

 SELARL BIOSAGA	Veille sanitaire N°47 - TROD	Page 1 / 7 Date d'application :
GEN-COM1-ENR007-53	Version : 1.0	2016-09-13

Bonjour,

La reprise est donc là, en tout cas, tout le monde en parle, certains même la voient...

Commençons par tordre le cou aux trod...

TROD VHB et TROD multi plots :

Parmi les différents défis de la lutte contre les hépatites, le dépistage des sujets s'ignorant est une priorité. Ils atteindraient en effet plus de 50 %. Pour faire évoluer cette situation, des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) ont été développés, qui permettent de toucher une population habituellement réticente à consulter des professionnels de santé. Ces derniers, en effet *« ne requièrent qu'une goutte de sang prélevée par microponction au bout du doigt, ce qui rend sa réalisation plus facile et plus acceptable qu'un prélèvement veineux pour les personnes à dépister »* indique la HAS. L'utilisation de ces dispositifs n'est cependant pas encore généralisée, notamment au sein des associations de patients qui le souhaitent, en raison de freins réglementaires ou d'évaluations encore en cours.

Ne se substitue pas au dépistage classique :

Une nouvelle étape vient cependant d'être franchie en ce qui concerne le TROD de l'hépatite B avec la publication hier d'un avis favorable de la Haute autorité de Santé (HAS). L'instance rappelle qu'on estime que *« 55 % des personnes atteintes d'hépatite B en France ignoreraient qu'elles en sont infectées »*. Une situation qui souligne le rôle que pourrait jouer de nouvelles stratégies de dépistage. Ainsi la HAS considère que les TROD développés à ce jour (dont un seul est pour l'heure commercialisé en France) pourraient constituer un *« outil de dépistage complémentaire »*.

Comme la majorité des TROD VHB, le seul TROD actuellement commercialisé en France ne détecte que l'un des trois marqueurs de la maladie : l'antigène HBs alors que le dépistage sérologique par un test Elisa à partir d'un prélèvement veineux détecte également l'Ac anti-HBs et l'Ac anti-HBc. Ce qui présente l'avantage de déterminer le statut immunitaire exact de la personne dépistée et donc de répondre au double objectif du dépistage qui vise à identifier : 1/les personnes atteintes d'une hépatite chronique pour permettre leur prise en charge précoce et 2/les personnes exposées au risque n'ayant jamais eu de contact avec le virus de l'hépatite B afin de leur proposer une vaccination.

« Ce TROD permet d'identifier les personnes infectées par le virus, mais pas celles qui n'ont jamais été contaminées par le VHB et qui pourraient bénéficier d'une vaccination. Si les performances de ce test sont jugées suffisantes par la HAS, le TROD ne peut se substituer au test réalisé en laboratoire, qui reste le test de référence dans le dépistage de l'hépatite B » indique la HAS dans un communiqué.

Aussi, préconise-t-elle de recommander la réalisation d'un test sanguin classique complémentaire quel que soit le résultat du test ; le TROD devant fonctionner comme un système de sensibilisation.

Patience

La HAS estime que les associations volontaires devraient pouvoir utiliser le TROD VHB et ainsi compléter leur offre de dépistage, la co-infection VIH/VHB ou VHC étant fréquente notamment. Cependant, aujourd'hui, le recours au sein des associations du TROD VHC est suspendu à la publication d'un nouvel arrêté, présentée comme imminente depuis plusieurs mois, mais qui se fait toujours attendre. D'aucuns avaient espéré que le 25 mai, journée nationale de lutte contre les hépatites verraient la publication de ce texte. Ils espèrent désormais que la nouvelle manifestation de cette semaine verra enfin leur souhait exaucé. «*Le TROD VHB est un outil pertinent de dépistage pour aller vers une population migrante et précaire. SOS Hépatites et ses partenaires ont mené en 2015/16 en Ile de France une étude qui a montré l'efficacité et la pertinence de la proposition de dépistage dans cette population dès lors que celle-ci s'inscrit dans une démarche de santé globale et d'anthropologies culturelles impliquant activement médiatrices de santé et les communautés concernées. D'autre part, les autorités sanitaires doivent dès à présent faire preuve de dynamisme pour permettre le déploiement de TROD multi plots associant les dépistages VIH-VHC-VHB et syphilis*» insiste interrogée par le JIM, Hélène Delaquaize, administratrice et référente populations vulnérables de la fédération SOS Hépatites

Voici une mise au point sur les BLSE et le rôle du laboratoire :

BLSE des E. Coli isolés d'infections urinaires en ville.

