



**HAL**  
open science

# Étude de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques prescrits en première intention par les médecins généralistes dans les infections urinaires communautaires

Christelle Alphand

## ► To cite this version:

Christelle Alphand. Étude de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques prescrits en première intention par les médecins généralistes dans les infections urinaires communautaires. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01293414

**HAL Id: dumas-01293414**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01293414>**

Submitted on 24 Mar 2016

**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.

Université de Bordeaux  
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

N° 20

**Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par ALPHAND Christelle

Née le 29/03/1986 à Pessac (33)

Le 08/02/2016

**Titre de la thèse**

Etude de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques prescrits en première intention  
par les médecins généralistes dans les infections urinaires communautaires.

**Directeur de Thèse**

Pr Jean-Philippe Joseph

**Jury**

Pr Didier Neau	Président du jury
Pr Fabrice Bonnet	Juge et rapporteur
Pr Jean-Louis Demeaux	Juge
Dr Yves Montariol	Juge

## RESUME

*Introduction :* Les médecins généralistes (MG) sont confrontés à une augmentation des résistances bactériennes aux antibiotiques les plus utilisés dans les infections urinaires (IU) et doivent en conséquence adapter leurs prescriptions à l'évolution de l'écologie bactérienne.

*Objectif :* Evaluer si les antibiotiques prescrits en première intention par les MG dans les IU présentaient un seuil de résistance inférieur à 20% pour les cystites aiguës simples et à 10% pour les cystites à risque de complication, les pyélonéphrites aiguës et les IU masculines.

*Méthodes :* Etude prospective multicentrique, en médecine ambulatoire en Aquitaine. De janvier à juillet 2014, 38 MG maîtres de stage ont inclus 392 patients présentant une suspicion d'infection urinaire. Un examen cytobactériologique des urines (ECBU) était systématiquement prescrit à l'issue de la consultation, quelle que soit la stratégie thérapeutique choisie. Un questionnaire clinique et épidémiologique précisait l'antibiothérapie prescrite en première intention.

*Résultats :* Dans les cystites aiguës simples, la majorité des antibiotiques avait un taux de résistance inférieur à 20%. La fosfomycine trométamol était prescrite en première intention (61,7% des prescriptions, taux de résistance 10,5%). Les fluoroquinolones étaient les plus prescrites pour les cystites aiguës à risque de complication (46,5%, résistance 10,9%), les pyélonéphrites (73,7%, résistance 5,3%), ou les IU masculines (69,4%, résistance 12,5%). Dans les cystites aiguës compliquées et les IU masculines, le taux de résistance des antibiotiques dépassait fréquemment le seuil de 10%.

*Conclusion :* Le profil de résistance des germes dans les cystites aiguës compliquées et les IU masculines confirme la nécessité devant une suspicion d'IU d'attendre le résultat de l'ECBU avant de traiter. D'où l'importance de différer la prise d'antibiotique lorsque cela est possible.

Discipline : Médecine Générale

Mots Clés : Infection urinaire, antibiotique, antibiorésistance, antibiothérapie probabiliste.

**Université de Bordeaux, Département de Médecine Générale, 146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux Cedex.**

## **Study of bacteria's susceptibility to antibiotics prescribed in the empiric treatment of community urinary tract infections in general practice**

*Introduction:* General practitioners (GPs) are confronted with increasing rates of antibiotic-resistance in bacteria causing urinary tract infections (UTIs) to antibiotics most commonly prescribed in UTI treatment. As a result, GPs must adapt their prescribed treatments in response to the changing bacterial ecology.

*Objective:* To evaluate whether antibiotics prescribed by GPs for the empirical treatment of UTIs showed a rate of bacterial resistance of less than 20% in uncomplicated cystitis and less than 10% in complicated cystitis, pyelonephritis, and men urinary tract infections.

*Patient and methods:* Prospective, multicenter study of ambulatory medicine in the Aquitaine region of France. This study included 392 patients with suspected UTIs, seen by 38 participating GPs between January and July 2014. Following the initial consultation, a urine culture was ordered for each patient, regardless of the chosen treatment strategy. A clinical and epidemiological survey specified the empirical course of antibiotic therapy.

*Results:* In the uncomplicated cystitis, the majority of antibiotics showed a resistance rate of less than 20%. Fosfomycin was prescribed in first intention (61.7% of prescriptions, resistance rate 10.5%). Fluoroquinolones were most commonly prescribed as an empiric first-choice antibiotic for complicated cystitis (46.5%, resistance 10.9%), pyelonephritis (73.7%, resistance 5.3%), and UTIs in male patients (69.4%, resistance 12.5%). In complicated cystitis and male UTIs, the resistance rate was frequently more than 10%.

*Conclusions:* Due to the bacterial resistance of pathogens found in complicated cystitis and male UTIs, it is necessary to wait for the results of the urine culture before treating patients. For this reason, it is important to postpone the beginning of antibiotic treatment whenever is possible.

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Philippe Joseph, *Professeur associé en médecine générale, coordonnateur du DES de médecine générale à l'université Bordeaux 2, docteur en médecine générale*. Merci de m'avoir permis de participer à ce grand projet qu'est l'étude AquibMR et de m'avoir accompagnée en tant que maître de stage lors de mon internat et tout au long de mon projet de thèse. Un grand merci pour votre disponibilité et vos conseils.

A Monsieur le Professeur Didier Neau, *Professeur des Universités Praticien Hospitalier, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales au centre hospitalier de Pellegrin*. Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse. Merci.

A Monsieur le Professeur Jean-Louis Demeaux, *Professeur de médecine générale, directeur adjoint du département de médecine générale à l'université de Bordeaux*. Merci de m'avoir transmis votre enthousiasme pour la médecine générale dans mes derniers mois d'internat et d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Monsieur le Professeur Fabrice Bonnet, *Professeur des Universités Praticien Hospitalier, chef de service de médecine interne et maladies infectieuses à l'hôpital Saint André*. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury, de relire et corriger mon travail.

Au Docteur Yves Montariol, *maître de conférences associé, docteur en médecine générale*. Merci à vous de participer au jury de cette thèse.

A l'homme de ma vie, Toulette, pour ta patience tout au long de mes études médicales et ton amour.

A mes parents, pour leur présence, leurs encouragements et leur soutien.

A ma fabuleuse grand mère, pour ta vision très personnelle du monde médical.

A mon frère, ma sœur et ma belle-sœur, avec lesquels l'ennui n'existe pas.

A ma belle-famille, pour les bons moments passés ensemble.

A ma formidable famille, avec une pensée particulière pour ma tante Elisabeth, un grand merci pour la correction de la thèse, et Whitney qui a eu la gentillesse de faire la traduction du résumé en Anglais.

A Marine, Géraldine et Mimi, mes trois mousquetaires, sans qui la vie n'aurait pas la même saveur.

A Julie, pour tes bons conseils pour la préparation de la soutenance et ton amitié.

A Julia, merci d'avoir été présente tout au long de ce projet, je te souhaite beaucoup de bonheur pour la suite.

A toutes mes belles rencontres tout au long de mes études médicales : Anne-Lise, Benoit, Camille, Cathy, Cédric, Chancel, Claire, Clémence, Elvis, Marion, Maylis, Patricia, Pauline, Stéphanie.

Aux amis de Bordeaux avec une pensée particulière pour Carine, Elodie, Isabelle, Isabelle et Mathilde.

Aux basques : Anne So, Arnaud, Florent, Julie, Ludo, Maylis, et Thomas.

A tous ceux qui ont participé à mon enseignement.

