableau 3 : Antibiogrammes ciblés proposés dans 4 études françaises

Etudes	Constitution	Antibiogramme			
Coupat C (7)	Pluridisciplinaire avec 1 infectiologue, 1 MG, 1 microbiologiste, 1 médecin de santé publique	<b>Si AMX S</b> AMX Sulfaméthoxazole-TMP Nitrofurantoïne	<b>Si AMX R</b> AMX Sulfaméthoxazole-TMP Nitrofurantoïne AMC		
Bourdellon L (11)	MG, infectiologue, microbiologiste, santé publique	<b>Si AMX S :</b> AMX Pivmecillinam Sulfaméthoxazole-TMP Nitrofurantoïne	<b>Si AMX R, AMC S</b> Amoxicilline (AMX) Pivmecillinam Sulfaméthoxazole-TMP Nitrofurantoïne Fosfomycine-trométamol AMC	<b>Si AMX R et AMC R</b> R Amoxicilline (AMX) Pivmecillinam Sulfaméthoxazole-TMP Nitrofurantoïne Fosfomycine-trométamol AMC Céfixime - Ceftriaxone Ciprofloxacine – Ofloxacine - Levofloxacine	<b>Si AMX R, AMC R, C3G R, FQ R et TMP-STX R</b>  Antibiogramme complet
Binda F (15)	3 MG, 1 microbiologiste, 2 infectiologues	<b>Si AMX S :</b> Amoxicilline (AMX) Pivmecillinam Sulfaméthoxazole-TMP Nitrofurantoïne Fosfomycine-trométamol	<b>Si AMX I/R, AMC S</b> Amoxicilline (AMX) Pivmecillinam Sulfaméthoxazole-TMP Nitrofurantoïne Fosfomycine-trométamol AMC	<b>Si AMX I/R et AMC I/R</b> R Amoxicilline (AMX) Pivmecillinam Sulfaméthoxazole-TMP Nitrofurantoïne Fosfomycine-trométamol AMC Céfixime Ciprofloxacine – Ofloxacine- Levofloxacine	<b>Si AMX R, AMC R, C3G R</b>  Antibiogramme complet
Fiot J (21)	Selon les recommandations de la SPILF de 2014	<b>Cystite à risque de complication</b> AMX Pivmecillinam Nitrofurantoïne Sulfaméthoxazole-TMP <b>Pyélonéphrite aigue</b> AMX Cefixime Acide nalidixique - Ciprofloxacine - Levofloxacine - Ofloxacine Sulfaméthoxazole-TMP			

MG : médecin généraliste, AMX : amoxicilline, AMC : amoxicilline-acide clavulanique, TPM : triméthoprim, C3G : céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération, S : sensible, I : intermédiaire, R : résistant

L'antibiogramme ciblé proposé, sera présenté et discuté auprès d'un comité pluridisciplinaire composé idéalement de médecins généralistes, infectiologues, microbiologistes, médecins en santé publique et pharmaciens. L'antibiogramme ciblé suggéré par le comité de pilotage figure ci-dessous (tableau 4).

**Tableau 4.** Algorithme d'antibiogrammes ciblés pouvant être proposé pour les ECBU positif à *E. coli* chez la femme > 16ans.

Si AMX S	Si AMX I/R, AMC S	Si AMX I/R et AMC I/R	Si AMX R, AMC R, C3G R
Amoxicilline*	Amoxicilline*	Amoxicilline*	Antibiogramme complet
Pivmecillinam	Pivmecillinam	Pivmecillinam	
Sulfaméthoxazole-TMP*	Sulfaméthoxazole-TMP*	Sulfaméthoxazole-TMP*	
Nitrofurantoïne	Nitrofurantoïne	Nitrofurantoïne	
Fosfomycine	Fosfomycine	Fosfomycine	
	AMC*	AMC*	
		Céfixime* - Ceftriaxone*	
		Ciprofloxacine* -	
		Ofloxacine*	
		Levofloxacine*	

