

BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg

1

2017

Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Publié sous la direction du Conseil d'Administration
de la Société des Sciences Médicales, Section des Sciences Médicales
de l'Institut Grand-Ducal

www.ssm.lu

Conseil d'Administration de la Société des Sciences Médicales:

Président:	Prof. M. Dicato FRCP (Edin.)
Vice-président:	Prof. R. Wennig
Secrétaire général:	Dr M. Keipes
Trésorier:	Dr L. Meyers
Membres:	Dr G. Berchem; Jacqueline Genoux-Hames; Prof. D. Droste; Prof. H. Metz FRCP (Edin.); Prof. Cl. Muller; Prof. Ch. Pull; Dr S. Losch; Dr M. Rosch; Dr P. Burg; Dr C. Federspiel; Dr A. Sax

Bulletin de la Société des Sciences Médicales:

Administration: Dr M. Keipes, secrétaire général
Dr P. Burg, assistant au secrétaire
Clinique Ste-Thérèse
36, rue Zithe, L-2763 Luxembourg
Tél: ++352 2888 6363
Fax: ++352 2888 4949
GSM: ++352 691 199 733
E-mail: mkeipes@hotmail.com
Compte en banque:
BIL LU14 0024 1014 1150 0000
CCPL LU51 1111 0004 4860 0000

Rédaction: Dr G. Berchem, CHL
4, rue Barblé, L-1210 Luxembourg
E-mail: berchem.guy@chl.lu
Dr A. Sax
24, av. Victor Hugo, L-1750 Luxembourg
E-mail: anik.sax@gmail.com

Copyright 2017 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Impression: Moulin

Sommaire

- In Memoriam Dr. Roger Welter: un homme hors du commun
Hoffmann N. 7
- Flexibility and Ethics in General Medicine
Leners J.-C. et al. 13
- The supply of public care in Annaba (East Algeria):
which links with the urban hierarchy?
Azzouzi A. et al. 21
- Traitement de l'édentation totale par la technique All-on-4
Meyers L. 39
- Place des entérobactéries BLSE dans les infections urinaires
chez les patients suivis à titre externe à l'HMI
Mohammed V de Rabat
Moutaouakkil Y. et al. 49
- La mucoviscidose au Luxembourg
Schlessen M. et al. 65
- Information for Authors 83

IN MEMORIAM

Dr. Roger Welter : un homme hors du commun

*Dr. Nicolas Hoffmann**

J'ai lu un jour chez Rainer Maria Rilke: « der Tod ist gross, wir sind die Seinen lachenden Munds » (la mort est grande, nous lui appartenons, mais nos bouches restent rieuses), et me suis alors posé la question s'il ne l'avait pas écrit simplement pour conjurer sa propre angoisse de la mort, ce qui est vraisemblable. Roger Welter s'est maintenant lui aussi doucement éteint, il a accompli son destin, et nous nous inclinons devant sa remarquable personnalité.

Voici les trois choses qu'il m'importe de dire de lui :

1. Le chirurgien

Quand, il y aura bientôt 12 mois il m'a un soir appelé tard au téléphone pour me dire qu'il n'arrivait plus à dormir dans son lit et que, pour s'assoupir, ne fût-ce qu'un peu, il fallait qu'il passe ses nuits assis dans un fauteuil, j'ai, comme tout médecin l'aurait fait, illico mandé l'ambulance, et dans l'heure il fut admis au CHL, de garde ce soir-là. Sans donner de détails, il s'agissait bien de son cœur dont nos collègues ont pris en main l'insuffisance qui s'était manifestée.

Ce cœur, bien que lésé, a ensuite, comme nous le savons, encore tenu le coup pendant presque 1 an. C'est que Roger avait en fait bon cœur. Non seulement physiquement, mais aussi moralement, et cela tout au cours de sa longue vie de 93 ans ! De sorte qu'on peut affirmer que ce grand chirurgien, surdoué et en même temps homme modeste, dévoué pour ses patients et toujours bienveillant à l'égard de tout le monde, a aussi ETE un GRAND CŒUR.

Il y a 50 ans il fut l'un parmi les plus brillants opérateurs, il y en avait quelques-uns que comptait ce pays. Au cours d'interventions difficiles, mais menées avec un grand calme et néanmoins une rapidité et précision de gestes peu ordinaires, il a, par des interventions de reprise sauvé la mise, c'est-à-dire la

vie, à plusieurs de mes patients et devint ainsi mon chirurgien de premier choix. Tout ceci grâce aussi à des formations et un perfectionnement continu à vie, un life long learning dit-on aujourd'hui, n'hésitant pas non plus à faire appel à des maîtres étrangers venant opérer sur place lorsqu'il le fallait. Et sans parler de ses propres qualités d'enseignant à l'égard de ses internes/assistants, ou MEV = futurs chirurgiens ou médecins en voie de formation.

2. Le médecin syndicaliste, solidaire de ses collègues et des malades

Elus co-présidents de la Commission Hospitalière de l'AMMD, le syndicat professionnel des médecins et dentistes de notre pays, sous l'égide du Dr. André Thibeau et du regretté Dr. Guy Meisch et avec le concours de Me Gaston Neu, Roger et moi, suite au rapport Aujaleu sur nos hôpitaux très critique et à juste titre, avons alors rédigé ensemble un livre blanc pour les membres de l'AMMD, pratiquement tous les praticiens médicaux du pays, à cette époque encore peu nombreux, 300 en gros soit 1 pour 1000 habitants. Actuellement il y aurait environ 1500 praticiens en exercice, soit 1 pour 366 personnes, mais selon des statistiques très approximatives et non-incontestables, peut on lire dans la presse. Qui en exige la prise en main par le gouvernement, avec raison me semble-t-il.

Mais nous avons surtout contribué décisivement à faire prévaloir auprès de la grande majorité de nos confrères membres du syndicat l'option, largement acquise dans plusieurs Assemblées Générales, de réaliser dans le futur nouvel hôpital municipal de Luxembourg devenu le CHL, la création d'un service de réanimation et soins intensifs, en y organisant un service structuré, fiable et fonctionnant de façon permanente, 24h/24, doté de personnel soignant en nombre suffisant, avec présence sur place, donc à l'intérieur de l'hôpital même des médecins y travaillant, avec un modus de rémunérations mensuelles (d'ailleurs aussi dans tous les autres services de cet hôpital novateur) non plus à l'acte, individuellement et chacun pour soi, mais forfaitaire et sur un modus d'égalité pour toutes les spécialités: 1. les actes étant poolés, et 2. les mensuelles rémunérations étant tirées de ce pot commun dans lequel étaient versés tous les honoraires, avec une pondération uniquement en fonction de l'ancienneté, de l'âge et des titres universitaires et/ou hospitaliers des uns et des autres, et non plus en fonction de leur spécialités, aux revenus vraiment très disparates selon celle exercée, et ce qui d'ailleurs est toujours le cas aujourd'hui. Donc égalité pour toutes les catégories de médecins, mais surtout les meilleures conditions possibles de traitement pour les malades les plus difficiles du point de vue exigences de soins très pointus.

Par la suite, et rapidement, les services de réanimation ont fleuri dans le pays. Et à la longue les autres établissements existants, ceux des congrégations religieuses comme ceux appartenant à l'industrie ou aux communes se sont presque tous modernisés avec des services structurés et organisés plus ou moins sur ce même paradigme. Ce fut donc un progrès considérable en matière de santé publique, mais presque plus personne ne se souvient aujourd'hui de cette page cruciale de l'histoire des cliniques et hôpitaux de notre pays, car un hôpital municipal uniquement complémentaire, avec seuls des services n'existant pas dans les autres établissements comme l'avaient souhaité certains, donc p. ex. un service de réanimation structuré mais isolé dans un désert médical, sans les services de base indispensables tels que labo, radio et autres comme chirurgie et médecine interne tous genres, n'aurait évidemment eu aucune chance réelle de pouvoir fonctionner. C'était totalement illusoire, et d'un point de vue financement cela coulait aussi de source.

En 1971, Roger et moi avons dans ce contexte volontairement effectué une 'mission' exploratrice et orientatoire au Canada, à Montréal et Sherbrooke, puis aux Etats-Unis, alors fer de lance mondial des progrès en médecine, pour y étudier, notamment du point de vue réanimation mais aussi informatique l'organisation des hôpitaux, entre autres à New York du Down State Medical Center, du Mount Sinai Hospital, et du fameux Columbia-Presbyterian Medical Center des Washinton Heights, puis à Pittsburgh du Montefiori Hospital dans lequel exerçait alors encore notre compatriote le Pr. Félicien Steichen, ensuite, pièce maîtresse et high-light, de la Mayo Clinic et du Rochester Methodist Hospital dans le Minnesota.

Pour la petite histoire: nous en avons évidemment exposé le rapport détaillé à l'AMMD, mais fûmes accusés par certains d'y avoir été aux frais de la princesse en nous ayant fait financer le déplacement par le syndicat, donc les collègues cotisants. C'était faux, et un démenti formel publié dans Le Corps Médical, notre journal syndical, a mis fin à cette calomnie.

3. Un homme généreux, cultivé, ami des arts, et épris de progrès

A sa retraite des salles d'op. Roger, avec qui nous avons ramené des Etats-Unis les appareils d'autosuture à clips métalliques et qu'il a introduits ici et en Europe sans en gagner un sou, la tête toujours foisonnante de savoirs et d'idées, a conçu et publié avec des coauteurs un important traité de chirurgie et organisé plusieurs années de suite des congrès chirurgicaux très achalandés. Amateur des peintres de la nouvelle école de Paris (que M. Joseph-Emile Muller avait particulièrement fait connaître dans notre pays à une époque à laquelle j'étais

encore élève à l'Athénée) Roger avait obtenu de Maurice Estève qu'il créât un collage aux instruments chirurgicaux pour un timbre-poste, édité spécialement par nos P et T pour le congrès de 1995, portant sur « New Technology and Advanced Techniques in Surgery ». Comme il assortissait toujours ses congrès d'événements culturels rares mais adaptés aux congrès, le célèbre danseur et chorégraphe Merce Cunningham s'est produit à deux reprises à Luxembourg. Or ce dernier se servait d'un logiciel appelé « Life Forms » basé sur justement les nouvelles techniques et technologies pour concevoir ses créations et faire travailler ses danseurs. Et puis n'oublions pas que c'est Roger qui a introduit dans ce pays M. Pei, rencontré aux EU, et dont nous connaissons les réalisations partout dans le monde et ici même.

En découvreur et véritable explorateur impénitent de voies nouvelles pointant à l'horizon, il se lança enfin dans la promotion de la télématique médicale, associant chirurgie et nouvelles technologies informatiques et communicatives. Le terme de télématique a vieilli aujourd'hui, alors que dans les années 1990 ce concept précurseur était encore prématuré pour pouvoir être mis en œuvre ici sur place. Nous ne disposions alors pas encore comme c'est le cas actuellement, d'un « nation branding » institutionnalisé ni non plus de la devise « let's make it happen », et la voix de Roger est hélas restée sur ce chapitre celle d'un clamantis in deserto, pour utiliser un terme ecclésial et même biblique.

A partir de 1996 il continua, retiré des salles d'op, non moins de s'intéresser à la diffusion des connaissances chirurgicales, et non plus seulement à travers la publication d'ouvrages et à travers des congrès spécialisés, mais à travers la téléchirurgie, et la télémedecine en général, et qui dit télé, dit 'à distance', disciplines devenues maintenant courantes.

Tel fut ce que j'ai connu de la vie de cet homme d'exception qui m'a honoré de son amitié. Une vie avec des hauts et des bas, la vie d'un homme de qualité à l'instar de celle de son grand-père, le Dr. Michel Welter, originaire de l'Oesling, praticien à Esch-sur-Alzette et fondateur du PSL, et pendant la première guerre mondiale ministre responsable entre autres du ravitaillement d'un pays menacé de famine, jusqu'à la crise gouvernementale de 1916.

En trois mots, une vie de médecin faite d'intelligence supérieure, de partage actif et de JUSTESSE, ce dernier mot voulant dire selon les dicos d'internet, je cite: « **RECTITUDE** », et comme nous autres sommes selon le Pr. Gilbert Trausch bilingues depuis le 12e siècle, et que nous ne nous exprimons net nëmmen op Lëtzeburger Deitsch, wéi d'Generatioun vu mengem Grousspap nach gesoot huet, mais aussi en Franco-Luxembourgeois - n'en déplaise à certains pétitionnaires exigeant maintenant la primauté légale du parler luxembourgeois

à ancrer dans le projet de nouvelle Constitution - soen ech : HIE WOOR E RECHTSCHAFFENNE MENSCH, EXACTEMENT COMME IL FAUT.

*Le Dr. Hoffmann, ancien interniste et à cette époque médecin syndicaliste, co-président avec le Dr. Roger Welter de la commission hospitalière de l'AMMD, est directeur honoraire de la Commission Européenne.

Cher Roger, tu es maintenant rentré dans l'Univers, dans le Tout. Et nous te disons : merci, et paix à tes cendres !

Flexibility and Ethics in General Medicine

Leners JC¹, Leveque M⁴, Aubrège A⁵, Kopp M⁴, Mbengue M⁵, Raphael F⁵,
Vignon G⁶, and all other members of CIRK⁷

Affiliations:

1. G.P. University of Luxembourg
2. G.P. Dean; Free University of Brussels ULB
3. G.P. Catholic University of Brussels-Louvain UCL
4. G.P. University of Strasbourg
5. G.P. University of Nancy
6. G.P. University of Reims
7. Cercle International Robert Kraus <http://www.cirk.lu/> ¹⁴

Corresponding author:

Dr Jean-Claude Leners

University of Luxembourg

lenersj@pt.lu

Abstract:

Objective: To investigate if a flexible attitude in General Medicine should fit in an ethical framework.

Method: A workshop held in a WONCA congress in order to gather as much as possible reflections from GP all over the world. To compare these issues with the results of a network (CIRK) of European primary care physicians, who meet twice a year to exchange ideas and objectives.

Results: similar attitudes, organizations and actions were found in the workshop and were completed by our own inputs.

Conclusion: The challenge in medical practice, especially when dealing with General Medicine, is to have a flexible attitude without being sloppy. Ethical principles have to be seen as a gatekeeper for a humble, socially competent and empathic encounter with our patients. The doctor needs clear attitudes, a well organized network and mature, calm and flexible approaches in order to serve the patients in the best possible way.

Key words:

Ethics; Flexibility; Individualized attitude

Introduction

The general practitioners (GP) are confronted in daily practice with a lot of complex situations. Beasley et al. (1) reported some 3 problems at each encounter, number of course still increasing for elderly, as family physicians are often dealing with seniors. Not only a high number of problems are to be faced in general medicine, but even these situations are more complex and have a higher density as compared to other specialists. For example in the next few decades, there will not only be a numbers challenge for long-term facilities, but also a patient population complexity challenge.(2) From complex medical situations, furthermore associated with some uncertainty for our decisions, it is getting more and more obvious in the medical field, that such situations can only be resolved through a certain degree of flexibility in our daily practice. (3) The definition of the term flexibility can be seen as follows: “an ability to change the behavior depending on the problem to solve” (4). This attitude is more and more recognized as being important for a better health care, higher accuracy in diagnosis and maybe to prevent burn-out. In order to face these situations the GP has to be flexible, as recently stated in an article by Minguet et al. (5) where flexibility is defined as: “the best possible attitude if it is contained and guided by ethical principles and in respect to cultural diversity.”

Definition of flexibility and ethics

a) Flexibility : was defined at the Wonca (World Organization of Family Doctors) Congress 2014 by Stein et al. (6) : “the capacity needed for doctors in order to adapt oneself and act in a relevant way as confronted to complex medical situations and to biomedical and societal changes in communities and individuals, but always in respect of ethical principles and cultural diversity.”

Another definition would be to consider this flexibility as : “a capacity of an individual (or a collective) to successfully (according to certain formal or informal criteria, set by oneself or by somebody else) handle certain situations or complete a certain task or job” (7)

A new approach shows that the interpretative-relational paradigm includes recent relational and processual perspectives based in interpretative, pragmatic and constructionist theories wherein professional competence is defined as an unstable and open-ended construct, per se a “flexible construct” . (8)

b) Ethics is defined (9) as : “Clinical Ethics is about right and wrong and the reasons that we give for our choices and actions. We explore the question: What ought we to do and why? Clinical ethics promotes reflective practice and the

making of “right” choices and decisions in the delivery of health care.”.

Medical ethics concerns how to handle moral problems arising out of the care of patients; often clinical decisions must consider more than just the patient’s medical condition. (10)

Another definition of ethics and geriatrics is given by T. Fruehwald (11): “Ethics is about systematically asking the right questions. This process should be logically structured but questions may remain unanswered.”

Moreover the medical ethical principles are mainly defined through Beauchamp and Childress (12) citing the four major principles of biomedical ethics :

- ° Respect for autonomy: respecting the decision-making capacities of autonomous persons; enabling individuals to make reasoned informed choices. (*Voluntas aegroti suprema lex.*)
- ° Beneficence: this considers the balancing of benefits from treatment against the risks and costs; the healthcare professional should act in a way that benefits the patient. (*Salus aegroti suprema lex.*)
- ° Non maleficence: avoiding the causation of harm; the healthcare professional should not harm the patient. All treatment involves some harm, even if minimal, but the harm should not be disproportionate to the benefits of treatment. (*Primum non nocere*).
- ° Justice: distributing benefits, risks and costs fairly; the notion that patients in similar positions should be treated in a similar manner. (*Aequatio iuris*)

Flexibility inside ethical considerations for doctors

A recent concept of quaternary prevention by Jamoulle et al (13) shows that this prevention is based on the relationship patient-doctor, where both need to respect each other's autonomy and where the central aim is to protect the patient, and even more the frail elderly from any harmful action, just as in the ethical principle of non-maleficence.

At the 19th European conference of Wonca in Lisbon/Portugal our workshop was entitled : “ How to reconcile ethics and flexibility in general practice?” The aim of our focus group was to make an agreement between ethics and flexibility and to find the skills in order to overcome these difficulties. Four groups were organized for the attendants at this focus group, including physicians from Europe, Africa and America. After the definition of the mission, following abilities or skills were mentioned by the different groups and were categorized into attitude, organization or action.

a) Attitude (in ethics and general medicine) :

Open-mindedness;	Empathy;	Attentive listening;	Complex system view;
Knowing one's own limit			

b) Organization (in ethics and general medicine) :

Team-working/ Net-working;	Be active politically;	Clear time management;	Legal concerns;
----------------------------	------------------------	------------------------	-----------------

c) Action (in ethics and general medicine):

Be active in communication;	Be creative;	Invest in time
-----------------------------	--------------	----------------

We compared these lists to the one elaborated by the CIRK (14) (International Circle Robert Kraus; which has the objectives of research, reflexion and pedagogical actions in General Medicine) and completed the list (underlined listed items as described by the group CIRK) of abilities (attitudes), organization and skills (actions) as follows:

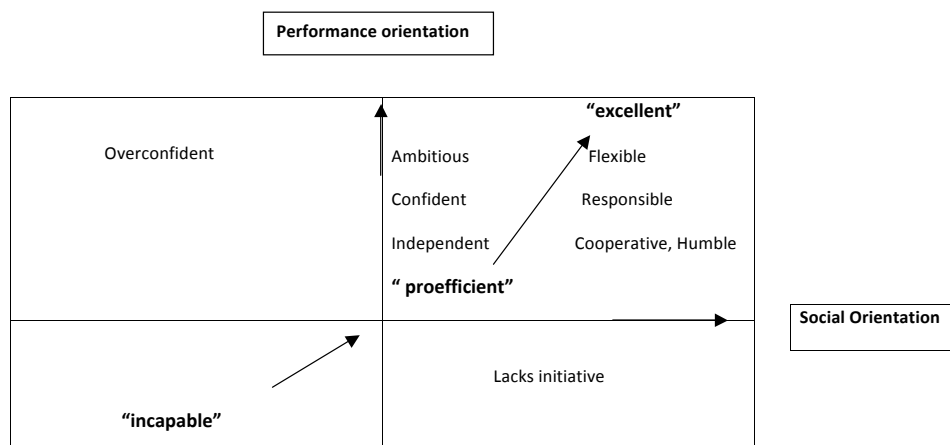
a) Attitude :

b) Organization:

c) Action:

Empathy;	Team-working/ Net-working;	Be active in communication;
Open-mindedness;	Be active politically;	Be creative;
Attentive listening;	Clear time management;	Invest in time;
Complex system view;	Legal concerns;	Negotiation / Consensus;
Knowing one's own limits;	Prioritization;	Patient's advocacy;
Patient-centered neutrality;	Knowledge of available resources	Decision's reassessment
Critical analysis		

A recent study by O. Lindberg and O. Rantatalo on competence in professional practice (15) showed clearly that flexibility is one part of being competent in the job. On a scale of Performance Orientation: the negative attitude would be uncooperative and overconfident, but ambitious and independent would be a positive value; on the other scale of Social Orientation, the more negative behavior would be lacking of initiative, hesitant, too personal and positive attitudes would be self-knowing, responsible, humble, trustworthy, empathic and flexible !! (see picture below)



Conclusion

Flexibility is a major key cornerstone in medicine in order to adapt the physician's attitude to complex encounters. Nevertheless flexibility and ethical considerations are consubstantial, as ethics primes and safeguards our own flexibility, even when enriched by our experiences or cultural backgrounds or the ones of our patient. The patient-physician relationship is an ongoing process, where decisions should be shared in common and as mentioned by Stange et al. (16) always patient-tailored but in a frame of clear ethical principles. As stated by L. Stone (17), in consultations, we should have the flexibility to use the botany's knowledge and the gardener's skill to reduce suffering.