La résistance acquise de *Escherichia coli* aux antibiotiques est un problème important de santé publique. En effet, *E. coli* est le commensal aérobique dominant de notre tube digestif et il est soumis à une forte pression de sélection par les antibiotiques. *E. coli* est l'une des espèces les plus souvent isolées lors des infections nosocomiales et des infections communautaires. En ville, la surveillance de la résistance de *E. coli* aux antibiotiques à visée urinaire est importante pour plusieurs raisons. En premier lieu, il s'agit de l'espèce principale isolée au cours des infections urinaires. Ensuite, le traitement antibiotique des cystites simples est généralement empirique (pas d'examen bactériologique) et le choix des antibiotiques est basé sur la fréquence de la résistance de *E. coli* aux principaux antibiotiques. Enfin, il a été montré récemment que la résistance de *E. coli* augmentait en ville, tant pour la résistance aux fluoroquinolones que pour la résistance aux

céphalosporines de troisième génération, par production de bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE).

C'est dans ce contexte que nous avons mené fin 2013 une enquête nationale sur la prévalence de la résistance de *E. coli* isolé en ville des urines de malades ambulatoires. Les résultats de cette enquête ont permis de montrer qu'au niveau national, 3,3% des souches étaient productrices de BLSE et que 10,5% étaient non sensibles à la ciprofloxacine.

Le plan national d'alerte sur les antibiotiques (http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_antibiotiques_2011-2016.pdf) encourage la surveillance de la résistance aux antibiotiques au niveau régional afin d'aider à la prescription par des acteurs locaux mais aussi pour servir d'indicateur aux actions régionales mises en œuvre. L'objectif de notre étude était d'évaluer la faisabilité et l'intérêt d'une analyse de la résistance aux antibiotiques à l'échelle régionale à partir d'un réseau national.

Matériel et méthodes

Les laboratoires d'analyses de biologie médicale (LABM) de ville appartenant aux réseaux Aforcopi-Bio, Epiville-France, MedQual, fédérés au sein de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Onerba, <http://www.onerba.org/>), ainsi que ceux participant au réseau Biologie-Pro prospective-Réalité (BPR, <http://www.bpr-as.com/>) ont été sollicités pour participer à l'enquête. Les laboratoires volontaires ont établi un protocole de surveillance dans le cadre d'un réseau national Onerba-Ville. Au total, 499 LABM de France métropolitaine, regroupés en 43 laboratoires ou plateaux techniques, ont participé à l'enquête.

Les résultats des tests de sensibilité aux principaux antibiotiques à visée urinaire des souches de *E. coli* isolées dans les urines de malades ambulatoires, ainsi que le sexe et l'âge des malades ont été recueillis rétrospectivement à partir des bases de données des laboratoires pour les mois de septembre à novembre 2013. Les malades ambulatoires ont été définis comme ceux vivant à leur domicile au moment du prélèvement, hors maisons de retraite et établissement d'hébergement de personnes âgées dépendantes.

Les tests de sensibilité aux antibiotiques ont été réalisés selon les recommandations nationales du CA-SFM (<http://www.sfm-microbiologie.org/>) pour la méthode en vigueur dans chaque laboratoire (milieu liquide ou solide). En cas de résultat redondant pour un patient pendant la période de l'étude, seule la première souche de *E. coli* a été retenue pour l'enquête.