AMC : amoxicilline-acide clavulanique, TPM : triméthoprime, C3G : céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération, S : sensible, I : intermédiaire, R : résistant

\* Antibiotiques utilisables en cas de pyélonéphrite

Les médecins seront affectés à un des 2 bras, parallèle, selon l'allocation du cabinet de médecine générale, après randomisation :

- Groupe interventionnel : cabinets de médecins généralistes recevant des ECBU avec antibiogrammes urinaires ciblés des laboratoires ISOSEL.
- Groupe contrôle : cabinets de médecins généralistes recevant des ECBU avec des antibiogrammes urinaires standards des laboratoires d'ISOSEL (conformément aux recommandations 2014 du CA-SFM).

## 8. Data management et statistiques

### 8.1. Recueil et traitement des données

#### 8.1.1. Extraction des données

L'extraction des données de l'Assurance Maladie s'appuiera sur la base de données locale et se fera à partir des données fournies par le laboratoire ISOSEL. Pour ce faire, le laboratoire ISOSEL extraira la date de réalisation au laboratoire de tous les ECBU positifs à *E. coli* chez les femmes de plus de 16ans ainsi que le numéro de sécurité sociale correspondant (=NIR). Le laboratoire ISOSEL transmettra à l'Assurance Maladie ce fichier via un serveur sécurisé. A partir de ces données, l'assurance maladie extraira les remboursements correspondant d'antibiotiques délivrés 7 jours avant l'ECBU et jusqu'à 14 jours après la réalisation de l'ECBU. Cette fenêtre de temps a été définie en se basant sur ce qui a été fait dans la littérature, afin de recueillir les antibiothérapies probabilistes et documentées (6,15,22).

Les autres données collectées seront :

- des données démographiques concernant les médecins généralistes inclus dans l'étude : tranche d'âge, sexe, département d'exercice, milieu d'exercice (urbain/semi rural/ rural, selon zonage en aires urbaines de l'INSEE), mode d'exercice.
- des données démographiques concernant les patientes inclus dans l'étude : âge, régime affiliation CPAM (44 ou 49).

Ces données seront anonymisées.

### **8.1.2. Identification des participants**

Les données des prescriptions-patients seront centralisées par l'Assurance Maladie. Aucune donnée nominative ne sera exportée hors des bases de données des services de l'Assurance Maladie.

### **8.2. Statistiques**

La méthode statistique n'a pas encore été précisément définie car elle dépend de l'extraction préliminaire des données de l'Assurance Maladie qui est toujours en cours.