Thank you for reviewing and suggestions to: Monique Aubart & Patrick Tabouring (G.P. University of Luxembourg), Marco Schetgen (University of Brussels ULB), Cassian Minguet (Catholic University of Brussels-Louvain UCL) and active members of the CIRK: Siggy RAUSCH & Nico Haas (G.P. University of Luxembourg), Romain Stein (G.P. CMG Luxembourg), Martin Sattler (University of Luxembourg); Jacques Cornuz (University of Lausanne); Paolo Di Patrizio f) ; Ingrid Paur (G.P. Switzerland).

References

- 1) Beasley et al. Ann Fam Med 2004; 2: 405-410
- 2) Kellie et al. Today's Geriatric Medicine Vol. 6; 5: 28
- 3) Harley D, Vigilance and flexibility. Pathways to a diagnostic, Aust Fam Physician, 1998 Mar, 27(3):171-2
- 4) Gilbert de Landsheere : Dictionnaire de l'évaluation et de la recherche en éducation avec lexique anglais-français ; Presses universitaires de France, 1979.
- 5) Minguet et al. Bull Soc Sci Med Grand-Duché de Luxembourg 2015; 1: 39-50
- 6) Stein et al. Poster session: Definition of flexibility in general medicine; Wonca 2014
- 7) Ellström P-E (1997) The many meanings of occupational competence and qualification. Journal of European Industrial Training 21(6): 266–273.
- 8) Kosmala K (2013) Scripting shifts in the regulatory structures: Professional competence constructed as a lack. Organization 20(4): 577–595.
- 9) <http://www.stmichaelshospital.com>
- 10) http://www.med.uottawa.ca/sim/data/Ethics_e.htm
- 11) Fruehwald T. Ethics in geriatrics Z Gerontol Geriat 2012 · 45:545–557
- 12) Beauchamp and Childress; Principles Biomedical Ethics, OUP, 5th edition 2001
- 13) Jamoulle et al. Rev Bras Med Fam Comunidade 2015 ; 10 : 1-3
- 14) <http://www.cirk.lu/>
- 15) O.Lindberg , O.Rantatalo: Competence in professional practice: A practice theory analysis of police and doctors; in Human Relations 2015, Vol. 68(4) 561–582
- 16) Stange et al. J Fam Pract 1998;46(5):363-8
- 17) Stone et al. Australian Family Physician 2012 ;10 : 795-798

The supply of public care in Annaba (East Algeria): which links with the urban hierarchy? L'offre de soins publics à Annaba (Est Algérien): quels liens avec la hiérarchie urbaine?

Azzouzi A¹, Acidi A².

1. Amar Azzouzi : Doctorant, département d'aménagement, faculté des sciences de la terre. Université Badji Mokhtar. Annaba. Algérie.

2. Abdelhak Acidi : Professeur, vice doyen chargé de la pédagogie, faculté des sciences de la terre. Université Badji Mokhtar. Annaba. Algérie. E-mail : aacidi@yahoo.com

Corresponding author:

Amar Azzouzi, Université Badji Mokhtar. B. P. 12, 23000 Annaba. Algérie.

E-mail : azz.amar@yahoo.fr

Summary:

Objective: In this article, we are interested to study the links between public health care supply and urban hierarchy in the province of Annaba in eastern Algeria.

Methods: The study is based on a statistical approach based on the application of non-parametric test Chi2 to understand the relationship between the spatial organization of public health care provision and the urban hierarchy. We analyze, using municipal officer of health statistics, four indicators of the health care supply: the density of health practitioners, the number of beds, the variety of hospital services and health facilities highlighting their place in the pyramid of health care provision.

Results: The application of non-parametric test Chi2 with the number of hospital beds and diversity of offered services showed a significant relationship with the urban hierarchy (p-value <0.05). It is clear that institutions respond to a distribution agreement with the urban hierarchy showing that there is a spatial logic in the supply of public care in Annaba.

Conclusion: the provision of public care in Annaba is a reflection of the urban hierarchy: At every level of the urban hierarchy, an element of the health pyramid.

Keywords: public health care provision; urban hierarchy; Chi2 test; spatial distribution; Annaba.

Résumé:

Objectif: dans cet article, nous nous intéressons à étudier les liens entre l'offre de soins publics et la hiérarchie urbaine dans la wilaya d'Annaba à l'est algérien.

Méthodes: l'étude repose sur une approche statistique basée sur l'application du test non-paramétrique du Chi2 pour comprendre la relation entre l'organisation spatiale de l'offre de soins publics et la hiérarchie urbaine. Nous analysons, à l'aide de statistiques communales de la direction de la santé, quatre indicateurs de l'offre de soins : la densité des praticiens de santé, le nombre de lits, la diversité des services d'hospitalisation et les établissements de santé mettant en évidence leur place dans la pyramide de l'offre de soins.

Résultats: l'application du test non-paramétrique du Chi2 au nombre de lits d'hospitalisation et la diversité de services offerte ont fait apparaître une relation significative avec la hiérarchie urbaine ($p\text{-value} < 0,05$). Il ressort que les établissements répondent à une répartition en accord avec la hiérarchie urbaine démontrant qu'il existe une logique spatiale dans l'offre de soins publics.

Conclusion: l'offre de soins publics à Annaba est un reflet de la hiérarchie urbaine: À chaque niveau de la hiérarchie urbaine, un élément de la pyramide sanitaire.

Mots-clés: offre de soins publics; hiérarchie urbaine; test du Chi2 ; répartition spatiale; Annaba.

1- INTRODUCTION

Le champ couvert par cet article est celui de l'offre de soins qui est une question de géographie de la santé dont H. Picheral est l'un des principaux fondateurs de cette discipline et qui la définit ainsi : « La géographie de la santé a pour objet l'analyse spatiale des inégalités de santé des populations, de leurs comportements et des facteurs de leur environnement qui concourent à la promotion ou à la dégradation de leur santé. Elle se fixe alors quatre objectifs : la définition de territoires de la santé, la mesure de l'encadrement des populations et la recherche de l'équité pour évaluer en définitive l'ajustement du système de soins aux besoins de santé. » [1].

L'organisation de l'offre de soins médicaux, qu'ils soient délivrés en établissements de santé ou en ambulatoire, doit s'efforcer de répondre aux besoins de la population en distribuant équitablement sur le territoire les ressources jugées suffisantes. L'obtention d'une offre jugée adéquate doit intégrer au moins les trois critères

suivants : le volume de l'offre (effectifs de médecins, densité / population générale), la répartition entre spécialités (en particulier la répartition entre médecins généralistes de premier recours et autres spécialistes) et enfin la localisation (réduction des disparités en termes d'accès, lutte contre les « déserts médicaux »)[2].

L'inégale répartition spatiale de l'offre de soins se pose dans la plupart des pays, indépendamment de leur niveau de développement. On ne peut que faire le constat d'une mauvaise répartition de l'offre aussi bien entre pays, qu'entre régions d'un même pays. En Algérie, Même si globalement les indicateurs de santé sont relativement bons, Le pays est cependant confronté à un défi majeur de santé publique lié aux fortes inégalités territoriales en matière de répartition de l'offre de soins. Les disparités d'offre sont très marquées entre wilayas et plus précisément entre communes d'une même wilaya, c'est le cas de notre terrain d'étude, la wilaya d'Annaba.

La question de la localisation et de l'organisation de l'offre de soins peut être analysée de multiples manières, elle peut porter sur des aspects touchant à la demande ou à l'inverse sur des aspects touchant à l'offre. Alors que certains auteurs y voient le renforcement des lieux centraux en association avec la hiérarchie urbaine, d'autres l'associent à l'émergence d'un nouveau modèle d'organisation spatiale des services : le modèle en réseau [3].

Ainsi, on peut se poser les questions suivantes : Est-il possible d'identifier un modèle d'organisation spatiale de l'offre de soins publics à Annaba? Existe-il une relation entre la hiérarchie de l'offre de soins publics et la place occupée au niveau de la hiérarchie urbaine. Plus spécifiquement, l'organisation spatiale de l'offre de soins publics correspondrait-elle à la logique dictée par les lieux centraux qui apparaissait dans des systèmes de santé où la planification joue un rôle très important?

L'objectif de ce travail est plus précisément était d'étudier les liens entre la hiérarchie urbaine et l'offre de soins publics dans la wilaya d'Annaba qui située au nord-est de l'Algérie et à distante d'environ 700 Km d'Alger; elle s'étend sur une superficie de 1393,20 km² et compte 632829 habitants répartis sur douze communes.

L'hypothèse principale était : l'organisation spatiale de l'offre de soins publics suive la loi d'urbanisation et que la hiérarchie de l'offre de soins est un reflet de la hiérarchie urbaine. Ainsi, dans les communes totalement rurales, les établissements de soins de base étaient offerts à la population par contre les établissements les plus élevés dans la pyramide comme les CHU se situeront dans les grandes villes mettant en place un système à prédominance de relations verticales. Nous

avons testé si la relation entre hiérarchie des services de santé et lieux centraux s'était renforcée. L'organisation spatiale de l'offre de soins est analysée au travers des concepts de pyramide des soins et de hiérarchie urbaine.

a) La hiérarchie de l'offre de soins publics à Annaba

L'offre de soins publics dans la wilaya comprend 96 établissements de santé assurent le diagnostic, la surveillance et le traitement des malades. Ils offrent 1544 lits d'hospitalisation. Ces structures diffèrent par leur statut juridique, leur taille et leurs missions. Elles sont classifiées en trois catégories et peuvent être représentées sous la forme d'une pyramide :

- **Soins de proximité rapprochée (Salles de soins et polycliniques) :** Conformément au décret exécutif n°07-140 du 19 Mai 2007 portant création, organisation et fonctionnement des établissements publics de santé de proximité (EPSP), les salles de soins et les polycliniques sont devenues des structures extrahospitalières rattachées aux EPSP. Au niveau de la wilaya d'Annaba, on trouve 67 salles de soins et 18 polycliniques :

- **Soins de proximité relative (EPH) :** Les trois établissements publics hospitaliers (EPH) qui présentent une catégorie intermédiaire entre les deux niveaux (01 & 03) sont des hôpitaux qui n'ont pas de fonction universitaire et sont équipés pour faire face aux besoins d'hospitalisation de la population. Ils regroupent au moins quatre services cliniques de base (chirurgie, gynécologie-obst, médecine interne), un plateau technique et des consultations.

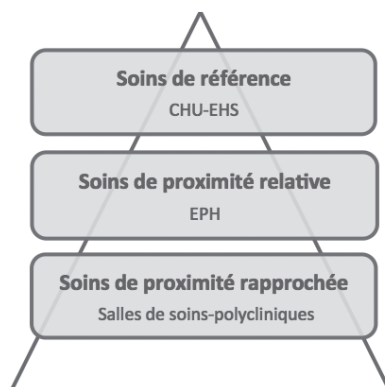
Tableaux I : Les infrastructures publiques hospitalières dans la wilaya d'Annaba.

type Infrastructure	Nombre de					
	Structure	Lits	Maternités	Service d'hospitalisation	Salle d'opération	Labo
CHU	01	847	01	30	28	07
EHS	03	503	02	07	04	03
EPH	03	194	02	12	05	03
Total	07	1544	05	49	37	13

Source: direction de la santé et de la population (2013).

- **Soins de référence (EHS et CHU) :** Les trois établissements hospitaliers spécialisés (EHS) ont en principe pour vocation d'accueillir des patients relevant d'une spécialité. En fait, ces hôpitaux qui abritent différentes spécialités (cardiologie, neurologie, orthopédie, rééducation...) peuvent héberger des services universitaires. Le centre hospitalo-universitaire accueille les étudiants en médecine durant leur cursus. La fonction du CHU confère en outre la responsabilité de l'enseignement, de la recherche, de l'innovation, des techniques de pointe, des activités hautement spécialisées, de certaines activités telles la chirurgie cardiaque, la neurochirurgie et les transplantations. Dans ces domaines, le CHU se présente comme l'établissement de référence.

Figure 1 : Pyramide du système de soins public à Annaba.



Source: Réalisée par les deux auteurs.

La notion de référent suggère l'idée d'une hiérarchie formalisée entre les différents établissements. Toutes les fonctions ne s'organisent pas obligatoirement sur les trois niveaux et un niveau peut être assuré par un seul établissement de soins ou plusieurs organisés en réseau.

b) La hiérarchie urbaine

Concernant l'hiérarchie urbaine, l'étude se base sur la classification établie par l'Office national des statistiques (ONS) pour l'ensemble des 1541 entités communales constituant l'Algérie, basant sur les données du Recensement général de la population et de l'habitat (RGPH) de 2008, précisément sur un ensemble de données : le nombre et l'activité économique principale des habitants, le rang administratif, le raccordement aux réseaux divers, la présence/l'absence ou sur l'importance de différents services présents au sein de chaque commune (équipements de soins, éducatifs, socioculturels, infrastructures de sports et de loisirs, équipements administratifs) et le taux annuel moyen d'accroissement de la population. Les critères retenus ont permis de classer les douze communes de la wilaya en cinq catégories :

- **Métropoles urbaines** (*Annaba*) : C'une agglomération urbaine dont la population totalise au moins 300 000 habitants, composée des agglomérations d'Alger, d'Oran, de Constantine et d'Annaba qui en plus de la concentration des services de type supérieur présentent des fonctions régionales, nationales et internationales.

- **Villes moyennes** (*El bouni et El hadjar*) : Regroupe les agglomérations ayant au moins 20000 habitants, elles ne concentrent qu'un nombre de service supérieur limité et une activité agricole plus importante.

- **Petites villes** (*Ain berda, Berrahal, Sidi ammar et Séraïdi*) : Ce sont les agglomérations constituant des zones d'habitat voisines, représentant l'extension en termes d'habitat des quatre grandes métropoles urbaines. Celles-ci répondent aux critères d'activité et des principales caractéristiques urbaines. Elles sont de tailles variant entre 5000 et 50000 hab.

- **Agglomérations urbaines** (*Chétaïbi et Oued aneb*) : Cette catégorie est composée d'unités qui ont un rayonnement local et offrent un service minimum notamment en matière d'éducation et de santé pour non seulement leur population mais également au profit des unités rurales les plus proches. Elles sont de taille inférieure à 20000 habitants.

- **Communes non urbaines** (*Cheurfra, Eulma et Tréat*) : On entendait par commune urbaine toute commune ayant au moins une agglomération urbaine. Les communes rurales quant à elles ne renferment que des zones semi-rurales, rurales et/ou de la population éparses [4].

2- MATERIELS ET METHODES

Nous analysons, à l'aide de statistiques communales de la Direction de la santé et de la population (DSP) sur l'offre de soins à Annaba en 2012 et de nos enquêtes sur terrain, exactement quatre indicateurs de l'offre de soins : la densité des praticiens de santé (médecins, dentistes et pharmaciens), le nombre de lits, la diversité des services d'hospitalisation et les établissements de santé mettant en évidence leur place dans la pyramide de l'offre de soins. La relation a été étudiée au travers du test non-paramétrique du Chi².

La densité des praticiens de santé est un indicateur classique pour illustrer l'offre de soins dans les différents types de communes : Il y a une concentration des praticiens et notamment les spécialistes dans les grands centres urbains, par contre les communes totalement rurales sont presque dépourvues des praticiens et même les généralistes.

Nous allons prendre les moyennes obtenues pour chaque classe de la hiérarchie. Les moyennes sont calculées en faisant le rapport du nombre total de praticiens des communes d'une classe donnée divisé par la population correspondante.

Le nombre de lits d'hospitalisation traduit l'importance de la commune : les villes au sommet de la hiérarchie ont le plus grand nombre de lits mais les communes de banlieues sont moins bien équipées et enfin les communes non urbaines dépourvues totalement en matière de lits.

Le nombre ou bien la diversité de services d'hospitalisation dans les infrastructures : traduit le fait que les lieux centraux concentrent les services de plus haut ordre comme la chirurgie cardiaque et la neurochirurgie, nous avons essentiellement traité les services d'hospitalisation car ils sont les seuls à présenter une statistique précise permettant d'en quantifier l'importance grâce à leur nombre de lits respectif repris par établissement.

Pour obtenir la diversité de services d'hospitalisation, le nombre est calculé en faisant la somme de services pour chaque commune puis la somme des communes d'une classe donnée. On trouve 49 services d'hospitalisation (avec 34 spécialités) répartis sur les douze communes de la wilaya.

Dans les communes totalement rurales, les établissements de soins de base (salles de soins) étaient offerts à la population par contre les établissements les plus élevés dans la pyramide comme les CHU se situeront dans les grandes villes. Précisons que le CHU est un hôpital multi-établissements, pouvant être situés dans des communes fort différentes, nous avons fait le choix de travailler par établissement et de rattacher les services offerts par chaque établissement à la commune dans laquelle il est localisé. Les salles de soin n'ont pas été représentées dans l'analyse, elles sont disponibles de manière plus homogène sur toutes les communes de la wilaya.

3- RESULTATS

Tout d'abord, quelques observations doivent être faites. On remarque d'un part une hiérarchie technique et médicale des hôpitaux génératrice d'une hiérarchie urbaine ressentie par la population. L'offre de soins n'est pas répartie au hasard. Un modèle ou une loi statistique simple se dégage : plus la ville est grande, plus l'offre y est en général diversifiée et abondante. D'autre part une très grande concentration de l'offre de soins dans la ville d'Annaba et que les variations, pour chaque type de la classification, sont importantes :

a) La catégorie métropole urbaine

Avec une seule commune (ville) qui est d'un côté l'Agglomération chef lieu (ACL) de la wilaya et d'autre côté la quatrième métropole urbaine de l'Algérie après Alger (capitale), Oran et Constantine. D'autre part, la première position d'Annaba dans la hiérarchie souligne sans doute l'influence de l'activité universitaire sur l'offre de soins. En effet, la ville est un siège de faculté de médecine avec leur CHU qui représente à lui seul plus de 90% de l'offre de soins publics pour la commune, puisque 70% des médecins spécialistes du secteur public en Algérie sont concentrés dans les wilayas siège de villes de faculté de médecine.

La répartition géographique de l'offre de soins est plus profondément déséquilibrée encore que celle de la population. Avec 41% de la population totale de la wilaya, la ville concentre, concernant le secteur public en 2012, presque 70% des médecins spécialistes avec un ratio près de 16 spécialistes/10 000 habitants, largement supérieur (plus que quatre fois) de la moyenne nationale (03.88). Plus de 40% des généralistes soit un ratio de 07.72 généralistes/10 000 habitants, , largement

supérieur à la moyenne national (06.75). Plus de 50% des dentistes, soit un ratio de 02.83 dentistes/10 000 habitants, largement supérieur de la moyenne national (01.95). 60% des pharmaciens, soit un ratio de 00.57 pharmaciens/10 000 habitants, largement supérieur à la moyenne national qui est de (00.29).

Donc la métropole urbaine (la ville d'Annaba) comprend plus de 55% des praticiens de la wilaya.

Tableaux II : Répartition de l'offre de soins publics par hiérarchie urbaine et par commune dans la wilaya d'Annaba en 2012.