# 1. Table des matières

<b>2. Index</b> .....	<b>8</b>
<b>3. Introduction</b> .....	<b>9</b>
<b>4. Matériels et Méthodes</b> .....	<b>12</b>
4.1. Généralités : Objectifs du travail et déroulement de l'étude .....	12
4.2. Les objectifs de l'étude .....	12
4.3. Présentation de notre travail spécifique au cours de l'étude AquibMR .....	13
4.3.1. <i>Etudier la prescription probabiliste d'antibiotiques dans les infections urinaires communautaires</i> .....	13
4.3.2. <i>Etudier la sensibilité des germes en cas d'ECBU positifs</i> .....	14
4.4. Travail préalable à l'étude .....	14
4.5. Population de l'étude : critères d'inclusion et d'exclusion .....	15
4.6. Détails du déroulement de l'étude .....	16
4.6.1. <i>Partenaires impliqués</i> .....	16
4.6.2. <i>Déroulement de l'étude auprès du médecin généraliste investigateur</i> .....	16
4.6.3. <i>Déroulement de l'étude auprès des laboratoires de biologies médicales privés</i> .....	18
4.6.4. <i>Enquête épidémiologique</i> .....	19
4.6.5. <i>Analyses au laboratoire de microbiologie du Pr Quentin</i> .....	21
4.7. Recueil des données et analyses statistiques .....	21
4.7.1. <i>Recueil des données et relances téléphoniques</i> .....	21
4.7.2. <i>Respect des règles d'éthique</i> .....	21
<b>5. Résultats</b> .....	<b>23</b>
5.1. Population étudiée .....	23
5.1.1. <i>Réalisation de l'étude</i> .....	23
5.1.2. <i>Caractéristiques de la population étudiée</i> .....	24
5.2. Données générales .....	24
5.2.1. <i>Diagnostics initiaux et finaux</i> .....	26
5.2.2. <i>Etude des antibiothérapies probabilistes</i> .....	26
5.2.3. <i>Résultats des ECBU</i> .....	27
5.3. Etude de l'antibiothérapie probabiliste dans les cystites aiguës simples .....	29
5.3.1. <i>Antibiotiques prescrits en première intention et durée de prescription</i> .....	29
5.3.2. <i>Etude de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques les plus fréquemment prescrits par les médecins généralistes dans les cystites aiguës simples</i> .....	30
5.4. Etude de l'antibiothérapie probabiliste dans les cystites aiguës à risque de complication .....	33
5.4.1. <i>Antibiotiques prescrits en première intention et durée de prescription</i> .....	33
5.4.2. <i>Résultats bactériologiques dans les cystites aiguës à risque de complication</i> .....	35
5.5. Etude de l'antibiothérapie probabiliste dans les pyélonéphrites aiguës. ....	38
5.5.1. <i>Antibiotiques prescrits en première intention et durée de prescription</i> .....	38
5.5.2. <i>Résultats bactériologiques dans les pyélonéphrites aiguës</i> .....	39
5.6. Etude de l'antibiothérapie probabiliste dans les infections urinaires masculines. ....	42
5.6.1. <i>Antibiotiques prescrits en première intention et durée de prescription</i> .....	42
5.6.2. <i>Etude de la sensibilité des bactéries dans les IUM</i> .....	43
5.7. Résistance bactérienne à l'antibiothérapie probabiliste.....	46
5.8. Etude des BMR.....	47
5.8.1. <i>Identification des BMR par le laboratoire de ville</i> .....	47
5.8.2. <i>Etudes complémentaires au laboratoire de référence</i> .....	47
5.8.3. <i>Traitements et parcours de soins des patients porteurs de BMR</i> .....	48
<b>6. Discussion</b> .....	<b>51</b>
6.1. Résultats principaux de l'étude .....	51
6.2. Résultats secondaires : la prescription d'antibiotique en première intention par les MG..	52

6.3.	Discussion des résultats .....	54
6.3.1.	<i>Population étudiée</i> .....	54
6.3.2.	<i>Le diagnostic de cystite chez l'homme</i> .....	54
6.3.3.	<i>Résultats des ECBU en fonction de la prescription ou non d'une antibiothérapie probabiliste</i> .....	55
6.3.4.	<i>Diagnostics finaux « ne se prononce pas »</i> .....	56
6.3.5.	<i>Profil bactériologique des ECBU</i> .....	56
6.3.6.	<i>Prescription d'antibiotiques par les médecins généralistes : comparaison de nos résultats aux données de la littérature</i> .....	57
6.3.7.	<i>Durée de prescription prolongée dans les cystites aiguës simples : impact économique ?</i> 58	
6.3.8.	<i>Résistance d'E. coli : émergence des BLSE</i> .....	58
6.3.9.	<i>Effizienz des antibiothérapies probabilistes dans les cystites aiguës simples : comparaison de nos résultats aux études ARESC et DRUTI</i> .....	59
6.4.	Discussion de la méthode et des conditions de réalisation de l'étude .....	60
6.4.1.	<i>L'objectif principal</i> .....	60
6.4.2.	<i>Le recrutement des médecins généralistes investigateurs</i> .....	60
6.4.3.	<i>Le taux d'inclusion par médecin généraliste</i> .....	61
6.4.4.	<i>Biais d'autosélection</i> .....	61
6.4.5.	<i>Biais de mémorisation</i> .....	62
6.4.6.	<i>Les facteurs de risques d'infections urinaires compliquées</i> .....	62
<b>7.</b>	<b>Conclusion et perspectives .....</b>	<b>63</b>
<b>8.</b>	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>65</b>
<b>9.</b>	<b>Annexes .....</b>	<b>68</b>
9.1.	Annexe 1 : Registre .....	69
9.2.	Annexe 2 : Questionnaire patient.....	69
9.3.	Annexe 3 : Lettre d'informations aux laboratoires.....	72
9.4.	Annexe 4 : Poster : Facteurs de risque des BMR dans les infections urinaires communautaires.....	74



## 2. Index

AB : Antibiotique

AFSSAPS : l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments

BMR : Bactéries Multi-Résistantes

C3G : Céphalosporine de troisième génération

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

DU : Dose unique

EBLSE : Entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi

ECBU : Examen cyto bactériologique des urines

EHPAD : Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

MG : Médecin généraliste

HAD : Hospitalisation à domicile

IU : Infection Urinaire

IUM : Infection urinaire masculine

LBM : Laboratoire de Biologie Médicale

MDR : Maison de retraite

NSP : Ne se prononce pas

PNA : Pyélonéphrite aiguë

RPA : Résidences pour personnes âgées

SARM : *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de la langue Française

### 3. Introduction

Les infections urinaires communautaires sont très fréquentes. C'est le deuxième motif de consultation et de prescription d'antibiotiques au cabinet du médecin généraliste en France, derrière les infections respiratoires [1].

Les examens cyto bactériologiques des urines (ECBU) viennent au premier rang des analyses microbiologiques dans les laboratoires de biologie médicale (LBM).

Les bactéries retrouvées dans les ECBU en milieu communautaire ne sont pas toujours celles attendues. Dans une étude parue en 2010 sur la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en ville, les entérobactéries représentaient seulement 73% des germes retrouvés (*E. coli* 59,4%) contre 21,7% de cocci gram positif [2].

De plus, les données des réseaux de LBM ont mis en évidence deux phénomènes importants :

- Le premier est l'augmentation de la résistance aux antibiotiques les plus prescrits en ville, notamment concernant l'amoxicilline, l'acide nalidixique et la ciprofloxacine [1,3-4]. Il en est de même pour la céfotaxime [5] avec un pourcentage de *E. coli* producteurs de bêta lactamases à spectre étendu (BLSE) en ville ayant doublé entre 2008 et 2009 (0,98 vs 1,83%) [6].
- Le deuxième est l'émergence chez les patients ambulatoires de bactéries multi résistantes (BMR), notamment de BMR considérées comme prioritaires par l'Institut de Veille Sanitaire : les entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi (EBLSE) et les *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM).

En 2011, le ministère des affaires sociales et de la santé a publié le *Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016* [7]. Son objectif est de lutter contre le développement des résistances aux antibiotiques et contre le nombre croissant de situations d'impasses thérapeutiques rencontrées.

La réduction de la pression de sélection est un enjeu crucial, d'où la nécessité de :

- Assurer un suivi spécifique des antibiotiques particulièrement générateurs de résistances.
- Sensibiliser les prescripteurs pour qu'ils limitent l'utilisation de ces antibiotiques et respectent leurs modalités de prescription.

Devant l'évolution des résistances aux antibiotiques dans les infections urinaires communautaires, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) a publié en juin 2014 de nouvelles recommandations concernant les critères de choix des antibiotiques [8],

en conformité avec le rapport de l'agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM) sur *La caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques »* [9].

La SPILF a défini un nouveau seuil d'antibiorésistance dans ses recommandations de 2014 [8, 10].

Pour l'antibiothérapie probabiliste des cystites simples, pathologie bénigne dont le risque d'évolution vers une pyélonéphrite aiguë (PNA) est très faible, les antibiotiques utilisables sont ceux dont le taux de résistance est inférieur à 20% dans la population cible.

Pour l'antibiothérapie probabiliste des autres IU (cystite à risque de complication, cystite gravidique, PNA, IU masculine), le taux de résistance doit être inférieur à 10%.

L'objectif de ces nouvelles recommandations est de proposer, à partir de données réactualisées, une prise en charge optimale des patients ayant une IU communautaire, dans le contexte de modification de l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques. De plus, les critères de choix des antibiotiques doivent inclure l'effet collatéral sur le microbiote intestinal (réservoir des bactéries résistantes) en conformité avec le rapport de l'ANSM [9] sur *La caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques »*.

Cependant, ces nouvelles recommandations reposent sur très peu d'études cliniques réalisées en soins primaires, quand elles ne sont pas menées en milieu hospitalier. Ainsi, une étude de 2009 sur la prescription d'antibiotique dans les IU était réalisée chez des patients hospitalisés dans les services de médecine aiguë gériatrique [11], avec une population et une prise en charge différentes de celles rencontrées en médecine ambulatoire. Lorsqu'elles sont réalisées en soins primaires, la prévalence de certaines infections urinaires est parfois éloignée de celle réellement rencontrée par les médecins généralistes. En 2010 était publiée une étude sur l'analyse de la prescription antibiotique des médecins généralistes en Haute-Vienne dans le traitement des infections urinaires de l'adulte [12]. Cette étude était basée sur les résultats des ECBU d'un LBM avec une sous-représentation des cystites aiguës simples (38,9% des diagnostics retenus), l'ECBU n'étant pas justifié en première intention.