## Annexe : Références bibliographiques

1. Santé publique France. Consommation d'antibiotiques et antibiorésistance en France en 2017 [Internet]. [cité 31 mai 2020]. Disponible sur: /liste-des-actualites/consommation-d-antibiotiques-et-antibioresistance-en-france-en-2017
2. MacKenzie FM, Gould IM, Bruce J, Mollison J, Monnet DL, Krcmery V, et al. The role of microbiology and pharmacy departments in the stewardship of antibiotic prescribing in European hospitals. *J Hosp Infect.* juin 2007;65 Suppl 2:73-81.
3. Etienne C, Pulcini C. Évaluation prospective des prescriptions antibiotiques d'un échantillon de médecins généralistes français. *Presse Médicale.* 1 mars 2015;44(3):e59-66.
4. ONERBA. Rapport d'activité 2017 [Internet]. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: [http://onerba-doc.onerba.org/Rapports/Rapport-ONERBA-2017/ONERBA\\_rapport\\_2017.pdf](http://onerba-doc.onerba.org/Rapports/Rapport-ONERBA-2017/ONERBA_rapport_2017.pdf)
5. Tan TY, McNulty C, Charlett A, Nessa N, Kelly C, Beswick T. Laboratory antibiotic susceptibility reporting and antibiotic prescribing in general practice. *J Antimicrob Chemother.* 1 févr 2003;51(2):379-84.
6. McNulty CAM, Lasseter GM, Charlett A, Lovering A, Howell-Jones R, Macgowan A, et al. Does laboratory antibiotic susceptibility reporting influence primary care prescribing in urinary tract infection and other infections? *J Antimicrob Chemother.* juin 2011;66(6):1396-404.
7. Coupat C, Pradier C, Degand N, Hofliger P, Pulcini C. Selective reporting of antibiotic susceptibility data improves the appropriateness of intended antibiotic prescriptions in urinary tract infections: a case-vignette randomised study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* mai 2013;32(5):627-36.
8. Cunney RJ, Smyth EG. The impact of laboratory reporting practice on antibiotic utilisation. *Int J Antimicrob Agents.* févr 2000;14(1):13-9.
9. CASFM. Recommandations 2019 du Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM) [Internet]. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/CASFM2019\\_V1.0.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/CASFM2019_V1.0.pdf)
10. Pulcini C, Tebano G, Mutters NT, Tacconelli E, Cambau E, Kahlmeter G, et al. Selective reporting of antibiotic susceptibility test results in European countries: an ESCMID cross-sectional survey. *Int J Antimicrob Agents.* févr 2017;49(2):162-6.
11. Bourdellon L, Thilly N, Fougnot S, Pulcini C, Henard S. Impact of selective reporting of antibiotic susceptibility test results on the appropriateness of antibiotics chosen by French general practitioners in urinary tract infections: a randomised controlled case-vignette study. *Int J Antimicrob Agents.* août 2017;50(2):258-62.
12. Johnson LS, Patel D, King EA, Maslow JN. Impact of microbiology cascade reporting on antibiotic de-escalation in cefazolin-susceptible Gram-negative bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1 juill 2016;35(7):1151-7.
13. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Al-Habboubi F, Dancer SJ. Restrictive reporting of selected antimicrobial susceptibilities influences clinical prescribing. *J Infect Public Health.* 1 mai 2015;8(3):234-41.
14. Langford BJ, Seah J, Chan A, Downing M, Johnstone J, Matukas LM. Antimicrobial Stewardship in the Microbiology Laboratory: Impact of Selective Susceptibility Reporting on Ciprofloxacin Utilization and Susceptibility of Gram-Negative Isolates to Ciprofloxacin in a Hospital Setting. *Patel R, éditeur. J Clin Microbiol.* sept 2016;54(9):2343-7.
15. Binda F, Fougnot S, De Monchy P, Fagot-Campagna A, Pulcini C, Thilly N, et al. Impact of selective reporting of antibiotic susceptibility test results in urinary tract infections in the outpatient setting: a protocol for a pragmatic, prospective quasi-experimental trial. *BMJ Open.* 22 2019;8(11):e025810.
16. OMS. Méthodologie de l'OMS pour un programme mondial de surveillance de la consommation d'antimicrobiens [Internet]. [cité 7 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.who.int/medicines/areas/rational\\_use/WHO\\_AMC\\_Surveillance\\_1.0\\_FR.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/WHO_AMC_Surveillance_1.0_FR.pdf?ua=1)
17. Caron F, Galperine T, Flateau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyère F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Médecine Mal Infect.* 1 août 2018;48(5):327-58.
18. Société Française de Pédiatrie. Guide de prescription d'antibiotique en pédiatrie. (5):60.
19. HAS. Méthodes quantitatives pour évaluer les interventions visant à améliorer les pratiques [Internet]. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://has->

sante.fr/upload/docs/application/pdf/eval\_interventions\_ameliorer\_pratiques\_guide.pdf

20. Loudon K, Treweek S, Sullivan F, Donnan P, Thorpe KE, Zwarenstein M. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ* [Internet]. 8 mai 2015 [cité 2 août 2020];350.

Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/350/bmj.h2147>

21. Fiot J, Elsendoorn A, Morgand CD, Roblot F. Intérêt de l'antibiogramme ciblé dans la prise en charge communautaire des infections urinaires.