Hiérarchie urbaine	Communes	Services d'hospit	Lits	Nombre de							
				Praticiens de santé				Infrastructure des soins			
				MS	MG	CD	Ph	CHU	EHS	EPH	Poly
Métropole	Annaba	32	1087	418	202	74	15	01	01	00	07
Villes moyennes	El bouni	04	143	72	67	11	00	00	01	00	02
	El hadjar	06	120	67	58	11	03	00	00	01	02
Petites villes	A barda	03	34	13	36	04	01	00	00	01	01
	Berrahal	00	00	08	52	11	03	00	00	00	01
	S amar	00	00	05	31	16	00	00	00	00	02
	Séraïdi	01	120	16	09	04	01	00	01	00	01
Agglomérées	Chétaïbi	03	40	04	16	06	02	00	00	01	01
	O aneb	00	00	00	12	04	00	00	00	00	00
Non urbaines	Cheurfa	00	00	00	09	01	00	00	00	00	01
	Eulma	00	00	00	04	00	00	00	00	00	00
	Tréat	00	00	00	08	04	00	00	00	00	00
TOTAL	12	49	1544	603	504	146	25	01	03	03	18

Source: direction de la santé et de la population (2013) + traitement personnel.

De la totalité de 49 services d'hospitalisations, on trouve 32 soit plus de 65% des services au niveau de la ville d'Annaba car elle est le siège de la faculté de médecine.

Le nombre de lits d'hôpitaux est très concentré dans la ville avec plus de 70% soit un ratio de 41.57 Lits/10 000 habitants, largement supérieur (plus que le double) à la moyenne national (17.39).

En ce qui concerne la place supposée des établissements dans la pyramide de l'offre de soin, la ville concentre 100% des établissements constituant le CHU soit 03 hôpitaux et 04 cliniques spécialisées, 01 EHS parmi 03 au niveau de la wilaya et 39% des polycliniques soit un ratio de 0.27 poly/10 000 habitants, légèrement inférieur à la moyenne national (00.42).

b) La catégorie Villes moyennes

Comprend deux communes El bouni et El hadjar avec une population relativement importante qui représente presque 27% des habitants de la wilaya. Les deux communes comprennent plus de 23% des médecins spécialistes avec un ratio

près de 08.16 spécialistes/10 000 habitants, très faible (presque la moitié) par rapport au ratio de la première catégorie. Les généralistes présentent presque 25% avec un taux de 07.34 généralistes/10 000 habitants, légèrement inférieur à la moyenne de la wilaya (07.96). Les dentistes occupent plus de 15% du total soit 01.29 dentistes/10 000 habitants, largement inférieur à la moyenne de la wilaya (02.31).

Tableaux III : Pourcentage de l'offre des soins publics selon la hiérarchie urbaine.

Hiérarchie urbaine	Services offerts		Lits d'hospitalisation		Etablissements des soins	Praticiens de santé		Total
	N	%	N	%	%	N	%	%
Métropole	32	65.31	1087	70.40	43.05	709	55.48	58.56
Villes moyennes	10	20.41	263	17.03	22.23	289	22.61	20.57
Petites villes	04	08.16	154	09.97	23.60	210	16.43	14.54
Agglomérations	03	06.12	40	02.60	09.73	44	03.44	05.47
Non urbaines	00	00	00	00	01.39	26	02.04	00.86
Total	49	100	1544	100	100	1278	100	100

Source: direction de la santé et de la population (2013) + traitement personnel.

Pour ces deux communes, cette position forte s'explique par la présence d'un côté de l'établissement hospitalier spécialisé (EHS) en pédiatrie d'El bouni qui comprend l'unique spécialité à l'échelle de la wilaya (chirurgie pédiatrique), d'autre côté de l'établissement public hospitalier (EPH) au niveau d'El hadjar. Ces deux établissements offrent les 10 services de la catégorie (parmi 49), 263 Lits d'hospitalisation soit 100% du total de cette classe et plus de 17% du total de la wilaya avec un taux de 15.45 Lits/10 000 habitants, largement inférieur à la moyenne de la wilaya (24.40). En ce qui concerne les établissements, ces deux communes comprennent aussi quatre polycliniques soit un ratio de 0.23 poly/10 000 habitants, inférieur à la moyenne de la wilaya (00.28).

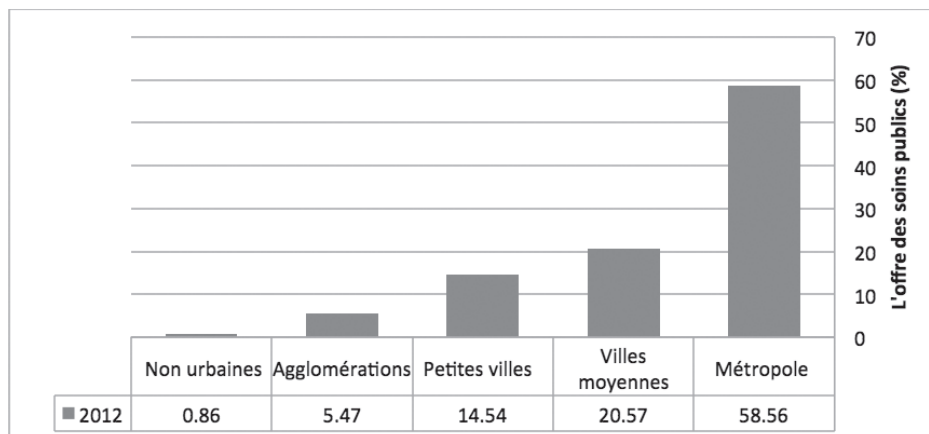
c) La catégorie Petites villes

Se constitue de quatre commune Ain berda, Berrahal, Sidi ammar et Séraïdi avec 142370 habitants. La catégorie dispose en moyenne de 2.95 spécialistes et de presque 9 généralistes pour 10 000 habitants, la moyenne de spécialistes est très faible de celle de la wilaya (09.52). Les spécialistes de ces communes, qui exercent dans les structures publiques sont confrontés à une demande très importante malgré la présence d'un EHS à vocation régionale de Séraïdi et un EPH à Ain berda et cinq polycliniques appartiennent aux EPSP.

Le nombre de lits d'hospitalisation (154) reste faible et insuffisant par rapport à la population des quatre communes (10.82 Lits/10 000), moyenne largement inférieur (moins de la moitié) à celle de la wilaya (24.40).

Les services existants aux nombre de quatre offerts par les deux hôpitaux, EHS de Séraïdi (avec une seule spécialité régionale) et EPH de Ain berda (03 services).

Figure 2 : Répartition de l'offre de soins publics par hiérarchie urbaine dans la wilaya d'Annaba en 2012.



Source: Réalisée par les deux auteurs.

d) La catégorie agglomérations urbaines

Compte 31055 habitants répartirent sur deux communes. Chétaibi dispose d'un EPH et une polyclinique avec 04 spécialistes et 16 généralistes contrairement à Oued aneb où il n'existe aucun établissement de soins public sauf les salles de soins, ni spécialiste, ni pharmacien. Cette situation nous donne des moyennes très faibles 01.29 spécialistes/10 000 hab et 00.64 pour les pharmaciens, concernant les généralistes et les dentistes, les ratios sont largement supérieurs à la moyenne de la wilaya (9) et (3.22).

L'établissement (EPH) de Chétaibi offre 03 services (parmi 49) et 40 Lits d'hospitalisation avec un taux de 12.88 Lits/10 000 hab, ce dernier représente presque la moitié de la moyenne de la wilaya (24.4).

e) Communes non urbaines

Composés de trois communes Cheurfa, Eulma et Tréat avec un nombre d'habitants relativement faible (27635 hab). On peut confirmer qu'il y a une désertification médicale dans cette catégorie, il n'existe aucun spécialiste, ni pharmacien, ni lits, ni service d'hospitalisation dans les trois communes. Les deux communes Tréat et Eulma dépourvues totalement en matière de polycliniques et de dentistes. Donc la situation est catastrophique avec une seule polyclinique à Cheurfa qui comprend un seul dentiste et quelques médecins.

L'application du test du Chi² au nombre de lits d'hospitalisation et la diversité de services offerte ont fait apparaître une relation significative avec la hiérarchie urbaine avec un risque d'erreur de 5 %.

Globalement l'offre de soin dans la wilaya est concentrée dans trois grands centres urbains et spécifiquement dans la ville d'Annaba. La moitié (06) des communes de la wilaya ne disposent d'aucun lit, d'aucun service d'hospitalisation et d'aucun pharmacien, cela en plus de l'éloignement pour accéder aux établissements de santé. La couverture sanitaire en matière de structures légères de soins de proximité notamment les polycliniques est relativement faible, 05 communes qui ont une seule polyclinique pour chacune et 03 d'autres ne disposent d'aucune polyclinique. Quatre communes ne possèdent aucun médecin spécialiste.

4- DISCUSSIONS ET CONCLUSIONS

Si l'offre de soins est plus large depuis l'indépendance, elle est toutefois souvent mal répartie et surtout peu organisée et faiblement hiérarchisée. Les disparités ne sont pas que spatiales, elles recouvrent aussi des décalages entre les domaines médicaux.

Les établissements de soins contribuent à la structuration de l'espace du fait de leur inégale répartition. Comprendre la logique et les principes qui gouvernent la localisation de ces services, et a fortiori leur tendance à la répartition spatiale, constitue de ce fait un enjeu majeur car de celle-ci dépende en grande partie la santé de la population [5]. Notre étude détermine deux logiques qui sont derrière l'organisation spatiale de l'offre de soins publics à Annaba :

a) La théorie des lieux centraux : les services les plus spécialisés sont situés dans les centres urbains les plus importants.

Les services banaux ou commerces de proximité sont situés partout dans l'espace au voisinage des populations. Par contre, « pour les services de niveau supérieur, la clientèle de proximité ne constitue pas un marché suffisant, et les implantations doivent être plus spécifiques » [6]. Ceci a été formalisé par une théorie de la localisation des services selon les lieux centraux. Dans un espace homogène, cette théorie démontre que la meilleure solution pour que les services desservent l'ensemble de la population est une structure en hexagones réguliers dont la taille varie suivant la rareté du service. Les villes sont alors considérées comme des lieux dans les dynamiques économiques pour les activités de biens et services et servent à acquérir, diffuser et évaluer l'information [7].

La régularité de l'espacement des villes provient de l'hypothèse d'un comportement

rationnel des consommateurs qui fréquentent le centre le plus proche ainsi que la concurrence entre les centres qui se partagent la clientèle. La hiérarchie des niveaux de services se traduit par un nombre plus petit et un espacement plus important des centres lorsque ces services sont rares. Plusieurs observations menées dans des différentes régions du monde ont démontré l'utilité de la théorie des lieux centraux pour comprendre l'organisation spatiale de la plupart des services.

La hiérarchie des services et la polarisation de l'espace s'appliquent aussi aux services médicaux. Les soins médicaux comme les autres services publics doivent assurer l'équité spatiale. En effet, le système doit fournir une égalité d'accès à tous pour des besoins équivalents [8].

Cette hiérarchie des degrés de spécialisation des soins correspond à la théorie des lieux centraux de W. Christaller : les services les plus spécialisés tels que les (CHU) sont situés dans les centres urbains les plus importants, tandis que les services de soins plus courants tels que les médecins généralistes, sont présents dans des villes de niveau secondaire et le consommateur a donc moins de distance à parcourir pour y accéder [9]. Cependant, si la relation entre la hiérarchie urbaine et la pyramide des soins a longtemps été mentionnée par les géographes, ces liens sont remis en cause dans de nombreux domaines.

Par ailleurs, cette théorie repose uniquement sur la distance géographique à vol d'oiseau et sur les choix rationnels des consommateurs, or d'autres facteurs sont à l'œuvre. Par exemple, le consommateur ne choisit pas systématiquement le centre le plus proche mais il a tendance à effectuer des voyages à buts multiples en s'approvisionnant simultanément pour des services de niveau inférieur dans un centre de niveau supérieur.

Le consommateur est alors prêt à parcourir une distance plus longue, dans le but de grouper ses achats grâce à une offre de services plus diversifiée. Les services de proximité et intermédiaires sont peu utilisés ce qui renforce l'hétérogénéité des territoires et donc la hiérarchie urbaine [10].

La cartographie des ressources sanitaires illustre à quel point celles-ci sont indissociables du stade d'urbanisation. Il y a une concentration des structures de soins dans les centres-villes qui pour l'essentiels rassemblent les hôpitaux. Il s'agit des établissements les plus anciennement implantés. Ainsi, les communes les plus anciennement urbanisées, Annaba, El hadjar, Séraïdi et El bouni rassemblent la majorité des hôpitaux (80%) alors que les autres communes périphériques urbaines (Sidi Amar, Berrahal) sont davantage équipées en ressources sanitaires primaires.

On remarque aussi que la hiérarchie hospitalière suit la loi d'urbanisation et les établissements les plus élevés dans la pyramide se situeront dans les villes les plus peuplées. Les équipements matériels lourds sont des critères de qualité de soins et vont entraîner un poids conséquent pour les établissements détenteurs, dans leur position hiérarchique et leur attraction [11].

b) À chaque niveau de l'hiérarchie urbaine, un élément de la pyramide sanitaire

Dans la wilaya d'Annaba, l'organisation du système de soins public est pyramidale et se calque sur les différentes classes de l'hiérarchie urbaine de l'office national des statistiques (ONS) pour l'année 2008. Elle existe cinq catégories de l'hiérarchie : non urbaines, agglomérations urbaines, petites villes, villes moyennes et métropole. Le déploiement spatial du système de soins qui consacre la répartition inégalitaire de l'offre de soins sur les différents territoires par la distribution des infrastructures, des équipements, des moyens, des capacités selon une logique épousant la logique de la hiérarchie urbaine des territoires [12]. Dans notre périmètre d'étude, à chaque catégorie de l'hiérarchie urbaine, un élément de la pyramide sanitaire comme suit :

- à l'échelle des communes non urbaines : les salles de consultations et de soin (SCS) assurent les besoins de santé primaires, les consultations de médecine générale et les soins généraux (injections et pansements). C'est l'exemple de Tréat et Eulma.
- à l'échelle des agglomérations : les polycliniques organisent les activités de médecine générale, de soins dentaires, de soins ambulatoires et les consultations de spécialités de base. On trouve ici la commune de Chétaibi.
- à l'échelle des petites villes : les établissements publics hospitaliers (EPH) assurent l'organisation et la programmation de la distribution des soins curatifs, de diagnostic, de réadaptation médicale et d'hospitalisation. C'est l'exemple d'Ain berda.
- à l'échelle des villes moyennes : les établissements hospitaliers spécialisés (EHS), premier niveau du système de référence, ont pour vocation d'accueillir des patients relevant d'une spécialité. C'est le cas d'El bouni.
- à l'échelle de métropole : Le CHU assure la responsabilité de l'enseignement, de la recherche, de l'innovation, des techniques de pointe et des activités hautement spécialisées. Ces structures sont localisées dans les wilayas siège de faculté de médecine comme Annaba.

L'organisation fonctionnelle du système de santé doit reposer sur un réseau d'établissements qui, selon l'importance de leurs plateaux techniques et de la population qu'ils ont à desservir, ne se retrouvent pas sur le même plan. La hiérarchie fonctionnelle doit conduire à l'assistance mutuelle et à une définition de l'utilisation en commun des moyens disponibles par zone de desserte. Sont donc définis, parmi les établissements de soins, les établissements de référence auxquels les autres font appel lorsque leurs moyens propres sont dépassés : l'hôpital de référence a des obligations vis-à-vis des autres hôpitaux du secteur [13].

Annaba « Capitale de l'Est » présente une planification sanitaire pyramidale de référence : à chaque classe de l'hiérarchie urbaine correspond un type de structure de soins. « La ville c'est les services de santé et les services de santé sont la ville tant les implantations de l'offre sont quasi exclusivement urbaines. Plus encore les hiérarchies de l'offre sont globalement conformes aux hiérarchies urbaines » [14]. On peut confirmer que la hiérarchie des établissements de soins publics est un reflet de la hiérarchie urbaine :

D'un point de vue territorial, les inégalités de la répartition des professionnels de santé sont également très marquées. La situation devient préoccupante dans de nombreux territoires, fréquemment ruraux, ou dans les banlieues défavorisées des grandes métropoles. Ces situations ne concernent plus seulement quelques cantons isolés mais bien des départements entiers, voire des régions entières [15].

A Annaba, la répartition de l'offre de soins sur le territoire, est loin d'être optimum, qu'il s'agisse de l'offre généraliste ou spécialisée. Les essais de carte sanitaire n'ont pas abouti et les lits d'hospitalisation sont souvent concentrés dans des zones difficilement accessibles pour les populations rurales. Dans des zones géographiques entières, il est difficile de trouver une polyclinique ou même un généraliste, notamment dans les zones rurales, c'est l'exemple de Tréat et Eulma, deux communes rurales très enclavées.

Les outils de planification ne peuvent se contenter de respecter des ratios du type tant de lits par habitants, ils doivent se décliner en fonction des territoires. Si l'on assiste à un début de territorialisation des systèmes de santé, celle-ci est très fortement centrée sur la distribution des équipements de santé et ne constitue pas véritablement un axe majeur des politiques de santé, mais plutôt des politiques de soins [16].

Ces inégalités d'offre de soins ne se limitent pour autant pas aux seuls territoires ruraux mais s'observent même au sein des centres urbains, avec une moindre offre dans les zones urbaines défavorisées. C'est l'exemple d'Oued aneb où il

n'existe pas une polyclinique pour une agglomération qui dépasse 22800 habitants, les patients doivent courir au moins 15 km pour atteindre la polyclinique de Berrahal qui couvre plus de 53800 habitants.

La question de la bonne répartition de l'offre de soins se pose dans la plupart des pays, indépendamment de leur niveau de développement. On ne peut que faire le constat d'une inégale répartition de l'offre de soins aussi bien entre pays, qu'entre régions ou wilayas d'un même pays.

Annaba comme la plupart des wilayas de l'Algérie souffre de ces problèmes de pénurie d'offre de soins et notamment à l'échelle locale, notre étude aboutit à une conclusion qui confirme qu'il existe une relation entre l'offre de soins publics et la hiérarchie urbaine dans la wilaya d'Annaba, car les résultats des analyses statistiques non paramétriques sur la relation entre la hiérarchie urbaine et le nombre de lits d'hospitalisation par commune sont apparus comme significatifs. L'offre de soins publics à Annaba est un reflet de la hiérarchie urbaine : À chaque niveau de la hiérarchie urbaine, un élément de la pyramide sanitaire.

Ce travail permet également de constater que, comme on peut l'observer sur l'ensemble de la planète, l'offre de soins, même primaires, se concentre dans les grands centres urbains où sont implantés des hôpitaux universitaires, la taille de la population à une grande importance notamment pour les communes urbaines, les centres sont mieux dotés en équipements que les périphéries, la hiérarchie du soin est un reflet de la hiérarchie urbaine, les communes à caractère rural sont sous équipées et/ou dépourvues totalement en matière de soins spécialisés.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Picheral H. Dictionnaire raisonné de géographie de la santé. Montpellier : GEOS. Université de Montpellier III – Paul Valéry; 2001. 308 p.
- 2) Observatoire National de la Démographie des Professions de Santé (ONDPS). Les conditions d'installation des médecins de ville en France et dans cinq pays européens; 2015.101 p. [Visité en 08/09/2016]. En ligne : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Les_conditions_d_installation_des_medecins_en_ville_en_France_et_dans_5_pays_europeens.pdf
- 3) Trotta M. Évolution (1979-2008) des services d'hospitalisation en Belgique. Quels liens avec la hiérarchie urbaine ? Bull de la Société Géographique de Liège. 2009; 53 : 35-45.
- 4) Office National des Statistiques (ONS). Armature urbaine-RGPH 2008. Collections statistiques n°163, Série S : Statistiques Sociales. Alger : ONS; 2011. 214 p. [Visité en 11/08/2016]. En ligne : http://www.ons.dz/IMG/pdf/armature_urbaine_2008.pdf
- 5) Merenne–Schomaker B, Moyart L. « Chapitre 3. Les dynamiques de localisation des services aux entreprises », in Gallouj C. et al. Services aux entreprises et développement régional. De Boeck Supérieur : «Économie, Société, Région». Bruxelles; 2006; 65-108. Doi : 10.3917/dbu.gallo.2006.01.0065
- 6) Beaud P, Bourgeat S, Bras C. « Dictionnaire de géographie ». Hatier, Paris; 1997.
- 7) Claval P. Les espaces de l'économie. Annales de géographie. 2008; 664 : 3-22.
- 8) Lucas–Gabrielli V, Nabet N, Tonnellier F. Les soins de proximité : une exception française ? CREDES. Biblio n° 503; 2001. 93 p.
- 9) Fleuret S. L'évolution des savoirs en santé et la place de la médecine dans la société, dans les territoires et dans la ville. ESO. 2012; 33 : 43-55.
- 10) Raynaud J. L'accès aux soins : des perceptions du territoire aux initiatives des acteurs : concepts, mesures et enquêtes pour une analyse géographique de l'organisation et du développement d'une offre de soins durable [Thèse de doctorat]. Montpellier, Université Paul Valéry - Montpellier III; 2013. 427 p. soutenue le 31/10/2013. [Visité le 27/08/2016]. En ligne : https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00967067/file/2013_raynaud_arch.pdf

- 11) Tonnellier F, Vigneron E. Géographie la santé en France. Paris : PUF. Que sais-je ? n° 3435; 1999. 127 p.
- 12) Bouledroua A. L'accès aux soins en Algérie : Eléments pour une problématique sociologique du fait sanitaire. revue sciences humaines (Université Mentouri, Constantine). 2010; 33 : 7 – 16.
- 13) Jourdain A, De Turenne I. Les outils de la planification. Actualité et dossier en santé publique. 1995; 11 : IX-XIX.
- 14) Henrard J.-C. La santé publique, hier, aujourd'hui et demain, Après demain. Les cahiers de l'E.N.S.P; 1990.
- 15) Vigneron E. Inégalités de santé, inégalités de soins dans les territoires français. Les tribunes de la santé. 2013; 38 (01) : 41-53. Doi : 10.3917/seve.038.0041
- 16) Chaoui F, Legros M, Achour N, Fikri B.-N, Grangaud J.-P. Les systèmes de santé en Algérie, Maroc et Tunisie : Défis nationaux et enjeux partagés, Institut de perspectives économiques du monde méditerranéen, les notes IPEMED études et analyses n°13; 2012. 121 p.