Enfin, l'étude de la résistance aux antibiotiques en ville se heurte à un biais de recrutement. Les données de sensibilité sont majoritairement extraites des données des réseaux de l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) [6], particulièrement d'études multicentriques menées par les réseaux de laboratoires de ville (AFORCOPI-BIO [13], MEDQUAL [14]). D'autres données de sensibilité émanent d'études cliniques multicentriques ou d'analyses rétrospectives de bases de données (études ARESC [15]). Ces données basées sur l'étude *in vitro* de la sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées en culture, ne se rapportent qu'aux patients ayant bénéficié d'un ECBU. Les souches collectées sont donc préférentiellement mises en évidence chez des patients de plus de 65 ans ou ayant une infection récidivante ou une pathologie sous-jacente ou présentant un échec

d'antibiothérapie préalable. Les souches responsables de cystites aiguës simples sont donc sous-représentées dans les études alors que le taux de résistance à un antibiotique est un des critères de choix des antibiothérapies probabilistes.

Dans ce contexte, l'étude « AquibMR » menée conjointement, début 2014, par le Département de Médecine Générale (DMG) et le Laboratoire de Microbiologie de l'Université de Bordeaux avait pour objectif principal d'étudier des infections urinaires communautaires en Aquitaine, sur le plan clinique et bactériologique. Elle devait préciser, en fonction de la présentation clinique des patients suspects d'infection urinaire, la nature des bactéries responsables et leur résistance aux antibiotiques, le parcours de soins des patients, leur prise en charge et leur devenir.

Notre travail a consisté, au cours de cette étude observationnelle multicentrique, à étudier pendant 6 mois la prescription des antibiotiques prescrits en première intention par les médecins généralistes en Aquitaine dans les infections urinaires communautaires, et la sensibilité des germes rencontrés.

**D'où notre question de recherche: la prescription d'antibiotique en première intention par les médecins généralistes en Aquitaine dans les infections urinaires communautaires était-elle conforme au niveau de résistance des bactéries rencontrées en ambulatoire ?**

## **4. Matériels et Méthodes**

### **4.1. Généralités : Objectifs du travail et déroulement de l'étude**

L'étude AquibMR est une étude prospective, observationnelle, multicentrique, anonymisée, financée par le Collège des Généralistes Enseignants et le Conseil Régional d'Aquitaine. Du 01 février au 31 juillet 2014, 50 médecins généralistes investigateurs volontaires devaient inclure les 20 premiers patients pour lesquels ils suspectaient une infection urinaire, ou lorsqu'ils devaient prescrire un ECBU dans le suivi. Chaque patient se voyait prescrire systématiquement un ECBU à réaliser dans le LBM de son choix. En cas de résultat positif de l'ECBU, la bactérie retrouvée devait être ensemencée sur un tube de gélose (tube IP) et analysée dans un second temps par le laboratoire de microbiologie de l'Université de Bordeaux (Laboratoire du Pr Quentin) pour confirmation du germe, réalisation d'un antibiogramme de référence et étude éventuelle des mécanismes de résistance.

Chaque médecin généraliste investigateur devait renseigner un questionnaire clinique et épidémiologique, précisant notamment l'antibiothérapie prescrite en première intention et le changement ou non d'antibiotique après obtention des résultats de l'antibiogramme.

### **4.2. Les objectifs de l'étude**

Quatre projets de thèse sont issus de l'étude AquibMR :

- Etude des BMR dans les infections urinaires communautaires et du parcours de soins du patient.
- Etude des signes cliniques prédisant la prescription antibiotique par les médecins généralistes dans les infections urinaires basses chez la femme.
- Evaluation de la valeur prédictive négative (VPN) de la bandelette urinaire dans le diagnostic des cystites en médecine générale, en comparaison au résultat du Gold Standard, l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU), afin de savoir si cette VPN est suffisante pour éliminer une cystite.
- Etude de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques prescrits en première intention par les médecins généralistes dans les infections urinaires communautaires.

### 4.3. Présentation de notre travail spécifique au cours de l'étude AquibMR

Notre projet de thèse était d'évaluer la sensibilité des bactéries aux antibiotiques prescrits en première intention par les médecins généralistes au cours des infections urinaires communautaires en Aquitaine.

Cette étude comportait deux aspects :

- Un aspect thérapeutique avec l'étude des prescriptions probabilistes d'antibiotiques par les médecins généralistes au cours des infections urinaires communautaires.
- Un aspect bactériologique avec l'évaluation des résistances des bactéries aux antibiotiques prescrits au cours des infections urinaires communautaires

**L'objectif principal était** d'évaluer si les antibiotiques prescrits en première intention par les médecins généralistes dans les infections urinaires présentaient un taux de résistance inférieur à 20% pour les cystites aiguës simples et à 10% pour les cystites à risque de complication, les pyélonéphrites et les infections urinaires masculines.

**Les objectifs secondaires étaient :**

- d'évaluer si la durée de prescription des antibiotiques était conforme aux recommandations actuelles ;
- d'évaluer le pourcentage d'antibiothérapies probabiliste résistantes après réception des résultats des ECBU.

#### 4.3.1. Etudier la prescription probabiliste d'antibiotiques dans les infections urinaires communautaires

Le premier travail était d'étudier les antibiotiques prescrits par les médecins généralistes en première intention dans les infections urinaires symptomatiques.

Ces prescriptions ont été étudiées en fonction du diagnostic initial porté par le médecin généraliste à l'issue de la consultation : cystites simples, cystites à risque de complication, cystites récidivantes, pyélonéphrites et infections urinaires chez l'homme.

Nous avons retenu comme définition celles de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française [8] :

- Les cystites aiguës simples sont des cystites survenant chez des patientes sans facteur de risque de complication.

- Les cystites à risque de complication sont définies par des cystites survenant chez une personne présentant:
  - o une anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, quelle qu'elle soit (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent ...).
  - o sexe masculin,
  - o grossesse
  - o patient de plus de 75 ans
  - o immunodépression grave
- Les cystites aiguës récidivantes sont définies par la survenue d'au moins 4 épisodes durant une période de douze mois consécutifs.

#### 4.3.2. Etudier la sensibilité des germes en cas d'ECBU positifs

La deuxième étape de notre travail était d'étudier la sensibilité des germes dans les cystites aiguës, les pyélonéphrites aiguës et les infections urinaires masculines.

Pour cela, nous avons recueilli les antibiogrammes des ECBU positifs.

Les critères de positivité de l'ECBU étaient ceux de la SPILF [9] :

- Un taux de leucocytes  $> 10^4$ /mL.
- Un taux de *E. coli* et *S. Saprophyticus*  $> 10^3$  UFC/mL dans les deux sexes.
- Pour les autres germes, un taux de bactéries supérieur à  $10^3$  UFC/mL chez l'homme et  $10^4$  UFC/mL chez la femme.

#### 4.4. Travail préalable à l'étude

Le projet AquibMR a débuté en 2013 à l'initiative du Pr Jean-Philippe Joseph, en collaboration avec le laboratoire de microbiologie du Pr Claudine Quentin de l'Université de Bordeaux. Il a été financé par le Conseil Régional d'Aquitaine et le Collège des Généralistes Enseignants d'Aquitaine.

L'objectif principal était d'étudier les infections urinaires communautaires, leur nature, les germes en cause et leur résistance aux antibiotiques et de préciser, en cas de BMR confirmées, le parcours de soins des patients, leur prise en charge et leur devenir, tout en assurant une formation auprès des Médecins Généralistes et des Biologistes privés de notre région. Quatre internes de médecine générale ont également participé à la réalisation de cette étude, avec pour chacun, un objectif de recherche particulier dans le cadre de leur travail de thèse.

Après plusieurs réunions au Département de Médecine Générale et au laboratoire de Microbiologie, nous avons élaboré un protocole et l'ensemble des documents nécessaires à la

réalisation de l'étude, notamment un questionnaire épidémiologique-clinique, et une lettre d'information pour les médecins généralistes investigateurs et les laboratoires. Nous avons également contacté des laboratoires pour l'achat des bandelettes urinaires et les tubes contenant une gélose de conservation ou « tubes IP ».

Nous avons ensuite réfléchi à un système d'anonymisation des données, à partir d'étiquettes pré numérotées.

La dernière étape a consisté à envoyer l'ensemble des éléments nécessaires à l'étude par colis aux médecins généralistes investigateurs.

