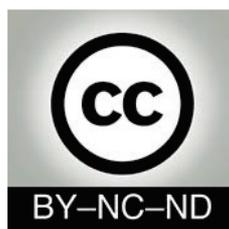




<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

AUDEMARD D'ALANÇON
(CC BY-NC-ND 2.0)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
FACULTE DE MEDECINE ET DE MAÏEUTIQUE LYON SUD -
CHARLES MERIEUX

ANNEE 2019

**ANTIBIORESISTANCE DES GERMES URINAIRES CHEZ
LES MILITAIRES FRANÇAIS ET LEUR FAMILLE : ETUDE
OBSERVATIONNELLE AU GMC BOUFFARD-DJIBOUTI**

THESE N°291

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

et soutenue publiquement le 15 octobre 2019

pour obtenir le grade de

Docteur en Médecine

par

Louise AUDEMARD D'ALANÇON épouse PRIEUR

Élève de l'Ecole du Val de Grâce à Paris

Ancienne élève de l'Ecole de Santé des Armées de Lyon

Née le 24 octobre 1991

A Ivry Sur Seine

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

Année : 2019

N : 291

THESE

pour le diplôme d'état de

DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : Médecine Générale

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 octobre 2019

Par **Louise AUDEMARD D'ALANCON épouse PRIEUR**

Née le 24 octobre 1991 à Ivry Sur Seine

Élève de l'Ecole du Val de Grâce à Paris

Ancienne élève de l'Ecole de Santé des Armées de Lyon

Antibiorésistance des germes urinaires chez les militaires français et leur famille : étude observationnelle au GMC Bouffard-Djibouti

Présidente de jury : Pr Sylvie ERPELDINGER

Directrice de thèse : Dr Hélène VANQUAETHEM

RESUME :

Introduction : Les infections urinaires sont un des premiers motifs de consultation et un des premiers recours à un traitement antibiotique. Il n'existe pas de données sur l'antibiorésistance des germes urinaires sur le territoire djiboutien, où sont déployés de nombreux militaires français chaque année. L'objectif de notre étude est de décrire les profils d'antibiorésistance des germes urinaires retrouvés chez les militaires français et leur famille au groupement médico-chirurgical (GMC) Bouffard à Djibouti.

Matériel et méthode : Une étude épidémiologique descriptive rétrospective a été réalisée du 01/09/2015 au 15/02/2016. Tous les examens cyto bactériologiques des urines (ECBU) prélevés auprès des militaires français ou de leur famille à l'occasion d'une consultation ou d'une hospitalisation au GMC Bouffard, mettant en évidence un germe unique ont été inclus. Un antibiogramme a été réalisé selon les techniques habituelles avec interprétation sur un automate, le SirScan (i2a®).

Résultats : Nous avons inclus 28 patients ayant bénéficié d'un ECBU, 25 mettant en évidence un bacille Gram négatif (BGN) (vingt *Escherichia coli*, quatre *Klebsiella pneumoniae* et un *Pseudomonas aeruginosa*) et trois cocci Gram positif (CGP) (un *Staphylococcus aureus*, un *Staphylococcus simulans* et un *Enterococcus faecalis*). Tous les *E. coli* ont été retrouvés résistants à l'amoxicilline, tous les BGN étaient résistants à l'amoxicilline-acide clavulanique, et 20% des BGN étaient résistants au céfotaxime. Trois ECBU ont mis en évidence une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), uniquement produite par des souches d'*E. coli*.

Conclusion : Notre étude confirme l'existence d'un profil d'antibiorésistance particulier au sein de cette population spécifique, très différent des profils rencontrés en France, mais plus similaires aux profils décrits sur le continent africain. Cela implique une vigilance particulière des médecins militaires projetés à Djibouti dans le traitement probabiliste des infections urinaires. Une étude descriptive à plus grande échelle, sur plusieurs sites d'opérations extérieures paraît nécessaire pour valider un schéma thérapeutique standardisé pour les militaires projetés sur le continent africain.

Mots clés : Antibiorésistance – infection urinaire – Afrique – France

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

2018-2019

Président de l'Université

Frédéric FLEURY

Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales

Pierre COCHAT

Directeur Général des Services

Damien VERHAEGUE

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST

Doyen : Gilles RODE

UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE

LYON SUD - CHARLES MERIEUX

Doyen : Carole BURILLON

INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ET BIOLOGIQUES (ISPB)

Directeur : Christine VINCIGUERRA

UFR D'ODONTOLOGIE

Doyen : Dominique SEUX

INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE

READAPTATION (ISTR)

Directeur : Xavier PERROT

DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE

DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE

Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Directeur : Fabien DE MARCHI

UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES

ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)

Directeur : Yannick VANPOULLE

POLYTECH LYON

Directeur : Emmanuel PERRIN

I.U.T. LYON 1

Directeur : Christophe VITON

INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES

ET ASSURANCES (ISFA)

Directeur : Nicolas LEBOISNE

OBSERVATOIRE DE LYON

Directeur : Isabelle DANIEL

ECOLE SUPERIEUR DU PROFESSORAT

Directeur Alain MOUGNIOTTE

ET DE L'EDUCATION (ESPE)

**U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-
CHARLES MERIEUX**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
BERGERET Alain	Médecine et Santé du Travail
BROUSSOLLE Emmanuel	Neurologie
BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophtalmologie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales
FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie
FOUQUE Denis	Néphrologie
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
GILLY François-Noël	Chirurgie générale
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie
médicale	
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence
LAVILLE Martine	Nutrition - Endocrinologie
LAVILLE Maurice	Thérapeutique - Néphrologie
LINA Gérard	Bactériologie
MALICIER Daniel	Médecine Légale et Droit de la santé
MION François	Physiologie
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile
NICOLAS Jean-François	Immunologie
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire	Biochimie et Biologie moléculaire
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion
SIMON Chantal	Nutrition
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques
THOMAS Luc	Dermato –Vénérologie
TRILLET-LENOIR Véronique	Cancérologie ; Radiothérapie
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale
VIGHETTO Alain	Neurologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

ALLAOUCHICHE Bernard	Anesthésie-Réanimation Urgence
ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie
BERARD Frédéric	Immunologie
BONNEFOY- CUDRAZ Éric	Cardiologie
BOULETREAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CERUSE Philippe	O.R. L
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie
DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FARHAT Fadi	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FESSY Michel-Henri	Anatomie – Chirurgie Ortho
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
GIAMMARILE Francesco	Biophysique et Médecine nucléaire
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie

KASSAI KOUPAI Behrouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique
LANTELME Pierre	Cardiologie
LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie Générale
LONG Anne	Médecine vasculaire
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation
PAPAREL Philippe	Urologie
PEYRON François	Parasitologie et Mycologie
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie
POUTEIL-NOBLE Claire	Néphrologie
PRACROS J. Pierre	Radiologie et Imagerie médicale
RIOUFFOL Gilles	Cardiologie
RUFFION Alain	Urologie
SALLE Bruno	Biologie et Médecine du développement et de la
reproduction	
SANLAVILLE Damien	Génétique
SAURIN Jean-Christophe	Hépatogastroentérologie
SERVIEN Elvire	Chirurgie Orthopédique
SEVE Pascal	Médecine Interne, Gériatrique
THOBOIS Stéphane	Neurologie
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardio

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BARREY Cédric	Neurochirurgie
BELOT Alexandre	Pédiatrie
BOHE Julien	Réanimation urgence

BREVET-QUINZIN Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
CHO Tae-hee	Neurologie
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile
COTTE Eddy	Chirurgie générale
COURAND Pierre-Yves	Cardiologie
COURAUD Sébastien	Pneumologie
DALLE Stéphane	Dermatologie
DEVOUASSOUX Gilles	Pneumologie
DISSE Emmanuel	Endocrinologie diabète et maladies métaboliques
DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FRANCO Patricia	Physiologie - Pédiatrie
GHESQUIERES Hervé	Hématologie
GILLET Pierre-Germain	Biologie Cellulaire
HAUMONT Thierry	Chirurgie Infantile
LASSET Christine	Epidémiologie., éco. Santé
LEGA Jean-Christophe	Thérapeutique – Médecine Interne
LEGER FALANDRY Claire	Médecine interne, gériatrie
LUSTIG Sébastien	Chirurgie. Orthopédique,
MOJALLAL Alain-Ali	Chirurgie. Plastique.,
NANCEY Stéphane	Gastro Entérologie
PASSOT Guillaume	Chirurgie Générale
PIALAT Jean-Baptiste	Radiologie et Imagerie médicale
REIX Philippe	Pédiatrie -
ROUSSET Pascal	Radiologie imagerie médicale
TAZAROURTE Karim	Médecine Urgence
THAI-VAN Hung	Physiologies - ORL

TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologie pathologiques
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
VOLA Marco	Chirurgie thoracique cardiologie vasculaire
WALLON Martine	Parasitologie mycologie
WALTER Thomas	Gastroentérologie – Hépatologie
YOU Benoît	Cancérologie

PROFESSEUR ASSOCIE sur Contingent National

PIERRE Bernard	Cardiologie
----------------	-------------

PROFESSEURS - MEDECINE GENERALE (2^{ème} Classe)

BOUSSAGEON Rémy
ERPELDINGER Sylvie

PROFESSEUR ASSOCIE - MEDECINE GENERALE

DUPRAZ Christian
PERDRIX Corinne

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire
CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline reproduction	Biologie et Médecine du développement et de la
MASSIGNON Denis	Hématologie – Transfusion
RABODONIRINA Meja	Parasitologie et Mycologie

VAN GANSE Eric

Pharmacologie Fondamentale, Clinique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hygiène hospitalière
COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam	Anatomie et cytologie pathologiques
DESESTRET Virginie	Cytologie – Histologie
FRIGGERI Arnaud	Anesthésiologie
DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie
GISCARD D’ESTAING Sandrine reproduction	Biologie et Médecine du développement et de la
LOPEZ Jonathan	Biochimie Biologie Moléculaire
MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire
PERROT Xavier	Physiologie - Neurologie
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie cellulaire
RASIGADE Jean-Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
NOSBAUM ép ROSSIGNOL Audrey	Immunologie
SUJOBERT Pierre	Hématologie - Transfusion
VALOUR Florent	Mal infect.
VUILLEROT Carole	Médecine Physique Réadaptation

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BOLZE Pierre-Adrien	Gynécologie Obstétrique
DEMILY Caroline	Psy-Adultes
HALFON DOMENECH Carine	Pédiatrie
JAMILLOUX Yvan	Médecine Interne - Gériatrie

KOPPE Laetitia	Néphrologie
PETER DEREK	Physiologie - Neurologie
PUTOUX DETRE Audrey	Génétique
RAMIERE Christophe	Bactériologie-virologie
SKANJETI Andréa	Biophysique. Médecine nucléaire
SUBTIL Fabien	Bio statistiques
VISTE Anthony	Anatomie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

SUPPER Irène

PROFESSEURS EMERITES

ANNAT Guy	Physiologie
BERLAND Michel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
CAILLOT Jean Louis	Chirurgie générale
CARRET Jean-Paul	Chirurgie Orthopédique
ECOCHARD René	Bio-statistiques
FLANDROIS Jean-Pierre	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
DUBOIS Jean-Pierre	Médecine générale
LLORCA Guy	Thérapeutique
MATILLON Yves	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention
PACHECO Yves	Pneumologie
PEIX Jean-Louis	Chirurgie Générale
SAMARUT Jacques	Biochimie et Biologie moléculaire
TEBIB Jacques	Rhumatologie

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

ÉCOLE DU VAL DE GRACE

A Monsieur le médecin général Humbert BOISSEAUX
Directeur de l'École du Val-de-Grâce
Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Chevalier de la Légion d'honneur
Officier dans l'Ordre National du Mérite
Chevalier de l'Ordre des Palmes académiques

A Madame le médecin-chef des services hors classe
Catherine CRÉACH nom d'usage THIOLET
Directrice-adjointe de l'École du Val-de-Grâce
Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Chevalier de la Légion d'honneur
Officier dans l'Ordre National du Mérite

Remerciements

A Madame le Professeur Sylvie ERPELDINGER,

Je suis sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour vos conseils éclairés et votre disponibilité.

Aux autres membres du jury, Monsieur le Professeur Gérard LINA et Madame le Médecin en Chef Cécile FICKO, agrégée de l'Ecole du Val de Grâce,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Soyez assurés de ma gratitude et de mon profond respect

A ma directrice de thèse, Madame le Médecin Principal Hélène VANQUAETHM,

Je te remercie de m'avoir confié ce travail et de t'être rendue disponible tout au long de l'élaboration de cette thèse. Je te remercie de ton expertise infectieuse et de la passion qui t'anime dans l'exercice de tes fonctions.

A mon mari, pour le quotidien partagé avec toi.

A mes enfants Gabriel et Maylis, vous faites mon bonheur chaque jour.

A mes parents, pour l'exemple d'époux et de parents que vous êtes, pour l'éducation et le goût de l'effort que vous m'avez transmis.

A Justine, pour ton aide et tes conseils, pour ton amitié, tes attentions.

A Milou, pour ton soutien, ton écoute et ta disponibilité depuis 10 ans. Sans toi, les études de médecine n'auraient pas été si agréables.

A Monsieur Carmelo MOSCATO, pour votre aide sur les techniques employées au laboratoire du GMC Bouffard.

A toute ma famille, pour la joie de vivre qui vous habite.

A tous mes amis, il n'y aura pas assez de pages pour vous citer tous.

Aux équipes de MIPIT, de cardio-gastro, de psychiatrie et des urgences de l'HIA Desgenettes, vous m'avez fait aimer la médecine hospitalière.

Aux équipes de la Valbonne et de Sathonay-Camp, pour votre exemple au quotidien et tout ce que vous m'avez transmis.

Table des matières

Résumé.....	2
Table des matières	14
Table des illustrations	16
Table des tableaux	17
Liste des abréviations :.....	18
Introduction.....	19
<u>Première partie : Infections urinaires : antibiorésistance en France et en Afrique</u>	20
1. Antibiorésistance des infections urinaires en France	21
1.1. Epidémiologie des bactéries responsables d'infections urinaires en France.....	21
1.1.1. Infection urinaire communautaire	21
1.1.2. Infection urinaire associée aux soins	22
1.1.3. Focus sur les bactéries multirésistantes (BMR)	23
1.2. Diagnostic d'une infection urinaire : l'examen cyto bactériologique des urines	24
1.3. <i>Escherichia coli</i>	24
1.3.1. Infection urinaire à <i>E. coli</i> communautaire.....	24
1.3.2. Infection urinaire à <i>E. coli</i> associée aux soins (IUAS)	26
1.3.3. Focus sur <i>E. coli</i> BMR.....	27
1.4. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	28
1.4.1. Infection urinaire à <i>K. pneumoniae</i> communautaire	28
1.4.2. Infection urinaire à <i>K. pneumoniae</i> associée aux soins	29
1.4.3. Focus sur <i>K. pneumoniae</i> BMR.....	29
1.5. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30
1.5.1. Infection urinaire à <i>P. aeruginosa</i> communautaire	30
1.5.2. Infection urinaire à <i>P. aeruginosa</i> associée aux soins.....	31
1.5.3. Focus sur <i>P. aeruginosa</i> BMR	31
1.6. <i>Staphylococcus aureus</i>	31
1.7. <i>Staphylococcus simulans</i>	32
1.8. <i>Enterococcus</i>	32
1.8.1. Infection urinaire à <i>Enterococcus</i> communautaire.....	33
1.8.2. Infection urinaire à <i>Enterococcus</i> associée aux soins	34
1.8.3. Focus sur <i>Enterococcus</i> BMR.....	34

2. Recommandations d'antibiothérapie de 2017	35
2.1. Cystite simple.....	35
2.2. Cystite à risque de complication	35
2.3. Pyélonéphrite aiguë simple sans signe de gravité.....	36
2.4. Pyélonéphrite aiguë à risque de complication sans signe de gravité	36
2.5. Pyélonéphrite aigue grave.....	37
2.6. Infection urinaire associée aux soins.....	37
3. Antibiorésistance en Afrique	39
3.1. <i>Escherichia coli</i>	39
3.1.1. Infections communautaires	39
3.1.2. Infections associées aux soins.....	40
3.2. Autres bacilles Gram négatifs.....	41
3.2.1. Infections communautaires	41
3.2.2. Infections liées aux soins.....	42
3.3. Cocci Gram positif.....	43
4. Situation de Djibouti	44
4.1. Mise en perspective.....	45
4.2. Le Groupement médico-chirurgical Bouffard.....	46
4.3. Antibiorésistance à Djibouti : les données disponibles.....	46
5. Différentes facteurs impliqués dans l'émergence de l'antibiorésistance en Afrique	47
6. Stratégies pour faire face à la résistance aux antibiotiques	49

Deuxième partie : Antibiorésistance des germes urinaires chez les militaires français et leur famille : Etude observationnelle au GMC Bouffard à Djibouti.....**51**

1. Objectifs	52
2. Matériel et méthode	52
3. Résultats	56
4. Discussion	67
5. Conclusion	74
Bibliographie	77
Annexes	82

Table des illustrations

Figure 1 : Situation géographique de Djibouti.	45
Figure 2 : Différentes causes d'antibiorésistance en Afrique	48
Figure 3 : Répartition de la nature des prélèvements bactériologiques effectués.....	56
Figure 4 : Distribution des motifs de consultation des sujets de l'échantillon	58
Figure 5 : Distribution des bactéries mises en évidence à l'ECBU.....	59
Figure 6 : Profil de résistance des souches d' <i>Escherichia coli</i> mises en évidence	60
Figure 7 : Profil de résistance des souches d' <i>Escherichia coli</i> mises en évidence chez les patients ambulatoires.....	61
Figure 8 : Profil de résistance des souches d' <i>Escherichia coli</i> mises en évidence chez les patients hospitalisés.....	62
Figure 9 : Profil de résistance des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> mises en évidence	63
Figure 10 : Profil de résistance des souches de EBLSE mises en évidence.....	65

Table des tableaux

Tableau 1 : Evolution de la sensibilité aux antibiotiques d' <i>Escherichia coli</i> dans les infections urinaires communautaires entre 2008 et 2015 en France (3).	25
Tableau 2 : Prévalence de la résistance d' <i>E. coli</i> aux antibiotiques (12).....	26
Tableau 3 : Evolution de la sensibilité aux antibiotiques d' <i>Escherichia coli</i> dans les infections urinaires associées aux soins entre 2008 et 2015 en France (3).....	27
Tableau 4 : Evolution de la sensibilité aux antibiotiques des BLSE dans les infections urinaires associées aux soins en France (3).....	28
Tableau 5 : Evolution de la sensibilité aux antibiotiques de <i>K. pneumoniae</i> dans les infections urinaires communautaires en France (3).	28
Tableau 6 : Evolution de la sensibilité aux antibiotiques de <i>P.aeruginosa</i> dans les infections urinaires communautaires en France (3).	30
Tableau 7 : Evolution de la sensibilité des souches de SARM aux principaux antibiotiques (14).....	32
Tableau 8 : Evolution de la sensibilité des staphylocoques à coagulase négative en France (3).....	33
Tableau 9 : Taux de résistance aux antibiotiques de <i>E. coli</i> dans deux études en Ethiopie dans les infections urinaires communautaires (19,20).....	39
Tableau 10 : Taux de résistance aux antibiotiques de <i>E. coli</i> dans deux études en République Démocratique du Congo et au Nigéria dans les infections urinaires associées aux soins (21,22).	40
Tableau 11 : Taux de résistance aux antibiotiques de <i>K. pneumoniae</i> dans deux études en Ethiopie dans les infections urinaires communautaires (19,20).	41
Tableau 12 : Taux de résistance aux antibiotiques de <i>P. aeruginosa</i> dans deux études en Ethiopie dans les infections urinaires communautaires (19,20).	42
Tableau 13 : Taux de résistance aux antibiotiques de <i>Klebsiella spp</i> dans deux études en République Démocratique du Congo et au Nigéria dans les infections urinaires associées aux soins (21,22).	42
Tableau 14 : Taux de résistance aux antibiotiques de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans deux études en République Démocratique du Congo et au Nigéria dans les infections urinaires associées aux soins (21,22).....	43
Tableau 15 : Caractéristiques de la population	57
Tableau 16 : Profil d'antibiorésistance des 25 BGN de l'échantillon.....	64

Liste des abréviations :

GMC : groupement médico-chirurgical

ECBU : examen cyto bactériologique des urines

BGN : bacille Gram négatif

CGP : cocci Gram positif

BMR : bactérie multirésistante

BLSE : bêta-lactamase à spectre étendu

SPILF : société de pathologie infectieuse de langue française

DDJ : dose définie journalière

C3G : céphalosporines de 3ème génération

IU : infection urinaire

CTINILS : comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins

IAS : infection associée aux soins

IUAS : infections urinaires associées aux soins

RAISIN : Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méticilline

EBLSE : enterobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre étendu

ONERBA : observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques

BLSE : bêta-lactamase à spectre étendu

InVS : institut de veille sanitaire

ProPIAS : programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins

REUSSIR : réseau épidémiologique des utilisateurs du système SIR

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PNDS : plan national de développement sanitaire

CA-SFM : Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie

EIQ : écart interquartile

INVS : Institut de Veille Sanitaire

MCD : mission de courte durée

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

INTRODUCTION

En France comme en Afrique, les infections urinaires, qu'elles soient communautaires ou nosocomiales, font parties des premiers motifs de consultation médicale et de recours à un traitement antibiotique. Pour de multiples raisons, le continent africain est le lieu d'une forte antibiorésistance, en nette progression ces dernières années. Dans la majorité des infections urinaires, un traitement antibiotique probabiliste est introduit rapidement, secondairement adapté aux données de l'antibiogramme, avec un délai de 48 à 72 heures. Pour le choix de l'antibiothérapie probabiliste, une étude des taux de résistance des souches rencontrées est nécessaire. La société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) recommande un taux de résistance à l'antibiotique utilisé qui doit être inférieur à 10 %. Nous ne disposons pas à ce jour de données sur l'antibiorésistance des infections urinaires à Djibouti où sont déployés environ 1500 militaires français, soit pour des missions de courte durée (quatre mois), soit pour des missions dites de long séjour de trois ans où ils sont accompagnés de leurs familles. Durant ces missions, les médecins présents prennent en charge des infections urinaires quelques fois dues à des bactéries multirésistantes, nécessitant parfois un rapatriement sanitaire en métropole devant l'absence d'antibiothérapie efficace disponible dans les lots de dotation des antennes médicales projetées. A partir des données du Groupement Médico-chirurgical (GMC) Bouffard à Djibouti entre le 01/09/2015 et le 15/02/2016, l'objectif de notre étude est de décrire les profils d'antibiorésistance des germes rencontrés dans les infections urinaires, en vue d'une meilleure antibiothérapie initiale probabiliste à Djibouti.