Traitement de l'édentation totale par la technique All-on-4

L. Meyers

Médecin dentiste
72 rue Michel Hack
L-3240 Bettembourg
Email : info@drmeyers.lu

Abstract:

The concept All-on-4 is a implantology technique which is used to treat complete edentation.

A good planning and a good organization from the medical staff allow to immediately load 4 implants on upper or lower jaw with screw-retained provisional resin bridge of 10 teeth. The patient gets in one day aesthetic fixed teeth with a good functional result. 6 month after the surgery the provisional will be changed for definitive titanium-resin bridge of 12 teeth (per arch).

Résumé:

La technique All-on-4 est une technique d'implantologie permettant le traitement de l'édentation complète. Un bon planning et une bonne organisation de l'équipe soignante permettent de mettre en charge 4 implants maxillaires et/ou mandibulaires avec des prothèses transvissées en résine de 10 dents. Le patient édenté retrouve en une journée une esthétique naturelle ainsi qu'une fonction masticatoire de qualité. A 6 mois post-opératoire, les prothèses transitoires sont échangées contre des prothèses définitives titane-résine de 12 dents par arcade.

Mots clés:

Dentisterie, odontologie, implantologie, chirurgie dentaire, édentation complète, mise en charge immédiate, All-on-4, prothèse transvissée, titane

Introduction

C'est en 1998 que le premier patient a été implanté par le Dr Paulo Malo avec le concept de traitement All-on-4. Ce concept est le fruit d'une collaboration entre le Dr Paulo Malo et la firme Nobel Biocare.

A l'heure actuelle cette technique est la solution la plus simple et la plus efficace pour traiter l'édentement complet d'une arcade maxillaire ou mandibulaire.

En une journée le patient retrouve des dents fixes esthétiques et fonctionnelles.

Les phases pré-chirurgicales

a. Anamnèse

L'état général du patient doit être contrôlé afin de ne pas passer à côté des contre-indications aux implants.

Il est important de connaître la raison de la perte des dents du patient. Accident, maladie carieuse ou parodontale. En effet un antécédent de maladie parodontale peut augmenter le risque d'échec des techniques implantaires.

Le tabagisme est également un facteur de risque non négligeable.

b. Analyse exo et endo-buccale

Un examen exo et endo-buccal doit être réalisé.

La ligne de transition entre la future prothèse et la gencive résiduelle doit être appréciée. Cette ligne devra être cachée par les lèvres de façon à assurer un traitement esthétique.

Enfin un contrôle des résorptions osseuses doit être fait.

c. Réalisation d'un montage esthétique

L'objectif final du traitement All-on-4 est de permettre au patient de retrouver une esthétique dentaire et une fonction adéquate.

Le montage esthétique va aider à la visualisation du résultat final et donc en faciliter son obtention.

Les étapes de ce montage sont : empreintes alginales, cire d'occlusion, montage esthétique sur cire.

d. Examens radiologiques complémentaires

Un scanner ou un conebeam donnent un grand nombre d'informations supplémentaires sur la morphologie osseuse et autorisent une planification du traitement plus sûre.

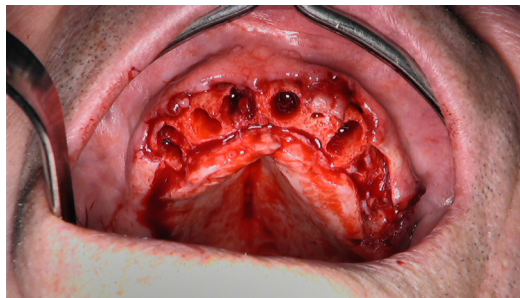
La phase chirurgicale

La technique All-on-4 classique est réalisée avec un lambeau d'épaisseur totale. (Une technique sans lambeau peut également dans certains cas être utilisée et minimise les suites opératoires).

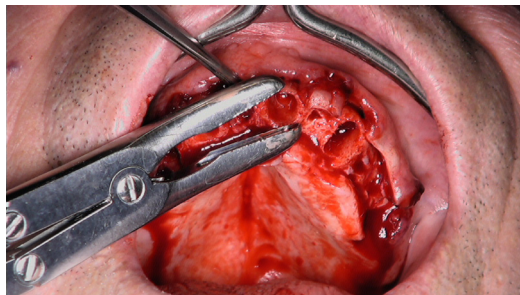
Les implants placés sont des implants de la marque Nobel Biocare. La méthode originale utilisait des implants NobelSpeedy avec hexagone externe, aujourd'hui il est possible d'utiliser les implants NobelActive ou NobelParallel, tous deux avec une connexion interne CC.

Au maxillaire :

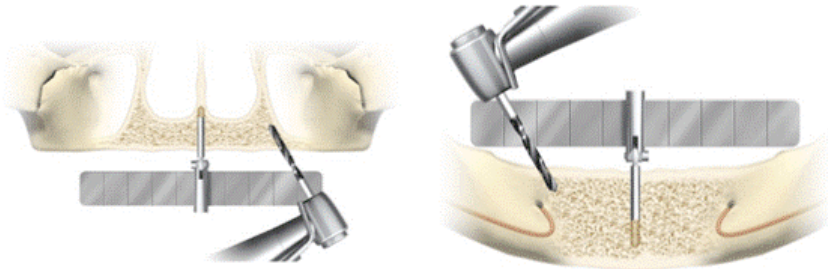
Pour permettre le décollement du lambeau, une incision crestale est réalisée de la dent 16 à la dent 26 (fig. 1).



Une ostéotomie est faite à l'aide d'une pince Gouge de Beyer afin de régulariser la crête osseuse (fig. 2).

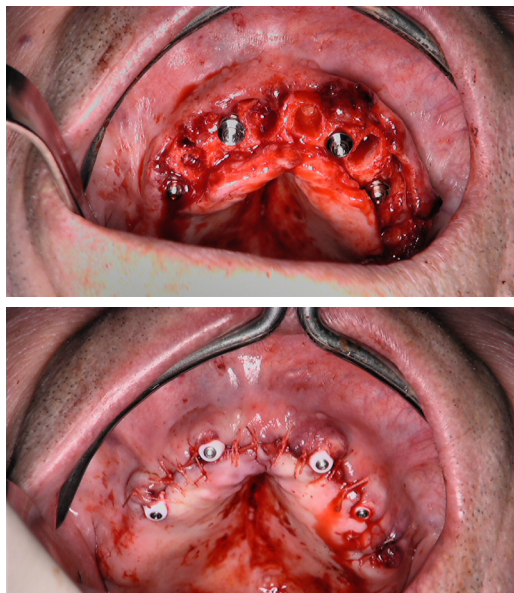


Un guide All-on-4 (fig.3) va être positionné grâce à un forage médian entre 11 et 21. Ce guide permet de repérer les axes de forage pour les 4 implants.



Le premier implant placé est un des deux implants distaux. L'implant est positionné en site de 15 ou 25 avec une inclinaison de 45° en direction de la corticale des fosses nasales. Cette inclinaison permet d'éviter le sinus si celui-ci est proéminent (fig. 3). La technique originale décrit la réalisation d'une ouverture sur la paroi latérale du sinus de façon à pouvoir estimer la position du mur antérieur de celui-ci. L'implant suivant est placé du côté opposé avec le même protocole. Les deux implants antérieurs sont placés en site de 12 et 22, voire 11 et 21.

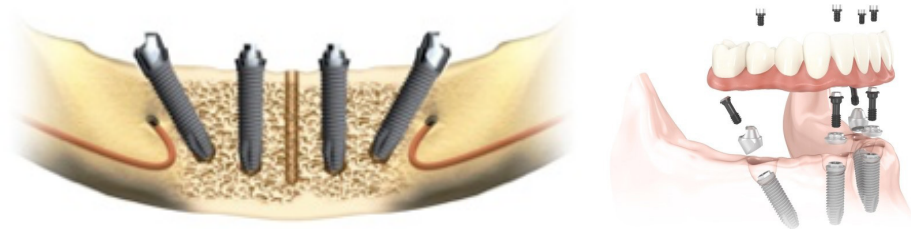
Les 4 implants reçoivent des abutments Multi-Unit permettant de corriger les axes. Il existe des piliers angulés de 17 et de 30° pour les zones postérieures, et des piliers droits pour les zones antérieures. Ces piliers sont placés définitivement avec un torque de 35Ncm dans les implants. Afin de les protéger et de permettre la réalisation des sutures, des Healing Cap sont vissées dans les piliers Multi-Units (Fig 4 et 5).



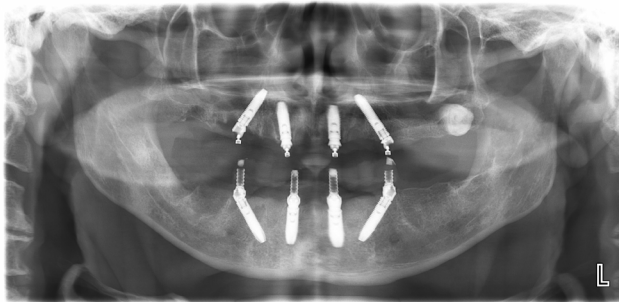
A la mandibule :

Le protocole est identique. Quatre implants, deux inclinés à 45° en postérieur pour éviter les trous mentonniers, et deux en antérieur.

Les implants reçoivent également des piliers multi-unit angulés et droits. (fig.6)



La figure 7 montre une radiographie panoramique d'un traitement Allon4 maxillaire et mandibulaire.

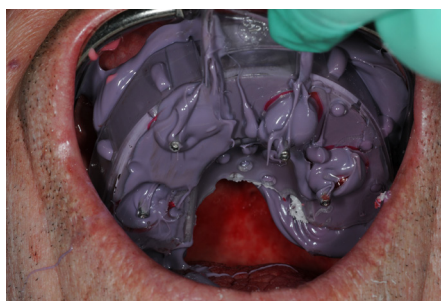


Les phases prothétiques transitoires

Une fois l'intervention chirurgicale terminée, une radiographie panoramique de contrôle est effectuée afin d'apprécier le bon positionnement des implants, l'adaptation des piliers multi-unit, ainsi que la préservation des zones anatomiques à risque.

Une empreinte de situation des implants est prise avec un silicone classique. Dans notre pratique nous utilisons de l'Impregum qui est très précis et fiable.

Pour ce faire, des transferts de piliers Multi-unit sont placés sur les piliers. L'empreinte est réalisée avec une technique pick-up qui assure une grande stabilité et précision (fig.8).

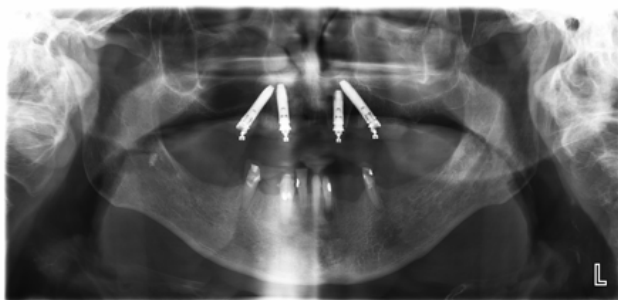


Le laboratoire va couler l'empreinte et réaliser une cire d'occlusion qui permettra l'enregistrement en bouche des rapports inter-arcade, le réglage de la dimension verticale d'occlusion ainsi que le soutien de la lèvre (dans le cas d'un All-on-4 maxillaire).



L'étape suivante consiste en un essayage du montage réadapté sur le nouveau modèle pour validation esthétique et fonctionnelle (occlusion et phonation).

Enfin le soir de l'intervention, le patient peut recevoir sa prothèse transvissée transitoire.



La phase d'ostéo-intégration

La phase d'ostéo-intégration va durer 6 mois. Pendant cette période d'attente, les tissus mous vont se remanier autour des implants. Le niveau osseux va se stabiliser, et l'attache os-titane va devenir stable.

Pendant cette phase très importante de remaniements tissulaires, le patient doit être averti que ses implants sont stables mais non-ostéo-intégrés. Il devra préférer une alimentation plutôt semi-molle et éviter les aliments très durs comme par exemple les noix, les sandwichs et pains à croûte dure.

Dans certains cas il peut se créer un espace entre la résine de la prothèse et la gencive et provoquer des problèmes de phonation dans le cas des prothèse maxillaires; un rebasage de la structure résine peut être réalisé à partir de 10 semaines après la phase chirurgicale.

La phase prothétique définitive

6 mois après l'intervention, la prothèse transitoire sera remplacée par un prothèse définitive Titane-résine. Les étapes prothétiques sont identiques à celle précédemment décrites.

La prothèse définitive recevra une structure en titane fraisée qui apportera une stabilité accrue et une longévité à long terme. La partie cosmétique en résine pourra elle être changée en fonction de son usure au bout de 5 à 10 ans.

Conclusion

All-on-4 est un concept très fiable de reconstitution par 4 implants d'une arcade complète maxillaire ou mandibulaire. Les résultats obtenus sont impressionnants, et les patients en sont plus que très satisfaits.

Un étude a montré un taux de satisfaction des patients traités de 95%.

Les taux de survie cumulatifs sont très élevés à la fois pour les édentements maxillaires et mandibulaires. A 5 ans, 94,8% au maxillaire, à 10 ans 98 % à la mandibule.

La figure 8 montre un cas réalisé au maxillaire chez un patient de 87 ans.

Bibliographie

Contemporary «All-on-4» concept.

Chan MH, Holmes C.

Dent Clin North Am. 2015 Apr;59(2):421-70. doi: 10.1016/j.cden.2014.12.001. Review.

All-on-4® Treatment Concept for the Rehabilitation of the Completely Edentulous Mandible: A 7-Year Clinical and 5-Year Radiographic Retrospective Case Series with Risk Assessment for Implant Failure and Marginal Bone Level. Maló P, de Araújo Nobre M, Lopes A, Ferro A, Gravito I.

Clin Implant Dent Relat Res. 2015 Oct;17 Suppl 2:e531-41. doi: 10.1111/cid.12282.

Double Full-Arch Versus Single Full-Arch, Four Implant-Supported Rehabilitations: A Retrospective, 5-Year Cohort Study.

Maló P, Araújo Nobre MD, Lopes A, Rodrigues R.

J Prosthodont. 2015 Jun;24(4):263-70. doi: 10.1111/jopr.12228.

The NobelGuide® All-on-4® Treatment Concept for Rehabilitation of Edentulous Jaws: A Prospective Report on Medium- and Long-Term Outcomes. Lopes A, Maló P, de Araújo Nobre M, Sanchez-Fernández E.

Clin Implant Dent Relat Res. 2015 Oct;17 Suppl 2:e406-16. doi: 10.1111/cid.12260.

The «All-on-4» concept for implant rehabilitation of an edentulous jaw.

Ho CC, Jovanovic SA.

Compend Contin Educ Dent. 2014 Apr;35(4):255-9; quiz 260.

Immediate loading of four (all-on-4) post-extractive implants supporting mandibular cross-arch fixed prostheses: 18-month follow-up from a multicentre prospective cohort study.

Grandi T, Guazzi P, Samarani R, Grandi G.
Eur J Oral Implantol. 2012 Autumn;5(3):277-85.

Implant-supported full-mouth reconstruction Malo Implant Bridge.

Kodama T.

J Calif Dent Assoc. 2012 Jun;40(6):497-508.

«All-on-4» immediate-function concept for completely edentulous maxillae: a clinical report on the medium (3 years) and long-term (5 years) outcomes.

Maló P, de Araújo Nobre M, Lopes A, Francischone C, Rigolizzo M.

Clin Implant Dent Relat Res. 2012 May;14 Suppl 1:e139-50. doi: 10.1111/j.1708-8208.2011.00395.x.

A longitudinal study of the survival of All-on-4 implants in the mandible with up to 10 years of follow-up.

Malo P, de Araújo Nobre M, Lopes A, Moss SM, Molina GJ.

J Am Dent Assoc. 2011 Mar;142(3):310-20.

All-on-4 immediate-function concept with Brånemark System implants for completely edentulous maxillae: a 1-year retrospective clinical study.

Maló P, Rangert B, Nobre M.

Clin Implant Dent Relat Res. 2005;7 Suppl 1:S88-94.

Posttreatment quantification of patient experiences with full-arch implant treatment using a modification of the OHIP-14 questionnaire.

Babbush CA.

J Oral Implantol 2012;38:251-60

Immediate rehabilitation of the extremely atrophic mandible with fixed full-prosthesis supported by four implants.

Weinstein R, Agliardi E, Fabbro MD, Romeo D, Francetti L.

Clin Implant Dent Relat Res 2012;14:434-41

Patient-related and financial outcomes analysis of conventional full-arch rehabilitation versus the All-on-4 concept: A cohort study.

Babbush CA, Kanawati A, Kotsakis GA, Hinrichs JE.

Implant Dent 2014;23:218–24

**Place des entérobactéries BLSE dans les infections urinaires chez les patients suivis à titre externe à l'HMI
Mohammed V de Rabat**

The place of ESBL enterobacteriaceae in community-acquired urinary tract infections, at the Hospital of Instruction Mohamed V, Rabat

Moutaouakkil Y^{1,2}, Lemnouer Ae^{1,2}, Frikh M^{1,2}, Ibrahimi A³,
Chadli M^{1,2}, Elouennass M^{1,2}

(1) Service de bactériologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V

(2) Equipe de Recherche Epidémiologie et Résistance bactérienne, Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat, Université Mohamed V de Rabat

(3) Laboratoire de biotechnologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat, Université Mohamed V de Rabat

Corresponding author:

Dr Youssef MOUTAOUAKKIL

Phone: 00 212 612499552

Department of Bacteriology, Mohammed V Military Teaching Hospital,
Hay Riad, Rabat, Morocco

Email: moutaouakkilmasterbio@gmail.com

Abstract:

INTRODUCTION: the emergence of community acquired ESBL; is a phenomenon in constant evolution that health professionals face every day. The objective is to assess the prevalence of ESBL community urinary infections and emphasize on the principals recommendations to fight against their dissemination.

METHODES and MATERIALS: The retrospective study, over a period of 10 months included 32 patients in the department of microbiology at the Military Hospital of Instruction Mohammed V Rabat. Identification of ESBL in urine samples allowed evaluation of its prevalence and to make reports on antibiotic resistance.

RESULTS: Age 61, was the average resulting age. The ratio of M/F was 2.56. Every 9 out of 32 patients had histories of hospitalization and other diverse risk factors. Also identified, was the resistance to: AMOXYCILLIN+CLAVULANIC

ACID (100%); CEFOTAXIME (96.6%); TOBRAMYCIN (96.3%) ; NOR-FLOXACIN (93.5%) ; SULFAMETHOXAZOLE+ TRIMETHOPRIM (93.3%)

DISCUSSION: The risk factors identified in the study corresponded consistently by each author. In contrast to other current literature, Pneumonia is a major species. The results confirmed the observations which were already made that indeed the emergence of ESBLE requires stringent preventatives.