Le recrutement des médecins généralistes investigateurs a été réalisé par mail, à partir du réseau de recherche du Département de Médecine Générale de Bordeaux. Les laboratoires Aquitains ont été informés de l'existence et des modalités de déroulement de l'étude par contact téléphonique.

Une réunion d'information impliquant l'ensemble des médecins généralistes et des biologistes participant à l'étude a été organisée un mois avant le début de l'étude, afin de leur présenter le protocole, répondre aux questions et prévenir des difficultés éventuelles.

#### **4.5. Population de l'étude : critères d'inclusion et d'exclusion**

Critères d'inclusion:

- Patients consultant au cabinet ou nécessitant une visite à domicile auprès d'un des médecins généralistes investigateurs,
- Agés de plus de 18 ans,
- Vivant à domicile, en Hospitalisation à Domicile (HAD), en résidence pour personnes âgées, ou en maison de retraite non médicalisée,
- Pour lequel un ECBU est demandé pour une infection urinaire symptomatique (fièvre supérieure à 38°, frissons, douleur lombaire unilatérale ou bilatérale, syndrome algique pelvien, prostate augmentée de volume et douloureuse au toucher rectale, pollakiurie, brûlures mictionnelles, urines troubles ou hématuriques) ou pour un contrôle post-thérapeutique.

Critères d'exclusion :

- Les patients vivant en EHPAD (Établissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes), en maison de retraite médicalisée, ou hospitalisés.
- Les patients refusant de participer à l'étude.



Critères d'exclusion au cours de l'étude :

- Patients perdus de vue.
- Patients n'ayant pas réalisé son ECBU au laboratoire.
- ECBU réalisé dans un laboratoire refusant de participer à l'étude.
- Questionnaire incomplet.
- Motif de prescription d'ECBU ne correspondant pas aux critères d'inclusions.
- Délai entre la consultation et la réalisation de l'ECBU supérieur à 48 heures.

Critère d'exclusion spécifique à notre recherche: notre étude portant sur la prescription d'un antibiotique en première intention, les patients ayant réalisés un ECBU pour un contrôle post-thérapeutique ont été secondairement exclus de notre étude.

## 4.6. Détails du déroulement de l'étude

### 4.6.1. Partenaires impliqués

Cette étude a été menée en association avec le Département de Médecine Générale de Bordeaux, le laboratoire de microbiologie du Pr Quentin et la Cellule de Valorisation Aquitaine Microbiologie de l'université Bordeaux Segalen.

Nous avons recruté **50 médecins généralistes investigateurs** appartenant au réseau de recherche du Département de Médecine Générale, exerçant dans les cinq départements aquitains.

**L'ensemble des LBM de la région a été contacté.** Deux laboratoires ont refusé de participer à l'étude : un en Gironde pour des raisons de centralisation en cours pendant la période de l'étude et un laboratoire dans les Landes.

### 4.6.2. Déroulement de l'étude auprès du médecin généraliste investigateur

Lorsque le praticien recevait, au cours d'une consultation au cabinet ou d'une visite à domicile, un patient pour lequel il souhaitait prescrire un ECBU car :

- il suspectait une infection urinaire, y compris une cystite,
- ou il souhaitait contrôler l'efficacité d'un traitement antibiotique (ECBU de contrôle) ;

après vérification des critères d'inclusion et de non inclusion, et avoir informé le patient sur l'étude en lui remettant **la feuille d'informations**, il enregistrait le patient sur le **registre** (Annexe 1).

Il prenait un **kit patient** contenant :

- un **questionnaire de recueil de données** avec 2 étiquettes d'anonymat pré collées (Annexe 2),
- **une enveloppe pour le laboratoire** contenant : un tube IP anonymisé et **une lettre d'informations pour le laboratoire** (Annexe 3),
- un jeu d'étiquettes d'anonymisation.

**Il réalisait, si possible, sur le lieu de la consultation, une bandelette urinaire** sur des urines fraîchement émises, grâce à la boîte de bandelettes urinaires et les gobelets fournis par l'étude pour recueillir les urines.

Il commençait à remplir le questionnaire présenté.

Le praticien réalisait pendant sa consultation un examen clinique et prescrivait un traitement si nécessaire.

A la fin de la consultation, il gardait le questionnaire et **remettait au patient l'enveloppe pour le laboratoire**, en y joignant une ordonnance de prescription d'ECBU sur laquelle il collait une étiquette d'anonymat contenue dans le kit.

Quel que soit le résultat de la bandelette urinaire, chaque patient devait se rendre au laboratoire de son choix pour pratiquer un ECBU.

Un poster destiné à l'information des patients pouvait être affiché dans la salle d'attente.

#### Réception des résultats :

Lorsque le praticien recevait les résultats de l'ECBU, il finissait de remplir le questionnaire.

Après anonymisation des résultats de l'ECBU, grâce aux étiquettes présentes sur le questionnaire, il envoyait dans une enveloppe jointe, le questionnaire et les résultats de l'ECBU au Département de Médecine Générale.

#### Fin de l'étude :

Cette procédure était à renouveler jusqu'au vingtième ECBU prescrit pour chaque nouvelle suspicion d'infection urinaire ou chaque contrôle post thérapeutique, y compris pour un patient déjà vu (le remplissage du registre permettant de retrouver ces patients), pendant la période de durée de l'étude.

### 4.6.3. Déroulement de l'étude auprès des laboratoires de biologies médicales privés

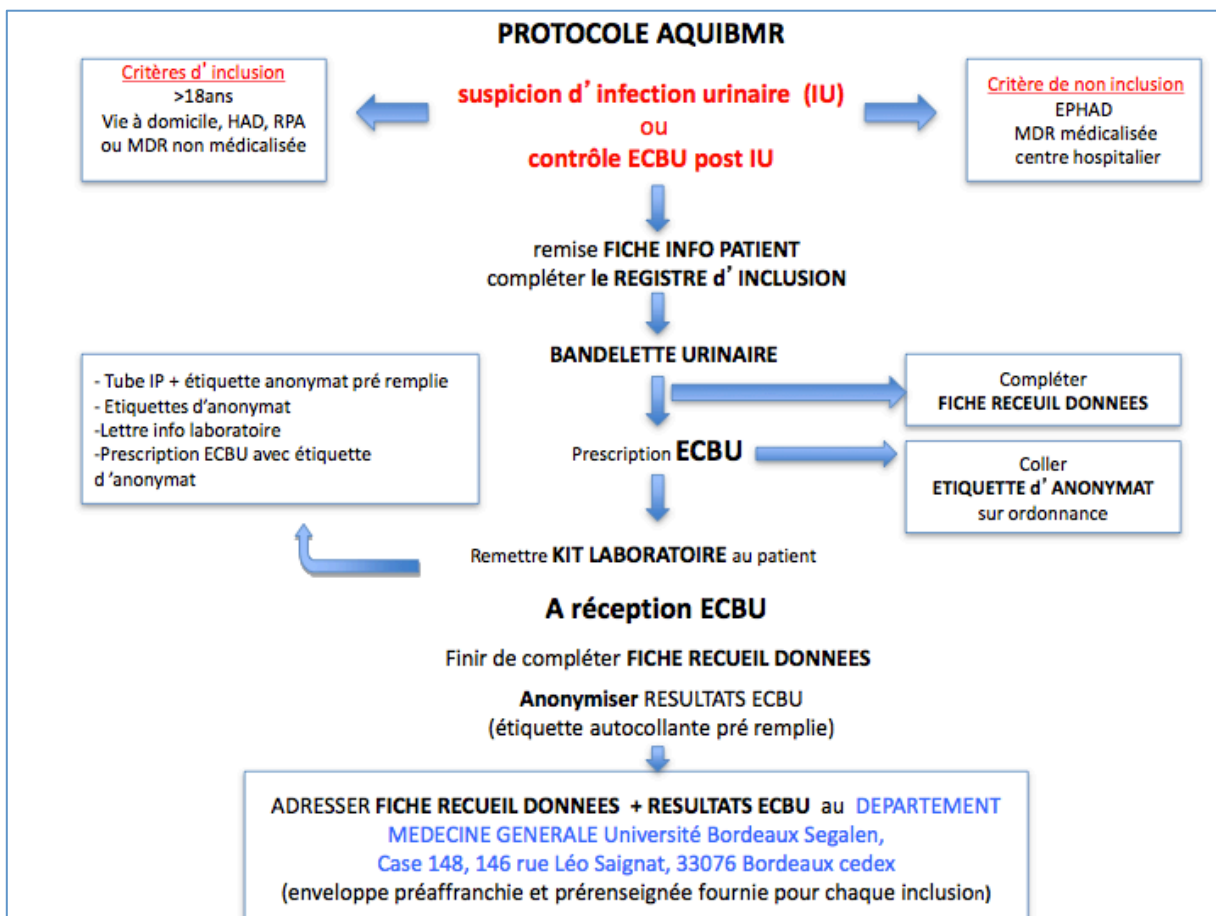
Le patient se rendait au laboratoire de son choix avec une enveloppe contenant :

- l'ordonnance pour l'ECBU,
- une lettre d'information,
- un tube IP.

