



**HAL**  
open science

# Étude de la variation des résultats des ECBU dans les infections urinaires des patients diabétiques et non diabétiques : une étude transversale observationnelle et analytique

Alexandre Malmartel

## ► To cite this version:

Alexandre Malmartel. Étude de la variation des résultats des ECBU dans les infections urinaires des patients diabétiques et non diabétiques : une étude transversale observationnelle et analytique. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01145899

**HAL Id: dumas-01145899**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01145899v1>**

Submitted on 27 Apr 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2014

N° 223

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Etude de la variation des résultats des ECBU dans les infections  
urinaires des patients diabétiques et non diabétiques : Une étude  
transversale observationnelle et analytique

Présentée et soutenue publiquement  
le 16 décembre 2014

Par

**Malmartel, Alexandre**

Né le 24 septembre 1986 à Paris

Dirigée par Mr Le Professeur Ghasarossian, Christian

Jury :

M. Le Professeur Salmon, Dominique..... Président

M. Le Professeur Partouche, Henri

M. Le Docteur Lambomez, Tessa



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

# REMERCIEMENTS

---

*Merci!*

*Au Pr Salmon, de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury,  
des années après m'avoir fait découvrir sa spécialité lors de mon premier stage d'étudiant  
hospitalier.*

*Au Pr Ghasarossian, de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse,  
et pour l'ensemble des connaissances que j'ai pu acquérir au tout au long du D.E.S.*

*Au Pr Partouche, de m'avoir fait l'honneur de juger mon travail,  
et pour son implication dans l'enseignement rationnel de la médecine générale.*

*Au Dr Lambolez, de m'avoir fait l'honneur de juger mon travail et de m'avoir transmis  
sa passion de la diabétologie.*

*A mes parents, de m'avoir soutenu et encouragé, jusqu'à la fin de mes études,  
sans qui rien de tout cela n'aurait été possible.*

*A ma compagne, pour son amour et ses attentions au quotidien,  
qui m'ont aidé à ne jamais baisser les bras.*

*A mes meilleurs amis et amies, qui se reconnaîtront et avec qui j'ai tant partagé,  
de m'avoir supporté et entouré pendant toutes ces années.*

*A tout les médecins qui ont participé à ma formation et à mes anciens co-internes qui  
m'ont confié leur amitié.*

# SERMENT D'HIPPOCRATE

---

*Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

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

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

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

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.*

# SOMMAIRE

---

## Table des matières

<b>ACRONYMES.....</b>	<b>6</b>
<b>PROBLEMATIQUE .....</b>	<b>7</b>
<b>1) Introduction:.....</b>	<b>7</b>
<b>2) Généralités: .....</b>	<b>7</b>
<b>3) Complications des infections urinaires: .....</b>	<b>9</b>
<b>4) Facteurs de risque d'infection urinaire: .....</b>	<b>9</b>
<b>5) Données microbiologiques:.....</b>	<b>10</b>
<b>6) Recommandations: .....</b>	<b>12</b>
<b>7) Objectif:.....</b>	<b>12</b>
<b>MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>14</b>
<b>1) Organisation de l'étude:.....</b>	<b>14</b>
a) Cadre de l'étude: .....	14
b) Recueil des données: .....	14
c) Saisie des données: .....	16
d) Ethique et financement: .....	16
<b>2) Définition des variables:.....</b>	<b>16</b>
a) Population d'étude:.....	16
b) Variables d'intérêt:.....	16
c) Variables explicatives: .....	17
<b>3) Analyses statistiques:.....</b>	<b>18</b>
a) Nombre de sujets nécessaires: .....	18
b) Méthode d'analyse: .....	19
<b>RESULTATS: CHAPITRE DESCRIPTIF .....</b>	<b>21</b>
<b>1) Population de l'étude.....</b>	<b>21</b>
a) Population globale de l'étude: .....	21
b) Echantillon de population soumis aux questionnaires:.....	22
<b>2) Bactériologie des infections urinaires .....</b>	<b>23</b>
a) Description des souches bactériennes:.....	23
b) Description des résistances bactériennes:.....	24
<b>RESULTATS: CHAPITRE ANALYTIQUE.....</b>	<b>27</b>
<b>1) Comparaison entre patients diabétiques et non diabétiques: .....</b>	<b>27</b>
a) Répartition des espèces bactériennes: .....	27
b) Comparaison des résistances bactériennes:.....	28

<b>2) Comparaison des infections urinaires chez les patients diabétiques:</b> .....	<b>30</b>
a) Sur le résultat des ECBU: .....	30
b) Analyses des résistances sur l'ensemble des bactéries: .....	30
c) Analyse des <i>E. Coli</i> : .....	31
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>33</b>
<b>1) Constatations:</b> .....	<b>33</b>
<b>2) Justification de la méthodologie:</b> .....	<b>33</b>
a) Points forts de l'étude: .....	33
b) Eléments de méthodologie: .....	34
<b>3) Principaux écueils de l'étude:</b> .....	<b>35</b>
a) Recueil des données:.....	35
b) Analyses statistiques:.....	36
<b>4) Comparaison aux données de la littérature:</b> .....	<b>37</b>
a) Epidémiologie bactérienne en France: .....	37
b) Epidémiologie bactérienne chez les diabétiques: .....	39
<b>5) Conséquences et perspectives:</b> .....	<b>41</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>43</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>44</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>47</b>

## Table des illustrations

<b>Tableau 1:</b> Descriptif des patients.....	<b>22</b>
<b>Tableau 2:</b> Epidémiologies des résistances bactériennes dans les infections urinaires.....	<b>25</b>
<b>Tableau 3:</b> Espèces bactériennes chez les non diabétiques et diabétiques.....	<b>27</b>
<b>Tableau 4:</b> Comparaison des résistances aux antibiotiques de l'ensemble des bactéries.....	<b>28</b>
<b>Tableau 5:</b> Comparaison des résistances des <i>E. Coli</i> aux antibiotiques.....	<b>29</b>
<b>Tableau 6:</b> Résistances des bactéries à l'ofloxacine chez les diabétiques.....	<b>32</b>
<b>Tableau 7:</b> Pourcentage de résistance des <i>E. Coli</i> dans diverses études.....	<b>39</b>
<b>Figure 1:</b> Diagramme de flux de la population de l'étude .....	<b>21</b>
<b>Figure 2:</b> Diagramme de flux des patients soumis aux questionnaires.....	<b>23</b>
<b>Figure 3:</b> Répartition des bactéries responsables d'infections urinaires.....	<b>24</b>
<b>Figure 4:</b> Résistance des <i>E. Coli</i> au cours du temps .....	<b>39</b>
<b>Figure 5:</b> Différences de résistances des <i>E. Coli</i> entre diabétiques et non diabétiques.....	<b>41</b>

# ACRONYMES

---

- ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
- BLSE: Bêta-lactamase à spectre élargi
- C3G: Céphalosporine de 3ème génération
- CNIL: Commission National de l'Informatique et des Libertés
- EBLSE: Entérobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre élargi
- ECBU: Examen cyto bactériologiques des urines
- *E. Coli: Escherichia Coli*
- HbA1c: Hémoglobine glyquée
- IC<sub>95%</sub>: Intervalle de confiance à 95%
- OR: *Odd Ratio*
- ONERBA: Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
- SFMG: Société Française de Médecine Générale
- SPILF: Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française



# PROBLEMATIQUE

---

## **1) Introduction:**

Plus d'un antibiotique sur dix prescrit de façon probabiliste dans le cadre des infections pulmonaires, des infections des voies respiratoires supérieures et des infections cutanées était inefficace au Royaume-Uni entre 1991 et 2012<sup>1</sup>. D'après cette même étude, l'évolution des résistances bactériennes avait également entraîné une augmentation de 12% des échecs de ces monothérapies de première ligne en ville. Cependant, les traitements des infections urinaires n'avaient pas été étudiés.

D'après l'observatoire de la SFMG<sup>2</sup>, en 2009, les consultations concernant les infections urinaires, tous types confondus, représentaient 1% des actes, soit 4,7 consultations par mois pour un médecin de ville. Le suivi d'un diabète de type 2 constituait le neuvième motif de consultation, soit plus de 4% des actes de médecine générale, correspondant en moyenne à 13,6 consultations par mois.

Peu de données françaises à propos de la bactériologie et de l'épidémiologie des résistances des infections urinaires chez les diabétiques étaient disponibles. Nous avons entrepris d'étudier les infections urinaires chez les patients diabétiques pour pouvoir les comparer à la population générale grâce à une étude transversale menée à partir de laboratoires de ville.

Les patients diabétiques ont-ils des bactéries responsables d'infections urinaires différentes de la population générale? Ces bactéries ont-elles le même profil de résistance que celles des patients non diabétiques? Les patients diabétiques doivent-ils bénéficier d'une prise en charge particulière en cas d'infections urinaires?

## **2) Généralités:**

Le diabète est une pathologie liée à des anomalies métaboliques ayant pour conséquence une hyperglycémie. Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune entraînant la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans dans le pancréas, ce

qui entraîne un déficit de sécrétion d'insuline. Il représente environ 5,6% des diabètes<sup>3</sup>. Le diabète de type 2 correspond à environ 92% des diabètes et est dû d'une part à une insulino-résistance et à une insulino-pénie relative<sup>3</sup>. Les formes restantes de diabète sont constituées de formes rares et des diabètes secondaires. L'ensemble de ces formes fait de la maladie diabétique une maladie fréquente, atteignant 4,4% des français en 2009 et atteignant près de 20% des hommes de 75 à 79 ans et 15% des femmes dans cette tranche d'âge<sup>3</sup>. Depuis 2000, la prévalence du diabète a presque doublé en passant de 2,6% à près de 5% en 2013<sup>3,4</sup>. En moyenne, chaque médecin généraliste a dans sa patientèle entre 30 et 80 patients diabétiques dont 1 à 5 de type 1<sup>2,5,6</sup>. Ainsi, l'évolution de cette maladie nous pousse à nous y intéresser particulièrement.

Les infections urinaires sont des pathologies fréquentes en population générale et chez le diabétique<sup>7</sup>. Il faut distinguer les bactériuries asymptomatiques liées à la colonisation de l'urètre par des bactéries sans manifestation clinique, des infections urinaires<sup>8</sup>. Chez la femme, ces dernières peuvent être des cystites, infections localisées des voies urinaires se manifestant par les signes fonctionnels urinaires que peuvent être les brûlures mictionnelles, les impériosités mictionnelles et la pollakiurie, sans qu'il n'y ait de signes généraux. Les pyélonéphrites sont des infections urinaires s'associant à de la fièvre ou des douleurs lombaires nécessitant un traitement antibiotique ciblant le germe responsable. Chez l'homme, une infection urinaire symptomatique doit être considérée comme une prostatite, et bénéficier d'un traitement en urgence. Le diagnostic d'infection urinaire est porté par l'identification d'un germe compatible sur un ECBU, avec un nombre de bactéries et de leucocytes, marqueurs d'inflammation des voies urinaires, supérieurs à des seuils de significativité. Les infections urinaires peuvent être considérées comme simples ou à risque de complications en présence de facteurs prédisposants: une pathologie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, un terrain particulier comme la grossesse, les comorbidités, le sexe masculin, ou une situation pathologique particulière comme l'immunodépression et l'insuffisance rénale<sup>9</sup>.

### **3) Complications des infections urinaires:**

Concernant l'évolution de ces infections urinaires, les patients diabétiques sont plus à risque de complications que les patients non diabétiques<sup>10-12</sup> et un traitement adapté permet de diminuer les complications de ces infections chez les diabétiques<sup>13</sup>. Une étude avait démontré que la durée d'hospitalisation des diabétiques ayant une infection urinaire était supérieure de 3 jours par rapport à la population générale et que la mortalité liée aux pyélonéphrites aiguës était 5 fois supérieure à celle de la population non diabétique en atteignant 12,5% des patients<sup>13</sup>.

De façon plus générale, les complications des infections urinaires peuvent entraîner des insuffisances rénales aiguës, des sepsis sévères, des abcès rénaux, des nécrose papillaire et parfois le décès du patients<sup>13,14</sup>. Parmi la population diabétique, il faut ajouter des complications plus spécifiques telles que la pyélonéphrite emphysémateuse qui se manifeste par des infarctus parenchymateux rénaux multifocaux avec formation de gaz chez les patients dont le diabète n'est pas contrôlé, et la pyélonéphrite xantogranulomateuse dont le traitement de référence est la néphrectomie<sup>14,15</sup>.

### **4) Facteurs de risque d'infection urinaire:**

Parmi les patients diabétiques, les facteurs associés à un risque d'infections urinaires ne sont pas clairement définis en dehors de l'antécédent d'infections urinaires qui multiplie le risque de récurrence par 6,91<sup>16</sup>. Certaines études retrouvent une augmentation du risque lié à un diabète évoluant depuis plus de 5 ans, à l'utilisation d'anti-diabétiques oraux ou d'insuline et à la présence d'une rétinopathie<sup>13</sup>. Bien que la valeur d'HbA1C n'apparaisse pas comme étant un facteur de risque dans cette étude, un mauvais contrôle glycémique semble néanmoins associé à un risque d'infection urinaire supérieur<sup>16</sup>.

Chez les patients diabétiques, le risque d'infections urinaires est significativement supérieur aux patients non diabétiques, avec un risque relatif entre 1,24 et 1,53, pouvant même dépasser 2 pour un diabète ancien<sup>15-17</sup>, et leur risque de

récidive est deux fois supérieur à celui des patients non diabétiques<sup>7</sup>. Enfin, le coût de prise en charge d'une infection urinaire est supérieur chez ces patients par rapport à la population générale notamment en cas d'infections compliquées<sup>18</sup> qui sont plus fréquentes chez les diabétiques, comme déjà expliqué dans le paragraphe précédent.

En 2008, l'ONERBA retrouvait comme facteur de risque d'infections urinaires l'utilisation d'antibiotiques pour une précédente infection urinaire ou de fluoroquinolones pour toute infection, le sondage urinaire et les antécédents urologiques<sup>19</sup>. D'autres études ont recherché les facteurs de risques de bactéries résistantes, notamment de BLSE, et ont mis en évidence l'âge de plus de 60 ans, le sexe féminin, les infections urinaires récurrentes, le sondage urinaire, l'utilisation d'antibiotiques, une hospitalisation datant de moins de 6 mois, et le diabète<sup>20-23</sup>. En effet, ce dernier facteur multiplie par 2,4 le risque d'infections par un uropathogène multirésistant parmi les patients consultant dans les services d'urgences<sup>12,21</sup>. Les antibiotiques impliqués dans l'augmentation des résistances comportent principalement ceux fréquemment utilisés dans les infections urinaires, comme les fluoroquinolones, le co-trimoxazole et les bêta-lactamines<sup>21,22,24</sup>. Selon la SPILF, les facteurs de résistance aux fluoroquinolones sont l'utilisation d'antibiotiques dans les 6 mois, une pathologie urinaire sous-jacente et la présence d'une sonde à demeure<sup>9</sup>.

La fréquence des infections urinaires, notamment parmi les patients diabétiques alors que ce sous-groupe de patients a également tendance à augmenter, nous pousse à les étudier plus précisément pour améliorer leur prise en charge.