Première partie :

Infections urinaires : Antibiorésistance en France et en Afrique

1. Antibiorésistance des infections urinaires en France

En 2016, la France était le 3^{ème} plus gros consommateur européen d'antibiotiques en ville, ajusté sur la population, soit une consommation de 30,3DDJ/1000 habitants/jour (dose défini journalière). A l'hôpital, la France est le 10^e plus gros consommateur européen d'antibiotiques, soit 3,04DDJ/1000 habitants/jour, avec une consommation plus marquée pour les pénicillines avec inhibiteur, et les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) (respectivement 2^e et 4^e plus gros consommateur), mais le 4^e moins consommateur de carbapénèmes (1).

1.1. Epidémiologie des bactéries responsables d'infections urinaires en France

Les principaux germes responsables d'infections urinaires (IU) sont *Escherichia coli* (*E. coli*) en très large majorité (supérieur à 80%), suivi des germes du groupe *Klebsiella spp*, puis *Pseudomonas aeruginosa*, puis d'autres germes comme *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* (2). Les bacilles à Gram négatif sont de plus en plus présents dans le paysage bactériologique. Ils étaient responsables de 45,9% des bactériémies en 1996, augmentant progressivement jusqu'à 59,7% en 2014 (3).

1.1.1. Infection urinaire communautaire

Les infections urinaires sont très fréquentes, elles représentent le deuxième site d'infection bactérienne après les infections de l'arbre respiratoire. On estime qu'une femme sur trois a une infection urinaire au cours de sa vie, avec une fréquence qui augmente avec l'âge et durant la grossesse. Chez les hommes, le pic infectieux est après 50 ans, favorisé par l'hypertrophie prostatique. Elles sont majoritairement bactériennes, le plus souvent d'origine

digestive. Dans 90% des infections urinaires simples, c'est *Escherichia coli* qui est mis en évidence. Cette proportion diminue dans les cas de cystites récidivantes, ou cystites à risque de complications (4).

1.1.2. Infection urinaire associées aux soins

Selon le comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS), une infection est dite associée aux soins (IAS) « si elle survient au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge. Lorsque l'état infectieux au début de la prise en charge n'est pas connu précisément, un délai d'au moins 48 heures ou un délai couramment supérieur à la période d'incubation est couramment accepté pour définir une IAS. Toutefois, il est recommandé d'apprécier dans chaque cas la plausibilité de l'association entre la prise en charge et l'infection » (5).

Les infections urinaires représentaient 17,2% des IAS en Europe en 2010, dont 63,8% dues à des entérobactéries et 13,8% dues à des BGN hors entérobactéries (6). En Europe en 2010 *E. coli* est en cause dans 37,1% des infections urinaires associées aux soins (IUAS), *Klebsiella spp* dans 14,3% des cas et *Proteus spp* dans 3,1% des cas. En 2012, selon le Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN), les infections urinaires représentaient 29,9% des IAS en France, dont 45,4% étaient dues aux entérobactéries et 11% aux BGN hors entérobactéries (7).

Le risque de déclarer une IAS augmente avec le nombre de jours d'hospitalisation jusqu'à 90 jours, puis il régresse pour des hospitalisations plus longues (7).

1.1.3. Focus sur les bactéries multirésistances (BMR)

On classe parmi les BMR les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) et les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE).

Selon le dernier rapport du RAISIN en 2016, la densité d'incidence des EBLSE urinaires dans les établissements de santé augmente très nettement depuis quinze ans en France avec 0,13 EBLSE pour 1000 jours d'hospitalisation en 2002 contre 0,71 en 2016 (soit un delta de +55%), avec une nette prédominance des *E. coli*, représentant 57,7% des EBLSE en 2016 contre 24,9% pour *Klebsiella pneumoniae* (8). Les infections les plus pourvoyeuses d'EBLSE sont les infections urinaires, représentant 70% des IAS à EBLSE en 2016, avec une augmentation d'incidence de 8% depuis 2009, dont 75% des *E. coli* EBLSE présents dans les infections urinaires (9).

Selon un rapport de l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA), toutes souches EBLSE confondues, la sensibilité aux antibiotiques augmente ces dernières années, avec une sensibilité à la l'amikacine de 30,4% en 2001 contre 84,7% en 2014, une sensibilité à l'ofloxacine de 8% en 2001 contre 21,4% en 2014 et une sensibilité à la ciprofloxacine de 15,5% en 2001 contre 28,6% en 2014. La sensibilité à l'imipénème est restée stable autour de 99% de 2001 à 2014 et la sensibilité à la gentamicine a nettement diminué, passant de 73,5% en 2001 à 53,3% en 2014 (3).

Selon le dernier rapport RAISIN en 2016, 21% des SARM provenaient de prélèvements urinaires, avec un pourcentage de SARM dans l'espèce de 14,7%. La densité d'incidence des SARM responsables de bactériémies dans les établissements de santé diminue légèrement depuis quinze ans en France avec 0,046 SARM pour 1000 jours d'hospitalisation en 2002 contre 0,040 en 2016 (soit un delta de -14%) (8).

1.2. Techniques de diagnostic d'une infection : l'examen cyto bactériologique des urines

L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) est réalisé sur les urines du 2^e jet, après une toilette aseptique, avec une analyse immédiate ou différée jusqu'à 24 heures avec conservation des urines à 4°C. L'analyse comprend un examen direct avec coloration de Gram et décompte cellulaire, une mise en culture avec décompte des bactéries et un antibiogramme. Le seuil significatif de leucocyturie est à 10⁴/mL. Un décompte des bactéries est également réalisé, avec un seuil significatif à 10³ UFC/mL, sauf chez les femmes et pour les autres germes que *E. coli* ou *S. saprophyticus* où le seuil est à 10⁴ UFC/mL. Une leucocyturie sans germe peut être retrouvée dans plusieurs cas comme une infection urinaire décapitée par une antibiothérapie préalable, une vaginite ou une tuberculose génitale. Une leucocyturie non significative, associée à une bactériurie est le plus souvent témoin d'une contamination du prélèvement (4).

1.3. Escherichia coli

1.3.1. Infections urinaires à Escherichia coli communautaires

En France en 2010, le taux de résistance de *E. Coli* aux fluoroquinolones oscillait entre 2 et 20%, en fonction de l'âge, le sexe et la quinolone utilisée (acide nalidixique, ofloxacine, ciprofloxacine)(10). En revanche, le taux de résistance restait inférieur à 5% pour la fosfomycine et la nitrofurantoïne, fréquemment utilisées, ainsi que pour les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) où il était inférieur à 3%. Pour l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime, le taux de résistance était nettement plus élevé, allant de 15 à 25% selon ces mêmes critères d'âge et de sexe (10).

Ce taux de résistance augmente depuis une dizaine d'années, puisque selon les données de l'Institut de Veille Sanitaire de 2016, les souches d'*E. Coli* présentaient en 2015 en France des taux de résistances de 17.7% aux fluoroquinolones (contre 11% en 2005), 11% aux C3G (contre

1% en 2005) et 0.13% aux carbapénèmes (contre 0% en 2005). Une mise à jour en 2018 met en évidence une diminution de ces résistances avec 15,1% de résistance aux fluoroquinolones en 2017, 10,3% aux C3G, et 0,01% aux carbapénèmes (11). La SPILF a également enregistré une nette augmentation des *E. coli* producteurs de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) ces dix dernières années, en grande partie responsables de la résistance aux C3G.

Le tableau 1 réalisé par l'ONERBA résume cette diminution de la sensibilité au cours des dix dernières années en France (3) :

Tableau 4.15 - <i>Escherichia coli</i> : évolution de la sensibilité (%) aux antibiotiques, isolées des urines. Table 4.15 - <i>Escherichia coli</i> : evolution of the susceptibility (%) to antibiotics, from urines (réseau MedQual, 2008-2015)																
Antibiotique / Antibiotic	2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015	
	n	% S	n	% S	n	% S	n	% S	n	% S	n	% S	n	% S	n	% S
Amoxicilline ou ampicilline	30270	57,6	39495	56,2	55130	56,5	60401	56,3	89241	51,2	134331	50,7	186761	53,8	187739	56,5
Amoxicilline + clavulanate	30282	72,5	37927	72,7	53162	72,1	57244	66,7	81708	72,5	128491	66,4	186148	66,0	187071	72,0
Cefixime	23883	96,6	29245	96,0	40346	96,5	41457	96,3	72013	95,5	116070	94,8	164719	94,8	172379	94,3
Céphalosporines 3 ^e génération*	30286	97,8	39506	97,1	54621	97,2	60413	96,9	89110	96,6	134590	96,1	186768	96,0	189276	95,5
Ceftriaxone	-	-	-	-	-	-	-	-	68348	96,8	118703	96,2	167117	96,1	179894	95,7
Ceftazidime	-	-	-	-	-	-	-	-	78483	97,1	129919	97,4	174820	97,3	182237	97,0
Ac. nalidixique	30280	85,1	34337	84,3	51259	84,3	55013	84,1	86489	83,5	134516	82,2	185790	82,6	189624	83,1
Norfloxacine/Ofloxacine	29820	86,4	37744	85,7	54560	85,8	59375	86,2	88171	85,9	133325	84,4	186061	84,7	184129	84,4
Ciprofloxacine	29693	91,3	39499	89,8	48705	90,1	53149	90,3	88793	90,6	134570	89,5	186258	89,8	189647	89,9
Cotrimoxazole	30274	82,2	36159	81,7	49565	81,7	53272	80,7	80208	79,5	117584	79,0	175831	79,7	183389	79,9
Nitro-furantoïne	27931	96,6	36692	95,8	43603	98,6	47451	98,7	76703	98,8	120444	98,6	174811	98,8	177516	99,0
Fosfomycine									74815	99,0	122302	98,79	172802	98,8	186092	98,8

*céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime

Tableau 1 : Evolution de la sensibilité aux antibiotiques d'*Escherichia coli* dans les infections urinaires communautaires entre 2008 et 2015 en France (3)

Des données de résistance d'*E. coli* dans le cadre des infection urinaires communautaires ont été résumées ainsi par la SPILF en France, en 2018 et sont présentées dans le tableau 2 (12) :

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

Tableau 2 : Prévalence de la résistance d'*E. coli* aux antibiotiques (12)

Ces taux de résistances sont dans la moyenne européenne : la France se situe à la 11^e place sur 29 pays ayant participé à ce recueil (13).

1.3.2. Infections urinaires à *E. coli* associées aux soins

Selon l'ONERBA, la sensibilité aux antibiotiques des *E. coli* responsables d'infections urinaires associées aux soins (IUAS) est en très nette diminution ces 10 dernières années. On enregistre une sensibilité à l'amoxicilline à 35,5% en 2015 contre 48,1% en 2001, une sensibilité au céfotaxime à 78,7% en 2015 contre 97,4% en 2001, une sensibilité à la ciprofloxacine à 76,6% en 2015 contre 88,5% en 2001 (3).

L'évolution de ces résistances est présentée dans le tableau 3.

Antibiotique / Antibiotic	Nosocomial														
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
	(n = 153)	(n = 167)	(n = 194)	(n = 225)	(n = 246)	(n = 226)	(n = 217)	(n = 213)	(n = 169)	(n = 201)	(n = 139)	(n = 163)	(n = 130)	(n = 171)	(n = 183)
Amoxicilline	48,1	37,1	39,7	36,4	32,5	36,7	32,3	32,4	28,4	31,8	22,3	30,7	30,8	34,5	35,5
Amoxicilline + clavulanate	53,8	46,7	46,9	46,7	40,2	50,0	50,7	55,4	55,0	58,7	51,8	62,0	57,7	59,6	67,4
Ticarcilline	51,9	46,1	44,3	43,1	43,5	38,9	35,9	40,4	36,1	38,8	23,0	31,9	32,3	36,3	37,2
Céfalotine	60,9	52,1	53,1	48,4	41,5	47,3	53,9	60,6	58,6	62,2	61,9	61,3	60,0	62,0	68,1
Céfotaxime	97,4	98,2	94,8	92,4	89,0	92,5	88,5	85,0	81,7	84,1	77,7	74,2	79,2	80,1	78,7
Ceftazidime	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	75,5	75,6	82,5	83,1
Céfépime	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	80,2	82,2	84,6	85,2
Imipénème	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	98,2	99,2	99,4	98,9
Gentamicine	92,3	95,8	90,2	86,7	91,5	89,8	91,2	90,6	86,4	93,5	87,1	86,5	84,6	85,4	89,0
Amikacine	98,7	98,8	96,4	96,0	92,7	97,8	94,5	96,7	94,7	97,5	92,8	92,6	94,6	97,6	97,3
Acide nalidixique	84,0	80,2	74,7	73,8	68,2	68,6	68,7	66,2	61,9	70,1	66,9	61,0	63,8	67,3	66,1
Ciprofloxacine	88,5	89,2	82,5	78,7	79,5	76,5	74,2	71,9	69,0	76,1	72,4	74,6	69,2	74,2	76,6

- : non disponible / not available

Tableau 3 : Evolution de la sensibilité aux antibiotiques d'*Escherichia coli* dans les infection urinaires associées aux soins entre 2008 et 2015 en France (3)

Le rapport ONERBA a également comparé la résistance au céfotaxime de souches d'*E. coli* responsables de bactériémies avant (10%) et après (19%) 48 heures d'hospitalisation en 2016. En revanche, les taux de résistance à la ciprofloxacine de ces mêmes souches avant (12%) et après (13%) 48 heures d'hospitalisation, sont plus similaires (14).

1.3.3. Focus sur *E. coli* BMR

L'incidence des EBLSE pour 1000 journées d'hospitalisation a augmenté ces 10 dernières années, avec, pour *E. coli*, une incidence de 0,02 en 2002 contre 0,41 en 2016 (8), avec une proportion de BLSE parmi les souches d'*E. coli* isolées dans des prélèvements à visée diagnostique croissante, de 1,4% en 2005 à 6,3% en 2016 (14). La sensibilité de ces souches productrices de BLSE est moins importante que les souches non-productrices de BLSE mais elle est en augmentation ces dernières années. Le rapport ONERBA fait état d'une sensibilité à la gentamicine de 66,3% en 2008 contre 70,7% en 2014, une sensibilité à l'ofloxacine de 21,7% en 2008 contre 27,8% en 2014 et une sensibilité à la ciprofloxacine de 32,1% en 2008 contre 35,2% en 2014 (3). La sensibilité à l'ertapénème et l'imipénème reste très importante avec une sensibilité en 2016 de 99,3% et 99,9% (8).

L'évolution des sensibilités aux antibiotiques des BLSE dans les infections urinaires liées aux soins est présentée dans le tableau 4.

Antibiotique	Sensibilité en pourcentage	
	2008	2014
Gentamicine	66,3%	70,7%
Ofloxacine	21,7%	27,8%
Ciprofloxacine	32,1%	35,2%

Tableau 4 : Evolution de la sensibilité aux antibiotiques des BLSE dans les infections urinaires associées aux soins en France (3)

1.4. Klebsiella pneumoniae

1.4.1. Infection urinaire à K. pneumoniae communautaire

La sensibilité aux antibiotiques de *Klebsiella pneumoniae* a également diminué ces dernières années. L'ONERBA retrouvait une sensibilité à l'association amoxicilline-acide clavulanique de 71,3% en 2013 contre 78,4% en 2011, une sensibilité au céfixime de 81,1% en 2013 contre 87,7% en 2011, une sensibilité au céfotaxime de 83,6% en 2013 contre 85,3% en 2011, une sensibilité à la ciprofloxacine de 79,3% en 2013 contre 85,2% en 2011 et une sensibilité à l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime de 80,6% en 2013 contre 84,5% en 2011 (3).

L'évolution de la sensibilité aux antibiotiques de *K. pneumoniae* dans les infections urinaires communautaires en France entre 2011 et 2013 est présentée dans le tableau 5.

Antibiotique	Sensibilité en pourcentage	
	2011	2013
Amoxicilline-Acide clavulinique	78,4%	71,3%
Céfixime	87,7%	81,1%
Céfotaxime	85,3%	83,6%
Ciprofloxacine	85,2%	79,3%
Cotrimoxazole	84,5%	80,6%

Tableau 5 : Evolution de la sensibilité aux antibiotiques de *K. pneumoniae* dans les infections urinaires communautaires en France (3)

Des données de l'institut de veille sanitaire (InVS) font également état d'une augmentation des résistances avec une proportion de souches résistantes aux C3G de 4,1% en 2005 contre 28,9% en 2016 (15)

1.4.2. Infection urinaire à *K. pneumoniae* associées aux soins

L'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales, organisée en 2017 par le Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias) met en évidence que *Klebsiella pneumoniae* représente 5,6% des infections nosocomiales. Ces souches présentaient un taux de résistance de 35,6% aux C3G et de 1,6% aux carbapénèmes (7).