Pour assurer la traçabilité de l'analyse d'urine, le tube IP portait une étiquette d'anonymat identique à celle se trouvant sur l'ordonnance de l'ECBU. Un ECBU était réalisé après recueil des urines dans un flacon stérile. En cas de culture positive, la bactérie était ensemencée dans un tube contenant une gélose de conservation (« tube IP ») fourni dans le kit.

Le laboratoire envoyait le résultat de l'ECBU au médecin prescripteur et au patient (protocole habituel). En cas de résultat positif, il conservait le tube IP à température ambiante, et une copie de la fiche automate avec étiquette d'anonymat fournie dans le kit.

**Figure 1 : Organigramme du protocole de l'étude AquibMR.**



*HAD : hospitalisation à domicile, RPA : Résidence pour personnes âgées, MDR : maison de retraite, EHPAD : établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes.*

#### 4.6.4. Enquête épidémiologique

Une enquête épidémiologique a été réalisée par le médecin généraliste investigateur pour chaque patient pour lequel était prescrit un ECBU.

**La première partie du questionnaire** précisait :

- la date de consultation,
- l'identification du patient par les deux premières lettres de son nom et la première lettre de son prénom,
- des données épidémiologiques : son sexe et son âge
- et le lieu de vie au moment du prélèvement, permettant de vérifier que les critères d'inclusion étaient bien respectés.

On retrouve en haut, à gauche du questionnaire, une étiquette d'anonymat déjà collée.

Ce numéro d'anonymat permettra de rassembler l'ensemble des données du patient (questionnaire, résultats de l'ECBU, copie de la feuille de paillasse et tube IP).

**La deuxième partie** permettait de renseigner l'ensemble des informations recueillies au cours de la consultation :

- Le motif de prescription de l'ECBU. Tout ECBU prescrit pour un autre motif que la présence de signes cliniques ou pour un contrôle post-thérapeutique, entraînait l'exclusion du patient.
- Les signes cliniques d'infections urinaires présents au cours de la consultation : douleurs/brulures mictionnelles, douleurs/pesanteur hypogastrique, hématurie macroscopique, pollakiurie, dysurie, sensation de plénitude vésicale, impériosités mictionnelles/ urgenturie, nycturie, fuites urinaires, fièvre, douleur lombaire diffuse ou latéralisée, urines troubles, urines malodorantes ou autre signe clinique à préciser par le praticien.
- Le résultat de la bandelette urinaire réalisée au cabinet en précisant la présence ou non de leucocytes, de nitrites et de sang dans les urines.
- Le diagnostic suspecté : cystite, pyélonéphrite, prostatite ou autre.
- La nécessité ou non d'hospitaliser le patient.
- La prescription d'une éventuelle antibiothérapie probabiliste en précisant le nom de l'antibiotique, la posologie et la durée du traitement.

**Une troisième partie** permettait d'identifier la présence ou non chez le patient de facteurs de risque d'infection urinaire compliquée ou de bactéries multi-résistantes.

Les facteurs de risque de complications recherchés étaient : une anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, un diabète, une grossesse, un patient âgé de plus de 65 ans avec comorbidités, un terrain néoplasique/hémopathie, une infection par le VIH ou une autre pathologie dysimmunitaire à préciser. Ils sont issus des anciennes recommandations de l'AFSSAPS parues en 2008 [16].

Les facteurs de risque de BMR recherchés étaient : la présence de plaie ou d'escarre, un terrain dépendant et/ou grabataire, un patient alité, une sonde vésicale ou la présence d'un cathéter sus-pubien, une chirurgie pelvienne ou gynécologique dans l'année, un antécédent personnel de BMR, un voyage à l'étranger dans l'année en précisant le pays séjourné.

Il était également précisé le mode de contamination présumé :

- patient ou membre de son entourage connu pour être porteur de BMR,
- membre de l'entourage en HAD ou travaillant auprès des malades,
- patient travaillant auprès des malades.

**Une quatrième partie** développait le parcours de soins du patient dans l'année précédente.

Il était précisé :

- Si le patient avait présenté une infection urinaire dans l'année précédente.
- La présence ou non d'antibiothérapie dans l'année précédente en précisant le type d'antibiotique, la date, et la durée du traitement.
- Une hospitalisation de plus de 24h, en précisant le service d'hospitalisation, la date, et la durée du séjour hospitalier.
- La présence de soins hospitaliers itératifs : chimiothérapie, séance de dialyse, autres actes invasifs à préciser.

Une cinquième et **dernière partie** était à remplir par le médecin prescripteur après obtention des résultats de l'ECBU précisant :

- le diagnostic final retenu : cystite, pyélonéphrite, prostatite ou autre.
- La modification, l'arrêt ou la prescription d'antibiotique après obtention des résultats de l'ECBU en précisant si possible le nom, la posologie et la durée de l'antibiothérapie.

#### 4.6.5. Analyses au laboratoire de microbiologie du Pr Quentin

L'ensemble des comptes rendus d'ECBU a été examiné au laboratoire de microbiologie de l'Université de Bordeaux.

Les souches récupérées ont bénéficié d'une analyse complémentaire auprès du laboratoire de Bactériologie du Pr Quentin, et de la Cellule de Valorisation Aquitaine Microbiologie à l'Université de Bordeaux. Elles ont fait l'objet d'un antibiogramme par diffusion en gélose à l'aide d'antibiotiques discriminants, afin de vérifier leur pureté et leur résistance aux antibiotiques.

Les BMR éventuelles ont été contrôlées par des tests phénotypiques complémentaires.

Les mécanismes de résistance des BMR ont été caractérisés par des techniques de biologie moléculaire.

En accord avec le laboratoire de microbiologie de l'Université de Bordeaux, la définition de BMR dans notre étude était la suivante :

- *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM).
- Entérocoques résistants à la vancomycine.
- Entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (EBLSE).
- *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime.
- *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème.

### 4.7. Recueil des données et analyses statistiques

#### 4.7.1. Recueil des données et relances téléphoniques

Les médecins généralistes investigateurs adressaient le questionnaire et les résultats de l'ECBU anonymisés au Département de Médecine Générale de Bordeaux, au fur et à mesure, grâce à une enveloppe pré-timbrée.

Les tubes IP et les fiches automates ont été récupérés directement dans les LBM.

Nous avons réalisé plusieurs relances par téléphone et par mails.

L'ensemble des données recueillies ont été saisies sur un tableau Excel.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel BiostatTGV.

#### 4.7.2. Respect des règles d'éthique

Le projet a été présenté au Comité de Protection des Personnes. Il a été confirmé qu'il n'était pas besoin de déposer un dossier dans la rubrique des soins courants ni d'obtenir un consentement signé des patients.

Chaque sujet inclus a donc été clairement informé par le médecin généraliste investigateur et une feuille d'informations lui a été délivrée pendant la consultation, pour pouvoir recueillir son consentement oral

L'étude a été déclarée à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

## 5. Résultats

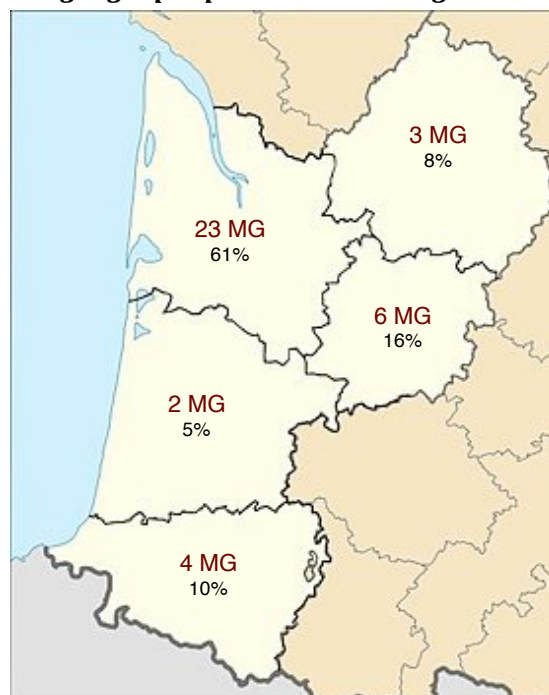
### 5.1. Population étudiée

#### 5.1.1. Réalisation de l'étude

Cinquante médecins généralistes investigateurs ont accepté initialement de participer à l'étude. Au final, 38 médecins généralistes (76%) ont inclus au moins un patient et ont adressé 470 dossiers par courrier postal au Département de Médecine Générale de l'Université de Bordeaux entre le 1<sup>er</sup> février et le 31 juillet 2014. Il s'agissait de 10 femmes et 28 hommes.

La répartition géographique des médecins généralistes (MG) est présentée dans la *figure 2*.