## **5) Données microbiologiques:**

Sur le plan microbiologique, entre 2007 et 2008, une étude grecque chez des patients hospitalisés n'avait pas retrouvé de différence entre les bactéries isolés dans les infections urinaires chez les diabétiques par rapport aux non diabétiques avec une majorité de *E. Coli* (respectivement 34.4 et 37.1%, P=0.48), puis *Enterococcus spp* (10.9 vs. 8.0%), *Pseudomonas spp* (10.4 vs. 9.1%), *Klebsiella spp* (8.8 vs. 9.4%), *Proteus mirabilis* (7.3 vs. 8.5%) et *Staphylococcus spp* (5.2 vs. 6.1%). Cette étude

n'avait pas non plus retrouvé de différence significative dans les résistances aux antibiotiques<sup>25</sup>.

L'étude ARESC France sur les cystites en ambulatoire retrouvait, quant à elle, une répartition totalement différente, avec 83,8% d'*E. Coli*, 4,3% de *Staphylococcus Saprophyticus*, 3,1% de *Proteusmirabilis*, 1,2% d'*Entérocooccus* et 1% de *Klebsiella Pneumoniae*<sup>26</sup>.

Au niveau des résistances aux antibiotiques, elles augmentent rapidement dans le monde. En 5 ans, aux Etats Unis, le taux de résistances aux quinolones a été multiplié par 2,3, au co-trimoxazole par 1,5 et aux C3G par 3<sup>27</sup>.

En France, selon ONERBA, entre 2007 et 2009, les sensibilités aux *E. Coli* sont resté stables ou en légère diminution, respectivement, 56% et 57% pour l'ampicilline, 98% et 96% pour les C3G, 90% et 84,8% pour la ciprofloxacine, 80% et 76,1% pour le co-trimoxazole, 96% et 95,2% pour les furanes et 99% et 99,3% pour la fosfomycine. Il faut noter que le nombre de BLSE communautaire a presque doublé (multiplié par 1,83) dans cet intervalle de temps<sup>19</sup>.

Concernant les fluoroquinolones, les *E. Coli* ont une sensibilité variant entre 75% et 97%, et les facteurs associés à l'augmentation des résistances aux germes communautaires retrouvés dans les études sont un âge supérieur à 50 ans, une infection urinaire compliquée, l'utilisation d'un antibiotique dans les trois mois précédant l'infection<sup>28</sup> et d'une fluoroquinolone dans les 6 mois précédents<sup>9</sup>. Par ailleurs, il est intéressant de noter que le sexe masculin n'est associé au risque de résistances aux fluoroquinolones que dans les études concernant des germes nosocomiaux<sup>29</sup>.

Enfin, des études ont montré qu'un meilleur usage des antibiotiques, notamment une prescription moindre et adaptée permettait de diminuer l'apparition de résistances dans les infections urinaires<sup>30</sup>.

## **6) Recommandations:**

Dans ce contexte, les recommandations françaises de prise en charge des infections urinaires établies en 2008 préconisaient une épargne des fluoroquinolones<sup>31</sup>. Ces recommandations viennent d'être revues par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française en 2014 qui renforcent la pratique d'une épargne des fluoroquinolones, notamment en soulignant la nécessité de les éviter en cas d'antécédent de prise de fluoroquinolone dans les 6 mois précédent, en les plaçant en troisième ligne pour la cystite, et en limitant leur usage dans les pyélonéphrite aiguës<sup>9</sup>. Les traitements ainsi revus prennent désormais en compte le risque de bactéries à BLSE, permettant le retour de certains antibiotiques comme le pivmécillinam qui est actif sur ces bactéries, tout comme les furanes, la fosfomycine, les fluoroquinolones, les C3G et les associations de bêta-lactamine avec inhibiteur de bêta-lactamase qui peuvent être utilisés en première intention dans cette situation.

Les facteurs de risques de complications des infections urinaires évoqués dans les recommandations sont les anomalies de l'arbre urinaire, le sexe masculin, la grossesse, le sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans avec comorbidités, l'immunodépression et l'insuffisance rénale chronique sévère. Par rapport aux recommandations précédentes<sup>31</sup>, le diabète ne fait donc plus partie des facteurs de risque de complications malgré la fréquence des infections et des complications dans cette population.

## **7) Objectif:**

Le patient diabétique semble donc avoir des caractéristiques particulières lorsqu'il est atteint d'une infection urinaire. Les articles abordant la nature des germes et leurs sensibilités étant très rares, et généralement peu applicable à la population française, il est important d'améliorer la prise en charge des infections urinaires du patient diabétique pour des raisons microbiologiques et économiques.

Dans la mesure où de nouvelles recommandations viennent d'être mises en place pour les infections urinaires, il est intéressant de faire un état des lieux

microbiologique des ECBU en laboratoire de ville en 2014. En outre, d'après les données précédentes, nous pouvons nous demander si le diabète est impliqué dans une modification de l'épidémiologie bactérienne des infections urinaires et entraîne davantage de résistances aux antibiotiques utilisés pour les traiter par rapport à la population générale.

Le but de ce travail était d'étudier l'épidémiologie bactérienne des infections urinaires en population générale, puis de comparer les bactéries responsables et les profils d'antibiogramme des *E. Coli* chez les diabétiques par rapport à la population non diabétique pour discuter de l'intérêt d'une prise en charge spécifique.

# MATERIEL ET METHODES

---

## **1) Organisation de l'étude:**

### **a) Cadre de l'étude:**

Nous avons décidé de mener une étude épidémiologique transversale descriptive et analytique à partir des patients de 12 laboratoires d'analyses médicales de ville.

Les laboratoires étaient situés dans plusieurs départements français: dans les Yvelines, l'Essonne et les Haut de Seine. Les prélèvements étaient ensuite regroupés et analysés dans un laboratoire situé à Orsay.

L'étude de la cohorte de patients permettait également de renseigner plusieurs travaux dont les objectifs étaient d'évaluer les pratiques professionnelles des médecins en ambulatoire face aux infections urinaires (Annexe 1).

Le recueil des données s'était déroulé du 14 avril au 13 juillet 2014.

### **b) Recueil des données:**

Les données concernant le patient ont été recueillies grâce à un questionnaire remis à tout patient se présentant pour effectuer un ECBU dans le laboratoire de Palaiseau-centre ou d'Orsay-Mondétour, avec une fiche d'information et un formulaire de consentement. Les questionnaires pouvaient être, soit remplis sur place, soit rapportés lorsque les patients venaient chercher leur résultats au laboratoire. A chaque question, le patient pouvait répondre par "oui", "non", ou "je ne sais pas". Les données manquantes, à savoir pour lesquelles le patient n'avait pas répondu ou avait répondu par "je ne sais pas" pouvaient être obtenues en contactant le médecin prescripteur de l'ECBU. Les données pour lesquelles une réponse ne pouvait être obtenue étaient considérées comme manquantes. Le questionnaire (Annexe 2), établi pour renseigner



chacune des études menées sur cette cohorte de patient, permettait de connaître les données suivantes:

- Le sexe et l'âge,
- Des symptômes actuels,
- L'utilisation d'une bandelette urinaire au cabinet du médecin,
- L'antibiothérapie actuelle (antibiotique, début de la prise)
- Une infection urinaire persistante malgré un traitement antibiotique,
- Patient atteint de diabète,
- Les facteurs de risques d'infections compliquées (malformation des voies urinaires, immunodépression, insuffisance rénale, grossesse),
- La présence d'une sonde urinaire,
- Infection urinaire datant de moins de 6 mois,
- Prise d'antibiotique datant de moins de 6 mois,
- Hospitalisation datant de moins de 6 mois,
- Leur numéro de téléphone s'ils acceptaient d'être recontactés.

Les laboratoires de l'étude disposaient d'un protocole standardisé fourni au patient pour effectuer le recueil associé à un questionnaire simplifié systématiquement complété lors du recueil de l'ECBU (Annexe 3). Pour les patients n'ayant pas complété le questionnaire complet, les données fournies par le questionnaire simplifié pouvaient être utilisées.

Les données concernant les ECBU étaient obtenues grâce au logiciel Hexalis du laboratoire d'Orsay centralisant les ECBU pour les analyses, en recherchant les résultats de l'ECBU correspondant au nom du patient figurant sur le questionnaire.

La dernière valeur d'HbA1c des patients diabétiques était renseignée en cherchant dans le logiciel cette donnée chez les patients diabétiques.

### **c) Saisie des données:**

Ce travail a été réalisé par trois internes préparant une thèse d'exercice à partir de cette étude et se réunissant régulièrement en groupe de travail. Les données ont été saisies et analysées grâce au logiciel d'analyse statistique "R".

### **d) Ethique et financement:**

Chaque patient a reçu une fiche d'information sur l'étude et un formulaire de consentement à signer avant de remplir le questionnaire médical nécessaire à l'étude.

L'étude n'a pas reçu de financement.

## **2) Définition des variables:**

### **a) Population d'étude:**

Les patients étaient recrutés de façon consécutive, de sorte que tout patient, homme ou femme, de plus de 18 ans se rendant dans un des laboratoires de l'étude pour y effectuer un ECBU pouvait être inclus dans l'étude. Les patients ne remplissant pas les critères d'infection urinaires étaient exclus. Les patients inclus dans l'étude suite à un ECBU positif ne pouvaient être inclus plus d'une fois en cas de survenue d'un autre prélèvement positif durant la période de l'étude.

### **b) Variables d'intérêt:**

Notre variable d'intérêt était la présence d'une infection urinaire à l'ECBU, à savoir une leucocyturie supérieure ou égale à  $10^4$ /ml avec une bactériurie supérieure ou égale à  $10^3$ UFC/ml pour les infections à entérobactéries et à *Staphylococcus saprophyticus*, supérieure ou égale à  $10^4$ UFC/ml pour les autres bactéries chez la femme et supérieure ou égale à  $10^3$  UFC/ml chez l'homme, conformément aux recommandations françaises actuelles<sup>9</sup>.

Nous nous sommes donc intéressés à la nature des principales bactéries responsables des infections urinaires: *Escherichia Coli*, *Enterococcus spp*, *Pseudomonas spp*, *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis* et *Staphylococcus spp*. Les ECBU étaient gardés en culture pour une durée de 24 heures, l'établissement de l'antibiogramme et l'identification de souches résistantes précises pouvant prendre jusqu'à 48 heures après le début de l'analyse du prélèvement.

Les antibiogrammes permettant de donner la sensibilité et la résistance de la bactérie aux antibiotiques étaient réalisés de façon automatisée (Vitek II). Parmi les antibiotiques testés, nous avons choisi de prendre en compte ceux d'utilisation fréquente en médecine générale ambulatoire, à savoir: le céfixime (C3G orale), l'ofloxacine (fluoroquinolone), le co-trimoxazole, la nitrofurantoïne et la fosfomycine. Les souches bactériennes résistantes aux C3G ont été soumises à une recherche de BLSE de façon automatisée. Le recueil s'était intéressé aux germes ayant une caractéristique de résistance sur l'antibiogramme. Une sensibilité intermédiaire n'était donc pas retenue.

### **c) Variables explicatives:**

#### **i) Le diabète:**

Les patients étaient définis comme diabétiques si l'information était obtenue par un des trois moyens suivants:

- Leur dossier au laboratoire comportait la mention d'un diabète,
- Leurs analyses sanguines précédentes retrouvées sur le logiciel du laboratoire étaient en faveur d'un diabète,
- Les patients déclaraient être diabétiques sur le questionnaire,

Le diabète était confirmé par la présence, dans le dossier du laboratoire, d'une mesure d'HbA1c supérieure ou égale à 6,5% , soit deux glycémies à jeun supérieures à 1,26g/L (7,0mmol/L) en accord avec les définitions de l'American Diabetes Association<sup>32</sup> et les données actuelles de la science<sup>33</sup>. Les valeurs de diagnostic avec une seule glycémie supérieure à 2,0g/L (11mmol/L) n'ont pas été retenues car elles

nécessitent d'avoir des informations cliniques au moment du prélèvement (symptômes au moment du prélèvement, grossesse ou test d'hyperglycémie provoquée par voie orale).

Un diabète était considéré comme déséquilibré si la dernière valeur HbA1c disponible était strictement supérieure à 8%.

## **ii) Variables d'ajustement:**

Nous avons recherché les facteurs de risque d'infections urinaires mis en évidence dans les autres études et les avons recueillis grâce au questionnaire patient et au dossier du laboratoire:

- Le sexe,
- L'âge avec une classification des patients par tranche d'âge ( $\leq 44$  ans, 45-64 ans, 65-84 ans et  $\geq 85$  ans),
- La dernière valeur d' HbA1C retrouvée dans le dossier du laboratoire pour les patients diabétiques,
- L'existence d'une pathologie urinaire sous-jacente,
- Une infection urinaire datant de moins de 6 mois,
- La prise d'antibiotique datant de moins de 6 mois,
- Une hospitalisation datant de moins de 6 mois,
- La présence d'une sonde urinaire.

Ces facteurs de risque pouvaient être utilisés comme variables d'ajustement lors de nos analyses.

## **3) Analyses statistiques:**

### **a) Nombre de sujets nécessaires:**

Pour le calcul du nombre de sujet nécessaire de l'étude, nous avons estimés, chez les diabétiques et non diabétiques, le taux de résistance des *E. Coli*, espèce la plus fréquente en France dans les infections urinaires, aux fluoroquinolones, classe

thérapeutique avec de nombreuses indications dans les infections urinaires que ce soit pour la cystite, pyélonéphrite ou prostatite et dont les résistances sont les fréquentes. Selon les études européennes, la différence entre les diabétiques et non diabétiques étant de 4% en 2003<sup>34</sup>, 5% en 2006<sup>35</sup> et 6,5% en 2008<sup>25</sup>, nous espérons mettre en évidence une différence de 10% en 2014.

Pour que notre étude obtienne une puissance de 80%, avec un risque de première espèce  $\alpha$  de 5%, et mettre en évidence cette différence de 10%, il nous fallait recruter au moins 250 patients diabétiques et 250 non diabétiques.

Concernant la partie descriptive de l'étude, nous avons estimé une prévalence d'*E. Coli* égale à 80% à partir de l'étude ARESC<sup>26</sup> et un taux de résistance aux fluoroquinolones de 15%<sup>19</sup>. Cela nous a permis de calculer qu'il était nécessaire d'inclure 1000 ECBU positifs dont 800 infections à *E. Coli* pour avoir des résultats avec une précision de 5%.

La population diabétique représentant 5% de la population générale, après évaluation du nombre d'ECBU positif au laboratoire d'Orsay, nous avons estimé qu'il faudrait 3 mois pour recruter 250 patients diabétiques et 1000 patients non diabétiques.

## **b) Méthode d'analyse:**

L'étude comportait d'abord une partie descriptive concernant l'ensemble des patients et ayant pour objectif d'étudier l'épidémiologie des infections urinaires en ambulatoire en Ile de France, la répartition des germes et le pourcentage de résistance aux antibiotiques étudiés. Pour tenir compte des fluctuations d'échantillons les valeurs trouvées étaient données avec leur intervalle de confiance.

La seconde partie à visée analytique comparait les antibiogrammes des patients diabétiques par rapport aux patients non diabétiques. Nous avons analysé la résistance aux *E. Coli* pour l'ofloxacin et comparé la répartition des germes et les résistances aux antibiotiques testés. Les analyses étaient d'abord été menées sans ajustement, puis avec ajustements sur les facteurs de risques décrits précédemment en cas de résultat significatif.

La méthodologie de la dernière partie était identique à celle de la seconde, mais étudiait les patients diabétiques en comparant ceux avec un diabète déséquilibré aux autres.

Les analyses statistiques ont été effectuées de façon bilatérale avec un risque de première espèce égal à 5%, par des tests du  $\chi^2$ , ou par des tests exacts de Fisher quand les effectifs ne le permettaient pas.