1.4.3. Focus sur *K. pneumoniae* BMR

L'incidence des EBLSE pour 1000 journées d'hospitalisation a augmenté ces 15 dernières années, avec, pour *K. pneumoniae*, une densité d'incidence de 0,03 en 1999 contre 0,18 en 2016 (3,8). L'institut de veille sanitaire a enregistré des chiffres similaires avec une densité d'incidence de 0,02 en 2002 contre 0,17 en 2016. La sensibilité à l'ertapénème et l'imipénème reste très importante avec une sensibilité en 2016 de 96,7% et 99,3% (8). Selon l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales du réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN) de 2017, 31,6% des souches de *K. pneumoniae* étaient productrices de BLSE et 26% des EBLSE étaient des *K. pneumoniae* en 2015 (16).

1.5. *Pseudomonas aeruginosa*

1.5.1. Infection urinaire à *P. aeruginosa* communautaire

Le *Pseudomonas aeruginosa* est également fréquemment identifié dans les infections urinaires. L'ONERBA recensait 26% des prélèvements urinaires retrouvant du *Pseudomonas aeruginosa* augmentant progressivement jusqu'à 30% en 2014. Ce germe, en revanche, a une sensibilité aux antibiotiques qui varie à l'inverse des autres BGN ces dernières années. L'ONERBA retrouvait une sensibilité à la ticarcilline de 49,3% en 2014 contre 37,8% en 2007, une sensibilité à la ceftazidime de 84,8% en 2014 contre 76% en 2007, une sensibilité à l'amikacine de 88,8% en 2014 contre 72,5% en 2007 et une sensibilité à la ciprofloxacine de 78,1% en 2014 contre 68,4% en 2007 (3). L'évolution de la sensibilité aux antibiotiques de *P. aeruginosa* dans les infections urinaires communautaires en France entre 2007 et 2014 est présentée dans le tableau 6.

Antibiotique	Sensibilité en pourcentage	
	2007	2014
Ticarcilline	37,8%	49,3%
Ceftazidime	76%	84,8%
Amikacine	72,5%	88,8%
Ciprofloxacine	68,4%	78,1%

Tableau 6 : Evolution de la sensibilité aux antibiotiques de *P. aeruginosa* dans les infections urinaires communautaires en France (3)

L'institut de veille sanitaire a enregistré une résistance en augmentation ces 10 dernières années avec une résistance à la ceftazidime de 11,3% en 2016 contre 9% en 2005 et une résistance aux carbapénèmes de 15,6% en 2016 contre 14% en 2005, avec un pic à 20% en 2011 (17).

1.5.2. Infection urinaire à *P. aeruginosa* associées aux soins

L'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales, organisée en 2017 par le Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (ProPIAS) met en évidence que *Pseudomonas aeruginosa* représente 6,3% des infections associées aux soins. 13,5% de ces *P. aeruginosa* ont été retrouvés résistants aux carbapénèmes (16).

1.5.3. Focus sur *P. aeruginosa* BMR

L'incidence des BMR pour 1000 journées d'hospitalisation a diminué ces dernières années, avec, pour *P. aeruginosa*, une incidence de 0,15 en 2008 contre 0,09 en 2014 (3), avec une proportion de BMR dans l'espèce également en diminution, de 9,8% en 2008 contre 6,6% en 2016 (14).

L'institut de veille sanitaire a répertorié les souches résistantes à plusieurs antibiotiques parmi les classes suivantes : aminosides, carbapénèmes, céphalosporines, fluoroquinolones et pénicillines. La proportion des souches résistantes à 3 classes ou plus a diminué ces 10 dernières années avec 13,2% des souches résistantes à 3 classes ou plus en 2005 contre 10,6% en 2016 avec un pic de 19% en 2011. La proportion des souches résistantes aux 5 classes est relativement stable, de 2% en 2005 contre 2,9% en 2016 avec un pic de 4,7% en 2012 (17).

1.6. *Staphylococcus aureus*

Le rapport ONERBA a montré que la proportion de souches résistantes à la méticilline des *S. aureus* isolées dans les hémocultures était en diminution ces dernières années avec un taux de 33,2% en 2001 contre 13,1% en 2017 (14). De même, la résistance aux autres antibiotiques fréquemment testés des souches de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) retrouvés dans des infections associées aux soins est en nette régression depuis plusieurs années. L'évolution de cette sensibilité est présentée dans le tableau 7 :

Tableau 5.8 - *Staphylococcus aureus* résistant à la métilcilline (SARM) : évolution de la sensibilité (%) aux principaux antibiotiques.
 Table 5.8 - Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): evolution of the susceptibility (%) to the main antibiotics (Réseau C-ClIN Paris-Nord, 1998-2016). Cf. Figure 5.4

Antibiotique Antibiotics	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
N souches/N strains	2352	2905	2688	2650	2539	2337	2331	2537	2431	2020	1989	1888	1778	1714	1732	1657	1537	1472	1179
Gentamicine	60,7	69,5	78,5	82,2	84,6	88,4	84,0	91,8	93,4	92,1	92,1	93,9	92,6	92,9	92,8	93,2	93,6	93,8	94,7
Tobramycine	6,2	6,5	8,0	10,7	15,4	15,0	25,7	26,6	33,9	42,0	46,4	54,2	56,5	63,9	65,4	66,9	72,4	72,9	79,0
Erythromycine	29,9	31,9	36,4	37,4	38,9	42,2	45,3	48,2	51,8	55,6	57,5	58,9	60,7	58,6	60,4	63,4	62,4	64,0	65,2
Pristinamycine	90,0	89,4	87,8	87,7	86,4	85,2	87,0	86,4	86,7	88,0	87,8	89,0	85,2	88,2	88,6	90,0	88,3	87,0	90,0
Fluoroquinolones	6,0	5,7	5,6	5,7	6,0	7,9	13,8	7,6	8,5	10,9	8,1	9,9	9,6	8,2	10,9	10,6	12,1	14,6	14,9
Rifampicine	68,9	77,3	84,1	85,5	87,0	89,4	88,9	93,8	95,0	94,0	95,1	95,3	95,3	95,3	93,9	95,2	95,8	96,6	95,9
Sulfamide + triméthoprime	90,0	91,0	94,3	94,6	95,0	96,4	95,0	97,5	95,3	97,6	97,4	97,5	97,1	97,1	97,7	97,7	96,7	96,3	96,2
Fosfomycine	78,3	75,2	83,3	84,6	85,2	88,4	86,6	91,6	91,1	91,5	92,5	93,8	93,8	93,1	93,2	94,7	93,8	94,2	93,2

Durée de l'enquête : 3 mois/an - Study duration : 3 months/year

Tableau 7 : Evolution de la sensibilité des souches de SARM aux principaux antibiotiques (14).

1.7. *Staphylococcus simulans*

Peu de travaux s'intéressent au *Staphylococcus simulans* en particulier, mais des données sont disponibles sur les staphylocoques à coagulase négative, responsables de bactériémies. L'ONERBA a décrit une augmentation des taux de résistance à la métilcilline depuis 15 ans avec un taux de résistance de 62,3% en 2001 contre 69,4% en 2015 et une résistance à la gentamicine de 39% en 2001 contre 42% en 2015. En revanche, les taux de sensibilité aux fluoroquinolones et à la vancomycine sont restés stables (autour de 56% et 0% respectivement) (3). L'évolution de cette sensibilité est présentée dans le tableau 8.

Tableau 4.37 - Staphylocoques à coagulase négative : sensibilité (%) aux antibiotiques, souches responsables de bactériémies.

Table 4.37 - Coagulase negative staphylococci: susceptibility (%) to antibiotics of strains isolated from bacteraemia (réseau Ile-de-France, 2001 à 2015). Cf. Figure 4.19

Antibiotique / Antibiotic	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2014	2015
	(n = 77)	(n = 84)	(n = 92)	(n = 83)	(n = 87)	(n = 76)	(n = 112)	(n = 133)	(n = 89)	(n = 116)	(n = 72)	(n = 84)	(n = 63)	(n = 98)
Pénicilline G	-	-	-	-	13,8	3,9	8,9	6,8	4,5	6,0	97,2	8,3	6,3	3,1
Oxacilline	37,7	33,3	42,4	38,6	43,7	22,4	22,3	33,8	19,1	35,3	36,1	32,1	22,2	30,6
Kanamycine	-	-	-	-	48,3	31,1	27,7	39,8	25,8	34,5	30,6	36,9	41,3	42,9
Gentamicine	61,0	61,9	56,5	55,4	58,6	43,4	37,5	55,6	33,7	41,4	50,0	42,9	42,9	48,0
Tobramycine	45,5	50,0	59,8	48,2	50,6	32,9	29,5	38,9	25,9	37,4	31,8	38,5	40,3	44,3
Erythromycine	63,6	52,4	39,1	42,2	63,2	44,7	40,2	45,9	36,0	37,1	40,3	39,3	54,0	46,9
Pristinamycine	96,1	97,6	96,7	96,4	93,1	94,7	91,1	91,0	80,9	85,3	87,5	89,3	87,3	89,8
Rifampicine	77,9	81,0	77,2	79,5	89,5	68,4	71,4	75,9	70,8	83,6	90,3	81,9	88,9	87,8
Acide fusidique	51,9	61,9	58,7	54,2	64,4	55,3	50,0	56,4	47,2	51,7	65,3	61,9	61,9	58,2
Fluoroquinolones	44,2	45,2	48,9	47,0	57,0	48,7	50,0	59,4	42,7	45,7	44,4	47,6	36,5	43,9
Vancomycine	98,7	100,0	100,0	100,0	98,9	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	97,2	100,0	100,0	100,0

- : non disponible / not available

Tableau 8 : Evolution de la sensibilité des staphylocoques à coagulase négative en France (3)

1.8. Enterococcus

1.8.1. Infection urinaire à Enterococcus communautaire

Parmi les *Enterococcus*, on retrouve dans les infections urinaires *Enterococcus cloacae* et *Enterococcus faecalis*. La sensibilité d'*E. faecalis* au céfotaxime a très nettement diminué ces dix dernières années, avec, selon un rapport de l'ONERBA, une sensibilité à 71,4% en 2002 contre 58,4% en 2014. En 2017, le REUSSIR (réseau épidémiologique des utilisateurs du système SIR, réseau de laboratoires hospitaliers) mettait en évidence une sensibilité de 12,4% au sulfaméthoxazole-triméthoprim, et de 99,5% à l'ampicilline (14).

1.8.2. Infection urinaire à *Enterococcus* associées aux soins

L'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales, organisée en 2017 par le Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins met en évidence que *E. faecalis* représente 6,5% des infections associées aux soins (16).

1.8.3. Focus sur *Enterococcus* BMR

L'incidence des EBLSE pour 1000 journées d'hospitalisation a augmenté ces 15 dernières années, avec, pour *E. cloacae*, une densité d'incidence de 0,01 en 2002 contre 0,08 en 2016. La sensibilité à l'ertapénème et l'imipénème reste importante avec une sensibilité en 2016 de 82,8% et 98,8% (8).

2. Recommandations d'antibiothérapie de 2017

Ainsi, les recommandations d'antibiothérapies probabilistes sont dictées en fonction des dernières données d'antibiorésistance. Volontairement, nous ne développerons que les choix d'antibiothérapies et nous ne détaillerons pas les modalités de traitement (ambulatoire ou hospitalier), les examens biologiques ou radiologiques nécessaires, ni le traitement des cystites récidivantes (non représentées dans notre étude).

2.1. Cystite simple

Selon les recommandations SPILF mises à jour en 2017, face à une cystite simple, l'antibiothérapie recommandée est :

- En 1^{ère} intention : fosfomycine-trométamol en dose unique,
- En 2^{ème} intention : pivmécillinam pendant 5 jours,
- Et en 3^{ème} intention : réalisation d'un ECBU et antibiothérapie identique à une cystite à risque de complication (18).

2.2. Cystite à risque de complication

Selon les recommandations SPILF mises à jour en 2017, face à une cystite à risque de complication, un traitement différé est recommandé, en l'adaptant directement à l'antibiogramme, avec, par ordre de préférence, un traitement par amoxicilline pendant 7 jours, ou par pivmécillinam pendant 7 jours, ou par nitrofurantoïne pendant 7 jours, ou par fosfomycine-trométamol à J1, J3 et J5, ou par triméthoprime pendant 5 jours. Si le traitement ne peut être différé, peuvent être prescrits la nitrofurantoïne ou la fosfomycine-trométamol. Le traitement sera adapté secondairement à l'antibiogramme (18).

2.3. Pyélonéphrite aiguë simple sans signe de gravité

Le traitement recommandé d'une pyélonéphrite aiguë simple est une bêta-lactamine par voie parentérale (céfotaxime ou ceftriaxone) ou une fluoroquinolone par voie orale (ciprofloxacine ou lévofloxacine), sauf en cas de traitement par fluoroquinolones dans les 6 mois précédents. En cas d'allergie, les aminosides peuvent être utilisées (18).

2.4. Pyélonéphrite aiguë à risque de complication sans signe de gravité

Dans ce cas, une céphalosporine de 3^e génération (C3G) durant 10 jours ou plus est à prescrire en première intention en probabiliste.

Par la suite, l'antibiothérapie doit être adaptée à l'antibiogramme avec comme molécules possibles : l'amoxicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique, le céfixime, une fluoroquinolone ou du cotrimoxazole.

En cas de présence de BLSE, il est recommandé en première intention d'utiliser en priorité les fluoroquinolones ou le triméthoprime-sulfaméthoxazole, en deuxième intention l'amoxicilline-acide clavulanique, en troisième intention la céfoxitine ou pipéracilline-tazobactam ou témocilline, en quatrième intention une aminoside en monothérapie et en cinquième intention l'imipénème ou le méropénème en attaque et l'ertapénème en relais (18).

2.5. Pyélonéphrite aiguë grave

Dans ce cas, il est recommandé en première intention une bi-antibiothérapie probabiliste par C3G par voie parentérale associée à l'amikacine. Dans le cas particulier d'un antécédent de moins de 6 mois de portage urinaire à EBLSE, un traitement par carbapénème et amikacine doit être débuté en attendant l'antibiogramme. En cas de choc septique et de la présence de facteur de risque d'EBLSE, le choix se porte sur l'imipénème ou la méropénème, en association avec de l'amikacine.

Par la suite, le traitement antibiotique doit être adapté à l'antibiogramme, selon les mêmes modalités que pour les pyélonéphrites aiguës simples (18).

2.6. Infections urinaires associées aux soins

Si possible, face à une IUAS, les recommandations sont de différer l'antibiothérapie, le temps qu'un antibiogramme soit établi.

Si le traitement ne peut être différé, l'antibiothérapie probabiliste recommandée, selon la fédération française d'infectiologie (12) est :

- Pour une cystite : fosfomycine–trométamol (une dose en attendant l'antibiogramme), nitrofurantoïne, fluoroquinolone.
- Pour une pyélonéphrite :
 - En 1ère intention : pipéracilline-tazobactam (intérêt du spectre sur *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterococcus spp.*), ceftriaxone ou céfotaxime. En cas d'allergie aux bêta-lactamines, on peut prescrire un aminoside en monothérapie.
 - Si l'examen direct de l'ECBU met en évidence des cocci Gram positif (CGP), on préférera l'amoxicilline-acide clavulanique (ajouté à un aminoside en cas de risque de SARM). En cas d'allergie aux bêta-lactamines, on peut prescrire un glycopeptide.

- En cas de facteurs de risque d'EBLSE (colonisation connue, voyageur en contact avec le milieu de soin, antibiothérapie large spectre récente), l'ajout d'amikacine est recommandé.
 - Pour une prostatite, on recommande la ceftriaxone, la céfotaxime ou la pipéracilline-tazobactam. En cas d'allergie aux β -lactamines, on peut prescrire du triméthoprime-sulfaméthoxazole ou une fluoroquinolone. En cas de facteurs de risque d'EBLSE, l'ajout d'amikacine est recommandé.
 - En cas de sepsis grave ou de choc septique, dans le cas général, il faut ajouter de l'amikacine. En cas d'antécédent d'infection ou de colonisation urinaire à EBLSE dans les 6 mois, l'antibiothérapie recommandée est de l'imipénème ou du méropénème associé à de l'amikacine (18) .

3. Antibiorésistance en Afrique

Il existe peu d'études disponibles sur l'antibiorésistance des germes responsables d'infections urinaires en Afrique. Nous développons ci-dessous les résultats des principales études retrouvées à ce sujet.

3.1. Escherichia coli

3.1.1. Infections communautaires

E. coli, en France comme en Afrique, est le germe le plus fréquemment mis en évidence dans les infections urinaires. Deux travaux réalisés en Ethiopie établissent un profil de résistance d'*E. coli* responsable d'infections urinaires communautaires. L'étude de Bitew et al (19) a étudié les ECBU de patients ambulatoires, consultant pour des symptômes urinaires, sans traitement antibiotique depuis au moins deux semaines. Les sujets de l'étude étaient principalement des femmes (72,9%), âgées majoritairement de 25 à 44 ans (46,3%). Les taux de résistance aux antibiotiques testés dans cette étude étaient : 22,9% à la céfoxitine, 37,8% à la cefpodoxime, 35,6% à la ceftazidime, 34,8% à la ceftriaxone, 43,7% à la céfépime, 55,6% à la lévofloxacine, 39,3% à la tobramycine et 21,5% à la pipéracilline-tazobactam. Dans l'étude de Derby et al (20), les sujets étaient également principalement des femmes (61,9%), âgées pour la plupart de 16 à 35 ans (52,3%). Le sulfaméthoxazole-triméthoprimine a également été testé par cette équipe, avec un taux de résistance de 64,5%. Les autres taux de résistance aux antibiotiques de *E. coli* dans ces deux études sont présentés dans le tableau 9.

Antibiotique	Taux de résistance	
	Bitew et al.	Derby et al.
Ampicilline	77,8%	89,1%
Amoxicilline-acide clavulinique	45,2%	78,6%
Ciprofloxacine	50,4%	64,4%
Nitrofurantoïne	20%	25%
Gentamicine	28,1%	27,6%

Tableau 9 : taux de résistances aux antibiotiques de *E. coli* dans deux études en Ethiopie dans les infections urinaires communautaires (19,20).

3.1.2. Infections associées aux soins

L'étude de Lukuke et al (21) décrit les infections nosocomiales urinaires ou de site opératoire touchant les femmes hospitalisées pour un accouchement, sans infection urinaire à l'admission. Les souches d'*E. Coli* étaient pour 37,5% intermédiaires et pour 37,5% sensibles à la gentamicine, et de même elles sont pour 87,5% intermédiaires à la ciprofloxacine et pour 12,5% résistantes (21). Au Nigeria, l'étude d'Ilyasu et al (22) étudie les infections nosocomiales diagnostiquées en service de soins intensifs. Les sujets étaient principalement des hommes (65,8%), avec un âge médial de 32 ans (EIQ [23-46]). Les infections urinaires représentaient 27,4% des infections nosocomiales diagnostiquées. Les souches d'*E. Coli* étaient résistantes pour 88,9% au cotrimoxazole, 75% à la ceftazidine et aucune n'était résistante au méropénème (22). Les taux de résistances aux antibiotiques de *E. coli* dans ces deux études sont présentées dans le tableau 10.

Antibiotique	Taux de résistance	
	Lukuke et al	Ilyasu et al
Ampicilline	100%	Pas de données
Amoxicilline	100%	100%
Amoxicilline-acide clavulinique	Pas de données	60%
Céfotaxime	100%	Pas de données
Ceftriaxone	Pas de données	55,6%
Ciprofloxacine	12,5%	30%
Gentamicine	25%	22,2%

Tableau 10 : taux de résistances aux antibiotiques de *E. coli* dans deux études en République Démocratique du Congo et au Nigéria dans les infections urinaires associées aux soins (21,22).