Résultats

Un total de 51 463 souches de *E. coli* isolées d'urines de malades ambulatoires en 2013 et provenant de 11 des 13 nouvelles régions de France métropolitaine a été inclus dans l'enquête. Le nombre de souches par région allait de 530 à 10 088 ([tableau](#)). La proportion globale de souches productrices de BLSE était de 3,3% (intervalle de confiance à 95%, IC95%: [3,1-3,4]). Cette proportion variait de 1,8% [1,3-2,4] à 5,1 [4,2-6,0] selon les régions. Dans trois régions (Bretagne, Normandie, Pays de la Loire) les pourcentages de souches productrices de BLSE étaient statistiquement inférieurs à la moyenne alors que pour deux autres régions (Île-de-France, Provence-Alpes-Côte-D'azur ou Paca) ils lui étaient supérieurs.

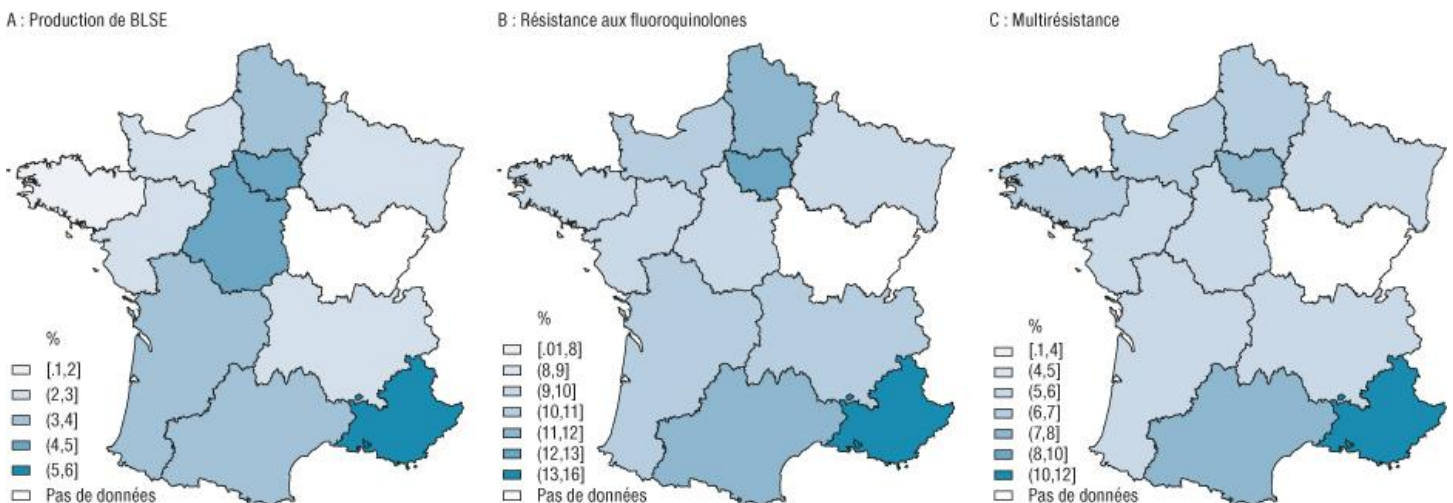
La fréquence de la résistance de *E. coli* aux six antibiotiques testés et pouvant être utilisés pour traiter les infections urinaires était globalement la plus faible pour les furanes et la fosfomycine (1,3% pour les deux antibiotiques) et la plus élevée pour le cotrimoxazole (20,4%) et l'association amoxicilline-acide clavulanique (33,9%). Pour chaque antibiotique, la fréquence de la résistance variait aussi selon les régions (tableau et figure), mais les fréquences de résistance étaient constamment les plus basses pour les furanes et la fosfomycine. Pour ces deux antibiotiques, la différence entre la région présentant le pourcentage de résistance le plus élevé et celle présentant le plus faible était de 1,1% pour les furanes et de 2,9% pour la fosfomycine. La résistance moyenne à au moins 3 des 6 antibiotiques testés (multirésistance) était de 6,2%. Cette dernière variait de 5,0% à 10,2% selon les régions. Les régions Île-de-France, Occitanie et Paca avaient un taux de multirésistance significativement plus élevé que la moyenne ($p < 0,05$) alors que ce taux était significativement inférieur à la moyenne ($p < 0,05$) dans les régions Grand-Est et Pays-de-Loire.