# RESULTATS: CHAPITRE DESCRIPTIF

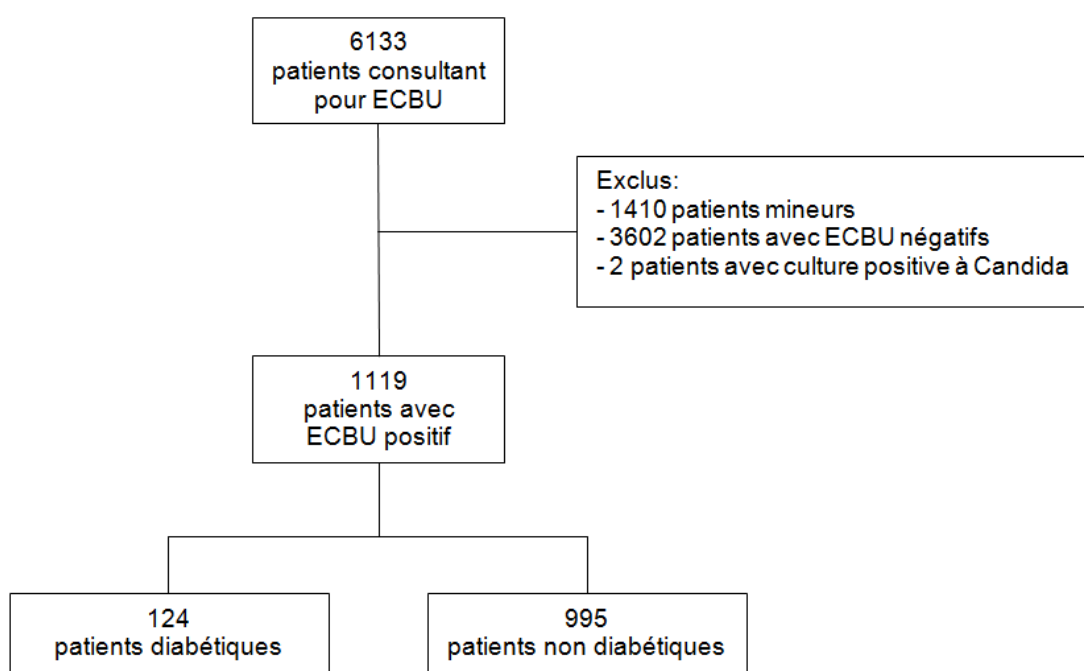
---

## 1) Population de l'étude

### a) Population globale de l'étude:

Au cours des trois mois de l'étude, nous avons passé en revue 6133 ECBU parmi lesquels 1410 avaient été exclus parce qu'ils concernaient une population pédiatrique, 3602 parce qu'ils ne satisfaisaient pas les critères de positivité pour une infection urinaire et 2 parce qu'ils étaient revenus positif pour des infections fongiques. Ainsi, 1119 ECBU positifs avaient été inclus (Figure 1). L'âge moyen de la population de l'étude était de 59,1 ans ( $\pm 21,1$ ), et comprenait 16,4% d'hommes.

**Figure 1: Diagramme de flux de la population de l'étude**



Il y avait 124 patients diabétiques avec un ECBU positif, soit 11,1% de la population, dont l'âge moyen était de 73,9 ans et l'HbA1C moyenne était de 7,1%. 63% des patients diabétiques étaient bien contrôlés, avec une HbA1C inférieure à 7%. Le tableau 1 décrit et compare les populations diabétiques et non diabétiques. Il met en

évidence les différences au niveau de la proportion d'hommes, de l'âge, et de l'antécédent d'infection urinaire récente, significativement plus élevés chez les patients diabétiques que chez les patients non diabétiques.

**Tableau 1: Descriptif des patients**

	<b>Patients non diabétiques N=995 (%)</b>	<b>Patients diabétiques N=124 (%)</b>	<b>p</b>
<b>Sexe masculin:</b>	151 (15)	33 (27)	0,002
<b>Age:</b>			
<b>Moyenne</b>	57,3	73,9	< 0,001
<b>≤ 44 ans</b>	297 (30)	2 (2)	< 0,001
<b>45 - 64 ans</b>	264 (26)	20 (16)	
<b>65 - 84 ans</b>	338 (34)	83 (67)	
<b>≥ 85 ans</b>	96 (10)	19 (15)	
<b>Infection urinaire datant de moins de 6 mois:</b>	180 (18)	31 (25)	0,08
<b>Antibiothérapie datant de moins de 6 mois:</b>	24/263 (9)	3/28 (11)	0,73
<b>Hospitalisation datant de moins de 6 mois:</b>	11/263 (4)	2/28 (7)	0,36
<b>Dernière HbA1c connue:</b>			
<b>Moyenne</b>	–	7,1%	–
<b>≤ 7%</b>	–	78 (63)	–
<b>7,1 - 8%</b>	–	22 (18)	–
<b>&gt; 8%</b>	–	24 (19)	–

**b) Echantillon de population soumis aux questionnaires:**

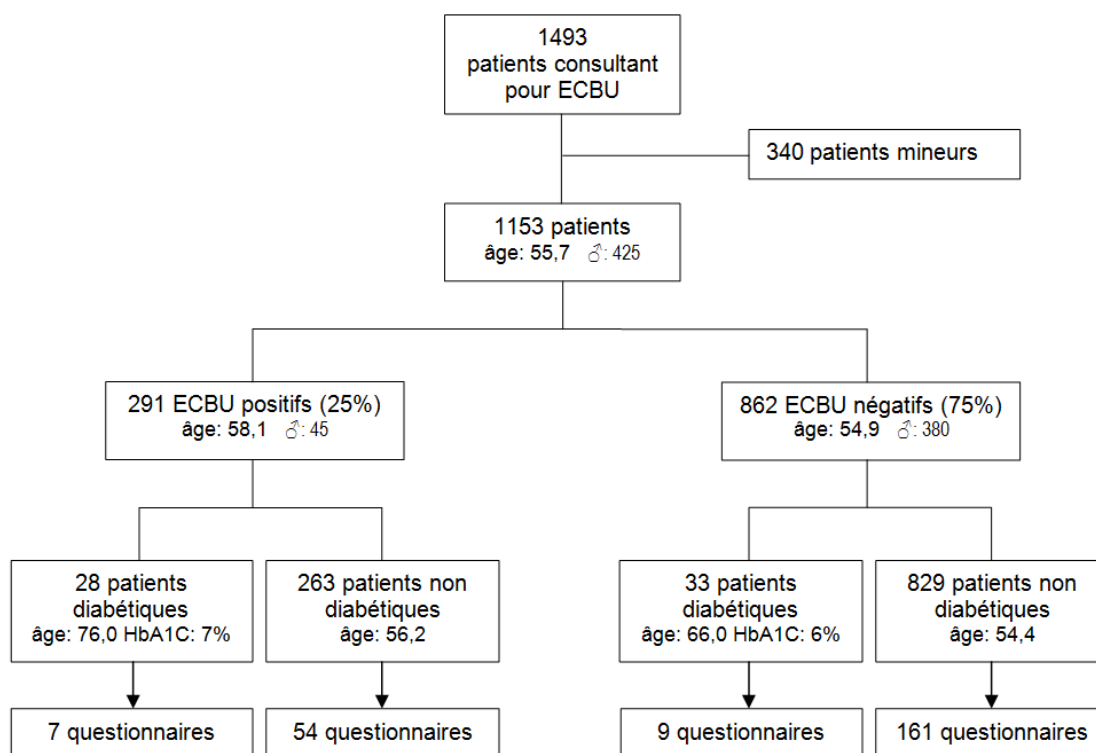
Les questionnaires avaient été distribués dans 2 des 12 laboratoires. Sur ces 2 laboratoires, 1493 ECBU avait été effectués sur la durée de l'étude, dont 340 en rapport avec des patients de moins de 18 ans qui avaient été exclus. Sur les 1153 ECBU retenus, il y avait 37% d'hommes et 5,3% de patients diabétiques. Les patients



ayant un ECBU positif étaient 291 (25%), avaient un âge moyen de 58,1 ans et comportaient une proportion d'hommes de 15% contre 54,9 ans d'âge moyen et 44% d'hommes dans la population d'ECBU négatifs (Figure 2). Il y avait 25 ECBU de patients diabétiques (10%) et 263 de patients non diabétiques (90%) parmi la population des patients avec un ECBU positif.

Le taux de réponse aux questionnaires était faible, avec seulement 7 questionnaires obtenus pour les patients diabétiques (25%) et 54 pour les patients non diabétiques (20,5%). Les patients dont les ECBU étaient revenus négatifs, avaient retourné 170 questionnaires (20%) (Figure 2).

**Figure 2: Diagramme de flux des patients soumis aux questionnaires**



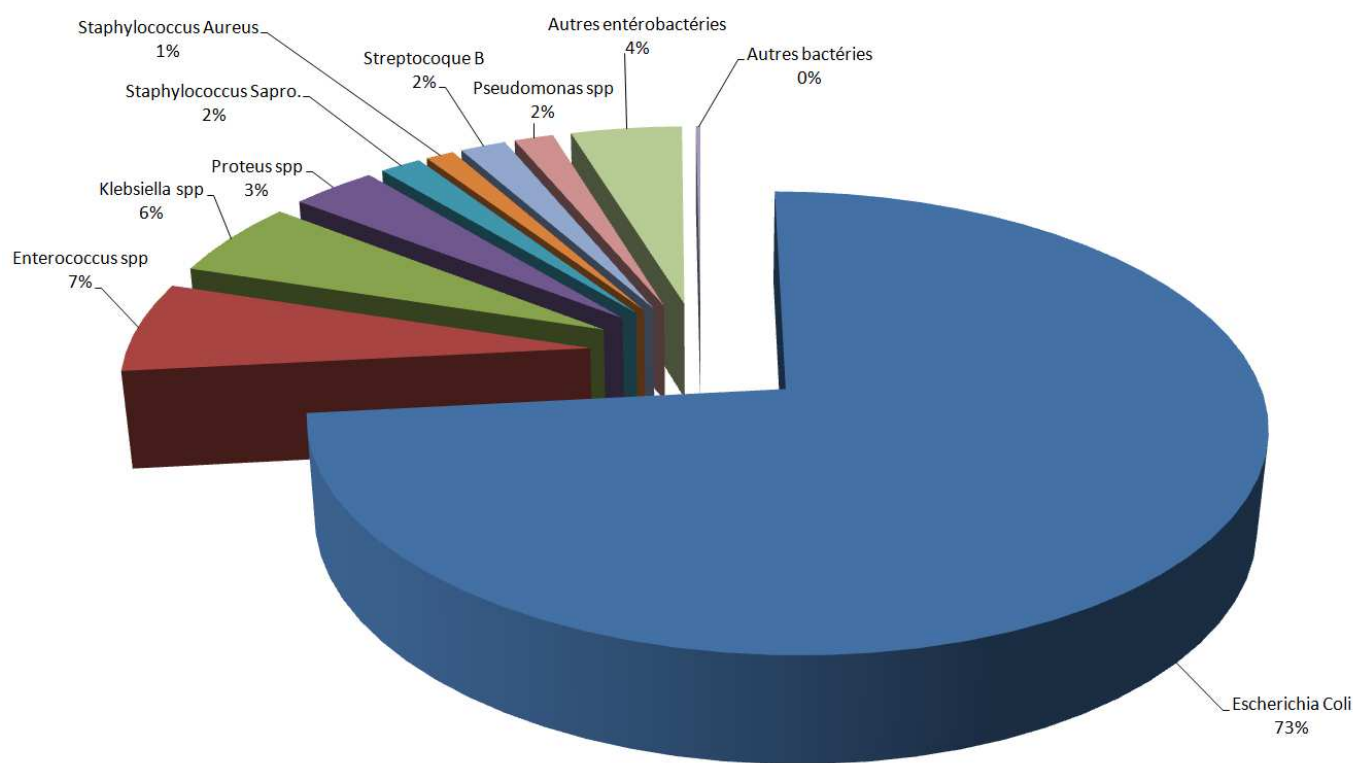
## 2) Bactériologie des infections urinaires

### a) Description des souches bactériennes:

Nous avons analysé les ECBU de 1119 patients. Six patients seulement présentaient une infection à deux bactéries concomitantes, nous avons donc étudié 1125 bactéries. Les *E. Coli* étaient majoritaire avec une fréquence de 73% (IC<sub>95%</sub>=

[0,70;0,76]), suivis des entérocoques à 6,6% (IC<sub>95%</sub>= [0,05;0,08]) et des Klebsielles à 5,6% (IC<sub>95%</sub>= [0,04;0,07]). De façon plus rare, les germes retrouvés étaient les *Proteus* à 3,5% (IC<sub>95%</sub>= [0,02;0,05]), les Staphylocoques à 2,8% (IC<sub>95%</sub>= [0,02;0,04]), les Streptocoques B à 1,9% (IC<sub>95%</sub>= [0,01;0,03]) et les infections à *Pseudomonas* représentaient à 1,6% (IC<sub>95%</sub>= [0,01;0,02]). Enfin, diverses entérobactéries (*Citrobacter spp*, *Enterobacter spp*, *Providencia Rettgeri*, *Serratia Fonticola* et *Shigella*) représentaient 4,5% des infections auxquelles il fallait ajouter une infection à *Acinetobacter* et une à *Sphingomonas* (Figure 3).

**Figure 3: Répartition des bactéries responsables d'infections urinaires**



### **b) Description des résistances bactériennes:**

Si l'on considère l'ensemble des bactéries responsables des infections urinaires étudiées, les résistances au co-trimoxazole étaient les plus fréquemment retrouvées et concernaient 27% (IC<sub>95%</sub>= [0,24;0,30]) des germes, suivie par les résistances à l'ofloxacine à hauteur de 16% (IC<sub>95%</sub>= [0,14;0,18]). Le tableau 2 présente l'ensemble des résistances à chaque classe d'antibiotiques en fonction des souches bactériennes.

Concernant les infections à *E. Coli*, le taux de résistances au co-trimoxazole et aux fluoroquinolones était également élevé, atteignant respectivement 25,5% (IC<sub>95%</sub>= [0,23;0,28]) et 17% (IC<sub>95%</sub>= [0,14;0,20]). Les résistances aux autres antibiotiques d'utilisation possible en traitement probabiliste des cystites étaient plus faibles: 5,6% (IC<sub>95%</sub>= [0,04;0,07]) pour le cefixime, 2,2% (IC<sub>95%</sub>= [0,01;0,03]) pour la nitrofurantoïne et seulement 1,2% (IC<sub>95%</sub>= [0,005;0,02]) pour la fosfomycine (Tableau 2).

**Tableau 2: Epidémiologies des résistances bactériennes dans les infections urinaires**

	Effectif de la bactérie	Résistance aux antibiotique n (%)				
		Ofloxacine	Céfixime	Co-trimoxazole	Nitrofurantoïne	Fosfomycine
<i>Escherichia Coli</i>	825	143 (17)	46 (6)	194 (24)	18 (2)	10 (1)
<i>Enterococcus spp</i>	74	5 (7)	5 (7)	69 (93)	8 (11)	2 (3)
<i>Klebsiella spp</i>	63	3 (5)	2 (3)	8 (13)	23 (37)	25 (40)
<i>Proteus spp</i>	39	1 (3)	0	9 (23)	35 (90)	12 (31)
<i>Staph. Sapro.</i>	19	5 (26)	0	0	0	19 (100)
<i>Staph. Aureus</i>	13	7 (54)	0	0	0	3 (23)
<i>Streptocoque B</i>	21	5 (24)	0	1 (5)	0	0
<i>Pseudomonas spp</i>	18	4 (22)	2 (1)	18 (100)	0	0
<i>Autres entérobactéries</i>	51	8 (16)	25 (49)	7 (14)	14 (27)	5 (10)
<i>Autres bactéries</i>	2	0	0	0	0	0
<b>N (%)</b>		181 (16)	80 (7)	303 (27)	98 (9)	76 (7)

Si ces résistances peuvent être problématiques dans le cadre d'un traitement probabiliste, les multi-résistances compliquent davantage la prise en charge dans le traitement de ce type d'infection. Nous avons observé que 14% bactéries des infections urinaires étaient résistantes à plus d'une des cinq classes d'antibiotiques testés, et que 2% résistaient à trois ou quatre classes d'antibiotiques, sans tenir compte d'éventuelles résistances aux pénicillines. Aucune bactérie n'était résistante à l'ensemble des classes dans notre étude.