3.2. Autres bacilles Gram négatif

3.2.1. Infections communautaires

- *Klebsiella spp*

Les taux de résistances aux principaux antibiotiques de *K. pneumoniae* dans deux études en Ethiopie dans les infections urinaires communautaires sont présentés dans le tableau 11. Les autres taux de résistance aux antibiotiques testés dans l'étude de Bitew et al étaient : 5,6% à la céfoxitine, 44,4% à la cefpodoxime, 44,4% à la ceftazidime, 44,4% à la ceftriaxone, 50% à la céfépime, 11,1% à la lévofloxacine, 38,9% à la tobramycine et 5,6% à la pipéracilline-tazobactam (19). Derby, dans son étude, a également testé le sulfaméthoxazole-triméthoprim avec un taux de résistance de 50% (20).

Antibiotique	Taux de résistance	
	Bitew et al.	Derby et al.
Amoxicilline-acide clavulinique	22,2%	84,4%
Ciprofloxacine	16,7%	21%
Nitrofurantoïne	61,1%	81,8%
Gentamicine	22,2%	40%

Tableau 11 : taux de résistances aux antibiotiques de *K. pneumoniae* dans deux études en Ethiopie dans les infections urinaires communautaires (19,20)

- *Pseudomonas aeruginosa*

Les taux résistance aux antibiotiques testés dans l'étude de Bitew et al étaient : 33,3% à la ceftazidime, 33,3% à la céfépime, 33,3% à la pipéracilline-tazobactam et aucune n'était résistante à la lévofloxacine, ni à la tobramycine (19). Dans l'étude de Derby et al, la pipéracilline a également été testée, avec un taux de 4% (20). Les autres taux de résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* dans deux études en Ethiopie dans les infections urinaires communautaires sont présentés dans le tableau 12.

Antibiotique	Taux de résistance	
	Bitew et al.	Derbie et al.
Ceftazidime	33,3%	Pas de données
Ciprofloxacine	33,3%	0%
Gentamicine	0%	71,4%

Tableau 12 : taux de résistances aux antibiotiques de *P. aeruginosa* dans deux études en Ethiopie dans les infections urinaires communautaires (19,20).

3.2.2. Infections liées aux soins

- *Klebsiella spp*

Dans l'étude de Lukuke et al, en République démocratique du Congo, les souches de *Klebsiella spp* étaient toutes sensibles au céfotaxime, 60% sensibles à la gentamicine, et 20% sensibles à la ciprofloxacine et 40% intermédiaires à cette même molécule (21). Dans l'étude d'Iliyasu et al, au Nigeria, les souches de *Klebsiella spp* étaient toutes résistantes à l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime, 72,7% à la ceftazidine et aucune n'était résistante au méropenem (22). Les autres taux de résistance aux antibiotiques de *Klebsiella spp* dans deux études en République Démocratique du Congo et au Nigéria (21,22) dans les infections urinaires associées aux soins sont présentées dans le tableau 13.

Antibiotique	Taux de résistance	
	Lukuke et al	Iliyasu et al
Céfotaxime	0%	Pas de données
Ceftriaxone	Pas de données	71,4%
Ciprofloxacine	40%	18,8%
Gentamicine	40%	23,5%

Tableau 13 : taux de résistances aux antibiotiques de *Klebsiella spp* dans deux études en République Démocratique du Congo et au Nigéria dans les infections urinaires associées aux soins (21,22).

- **Pseudomonas aeruginosa**

Dans le travail de Lukuke et al, les souches de *Pseudomonas aeruginosa* étaient pour 40% intermédiaires à la ciprofloxacine (21). Dans le travail d'Iliyasu et al, les souches de *Pseudomonas aeruginosa* étaient résistantes pour 83,3% au cotrimoxazole, 66,7% à la ceftazidime et aucune n'était au méropénème (22). Les taux de résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* dans ces deux études sont présentées dans le tableau 14.

Antibiotique	Taux de résistance	
	Lukuke et al	Iliyasu et al
Céfotaxime	0%	Pas de données
Ceftriaxone	Pas de données	71,4%
Ciprofloxacine	60%	33,3%
Gentamicine	0%	27,3%

Tableau 14 : taux de résistances aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* dans deux études en République Démocratique du Congo et au Nigéria dans les infections urinaires associées aux soins (21,22).

3.3. Cocci Gram positif

3.3.1. Infections communautaires

- ***Staphylococcus aureus***

L'étude de Kouegnigan et al réalisée au Gabon sur des prélèvements urinaires, sanguins, digestifs, vaginaux et urétraux retrouve des taux de résistance des souches de *S. aureus* de 37% à la méticilline, de 26,5% à l'amikacine, de 32,5% à la gentamicine et de 18,5% à la fosfomycine (23). L'étude de Derby et al décrit un taux de résistance de 33,3% à la ciprofloxacine, de 50% à la gentamicine et de 87,5% au sulfaméthoxazole-triméthoprim (20).

- ***Staphylocoques à coagulase négative***

Peu d'études décrivent le *Staphylococcus simulans*. En revanche, d'autres staphylocoques à coagulase négative ont été étudiés. Le travail de Kouegnifan et al décrit des taux de résistance de *Staphylococcus saprophyticus* de 61% à la méticilline, de 25% à l'amikacine, de 32% à la gentamicine et de 96% à la fosfomycine (23). L'étude de Derby et al (20) met en évidence 4,1% de staphylocoque à coagulase négative, tous résistants au sulfaméthoxazole-triméthoprim.

- ***Enterococcus faecalis***

L'étude de Derby et al (20) met en évidence 2,2% d'*E. faecalis* dans les prélèvements urinaires recueillis, tous sensibles à l'ampicilline et au sulfaméthoxazole-triméthoprim. L'étude de Bitew et al (19) décrit 14 *E. faecalis* parmi 81 CGP (5,5%), avec des taux de résistance de 7,1% à la ciprofloxacine et au sulfaméthoxazole-triméthoprim, et une absence de résistance à la lévofloxacine, la gentamicine, et la vancomycine.

3.3.2. Infections associées aux soins

- ***Staphylococcus aureus***

L'étude de Lukuke et al (21) a mis en évidence deux souches de *S. aureus* dans les sites opératoires, sans aucune résistance à la gentamicine et à la ciprofloxacine et un taux de résistance de 75% au céfotaxime. L'étude d'Ilyasu et al (22) a mis en évidence une souche de *S. aureus* urinaire, avec, tous prélèvements confondus, des taux de résistance de 54,3% à la méticilline et à l'amoxicilline-acide clavulanique.

- ***Enterococcus faecalis***

L'étude de Lukuke et al (21) met en évidence 14,3% d'*E. faecalis* dans les infections urinaires nosocomiales, sans aucune résistance à la gentamicine, au céfotaxime et à la ciprofloxacine. L'étude d'Ilyasu et al (22) a mis en évidence une souche de *Enterococcus spp.* urinaire avec sensible à l'amoxicilline. Le site de prélèvement de cette souche n'était pas précisé.

4. Situation de Djibouti

4.1. Mise en perspective

Djibouti est un pays de la corne de l'Afrique, à l'entrée sud de la mer Rouge, partageant des frontières avec la Somalie, l'Éthiopie et l'Érythrée. La population compte environ 850 000 habitants, dont plus de la moitié se concentre à Djibouti, la capitale du pays. La situation géographique de Djibouti est présentée dans la figure 1.



Figure 1 : Situation géographique de Djibouti.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a lancé une alerte au début des années 2000 sur un manque cruel d'agents de santé à Djibouti, et ce dans tous les domaines. Cette pénurie était un des axes du plan national de développement sanitaire (PNDS) de Djibouti pour 2008-2012. Les constats sont les suivants : une infirmière pour 10 000 habitants, 0,71 sage-femme pour 10 000 habitants, 0,59 médecin généraliste pour 10 000 habitants et 0,40 spécialiste médical pour 10 000 habitants (24). D'autres obstacles pour un système de soin de qualité ont également été soulignés par l'OMS comme l'absence de possibilité de formation des agents de santé, ainsi que l'absence de normes nationales pour l'élaboration de programmes pour les différents agents de santé.

Avec 1450 militaires déployés selon les données du site ministériel de la Défense, les Forces françaises stationnées à Djibouti s'articulent autour de cinq emprises principales centrées sur Djibouti : le 5e régiment interarmes d'outre-mer, le détachement de l'aviation légère de l'armée de terre, la base aérienne 188 (BA 188), la base navale et le centre d'entraînement au combat et d'aguerrissement au désert de Djibouti. Djibouti constitue une base opérationnelle avancée unique, capable d'accueillir et de projeter rapidement des forces vers l'océan Indien ou le Moyen-Orient.

4.2. Le Groupement médico-chirurgical Bouffard

Le groupement médico-chirurgical (GMC) Bouffard était l'hôpital militaire français de Djibouti-ville. Situé à proximité du centre-ville de Djibouti, il avait pour mission principale le soutien des Forces Françaises et de leur famille. L'hôpital comprenait un service de médecine à orientation infectieuse, un service de chirurgie (orthopédique, viscérale et ophtalmologique) avec un bloc opératoire, une réanimation, une maternité et un service d'accueil des urgences. Pour soutenir l'activité, étaient présents également un service de radiologie (radiographie et tomodensitométrie) ainsi qu'un laboratoire de biologie.

Les Djiboutiens civils et militaires, ainsi que les militaires d'autres nationalités avaient également la possibilité de consulter au GMC, sous certaines conditions.

Le GMC Bouffard est fermé depuis juin 2016 et doit être transformé en un centre hospitalier de référence pour les soins maternels et infantiles, dépendant de la République de Djibouti.

4.3. Antibiorésistance à Djibouti : les données disponibles

Peu d'études sont disponibles sur l'antibiorésistance à Djibouti. Une étude, menée en février 1989, s'était intéressée aux prélèvements de selles de patients diarrhéiques. Les auteurs objectivaient des souches d'*E. coli* dans près d'un tiers des prélèvements. Les taux de résistance à l'ampicilline étaient de 25 à 80% et de 0 à 5% à l'acide nalidixique. Toutes les

souches étaient en revanche sensible à la ceftriaxone, à la gentamicine et à la norfloxacine (25).

Nous n'avons trouvé dans la base de données Pubmed aucun autre article traitant d'antibiorésistance des BGN ou CGP urinaires à Djibouti. La Cochrane ne répertorie également aucun article sur ce thème.

5. Différents facteurs impliqués dans l'émergence de l'antibiorésistance en Afrique

De nombreux facteurs impliqués dans l'émergence de l'antibiorésistance sont regroupés sur le continent africain.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) retient six grandes causes expliquant l'émergence de résistances aux antibiotiques : la sur-prescription d'antibiotiques, le manque d'observance des patients, un usage trop important d'antibiotiques dans l'élevage, le manque de lutte contre les infections nosocomiales dans les hôpitaux et cliniques, le manque d'hygiène et d'assainissement et le manque d'accès aux antibiotiques récemment développés. Ces facteurs sont réunis sur le continent Africain comme l'illustre la figure 2.

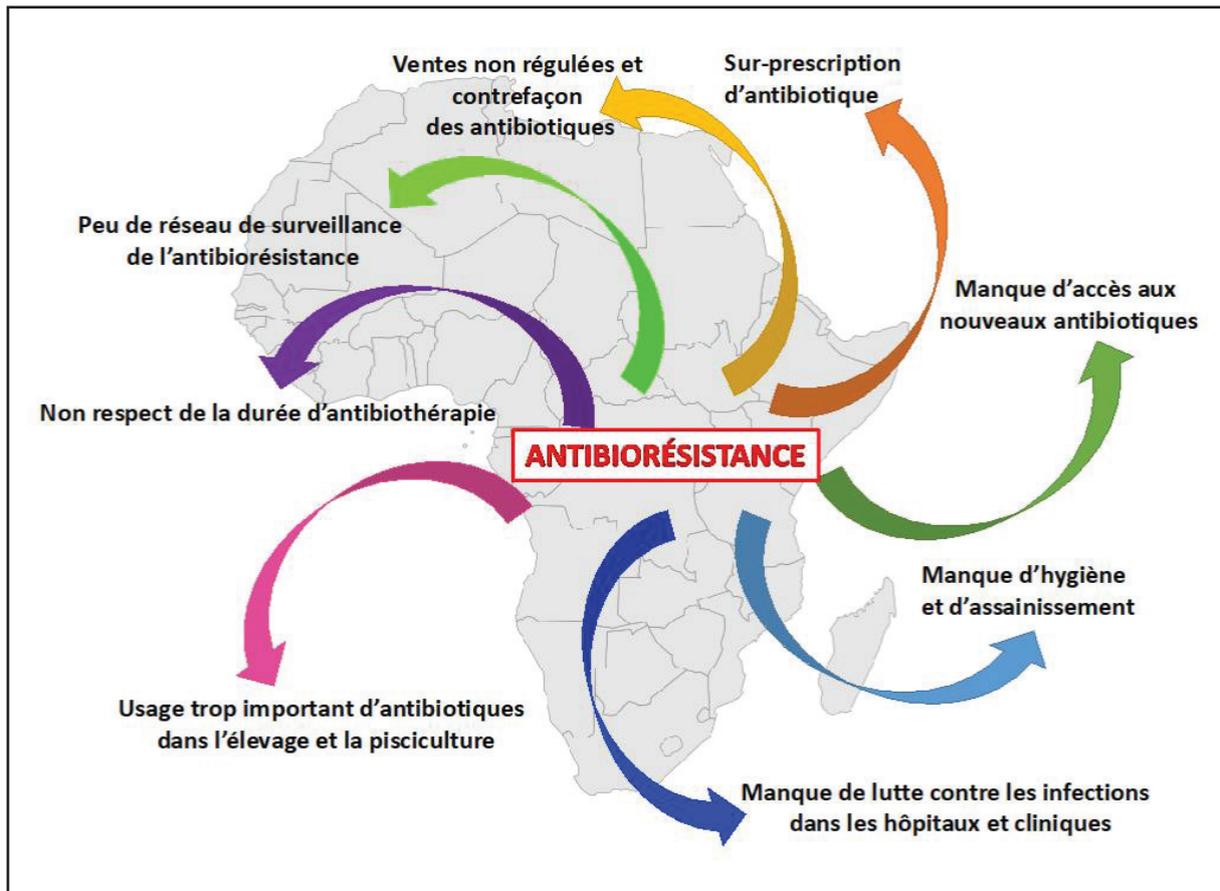


Figure 2 : Différentes causes d'antibiorésistance en Afrique.

Ces facteurs d'antibiorésistance sont évoqués dans de nombreuses études (26–29).

A ces derniers, s'ajoute un accès non régulé aux antibiotiques avec notamment des ventes sur les marchés et dans la rue (26). Une étude réalisée en Côte d'Ivoire en 2010 révèle que 21,5% des achats d'antibiotiques en pharmacies se font sans prescription médicale ni information de la part du pharmacien sur les posologies ou les durées de traitements (26).

Entre 1999 et 2002, les antibiotiques représentaient 28% des contrefaçons (30). Les antibiotiques sont des molécules fragiles, plus facilement altérées, avec des durées de conservation souvent plus courtes que les autres principes actifs et des matières premières souvent coûteuses (30). C'est pourquoi, ce sont des cibles privilégiées pour la fabrication de contrebande, avec des molécules périmées, sous-dosées, ou même sans principe actif. Selon une étude de 1995 de l'OMS, au Cameroun, 28,1% des échantillons d'antibiotiques prélevés sur différents marchés (secteur privé, public, marché parallèle) étaient non conformes, avec 36,4% de non-conformité pour l'ampicilline, 24,1% pour le cotrimoxazole et 38,5% pour le

métronidazole, avec une nette prédominance pour la galénique gélule quel que soit le principe actif (42,9% de non-conformité). A Madagascar, 26,1% des antibiotiques testés étaient non conformes, 21,7% étaient sous-dosés, et un échantillon ne contenait pas le principe actif attendu. Au Tchad, 13,3% des antibiotiques prélevés étaient non conformes, 6,6% étaient sous-dosés et 6,6% présentaient un défaut de fabrication (31).

Une revue de la littérature de 1980 à 2017 s'intéressant à la distribution des agents antibactériens dans le monde, ayant inclut 50 articles dont 10 en Afrique et 6 au Moyen-Orient fait état de plusieurs facteurs pouvant augmenter la vente d'anti-infectieux sans prescription : le peu de réglementation nationale sur la pratique de la médecine, le manque de personnel qualifié en pharmacie, la pression commerciale sur les personnels de pharmacie, le manque d'information sur l'émergence des taux d'antibiorésistance, des prescriptions médicales inappropriées et une demande du consommateur (32).

6. Stratégies pour faire face à la résistance aux antibiotiques

L'émergence de la résistance aux antibiotiques a des conséquences majeures en matière sanitaire et économique. Elle est associée à une augmentation de la mortalité, des durées d'hospitalisation et à une augmentation des dépenses de santé (27).

Plusieurs modèles de plan de lutte pour limiter l'extension de ces phénomènes de résistance ont été élaborés et mis en œuvre. Ces modèles reposent sur quatre piliers :

- La prévention des infections par l'instauration de mesures d'hygiène individuelles et collectives
- La consommation judicieuse des antibiotiques avec la mise en œuvre de schémas thérapeutiques adaptés et d'une réglementation sur la mise sur le marché des médicaments.
- La prévention des transmissions infectieuses
- La mise en place de mesures de surveillance par des réseaux d'observatoires des résistances afin d'éditer des directives nationales de traitements antibiotiques et d'évaluer les effets des stratégies mises en place (27).

En 2017, l'OMS organisait une assemblée d'états en vue de prévenir et de lutter contre les produits médicaux de qualité inférieure, faux, faussement étiquetés, falsifiés ou contrefaits. Différentes technologies visibles ont été mises en avant comme l'application d'un sceau de sécurité, d'un hologramme, d'encre de sécurité à couleurs changeantes, mais aussi des technologies dissimulées comme les filigranes, les filaments de sécurité ou les codages laser (32).

Deuxième partie

**Antibiorésistance des germes urinaires chez les
militaires français et leur famille :
Étude observationnelle rétrospective au GMC
Bouffard-Djibouti**

1. Objectifs

L'objectif de cette étude est de décrire les profils d'antibiorésistance des bactéries retrouvées dans les examens cyto bactériologiques des urines effectués chez les militaires français et les membres de leur famille consultant ou étant hospitalisés au Groupement médico-chirurgical BOUFFARD à Djibouti.

2. Matériel et méthode

2.1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude épidémiologique descriptive rétrospective entre le 01/09/2015 et le 15/02/2016.

2.2. Caractéristiques de la population

Nous avons recueilli les antibiogrammes des ECBU effectués auprès des militaires français et de leur famille durant une mission de courte durée (MCD), soit 4 mois.

2.2.1. Critères d'inclusion

Les ECBU des patients suivants étaient inclus dans notre étude :

- Patient de nationalité française (militaire ou famille de militaire)
- Ayant consulté ou été hospitalisé en service de médecine ou de chirurgie à l'hôpital de Bouffard à Djibouti
- Ayant fait l'objet d'un prélèvement pour un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) quel que soit le motif ayant entraîné ce prélèvement
- Entre le 01/09/2015 et le 15/02/2016

2.2.2. Critères de non-inclusion

Les ECBU polymicrobiens n'étaient pas pris en compte.

2.3. Informations recueillies

Les antibiogrammes de prélèvements bactériologiques ont été recueillis du 01/09/2015 au 15/02/2016. Les examens bactériologiques des urines ont été isolés et leurs données analysées.

Pour chaque patient, les informations suivantes ont été recueillies :

- Le sexe
- L'année de naissance
- Le statut militaire ou famille de militaire
- Le contexte de prélèvement d'ECBU : consultation (patient externe ou urgences), ou hospitalisation en médecin ou en chirurgie
- Les éléments cliniques ayant motivé le prélèvement
- Les résultats de la bandelette urinaire (BU) lorsqu'elle était réalisée
- L'antibiothérapie éventuelle introduite avant le prélèvement
- Le germe retrouvé à l'ECBU
- Les résultats de l'antibiogramme

2.4. Variables et modalités de mesures

Les urines ont été collectées dans des récipients stériles prévus à cet effet. L'identification des germes a été réalisée par coloration de Gram, l'étude de la morphologie et les propriétés biochimiques des souches. L'antibiogramme a été réalisé après mise en culture par la méthode de diffusion sur géloses carrées (milieu Müller Hinton) et interprété sur un automate, le SirScan (i2a®), après mesure des diamètres d'inhibition en accord avec les recommandations du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CA-SFM).