Tableau : *Escherichia coli* isolé des urines : fréquence (%) de la résistance (non sensibilité) aux antibiotiques et de la production de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE+) selon la région, France, 2013

Région	Nombre de souches	Pourcentage de BLSE+ [IC95%]	Pourcentage de non sensibilité [IC95%]						
			Co-amoxiclav	Céfixime	Ciprofloxacine	Cotrimoxazole	Furanes	Fosfomycine	≥3 des 6 antibiotiques
Bretagne	2 544	1,8 [1,3-2,4]	35,9 [34,1-37,8]	4,6 [3,7-5,5]	9,2 [8,1-10,3]	19,9 [18,4-21,5]	0,8 [0,4-1,1]	1,0 [0,6-1,4]	6,0 [5,0-6,9]
Normandie	2 307	2,3 [1,7-2,9]	35,3 [33,3-37,2]	4,9 [4,1-5,8]	10,8 [9,6-12,1]	22,1 [20,4-23,8]	1,2 [0,8-1,7]	1,0 [0,6-1,4]	6,7 [5,7-7,7]
Auvergne-Rhône-Alpes	3 197	2,8 [2,2-3,4]	25,2 [23,7-26,7]	5,6 [4,8-6,4]	10,2 [9,1-11,2]	21,6 [20,2-23,0]	1,5 [1,1-1,9]	0,9 [0,6-1,2]	5,9 [5,1-6,7]
Grand-Est	7 084	2,9 [2,5-3,3]	34,0 [32,9-35,1]	3,9 [3,4-4,3]	9,5 [8,9-10,2]	18,5 [17,6-19,4]	1,1 [0,9-1,4]	1,0 [0,7-1,2]	5,0 [4,5-5,6]
Pays de la Loire	10 088	2,9 [2,6-3,2]	36,4 [35,4-37,3]	4,7 [4,2-5,2]	9,0 [8,4-9,5]	19,4 [18,5-20,4]	1,0 [0,8-1,3]	1,2 [1,0-1,5]	5,0 [4,5-5,5]
Nouvelle Aquitaine	8 468	3,4 [3,0-3,8]	30,8 [29,8-31,8]	5,0 [4,6-5,5]	10,2 [9,5-10,8]	19,3 [18,5-20,1]	1,2 [1,0-1,5]	1,2 [1,0-1,5]	5,7 [5,2-6,2]
Occitanie	4 920	3,5 [3,0-4,0]	36,3 [35,0-37,6]	5,6 [5,0-6,3]	11,4 [10,5-12,3]	21,5 [20,3-22,6]	1,9 [1,5-2,3]	1,6 [1,2-1,9]	7,3 [6,6-8,0]
Hauts-de-France	4 488	3,8 [3,2-4,3]	31,6 [30,3-33,0]	4,9 [4,2-5,7]	11,7 [10,7-12,6]	20,7 [19,5-21,8]	1,7 [1,2-2,1]	1,5 [1,1-1,9]	6,0 [5,2-6,7]
Centre-Val-de-Loire	530	4,2 [2,5-5,6]	30,7 [29,8-31,8]	4,8 [2,9-6,7]	9,2 [8,1-10,3]	19,9 [18,4-21,5]	1,9 [0,7-3,1]	1,0 [0,6-1,4]	5,1 [3,2-7,0]
Île-de-France	5 506	4,2 [3,7-4,8]	35,5 [34,2-36,8]	5,3 [4,7-5,9]	12,0 [11,1-12,8]	22,7 [21,6-23,8]	0,8 [0,6-1,0]	1,0 [0,7-1,2]	7,3 [6,7-8,0]
Provence-Alpes-Côte-d'Azur	2 331	5,1 [4,2-6,0]	38,2 [36,3-40,2]	8,2 [7,0-9,4]	15,9 [14,4-17,5]	21,1 [19,5-22,8]	1,7 [1,1-2,2]	3,8 [3,1-4,6]	10,2 [8,9-11,5]
Total (moyenne)	51 463	3,3 [3,1-3,4]	33,9 [33,5-34,3]	5,0 [4,8-5,2]	10,5 [10,3-10,8]	20,4 [20,0-20,7]	1,3 [1,1-1,4]	1,3 [1,2-1,4]	6,2 [5,9-6,4]
Différence entre les extrêmes	-	3,5	13,0	4,1	6,9	4,2	1,1	2,9	5,2

IC95% : intervalle de confiance à 95%.