Les souches bactériennes à BLSE étaient au nombre de 19, c'est-à-dire identifiées dans 1,7% des infections. Les germes impliqués étaient des *E. Coli* dans 18

infections et une Klebsielle dans 1 cas. Ces patients étaient âgés de 18 à 94 ans, avec une moyenne de 67 ( $\pm 19,3$ ) ans, 84% étaient des femmes et 21% étaient diabétiques. Il fallait également noter que pour 63% de ces patients, un antécédent d'infection urinaire dans les 6 mois avait été retrouvé, et qu'un seul patient déclarait avoir été hospitalisé dans les 6 mois.

# RESULTATS: CHAPITRE ANALYTIQUE

## 1) Comparaison entre patients diabétiques et non diabétiques:

### a) Répartition des espèces bactériennes:

Nous avons ensuite mené une analyse comparant la répartition des espèces bactériennes entre les patients diabétiques et non diabétiques. Les fréquences des bactéries dans la population non diabétique étaient sensiblement identiques à celles de la population générale.

Chez les diabétiques, la fréquence des *E. Coli*, des Klebsielles et des entérocoques était respectivement de 71%, 4% et 6%, ce qui différait de la population non diabétique pour laquelle les entérocoques étaient plus fréquents que les Klebsielles. Les autres entérobactéries étaient aussi plus fréquentes chez les diabétiques en étant identifiée dans 8% des infections contre 4% en population générale. Cependant, aucune différence statistiquement significative n'avait pu être mise en évidence quelque soit la bactérie analysée. Le faible nombre d'infection à *Proteus*, Streptocoque B et *Pseudomonas* ne nous avait pas permis de les analyser, mais leur fréquence entre les deux populations était proche (Tableau 3).

**Tableau 3: Espèces bactériennes chez les non diabétiques et diabétiques**

	Patients non diabétiques N (%)	Patients diabétiques N (%)	p
<i>Escherichia Coli</i>	737 (74)	88 (71)	0,60
<i>Enterococcus spp</i>	69 (7)	5 (4)	0,31
<i>Klebsiella spp</i>	55 (6)	8 (6)	0,82
<i>Proteus spp*</i>	36 (4)	3 (2)	–
<i>Staphylococcus spp</i>	26 (3)	6 (5)	0,15
<i>Streptocoque B*</i>	19 (2)	2 (2)	–
<i>Pseudomonas spp*</i>	17 (2)	1 (1)	–
Autres entérobactéries	41 (4)	10 (8)	0,08
Autres bactéries*	1 (0,1)	1 (1)	–

\* Effectifs insuffisant pour l'analyse statistique

## **b) Comparaison des résistances bactériennes:**

L'étude des résistances bactériennes chez les diabétiques et non diabétiques avait été effectuée en deux temps. Nous nous étions d'abord intéressés aux résistances à l'ofloxacine dans une analyse globale de l'ensemble des espèces bactériennes retrouvées. Puis, nous avons regardé plus précisément afin de les comparer, les résistances des *E. Coli* vis à vis de cet antibiotique dans chacune de nos populations.

### **i) Etude de l'ensemble des bactéries:**

Le tableau 4 montre que la résistance à l'ofloxacine chez les patients diabétiques atteignait 23% ( $IC_{95\%} = [0,16;0,30]$ ) des infections urinaires contre 15% ( $IC_{95\%} = [0,13;0,17]$ ) chez les non diabétiques. Le risque d'avoir une infection urinaire résistante aux fluoroquinolones était significativement associé au diabète en étant majoré de plus de 70% en présence de la maladie ( $OR = 1,71$  ;  $IC_{95\%} = [1,09;2,67]$ ). Concernant les résistances de l'ensemble des bactéries retrouvées à chacun des autres antibiotiques testé, nous n'avions pas retrouvé de différence significative permettant d'associer diabète et résistance bactérienne (Tableau 4). Le diabète n'augmentait pas non plus significativement le risque de résistance des bactéries lorsque l'on analyse de façon groupée l'ensemble des antibiotiques ( $OR = 1,2$  ;  $IC_{95\%} = [0,81;1,81]$ ).

**Tableau 4: Comparaison des résistances aux antibiotiques de l'ensemble des bactéries**

	<b>Patients non diabétiques N= 1001 (%)</b>	<b>Patients diabétiques N= 124 (%)</b>	<b>p</b>
<b>Ofloxacine</b>	152 (15)	29 (23)	<b>0,03</b>
<b>Céfixime</b>	68 (7)	11 (9)	0,40
<b>Co-trimoxazole</b>	275 (28)	29 (23)	0,39
<b>Nitrofurantoïne</b>	88 (9)	10 (8)	0,92
<b>Fosfomycine</b>	69 (7)	7 (6)	0,74

## ii) Etude des *E. Coli*:

Nous avons donc comparé les résistances aux antibiotiques des infections à *E. Coli*, ce qui correspondait à 737 patients non diabétiques et 88 patients diabétiques.

Les patients diabétiques avaient 23,9% (IC<sub>95%</sub>= [0,15;0,33]) de résistances à l'ofloxacine en cas d'infection à *E. Coli*, contre 16,6% (IC<sub>95%</sub>= [0,14;0,19]). Bien que l'OR d'avoir une résistance pour un patient diabétique par rapport à un patient non diabétique soit de 1,58 (IC<sub>95%</sub>= [0,93;2,68]), ce résultat n'était pas significatif avec notre analyse bilatérale.

Les résistances aux autres antibiotiques étaient également similaires entre nos patients non diabétiques et diabétiques (Tableau 5). Les effectifs de patients ayant des résistances à la nitrofurantoïne et à la fosfomycine dans le groupes des diabétiques ne nous avaient pas permis d'analyser ces deux antibiotiques, mais la fréquence des *E. Coli* leur résistant dans chacun des groupes était proche. Il n'était pas retrouvé d'association significative entre la résistance des *E. Coli* à l'ensemble des classes d'antibiotiques et le diabète (OR = 1,3 ; IC<sub>95%</sub>= [0,83;2,03]).

**Tableau 5: Comparaison des résistances des *E. Coli* aux antibiotiques**

	Patients non diabétiques N= 737 (%)	Patients diabétiques N= 88 (%)	p
Ofloxacine	122 (16,6)	21 (23,9)	0,12
Céfixime	41 (5,6)	5 (5,7)	1
Co-trimoxazole	173 (23,5)	21 (23,9)	1
Nitrofurantoïne*	16 (2,2)	2 (2,3)	–
Fosfomycine*	10 (1,4)	0	–

\* Effectifs insuffisant pour l'analyse statistique

## iii) Analyses ajustées des résistances à l'ensemble des bactéries:

Nous avons ensuite analysé de façon multivariée les résistances à l'ofloxacine pour l'ensemble des bactéries sur les variables lui étant associées après une analyse bivariée. L'âge ( $p < 0,001$ ) et les antécédents d'infections urinaires dans les 6 mois ( $p <$

0,001) étaient liés à ces résistances en plus du diabète. L'association avec le sexe n'était pas significative ( $p = 0,14$ ). Les données concernant les hospitalisations et les antibiothérapies de moins de 6 mois étant en nombre insuffisant, elles n'avaient pas pu être utilisées dans ces analyses.

L'analyse multivariée retrouvait que l'antécédent d'infection urinaire de moins de 6 mois ( $OR = 2,14$  ;  $IC_{95\%} = [1,48;3,07]$ ) et l'âge ( $p = 0,02$ ) étaient associés indépendamment aux résistances à l'ofloxacine, notamment l'âge supérieur à 85 ans ( $OR = 2,44$  ;  $IC_{95\%} = [1,40;4,25]$ ). Dans ce modèle, le diabète n'était pas associé de façon significative à ces résistances ( $OR = 1,49$  ;  $IC_{95\%} = [0,91;2,37]$  ;  $p = 0,1$ ).

## **2) Comparaison des infections urinaires chez les patients diabétiques:**

### **a) Sur le résultat des ECBU:**

Dans cette partie, nous nous étions attachés à rechercher des différences dans le sous-groupe de patients diabétiques. Ces analyses avaient été effectuées sur la population de diabétiques des deux laboratoires ayant reçu les questionnaires. Les patients diabétiques ayant un résultat d'ECBU négatifs avaient une HbA1c moyenne de 6% versus 7% pour les patients ayant eu un ECBU positif. Cette différence d'HbA1C n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,07$ ).

Nous avons retrouvé que 21% des patients diabétiques avec un ECBU négatif avaient une HbA1C supérieure à 8%. Cette valeur était proche du nombre de diabétiques déséquilibré dans l'étude qui s'élevait à 19%. Le fait d'avoir un diabète déséquilibré n'était pas associé statistiquement au résultat positif d'un ECBU ( $OR = 1,2$  ;  $IC_{95\%} = [0,47;3,15]$ ).

### **b) Analyses des résistances sur l'ensemble des bactéries:**

Nous avons ensuite recherché des variations de résistances aux antibiotiques des bactéries responsables d'infections urinaires entre les patients diabétiques déséquilibrés et les autres patients diabétiques. Compte tenu des résultats précédents



entre diabétiques et non diabétiques, seule l'ofloxacine avait été étudiée dans les analyses de sous-groupes de patients diabétiques.

Les patients diabétiques non équilibrés présentaient une résistance à l'ofloxacine dans 33% des cas, contre 21% pour les autres patients. Cette différence n'était pas significative (OR = 1,88; IC<sub>95%</sub> = [0,71;4,99]) (Tableau 6a).

L'analyse du sous-groupe de diabétiques avec une HbA1C inférieure à 7% comparé aux diabétiques déséquilibrés ne montrait pas non plus de différence significative (Tableau 6b).

### **c) Analyse des *E. Coli*:**

Le même raisonnement avait été utilisé pour l'analyse des ECBU positifs à *E. Coli*. Il n'y avait pas non plus de différence significative en faveur d'une association entre diabète déséquilibré et résistance des *E. Coli* à l'ofloxacine malgré un OR égal à 2,28 (IC<sub>95%</sub> = [0,71;7,28]) (Tableau 6a).

La comparaison des patient avec une HbA1C inférieure à 7% et ceux avec une HbA1C supérieure à 8% allait dans le même sens, mais sans atteindre la significativité (Tableau 6b).

**Tableau 6: Résistances des bactéries à l'ofloxacine chez les diabétiques**

<b>Tableau 6a</b>	<b>HbA1C ≤ 8% N (%)</b>	<b>HbA1C &gt; 8% N (%)</b>	<b>OR (ref. = HbA1C ≤ 8%)</b>	<b>p</b>
<b><i>Toutes bactéries:</i></b>				
Nombre de patients	100	24		
Résistance à l'ofloxacine	21 (21)	8 (33)	1,88	0,32
<b><i>Escherichia Coli:</i></b>				
Nombre de patients	72	16		
Résistance à l'ofloxacine	15 (20)	6 (38)	2,28	0,27

<b>Tableau 6b</b>	<b>HbA1C ≤ 7% N (%)</b>	<b>HbA1C &gt; 8% N (%)</b>	<b>OR (ref. = HbA1C ≤ 7%)</b>	<b>p</b>
<b><i>Toutes bactéries:</i></b>				
Nombre de patients	78	24		
Résistance à l'ofloxacine	18 (23)	8 (33)	1,67	0,46
<b><i>Escherichia Coli:</i></b>				
Nombre de patients	55	16		
Résistance à l'ofloxacine	12 (22)	6 (38)	2,15	0,21

# DISCUSSION

---

## **1) Constatations:**

Notre étude avait tout d'abord permis de caractériser l'épidémiologie bactérienne des infections urinaires en population ambulatoire pour observer la grande prédominance des *E. Coli* dont la résistance aux quinolones atteignait 17% des bactéries et celle au co-trimoxazole 24%. Les bactéries responsables de ces infections étaient identiques chez les patients diabétiques et non diabétiques. Il y avait cependant plus de résistances aux quinolones chez les patients diabétiques, mais cette différence n'était plus significative après ajustement et lorsque l'on s'intéressait exclusivement aux *E. Coli*. Enfin, l'équilibre du diabète n'était pas associé à la survenue de résistances bactériennes dans les infections urinaires.

## **2) Justification de la méthodologie:**

### **a) Points forts de l'étude:**

Notre étude était la seule étude en population française comparant les infections urinaires de patients diabétiques et non diabétique, prélevés en ambulatoire. Les principaux points forts résidaient d'une part dans le recrutement prospectif des patients, permettant de fournir un questionnaire adapté et spécifique aux questions posées. D'autre part, cette étude impliquait douze laboratoires situés dans plusieurs départements, recrutant des échantillons de patients avec des caractéristiques les plus diverses possibles et donc généralisables. Nous avons préféré ne distribuer les questionnaires que sur deux sites pour optimiser leur rendement en sensibilisant les secrétaires médicales d'accueil des laboratoires, ce qui n'était pas possible sur tous les sites. De plus, certains laboratoires étaient situés dans un bassin de population de faible niveau socio-économique avec une forte proportion de patients d'origine étrangère qui n'auraient probablement pas été capable de comprendre le sens de toutes les questions du questionnaire. Un biais de sélection était alors possible, bien que les

laboratoires sélectionnés et formés aient pris en charge des patients de tout niveau socio-économique pour pouvoir répondre aux questions des patients en cas de difficultés.

## **b) Éléments de méthodologie:**

Le questionnaire était prévu pour rechercher les facteurs de risque de résistances bactériennes. Un délai de 6 mois entre la dernière prise d'antibiotique et la survenue de l'infection urinaire motivant l'inclusion dans l'étude avait été retenu car il s'agissait de la période le plus fréquemment utilisée dans les études<sup>23,36</sup>, et reprise dans les recommandations actuelles<sup>9,31</sup>, bien que ce délai n'ait pas été précisément étudié. Le même délai avait été utilisé pour les antécédents d'infections urinaires et d'hospitalisation en accord avec d'autres études menées sur le sujet<sup>23,29,37</sup> et pour simplifier la restitution des données par le patient. Cependant, des divergences existaient, notamment concernant le risque d'EBLSE pour lesquelles le délai suivant une hospitalisation était plutôt de 3 mois<sup>9,21</sup>.