Les antibiotiques testés sur les BGN étaient les suivants : amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, céfoxitine, céfotaxime, ceftazidime, piperacilline-tazobactam, ticarcilline,

céfépime, imipénème, ertapénème, aztréonam, tobramycine, gentamicine, amikacine, acide nalidixique, ofloxacine, ciprofloxacine et sulfaméthoxazole-triméthoprim. Pour les CGP, les antibiotiques testés étaient les suivants : méthicilline, pénicilline G, gentamicine, ofloxacine, ciprofloxacine, sulfaméthoxazole-triméthoprim, rifampicine, vancomycine, l'érythromycine et la doxycycline.

Les souches ont été classées comme : sensibles, intermédiaires ou résistantes pour chaque molécule testée. Une souche était définie comme sensible à un antibiotique si la concentration minimale inhibitrice (CMI) était inférieure à la concentration obtenue dans l'organisme aux posologies habituelles de cette molécule. Elle était définie comme intermédiaire si la CMI est voisine de la concentration, et comme résistante si la CMI est supérieure à la concentration obtenue dans l'organisme aux posologies habituelles de cet antibiotique.

2.5. Modalités de recueil des données

Les résultats des antibiogrammes étaient rendus manuellement, sous format « papier » et ont dans un second temps été reportés dans le logiciel Excel® par un praticien du GMC Bouffard.

2.6. Analyses des données

Les analyses ont été réalisées via le logiciel Excel du logiciel Microsoft® Excel 2015. Les variables quantitatives sont présentées sous forme de médianes, assorties des écarts interquartiles (EIQ). La comparaison des données d'antibiogrammes propres à chaque germe était réalisée sous forme de pourcentages.

2.7. Considérations éthiques

Les informations ont été recueillies par un opérateur unique, et ont été saisies dans un tableur Excel du logiciel Microsoft® Excel 2015. Les données ont été anonymisées en utilisant un code comprenant : la date du prélèvement, les trois premières lettres du prénom et les trois premières lettres du nom de famille du patient.

Le consentement des patients n'a pas été recueilli étant donné le caractère rétrospectif et observationnel de l'étude.

Une information générale sur les possibilités d'études épidémiologiques était délivrée au sein de l'hôpital, dans le cadre d'études non-interventionnelles, rétrospectives, de prévalence (33,34).

3. Résultats

Au total, 297 prélèvements bactériologiques ont été recueillis du 1/09/2015 au 15/02/2016. Vingt-huit antibiogrammes réalisés sur des ECBU issus de la population correspondant aux critères d'inclusion ont été analysés sur la période du 1/09/2015 au 15/02/2016. Leur répartition est présentée en figure 3.

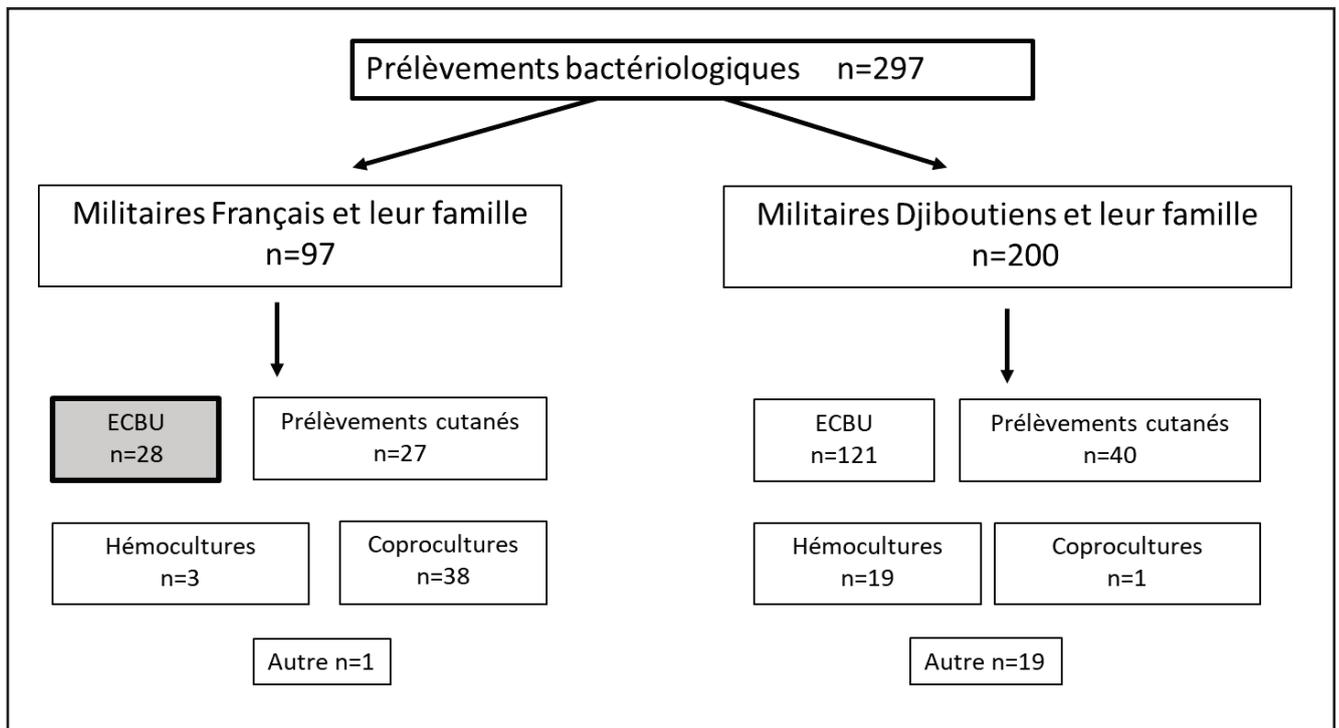


Figure 3 : Répartition de la nature des prélèvements bactériologiques effectués

3.1. Caractéristiques générales de la population

Notre population (tableau 15) était principalement composée de sujets jeunes, d'un âge médian de 32 ans (espace interquartile [18-39]), le plus jeune patient ayant un an et le plus âgé 55 ans. Les sujets inclus étaient en majorité de sexe féminin (71%). 25 % des échantillons ont été recueilli sur des militaires, 75 % étaient des membres de famille de militaires.

	Effectifs N (%)
Age	
- Moins de 10 ans	5/28 (18%)
- 11 - 18 ans	1/28(4%)
- 19 - 30 ans	4/28 (14%)
- 31 - 40 ans	7/28 (25%)
- Plus de 40 ans	5/28 (18%)
- Non renseigné	6/28 (21%)
Genre	
- Homme	8/28 (29%)
- Femme	20/28 (71%)
Statut	
- Militaire	7/28 (25%)
- Famille de militaire	21/28 (75%)

Tableau 15 : Caractéristiques de la population

3.2. Données médicales

3.2.1. Motifs de consultation

Le principal motif de consultation était une dysurie fébrile (32%) ou isolée (29%). Les autres symptômes motivant la réalisation de l'analyse bactériologique étaient des symptômes diarrhéiques (10%), une diarrhée fébrile (4%) et un cas de fièvre isolée. Pour deux patients, il s'agissait d'un contrôle systématique après une antibiothérapie. La distribution de ces motifs de consultation est présentée dans la figure 3.

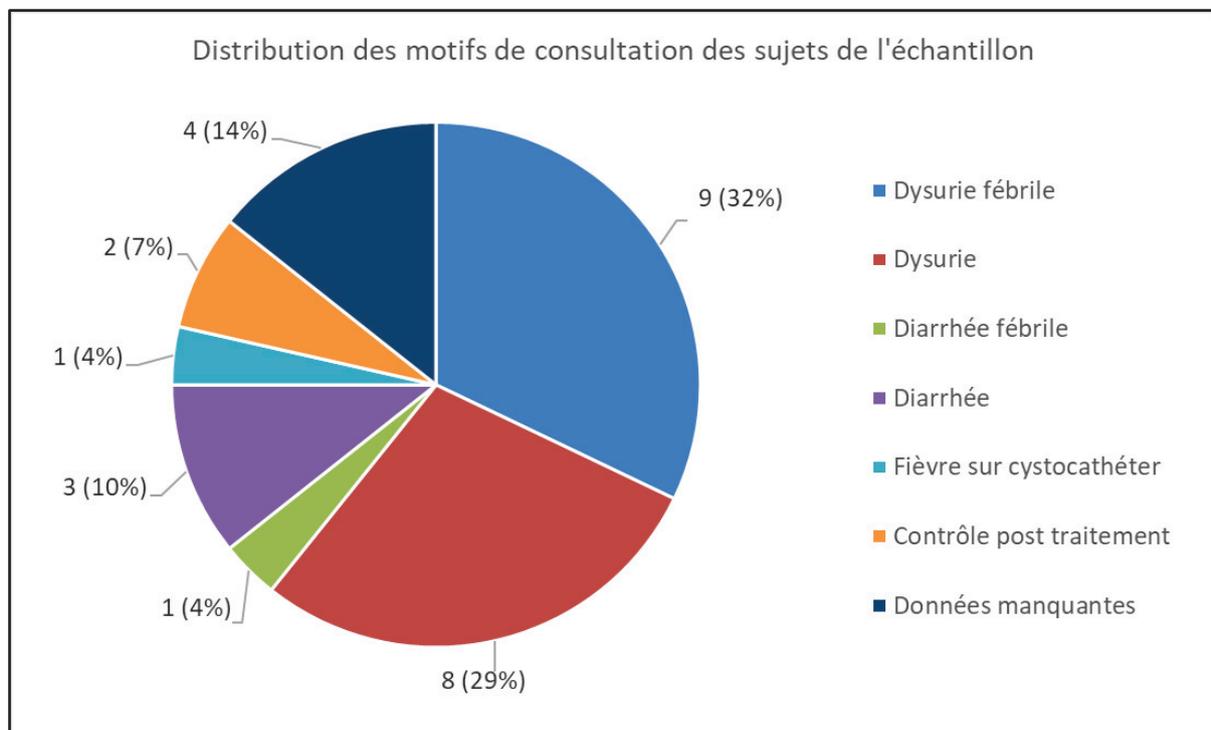


Figure 4 : Distribution des motifs de consultation des sujets de l'échantillon

Une bandelette urinaire était réalisée chez 23 patients. Seule la recherche de leucocytes était renseignée. Elle était présente pour 18 patients (soit 78%).

3.2.2. Modalités de prise en charge

La majorité des sujets de notre échantillon était ambulatoire (86%), via la consultation externe ou le service des urgences. Quatre patients étaient hospitalisés lors du prélèvement.

3.3. Bactéries retrouvées et antibiogrammes

La majorité des sujets de notre échantillon, soit 25 patients, présentait un ECBU positif à bacille Gram négatif (BGN) (89%) et 3 patients présentaient un ECBU positif à cocci Gram positif (CGP) (11%). La distribution est présentée en figure 5.

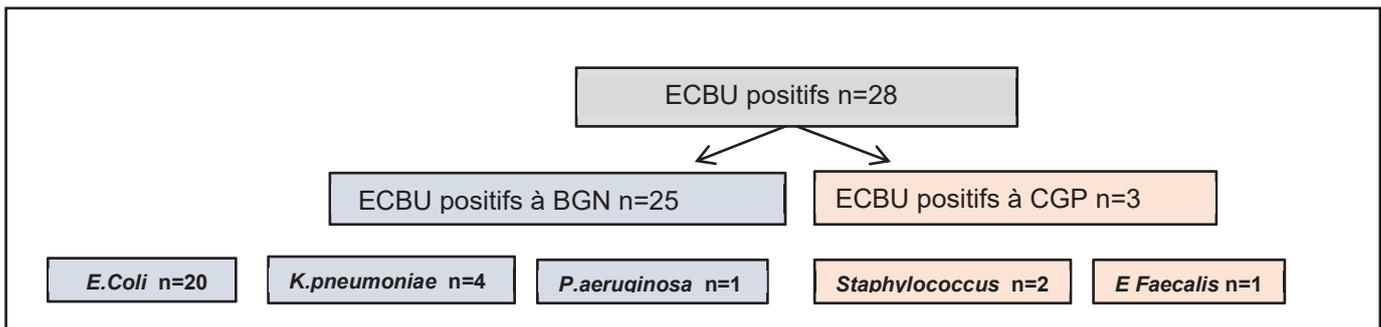


Figure 5 : Distribution des bactéries mises en évidence à l'ECBU.

3.3.1. ECBU positifs à BGN

- Escherichia coli

L'ensemble des 20 *E. coli* de notre échantillon était résistant à l'amoxicilline, à l'association amoxicilline-acide clavulanique, quatre (20%) étaient résistants au céfotaxime, dix (50%) étaient résistants à la ceftazidime et un (5%) était intermédiaire, dix-sept (85%) étaient résistants à la piperacilline-tazobactam et trois (15%) étaient intermédiaires, seize (89%) étaient sensibles à l'imipénème, trois (15%) étaient résistants à l'ofloxacine, aucun à la

ciprofloxacine et sept (44%) étaient résistants au sulfaméthoxazole-triméthoprim. Aucun n'était résistant à l'amikacine et 20 % étaient résistants à la gentamicine.

Le profil de résistance de *E. coli* de notre échantillon est présenté dans la figure 6.

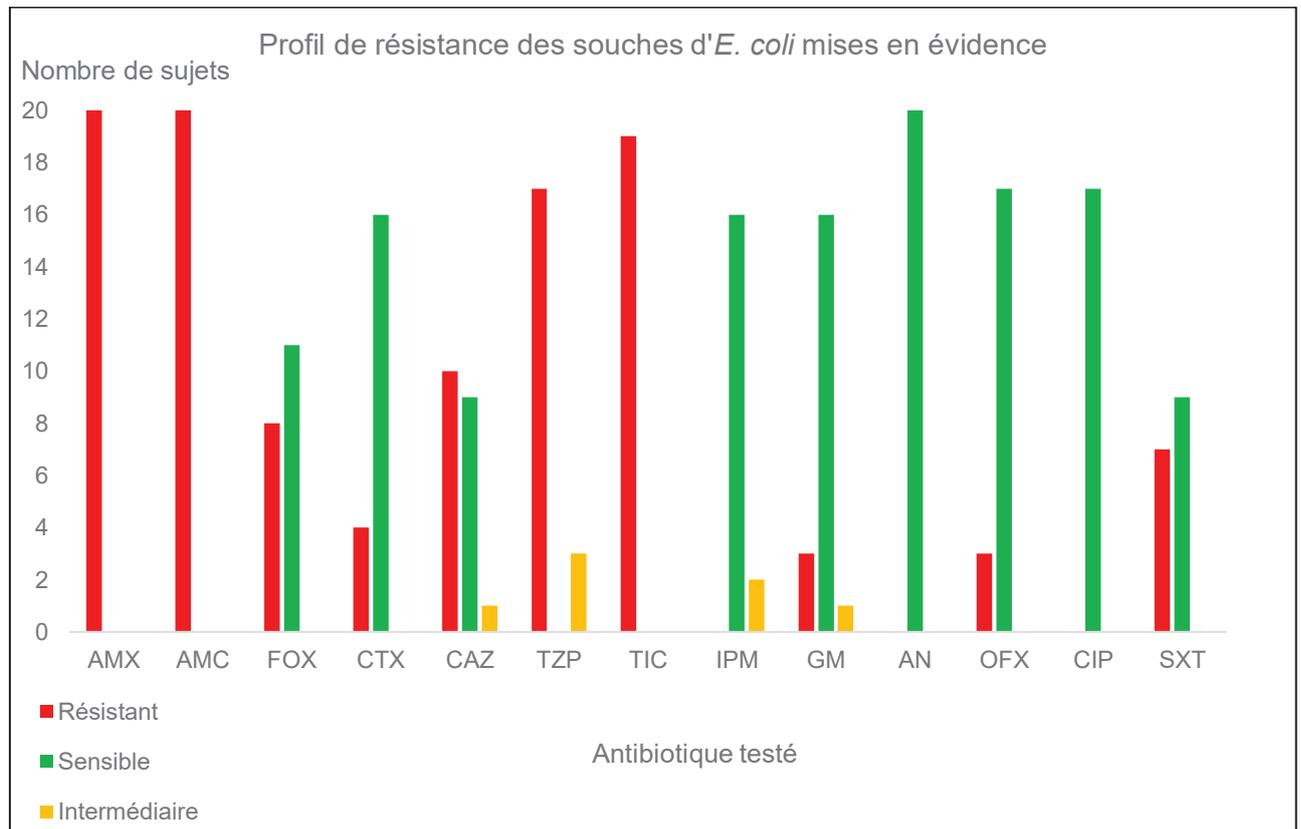


Figure 6 : Profil de résistance des souches d'*Escherichia coli* mises en évidence

(AMX : amoxicilline, AMC : amoxicilline-acide clavulanique, AN : amikacine, CAZ : ceftazidime, CIP : ciprofloxacine, CTX : céfotaxime, FOX : céfoxitine, GM : gentamicine, IPM : imipénème, OFX : ofloxacine, SXT : sulfaméthoxazole-triméthoprim, TIC : ticarcilline, TZP : pipéracilline-tazobactam)

- *Escherichia coli* mis en évidence chez des patients ambulatoires

La majorité des ECU étaient prélevée chez des patients ambulatoires (16/20), aux urgences ou en consultation. Toutes les souches étaient résistantes à l'amoxicilline, à l'association amoxicilline-acide clavulanique, 13% étaient résistantes au céfotaxime, 81% à la pipéracilline-tazobactam, 6% à la gentamicine et à l'ofloxacine et 36% au sulfaméthoxazole-triméthoprim. Aucune souche n'était résistante à l'imipénème, à la ciprofloxacine, ni à l'amikacine.

Le profil de résistance de *E. coli* mis en évidence dans les prélèvements urinaires de patients ambulatoires est présenté dans la figure 7.