CONCLUSION: The situation of emergence of ESBLE in the community is quite troubling. It is time to put the necessary resources in place to stop its dissemination.

Keywords:

ESBL Enterobacteriaceae-Community-acquired urinary tract infections - Bacterial resistance.

Résumé:

INTRODUCTION: l'émergence des Entérobactéries BLSE (EBLSE) en milieu communautaire est un phénomène en constante évolution et auquel les praticiens font face au quotidien. Notre objectif est d'évaluer la prévalence des EBLSE dans les IU communautaires et d'insister sur les principales recommandations pour lutter contre leur dissémination.

MATERIELS ET METHODES : Notre étude rétrospective étalée sur une période de 10 mois a inclut 692 prélèvements urinaires dans le service de Microbiologie de l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat. L'identification des EBLSE nous a permis d'évaluer leur prévalence et de faire le point sur l'antibiorésistance.

RESULTATS: L'âge moyen est de 61 ans. Le ratio H/F est de 2,56. Sur les 32 patients porteurs d'EBLSE identifiées, 9 avaient des antécédents d'hospitalisation et divers autres facteurs de risques. Nous avons noté entre autres : la résistance à TOBRAMYCINE (96,3%) ; NORFLOXACINE (93,5%) ; SULFAMETOXAZOLE + TRIMETHOPRIME (93,3%)

DISCUSSION: Les facteurs de risque relevés dans notre étude correspondaient à ceux constamment retrouvé par d'autres auteurs. *Klebsiella Pneumoniae* est l'espèce majoritaire dans notre étude contrairement à la littérature actuelle. Nos résultats confortent les observations déjà faites concernant les co-résistances. L'émergence des EBLSE communautaires nécessite des dispositions préventives rigoureuses.

CONCLUSION: la situation des EBLSE est assez préoccupante. Il est temps de mettre les moyens nécessaires en place pour stopper leur dissémination.

Mots clés:

Entérobactéries BLSE - infections urinaires communautaires-résistance bactérienne

Introduction

Le monde a connu un réel répit depuis la fin de la deuxième moitié du XXème siècle avec le développement de divers antibiotiques. Ceux-ci ont énormément contribué à la lutte contre les maladies infectieuses qui constituaient une des premières causes de mortalité dans le monde. Mais ce bond en avant connaît depuis un ralentissement dû à l'apparition des résistances bactériennes qui constituent au jour d'aujourd'hui un sérieux problème de santé publique auquel doivent faire face les praticiens au quotidien.

La résistance bactérienne aux antimicrobiens est un phénomène qui n'est ni nouveau ni surprenant [1]. En effet, les bactéries ont la capacité à s'adapter aux changements de leur environnement en développant des mécanismes pour se protéger des attaques [2]. N'est-ce pas Charles DARWIN disait que : « Les espèces qui survivent ne sont pas les espèces les plus fortes, ni les plus intelligentes, mais celles qui s'adaptent le mieux aux changements » [3]. Apparemment, les bactéries ont bien compris cela. Elles ont su s'adapter à l'utilisation croissante et irrationnelle des antibiotiques, favorisant ainsi l'apparition de résistance. Tout usage d'un antibiotique, qu'il soit approprié ou non, exerce donc une pression sélective sur les colonies bactériennes. Toutefois, plus les antibiotiques seront mal utilisés, plus la pression sélective sera forte [1].

La résistance est une préoccupation émergente en ce qui concerne le traitement des maladies infectieuses. Selon l'OMS qui a fait de la lutte contre la résistance bactérienne le thème de la journée mondiale de la santé en 2011, l'ampleur est telle que les objectifs du millénaire en termes de santé pourraient être compromis. La résistance aux antibiotiques est aujourd'hui un phénomène planétaire et l'émergence de bactéries multi résistantes (BMR) est très préoccupante non seulement dans les établissements de soins mais aussi dans le milieu communautaire où ces bactéries émergent rapidement et deviennent ainsi une source encore plus importante de risque infectieux grave. Dans certains cas, les médecins se retrouvent devant une « impasse thérapeutique », c'est à dire, la presque incapacité de trouver un traitement qui guérisse le patient. Dans ce travail nous nous sommes proposés de nous intéresser à l'émergence en milieu communautaire d'un type spécifique de bactérie : les bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu communément appelées BLSE. Décrites pour la première fois en 1983 en Allemagne, puis en France et en Tunisie en 1984, la présence de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) a été signalée ensuite dans

le monde entier, principalement chez des patients hospitalisés, en corrélation avec une importante utilisation des céphalosporines de troisième génération (C3G) et avec la nature plasmidique des BLSE [4].

Les BLSE constituent un groupe de bactéries parmi les plus concernées par la résistance bactérienne dans les infections nosocomiales et dont l'émergence en ville depuis quelques années mérite une attention particulière. Le risque d'impasse thérapeutique est de plus en plus d'actualité du fait de la sélection des autres antibiotiques encore efficaces.

La surveillance des bactéries multirésistantes (BMR), notamment les entérobactéries productrices de BLSE d'ailleurs est une forte recommandation du Haut conseil de la santé publique (HCSP) (http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20100202_enterobactBLSE.pdf).

Le but de notre travail était d'analyser les caractéristiques et la prévalence des entérobactéries BLSE impliquées dans les infections urinaires en milieu communautaire.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une période de 10 mois, de Février à Novembre 2012, au service de Bactériologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V-Rabat. Ont été incluses dans l'étude, toutes les souches d'entérobactéries issues des urines. L'identification des isolats a été basée sur les techniques bactériologiques classiques. La sensibilité à l'ensemble des antibiotiques recommandés pour les entérobactéries a été réalisée par la technique de diffusion en milieu gélosé selon les recommandations du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CA-SFM).

La détection des BLSE a été effectuée en routine à partir de l'antibiogramme par diffusion en milieu gélose, puis confirmée par une image de synergie en « bouchon de champagne » (Figure1) entre les céphalosporines à spectre étendu (ceftazidime, cefotaxime et cefepime), l'aztréonam et les disques d'antibiotiques contenant un inhibiteur de beta-lactamases (acide clavulanique).



Figure1 : Test de synergie montrant la zone d'inhibition en « bouchon de champagne »

Résultats

Le suivi épidémiologique réalisé dans le cadre du CLIN a permis de recenser les entérobactéries productrices de BLSE parmi les principales espèces étudiées provenant de l'ensemble des urines adressés au laboratoire à visée diagnostique et de déterminer la prévalence des souches productrices de BLSE par espèce au cours de ces 10 mois (Figure 2).

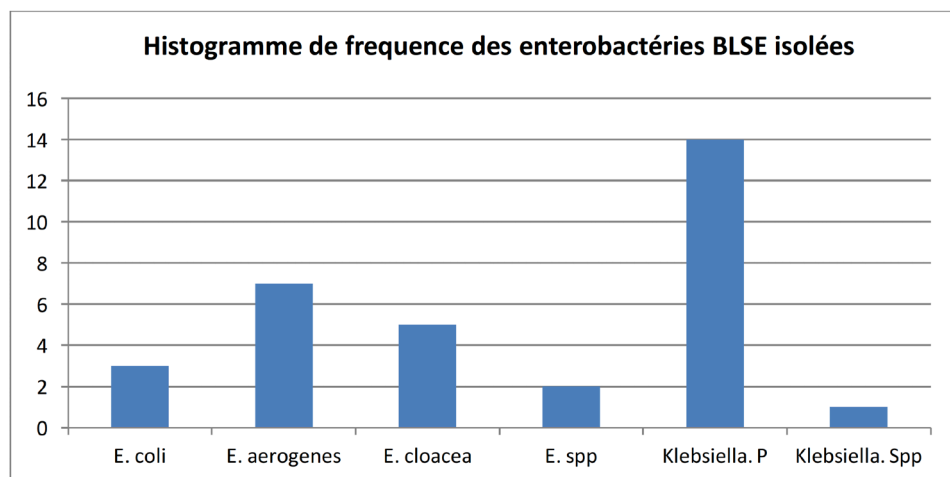


Figure 2 : Histogramme de fréquence des entérobactéries BLSE isolées.

Sur les 10 mois d'études 8450 ECBU ont été pratiqués, 1363 répondaient aux critères d'IU dont 692 étaient d'origine communautaire soit 50,77%. Parmi ces IU communautaires diagnostiquées, 32 étaient causées par des Entérobactéries productrices de BLSE soit un taux de 4,62% des infections urinaires communautaires. A l'aide de notre questionnaire d'enquête (cf. annexe 1), nous avons récolté de nombreuses données et par conséquent pu analyser notre population de manière assez précise.

L'âge des patients au moment de l'identification de la première BLSE variait entre 23ans et 87 ans avec un âge moyen de 61 ans. On peut donc dire que ce sont essentiellement des patients âgés (Figure 3).

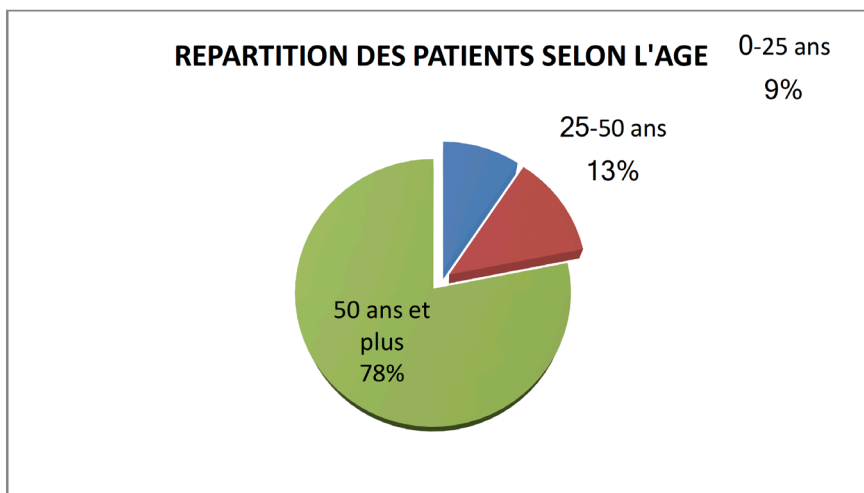


Figure 3 : Répartition des patients selon l'âge

Sur les 32 patients, nous avons recensé 23 de sexe masculin (71,9%) et 9 de sexe féminin (28,1%) donc un ratio H/F de 2,56.

Nous avons recensé les patients ayant subi une ou plusieurs hospitalisations à l'HMMV de Rabat dans les 6 mois précédant l'identification de BLSE en milieu communautaire. Sur les 32 patients 9 avaient déjà été hospitalisés précédemment soit (28,13%) avec en moyenne une seule hospitalisation excepté 2 patients qui ont bénéficié de 2 hospitalisations au cours de cette période.

Tous ces patients ont été hospitalisés dans le même service, il s'agissait du service d'urologie et la durée du séjour variait quant à elle de 3 à 40 jours (moyenne de 15,7 jours/hospitalisation).

Les motifs d'hospitalisation ne sont pas les mêmes. Seuls 2 patients avaient été admis à cause d'une IU. Pour les 7 autres il s'agissait de pathologies fonctionnelles. Et sur les 9 patients ayant des antécédents d'hospitalisation 7 ont subi une intervention chirurgicale et 6 avaient une placée au niveau de l'appareil urinaire. Nous n'avons recensé aucun autre matériel étranger. Seuls les 2 patients souffrant d'une IU ont subi une antibiothérapie. Le premier à base de colistine pendant 7 jours et le second à bas de Ciprofloxacine pendant 21 jours.

Nous avons isolé 6 espèces d'entérobactéries différentes, dominées par *Klebsiella* qui constituait l'espèce dominante avec 14 *Klebsiella pneumoniae* (43,8%) et 1 *Klebsiella spp* (3,1%). Suivi en deuxième position des *Enterobacter* avec 7 *Enterobacter aerogenes* (21,9%), 5 *Enterobacter cloacae* (15,6%) et 2 *Enterobacter spp* (6,3%). On dénombre au total 3 *Escherichia coli* (9,4%) (Figure 2).

La lecture des antibiogrammes effectués sur les différentes bactéries isolées a permis de déterminer la sensibilité et la résistance de nos isolats à 24 antibiotiques préalablement choisis en fonction de leur action sur les entérobactéries (Figure 4).

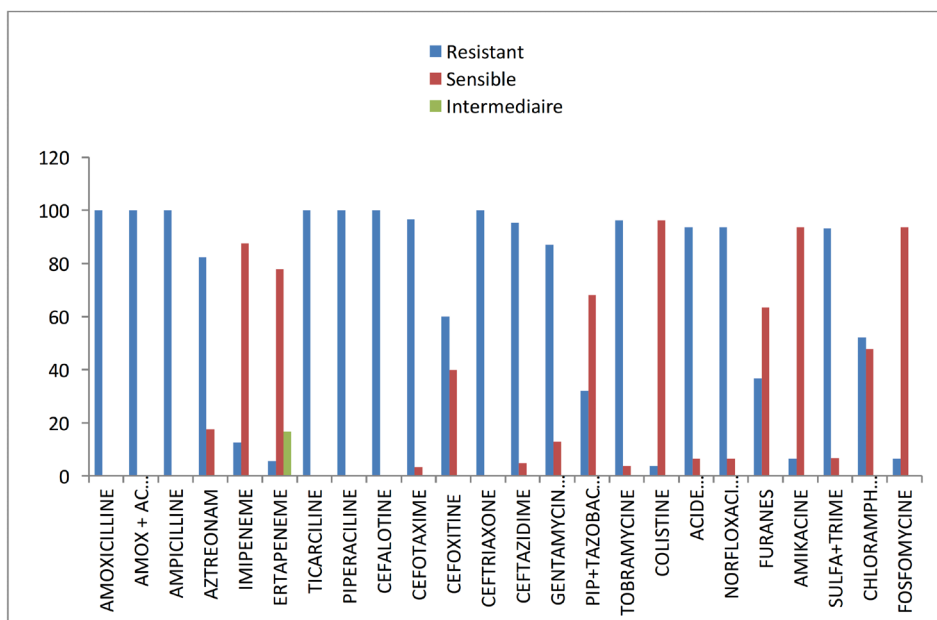


Figure 4 : Pourcentage de résistance des souches de notre étude vis-à-vis des antibiotiques testés.

Notre collectif est très nettement résistant (100%) à l'*Amoxicilline*, *Amoxicilline+Acide clavulanique*, *Ampicilline*, *ticarcilline*, *piperacilline*, *cefalotine* et *ceftriaxone*.

Il est également résistant (taux de résistance entre 80 et 100%) à *Aztreonam*, *Cefotaxime*, *Ceftazidime*, *Gentamycine 10µg*, *Tobramycine*, *Acide nalidixique*, *Norfloxacin* et *sulfamethoxazole +Trimetoprim*.

Le taux de résistance à la *Cefoxitine* est quant à lui de 60% et on note que la moitié de nos isolats était résistant au *Chloramphenicol* (52%).

Notre collectif reste sensible à différents antibiotiques : *Imipeneme* (12,5%) et à *Ertapneme* (22,2%). Il est également sensible à la *Colistine* (3,7%), aux *Furanes* (37,7%) *Amykacine* (6,5%) *Fosfomycine* (6,5%). On relève aussi que l'association *Piperacilline-Tazobactam* permet de réduire la résistance constatée lors de l'utilisation de la *Piperacilline* seule, avec l'obtention d'une sensibilité chez 68% de nos patients.

Le test de synergie effectué à l'aide d'*Amoxicilline- Acide Clavulanique*, de *céphalosporines* (*Cefotaxime*, *Ceftazidime*, *Ceftriaxone*, *Cefepime*, *Cefpirome*) et *Aztreonam* s'est révélé positif chez tous nos isolats, c'est-à-dire 100%.

Discussion

Après avoir procédé de manière minutieuse à l'analyse des 32 patients inclus dans notre étude, ainsi qu'à celle des antibiogrammes effectués, il s'agit maintenant de discuter les résultats afin de pouvoir comprendre cette émergence de bactéries BLSE en milieu communautaire.

La majorité des IU diagnostiquées concernent des consultants (50,77%). Même si ce taux reste moins important que ceux obtenus dans diverses autres études comme celle réalisée en Tunisie en 2003 qui avait relevé un pourcentage de 61,9% d'IU. Ces différentes données montrent l'importance de ce type d'infections en ville où les IU constituent une des infections bactériennes les plus fréquentes [5]. Le pourcentage des EBLSE impliquées dans ces IU diagnostiquées est assez important (4,62%). Ceci démontre l'urgence face à ce type de bactérie. Une étude effectuée à l'hôpital militaire de Meknès et publiée en 2009 [6], révèle un taux significatif de 1,5% de EBLSE sur un échantillon de 409 souches d'Entérobactéries identifiées dans les UI communautaires. L'étude Goldstein 2000 menée en 1997 en France et dont les résultats dénombraient 5 EBLSE isolées sur 1031 entérobactéries (0,48 %) dont 2 cas seulement étaient communautaires nous conforte dans l'idée que les EBLSE sont en nette augmentation d'année en année.

La première constatation a trait aux patients, avec la mise en évidence de nombreuses caractéristiques communes. Nous pouvons dire que notre population est d'âge avancé, ce qui est tout à fait compréhensible vu qu'il s'agit là d'une étude concernant les infections urinaires dont la prévalence est très élevée chez les sujets âgés [7]. Généralement dans les IU, on observe que les femmes sont majoritaires ce qui n'est pas le cas de notre échantillon puisque on recense 23 hommes et 9 femmes (ratio H/F = 2,56). Certaines études [8,9] rapportent que les patients de sexe masculin sont plus infectés par les bactéries BLSE que ceux de sexe féminin, mais il n'y a pas de consensus sur la question. Une autre étude menée au Canada rapporte quant à elle un risque plus élevé chez la femme [10]. Il semble donc difficile de conclure si le sexe constitue un facteur

de risque ou pas dans les infections à entérobactéries BLSE. L'hypothèse que nous avons émise dans notre étude concernant cette constatation est que l'étude étant faite dans un hôpital militaire, la proportion élevée des hommes s'explique par le fait que c'est le sexe dominant de la profession. Environ un tiers de nos patients (28%) ont subi au moins une hospitalisation dans les 6 mois précédant l'identification de la BLSE avec des séjours d'hospitalisation de durée assez longue. On note aussi que ces patients ont subi une ou plusieurs interventions chirurgicales ainsi que l'usage de matériels étrangers comme les sondes. Ces différentes données sont compatibles avec les facteurs de risque décrits dans la littérature [9, 11-13]. Même si nous n'avons pas pu faire une étude plus poussée sur les différents isolats notamment en employant la PCR pour distinguer les différentes souches et les comparer aux souches nosocomiales, nous pouvons émettre l'hypothèse que ces patients ont certainement été colonisés à l'hôpital lors de leur séjour avant de développer l'infection en ville. La deuxième constatation réside dans l'analyse épidémiologique de notre échantillon. La répartition des espèces responsables d'infections à entérobactéries BLSE dans notre population montre que la situation actuelle n'est pas la même comparativement à ce qui est décrit de nos jours dans les pays développés où la question a fait l'objet de différentes études. Depuis les années 2000, il a été observé une évolution dans la prévalence des espèces d'entérobactéries productrices de BLSE. En effet dès l'observation des premières BLSE, nous avons constaté que l'espèce la plus incriminée dans ce type de résistance était *Klebsiella* notamment *Klebsiella pneumoniae* mais à partir des années 2000 un changement survint et on remarque que les *E. coli* sont les espèces BLSE les plus isolées [14, 15, 16]. Dans notre échantillon *Klebsiella pneumoniae* reste majoritaire et *Escherichia coli* n'arrive qu'en 4ème position avec juste 3 patients porteurs d'*E. Coli* productrices de BLSE. Les études réalisées en 2002 au CHU la Rabta de Tunis [17] ont montré des résultats similaires avec *K. pneumoniae* comme espèce majoritaire. Ceci nous laisse penser qu'il se peut que le Maghreb soit encore épargné par ces changements dans les caractéristiques épidémiologiques des EBLSE.