Figure : *Escherichia coli* isolé des urines : répartition régionale de la fréquence de la résistance (non sensibilité) aux antibiotiques et de la production de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), France, 2013



Discussion

Nous avons évalué la résistance aux antibiotiques, et plus particulièrement la production de BLSE, chez les souches de *E. coli* isolées dans les LABM à partir des urines de patients ambulatoires. La bonne couverture du territoire national métropolitain ainsi que le grand nombre de souches analysées ont permis de réaliser une analyse régionale selon les nouvelles régions administratives françaises. Ce travail s'inscrit dans le cadre du plan national de préservation des antibiotiques et de la régionalisation des actions de santé.

Nous avons montré qu'il existait des variations régionales dans la prévalence de *E. coli* producteur de BLSE et dans la résistance aux antibiotiques à visée « infection urinaire ». Trois points nous semblent importants à souligner. Premièrement, la prévalence de la résistance à la fosfomycine et aux furanes est faible dans l'ensemble des régions. Ceci conforte les recommandations nationales pour le traitement des infections urinaires. Il faut souligner qu'il y a actuellement peu de données pour expliquer que la fréquence de sensibilité à ces deux antibiotiques reste très élevée. Deuxièmement, la région Paca semble plus touchée par le phénomène de résistance aux antibiotiques bien qu'elle ne soit pas la région qui consomme le plus d'antibiotiques en ville en France. Une analyse plus approfondie des causes de cette différence est nécessaire. Il est important en particulier d'analyser la prévalence de la résistance en fonction du sexe et de l'âge, deux facteurs qui ont montré leur importance dans l'analyse des résultats nationaux, ou des antécédents de traitement antibiotique des malades inclus. Troisièmement, bien qu'il existe des différences régionales, les différences observées entre régions sont souvent faibles et n'ont donc probablement que peu d'impact sur la pratique clinique et les résultats des traitements. Finalement, certaines régions ont inclus peu de souches et deux régions n'ont pas été représentées dans ce travail. Afin d'augmenter la précision sur les taux de résistance dans chaque région, et afin de couvrir l'ensemble du territoire, il sera important de recruter d'autres laboratoires pour les prochaines enquêtes. Toutefois, le nombre total de souches incluses dans cette enquête est très élevé. Il est près de 6 fois plus élevé que le nombre de souche invasives analysées pour la France dans le cadre du réseau européen EARS-net la même année, alors que la France est le pays qui inclut le plus de souches dans ce réseau de surveillance. Ce nombre de souches est par ailleurs peu inférieur au nombre total de souches soumis à EARS-net par l'ensemble des pays européens (n=61 951), ce qui démontre la force du réseau au plan national et a permis une comparaison régionale.

Il existe actuellement peu de travaux en France permettant de comparer la fréquence de la résistance aux antibiotiques selon les régions administratives, en dehors de ceux consacrés à la multirésistance dans les hôpitaux. La mise en place de comparaisons entre régions impose de disposer d'une méthodologie commune, ce qui permet d'avoir au moins des biais identiques dans chaque région, à défaut de les maîtriser. Pour cela, nous avons mis en place un réseau national unique à partir de plusieurs réseaux de LABM existants et déjà investis dans la surveillance de la résistance aux antibiotiques. Cela a permis une réponse rapide et efficace tout en maîtrisant la qualité des données. Toutefois, l'étude étant basée sur des résultats microbiologiques et non sur des données cliniques, il est probable que certaines souches isolées ne correspondaient pas à des infections urinaires mais plutôt à des bactériuries asymptomatiques. De plus, il est probable que certains malades ambulatoires inclus dans cette étude avaient des facteurs de risque de résistance aux antibiotiques comme une hospitalisation ou un sondage urinaire récents, ce qui fait qu'il peut être difficile d'affirmer que leur infection urinaire était communautaire. Finalement, il est probable que cette enquête a surestimé la prévalence de la résistance, étant donné qu'en France les infections urinaires simples ne doivent pas faire l'objet