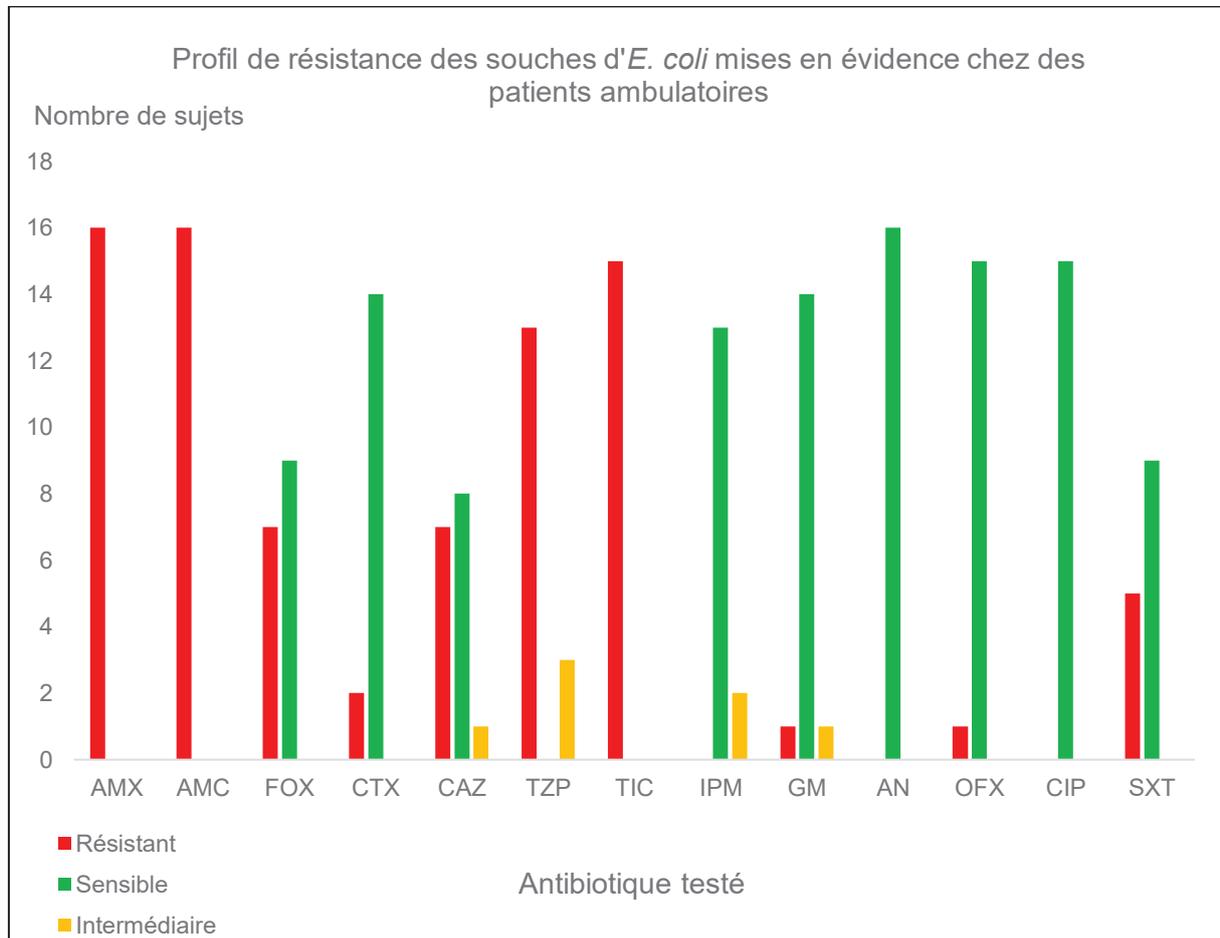


Figure 7 : Profil de résistance des souches d'*Escherichia coli* mises en évidence chez les patients ambulatoires

(AMX : amoxicilline, AMC : amoxicilline-acide clavulanique, AN : amikacine, CAZ : ceftazidime, CIP : ciprofloxacine, CTX : céfotaxime, FOX : céfoxitine, GM : gentamicine, IPM : imipénème, OFX : ofloxacine, SXT : sulfaméthoxazole-triméthoprim, TIC : ticarcilline, TZP : pipéracilline-tazobactam)

- *Escherichia coli* mis en évidence chez des patients hospitalisés

Quatre E. coli étaient prélevés chez des patients hospitalisés, en service de médecine ou de chirurgie. Toutes les souches étaient résistantes à l'amoxicilline et à l'association amoxicilline-acide clavulanique, 50% étaient résistantes au céfotaxime, toutes étaient résistantes à la pipéracilline-tazobactam et au sulfaméthoxazole-triméthoprim, 50% à la gentamicine et à l'ofloxacine. Aucune souche n'était résistante à l'imipénème, à la ciprofloxacine ni à l'amikacine.

Le profil de résistance de *E. coli* mis en évidence dans des prélèvements urinaires de patients hospitalisés est présenté dans la figure 8.

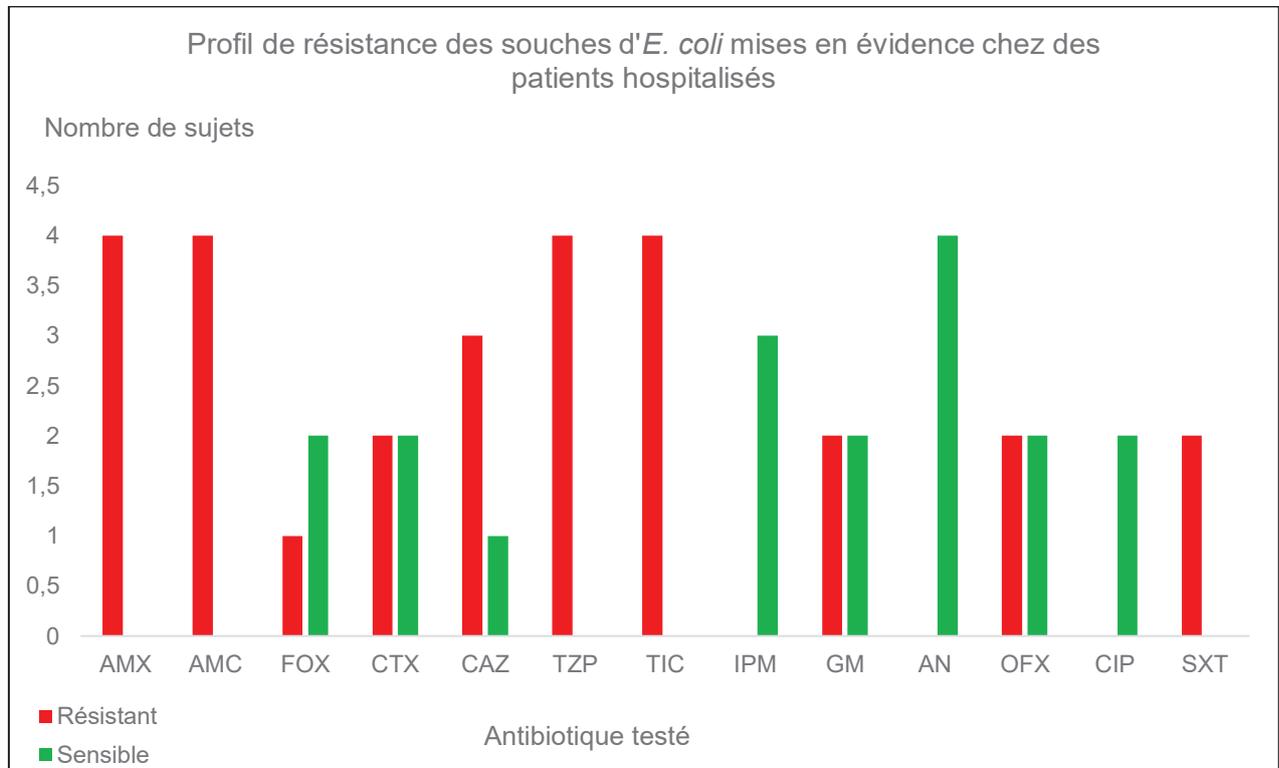


Figure 8 : Profil de résistance des souches d'*Escherichia coli* mises en évidence chez les patients hospitalisés

(AMX : amoxicilline, AMC : amoxicilline-acide clavulanique, AN : amikacine, CAZ : ceftazidime, CIP : ciprofloxacine, CTX : céfotaxime, FOX : céfoxitine, GM : gentamicine, IPM : imipénème, OFX : ofloxacine, SXT : sulfaméthoxazole-triméthoprimine, TIC : ticarcilline, TZP : pipéracilline-tazobactam)

- *Klebsiella pneumoniae*

L'ensemble des *K. pneumoniae* de notre échantillon était résistant à l'association amoxicilline-acide clavulanique, à la pipéracilline-tazobactam et à la ticarcilline. Tous étaient sensibles au céfotaxime, une souche était résistante à la ceftazidime et une était intermédiaire. L'ensemble était sensible à l'ofloxacine et un était résistant au sulfaméthoxazole-triméthoprimine. Aucun n'était résistant à l'amikacine ni à la gentamicine.

Le profil de résistance de *K. pneumoniae* de notre échantillon est présenté dans la figure 9.

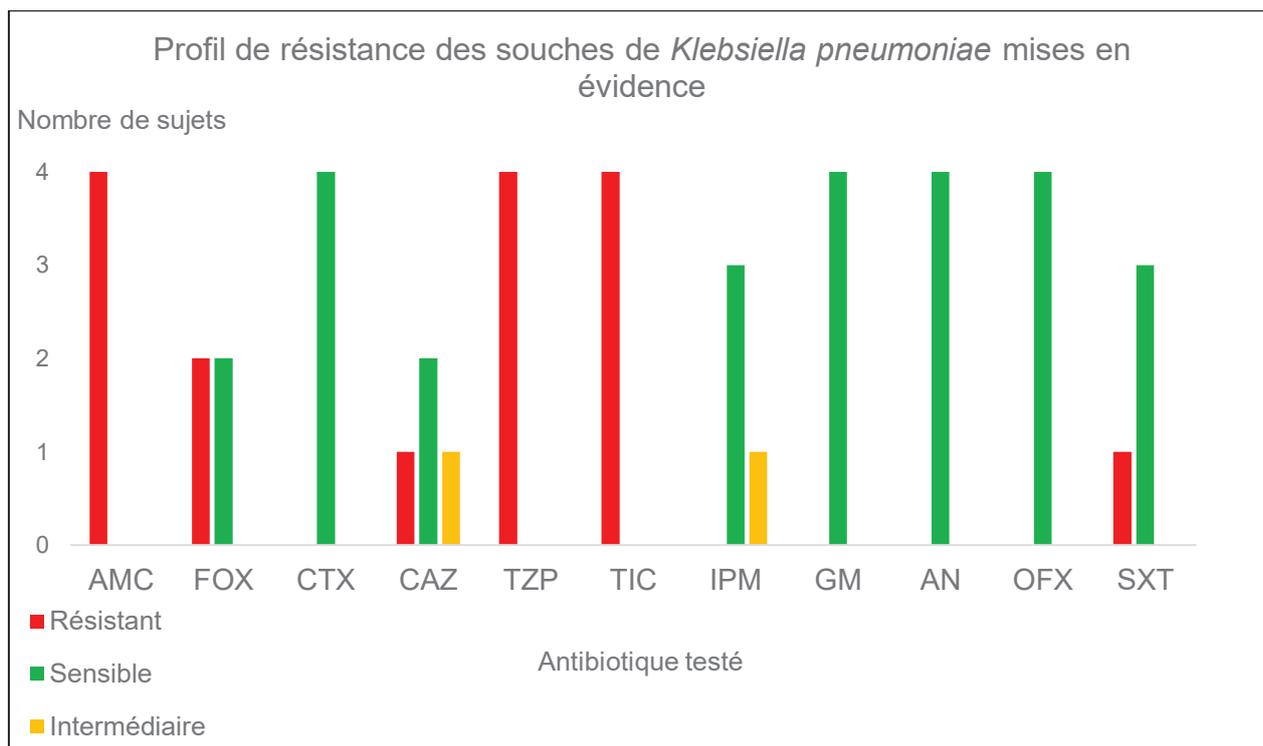


Figure 9 : Profil de résistance des souches de *Klebsiella pneumoniae* mises en évidence

(AMC : amoxicilline-acide clavulanique, AN : amikacine, CAZ : ceftazidime, CTX : céfotaxime, FOX : céfoxitine, GM : gentamicine, IPM : imipénème, OFX : ofloxacine, SXT : sulfaméthoxazole-triméthoprime, TIC : ticarcilline, TZP : pipéracilline-tazobactam)

- *Pseudomonas aeruginosa*

L'unique *P. aeruginosa* isolé était résistant à la ticarcilline. Il était sensible à la pipéracilline-tazobactam, au céfépim, à l'imipénème, à la gentamicine, à l'amikacine, à la ciprofloxacine et au sulfaméthoxazole-triméthoprime.

3.3.2. Les germes identifiés en fonction du sexe

Sur la population étudiée, seuls huit sujets étaient de sexe masculin. Les ECBU prélevés chez les hommes mettaient en évidence sept *E. coli* (88%) et un *K. pneumoniae* (12%). Les ECBU les plus nombreux, prélevés chez les femmes, mettaient en évidence 13 *E. coli* (65%), trois *K. pneumoniae* (15%), et une souche de *P. aeruginosa*, une de *S. aureus*, une de *S. simulans* et une souche d'*E. faecalis*.

3.3.3. Antibiorésistance selon l'antibiotique testé

Si l'on étudie la résistance selon l'antibiotique testé, tous les BGN étaient résistants à l'amoxicilline et à l'association amoxicilline-acide clavulanique, 20% étaient résistants au céfotaxime, 12% à l'ofloxacine et 38% à l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime. Le profil d'antibiorésistance en fonction de l'antibiotique testé, des 25 BGN de notre étude est présenté dans le tableau 16.

Antibiotique	Nb résistant (%)	Nb sensible (%)	Nb intermédiaire (%)	Total
AMX	25 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	25
AMC	25 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	25
FOX	11 (46%)	13 (54%)	0 (0%)	24
CTX	5 (20%)	20 (80%)	0 (0%)	25
CAZ	11 (46%)	11 (46%)	2 (8%)	24
TZP	21 (84%)	1 (4%)	3 (12%)	25
TIC	24 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	24
CEF	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1
IPM	0 (0%)	20 (87%)	3 (13%)	23
ETP	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1
ATM	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1
GM	3 (12%)	21 (84%)	1 (4%)	25
AN	0 (0%)	25 (100%)	0 (0%)	25
OFX	3 (12%)	21 (88%)	0 (0%)	24
CIP	0 (0%)	21 (100%)	0 (0%)	21
SXT	8 (38%)	13 (62%)	0 (0%)	21

Tableau 16 : Profil d'antibiorésistance des 25 BGN de l'échantillon

(AMX : amoxicilline, AMC : amoxicilline-acide clavulanique, AN : amikacine, ATM : aztréonam, CAZ : ceftazidime, CEF : céfépime, CIP : ciprofloxacine, CTX : céfotaxime, ETP : ertapénème, FOX : céfoxitine, GM : gentamicine, IPM : imipénème, OFX : ofloxacine, SXT : sulfaméthoxazole-triméthoprime, TIC : ticarcilline, TZP : pipéracilline-tazobactam)

3.3.4. Bactéries multirésistantes

Trois sujets présentaient un ECBU mettant en évidence une BLSE (12%), tous étaient des *Escherichia coli*. Dans notre échantillon, ces EBLSE étaient sensibles à l'amikacine, à l'imipénème et à la céfoxitine. Le profil de résistances des EBLSE dans notre échantillon est présenté dans la figure 10.

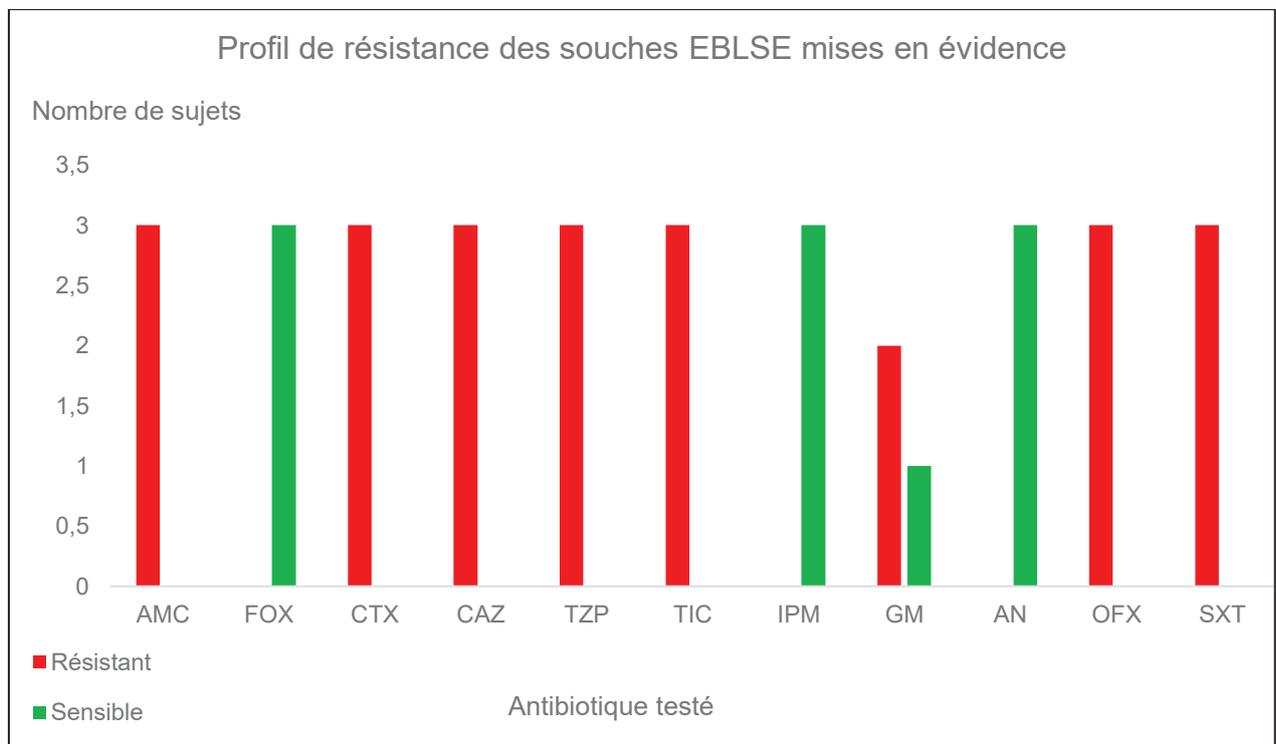


Figure 10 : Profil de résistance des souches de EBLSE mises en évidence

(AMC : amoxicilline-acide clavulanique, AN : amikacine, CAZ : ceftazidime, CTX : céfotaxime, FOX : céfoxitine, GM : gentamicine, IPM : imipénème, OFX : ofloxacine, SXT : sulfaméthoxazole-triméthoprimine, TIC : ticarcilline, TZP : pipéracilline-tazobactam)

3.3.5. ECBU positifs à CGP

L'analyse des ECBU a mis en évidence trois CGP dans la population analysée. Il s'agissait d'un *Enterococcus faecalis*, d'un *Staphylococcus simulans* et d'un *Staphylococcus aureus*.

- *Enterococcus faecalis*

L'*Enterococcus faecalis* isolé était sensible à l'amoxicilline, à la pipéracilline-tazobactam, à l'imipénème et à la vancomycine. Il était résistant à l'acide nalidixique, à l'ofloxacine, et à la pristinamycine.

- *Staphylococcus simulans*

Le *Staphylococcus simulans* isolé était sensible à la méticilline, à la ciprofloxacine, à la vancomycine, à la rifampicine et à la pristinamycine. Il était résistant à la gentamycine, au sulfaméthoxazole-triméthoprimine et il était de sensibilité intermédiaire à la doxycycline.

- *Staphylococcus aureus*

Le *Staphylococcus aureus* isolé était résistant à la méticilline. Il était sensible à la ciprofloxacine, à la vancomycine, à la gentamycine, au sulfaméthoxazole-triméthoprimine, à la rifampicine, et à la pristinamycine.

4. Discussion

L'antibiorésistance en Afrique est une problématique à laquelle sont confrontés les médecins des forces françaises prenant en charge les militaires et leurs familles projetés en opération extérieure. Les équipes médico-chirurgicales françaises sont le plus souvent affectées dans des structures disposant de moyens diagnostiques : radiologiques, biologiques et donc bactériologiques. Ce n'est pas le cas des médecins militaires spécialisés en médecine générale, qui sont majoritairement dans des postes isolés sans accès ni possibilité d'accès à ces données bactériologiques. Leurs habitudes d'antibiothérapie probabiliste sont issues de leurs connaissances acquises à partir de données de population française.

Le but de notre travail était d'étudier le profil d'antibiorésistance au sein de cette population spécifique de militaires et familles de militaires, et éventuellement de mettre en évidence une différence par rapport aux données françaises.

Notre population était principalement composée de sujets jeunes, avec une prédominance de sujets de sexe féminin, pris en charge le plus souvent en ambulatoire.

Dans notre travail, toutes les souches d'*E. coli* étaient résistantes à l'amoxicilline et 20 % de souches étaient résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G). Le rapport ONERBA de 2017, qui dresse l'état des lieux des profils d'antibiorésistance en France décrit des taux de résistance très inférieurs avec 42% des *E. coli* résistants à l'amoxicilline et 5 % résistants aux C3G (14).

Pour les souches de *K. pneumoniae*, agent pathogène également identifié dans les prélèvements urinaires étudiés, notre analyse ne retrouve aucune souche sensible à l'amoxicilline-acide clavulanique et aucune souche résistante aux C3G. Les données françaises collectées par le REUSSIR (Réseau Epidémiologique des Utilisateurs du Système SIR, réseau d'établissements hospitaliers) mettent en évidence un taux de 30 % de résistance à l'amoxicilline-acide clavulanique et un taux de résistance non négligeable (21%) aux C3G (14).