L'étude de profils de résistance de nos différents isolats à partir des antibiogrammes réalisés montre que les souches isolées sont toutes résistantes aux pénicillines, à l'*Aztreonam* et aux céphalosporines. Les carbapénèmes restent efficaces sur les entérobactéries BLSE. En revanche, on constate que les EBLSE qui sont par définition sensibles aux céphamycines (*Cefoxetine*) présentent un taux de résistance de 60%. Cette anomalie trouve son explication dans le fait que notre échantillon inclut des espèces d'*Enterobacter* qui sont naturellement résistantes aux céphamycines. L'autre constat est le phénomène de co-résistances déjà rapportées dans plusieurs études, notre échantillon a montré des profils de résistances assez élevé vis-à-vis des aminosides

(TOBRAMYCINE, GENTAMYCINE, AMIKACINE), des quinolones (ACIDE NALIDIXIQUE ET NORFLOXACINE), et de l'association SULFAMETHOXAZOLE +TRIMETHOPRIME. Les co-résistances dans le cas des entérobactéries s'expliquent par la présence sur les plasmides [18, 19, 20,21] porteurs des gènes d'expression BLSE notamment le CTX-M, d'autres gènes de résistances à d'autres antibiotiques. Une étude réalisée en Espagne sur 285 entérobactéries productrices de BLSE [22] permet de comprendre l'ampleur du phénomène. Les résultats de cette étude étaient : Taux de résistance de : (*Tobramycine* 27,4% - *Amikacine* 6,7% - *Acide Nalidixique* 56,1% - *Ciprofloxacine* 37,2%). Une autre étude dénommée TEST(TIGECYCLINE Evaluation and Surveillance Trials) réalisée sur 3 ans entre 2004 et 2007 et portant sur 24 pays européens [8] donne des résultats concordants et surtout a mis en évidence le faible taux de résistances par rapport aux mêmes antibiotiques chez les entérobactéries non productrices de BLSE. L'évolution des résistances à la FOSFOMYCINE, mais aussi aux furanes, devra être particulièrement suivie. Dans notre échantillon elle est de 6,5% pour la FOSFOMYCINE et de 37,4% pour les Furanes. La prévalence de la résistance à LA FOSFOMYCINE reste actuellement inférieure à 2 % en France mais atteint 25 % dans certaines régions espagnoles. Ces antibiotiques connaissent une pression de sélection assez élevée du fait de leur utilisation abusive en milieu communautaire où ils sont délivrés en pharmacie très souvent sans ordonnance, leur prix abordable favorisant l'automédication. A la lumière de ce qui précède, les infections urinaires à entérobactéries BLSE échappent donc aux schémas thérapeutiques classiques ou susceptibles de l'être, qui reposent sur les pénicillines, Céphalosporines de 3eme génération, les fluoroquinolones et les aminosides. De ce fait, les traitements basés sur l'utilisation des carbapénèmes considérées comme traitements de dernier recours dans les IU vont s'intensifier et l'augmentation de leur utilisation n'aura qu'une conséquence : l'apparition d'entérobactéries productrices de carbapénèmases. Les carbapénèmases s'observent pour le moment surtout dans l'espèce *K. pneumoniae* mais toutes les entérobactéries sont susceptibles de devenir productrices car les gènes qui codent sont mobiles. Les entérobactéries BLSE sont aussi résistantes à d'autres familles d'antibiotiques, par le fait de co-résistances causées par la présence de gènes associés sur les mêmes plasmides et l'émergence de cette multi résistance au sein de cette famille bactérienne nous confronte donc au risque d'impasse thérapeutique. D'où la nécessité de se conformer aux mesures mises en place pour prévenir la dissémination.

Conclusion

Découvertes au début des années 1980, les BLSE se sont rapidement développées au point de devenir l'une des résistances les plus rencontrées au laboratoire d'analyses bactériologiques et l'incidence des souches bactériennes productrices de ces enzymes ne cesse d'augmenter.

L'émergence des bactéries BLSE et leur importance dans la prévalence des IU urinaires en ville est une situation de plus en plus inquiétante. Isolées chez l'homme mais également chez diverses espèces animales et dans la nourriture les enzymes de type BLSE sont détectées partout où elles sont recherchées, démontrant alors leur très grande capacité de dissémination. Les gènes de résistances BLSE sont situés sur des plasmides et sont souvent associés à d'autres gènes de résistances contre les fluoroquinolones, les aminosides et à TRIMETHOPRIME + SULFAMETHOXAZOLE donnant naissance à des bactéries multirésistantes. Les alternatives thérapeutiques sont alors restreintes aux carbapénèmes pour le traitement des infections sévères ou à des antibiotiques tels que les NITROFURANES ou la FOSFOMYCINE pour la prise en charge des infections urinaires en médecine communautaire.

Dans l'état actuel du développement des antibiotiques par l'industrie, il est peu probable que nous disposions prochainement de nouvelles molécules efficaces sur les EBLSE. La détection de BLSE en routine est essentiellement phénotypique, et est visualisée par la synergie entre l'acide clavulanique et C3G, le génotypage est indiqué en cas d'absence de synergie. La prévalence des bactéries BLSE témoigne d'une situation alarmante. Vu l'ampleur et la complexité du problème, et en attendant l'avènement de nouvelles molécules, il est actuellement impératif, pour freiner l'envahissement de ce phénotype : d'appliquer les mesures d'isolement technique et géographique et de rationaliser la prescription des ATB. Cela doit passer par une éducation des patients, la formation et la sensibilisation des prescripteurs, l'application des procédures d'hygiène, et la mise en place d'un réseau de surveillance des résistances bactériennes. Ainsi, il semble pertinent de mettre en place un comité des antibiotiques (CA), un comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) et une équipe opérationnelle en hygiène hospitalière (EOHH) afin d'aborder le problème dans une approche pluridisciplinaire fondée essentiellement sur la prévention.

Ce n'est qu'à travers les efforts consentis par les différents acteurs que la recrudescence actuelle de ce phénotype pourra être maîtrisée.

Bibliographie

- 1) Guide pharmaceutique PSF-CI. Comprendre et promouvoir les bonnes pratiques pharmaceutiques. Décembre 2003. www.psfci.org
- 2) **Maria Sjölund, Jonas Bonnedahl et al.** Dissemination of Multidrug-Resistant Bacteria into the Arctic. *Emerging Infectious Diseases*. Vol. 14, No. 1, January 2008. www.cdc.gov/eid
- 3) **Charles Darwin / 1809-1882.** Citation Evolution. www.atheisme.free.fr
- 4) **Moragny J** ; Surveillance épidémiologique des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi au sein du CHU de Besançon de janvier 2000 à décembre 2001.
- 5) **Alvarez C, Pangon B, Allouch PY, Ghnassia JC.** Infections urinaires : principaux aspects épidémiologiques, bactériologiques et cliniques. *Feuillets Biol* 1992;23(no 189):15–24.
- 6) **Chandrashekhar TS, Joshi HS, Gurung M, Shrestha N, Shivananda PG.** Frequency and susceptibility profile of pathogens causing urinary tract infections at a tertiary care hospital in Western Nepal. *Singapore Med J* 2006; 47:281—5.
- 7) **B. Debre, D. Saighi, M. Peyromaure** Urologie connaissance et pratique Masson 2004
- 8) **R. Colodner, W. Rock, B. Chazan, N. Keller, N. Guy, W. Sakran, R. Raz.** Risk factors for the development of extended-spectrum betalactamase- producing bacteria in non-hospitalized patients. *Eur J Clin Microbial Infect Dis* (2004) 23, 163-167.
- 9) **J. Rodriguez-Bano, M. Dolores Navarro, L. Romero, L. Martinez-Martinez, M.A. Muniain, E.J. Perea, R. Perez-Cano A. Pascual.** Epidemiology and clinical features of infection caused by extended-spectrum beta-lactamases-producing *E. coli* in non-hospitalized patients. *J Clin Microbiol* (2004), 1089-1094.
- 10) **Krystina L. Woods, James R. Johnson, Sofia Padkowsky, Noriel Mariano, Rita Colon-Urban, Mahmoud Hassanein, Wehbeh Wehbeh,** Community-Associated *Escherichia coli* Harboring CTX-M - Lactamases from Urine Cultures from Pediatric Patients *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* p. 2209–2210

- 11) **C.T. Moor, S.A. Roberts, G. Simmons, S. Briggs, A.J. Morris, J. Smith, H. Heffernan.** Extended spectrum β -lactamase (ESBL)- producing enterobacteria: factors associated with infection in the community setting, Auckland, New Zealand. *J Hosp Infect* (2008) 68, 355-362.
- 12) **E. Calbo, V. Romani, M. Xercavins, L. Gomez, C. Garcia Vidal, S. Quintana, J. Vila, J. Garau.** Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *E. coli* harbouring extended spectrum β -lactamases. *J A. Andremont Antimicrob Chemother* (2006) 57, 780-783
- 13) **A. Andremont** Comment définir le potentiel de sélection de la résistance bactérienne aux antibiotiques *Médecine et maladies infectieuses* 35 (2005) S207-S211
- 14) **Bertrand X, Hocquet D, Boisson K, Siebor E, Plesiat P, Talon D.** Molecular epidemiology of Enterobacteriaceae producing extended spectrum beta-lactamase in a French university-affiliated hospital. *Int J Antimicrob Agents*. 2003 Aug; 22(2):128-33.
- 15) **Bure A, Legrand P, Arlet G, Jarlier V, Paul G, Philippon A.** Dissemination in five French hospitals of *Klebsiella pneumonia* serotype K25 harbouring a new transferable enzymatic resistance to third generation cephalosporins and aztreonam. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1988 Dec;7(6):780-2.
- 16) **Coque TM, Baquero F, Canton R.** Increasing prevalence of ESBL producing Enterobacteriaceae in Europe. *Euro Surveill*. 2008 Nov 20;13(47).
- 17) **Courvalin P.** L'antibiogramme. 2e édition, Eska, 2006
- 18) **R.Bonnet Minireview:** growing group of extended-spectrum β -lactamases: the CTX-Menzymes. *Antimicrob Agents Chemother* (2004) 48, 1-14.
- 19) **F. Perez, A. Endimiani, K.M Hujer, R.A Bonomo.** The continuing challenge of ESBLs. *Curr Opin Pharmacol* (2007) 7, 459-469.
- 20) **P. Nordmann, L. Poirel.** Emergence of plasmid-mediated resistance to quinolones in Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* (2005) 56, 463-469.

- 21) **M.J. Schwaber, S. Navon-Venezia, D. Swartz, Y. Carmeli.** High levels of antimicrobial coresistance among extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob. Agents Chemother* (2005), 2137-2139.
- 22) **N. Norskov-Lauritsen.** Antimicrobial susceptibility of tigecycline and comparators against bacterial isolates collected as part of the TEST study in Europe (2004-2007). *Int J Antimicrob Agents* (2009).

QUESTIONNAIRE D'ENQUETE BLSE

NOM DU PATIENT :

SEXE :

AGE :

Provenance :

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES :

- Service d'hospitalisation :
Date d'admission : _____ date de sortie _____ durée du séjour : _____
- Motif d'hospitalisation : _____
- Intervention chirurgicale au cours de l'hospitalisation :
 - Inconnu
 - Non
 - Oui : date _____ type _____
- Présence d'un cathéter et autre matériel étranger :
 - Inconnu
 - Non
 - Oui
- Antibiothérapie instaurée avant l'identification de BLSE :
 - Inconnu
 - Non
 - Oui : nom de l'ATB : _____ Du : _____ au : _____ = _____ j
Du : _____ au : _____ = _____ j
Du : _____ au : _____ = _____ j
- Antibiothérapie prophylactique :
 - Non
 - Oui
- ECBU
Date de réalisation: _____ germe isolé : _____
- Antibiothérapie après identification de BLSE :
 - Inconnu
 - Non
 - Oui : nom de l'ATB : _____ Du : _____ au : _____ = _____ j
Du : _____ au : _____ = _____ j
Du : _____ au : _____ = _____ j
- Réalisation d'ECBU de contrôle :
 - Inconnu
 - Non
 - Oui

La mucoviscidose au Luxembourg

Schlessner M¹, Denine I¹, De la Fuente Garcia I², Charatsi AM², Allard S²,
Da Silva E¹, Atlan C³, Schierloh U⁴, Garnier S⁵, Cros N⁶, Schlessner F⁶, Kuffer V⁷,
Spinelli S⁷, Meulmans A⁸, Grings A⁸, De la Barrière H¹

Centre Luxembourgeois de Mucoviscidose et des Maladies Apparentées, Centre
Hospitalier de Luxembourg, services de pneumologie¹, de pédiatrie général²,
d'endocrinologie adulte³, d'endocrinologie pédiatrique⁴, de pharmacie⁵, de
kinésithérapie⁶, de diététique⁷, de psychologie⁸.

Abstract:

Cystic fibrosis (CF) is the most frequent life threatening genetic disease in the Caucasian population. In Luxembourg, most of the patients suffering from this disease are treated in the Luxembourg Centre of CF and Related Diseases, Centre Luxembourgeois de Mucoviscidose et des Maladies Apparentées (CLMMA). When comparing patients in the CLMMA to the patients of the European CF Registry, the qualitative indicators show comparable results. However, the diagnosis of the disease is made tardily in Luxembourg, inciting the development of a neonatal screening program. The Belgian diagnostic genetic kits that are currently used do not include all the mutations found in the migratory population of Luxembourg. A diagnosis specifically adapted to the population of Luxembourg should be developed. The prevalence and incidence of CF in the mixed population of Luxembourg have been calculated.

Résumé:

La mucoviscidose est la maladie génétique létale la plus fréquente dans la population caucasienne. Au Luxembourg, les patients atteints de cette maladie sont pour la plupart pris en charge au Centre Luxembourgeois de Mucoviscidose et des Maladies Apparentées (CLMMA). En comparant les patients du CLMMA avec les patients du registre européen de mucoviscidose, les indicateurs qualitatifs montrent des résultats comparables. Cependant, le diagnostic est posé plus tardivement au Luxembourg incitant au développement d'un programme de dépistage néonatal. Les kits belges de diagnostic génétique actuellement utilisés ne recouvrent pas toutes les mutations rencontrées au sein de la population migratoire du Luxembourg. Un diagnostic spécifiquement adapté à la population luxembourgeoise devra donc être développé. La prévalence et l'incidence de la mucoviscidose au sein de la population mixte luxembourgeoise ont été calculées.

Keywords:

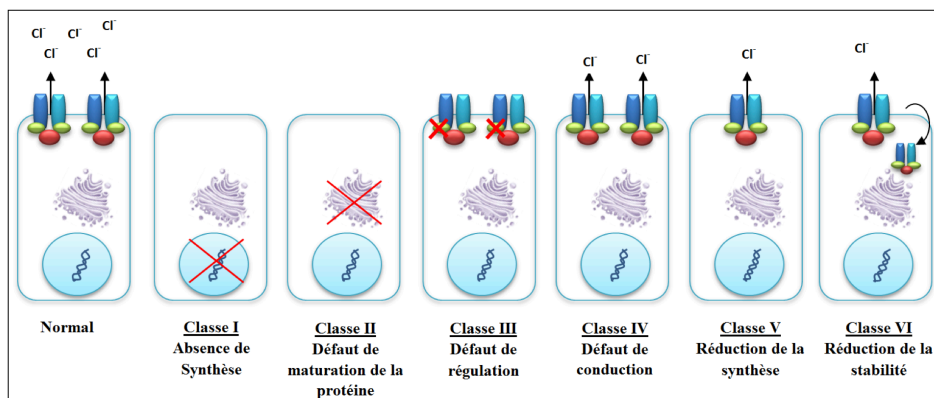
Mucoviscidose, CLMMA, registre européen ECFPR, Luxembourg.

Introduction

La mucoviscidose ou Cystic Fibrosis (CF) est la maladie génétique létale la plus fréquente au sein des populations caucasiennes^{1,2}. L'incidence de cette maladie dans l'Union Européenne (UE) est très variée, allant de 1/1300 à 1/7914 naissances selon les pays et une prévalence allant de 0,104 à 2,98 pour 10.000 habitants³. Au Luxembourg, l'incidence et la prévalence de la CF sont inconnues. Il s'agit d'une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive due à une mutation d'un gène du Chromosome 7 codant pour la protéine membranaire « Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator » (CFTR). Cette protéine est impliquée dans le transport des ions chlorure (Cl⁻) de part et d'autre des cellules épithéliales et se retrouve dans les membranes cellulaires du système respiratoire, du tractus digestif, des glandes sudoripares et du système reproductif⁴.

Depuis la découverte du gène CFTR en 1989, plus de 2000 mutations sont répertoriées⁵. En fonction du dysfonctionnement de la protéine CFTR, 6 classes sont identifiées⁶ (cf figure 1).

FIGURE 1: CLASSES DE MUTATION CFTR



Les mutations de classe I conduisent à un arrêt prématuré de la synthèse de la protéine. Les mutations de classe II interfèrent avec la maturation et le transport de la protéine vers la membrane plasmique, c'est le cas notamment de la mutation F508del la plus fréquente en Europe. Les classes III altèrent la régulation de l'ouverture du canal Cl⁻. Les mutations de classe IV affectent la conductance du canal Cl⁻. Les mutations de classes V réduisent la synthèse de la protéine CFTR et celles de classe VI réduisent la stabilité de la protéine.

Ces différentes mutations sont associées à un large spectre de phénotypes cliniques. En effet, les mutations de classes I, II et III et VI entraînent habituellement une insuffisance pancréatique et une atteinte pulmonaire marquée, elles sont considérées comme des mutations « sévères », tandis que les mutations de classe IV et V entraînent habituellement des maladies plus « modérées » et non associées à une insuffisance pancréatique¹. Le tableau clinique sévère de CF est associé à une atteinte respiratoire, une insuffisance pancréatique exocrine avec malabsorption, une atteinte digestive et un retard de croissance. De plus, un diabète, une atteinte hépatique allant jusqu'à la cirrhose avec une hypertension portale et l'absence des canaux déférents chez les hommes peuvent compléter ce tableau.

La corrélation entre le phénotype et le génotype reste cependant peu claire, ce qui a incité le « Johns Hopkins University » à documenter des données cliniques et génétiques de plus de 88.000 patients dans une base de données ouverte appelée CFTR2⁵.

D'autres mutations du gène CFTR donnent un tableau clinique incomplet de CF avec une atteinte mono-organe tels que les pancréatites chroniques, certaines bronchiectasies sévères, la stérilité masculine par l'absence des canaux déférents⁷. On parle alors de CFTR-related disorders (CFTR-RD).

L'espérance de vie des patients atteints de CF est passée d'une médiane de survie de l'ordre de 2 ans dans les années 1950 à probablement 50 ans^{8,9}, pour les enfants nés en 2016. Cette amélioration est due aux progrès au niveau des traitements de la malabsorption et des déficits nutritionnels, des infections ainsi que du dégagement bronchique avec de nouveaux mucolytiques et de nouvelles techniques de kinésithérapie. Un diagnostic rapide, notamment favorisé par un dépistage néonatal, suivi de l'instauration précoce des nouveaux traitements influence ainsi largement l'amélioration de l'espérance de vie¹⁰. De plus, l'organisation de la prise en charge dans des centres spécialisés a contribué à l'évolution du pronostic des patients¹¹. Actuellement, une nouvelle aire s'ouvre avec l'arrivée des traitements personnalisés permettant de corriger directement certaines dysfonctions génétiques ou protéiques de la protéine CFTR tel que l'Ivacaftor, le Lumacaftor et le PTC 124^{12,13}.

A l'opposé de la plupart des pays de l'UE, le Luxembourg n'organise pas de dépistage néonatal de la CF¹⁴. Le diagnostic est posé au moment de l'apparition des symptômes évocateurs de la maladie. La prise en charge des patients est organisée dans une clinique pluridisciplinaire dans le service de pneumologie du Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) et identifiée depuis 2013 comme Centre Luxembourgeois de la Mucoviscidose et des Maladies Apparentées (CLMMA). Ce centre prend en charge les patients atteints de CF, de CFTR-RD et de maladies apparentées (MA) tels que les

dyskinésies ciliaires et les bronchiectasies sévères d'autre origine. Il est constitué d'une équipe pluridisciplinaire (médecins, coordinatrice, soignants spécialisés, diététiciens, kinésithérapeutes, psychologues) qui organise la prise en charge globale des patients, si nécessaire en collaboration avec des centres de référence en mucoviscidose et transplantation pulmonaire internationaux afin d'assurer le traitement optimal.

En 2015, le CLMMA a intégré le registre européen de la CF (European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR)) afin de documenter son activité et de permettre un benchmark avec les autres centres de l'UE. Le dernier rapport de ce registre datant de 2014 faisait état de plus de 35.000 patients de 26 pays¹⁵.