d'analyses d'urines. En effet, les taux de prévalence de la résistance aux antibiotiques sont généralement plus faibles que ceux que nous rapportons quand les patientes avec infection urinaire sont systématiquement prélevées. Il faut noter que, dans ces dernières études, les populations observées sont différentes de celles retenues pour notre étude, avec par exemple exclusions des hommes ou des femmes âgées de plus de 65 ans et de toutes les infections urinaires compliquées. Dans notre étude, il est probable que les limitations notées étaient réparties de manière identique dans les régions et les comparaisons régionales restent alors possibles.

Le renforcement du réseau national Onerba-Ville de laboratoires de ville, en incluant d'autres laboratoires, principalement de régions non ou peu représentées, ainsi que sa pérennisation sont importants dans le cadre du « plan antibiotiques » et nous semblent nécessiter la participation de tous les acteurs impliqués dans la surveillance de la résistance aux antibiotiques. Ce réseau devrait permettre d'évaluer l'évolution de la résistance aux antibiotiques en ville non seulement à l'échelle nationale, mais également à l'échelle régionale, grâce à une méthodologie constante et identique dans toutes les régions.

Le virus de la Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo frappe à la porte en France...méfiance surveillance et alerte

- *Amblyomma*, *Babesia*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Rhipicephalus*... Des noms pareils pourraient figurer sur la liste des Pokémons que nos jeunes traquent compulsivement avec leurs androïdes. Sauf qu'il ne s'agit pas là d'un TOC mais bien de tiques susceptibles de transmettre à l'humain des pathologies infectieuses parfois redoutables, actuellement en forte augmentation.

Alertés, les USA viennent de publier la liste des maladies (pas moins de 15) liées aux morsures de tique présentes sur leur territoire, en précisant les zones géographiques concernées.

En Europe, le risque d'encéphalite à tique est tel que le vaccin est recommandé dans les zones à risque (dont le nord-est de la France). La maladie de Lyme préoccupe le monde médical et mobilise les patients en France, mais d'autres maladies vectorielles à tiques y sont présentes, telles les rickettsioses, la tularémie, sans oublier la babésiose, notre « palu » local.

La mort d'un Espagnol, début septembre, d'une infection jusque-là « réservée » aux zones situées en deçà du 50ème parallèle nord, est un sujet d'inquiétude car c'est dans son pays, par une morsure de tique, qu'il a contracté la fièvre hémorragique de Crimée Congo (FHCC). La tique est le principal vecteur de cette virose, mais la transmission existe aussi par contact direct avec du sang, des sécrétions, des organes ou des liquides biologiques d'animaux ou d'humains infectés, comme pour les fièvres Ebola et Marburg. C'est d'ailleurs ainsi que le deuxième cas est survenu, chez l'infirmière qui l'a soigné.

Deux-cent sujets contacts sont surveillés. D'autres cas indépendants proviendraient de la même zone que le premier, en Castille-Leon, dans la province d'Avila.

La tique vectrice (*Hyalomma marginatum*), déjà endémique en Corse (sur les chevaux), est présente dans la zone Montpellier/Camargue depuis plusieurs années sur des animaux qui n'ont pas migré, selon des études récemment publiées ; des stades immatures de la tique arriveraient par les airs, via les oiseaux migrateurs.

A ce jour il n'y a aucune preuve de circulation du virus de la FHCC dans ces régions, sous étroite surveillance désormais, car la souche virale en cause en Espagne aurait été introduite via la migration aviaire...

Ouff...voilà à part ça tout va très très bien

Dr Hervé MAHOUN

Biologiste Médical (95)