En parallèle, selon ces mêmes rapports épidémiologiques, les taux de résistance aux antibiotiques de deuxième intention des recommandations françaises, comme les sulfamides, restent plus élevés dans notre population (38% dans notre étude contre 20% dans le réseau MedQual) (14).

En somme, notre étude confirme l'existence à Djibouti de profils d'antibiorésistance urinaire très différents de ceux retrouvés en France.

Cependant la confrontation des résultats de notre étude avec les données d'antibiorésistance en France est à réaliser avec prudence. En effet, les données répertoriées dans le rapport ONERBA de 2017 sont issues du réseau MedQual qui inclut uniquement des laboratoires d'analyses médicales de ville, contrairement à notre étude où certains patients étaient pris en charge dans des services hospitaliers (avec des germes potentiellement associés aux soins).

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer les profils d'antibiorésistance retrouvés au sein de notre population. Tout d'abord, les différents facteurs d'émergence d'antibiorésistance avancés par l'OMS sont regroupés à Djibouti. Ainsi, les conditions économiques et sociales défavorables, le manque de formation des personnels de santé, le déficit en infrastructures sanitaires adaptées et l'absence de réseau national de surveillance sont autant de facteurs qui exercent une pression de sélection favorisant l'émergence de germes mutants. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a décrit récemment sur le territoire djiboutien un manque avéré d'agents de santé dans tous les domaines, avec une infirmière pour 10 000 habitants, 0,71 sage-femme pour 10 000 habitants, 0,59 médecin généraliste pour 10 000 habitants et 0,40 spécialiste médical pour 10 000 habitants (24), ainsi que 14 lits d'hospitalisation pour 10 000 habitants en 2014 (35). Les indicateurs sanitaires sont inquiétants, avec un taux de mortalité infanto-juvénile de 62/1000 naissances en 2017, une espérance de vie de 62 ans pour les hommes et 66 ans pour les femmes en 2016, selon les données de l'OMS (36) et un taux de 229 (111-482) décès maternels pour 100 000 naissances en 2015 (35). L'usage abusif d'antibiotiques dans la prise en charge médicale, mais aussi dans l'agriculture où les antibiotiques sont parfois utilisés comme facteurs de croissance (29), ainsi que l'absence de réglementation encadrant la mise sur le marché et la délivrance des agents antibactériens amplifient considérablement l'émergence et la diffusion de souches résistantes (26–32). En matière de produit pharmaceutique, d'autres failles ont été identifiées comme l'absence de réglementation pour l'acquisition d'antibiotiques, même à large spectre, avec la vente parallèle d'antibiotiques sur des marchés populaires, sans prescription, en automédication pure, avec un traitement le plus souvent arrêté prématurément dès que les symptômes

s'amendent (27). Même si le traitement est prescrit, les posologies sont souvent aléatoires, inadaptées au patient et à sa pathologie. Le trafic de molécules de contrebande est également un facteur d'émergence d'antibiorésistance avec des molécules souvent moins dosées, voire même dépourvues de principes actifs. Selon une enquête de l'OMS, les antibiotiques étaient la première classe thérapeutique touchée, représentant 28% des molécules de contrebande entre 1999 et 2002 (30).

Dans une moindre mesure, certains sujets de notre population présentaient des facteurs de risque d'infection à germes résistants, déjà identifiés dans plusieurs travaux (37–40) comme le sexe masculin, la présence d'une antibiothérapie préalable récente, le fait d'être hospitalisé ainsi que la présence d'un cathéter sus-pubien.

La présence de tous ces facteurs est une hypothèse pour expliquer les taux de résistance plus élevés des souches de notre population, par rapport aux souches présentes en France.

On peut également se poser la question d'un éventuel impact de l'utilisation de la doxycycline comme chimioprophylaxie anti-palustre sur les différences de profil d'antibiorésistance. Contrairement à aujourd'hui, en 2015, la chimioprophylaxie anti-palustre n'était recommandée que pendant la saison des pluies, de la fin du mois d'octobre à la fin du mois de mars, incluant la période de notre étude. Cependant, les différentes études sur le sujet n'ont pas montré d'augmentation significative des taux de résistance après un traitement par doxycycline (41). Plusieurs travaux comparant les taux de résistance de prélèvements de selles après une exposition à la doxycycline et aux tétracyclines a mis en évidence une différence de la flore intestinale mais sans augmentation significative de l'antibiorésistance avant et après traitement par doxycycline (42,43). En revanche, les taux de résistance étaient plus importants après traitement par tétracycline (43).

Le profil d'antibiorésistance mis en évidence dans notre étude se rapproche d'avantage du profil d'antibiorésistance rencontré sur le continent africain.

En comparant les profils d'antibiorésistance de chaque espèce bactérienne entre notre étude et les travaux africains, on remarque plusieurs similarités.

L'analyse des souches d'*E. coli* révèle des taux de résistance comparables à différentes molécules telles que les bêta-lactamines, les aminosides, les fluoroquinolones et le sulfaméthoxazole-triméthoprim (19,37,44–48). Cependant, il est intéressant de noter le taux de résistance à l'amoxicilline-acide clavulanique plus élevé (100%) dans notre étude contre 20

à 50% dans les études africaines. Malgré tout, ce taux de résistance reste plus élevé que celui répertorié dans les données françaises qui était de 28% en 2015 (14).

(Annexe 1, Tableau 17)

L'analyse des souches de *K. pneumoniae* dans notre population permet d'observer des taux de résistance moins importants à différentes molécules telles que les C3G, la ceftazidime, les aminosides et les fluoroquinolones (19,20,37,44–46,48) comparé aux données africaines. En revanche, un taux de résistance bien plus marqué à l'association sulfaméthoxazole-triméthoprimine est observé dans les différentes études africaines (de 50 à 100%) contre 25% dans notre étude. Il est difficile de conclure devant le faible échantillon de notre population (quatre souches).

(Annexe 2, tableau 18)

Une seule souche de *Pseudomonas aeruginosa* a été isolée, retrouvée sensible au sulfaméthoxazole-triméthoprimine, alors que cette espèce présente une résistance à l'état sauvage. Il s'agit probablement d'une erreur de lecture de l'antibiogramme, cette donnée ne peut donc être exploitée.

(Annexe 3, tableau 19)

Notre étude a mis en évidence 12% d'EBLSE, uniquement au sein des souches d'*E. coli*. D'autres travaux décrivent également une prépondérance d'*E. coli* au sein des BLSE, avec des taux d'*E. coli* de 12 à 86% contre 5% à 33% pour *K. pneumoniae* (49). Dans cette étude, la résistance à la gentamicine était plus élevée, de 50 à 75% (49), contre 33,3% dans notre population.

Notre analyse porte sur une population originale composée de militaires français et des membres de leur famille qui possèdent une flore commensale propre à la France mais exposée à des facteurs environnementaux particuliers et colonisée par des germes propres au pays dans lequel ils sont projetés. Une étude réalisée sur une population militaire américaine, comparant les germes retrouvés sur différents sites de colonisation a mis en évidence un taux plus important de EBLSE dans la population projetée en Afghanistan par rapport à la population militaire restée aux États-Unis (50).

Nos résultats montrent donc un profil d'antibiorésistance spécifique, très différent de ceux rencontrés en métropole. Or, dans le cadre d'une antibiothérapie probabiliste instaurée aux urgences à Djibouti pour des symptômes d'infection urinaire dans cette population spécifique de militaires français et de leur famille, la connaissance des profils d'antibiorésistance est fondamentale pour assurer l'efficacité du traitement et le contrôle de la progression de la résistance aux molécules antibactériennes. Les médecins militaires projetés sur ce territoire doivent donc être sensibilisés à cette différence afin d'adapter leur stratégie d'antibiothérapie probabiliste. Selon un accord professionnel, validé par la SPILF, un taux de résistance de plus de 10% n'est pas acceptable pour une antibiothérapie probabiliste dans le cas d'une infection urinaire (hormis une cystite simple) (51).

Notre travail présente cependant de nombreuses limites.

En effet, la situation particulière du GMC Bouffard qui ne possède pas de système informatisé au laboratoire (antibiogrammes manuscrits pourvoyeurs d'erreurs possibles) ainsi que les pénuries temporaires d'antibiotiques sur les disques utilisés pour réaliser les antibiogrammes peuvent être à l'origine d'erreurs, de données manquantes ou de perte d'information. De plus, la lecture des antibiogrammes était souvent réalisée par le technicien et non par le biologiste rendant l'interprétation de certains résultats critiquables.

Les autres limites à souligner sont la taille réduite de la population et les quelques données manquantes, imposant une interprétation prudente. Nous ne disposions pas, pour les patients hospitalisés, de la durée de leur hospitalisation avant le prélèvement bactériologique, ce qui ne nous permet pas de différencier les germes communautaires des germes associés aux soins. Nous ne disposions également pas de la durée de séjour écoulée à Djibouti pour les patients au moment du prélèvement.

La courte période de recueil de données expose à un biais de sélection aux vues des variations saisonnières des infections urinaires (52). Certaines études ont mis en évidence une augmentation du taux d'infections urinaires les mois d'été ainsi qu'une modification de la prévalence de certains germes urinaires lorsque la température extérieure augmentait (53). D'autres travaux ont prouvé l'implication de la température et du taux d'humidité dans

l'incidence des bactériémies à *K. pneumoniae* avec un taux d'incidence plus important dans les mois les plus chauds (54).

L'OMS a réuni en 2005 un comité d'experts sur les antibactériens d'importance critique définissant plusieurs groupes de molécules (55). Les critères pour définir ces groupes étaient les suivants. Le critère 1 définit une classe antimicrobienne étant l'unique, ou l'un des seuls traitements disponibles pour traiter les infections bactériennes graves chez l'homme. Le critère 2 regroupe les classes d'antimicrobiens utilisées pour traiter les infections chez l'homme causées soit par des bactéries pouvant être transmises à l'homme par des sources non humaines, soit par des bactéries pouvant acquérir des gènes de résistance de sources non humaines. Ainsi, l'OMS a décrit trois groupes distincts : les molécules d'importance critique regroupant les deux critères, les très importantes présentant l'un ou l'autre critère, et les importantes ne présentant aucun des deux critères décrits précédemment (55). Une révision de cette classification a été réalisée en 2016 (56). Parmi les antimicrobiens d'importance critique, nous pouvons retenir les céphalosporines de 3^{ème} génération, l'amoxicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique, les aminosides, les quinolones. Ces molécules sont donc théoriquement à utiliser prudemment aux vues de leur haut potentiel de développement de résistance aux antibactériens. Le sulfaméthoxazole-triméthoprime et la céfoxitine sont eux classés comme très importants (56).

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a établi une liste d'antibiotiques particulièrement générateurs de résistance bactérienne en se basant sur leur activité anti-anaérobie et leur impact sur la flore commensale. Les molécules en question sont l'amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines, en particulier de 3^{ème} et 4^{ème} génération, et plus particulièrement la ceftriaxone, et les fluoroquinolones (57). L'ANSM envisage donc des mesures de contrôle de la prescription et de la délivrance de ces antibiotiques spécifiques.

Ainsi, différentes stratégies d'antibiothérapie pourraient être envisagées pour traiter une infection urinaire au sein de notre population spécifique.

Si l'on utilise une céphalosporine de 3^{ème} génération, le céfotaxime qui a une élimination essentiellement urinaire paraît plus adapté que la ceftriaxone qui a un profil d'élimination mixte, urinaire et biliaire (environ 50% chacun). Par ailleurs, plusieurs études ont mis en

évidence une différence entre le céfotaxime et la ceftriaxone en termes d'impact sur la flore digestive. Un travail réalisé par le RAISIN de 2007 à 2009 sur 701 établissements de santé français, a mis en évidence une corrélation positive entre l'utilisation de la ceftriaxone et les taux d'incidence d'*E. coli* résistants aux C3G et à la ciprofloxacine (58). Le céfotaxime serait donc plus indiqué puisqu'il altère moins la flore digestive que la ceftriaxone, sa diffusion biliaire étant très faible (<5%). Cependant, malgré ses propriétés intéressantes, notre étude a mis en évidence un taux de 20% de résistance des souches d'*E. coli* au céfotaxime, nettement supérieur au seuil des 10% fixé par la SPILF (51).

La deuxième molécule indiquée en première intention dans la pyélonéphrite aiguë est la ciprofloxacine. Notre étude n'a retrouvé que des souches sensibles à cette molécule, mais toutes les souches n'ont pas été testées. Or, le travail du RAISIN de 2007 à 2009 a également montré une association positive entre un haut niveau d'utilisation de ciprofloxacine ou d'ofloxacine (mais pas de lévofloxacine) et un taux d'incidence plus important d'*E. coli* résistants aux C3G et à la ciprofloxacine, d'*Enterococcus cloacae* résistants au céfotaxime, de SARM et de *P. aeruginosa* résistants à la ceftazidime et à la ciprofloxacine (58). Par ailleurs, plusieurs études épidémiologiques menées entre 2015 et 2018 ont mis en évidence un risque de survenue d'anévrisme ou de dissection aortique environ 2 fois plus élevé chez les patients ayant été traités par fluoroquinolones par rapport aux patients traités par d'autres classes d'antibiotiques (59–61). Ainsi, en 2019, une réévaluation des quinolones a été réalisée par l'agence européenne des médicaments, avec un rapport bénéfices/risques jugé défavorable par le comité de pharmacovigilance européen. En conséquence, leurs indications ont été restreintes (par exemple, les quinolones ne doivent pas être utilisées dans les cystites récidivantes) (62).

L'écologie bactérienne, en France comme en Afrique est en perpétuelle évolution, ce qui nécessite de s'adapter au taux de résistance local. Dans la lutte contre l'émergence de l'antibiorésistance, le rôle des observatoires d'antibiorésistance, ainsi que les mesures préventives des infections et des transmissions est fondamental.

Pour le médecin militaire projeté à Djibouti ou au retour précoce de ce même territoire, cela implique donc d'adopter une autre stratégie d'antibiothérapie spécifique à cette population. D'autres études seront nécessaires pour compléter ces données d'antibiorésistance.

5. CONCLUSION

Il s'agit d'un travail original s'intéressant à l'antibiorésistance des germes urinaires retrouvés chez les militaires français et leurs familles à Djibouti. Nous avons mis en évidence un profil d'antibiorésistance particulier, qui diffère de celui retrouvé en métropole mais qui présente des similitudes avec les profils décrits sur le continent africain. Ce travail a donc une implication directe dans la stratégie d'antibiothérapie probabiliste face à une infection urinaire diagnostiquée par le médecin militaire sur place ou après le retour en France. De même, ces constatations nous permettent de sensibiliser les équipes médicales dans leur choix de classe d'antibiothérapie à instaurer en cas d'échec d'une première ligne, en l'absence de tout moyen d'identification bactériologique. D'autres études à plus grande échelle, sur plusieurs sites d'opérations extérieurs paraissent nécessaires pour valider un schéma thérapeutique standardisé en opération extérieure.



Nom, prénom du candidat : AUDEMARD D'ALANCON Louise

CONCLUSIONS

Les infections urinaires sont un des premiers motifs de consultation et un des premiers recours à un traitement antibiotique. Il n'existe pas de données sur l'antibiorésistance des germes urinaires sur le territoire djiboutien où sont déployés de nombreux militaires français chaque année. L'objectif de notre étude est de décrire les profils d'antibiorésistance des germes urinaires retrouvés chez les militaires français et les membres de leur famille au groupement médico-chirurgical (GMC) Bouffard à Djibouti.

Une étude épidémiologique descriptive rétrospective a été réalisée du 01/09/2015 au 15/02/2016.

Tous les examens cyto bactériologiques des urines (ECBU) prélevés auprès des militaires français ou des membres de leur famille à l'occasion d'une consultation ou d'une hospitalisation au GMC Bouffard ont été analysés. Un antibiogramme a été réalisé selon les techniques habituelles avec interprétation sur un automate, le SirScan (i2a®).

Les ECBU de 28 patients ont été analysés, 25 mettant en évidence un bacille Gram négatif (BGN) (vingt *Escherichia coli*, quatre *Klebsiella pneumoniae* et un *Pseudomonas aeruginosa*) et trois cocci Gram positif (CGP) (un *Staphylococcus aureus*, un *Staphylococcus simulans* et un *Enterococcus faecalis*).

Tous les *E. coli* ont été retrouvés résistants à l'amoxicilline, tous les BGN étaient résistants à l'amoxicilline-acide clavulanique, 10/25 étaient résistants au sulfaméthoxazole-triméthoprim. et 5/25 étaient résistants au céfotaxime. Trois ECBU ont mis en évidence une bêta lactamase à spectre étendu (BLSE), uniquement produite par des souches d'*E. coli*.

Nous avons comparé les résultats de notre étude aux données disponibles sur le territoire français et sur le continent africain. Les bactéries mises en évidence dans notre étude présentaient des taux de résistance plus importants aux bêta lactamines et sulfamides que les données françaises. L'analyse des souches d'*E. coli* de notre étude révèle des taux de résistance comparables à ceux décrits dans de nombreux travaux réalisés dans différents pays d'Afrique, pour différentes molécules telles que les bêta lactamines, les aminosides, les fluoroquinolones et le sulfaméthoxazole-triméthoprim. De nombreux facteurs socio-économiques et sanitaires présents en Afrique et sur le territoire djiboutien, sont avancés pour expliquer ces taux de résistance.

Notre étude confirme l'existence d'un profil d'antibiorésistance particulier au sein de cette population spécifique de militaire français et de leur famille, très différent des profils rencontrés en France métropolitaine. En conséquence, poser la question de leur lieu d'affectation aux militaires ayant une infection urinaire pourrait guider le choix d'une antibiothérapie probabiliste. Un travail complémentaire serait nécessaire pour valider un schéma standardisé d'aide à la prescription.