**Figure 2 : Répartition géographique des médecins généralistes investigateurs.**



Le taux moyen d'inclusion par MG investigateur était de 12,4 patients (IC95% : 10,5 – 14,3), avec une médiane de 13,5.

Après réception, 64 dossiers ont été exclus pour les motifs suivants :

- Un patient était mineur.
- Un patient présentait un lieu de vie ne correspondant pas aux critères d'inclusion.
- Seize patients avaient un ECBU réalisé pour un autre motif que la présence de signes cliniques ou la nécessité d'un contrôle post thérapeutique.
- Neuf dossiers avaient un questionnaire incomplet ou absent.
- Douze patients n'avaient pas réalisé d'ECBU.
- Pour vingt et un patients, le résultat de l'ECBU n'a jamais été envoyé.
- Quatre patients ont réalisé leur ECBU plus de 48 heures après la consultation initiale.

Donc 406 patients ont été inclus dans l'étude.



### 5.1.2. Caractéristiques de la population étudiée

Les 406 patients inclus vivaient à leur domicile.

**Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée.**

Sexe	n (%)	Moyenne d'âge (ans)	Médiane (ans)	Extrêmes (ans)
Femme	341 (84)	49,3	48,0	18-93
Homme	65 (16)	60,1	65,0	21-86
Total	406 (100)	51,1	50,5	18-93

Le motif de prescription de l'ECBU était :

- La présence de signes cliniques pour 392 patients (96,5%).
- Un contrôle post thérapeutique pour 14 patients (3,5%).

### 5.2. Données générales

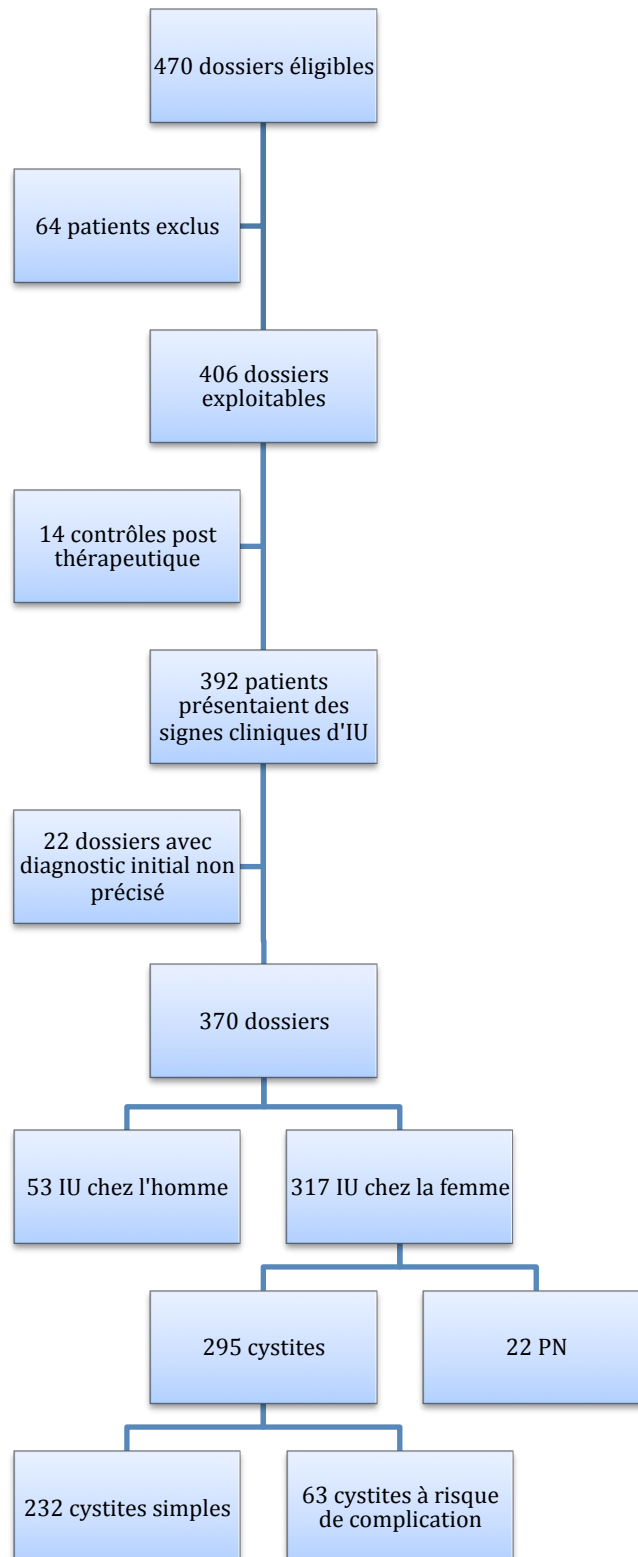
Pour notre étude, nous nous sommes intéressés aux antibiothérapies probabilistes prescrites par les médecins généralistes devant une suspicion d'infection urinaire communautaire.

Parmi les 406 patients, 14 avaient bénéficié d'un contrôle post-thérapeutique et 392 présentaient des signes cliniques d'infections urinaires.

Pour 22 patients (5,6%), le diagnostic initial n'était pas précisé (diagnostic autre ou ne se prononce pas).

Au total, notre étude a porté sur 370 patients suspects d'IU (cf. diagramme de flux).

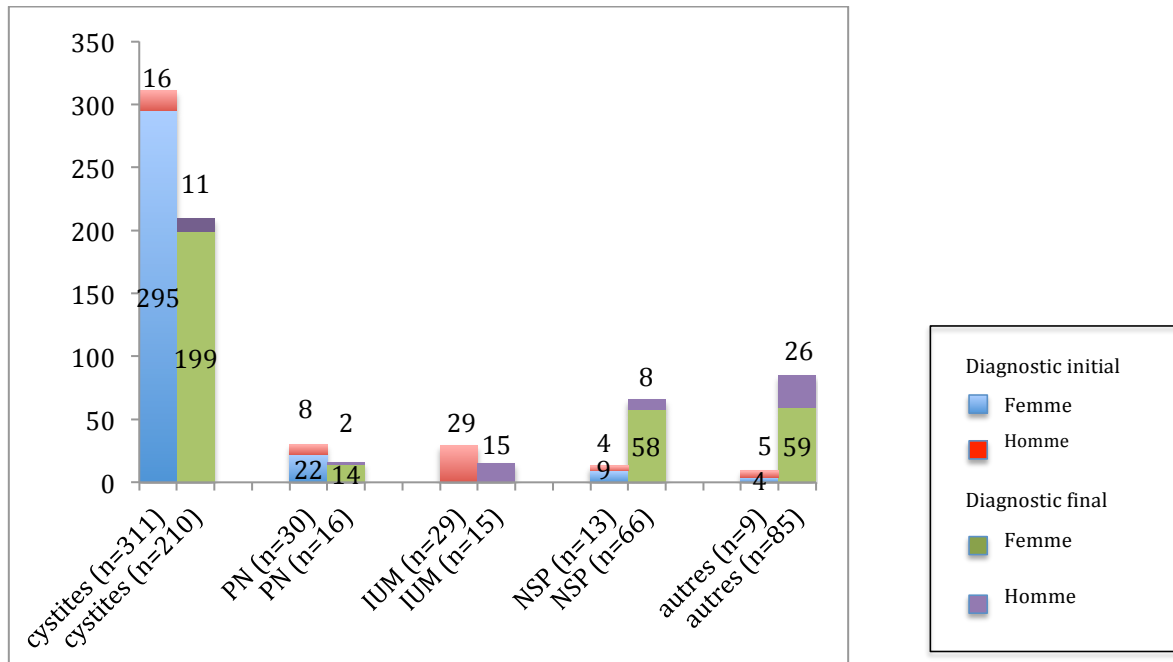
**Figure 3 : diagramme de flux : population étudiée.**



### 5.2.1. Diagnostics initiaux et finaux

Les diagnostics initiaux suspectés justifiant la prescription d'un ECBU et les diagnostics finaux après obtention des résultats de l'ECBU sont résumés dans la *Figure 4*.

**Figure 4. Diagnostic initial et final (N=392).**



PN= pyélonéphrite, IUM= infection urinaire masculine ; NSP= ne se prononce pas

### 5.2.2. Etude des antibiothérapies probabilistes

Parmi les 370 patients qui ont présenté des signes cliniques d'IU avec un diagnostic initial précisé, 291 patients (78,6%) ont reçu une antibiothérapie probabiliste.