L'objectif de cet article est d'étudier les caractéristiques des patients suivis au CLMMA et de les comparer à ceux du registre européen, d'estimer l'incidence et la prévalence de la mucoviscidose au Luxembourg et d'en déduire le nombre de patients atteints de mucoviscidose au Luxembourg en le rapportant au nombre des patients actuellement suivis au CLMMA. Des propositions d'amélioration de la prise en charge de la maladie adaptées à la population luxembourgeoise sont présentées.

Méthodologie

La population étudiée est composée de patients adultes et pédiatriques atteints de CF, de CFTR-RD et de MA suivis au CLMMA en 2016. Le nombre de ces patients est présenté.

Une analyse détaillée des patients CF suivis au CLMMA est réalisée. Elle porte sur le sexe et l'âge au diagnostic et au suivi en 2016. Le nombre de patients décédés, transplantés et sur liste de transplantation pulmonaire est revu pour la période de 2000 à 2016 pour le service pneumologie du CHL et du CLMMA.

Les données génétiques avec les classes de mutation sont présentées et confrontées aux données CFTR2.

Le meilleur volume expiratoire maximal par seconde (VEMS)¹⁶, le meilleur Index de Masse Corporelle (IMC) exprimé en kg/m² pour les adultes et en z-score¹⁷ pour les patients pédiatriques et le statut bactériologique sont étudiés pour l'année 2016.

Les données citées ci-dessus sont comparées aux données du registre européen résultant du dernier rapport datant de 2014¹⁷.

L'incidence et la prévalence de la CF au Luxembourg sont calculées en tenant compte des proportions des populations immigrées et des incidences et prévalences respectives dans leurs pays d'origine. Pour la population autochtone du Luxembourg, l'incidence et la prévalence sont considérées comme étant la moyenne des incidences et prévalences dans les 3 pays limitrophes

(France, Belgique, Allemagne)³.

Dans une première étape, les incidences et prévalences relatives de la CF sont calculées (incidence relative= proportion de la population immigrée au Luxembourg x incidence de la CF dans le pays d'origine et la prévalence relative= proportion de la population immigrée au Luxembourg x prévalence de la CF dans le pays d'origine). La somme de ces incidences et prévalences relatives correspond à l'incidence et la prévalence de la CF au Luxembourg.

Résultats

1. Nombre de patients suivis au CLMMA:

Le tableau 1 reprend le nombre de patients suivi au CLMMA en 2016. Au total, 62 patients sont suivis au CLMMA, 38 (61,3%) sont atteints de CF, 8 (12,9%) ont un CFTR-RD et 16 (25,8%) présentent une MA.

TABEAU 1: NOMBRE DE PATIENTS SUIVIS AU CLMMA EN 2016 :

Patient suivis au CLMMA	Nombre de patients	% TOTAL
CF	38	61,3 %
CFTR-RD	8	12,9%
MA	16	25,8 %
* Dyskinésie ciliaire	8	
* Bronchectasie sévère d'étiologie non déterminée	8	
TOTAL patients	62	100 %

2. Population de patients atteints de CF suivis au CLMMA:

Le tableau 2 reprend l'âge des patients atteints de CF au diagnostic et au suivi en 2016 au CLMMA et en 2014 dans L'ECFSPR. L'âge moyen des patients CF en 2016 est de 20,3 ans (0,33-52) et l'âge médian est de 19 ans. 15 patients (39%) appartiennent à la population pédiatrique (<18ans) avec un âge moyen de 6,3 ans (0,33 -15) et un âge médian de 5 ans. La population adulte (≥ 18ans) représente 23 patients (61%) avec un âge moyen de 29,4 ans (18-52) et un âge médian de 30 ans.

35.582 patients sont répertoriés dans l'ECFSPR en 2014, l'âge moyen de ces patients est de 20,5 ans et l'âge médian est de 18,6. 48,2% appartiennent à la population pédiatriques (<18ans) et 51,8% à la population adulte (≥ 18ans).

L'âge moyen des patients au diagnostic est de 5,9 ans (0-30) et l'âge médian est de 1 an. Pour la population pédiatrique l'âge moyen au diagnostic est de 0,6 ans (0-2,9) et l'âge médian est de 0,5 ans. Pour la population adulte l'âge moyen

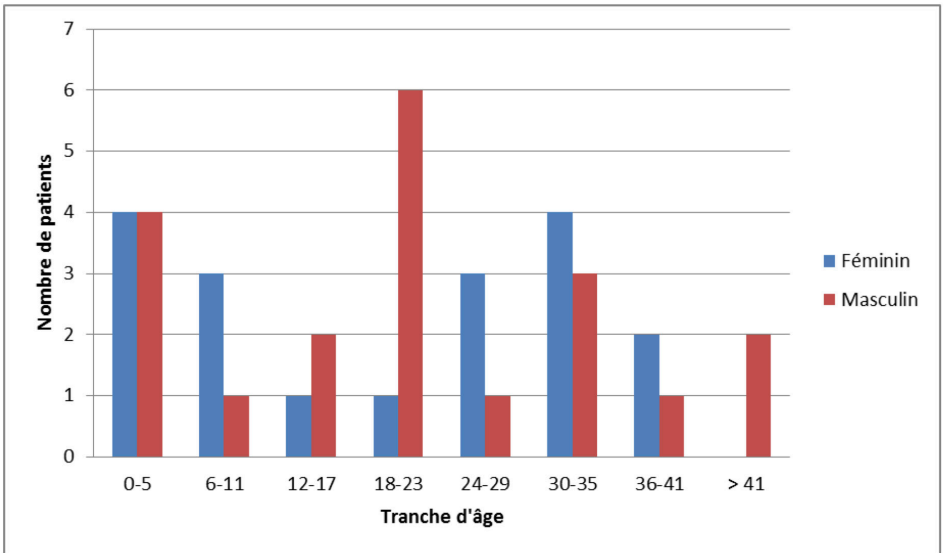
au diagnostic est de 9,3 ans (0-30) et l'âge médian est de 5 ans.
 L'âge moyen des patients de l'ECFSPR au diagnostic est de 4,08 (0-19,3) ans et l'âge médian est de 0,33 ans.

Tableau 2: Âge (années) des patients atteints de CF au diagnostic et au suivi au CLMMA en 2016 et dans l'ECFSPR en 2014:

	Patients pédiatriques n=15 (39%)	Patients adultes n=23 (61%)	Tous les patients n=38	Patients du ECFSPR (n=35.582)
Âge moyen en 2016	6,3 (0,33-15)	29,4 (18-52)	20,3	20,5
Âge médian en 2016	5	30	19	18,6
Âge moyen au diagnostic	0,6	9,3	5,9	4,08 (0-79,3)
Âge médian au diagnostic	0,5	5	1	0,33

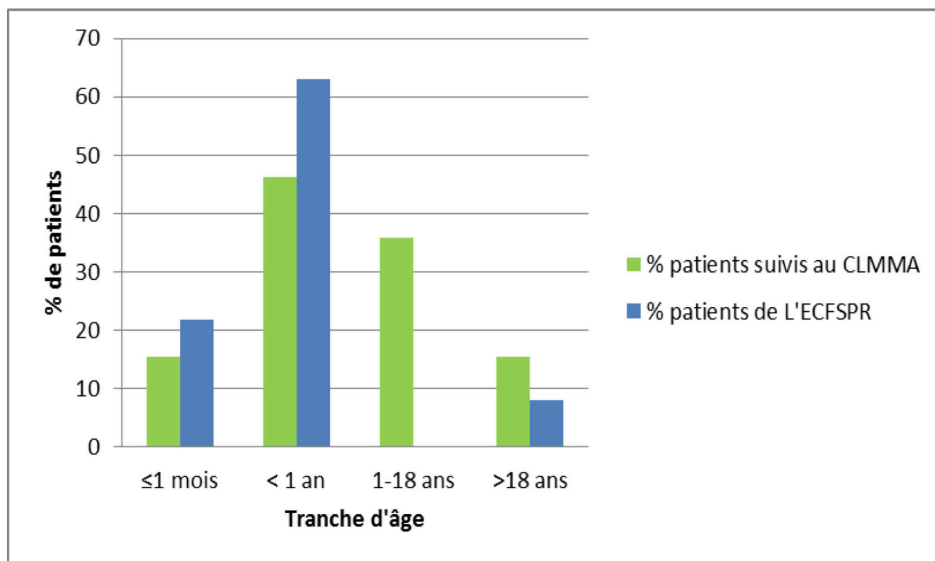
La figure 2 reprend le nombre de patients en fonction des tranches d'âges de 5 ans et en fonction du sexe.
 Parmi les patients suivis au CLMMA, 18 sont de sexe féminin (47,4%) et 20 de sexe masculin (52,6%). Dans l'ECFSPR, cette proportion est respectivement de 47,4% et 52,6%.

FIGURE 2: REPARTITION DES PATIENTS ATTEINTS DE CF EN FONCTION DES TRANCHES D'AGES ET DU SEXE EN 2016



La figure 3 reprend la proportion de patient en fonction des tranches d'âge au moment du diagnostic. 6 patients (15,8%) suivis au CLMMA ont été diagnostiqués avant 1 mois. 18 patients (47,4%) ont été diagnostiqués avant 1 an. 15 patients (39,5%) ont été diagnostiqués entre 1 et 18 ans. 6 patients (15,8%) ont été diagnostiqués après 18 ans. Dans l'ECFSPR, 21,8% des patients sont diagnostiqués avant 1 mois, 62% avant 1 an et 8% après 18 ans. Le registre ne dispose pas de données de patients diagnostiqués entre 1 et 18 ans.

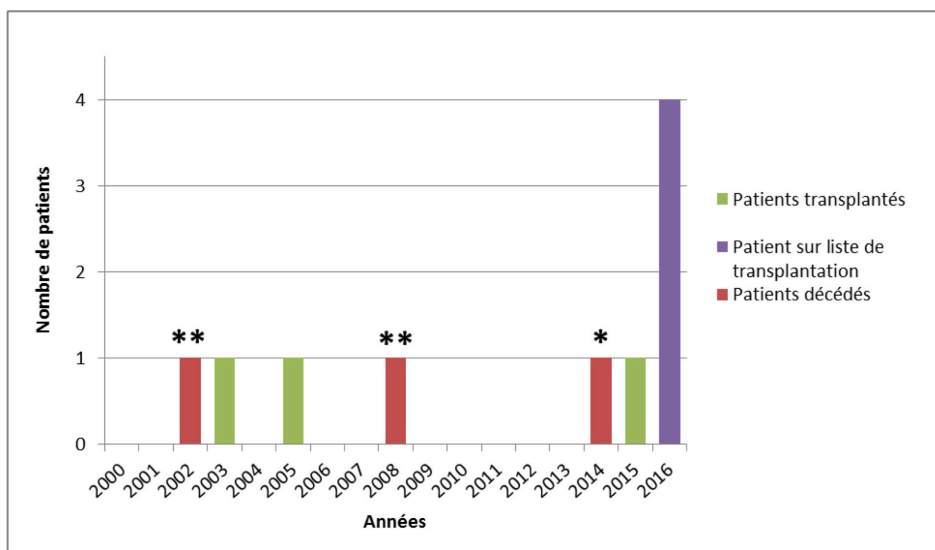
FIGURE 3: PROPORTION DE PATIENT EN FONCTION DES TRANCHES D'ÂGE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC AU CLMMA ET DANS L'ECFSPR



La figure 4 reprend le nombre de patients décédés et transplantés pulmonaire entre 2000 et 2016. 3 patients sont décédés, 2 à l'âge de 20 et 35 ans suite à une insuffisance respiratoire sévère et 1 à l'âge de 56 ans suite à un cancer du poumon à petite cellule. En 2016, 3 patients (7,9%) sont transplantés pulmonaire et 4 (10,5%) sont en attente d'une transplantation.

Dans l'ECFSPR en 2014, 5,3% des patients suivis sont transplantés pulmonaire. Le registre ne dispose pas de données de patients en attente de transplantation.

Figure 4: Nombre de patients décédés et bénéficiant d'une transplantation pulmonaire de 2000 à 2016



3. Génotype:

Le tableau 3 reprend le génotype et les fréquences alléliques des patients CF suivis au CLMMA et dans l'ECFSPR. 16 mutations sont identifiées chez les patients suivis au CLMMA.

7 patients (18,4%) ont une mutation de classe I, 1 (2,6%) à l'état homozygote et 6 (15,8%) à l'état hétérozygote.

30 patients (78,9%) ont une mutation de classe II. 21 (55,3 %) à l'état et 9 (23,7%) à l'état hétérozygote. La mutation la plus fréquente est la mutation F508del.

1 patient (2,6%) porte une mutation de classe III hétérozygote.

5 patients (13,1) portent une mutation de classe IV hétérozygote.

1 patient (2,6%) porte une mutation de classe V homozygote.

1 patient (2,6%) est en cours de séquençage.

Seulement les 15 mutations les plus fréquentes sont présentées dans l'ECFSPR.

TABLEAU 3: GENOTYPE DES PATIENTS CF SUIVIS AU CLMMA EN 2016

Mutation CFTR	Classe	Nombre	%	% registre européen
G542X	I	2	2,7%	2,8%
2711 del T	I	1	1,3%	/
621+1G->T	I	2	2,7%	0,7
1717.1G>A	I	1	1,3%	0,9
W1282X	I	1	1,3%	1,2
R553X	I	2	2,7%	0,7
F508 del	II	51	68,9%	61,2%
H1054D	II	1	1,3%	/
A561E	II	1	1,3%	/
N1303K	II	1	1,3%	/
G178R	III	1	1,3%	/
R334W	IV	2	2,7%	/
R347P	IV	3	4,1%	/
I1234V	IV	2	2,7%	/
3849+10kb C->T	V	2	2,7%	0,8
W2789	V	1	1,3%	/
Totale		74	100%	

Le tableau 4 reprend 2 cas particuliers identifiés suite à la confrontation des données génétique des patients à la base de données CFTR2.

TABEAU 4: CAS PARTICULIERS IDENTIFIÉS SUITE À LA CONFRONTATION DES DONNÉES GÉNÉTIQUE AU CFTR2

Mutation CFTR	Classe	Classification CLMMA	Classification clinique	Classification CFTR2	Classification clinique
3849+10kb C->T homozygote	V	CF		CFTR-RD	
F508del – D1152H	II – IV	CFTR-RD		CF	

4. Volume Expiratoire Maximal en une Seconde (VEMS):

La figure 5 reprend le meilleur VEMS 2016 des patients CF exprimés en tant que pourcentage du VEMS prédit en fonction de l'âge. Pour 7 enfants (18,4%) âgés de 0 à 4 ans, aucune mesure de VEMS n'est disponible. Les patients pédiatriques (4 à 17 ans) ont un VEMS moyen de 83,6% (46-113%) et un VEMS médian de 88%.

Dans l'EFCSPR les patients pédiatriques (6 à 17 ans) ont un VEMS moyen de 86,7% (15,3-158,9%) et un VEMS médian de 89,4%.

Les patients adultes (≥18ans) ont un VEMS moyen de 76,7% (30-115%) et un VEMS médian de 79%. En excluant les 3 patients transplantés (7,9%), les patients adultes ont un VEMS moyen de 72,3% (30-112%) et un VEMS médian de 74% (cf figure 6). Dans l'ECFSPR les patients adultes (≥18ans) non transplantés ont un VEMS moyen de 65,0% (10,8-154,6%) et un VEMS médian de 65,6%. La droite de régression ($y = 0,5907x + 92,727$, $r^2 = 0,0804$) pour tous les patients (0 à 55 ans) montre une perte annuelle en VEMS de 0.59% par rapport à la valeur prédite. La droite de régression ($y=1,0508x + 99,39$ $r^2 =0,2453$) pour tous les patients en excluant les patients transplantés montre une perte annuelle en VEMS de 1.05% par rapport à la valeur prédite.

FIGURE 5: MEILLEUR VEMS (%) PAR RAPPORT À LA VALEUR PRÉDITE EN 2016

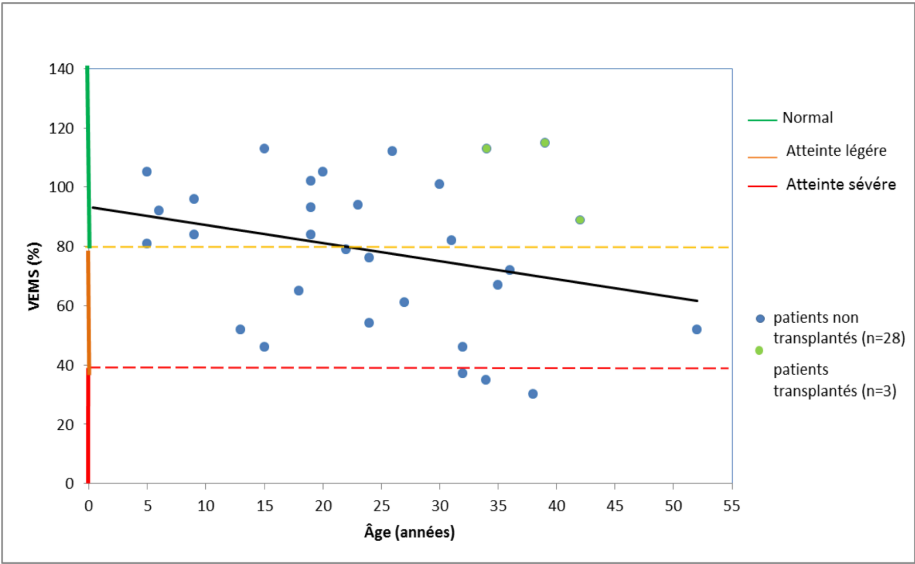
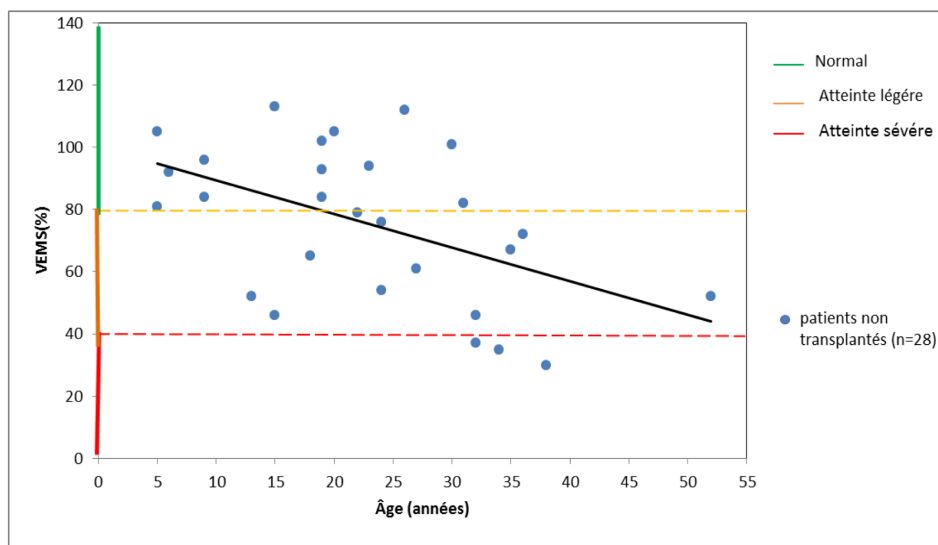


FIGURE 6: MEILLEUR VEMS (%) PAR RAPPORT À LA VALEUR PRÉDITE EN 2016 – PATIENTS NON TRANSPLANTÉS



5. Indice de masse corporelle (IMC):

Les figures 7 et 8 reprennent respectivement le meilleur z score de l'IMC des patients CF pédiatriques et le meilleur IMC en kg/ m² des patients CF adultes en fonction de l'âge. Pour 4 enfants (10,2%) âgés de 0 à 2 ans, aucune mesure d'IMC-z score n'est disponible.

Les patients pédiatriques (2 à 17 ans) ont un IMC z-score moyen de -0,52 (-3,2 - 1,8) et médian de -0,45.

Dans l'ECFSPR, les patients pédiatriques (2 à 17 ans) ont un IMC z-score moyen de -0,4 et médian de -0,3.

Les patients adultes (≥18ans) ont un IMC moyen de 22,2 (16,2 -39) kg/m² et médian de 22.

Dans l'ECFSPR, les patients adultes (≥18ans) ont un IMC moyen de 21kg/m² et médian de 21,4 kg/m².