*/data/revues/0399077X/v49i4sS/S0399077X19302756/* [Internet]. 9 mai 2019 [cité 7 juin 2020];

Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1291809>

22. Afekouh H, Baune P, De Falvelly D, Guermah F, Ghitri S, Haber N. Evaluation of antibiotic prescriptions for urinary tract infections in a geriatric rehabilitation unit. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 1 mars 2017;15(1):47-54.

**Vu, le Président du Jury,**

**Vu, le Directeur de Thèse,**

**Vu, le Doyen de la Faculté,**

**Titre de Thèse : Problématiques liées à l'élaboration d'un protocole d'essai sur l'impact de l'antibiogramme ciblé sur l'utilisation des antibiotiques large spectre dans les infections urinaires féminines à *E.coli* en médecine générale : étude préliminaire**

---

**RÉSUMÉ**

**Introduction :** Les infections urinaires représentent la 2<sup>e</sup> indication d'antibiothérapie en soins primaires. La prescription excessive d'antibiotiques, a fait émerger des bactéries multirésistantes. L'ECBU est l'examen microbiologique le plus prescrit en ville et a une place prépondérante dans l'utilisation appropriée des antibiotiques. L'antibiogramme ciblé consiste à restreindre les antibiotiques mentionnés dans le rapport et doit permettre d'épargner ceux à large spectre. Cette étude avait comme objectif de résoudre les problématiques de développement d'un protocole d'essai clinique sur l'impact de l'antibiogramme ciblé sur l'utilisation des antibiotiques large spectre dans les infections urinaires féminines à *E.coli*, en soins primaires.

**Matériel et méthode :** Le choix des critères de jugement principal et secondaires, la définition de la population cible, les modalités de randomisation, l'élaboration d'un algorithme d'antibiogrammes ciblés et la récupération des données nécessaires à l'essai, ont été les cinq problématiques étudiées. Un laboratoire de biologie médical partenaire a été cherché et une extraction des données préliminaires de l'Assurance Maladie est en cours. Une revue de la littérature a été effectuée et un outil standardisé a été utilisé pour répondre aux problématiques soulevées.

**Résultats :** Il a été décidé de réaliser une étude pragmatique, prospective, randomisée, en clusters, contrôlée, en population, pour évaluer l'impact de notre intervention. La population cible est : les femmes de plus de 16 ans ayant une infection urinaire avec un ECBU positif à *E.coli*, analysé par les laboratoires ISOSEL et les médecins généralistes exerçant en ambulatoire recevant des antibiogrammes d'ISOSEL. L'objectif principal est de mesurer l'impact de l'antibiogramme ciblé sur les prescriptions d'antibiotiques large spectre (céphalosporines 3<sup>e</sup> génération, fluoroquinolones, amoxicilline-acide clavulanique) réalisées par les médecins généralistes dans le cadre des infections urinaires à *E.coli* chez les femmes de plus de 16 ans. Les objectifs secondaires sont : l'évaluation de l'impact de l'antibiogramme ciblé sur la désescalade de l'antibiothérapie probabiliste et la comparaison du taux d'antibiotiques large spectre délivrés en fonction du nombre d'antibiogrammes ciblés reçus. Un algorithme d'antibiogrammes ciblés a été proposé.

**Discussion :** L'intervention consiste en l'envoi d'un antibiogramme ciblé aux médecins généralistes. Cette intervention sera comparée à l'envoi de l'antibiogramme standard. Ce projet pluri-professionnel a obtenu le soutien de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Loire Atlantique.

**Conclusion :** En cas de résultats probants, cette intervention pourrait être évaluée sur le plan national et l'antibiogramme ciblé pourrait être proposé pour d'autres bactéries et sites infectieux.

---

**MOTS-CLÉS**

Antibiogramme ciblé - Infection urinaire - *Escherichia coli* - Antibiotiques large spectre - Femmes - Soins primaires