Concernant le résultat des ECBU, les recommandations de l'AFSSAPS de 2008 donnaient des seuils de positivité des cultures bactériennes des ECBU variables en fonction du type d'infection:  $10^4$  CFU/mL pour les prostatites et les pyélonéphrites,  $10^3$  CFU/mL pour les cystites à entérobactéries et  $10^5$  CFU/mL pour celles à entérocoques<sup>31</sup>. Ne connaissant pas la pathologie ayant motivé l'ECBU, il aurait pu être complexe d'éviter un biais de classement au niveau de l'analyse des ECBU. Les recommandations de 2014 étaient venues modifier ces critères en établissant des seuils en fonction du type de pathogène impliqué, ce qui les avait rendues applicables à notre étude:  $10^3$  CFU/mL pour les infections à pathogène de groupe 1 (*E. Coli* et *Staphylococcus Saprophyticus*) et pour les infections masculines,  $10^4$  CFU/mL pour les pathogènes de groupe 2 (Proteus, Klebsielles, Entérobactéries, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Corynebacterium urealyticum*, Entérocoques, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*), et  $10^5$  CFU/mL pour les pathogènes de groupe 3 (streptocoques B, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*)<sup>9</sup>. Nous ne pouvions détecter systématiquement le caractère asymptomatiques d'éventuelles bactériuries, ni le contexte de grossesse qui n'était pas toujours renseigné dans le

dossier des laboratoires. Afin d'éviter d'exclure une partie seulement des femmes enceintes, nous n'avons pas mis la grossesse en critère de non inclusion.

Le choix des antibiotiques étudiés dans notre étude s'était porté sur les classes utilisables en traitement probabiliste dans les infections urinaires en ambulatoire, à savoir les fluoroquinolones, les C3G orales, les furanes et la fosfomycine<sup>9</sup>. Pour les fluoroquinolones, nous avons le choix entre tester l'ofloxacin ou la ciprofloxacine. Bien qu'une majorité d'études ait utilisé la ciprofloxacine<sup>36</sup>, il n'y avait pas de différence significative en terme d'efficacité<sup>36,38</sup> ou de résistance vis-à-vis de ces deux molécules<sup>37,39,40</sup>. Dans la mesure où l'utilisation en France de l'ofloxacin per os était la principale fluoroquinolone utilisée et que sa prescription était d'environ 1,5 à 2 fois celle de la ciprofloxacine<sup>41</sup>, nous avons décidé d'analyser les résistances à l'ofloxacin en tant que critère principal de l'étude. Nous avons également étudié le co-trimoxazole dont les indications les plus courantes sont les infections urinaires après obtention de l'antibiogramme. Bien que les dérivés de la pénicilline soient des traitements possibles, nous avons décidé de ne pas analyser la résistance des bactéries à l'amoxicilline car ce n'est pas un antibiotique dont la prescription est possible en traitement probabiliste des infections urinaire, ni après obtention de l'antibiogramme en cas d'infection chez l'homme.

### **3) Principaux écueils de l'étude:**

#### **a) Recueil des données:**

L'utilisation de questionnaires était source de plusieurs biais. D'une part, la réponse pouvait être variable selon l'interprétation du patient: sans qu'un médecin n'ait confirmé le diagnostic d'infection urinaire, une patiente se souvenant d'avoir eu des symptômes urinaires durant quelques jours pouvait déclarer avoir eu une infection, quand bien même une mycose aurait pu donner les mêmes symptômes. D'autre part, bien que notre recueil de patient soit prospectif, les informations à renseigner dans le questionnaire faisait appel à des données rétrospectives, responsables d'un biais de mémorisation plus ou moins prononcé selon les patients.

La recherche des antécédents grâce au logiciel Hexalis permettait de préciser les dates des derniers ECBU effectués dans l'ensemble des laboratoires, et de noter la présence d'une infection urinaire de moins de 6 mois. Cependant, pour les nouveaux patients, il n'était pas possible d'avoir l'information avec certitude. Il en était de même pour la recherche de diabète selon les critères définis dans la méthodologie de l'étude. L'absence d'HbA1C ou de glycémies anormales dans le dossier faisait conclure à l'absence de diabète. Mais il était possible que certains patients diabétiques équilibrés sous traitement ou règles hygiéno-diététiques seules aient des valeurs de glycémie à jeun et d'HbA1C non pathologique. Pour limiter ce biais de classement, l'intégralité des dossiers biologiques de chaque patient ayant un ECBU positif avait été explorée de façon systématique.

## **b) Analyses statistiques:**

### **i) Puissance de l'étude:**

La principale difficulté de l'étude résidait dans l'obtention du nombre de patients diabétique nécessaire. En effet, il avait été calculé qu'il serait nécessaire d'inclure 250 patients diabétiques avec un ECBU positif à *E. Coli* pour mettre en évidence une différence significative de 10% de résistance entre les groupes. En 3 mois de recrutement, nous avons recruté 88 patients diabétiques répondant à ces critères, et trouvé une différence de 7,3% avec les patients non diabétiques, ce qui donnait à notre étude une puissance effective relativement faible de 35%. La durée nécessaire pour obtenir était donc beaucoup trop élevée pour poursuivre l'inclusion des patients selon le même protocole. L'analyse des patients de façon rétrospective, grâce à la base de données du laboratoire chez qui l'information d'un diabète avait été informée, pourrait être une solution pour compléter les résultats de notre étude.

### **ii) Hypothèse statistique:**

Notre recherche bibliographique n'avait pas mis en évidence d'autre étude étudiant les résistances bactériennes dans les infections urinaires des diabétiques par

rapport à la population générale en France. Nous avons donc formulé une hypothèse statistique sous forme bilatérale avec un risque de première espèce de 5%.

Si nous avons d'emblée posé comme hypothèse un nombre de résistance plus élevée chez les patients diabétiques avec un test unilatéral à 5%, nous aurions pu mettre en évidence une augmentation significative des résistances des *E. Coli* à l'ofloxacin chez les patients diabétiques (OR= 1,58 ; IC<sub>95%</sub>= [1,02;2,46]).

Une telle analyse à posteriori n'est pas rigoureuse et ne permet pas de tirer de conclusions. Cependant, nos résultats mettant en évidence une augmentation non significative des résistances des *E. Coli* aux fluoroquinolones et proche de la significativité vis-à-vis de l'ensemble des bactéries. Cela demande à être significativement démontré par de futures études de plus forte puissance.

#### **4) Comparaison aux données de la littérature:**

##### **a) Epidémiologie bactérienne en France:**

Notre étude montrait des résultats concordants avec ceux des autres travaux sur le sujet. En 1997 et 1999, F.W. Goldstein<sup>37</sup> puis C. Quentin<sup>39</sup> menaient des études à partir des résultats de laboratoires de ville et retrouvaient comme espèces bactériennes prédominantes les *E. Coli* (respectivement 75% et 85%), les *Proteus* (6% et 7%), suivis des Klebsielles et des entérocoques (moins de 5%). L'étude ARESC France, sous division de l'étude internationale du même nom, ne s'intéressait qu'aux cystites grâce à une analyse d'ECBU effectués systématiquement et n'incluait que des femmes âgées de 18 à 65 ans. Cette étude, datant de 2011, retrouvait grâce à 871 patientes incluses une prédominance des *E. Coli* à 83,8%, suivis des *Staphylococcus Saprophyticus*, *Proteus mirabilis* et seulement 1% d'entérocoques et de Klebsielles<sup>26</sup>. Cette différence avec notre étude pouvait s'expliquer par l'implication plus importante des Staphylocoques et des *Proteus* dans les cystites que dans les pyélonéphrites<sup>12,42</sup>, ces dernières n'étant pas incluses dans ARESC. L'étude DRUTI, recrutait des patientes issues des cabinets de médecine générale consultant pour des symptômes urinaires en 2012. Les premiers résultats partiels l'étude, réalisée sur leur 393 ECBU positifs, avait

montré une fréquence d'*E. Coli* de 84% et de 1,5% pour les EBLSE, ce qui correspondait à ce que nous avons retrouvé. Une des divergences que nous avons avec cette étude est le taux d'ECBU positif qui est de 75% dans l'étude DRUTI contre 25% dans la nôtre. Il était possible que la formation et les moyens disponibles en cabinet pour diagnostiquer une infection urinaire, telle que l'utilisation de bandelettes urinaires, ait été supérieure parmi les médecins de l'étude DRUTI étant donné qu'ils appartenaient à un réseau de surveillance spécifique.

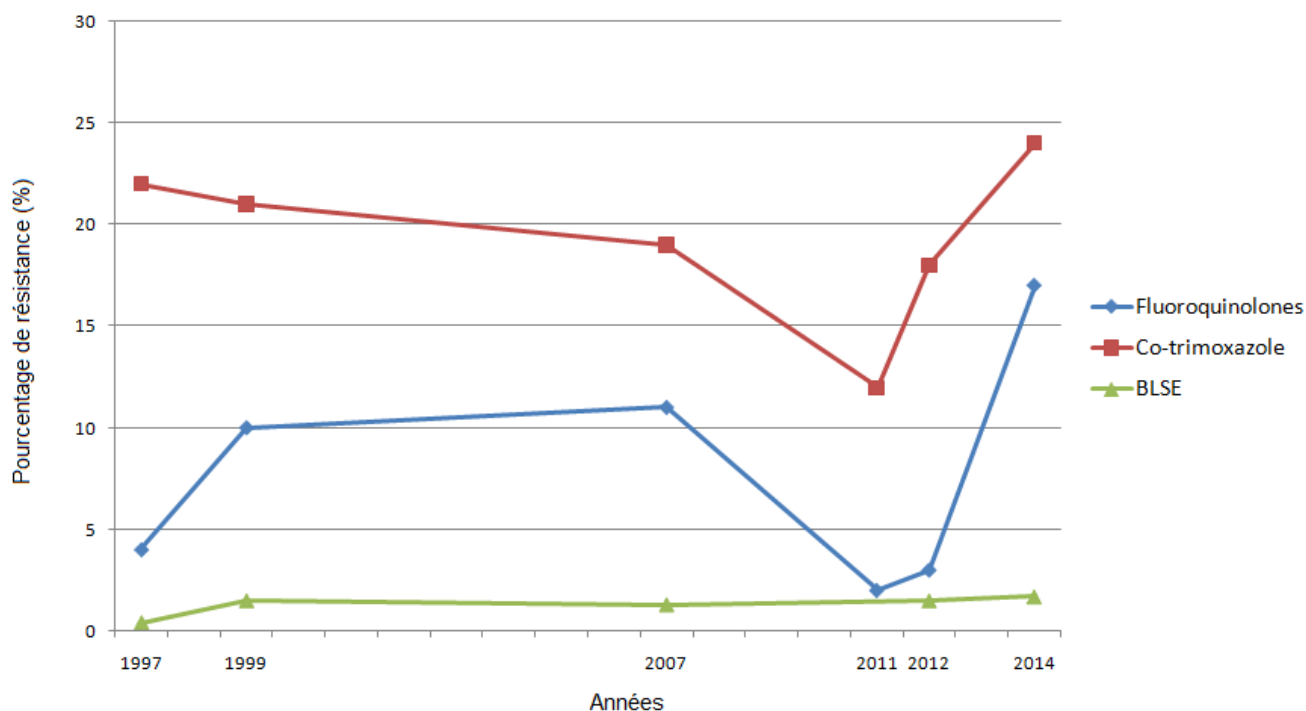
Concernant les résistances bactériennes, en milieu hospitalier, celles aux C3G ont augmenté de 2% en 2006 à 10% en 2012 et celles aux fluoroquinolones de 14% à 18%<sup>36</sup>. En ville, les données des laboratoires retrouvaient 4% d'*E. Coli* résistants aux C3G et 9% à 17% résistant aux fluoroquinolones selon la molécule en 2011<sup>43</sup>, ce qui est concordant avec nos résultats. Nous pouvions également observer au cours du temps l'état des lieux des résistances. Entre 1997 et 2014, les quatre études en ambulatoire citées précédemment, celle de R. Fabre en 2008<sup>44</sup> et la notre, montraient les variations de résistances retrouvées pour les *E. Coli* (Tableau 7). Ainsi, il n'y avait pas d'augmentation linéaire qui puisse être observée de façon évidente, d'une part parce que toutes les études n'utilisaient pas les mêmes antibiotiques, notamment concernant les fluoroquinolones et les C3G, et d'autre part parce que certaines études étudiaient plus particulièrement les sensibilités des antibiotiques et non les résistances (Figure 4). Les résistances aux fluoroquinolones s'échelonnaient entre 2% pour l'étude ARESC analysant les cystites et 17% pour notre étude. Celles au co-trimoxazole variaient respectivement entre 12% et 24%. Les taux de résistance aux furanes et à la fosfomycine semblaient quant à eux stables et faibles en restant globalement inférieurs à 5%. Enfin, seul le nombre de BLSE semblait légèrement croissant au cours du temps, passant de 0,4% en 1997 à 1,7% en 2014. Dans l'étude DRUTI, 20% des *E. Coli* étaient résistants à au moins trois classes d'antibiotiques, mais ce n'était pas comparable à nos résultats du fait de la prise en compte des résistances aux pénicillines dans leur étude.



**Tableau 7: Pourcentage de résistance des *E. Coli* dans diverses études**

	Notre étude (2014)	DRUTI (2012)	ARESC France (2011)	R.Fabre (2007)	C. Quentin (1999)	F.W. Goldstein (1997)
Fluoroquinolones	17	3	2	11	10	4
Co-trimoxazole	24	18	12	19	21	22
C3G orales	6	2	1	4	14	16
Furanes	2	1	1	4	12	–
Fosfomycine	1	0	0,2	2	5	1
Amoxicilline	–	38	39	43	53	41
BLSE	1,7	1,5	–	1,3	1,5	0,4

**Figure 4: Résistance des *E. Coli* au cours du temps**



### **b) Epidémiologie bactérienne chez les diabétiques:**

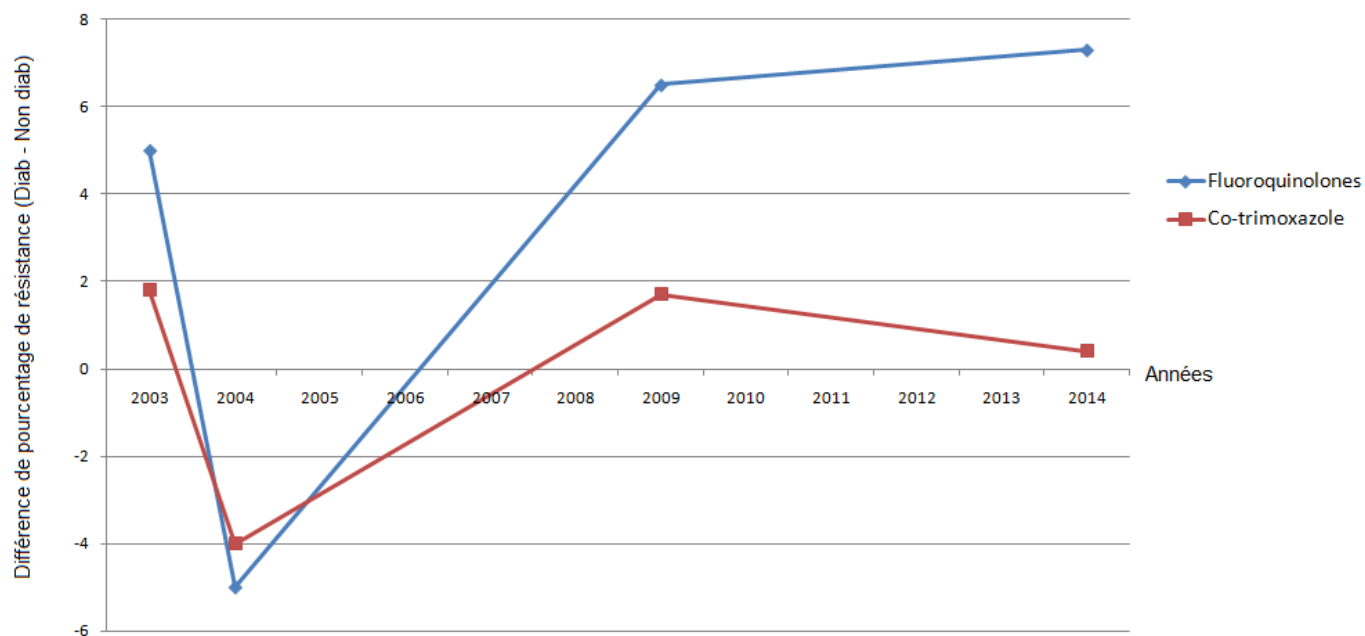
Nous n'avons pas retrouvé d'étude dans notre recherche bibliographique s'intéressant aux infections urinaires des patients diabétiques par rapport à la population générale en France. En 1992, W.C. Lye retrouvait un nombre significativement supérieur d'infections à Klebsielles et moindre d'*E. Coli* chez les diabétiques<sup>45</sup>. Néanmoins, des études plus récentes n'avaient pas mis en évidence de

différences dans la nature des bactéries en Italie concernant des bactériuries asymptomatiques chez des patients consultant aux urgences<sup>35,46</sup>, ni en Grèce<sup>25</sup> chez des patients hospitalisés pour des infections urinaires. Cependant, les proportions des germes n'étaient pas les mêmes que dans notre étude, probablement à cause d'une épidémiologie bactérienne différente selon les pays: M. Bonadio retrouvant principalement des *E. Coli* (54,1%), des entérocoques (8,3%) et des *Pseudomonas* (3,9%)<sup>35</sup>, et Papazafiropoulou ayant comme principaux germes des *E. Coli* (34.4%), des *Candida* (17.2%), des entérocoques (10.9%) et des *Pseudomonas* (10.4%)<sup>25</sup>.