**Tableau 2 : Récapitulatif des prescriptions des médecins généralistes en fonction du diagnostic initial (n=370)**

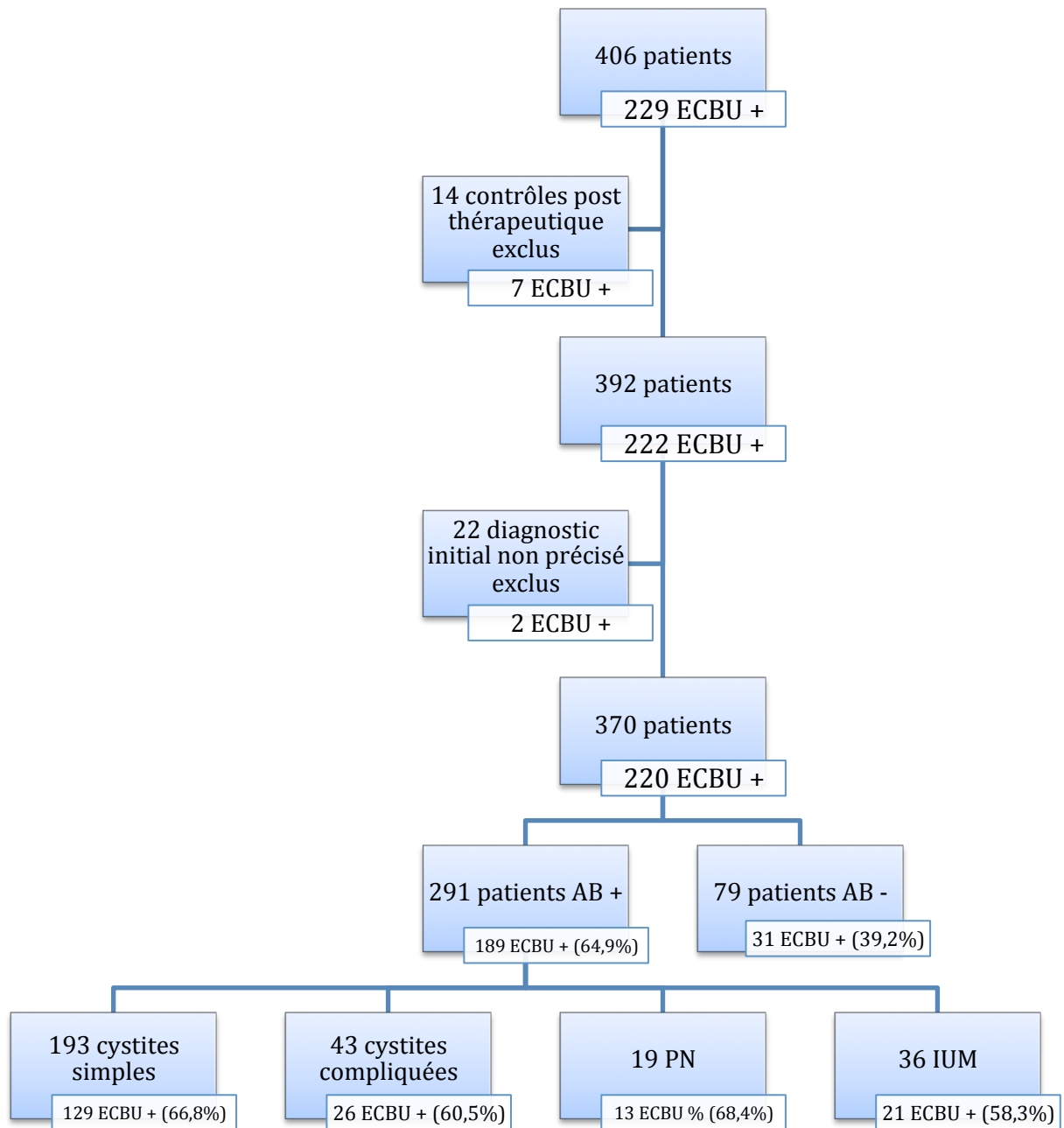
Diagnostic initial	n (%)	Âge moyen (ans)	Prescription AB n (%)	Durée moyenne de prescription (jours)
Cystites simples	232 (62,7)	43,6	193 (83,2)	2,4
Cystites compliquées	63 (17,1)	69,6	43 (68,0)	4,0
PNA	22 (5,9)	47,1	19 (86,4)	7,8
IUM	53 (14,3)	60,9	36 (67,9)	10,8

n=nombre ; % : pourcentage ; AB : antibiothérapie

### 5.2.3. Résultats des ECBU

Les comptes rendus des ECBU provenaient des LBM des cinq départements de la région Aquitaine.

*Figure 5 : Résultats des ECBU dans la population étudiée*



Parmi les 392 patients inclus dans l'étude, 222 ECBU sont revenus positifs (56,6%).

Dans 6 ECBU, 2 germes ont été retrouvés à des seuils significatifs :

- *E. coli* et *P. mirabilis* dans 2 ECBU,
- *S. saprophyticus* et *E. cloacae* dans un ECBU,
- *E. faecalis* et *K. oxytoca* dans un ECBU,
- *E. coli* et *E. faecalis* dans un ECBU,
- *S. saprophyticus* et *S. agalactiae* dans un ECBU.

Nous avons donc comptabilisé au total 228 germes pour 222 ECBU positifs.

Les principaux germes retrouvés étaient des *Escherichia coli* (72,8%), *Staphylococcus saprophyticus* (6,1%), *Proteus mirabilis* (5,7%), *Klebsiella spp* (5,3%).

**Tableau 3 : Profil bactériologique des ECBU (N =228)**

Germe	n (%)
<b>Bacille gram négatif</b>	<b>199 (87,3%)</b>
<i>Escherichia coli</i>	165 (72,8%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8 (3,5%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4 (1,7%)
<i>Proteus mirabilis</i>	13 (5,7%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (0,4%)
<i>Citrobacter koseri</i>	4 (1,7%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (0,4%)
<i>Proteus vulgaris</i>	1 (0,4%)
<i>Morganella morganii</i>	2 (0,9%)
<b>Bacille gram positif</b>	<b>27 (11,8%)</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>	8 (3,5%)
<i>Enterococcus cloacae</i>	1 (0,4%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4 (1,7%)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	14 (6,1%)
<b>Cocci gram positif</b>	<b>2 (0,9%)</b>
<i>Aerococcus urinae</i>	1 (0,4%)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1 (0,4%)

*n = nombre %= pourcentage*

Après avoir résumé les données générales, nous allons maintenant développer la partie concernant la réponse à notre question de recherche : l'étude de l'antibiothérapie probabiliste prescrite par les médecins généralistes et les niveaux de résistance bactérienne à partir des 370 dossiers de patients.

### 5.3. Etude de l'antibiothérapie probabiliste dans les cystites aiguës simples

#### 5.3.1. Antibiotiques prescrits en première intention et durée de prescription

Un diagnostic initial de cystite a été retenu pour 295 patientes (79,7%), âgées en moyenne de 49 ans [18-93]. Parmi elles, un diagnostic de cystite simple a été retenu pour **232 patientes (78,6%), dont 193 ont reçu une antibiothérapie probabiliste.**

**Tableau 4 : Caractéristiques de la population des cystites aiguës simples**

Cystites aiguës simples <i>n</i>	Âge (ans)			AB prescrite <i>n</i> (%)	Durée moyenne de prescription en jours (IC95%)
	Moyenne	Médiane	Extrêmes (min-max)		
232	43,6	42	(18-74)	193 (83,2)	2,4 (IC 95% :2,1 -2,7).

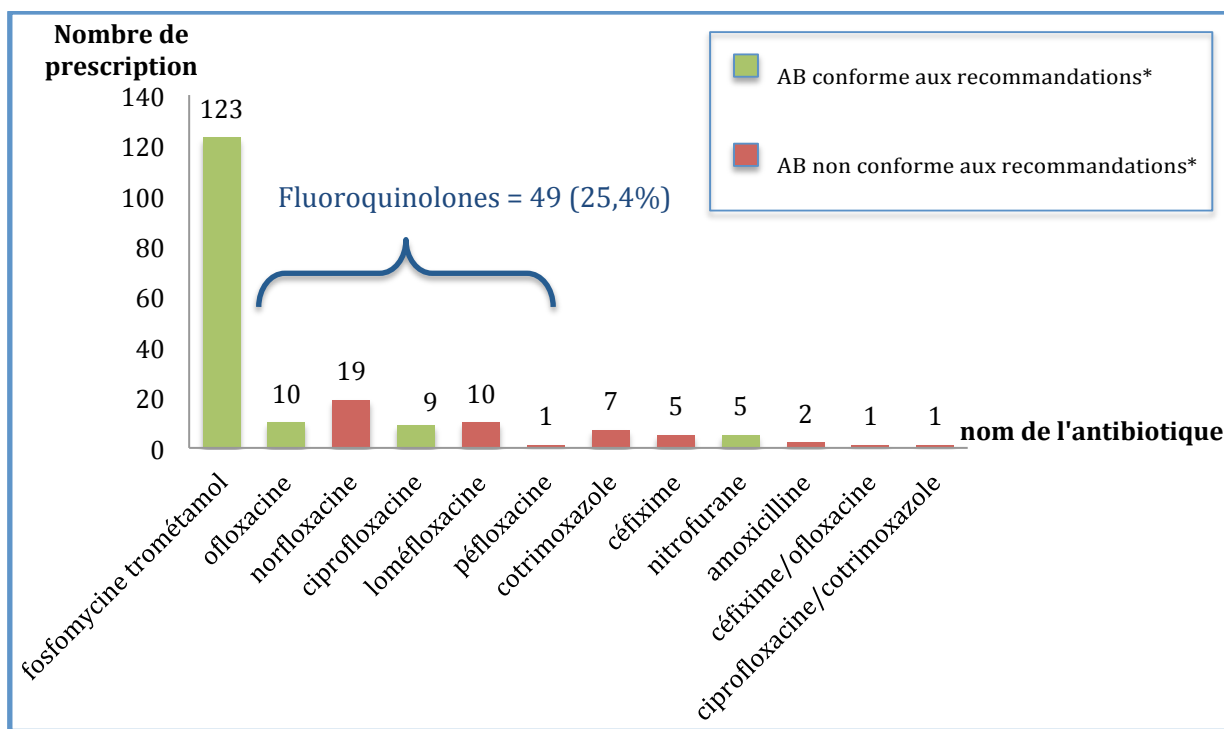
*n* = nombre, % = pourcentage, AB= antibiothérapie, IC95% = intervalle de confiance à 95%.