Le Président de jury,
Nom et Prénom

Signature




VU,

Le Doyen de la Faculté de Médecine
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux




Professeur Carole BURILLON

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 30/09/2019

Bibliographie

1. SPILF. Info-antibio n°78 : Décembre 2017 [Internet]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/atb/info-antibio/info-antibio-2017-12-conso.pdf>
2. de Mouy D, Fabre R, Cavallo J-D. Infections urinaires communautaires de la femme de 15 à 65 ans: sensibilité aux antibiotiques de E. coli en fonction des antécédents: étude AFORCOPI–BIO 2003. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 sept 2007;37(9):594-8.
3. Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) : rapport d'activité 2015 / Annual Report 2015. www.onerba.org.
4. CMIT. ECN PILLY: maladies infectieuses et et tropicales. Place of publication not identified: MED-LINE EDITIONS - EDUC; 2017.
5. Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins. Actualisation de la définition des infections nosocomiales [Internet]. 2006. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_complet.pdf
6. Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, Muller A, Vankerckhoven V, Weist K, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Eurosurveillance*. 15 nov 2012;17(46):20316.
7. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012 [Internet]. Institut de veille sanitaire; Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2013/Enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-France-mai-juin-2012>
8. Arnaud I, Jarlier V. Surveillance des bactéries multiresistantes dans les établissements de santé en France Réseau BMR-Raisin – Résultats 2016 [Internet]. Santé publique France; Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2018/Surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-en-France>
9. Arnaud I, Maugat S, Jarlier V, Astagneau P, Warning for the NE, Group I and S of H-AIN (RAISIN)/multidrug resistance study. Ongoing increasing temporal and geographical trends of the incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae infections in France, 2009 to 2013. *Eurosurveillance*. 10 sept 2015;20(36):30014.
10. Fabre R, Mérens A, Lefebvre F, Epifanoff G, Cerutti F, Pupin H, et al. Susceptibility to antibiotics of Escherichia coli isolated from community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infect*. oct 2010;40(10):555-9.
11. Institut National de Veille Sanitaire. Escherichia coli [Internet]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/01-maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/2018_fiche_e_coli
12. SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Actualisation 2017 des recommandations de 2014. 2018.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017. [Internet]. [cité 20 avr 2018]. Disponible sur: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2016>

14. Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) : rapport d'activité 2017 / Annual Report 2017. www.onerba.org.
15. Institut National de Veille Sanitaire. *Klebsiella pneumoniae* [Internet]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/01-maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/2018_fiche_klebsiella_pneumoniae
16. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2017. Saint-Maurice : Santé Publique France ; 2018. 12 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr.
17. Institut National de Veille Sanitaire. *Pseudomonas aeruginosa* [Internet]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/01-maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/2018_fiche_p_aeruginosa
18. SPILF. Info-antibio n°81 : Mai 2018 [Internet]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/atb/info-antibio/info-antibio-2018-05-iuc.pdf>
19. Bitew A, Molalign T, Chanie M. Species distribution and antibiotic susceptibility profile of bacterial uropathogens among patients complaining urinary tract infections. *BMC Infect Dis.* 29 2017;17(1):654.
20. Derbie A, Hailu D, Mekonnen D, Abera B, Yitayew G. Antibigram profile of uropathogens isolated at Bahir Dar Regional Health Research Laboratory Centre, Northwest Ethiopia. *Pan Afr Med J.* 2017;26:134.
21. Lukuke HM, Kasamba E, Mahuridi A, Nlandu RN, Narufumi S, Mukengeshayi AN, et al. Nosocomial urinary tract and surgical site infection rates in the Maternity Ward at the General Referral Hospital in Katuba, Lubumbashi, Democratic Republic of the Congo. *Pan Afr Med J.* 2017;28:57.
22. Iliyasu G, Daiyab FM, Tihamiyu AB, Abubakar S, Habib ZG, Sarki AM, et al. Nosocomial infections and resistance pattern of common bacterial isolates in an intensive care unit of a tertiary hospital in Nigeria: A 4-year review. *J Crit Care.* 2016;34:116-20.
23. Kouegnigan Rerambiah L, Ndong J-C, Mbakob Mengue Massoua P, Medzegue S, Elisee-Ndam M, Mintsia-Ndong A, et al. Antimicrobial profiles of bacterial clinical isolates from the Gabonese National Laboratory of Public Health: data from routine activity. *Int J Infect Dis.* déc 2014;29:48-53.
24. OMS | Djibouti [Internet]. WHO. [cité 17 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/workforcealliance/countries/dji/fr/>
25. Mikhail IA, Fox E, Haberberger RL, Ahmed MH, Abbatte EA. Epidemiology of bacterial pathogens associated with infectious diarrhea in Djibouti. *J Clin Microbiol.* mai 1990;28(5):956-61.
26. Hounsa A, Kouadio L, De Mol P. Self-medication with antibiotics obtained from private pharmacies in Abidjan, Ivory Coast. *Med Mal Infect.* juin 2010;40(6):333-40.
27. Ouedraogo AS, Jean Pierre H, Bañuls AL, Ouédraogo R, Godreuil S. Emergence and spread of antibiotic resistance in West Africa : contributing factors and threat assessment. *Med Sante Trop.* 1 juin 2017;27(2):147-54.
28. Alotaibi N, Overton S, Curtis S, Nickerson JW, Attaran A, Gilmer S, et al. Toward Point-of-Care Drug Quality Assurance in Developing Countries: Comparison of Liquid Chromatography and Infrared Spectroscopy Quantitation of a Small-Scale Random Sample of Amoxicillin. *Am J Trop Med Hyg.* août 2018;99(2):477-81.

29. Alonso CA, Zarazaga M, Ben Sallem R, Jouini A, Ben Slama K, Torres C. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* in husbandry animals: the African perspective. *Lett Appl Microbiol*. mai 2017;64(5):318-34.
30. Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments, No. 07 novembre 2003 - Une réglementation pharmaceutique efficace: assurer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments [Internet]. [cité 8 nov 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js4960f/1.html>
31. La qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique africain - Étude analytique dans trois pays: Cameroun, Madagascar, Tchad - Série de recherche, No. 18 [Internet]. [cité 8 nov 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js2212f/3.4.html#Js2212f.3.4>
32. Sakeena MHF, Bennett AA, McLachlan AJ. Non-prescription sales of antimicrobial agents at community pharmacies in developing countries: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents*. 9 oct 2018;
33. Code de la santé publique - Article L1121-1. Code de la santé publique.
34. Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine | Legifrance [Internet]. [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/11/16/AFSP1621392D/jo/texte>
35. Global Health Observatory. Djibouti statistics summary (2002 - present) [Internet]. [cité 21 sept 2019]. Disponible sur: https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO_HQ_Reports/G2/PROD/EXT/TB/CountryProfile&ISO2=DJ&outtype=html&LAN=FR
36. Profil sanitaire de Djibouti, statistiques, action de l'OMS dans le pays, informations et reportages. [Internet]. WHO. [cité 21 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/countries/dji/fr/>
37. Arsalane L, Zouhair S, Lahlou Amine I, Louzi L, Bouskraoui M. Urinary tract infection in infants (376 cases) in a Moroccan hospital (2009-2010)-etiologic frequency and prevalence of resistance. *Pathol Biol*. déc 2012;60(6):e90-91.
38. Blaettler L, Mertz D, Frei R, Elzi L, Widmer AF, Battegay M, et al. Secular trend and risk factors for antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates in Switzerland 1997-2007. *Infection*. déc 2009;37(6):534-9.
39. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk Factors for the Development of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Bacteria in Nonhospitalized Patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 mars 2004;23(3):163-7.
40. Hummers-Pradier E, Koch M, Ohse AM, Heizmann WR, Kochen MM. Antibiotic resistance of urinary pathogens in female general practice patients. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(4):256-61.
41. Bartlett JG, Bustetter LA, Gorbach SL, Onderdonk AB. Comparative effect of tetracycline and doxycycline on the occurrence of resistant *Escherichia coli* in the fecal flora. *Antimicrob Agents Chemother*. janv 1975;7(1):55-7.
42. Jonsson M, Tunevall G. Selective pressure of tetracyclines on the faecal flora. A comparison between tetracycline and doxycycline. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1976;(9):89-93.
43. Alestig K, Lidin-Janson G. The effect of doxycycline and tetracycline hydrochloride on the aerobic fecal flora, with special reference to *Escherichia coli*. *Scand J Infect Dis*. 1975;7(4):265-71.

44. Alemu A, Moges F, Shiferaw Y, Tafess K, Kassu A, Anagaw B, et al. Bacterial profile and drug susceptibility pattern of urinary tract infection in pregnant women at University of Gondar Teaching Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes*. 25 avr 2012;5:197.
45. Abujnah AA, Zorgani A, Sabri MAM, El-Mohammady H, Khalek RA, Ghenghesh KS. Multidrug resistance and extended-spectrum β -lactamases genes among *Escherichia coli* from patients with urinary tract infections in Northwestern Libya. *Libyan J Med*. 2015;10:26412.
46. Smaoui S, Abdelhedi K, Marouane C, Kammoun S, Messadi-Akrout F. Antibiotic resistance of community-acquired uropathogenic Enterobacteriaceae isolated in Sfax (Tunisia). *Med Mal Infect*. août 2015;45(8):335-7.
47. Akingbade O, Balogun S, Ojo D, Akinduti P, Okerentugba PO, Nwanze JC, et al. Resistant plasmid profile analysis of multidrug resistant *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections in Abeokuta, Nigeria. *Afr Health Sci*. déc 2014;14(4):821-8.
48. Kengne M, Dounia AT, Nwobegahay JM. Bacteriological profile and antimicrobial susceptibility patterns of urine culture isolates from patients in Ndjamena, Chad. *Pan Afr Med J*. 2017;28:258.
49. Leotard S, Negrin N. Epidemiology of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase in Grasse Hospital (2005-2008). *Pathol Biol*. févr 2010;58(1):35-8.
50. Vento TJ, Cole DW, Mende K, Calvano TP, Rini EA, Tully CC, et al. Multidrug-resistant gram-negative bacteria colonization of healthy US military personnel in the US and Afghanistan. *BMC Infectious Diseases*. 5 févr 2013;13(1):68.
51. SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. 2015.
52. Ramsey EG, Royer J, Bookstaver PB, Justo JA, Kohn J, Albrecht H, et al. Seasonal variation in antimicrobial resistance rates of community-acquired *Escherichia coli* bloodstream isolates. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1 juill 2019;54(1):1-7.
53. Perencevich EN, McGregor JC, Shardell M, Furuno JP, Harris AD, Morris JG, et al. Summer Peaks in the Incidences of Gram-Negative Bacterial Infection Among Hospitalized Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. déc 2008;29(12):1124-31.
54. Anderson DJ, Richet H, Chen LF, Spelman DW, Hung Y-J, Huang AT, et al. Seasonal variation in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection on 4 continents. *J Infect Dis*. 1 mars 2008;197(5):752-6.
55. Critically important antibacterial agents for human medicine for risk management strategies of non-human use : report of a WHO working group consultation, 15-18 February 2005, Canberra, Australia. [Internet]. WHO. [cité 28 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/foodsafety/publications/antibacterial-agent/en/>
56. WHO | Critically important antimicrobials for human medicine, 6th revision [Internet]. WHO. [cité 28 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-sixth/en/>
57. Les antibiotiques considérés comme « critiques » : premières réflexions sur leur caractérisation - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 28 sept 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-antibiotiques-consideres-comme-critiques-premieres-reflexions-sur-leur-caracterisation-Point-d-information>
58. Gbaguidi-Haore H, Dumartin C, L'Hériteau F, Péfau M, Hocquet D, Rogues A-M, et al. Antibiotics involved in the occurrence of antibiotic-resistant bacteria: a nationwide multilevel study suggests differences within antibiotic classes. *J Antimicrob Chemother*. févr 2013;68(2):461-70.

59. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 18 nov 2015;5(11):e010077.
60. Lee C-C, Lee M-TG, Chen Y-S, Lee S-H, Chen Y-S, Chen S-C, et al. Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone. *JAMA Intern Med*. nov 2015;175(11):1839-47.
61. Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ*. 08 2018;360:k678.
62. Antibiotiques de la famille des quinolones et fluoroquinolones administrés par voie systémique ou inhalée : risque d'effets indésirables invalidants, durables et potentiellement irréversibles et restrictions d'utilisation - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 28 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Antibiotiques-de-la-famille-des-quinolones-et-fluoroquinolones-administres-par-voie-systemique-ou-inhalee-risque-d-effets-indesirables-invalidants-durables-et-potentiellement-irreversibles-et-restrictions-d-utilisation-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
63. Mubanga P, Steinberg WJ, Van Rooyen FC. Antimicrobial susceptibility profile of uropathogens in Maluti Adventist Hospital patients, 2011. *Afr J Prim Health Care Fam Med* [Internet]. 12 mai 2015 [cité 8 janv 2019];7(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4683433/>
64. Jombo GTA, Jonah P, Ayeni JA. Multiple resistant *Pseudomonas aeruginosa* in contemporary medical practice: findings from urinary isolates at a Nigerian University Teaching Hospital. *Niger J Physiol Sci*. déc 2008;23(1-2):105-9.
65. Abbas HA, El-Ganiny AM, Kamel HA. Phenotypic and genotypic detection of antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urinary tract infections. *Afr Health Sci*. mars 2018;18(1):11-21.
66. Gessese YA, Damessa DL, Amare MM, Bahta YH, Shifera AD, Tasew FS, et al. Urinary pathogenic bacterial profile, antibiogram of isolates and associated risk factors among pregnant women in Ambo town, Central Ethiopia: a cross-sectional study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:132.

Annexes :

Annexe 1 :

Résistance (%)	Notre étude	Etude Smaoui	Etude Alemu	Etude Abujnah	Etude Akingbade	Etude Arsalane	Etude Kengne	Etude Bitew
AMC	100	63	100		91	69		
AMX	100	22	37		44	55	81	45
FOX	42	-		4				23
CTX	20	7				6	59	35
CAZ	50	-		7	16		55	36
TZP	85	-						22
TIC	100	-						
IPM	0	-		1		0	1	
GM	17	8	5	11	14	9	48	28
AN	0	1		0		2	13	
OFX	16	19	0	> 23	39	>12	79	>50
SXT	44	40	26	37	70	53		70
Taille échantillon	20	1479	19	208	120	133	128	135

Tableau 17 : Antibiorésistance de *E. coli* dans différentes études africaines (19,37,44–48).

(AMX : amoxicilline, AMC : amoxicilline-acide clavulanique, AN : amikacine, CAZ : ceftazidime, CIP : ciprofloxacine, CTX : céfotaxime, FOX : céfoxitine, GM : gentamicine, IPM : imipénème, OFX : ofloxacine, SXT : sulfaméthoxazole-triméthoprimine, TIC : ticarcilline, TZP : pipéracilline-tazobactam)

Annexe 2 :

Résistance (%)	Notre étude	Etude Derby	Etude Smaoui	Etude Alemu	Etude Arsalane	Etude Kengne	Etude Bitew	Etude Abujnah
AMX	100	-	100	100	100		100	
AMC	100	85	24	50	42	100	22	
FOX	50	-	-				6	6
CTX	0	-	17		6	96	44	
CAZ	25	-	-			86	44	32
TZP	100	-	-				6	
TIC	100	-	-					
IPM	0	-	-		0	0		6
GM	0	40	17	25	21	46	22	23
AN	0	-	3		5	4		1
Ofloxacin	0	>21	23	> 25	>14	100	>17	>17
SXT	25	50	28	100	46		67	25
Taille échantillon	4	19	365	4	32	28	18	69

Tableau 18 : Antibiorésistance de *K. pneumoniae* dans différentes études africaines (19,20,37,44–46,48).

(AMX : amoxicilline, AMC : amoxicilline-acide clavulanique, AN : amikacine, CAZ : ceftazidime, CIP : ciprofloxacine, CTX : céfotaxime, FOX : céfoxitine, GM : gentamicine, IPM : imipénème, OFX : ofloxacin, SXT : sulfaméthoxazole-triméthoprim, TIC : ticarcilline, TZP : pipéracilline-tazobactam)

Annexe 3 :

Résistance (%)	Notre étude	Etude Derbie	Etude Mubanga	Etude Abbas	Etude Ilyasu	Etude Bitew	Etude Jombo
AMX	100	-	54	100	100	100	100
AMC	100	75		100	100	100	33
FOX	100	-				100	
CTX	100	-		92		100	
TZP	0	-				33	
TIC	100	-					
FEP	0			74		33	
IPM	0	-		10			
GM	0	0		6	27	0	
AN	0	-		2			
CIP	0	-	15	8	33	33	8
SXT	0	71	69	100	83	100	
BMR				100			
Taille échantillon	1	8	13	50	4	3	

Tableau 19 : Antibiorésistance de *P. aeruginosa* dans différentes études africaines (19,20,22,63–65).

(AMX : amoxicilline, AMC : amoxicilline-acide clavulanique, AN : amikacine, CAZ : ceftazidime, CIP : ciprofloxacine, CTX : céfotaxime, FOX : céfoxitine, GM : gentamicine, IPM : imipénème, OFX : ofloxacine, SXT : sulfaméthoxazole-triméthoprime, TIC : ticarcilline, TZP : pipéracilline-tazobactam)

Annexe 4 :

Résistance (%)	Notre étude	Etude Mubanga	Etude Iliyasu	Etude Bitew
Amoxicilline	0	36	0	
Pipéracilline	0			
Imipénème	0			
Gentamycine			0	0
Acide nalidixique	100			
Ofloxacine	100	> 36	100	> 7
Vancomycine	0			0
Macrolides	100			86
Lincosamide	100			7
Pristinamycine	100			
Taille échantillon	1	11	1	14

Tableau 20 : Antibiorésistance de *E. faecalis* dans différentes études africaines (19,22,63)

Annexe 5 :

Résistance (%)	Notre étude	Etude Alemu	Etude Gessese	Etude Derby
Méthicilline	0			
Péni-G	100			
Gentamicine	100	11	13	
Ciprofloxacine	0	44	50	0
Sulfaméthoxazole-triméthoprim	100	78	13	100
Rifampicine	0			
Vancomycine	0			
Macrolides	100			
Lincosamide	0			
Pristinamycine	0			
Taille échantillon	1	9	8	6

Tableau 21 : Antibiorésistance de *S. simulans* dans différentes études africaines (20,44,66)

Annexe 6 :

Résistance (%)	Notre étude	Etude Derby	Etude Mubanga	Etude Gessese	Etude Iliyasu	Etude Bitew
Méthicilline	100					
Péni-G	100					
Gentamicine	0	50		25	29	22
Sulfaméthoxazole-triméthoprim	0	87,5	60	13	65	56
Rifampicine	0					33
Vancomycine	0					0
Macrolides	0					67
Lincosamide	0				32	67
Pristinamycine	0					
Doxycycline	100					
Taille échantillon	1	10	28	8	35	9

Tableau 22 : Antibiorésistance de *S. aureus* dans différentes études africaines (19,20,22,63,66)

AUDEMARD D'ALANÇON épouse PRIEUR Louise

Antibiorésistance des germes urinaires chez les militaires français et leur famille : étude observationnelle au GMC Bouffard-Djibouti

87 feuilles, 10 illustrations, 22 tableaux

RESUME

Les infections urinaires sont un des premiers motifs de consultation et un des premiers recours à un traitement antibiotique. Il n'existe pas de données sur l'antibiorésistance des germes urinaires sur le territoire djiboutien, où sont déployés de nombreux militaires français chaque année. L'objectif de notre étude est de décrire les profils d'antibiorésistance des germes urinaires retrouvés chez les militaires français et leur famille au groupement médico-chirurgical Bouffard à Djibouti.

Une étude épidémiologique descriptive rétrospective a été réalisée du 01/09/2015 au 15/02/2016. Tous les examens cyto bactériologiques des urines (ECBU) prélevés auprès des militaires français ou de leur famille à l'occasion d'une consultation ou d'une hospitalisation au GMC Bouffard, mettant en évidence un germe unique ont été inclus. Un antibiogramme a été réalisé selon les techniques habituelles avec interprétation sur un automate, le SirScan (i2a®).

Nous avons inclus 28 patients ayant bénéficié d'un ECBU, 25 mettant en évidence un bacille Gram négatif (BGN) (vingt *Escherichia coli*, quatre *Klebsiella pneumoniae* et un *Pseudomonas aeruginosa*) et trois cocci Gram positif (CGP) (un *Staphylococcus aureus*, un *Staphylococcus simulans* et un *Enterococcus faecalis*). Tous les *E. coli* ont été retrouvés résistants à l'amoxicilline, tous les BGN étaient résistants à l'amoxicilline-acide clavulanique, et 20% des BGN étaient résistants au céfotaxime. Trois ECBU ont mis en évidence une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), uniquement produite par des souches d'*E. coli*.

Notre étude confirme l'existence d'un profil d'antibiorésistance particulier au sein de cette population spécifique, très différent des profils rencontrés en France, mais plus similaires aux profils décrits sur le continent africain. Cela implique une vigilance particulière des médecins militaires projetés à Djibouti dans le traitement probabiliste des infections urinaires. Une étude descriptive à plus grande échelle, sur plusieurs sites d'opérations extérieures paraît nécessaire pour valider un schéma thérapeutique standardisé pour les militaires projetés sur le continent africain.

MOTS CLES :

- Antibiorésistance
- Afrique
- Infection urinaire
- Djibouti
- Militaire

JURY :

Présidente du jury : Madame le Professeur Sylvie Erpeldinger

Membres : Monsieur le Professeur Gérard Lina

Madame le Médecin en Chef Cécile Ficko, agrégée du Val de Grâce

Directrice de thèse : Madame le Médecin Principal Hélène Vanquaethem

Date de soutenance : Le 15 octobre 2019

Adresse de l'auteur : 156, Rue Vendôme, 69003 Lyon