Trois auteurs s'étaient intéressés aux résistances des *E. Coli* chez les diabétiques, mais aucune n'avait mis en évidence de différence significative avec les non diabétiques. Aucune de ces études n'avait étudié les résistances aux fluoroquinolones quel que soit le type de bactérie retrouvé à l'ECBU. Entre 1996 et 2003, l'étude italienne avait recruté en service d'accueil des urgences, 346 patients diabétiques et 975 patients non diabétiques ayant des bactériuries asymptomatiques parmi 10221 patients de plus de 50 ans. Les résistances des *E. Coli* à la ciprofloxacine étaient respectivement de 11,6% et 6,6% et au co-trimoxazole de 19,2% et 17,4% sans que la différence ne soit significative<sup>35</sup>. Aux Pays-Bas, le diabète n'était pas non plus associé significativement aux résistances des *E. Coli* avec des résistances à l'ofloxacine de 0% chez les diabétiques et 5% chez les non diabétiques, et des résistances au co-trimoxazole respectivement de 19% et 23% pour 135 patients diabétiques avec bactériurie asymptomatique comparés à 5907 ECBU témoins en 2004<sup>47</sup>. Enfin, en Grèce, les résistances à la ciprofloxacine, en 2009 sur 192 diabétiques et 1052 non diabétiques, était respectivement de 22,7% versus 16,2% et au co-trimoxazole de 28,8% versus 27,1%, ce qui est très proche des résultats que nous avons obtenus<sup>25</sup>. Seule l'étude néerlandaise n'est pas en faveur d'une augmentation des résistances chez les diabétiques.

Cependant, il fallait noter une augmentation globale progressive de l'écart de résistance entre les deux populations, atteignant 7,3% dans notre étude. Au contraire, l'écart de résistance au co-trimoxazole semble se réduire discrètement au cours du temps (Figure 5).

**Figure 5: Différences de résistances des *E. Coli* entre diabétiques et non diabétiques**



### **5) Conséquences et perspectives:**

L'absence de différences significatives de résistances entre les patients diabétiques et non diabétiques sur les bactéries responsables d'infections urinaires justifie la prise de position de la SPILF dans ses recommandations de 2014, et retirant le diabète comme facteur de risque nécessitant une prise en charge particulière<sup>9</sup>. Cependant, n'ayant pas retrouvé d'autres études que la nôtre recherchant une différence de résistances à l'ofloxacine sur l'ensemble des bactéries, il serait intéressant d'explorer cette voie.

En effet, la finalité de ce travail n'était pas d'établir simplement un constat sur une différence microbiologique, mais de chercher une application pratique en médecine générale ambulatoire. Or, quand un patient se présente dans un cabinet de médecine générale, le médecin doit choisir entre différer d'au moins 48 heures la mise en place d'un traitement qui sera adapté à l'antibiogramme, ou mettre en place un traitement probabiliste. La décision de l'antibiothérapie probabiliste se fait donc sur la fréquence de l'ensemble des bactéries possible et de leurs résistances, et non sur l'hypothèse unique d'une infection à *E. Coli*.

Ainsi, chez les patients à risque de complication supérieur à la population générale que sont les diabétiques<sup>10-12</sup>, en dehors d'autres facteurs de risque,

l'algorithme de la SPILF (Annexe 4) recommande un traitement par fluoroquinolone orale ou par C3G parentérale. En ambulatoire, un traitement par fluoroquinolone orale en absence de contre-indication est plus aisé à mettre en place et plus facilement accepté par le patient. En cas de résistance élevée à cette classe d'antibiotiques confirmée dans cette population, il pourrait y avoir une perte de chance pour le patient si le traitement probabiliste débuté n'est pas le plus adapté en tenant compte des données de la science. L'augmentation des résistances aux fluoroquinolones est bien connue, et les recommandations actuelles tentent de les épargner le plus possible au profit des autres classes et en favorisant les schémas dans lesquels le traitement antibiotique est différé en attente de l'antibiogramme quand c'est possible. Cependant, cette classe d'antibiotiques reste une des plus fréquemment utilisables comme le montrent les algorithmes de prise en charge des cystites simples (Annexe 5), des cystites à risque de complication (Annexe 6), des pyélonéphrites simples (Annexe 4) et des prostatites (Annexe 7)<sup>9</sup>.

Si une augmentation statistique significative était démontrée sur les résistances aux fluoroquinolones des bactéries responsables d'infections urinaires, ou plus particulièrement des *E. Coli*, il resterait à définir le seuil cliniquement pertinent pouvant conduire à une modification des recommandations. Nous avons fait l'hypothèse d'une différence de 10% entre les deux populations sur les résistances à l'ofloxacine des *E. Coli*, pour finalement retrouver une augmentation de 7,3% et de 8% si l'on considère l'ensemble des bactéries, avec une majoration progressive depuis plusieurs années de cet écart. D'après notre étude, près d'un patient diabétique sur quatre recevant un traitement probabiliste par une fluoroquinolone pour une infection urinaire serait résistant et aurait donc un retard de 48 heures minimum à la mise en place d'un antibiotique efficace. Pour déterminer la nécessité de modifier à l'avenir les recommandations actuelles, il serait intéressant de mener une étude reposant sur une méthodologie de fort niveau de preuve<sup>48</sup>, c'est-à-dire une étude prospective randomisée évaluant la survenue de complication et la mortalité chez des patients diabétiques recevant une fluoroquinolone ou une C3G en traitement probabiliste de leur infection urinaire.

# CONCLUSION

---

Les principales bactéries responsables d'infections urinaires en ambulatoire retrouvées dans notre étude étaient en grande majorité des *E. Coli* suivies des Entérocoques, des Klebsielles et des *Proteus*. La répartition de ces bactéries était identique chez les patients diabétiques et non diabétiques.

Nous avons observé le nombre important de résistances des *E. Coli* aux au cotrimoxazole en premier lieu et aux fluoroquinolones dont les variations sont relativement stables ces dernières années. Il n'y avait pas de différence significative entre la population générale et les patients diabétiques, bien que la plupart des études soit en faveur d'une majoration des résistances dans ce dernier groupe de patients. L'étude des résistances des fluoroquinolones à l'ensemble des espèces bactériennes retrouvées montrait une augmentation proche de la significativité des résistances chez les patients diabétiques par rapport aux patients non diabétiques après ajustement sur les autres facteurs de risque de résistance.

Cependant, à ce jour, il n'y a pas d'éléments suffisant pour plaider en faveur d'une prise en charge particulière des patients diabétiques ayant des infections urinaires symptomatiques ou asymptomatiques, bien que leur fréquence et leur risque de complication soient supérieurs à la population générale<sup>9</sup>. En outre, initier un traitement antibiotique en cas de bactériurie asymptomatique sur le seul critère du diabète pourrait augmenter les résistances ultérieures et les récurrences d'infections urinaires<sup>13,15</sup>.

Il y a donc plusieurs points de questionnement qui seront à étudier dans les années à venir. Des travaux de recherche pourront concerner d'une part, les modifications de l'épidémiologie, nature et résistances des bactéries des infections urinaires, suite à la mise en place des nouvelles recommandations de la SPILF qui préconisent une épargne des fluoroquinolones, et d'autre part l'évolution des résistances chez les patients diabétiques qui pourraient, si l'écart avec la population générale se majore et se confirme, entraîner une modification du traitement probabiliste des infections urinaires de ces patients.

# BIBLIOGRAPHIE

---

1. Currie, C. J. *et al.* Antibiotic treatment failure in four common infections in UK primary care 1991-2012: longitudinal analysis. *BMJ* 349, g5493–g5493 (2014).
2. Société Française de Médecine Générale. Observatoire de la Médecine Générale 2010. (2010). <<http://omg.sfmng.org/content/com/>> [consulté le 12/08/2014]
3. Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S & Roudier C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France - Synthèse épidémiologique. *Inst. Veille Sanit.* 12 p (2010).
4. Hansel Boris & Giral P. Prévenir le diabète de type 2. *Rev. Prat. - Médecine Générale* tome 27, 688–689 (2013).
5. Eric DRAHI. Médecine Générale et diabète de type 2 : une maladie chronique, des prises en charge complexes... (2014).
6. Lobadowsky Thubert, P. Évaluation des freins à la réalisation de l'HbA1c 3 fois dans l'année chez les diabétiques de type 2: audit de cinq médecins généralistes. Thèse Médecine, Université Paris Diderot - Paris 7. UFR de médecine, 2013.
7. Gorter, K. J., Hak, E., Zuithoff, N. P., Hoepelman, A. I. & Rutten, G. E. Risk of recurrent acute lower urinary tract infections and prescription pattern of antibiotics in women with and without diabetes in primary care. *Fam. Pract.* 27, 379–385 (2010).
8. Bruyère, F. *et al.* [Diagnosis, treatment and follow-up of community-acquired bacterial infections of the urinary system of men and women (acute cystitis and acute pyelonephritis) and of the genital system of men (acute prostatitis): general remarks]. *Prog. En Urol. J. Assoc. Fr. Urol. Société Fr. Urol.* 18 Suppl 1, 4–8 (2008).
9. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. (2014). <[http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-infections\\_urinaires-long.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-infections_urinaires-long.pdf)> [consulté le 12/08/2014]
10. Patterson, J. E. & Andriole, V. T. Bacterial urinary tract infections in diabetes. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 11, 735–750 (1997).
11. Stapleton, A. Urinary tract infections in patients with diabetes. *Am. J. Med.* 113, 80–84 (2002).
12. Johnson, J. R. & Stamm, W. E. Urinary Tract Infection in Women: Diagnosis and Treatment. *Ann. Intern. Med.* 111, 906–917 (1989).
13. Nicolle, L. E. Urinary tract infections in special populations: diabetes, renal transplant, HIV infection, and spinal cord injury. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 28, 91–104 (2014).
14. Kamoun, M. *et al.* Complicated urinary tract infections associated with diabetes mellitus: Pathogenesis, diagnosis and management. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 17, 442 (2013).
15. Geerlings, S. E. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment. *Int. J. Antimicrob. Agents* 31 Suppl 1, S54–57 (2008).
16. Hirji, I., Guo, Z., Andersson, S. W., Hammar, N. & Gomez-Camirero, A. Incidence of urinary tract infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database (GPRD). *J. Diabetes Complications* 26, 513–516 (2012).
17. Muller, L. M. a. J. *et al.* Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 41, 281–288 (2005).
18. Worley K *et al.* Resource Utilization and Health Care Costs Among Diabetics with Urinary Tract Infections in a Commercially Insured Population. *MDLinx* (2012). at <<http://www.mdlinx.com/pharmacy/news-article.cfm/4339667>> [consulté le 12/08/2014]

19. Vachée A, ONERBA France. Evolution de la résistance aux antibiotiques au sein de l'espèce *E. coli*. (2010).
20. Rodríguez-Baño, J. Community Infections Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *Arch. Intern. Med.* 168, 1897 (2008).
21. Wright, S. W., Wrenn, K. D., Haynes, M. & Haas, D. W. Prevalence and risk factors for multidrug resistant uropathogens in ED patients. *Am. J. Emerg. Med.* 18, 143–146 (2000).
22. Shilo, S. *et al.* Risk factors for bacteriuria with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and its impact on mortality: a case–control study. *Infection* 41, 503–509 (2012).
23. Starre, W. E. van der *et al.* Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 66, 650–656 (2011).
24. Hayakawa, K. *et al.* Epidemiology and risk factors for isolation of *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamase in a large U.S. Medical Center. *Antimicrob. Agents Chemother.* 57, 4010–4018 (2013).
25. Papazafiropoulou, A. *et al.* Urinary tract infection, uropathogens and antimicrobial resistance in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 85, e12–e13 (2009).
26. Neuzillet, Y., Naber, K. G., Schito, G., Gualco, L. & Botto, H. French results of the ARESC Study: Clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. Implications for empiric therapy. *Médecine Mal. Infect.* 42, 66–75 (2012).
27. Swami, S. K., Liesinger, J. T., Shah, N., Baddour, L. M. & Banerjee, R. Incidence of Antibiotic-Resistant *Escherichia coli* Bacteriuria According to Age and Location of Onset: A Population-Based Study From Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin. Proc.* 87, 753–759 (2012).
28. Alós, J.-I., Serrano, M.-G., Gómez-Garcés, J.-L. & Perianes, J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 11, 199–203 (2005).
29. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Facteurs de risque de résistance aux fluoroquinolones - Annexe des recommandations sur la prise en charge des infections urinaires communautaires. (2014).  
<[http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-infections\\_urinaires-FDR\\_Resistance\\_quinolones.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-infections_urinaires-FDR_Resistance_quinolones.pdf)> [consulté le 12/08/2014]
30. Butler, C. C. *et al.* Containing antibiotic resistance: decreased antibiotic-resistant coliform urinary tract infections with reduction in antibiotic prescribing by general practices. *Br. J. Gen. Pract. J. R. Coll. Gen. Pract.* 57, 785–792 (2007).
31. AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique: Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. (2008).  
<[http://www.infectiologie.com/site/medias/\\_documents/consensus/afssaps-inf-urinaires-adulte-recos.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/afssaps-inf-urinaires-adulte-recos.pdf)> [consulté le 12/08/2014]
32. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 34 Suppl 1, S62–69 (2011).
33. Comité de la Revue Prescrire, HbA1c et diagnostic du diabète de type 2. *La Revue Prescrire*, 34 (372); 769-770 (2014)
34. Hoepelman, A. I. M., Meiland, R. & Geerlings, S. E. Pathogenesis and management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Int. J. Antimicrob. Agents* 22 Suppl 2, 35–43 (2003).