La droite de régression ($y = 0,0437x - 0,8599$, $r^2 = 0,029$) pour les patients pédiatrique (0 à 17 ans) montre une prise annuelle en IMC-z score de 0,04. La droite de régression ($y = 0,0461x + 20,843$, $r^2 = 0,0077$) pour les patients adultes montre une prise annuelle en IMC de 0,05 kg/m².

FIGURE 7: MEILLEUR IMC Z-SCORE EN 2016 DES PATIENTS CF PÉDIATRIQUES SUIVIS AU CLMMA

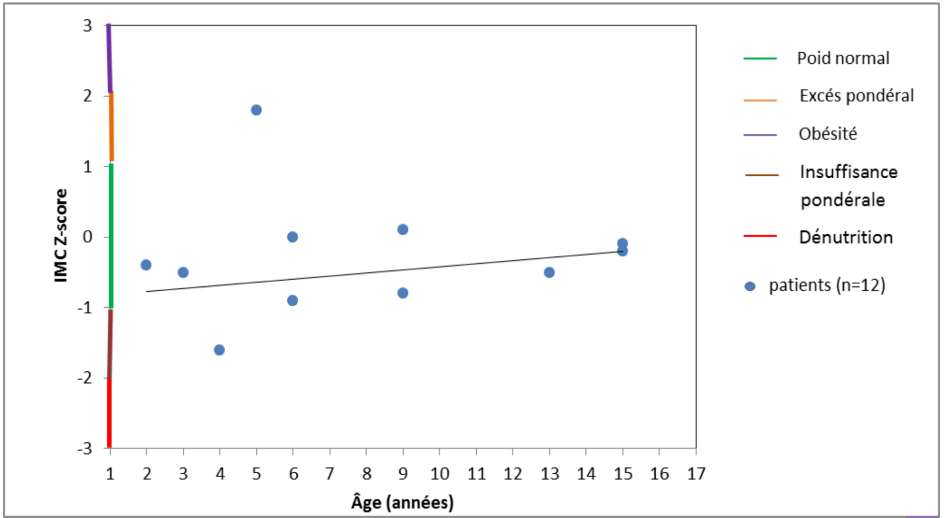
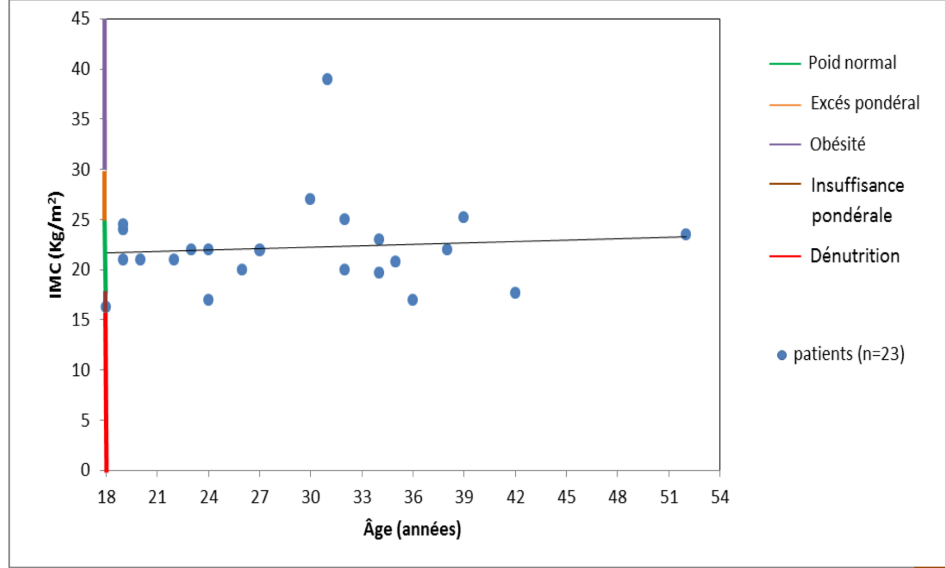


FIGURE 8: MEILLEUR IMC DE L'ANNÉE 2016 DES PATIENTS CF ADULTES SUIVI AU CLMMA



6. Bactériologie:

Le tableau 5 reprend la bactériologie des patients CF (pourcentage des cultures positives d'expectorations, des cultures de gorge et des lavages broncho alvéolaires pour les germes ci-dessous en 2016). 25 patients (65,8%) présentent un Staphylocoque doré sensible à la méthicilline (MSSA), 4 (10,5%) présentent un Staphylocoque doré résistant à la méthicilline (MRSA), 17 (44,7%) présentent de façon chronique un Pseudomonas aeruginosa, 5 (13,1%) un Stenotrophomonas maltophilia, et 3 (7,9%) un Burkholderia cepacia. 3 patients (7,9%) présentent une Mycobactérie atypique, dont 2 un Mycobacterium abscessus et 1 un Mycobacterium avium complex. Le pourcentage d'infection des patients dans l'ECFSPR par ces mêmes bactéries est également représenté dans le tableau 5.

TABEAU 5: BACTERIOLOGIE DES PATIENTS CF SUIVIS AU CLMMA EN 2016 ET DU DERNIER RAPPORT DE L'ECFSPR :

Types de pathogènes	n	% CLMMA	au % dans l'ECFSPR
MSSA	25	76,3%	44,3%
MRSA	4		
Pseudomonas aeruginosa chronique	17	44,7%	32,8%
Stenotrophomonas maltophilia	5	13,1 %	6,8%
Complexe Burkholderia cepacia	3	7,8 %	4%
Mycobactérium abscessus	2	7,8 %	2,1%
Mycobactérium avium complex	1		

7. Incidence et prévalence:

Le tableau 6 reprend les données d'incidence et de prévalence au Luxembourg. La population luxembourgeoise est mixte quant à son origine nationale avec 53,3% de luxembourgeois autochtones, 16,2% de portugais, 7,2% de français, 3,4% belges, 3,5% italiens, 2,2% allemand et 14,2% d'autres origines¹⁸.

Les incidences et prévalences de la CF dans les différents pays d'origine ainsi que les incidences et prévalences relatives au Luxembourg sont aussi présentées dans le tableau. Suivant le pays d'origine l'incidence de la CF varie de 1/2577 à 1/6000 naissances et la prévalence de 0,266 à 1,015 par 10.000 habitants.

L'incidence relative de la CF des différentes populations d'origine au sein de la population luxembourgeoise globale varie de 1/6565 à 1/150.000 et la prévalence relative de 0,018 à 0,457 par 10000 habitants.

L'incidence calculée pour la population luxembourgeoise est de 1/3599 naissances et la prévalence de 0,740 par 10.000 habitants.

TABLEAU 6: INCIDENCE ET PRÉVALENCE DE LA POPULATION LUXEMBOURGEOISE

Population Luxembourgeoise	Proportion population luxembourgeoise	Incidence pays d'origine	Prévalence par 10.000 au pays d'origine	Incidence relative au Luxembourg	Prévalence relative par 10.000 au Luxembourg
Luxembourgeois autochtone	53,3 %	1 :3499(x ₁)	0,858 (x ₁)	1 :6565	0,457
Portugais	16,2%	1 :6000 (x ₂)	0,266 (x ₂)	1 :37037	0,043
Autres	14,2 %	1 :2577 (x ₃)	0,737 (x ₃)	1 :18148	0,105
Français	7,2%	1 :4348 (x ₂)	0,729 (x ₂)	1 :60389	0,052
Belges	3,4%	1 :2850 (x ₂)	1,015 (x ₂)	1 :83824	0,034
Italiens	3,5%	1 :4238 (x ₂)	0,871 (x ₂)	1 :121086	0,03
Allemands	2,2%	1 :3300 (x ₂)	0,829 (x ₂)	1 :150000	0,018

(x₁) : Incidences et prévalences moyennes des pays limitrophes (France, Belgique, Allemagne)³.

(x₂) : Incidence et prévalences nationales de la CF dans les pays d'origines³.

(x₃) : Incidence et prévalence de la CF dans l'UE.

Discussion

La comparaison des données des patients suivis au CLMMA à ceux du registre européen « ECFSPR » montre que l'âge moyen et médian et la proportion femmes/hommes sont comparables. Cependant, le diagnostic est posé presque 2 ans plus tard au CLMMA ce qui entraîne une prise en charge thérapeutique tardive qui peut avoir un effet défavorable sur le pronostic de la maladie avec une perte de chance pour nos patients. Ce retard pourrait s'expliquer par un niveau insuffisant de connaissance de la CF et par l'absence d'un programme de dépistage néonatal au Luxembourg. Il est donc important à l'avenir d'instaurer un programme de dépistage national en collaboration avec le CLMMA.

Au niveau génétique, les mutations les plus fréquemment rencontrées, comme partout en Europe sont celles de classes 2 et en particulier le F508del. Cette dernière, représente 68,9% des allèles rencontrées au CLMMA contre 61,2% dans l'ECFSPR. Par ailleurs, nous avons un nombre non négligeable de mutations de classe I et IV contrairement aux mutations de classes II, V et VI qui sont à un nombre non significatif. Parmi les 16 mutations retrouvées chez nos patients, 7 mutations (43,7%) font partie des 15 mutations les plus fréquentes dans l'ECFSPR. 6 mutations (37,5%) ne font pas parties du kit de diagnostic belge actuellement utilisé au Luxembourg. Ce constat incite à développer un diagnostic génétique spécifique au Luxembourg.

Deux cas particuliers ont été identifiés en comparant les résultats génétiques des patients suivis au CLMMA à la base de données CFTR2. Un des patients présente une mutation homozygote 3849+10kbC>T de classe V non associée à une CF classique dans le registre CFTR2, alors que notre patient présente une atteinte pulmonaire avec une colonisation à MSSA et Pseudomonas, une atteinte ORL et un diabète. En conséquent, ce patient est pris en charge comme CF véritable au CLMMA. Un autre patient avec une mutation F508del – D1152H classes II et IV

ne présente aucune atteinte clinique en dehors de l'absence bilatérale congénitale du canal déférent et est pris en charge comme CFTR-RD au CLMMA, alors que CFTR2 le considère comme CF véritable.

L'évaluation fonctionnelle respiratoire des patients pédiatriques et adultes suivis au CLMMA est dans la moyenne européenne. Les patients pédiatriques ont un VEMS moyen et médian légèrement inférieurs, ce qui pourrait correspondre à un diagnostic retardé de nos patients pédiatrique et à une prise en charge tardive. Il faut cependant noter que nous avons considéré le VEMS des patients pédiatriques à partir de 4 ans alors que l'ECFSPR ne l'a considéré qu'à partir de 6 ans de sorte que la différence pourrait être partiellement attribuable à une mauvaise collaboration des patients très jeunes au test fonctionnel respiratoire. Pour les patients adultes non transplantés, les VEMS moyen et médian sont supérieures à ceux de l'ECFSPR pouvant témoigner d'une bonne prise en charge des patients adultes au CLMMA. La perte annuelle du VEMS exprimée en pourcentage de la valeur prédite pour l'ensemble des patients non transplantés est de 1,05% par an. La différence du VEMS médian de 6,7% chez les patients adulte pourrait donc correspondre à une différence en âge pulmonaire de 6,38 ans. La discordance du VEMS entre les patients pédiatriques et adultes au CLMMA pourrait également s'expliquer par la présence de deux populations différentes du fait qu'initialement, le service de pneumologie ne prenait en charge que les patients adultes.

L'étude de l'indice de masse corporelle des patients adultes et pédiatriques suivis au CLMMA montre des valeurs comparables aux patients de l'ECFSPR, traduisant ainsi un bon état nutritionnel.

Au niveau microbiologique, bien que le pourcentage d'infection des patients suivis au CLMMA en 2016 (Staphylocoque doré, Pseudomonas, Stenotrophomonas, Mycobactéries et Burkholderia) soit supérieur à ceux de l'ECFSPR, nos chiffres sont équivalents à ceux d'autres cohortes européennes des pays voisins, démontrant une augmentation progressive sur la dernière décennie des infections à ces germes, y compris, de façon inquiétante, certaines Mycobactéries atypiques et Burkholderia¹⁹. A noter qu'en ce qui concerne les données de notre cohorte, certains patients ont importé les bactéries les plus virulentes d'autres centres où ils étaient suivis avant leur arrivée. C'est le cas de 2 patients infectés par du MRSA, 2 par du Burkholderia et 2 par des Mycobactéries. Le reste des patients colonisés par ces mêmes bactéries les ont probablement acquis au sein du CLMMA (nous n'avons pas réalisé d'analyse des clones pour vérifier si un même clone a colonisé plusieurs patients).

Nous avons constaté également un taux considérable de colonisation respiratoire à MRSA chez nos patients (10%), qui reste tout de même loin des chiffres américains (20% de colonisation) et plus bas que le taux d'autres centres des pays voisins^{20,21}. Au sein du CLMMA et dans notre établissement hospitalier nous appliquons des protocoles de décolonisation au MRSA pour les patients porteurs, bien qu'il n'y ait pas de consensus international à ce sujet. Par ailleurs, nous suivons également des protocoles stricts d'hygiène hospitalier et d'isolement des patients tant pendant leur hospitalisation que chez les patients ambulatoires (port des masques lors du flux des patients, non rencontre des patients CF dans une même salle d'attente...etc).

L'incidence et la prévalence de la CF sont inconnues au Luxembourg. Le Luxembourg est un pays d'immigration constante, et la population luxembourgeoise autochtone représente seulement 53,3% de la population totale. En se basant sur la proportion des populations immigrées et de leurs incidences et prévalences nationales respectives, nous avons calculé une incidence pour le Luxembourg de 1/3599 naissances et une prévalence de 0,740 par 10000 habitants. Ainsi, en 2016, l'incidence théorique pour les 6692 naissances au Luxembourg est de 1,86 nouveau-né atteint de mucoviscidose. La prévalence théorique est de 43 patients pour les 576 249 habitants du Luxembourg.

En considérant qu'en 2016, 38 patients ont été suivis au CLMMA et que 1 nouveau né en 2015 et 1 nouveau-né en 2016 ont eu un diagnostic de mucoviscidose, nous pouvons conclure que la majorité des patients atteints de CF au Luxembourg sont suivis au CLMMA. Des données plus précises nécessiteront l'instauration d'un registre national de la mucoviscidose.

Conclusion

Au CLMMA, les indicateurs qualitatifs de prise en charge de la mucoviscidose montrent globalement un résultat équivalent voir légèrement supérieur à la moyenne européenne. La grande partie des patients atteints de CF dans la population luxembourgeoise est suivie au CLMMA. La présence d'un centre pluridisciplinaire et spécialisé en mucoviscidose semble donc porter ses fruits. Cependant, il faut noter un âge moyen au diagnostic plus avancé au Luxembourg pouvant à long terme influencer le pronostic des patients. Un programme de dépistage néonatal en collaboration avec le CLMMA devrait être instauré et aller de pair avec l'instauration d'un registre national et des efforts d'information et d'éducation de la population luxembourgeoise générale et médicale.

L'épidémiologie génétique des patients atteints de CF au Luxembourg se différencie de la population belge, incitant au développement d'un diagnostic génétique spécifique pour notre pays.

Abréviation

CF: Cystic Fibrosis

CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator

CFTR2: Clinical and Functional Translation of CFTR du Johns Hopkins University.

CFTR-RD: Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator Related Disorders

CHL: Centre Hospitalier de Luxembourg

CLMMA : Centre Luxembourgeois de Mucoviscidose et maladies apparentées

ECFSPR: European Cystic Fibrosis Society - Patient Registry

IMC : Indice de masse corporelle

MA : Maladies Apparentées

MRSA : Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus

MSSA : Methicillin Sensitive Staphylococcus Aureus

UE: Union Européenne

VEMS : Volume Expiratoire Maximal en une Seconde

Bibliographie

- 1) Geborek A, Hjelte L. Association between genotype and pulmonary phenotype in cystic fibrosis patients with severe mutations . J Cyst Fibros. 2011; 10: 187–192.
- 2) Zielenski J, Tsui LC. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. Annu Rev Genet. 1995; 29:777-8
- 3) Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. J Cyst Fibros. 2008; 7:450-3
- 4) Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. Cell. 1993;73 :1251-4.
- 5) The Clinical and Functional TRanslation of CFTR (CFTR2); available at <http://cfr2.org>.
- 6) Bush A, Bilton D, Hodson M. Hodson and Geddes Cystic Fibrosis, Fourth Edition. CRC Press. 2015; 3–17
- 7) Bombieri C, Claustres M, Ferec C et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related Disorders. J Cyst Fibros. 2011; 10: 86–102
- 8) Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. Eur Respir J. 2007; 29: 522-526.
- 9) Wallaert B, Turck D. Cystic fibrosis : transition from child to adult. The stakes and the challenges. Rev Mal Respir. 2002; 19: 401-403.
- 10) Dijk FN, Fitzgerald DA. The impact of newborn screening and earlier intervention on the clinical course of cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 2012;13:220-225.
- 11) Conway S, Sands D, Vertommen A et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. J Cyst Fibros. 2014;13: S3-22.
- 12) Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. Nat Rev Genet. 2015;16 :45-56.

- 13) Bui S, Macey J, Fayon M et al. New therapeutic developments in cystic fibrosis. *Arch Pediatr*. 2016; 23:12S47-12S53.
- 14) Barben J, Castellani C, Dankert-Roelse J et al. The expansion and performance of national newborn screening programmes for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros*. 2017;16(2):207-213
- 15) Zolin A, McKone EF, van Rens J et al. ECFSPR Annual Report 2014. Available from: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>
- 16) Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE et al. Volumes pulmonaire et débits ventilatoires forcés. Groupe de travail sur la standardisation des épreuves fonctionnelles respiratoires. Communauté européenne du charbon et de l'acier. Position officielle de l'European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1994; 6: 5-40.
- 17) Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 2002; 11: 1-190
- 18) Le portail des statistiques grand-duché de Luxembourg. available at <http://www.statistiques.public.lu/fr/index.html>
- 19) Raidt L, Idelevich EA, Dübbers A et al. Increased prevalence and resistance of important pathogens recovered from respiratory specimens of cystic fibrosis patients during a decade. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34: 700-705.
- 20) Christopher H. Goss. Review : *Staphylococcus aureus* and MRSA in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011; 10: 298-306.
- 21) Vanderhelst E, De Meirleir L, Verbanck S, Piérard D, Vincken W, Malfroot A. Reply to 'Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus*. *J Cyst Fibros* . 2013;12(2) :183.

Information for Authors

These guidelines are in accordance with the “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”. The complete document appears at (www.icmje.org).

The “Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand Duché de Luxembourg, (Bull. Soc. Sci. Med.)” is published 2 or 3 times a year and accepts articles in French, German or English. All articles must be preceded by an English abstract. The authors are invited to submit one original manuscript and a duplicate, typed in double-space with one set of original figures. Every manuscript has to be accompanied by an electronic version (preferentially Microsoft Word) of the text on floppy disk, zip disk, CD-ROM or directly submitted via Email (berchem.guy@chl.lu). Three to 10 key words should be added to the bottom of the abstract page. The electronic submission of figures and photographs is encouraged.

Please address all submissions to the editorial office at: c/o Dr Guy Berchem Service d’Héмато-Cancérologie, Centre Hospitalier de Luxembourg, 4, rue Barblé, L-1210, Luxembourg, Luxembourg.

A covering letter signed by **all** authors should identify the person (with the address, telephone number, and e-mail address) responsible for negotiations concerning the manuscript; the letter should make it clear that the final manuscript has been seen and approved by all authors.

Authors of research articles should disclose at the time of submission any financial arrangement they may have with a company whose product figures prominently in the submitted manuscript or with a company making a competing product.

Copyright in any contribution is owned by the Société des Sciences Médicales du Grand Duché de Luxembourg.

References must be numbered consecutively as they are cited. The style of references is that of Index Medicus. List all authors when there are six or fewer; when there are seven or more, list the first three, then “et al.” The following is a sample reference:

1. Lahita R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM. Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. *N Engl J Med* 1979;301:1382-5.

Figures should be professionally designed. Glossy photographs or electronic submissions are requested. The back of each figure should include the sequence number, the name of the author, and the proper orientation (e.g., “top”). Do not mount the figure on cardboard. Color photographs are printed on demand and exclusively at the authors cost. If not otherwise specified, color photographs will be reduced to greyscale. If photographs of patients are used, either the subjects should not be identifiable or their pictures must be accompanied by written permission to use the figure.

For drugs, generic names should generally be used. Materials taken from other sources must be accompanied by a written statement from both author and publisher giving permission to the Bulletin for reproduction.

Manuscripts are examined by the editorial staff and are usually sent to outside reviewers.