35. Bonadio, M., Costarelli, S., Morelli, G. & Tartaglia, T. The influence of diabetes mellitus on the spectrum of uropathogens and the antimicrobial resistance in elderly adult patients with urinary tract infection. *BMC Infect. Dis.* 6, 54 (2006).
36. Comité de la Revue Prescrire. Les propositions Prescrire : choisir une antibiothérapie probabiliste d'une pyélonéphrite aiguë simple chez les femmes, *La Revue Prescrire* ; 34 (371) : 673 (2014).
37. Goldstein, F. W. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre Study Group. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* 19, 112–117 (2000).
38. Raz, R. *et al.* Ciprofloxacin 250 mg twice daily versus ofloxacin 200 mg twice daily in the treatment of complicated urinary tract infections in women. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* 19, 327–331 (2000).
39. Quentin, C. *et al.* Antibiotic resistance rates and phenotypes among isolates of Enterobacteriaceae in French extra-hospital practice. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* 23, 185–193 (2004).
40. Bergogne-Bérézin Eugénie. Infections urinaires basses : épidémiologie bactérienne et recommandations. *Prog. En Urol. - FMC* volume 18, (2008).
41. Réseau ATM Raisin. Surveillance de la consommation des antibiotiques - Résultats 2010. (2012) <<http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2014/Surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-Reseau-ATB-Raisin-Resultats-2012>> [consulté le 12/08/2014]
42. Comité de la Revue Prescrire. Cystites aiguës simples chez les femmes. L'essentiel sur les soins de premier choix. *La Revue Prescrire*; 34 (369) : 528-530 (2014).
43. De Mouy D, Janvier F, Mérens A, Arzouni J-P, Bouilloux J-P, Dinnat-Courtiols N, Dubouix-Bourandy A, Fabre R, Gontier P, Grillet N, Noël C, Payro G, Pfeffer J, Thierry J. Sensibilité d'Escherichia coli aux quinolones et aux céphalosporines de troisième génération dans les infections urinaires communautaires : étude AFORCOPI-BIO 2011. (2012).
44. Fabre, R. *et al.* Sensibilité aux antibiotiques des Escherichia coli isolés d'infections urinaires communautaires. *Médecine Mal. Infect.* 40, 555–559 (2010).
45. Lye, W. C., Chan, R. K. T., Lee, E. J. C. & Kumarasinghe, G. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus. *J. Infect.* 24, 169–174 (1992).
46. Bonadio, M., Meini, M., Gigli, C., Longo, B. & Vigna, A. Urinary tract infection in diabetic patients. *Urol. Int.* 63, 215–219 (1999).
47. Meiland, R., Geerlings, S. E., De Neeling, A. J. & Hoepelman, A. I. M. Diabetes mellitus in itself is not a risk factor for antibiotic resistance in Escherichia coli isolated from patients with bacteriuria. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* 21, 1032–1034 (2004).
48. HAS. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique - Etat des lieux. (2013). [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf) [consulté le 16 septembre 2014]



# ANNEXES

## Annexe 1: Protocole de l'étude

**Département de médecine générale**  
24, Rue du Faubourg Saint Jacques  
75014 Paris

Paris, le 17 mars 2014

### PROTOCOLE:

#### Etude des antibiogrammes des infections urinaires en ville

##### Investigateurs:

BENKEMOUN Fanny, interne en médecine générale, université Paris Descartes  
DUTRON Marine, interne en médecine générale, université Paris Descartes  
MALMARTEL Alexandre, interne en médecine générale, université Paris Descartes  
Pr GHASAROSSIAN Christian, médecin généraliste, Professeur des Universités, département de médecine générale de l'université Paris Descartes  
Dr DUFFIER Frédéric, médecin biologiste, coordonnateur des différents laboratoires d'analyse médicale de l'étude

##### Correspondant principal:

MALMARTEL Alexandre:

tel: 06-81-81-17-20 courriel: malmartel.alexandre@gmail.com

##### Objectifs:

###### Travail de 3 thèses d'exercice professionnel:

- Etudier les indications d'ECBU en ville et les causes de résultats négatifs.
- Etudier l'antibiothérapie initiale et sa réévaluation dans les infections urinaires.
- Etudier l'épidémiologie des bactéries responsables des infections urinaires en ville en Ile de France (espèces bactériennes et résistances aux antibiotiques).
- Comparer les germes responsables d'infections urinaires et les profils d'antibiogramme des E. Coli chez les diabétiques par rapport à la population générale.

##### Problématique:

Les infections urinaires sont responsables d'un nombre non négligeable de prescription d'antibiotiques. Ces derniers sont à l'origine d'une augmentation du nombre de résistances, notamment en cas de traitement inapproprié. Ces résistances sont, de plus, rarement étudiées chez les patients diabétiques qui y sont pourtant plus fréquemment soumis que les patients non diabétiques. Enfin, la moitié des ECBU effectués en ville reviennent stériles, nous incitant à tenter d'expliquer ce phénomène.

##### Type d'étude:

Etude de cohorte multicentrique prospective observationnelle et analytique à recrutement transversal.

##### Population:

Tout patient, homme ou femme de plus de 18 ans se rendant dans un des laboratoires de l'étude pour

y effectuer un ECBU peut être inclus dans l'étude.

#### Lieu de l'étude:

Les laboratoires d'analyses médicales sont situés dans plusieurs départements français: dans les Yvelines (Trappes, Maurepas, Rambouillet, Neauphle-le-Château), l'Essonne (Orsay, Palaiseau, Villebon-sur-Yvette), et les Hauts de Seine (Sceaux, Levallois-Perret). Les prélèvements sont ensuite regroupés et analysés dans un laboratoire situé à Orsay.

#### Variables d'intérêt:

1/ Analyse des ECBU positifs et des antibiogrammes de façon automatisée:

- Bactéries étudiées: *Escherichia Coli*, *Enterococcus spp*, *Pseudomonas spp*, *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis* et *Staphylococcus spp*.

- Antibiotiques étudiés: céfixime, ofloxacine, co-trimoxazole, nitrofurantoïne et fosfomycine.

2/ Antibiothérapie initiale et après obtention de l'antibiogramme

3/ Les ECBU négatifs

4/ Les indications des ECBU

#### Variables explicatives:

- Le diabète: Les patients sont définis comme diabétiques si l'information est obtenue par un des trois moyens suivants: leur dossier au laboratoire comporte la mention d'un diabète, des valeurs biologiques définissant le diabète et les patients qui déclarent être diabétiques.

- Les variables d'ajustement sont les facteurs de risque d'infection urinaire connus d'après la littérature: le sexe, l'âge, la dernière valeur d' HbA1C retrouvée dans le dossier du laboratoire, une infection urinaire datant de moins de 6 mois, la prise d'antibiotique datant de moins de 6 mois, une hospitalisation datant de moins de 6 mois.

- Les facteurs influençant les résultats des cultures d'ECBU : indications de l'ECBU, la symptomatologie des patients, la prescription d'un antibiotique par le médecin prescrivant l'ECBU, la notion de réalisation d'une bandelette urinaire au préalable.

#### Recueil des données:

Les données concernant le patient seront recueillies grâce à un questionnaire remis à tout patient se présentant pour effectuer un ECBU dans les laboratoires de Palaiseau-centre et Orsay-Mondétour, avec une fiche d'information et un formulaire de consentement. A chaque question, le patient pourra répondre par "oui", "non", ou "je ne sais pas". Les données manquantes, à savoir pour lesquelles le patient n'avait pas répondu ou avait répondu par "je ne sais pas" peuvent être obtenues en contactant le médecin prescripteur de l'ECBU. Le questionnaire renseigne nos variables d'intérêt et explicatives.

Certaines données pourront être recueillies téléphoniquement:

- l'évolution des symptômes et une éventuelle modification thérapeutique après obtention de l'antibiogramme, sur appel des patients ayant consenti à cette démarche.

- les indications d'ECBU en s'adressant au médecin prescripteur.

Le nom du patient apparaît sur le questionnaire et le formulaire de consentement pour faire correspondre les questionnaires aux résultats des ECBU.

#### Sujets nécessaires et durée de l'étude:

L'étude inclura tout patient éligible durant la période du recueil de données de façon consécutive.

Concernant la partie analytique, pour obtenir la puissance de 80% nécessaire pour mettre en évidence une différence de 10% de résistance entre diabétiques et non diabétiques, nous avons évalué le nombre de sujets nécessaires à 250 patients diabétiques et 250 patients non diabétiques.

La durée prévue de l'étude est de 3 mois.

#### Analyse:

Une première partie descriptive étudiera les caractéristiques de la population, l'épidémiologie des infections urinaires en ambulatoire en Ile de France (répartition des germes, pourcentage de

résistance aux antibiotiques étudiés, antibiothérapie initiale et adaptation secondaire à l'antibiogramme), ainsi que la fréquence des ECBU négatifs et positifs en fonction: de leurs indications, des symptômes des patients, de la prescription d'antibiotique et de la réalisation de bandelettes urinaires par le médecin prescripteur. Pour prendre en compte la variabilité de l'échantillon de patients, les résultats seront accompagnés de leur intervalle de confiance.

La seconde partie à visée analytique comparera les antibiogrammes des patients diabétiques par rapport aux patients non diabétiques. Nous analyserons la distribution des germes et les résistances aux antibiotiques testés, puis étudierons spécifiquement la résistance des E. Coli à l'ofloxacine. Les analyses seront effectuées avec le logiciel d'analyse statistique "R" et les tests seront effectués avec un risque de première espèce de 5%.

Ethique et protection des données:

- Les patients participant à l'étude recevront avant de remplir le questionnaire, une information écrite et rempliront un formulaire de consentement.

- Les données seront recueillies sur un formulaire en ligne Google Form, pour être anonymisées et cryptées via un algorithme aes128 protégé par mot de passe (implémentation sjcl: Stanford Javascript Crypto Library) nécessaire au décryptage des données personnelles des patients.

Calendrier prévisionnel:

Date de début du recueil: 14/04/2014

Date de fin: 13/07/2014

Appendice:

"Information sur l'étude « ECBU en ville »"

Appendice:

Paris, le 17 mars 2014

**Département de médecine générale**  
24, Rue du Faubourg Saint Jacques  
75014 Paris

**Information sur l'étude « ECBU en ville »**

Vous venez au laboratoire pour réaliser un examen cyto bactériologique des urines (ECBU).

Dans le cadre d'une recherche médicale (motivée par notre travail de thèse) et avec l'accord des responsables de votre laboratoire d'analyse, nous allons analyser les résultats des ECBU pendant une période de 3 mois, afin d'étudier les taux d'ECBU positifs et négatifs ainsi que les résistances aux antibiotiques.

Les informations recueillies dans ce questionnaire ne seront pas utilisées à d'autres fins que celles de l'étude.

Nous garantissons l'anonymisation des données. Nous pourrions être amenés, avec votre accord, à vous contacter afin de connaître l'évolution de vos symptômes.

Les résultats de ce travail seront affichés ultérieurement dans votre laboratoire.

Nous vous remercions de votre participation.

L'équipe de recherche

Equipe de recherche:

BENKEMOUN Fanny, interne en médecine générale, université Paris Descartes

DUTRON Marine, interne en médecine générale, université Paris Descartes

MALMARTEL Alexandre, interne en médecine générale, université Paris Descartes

Pr GHASAROSSIAN Christian, médecin généraliste, Professeur des Universités, département de médecine générale de l'université Paris Descartes

Dr DUFFIER Frédéric, médecin biologiste, coordonnateur des différents laboratoires d'analyse médicale de l'étude

## Annexe 2: Questionnaire patient

<b>1. Cochez la ou les situation(s) qui vous concernent :</b>			
<input type="checkbox"/> Douleurs ou brûlures en urinant <u>ou</u> envie pressante d'uriner <u>ou</u> envie fréquente d'uriner <u>ou</u> difficulté à uriner	<input type="checkbox"/> Contrôle <b>après la fin</b> d'un traitement antibiotique pour une infection urinaire <i>Quelle infection avez-vous :</i> <input type="checkbox"/> cystite <input type="checkbox"/> prostatite <input type="checkbox"/> infection rénale/pyélonéphrite		
<input type="checkbox"/> Fièvre	<input type="checkbox"/> Contrôle <b>en cours de traitement</b> antibiotique pour une infection urinaire <i>Quelle infection avez-vous :</i> <input type="checkbox"/> cystite <input type="checkbox"/> prostatite <input type="checkbox"/> infection rénale/pyélonéphrite		
<input type="checkbox"/> Douleurs dans le bas du dos			
<input type="checkbox"/> Douleur dans le bas du ventre	<input type="checkbox"/> Fuites urinaires		
<input type="checkbox"/> Douleur au ventre	<input type="checkbox"/> Simple bilan		
<input type="checkbox"/> Douleur du pénis, des testicules ou de cette région	<input type="checkbox"/> Autre, précisez :		
<input type="checkbox"/> Sang dans les urines			
<input type="checkbox"/> Crise de calcul rénal			
	<b>OUI</b>	<b>NON</b>	<b>Ne sait pas</b>
<b>2. Votre médecin vous a-t-il fait un test urinaire (bandelette) à son cabinet ?</b> Si <b>OUI</b> , vous a-t-il dit que le test était : <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Je ne sais pas			
<b>3. Etes-vous déjà sous antibiotique ?</b> Si <b>OUI</b> : Quel est le nom de cet antibiotique? ..... Depuis combien de temps l'avez-vous débuté ? : ..... Faites-vous cet examen car l'antibiotique commencé n'est pas efficace ?			
Si <b>NON</b> : Votre médecin vous a-t-il fait une ordonnance d'antibiotique ?			
Si <b>oui</b> : - Quel est le nom de l'antibiotique ? ..... - Pour combien de jours vous l'a-t-il prescrit ? ..... - Quand le médecin vous a-t-il demandé de commencer l'antibiotique ? <input type="checkbox"/> juste après l'analyse <input type="checkbox"/> après avoir reçu les résultats <input type="checkbox"/> n'a pas précisé			
<b>4. Si vous êtes <u>une femme</u> :</b> Avez-vous ces derniers jours des pertes vaginales anormales (en plus grande quantité ou malodorantes..), ou des brûlures ou démangeaisons vaginales ? Etes-vous ménopausée ? Etes-vous enceinte ? Avez-vous eu depuis 1 an : 4 infections urinaires ou plus ?			
<b>5. Si vous êtes <u>un homme</u> :</b> Avez-vous ces derniers jours des démangeaisons ou un écoulement inhabituel à l'extrémité du pénis?			
<b>6. Avez-vous du diabète ?</b>			
<b>7. Etes-vous concerné par une des situations suivantes :</b> <input type="checkbox"/> malformation ou maladie urinaire (reflux, tumeur, calcul...) <input type="checkbox"/> insuffisance rénale <input type="checkbox"/> déficit immunitaire			
<b>8. Avez-vous été hospitalisé(e) il y a moins de 6 mois ?</b>			
<b>9. Avez-vous eu une infection urinaire il y a moins de 6 mois ?</b>			
<b>10. Avez-vous reçu un traitement antibiotique pour une infection il y a moins de 6 mois ?</b> (angine, sinusite, otite, infection urinaire, infection pulmonaire ou cutanée, etc...)			
Si <b>oui</b> , quel était le nom de l'antibiotique ? .....			
<b>11. Etes-vous porteur d'une sonde urinaire ?</b>			
<b>12. Quand avez-vous uriné pour la dernière fois ?</b> Il y a : <input type="checkbox"/> < 1 heure <input type="checkbox"/> Entre 1 et 2 h <input type="checkbox"/> Entre 2 et 3 h <input type="checkbox"/> > 3 h			
Je soussigné(e), (votre nom) ....., né(e) le ... / ... / ..... certifie avoir pris connaissance du formulaire d'information et accepte de participer à cette étude.			
Si vous acceptez de répondre par téléphone à 1 ou 2 questions supplémentaires en rapport avec l'efficacité de votre traitement, merci de nous laisser votre numéro de téléphone : _____			
Le ... / ... / ..... Signature: .....			

### Annexe 3: Protocole de recueil pour un ECBU

 **Préconisations pour le patient** Ref : ENR-AO-071-02  
Applicable le : 03-02-2014 / Page 1 sur 14  
Approbation par F. Duffier - Biologiste

#### **PROTOCOLE DE RECUEIL POUR UN E.C.B.U CHEZ L'ADULTE (EXAMEN CYTOBACTERIOLOGIQUE DES URINES)**

Cadre réservé au laboratoire

Etiquette GED

##### Préconisations pour le prélèvement:

1. **Se laver les mains**
2. **Faire une toilette intime soignée** à l'aide de la lingette désinfectante remise par le laboratoire ou à l'aide d'un savon antiseptique.
3. **Eliminer le premier jet** dans les toilettes.
4. **Uriner dans le flacon stérile** fourni par le laboratoire (remplir si possible à la moitié environ de la contenance du flacon) et le refermer soigneusement.
5. **Identifier le flacon** avec votre nom, prénom et date de naissance si cela n'a pas été fait par le laboratoire
6. **Compléter le questionnaire** en bas de la page



*Préconisations pour le prélèvement en cas de sonde à demeure ou en cas de sondage : Prendre contact avec le laboratoire.*

**Le flacon doit être acheminé au laboratoire dans les 2 heures.**

Il peut néanmoins être conservé au réfrigérateur (+4° C) maximum 4 heures.

*NB : flacon recueil bouchon bleu ; ne pas soulever l'étiquette du couvercle et faire attention de ne pas mettre les doigts au niveau de l'étiquette – risque de piqûre -*



*L'examen cyto bactériologique des urines est un examen simple permettant notamment de diagnostiquer les infections urinaires, de déterminer le germe en cause, et de tester sa sensibilité aux antibiotiques. Il doit préférentiellement être effectué sur les premières urines du matin. Cependant en cas d'urgence ou de symptomatologie clinique évidente il est possible, pour ne pas retarder le diagnostic et l'instauration du traitement, d'effectuer le recueil à n'importe quel moment de la journée en respectant un délai d'au moins 3 heures avec la précédente miction.*

##### ❖ RENSEIGNEMENTS A OBTENIR :

NOM :

PRENOM :

DATE :

LE PROTOCOLE DE RECUEIL CI-DESSUS A-T-IL ETE SUIVI :  OUI  NON

DATE ET HEURE DU RECUEIL : / / -à ..... H .....

##### • Contexte clinique :

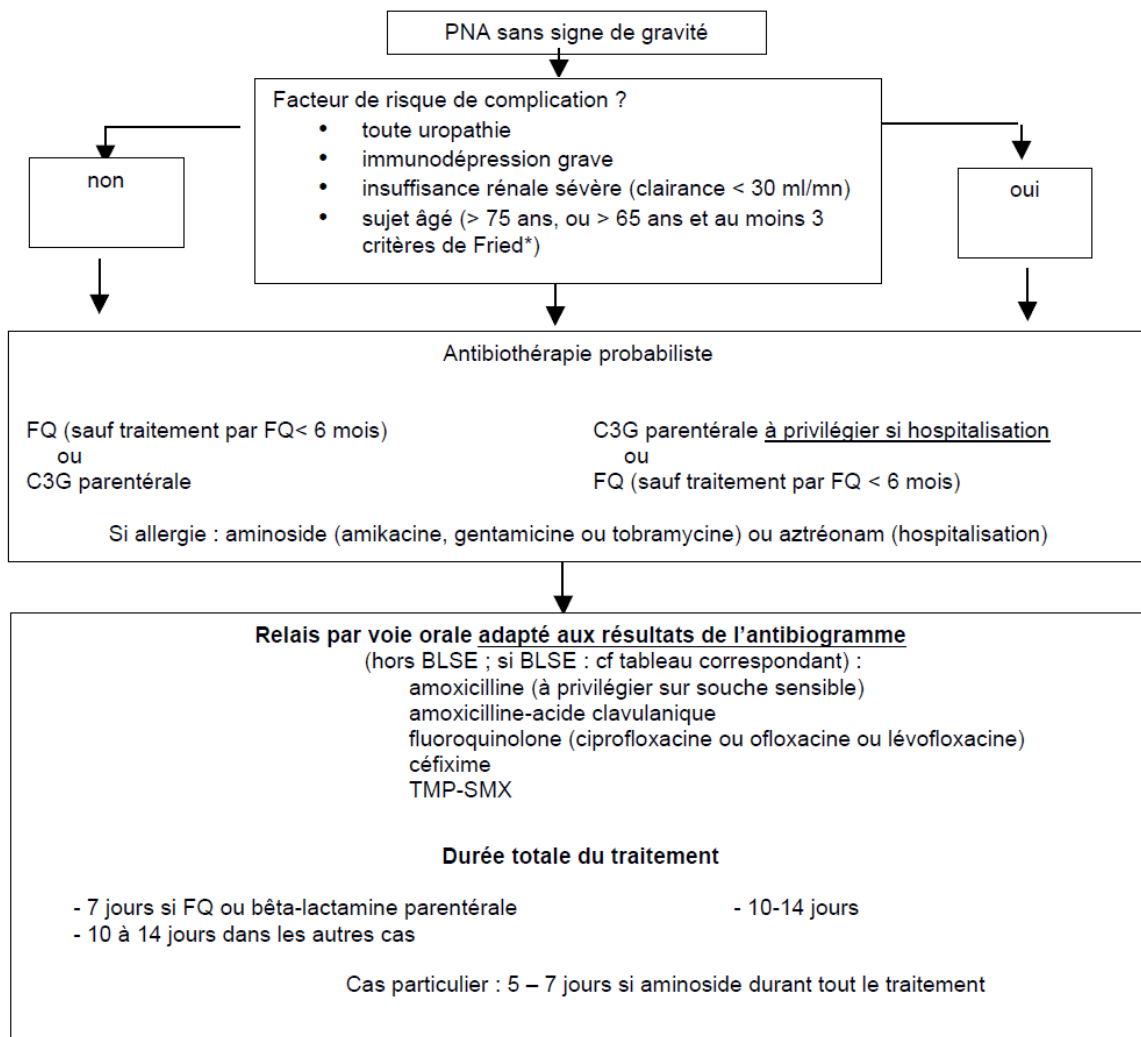
- Fièvre  Recherche d'infection urinaire  Contrôle après traitement
- Autre (à préciser) : .....

##### • Contexte thérapeutique :

- Pas de traitement prévu  débuté avant le recueil  après le recueil
- Traitement antibiotique par : .....

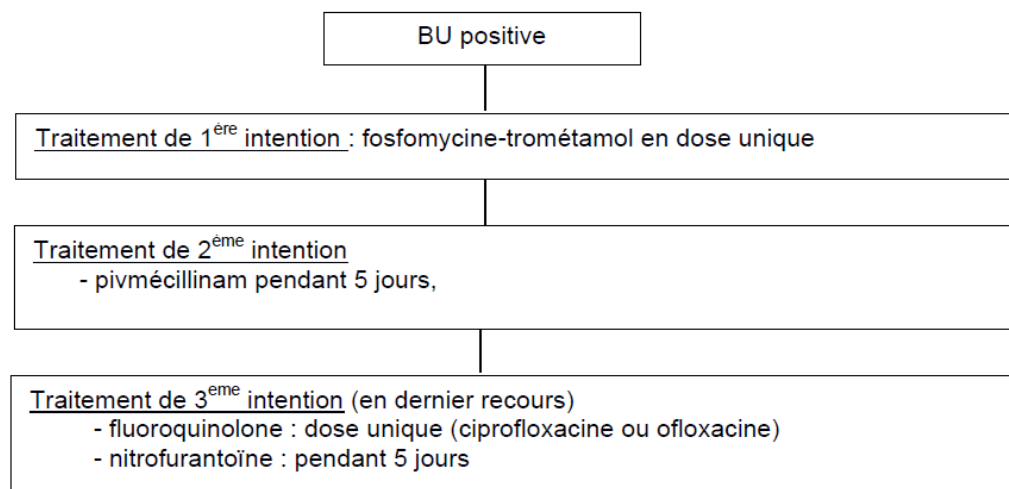
## Annexe 4 (9):

Prise en charge d'une pyélonéphrite aiguë sans signe de gravité



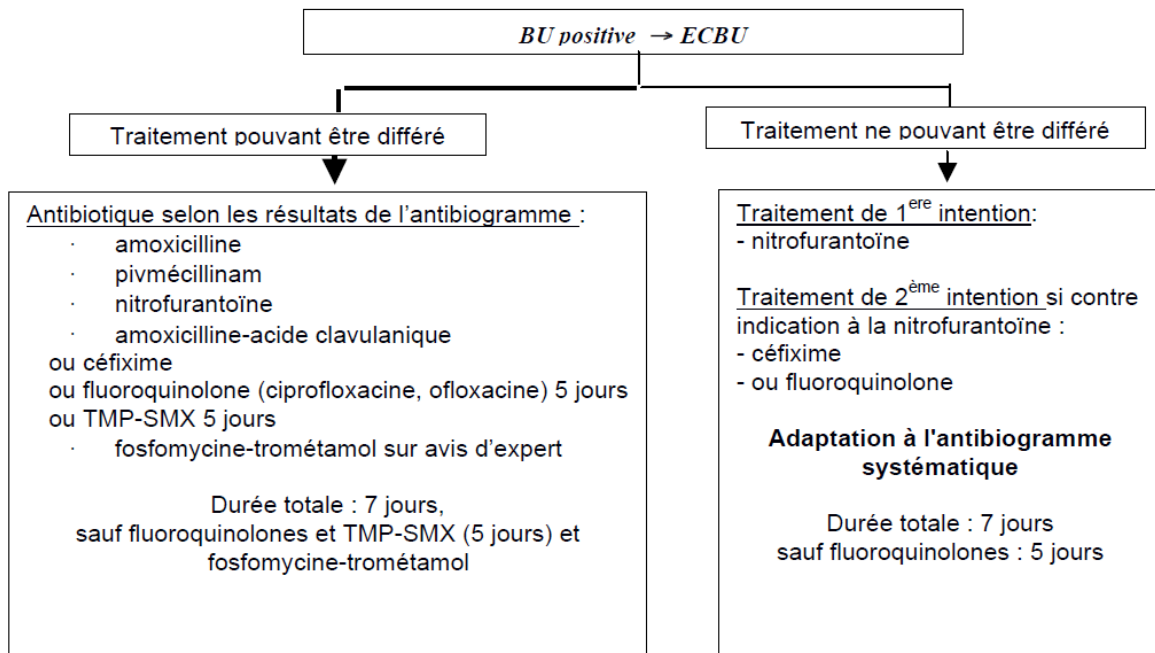
## Annexe 5 (9):

antibiothérapie de la cystite simple



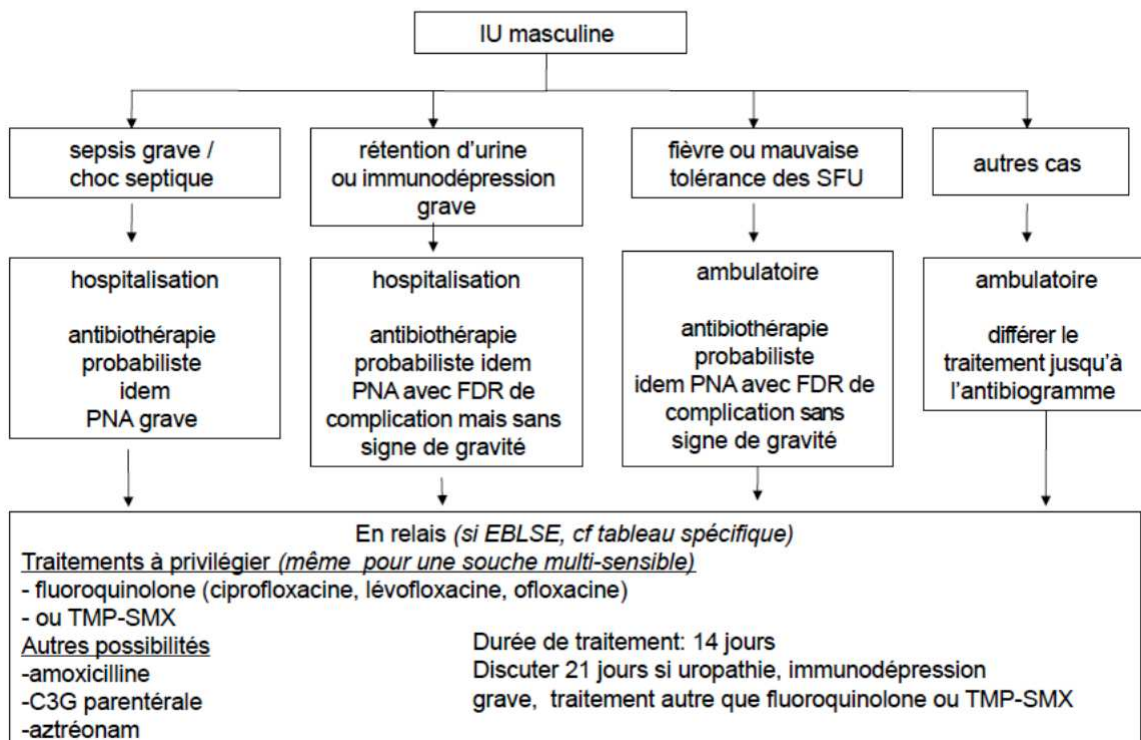
## Annexe 6 (9):

### antibiothérapie de la cystite à risque de complication



## Annexe 7(9):

### Prise en charge d'une infection urinaire masculine





# RESUME

---

Les patients diabétiques ont un risque plus élevé de développer une infection urinaire (IU) que les patients non diabétiques. L'objectif de notre étude était d'étudier l'épidémiologie bactérienne des IU en population générale, puis de comparer espèces et résistances aux antibiotiques chez les diabétiques avec les non diabétiques.

Notre étude transversale était menée dans 12 laboratoires de ville et incluait tout patient majeur se présentant pour effectuer un ECBU. Un questionnaire renseignant les facteurs de risque d'IU et l'existence d'un diabète leur était remis. Les bactéries des ECBU satisfaisant les critères d'IU et leurs résistances pour cinq classes d'antibiotiques étaient analysées.

1119 patients dont 124 patients diabétiques avaient des ECBU positifs. En population générale, sans différence avec les diabétiques, les bactéries impliquées étaient: *E. Coli* (73%), Entérocoques (7%), Klebsielles (6%), *Proteus* (4%), Staphylocoques (3%) et *Pseudomonas* (2%). Il n'y avait pas de différence de résistances des *E. Coli* chez les diabétiques par rapport à la population générale (ofloxacine: respectivement 24% vs 17%, céfixime: 6% vs 6%, co-trimoxazole: 24% vs 24%, nitrofurantoïne: 2% vs 2%, fosfomycine: 0% vs 1%). Une augmentation chez les diabétiques des résistances à l'ofloxacine pour l'ensemble des bactéries était proche de la significativité après ajustement sur les facteurs de risque d'IU (OR=1,49 ; p=0,1).

Les recommandations sur les IU visant à diminuer les résistances aux quinolones sont concordantes avec nos résultats. Chez les diabétiques, une augmentation non significative des résistances à l'ofloxacine, qu'il faudrait explorer par d'autres études, était retrouvée.

## DISCIPLINE

Médecine Générale

## MOTS-CLES

ECBU, infection urinaire, diabète, résistance bactérienne, médecine générale, ambulatoire

FACULTE DE MEDECINE PARIS DESCARTES

15 rue de l'Ecole de Médecine

75006 PARIS