Les médecins généralistes ont prescrit en première intention :

- de la fosfomycine trométamol (63,7%),
- des fluoroquinolones (25,4%),
- du cotrimoxazole (3,6%).

Deux patientes ont reçu une bi-antibiothérapie probabiliste.

**Figure 6 : Nature de l'antibiothérapie probabiliste dans les suspicions de cystites simples (n=193)**



\* Recommandations SPILF

L'antibiotique choisi était conforme aux recommandations de la SPILF dans 76,2% des cas.

**Tableau 5 : Durée de prescription des antibiotiques dans les cystites aiguës simples : comparaison aux recommandations (en jours)**

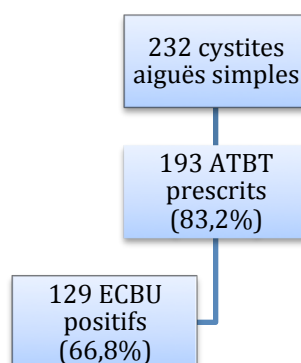
Nom de l'antibiotique	Durée moyenne	Extrêmes	Reco AFSSAPS 2008	Reco SPILF 2014
Nitrofurane	6,3	(5 - 7)	5	5
Fosfomycine trométamol	1,0	-	1	1
Ofloxacine	4,2	(1 - 5)	1 ou 3	1
Norfloxacine	5,2	(3 -10)	3	-
Ciprofloxacine	4,4	(1 - 7)	1 ou 3	1
Loméfloxacine	3,0	-	3	-
Péfloxacine	1,0	-	-	-
Cotrimoxazole	5,8	(3 - 8)	-	-
Amoxicilline	6,0	-	-	-
Céfixime	8,0	-	-	-

La fosfomycine trométamol a toujours été prescrite par les MG en dose unique (DU), conformément aux recommandations. La durée de prescription de loméfloxacine était également équivalente à celle recommandée.

Par contre, nous avons observé une prescription prolongée de norfloxacine, ciprofloxacine et ofloxacine avec un traitement monodose peu prescrit par les MG

### 5.3.2. Etude de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques les plus fréquemment prescrits par les médecins généralistes dans les cystites aiguës simples

**Figure 7 : Résultats des ECBU dans les cystites simples**



Le diagnostic initial de cystite aiguë simple a été posé chez 232 patientes. Une antibiothérapie probabiliste a été prescrite chez 193 patientes (83,2%), et 129 ECBU sont revenus positifs (66,8%).

Quatre ECBU étaient positifs à 2 germes, soit 133 germes comptabilisés.

Les principaux germes retrouvés étaient :

- *E. coli* (78,9%),
- *S. saprophyticus* (7,5%),
- et *P. mirabilis* (3,8%).

Les antibiotiques prescrits en première intention étaient :

- de la fosfomycine trométamol (63,7%),
- des fluoroquinolones (25,4%),
- du cotrimoxazole (3,6%).

**Tableau 6 : Niveau de résistance des bactéries aux antibiotiques prescrits**

Nom de l'antibiotique	Nombre de prescription	% de germes résistants	% d'échec de l'AB prescrite	% d'AB avec ECBU négatif
Fosfomycine trométamol	123	10,5	8,2	29,3
Norfloxacine	19	9,7	10,0	47,4
Ofloxacine	11	16,2	20,0	36,4
Ciprofloxacine	10	5,9	16,7	30,0
Cotrimoxazole	8	15,0	0,0	62,5
Céfixime	6	2,6	0,0	20,0
Nitrofurantoïne	5	5,5	0,0	40,0
Amoxicilline	2	45,5	0,0	0,0
Loméfloxacine	10	ND	ND	40,0
Péfloxacine	1	ND	ND	0,0

00 = résistance supérieure à 20%, %= pourcentage, AB= antibiothérapie, ND= non disponible,

(données non présentes dans les antibiogrammes des ECBU des laboratoires privés)

Hormis l'amoxicilline, (1% des prescriptions des MG), l'ensemble des antibiotiques utilisés en première intention avait un taux de résistance inférieur à 20%.

Dans 8,2% des cas, le germe retrouvé était résistant à l'antibiothérapie probabiliste par fosfomycine trométamol. Cette résistance était due à 6 *S. saprophyticus*, naturellement résistants, et à 1 *E. coli*.

Trois *E. coli* étaient résistants aux fluoroquinolones (ciprofloxacine (1), norfloxacine (1), ofloxacine (1)).

Au final, 4 *E. coli* étaient résistants à l'antibiothérapie prescrite, non conforme aux recommandations dans un seul cas.



**Tableau 7 : Résistance des bactéries dans les cystites aigues simples**

Espèce (n)	Amoxicilline		Amox. Ac. clav		Céfixime		Céfalotine		Norfloxacin		Ofloxacin		Ciprofloxacine		Fosfomycine		Nitrofurane		Cotrimoxazole	
	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)
<i>E. coli</i> (105)	58 (55,2)	47 (44,8)	76 (73,1)	28 (26,9)	101 (98,1)	2 (1,9)	5 (95,2)	5 (4,8)	93 (89,4)	11 (10,6)	85 (89,5)	10 (10,5)	99 (94,3)	6 (5,7)	102 (98,1)	2 (1,9)	104 (99,0)	1 (1,0)	89 (84,8)	16 (15,2)
<i>P. mirabilis</i> (5)	3 (60,0)	2 (40,0)	3 (60,0)	2 (40,0)	5 (100,0)	0 (0,0)	5 (100,0)	0 (0,0)	5 (100,0)	0 (0,0)	5 (100,0)	0 (0,0)	5 (100,0)	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	5 (100,0)	4 (80,0)	1 (20,0)
<i>K. pneumoniae</i> (2)	0 (0,0)	2 (100,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
<i>C. koseri</i> (3)	0 (0,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
<i>Enterobacter spp</i> (2)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
<i>E. faecalis</i> (2)	2 (100,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)
<i>S. agalactiae</i> (3)	3 (100,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (100,0)	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
<i>S. Saprophyticus</i> (10)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (10,0)	9 (90,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	10 (100,0)	0 (0,0)	7 (100,0)	10 (100,0)	0 (0,0)
<i>H. parainfluenzae</i> (1)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	-	-	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	-	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
TOTAL ( 133)	67 (54,5)	56 (45,5)	84 (71,8)	33 (28,2)	112 (97,4)	3 (2,6)	112 (95,7)	5 (4,3)	103 (90,3)	11 (9,7)	98 (83,8)	19 (16,2)	112 (94,1)	7 (5,9)	111 (89,5)	13 (10,5)	120 (94,5)	7 (5,5)	113 (85,0)	20 (15,0)

Amox. Ac. Clav= amoxicilline acide clavulanique ; RN= résistance naturelle

## 5.4. Etude de l'antibiothérapie probabiliste dans les cystites aiguës à risque de complication

### 5.4.1. Antibiotiques prescrits en première intention et durée de prescription.

Parmi les 295 suspicions de cystites, 63 patientes (21,4%) présentaient une suspicion de cystite aiguë à risque de complication.

**Tableau 8 : caractéristiques des cystites aiguës à risque de complication**

Cystites aiguës compliquées <i>n</i>	Âge (ans)			AB prescrite <i>n</i> (%)	Durée moyenne de prescription en jours (IC95%)
	Moyenne	Médiane	Extrêmes (min-max)		
63	69,6	78	(24-95)	43 (68,2)	4,0 (IC 95% :3,2 -4,9).

*n* = nombre, % = pourcentage, AB= antibiothérapie, IC95% = intervalle de confiance à 95%.

Les principaux facteurs de risques de complications étaient :

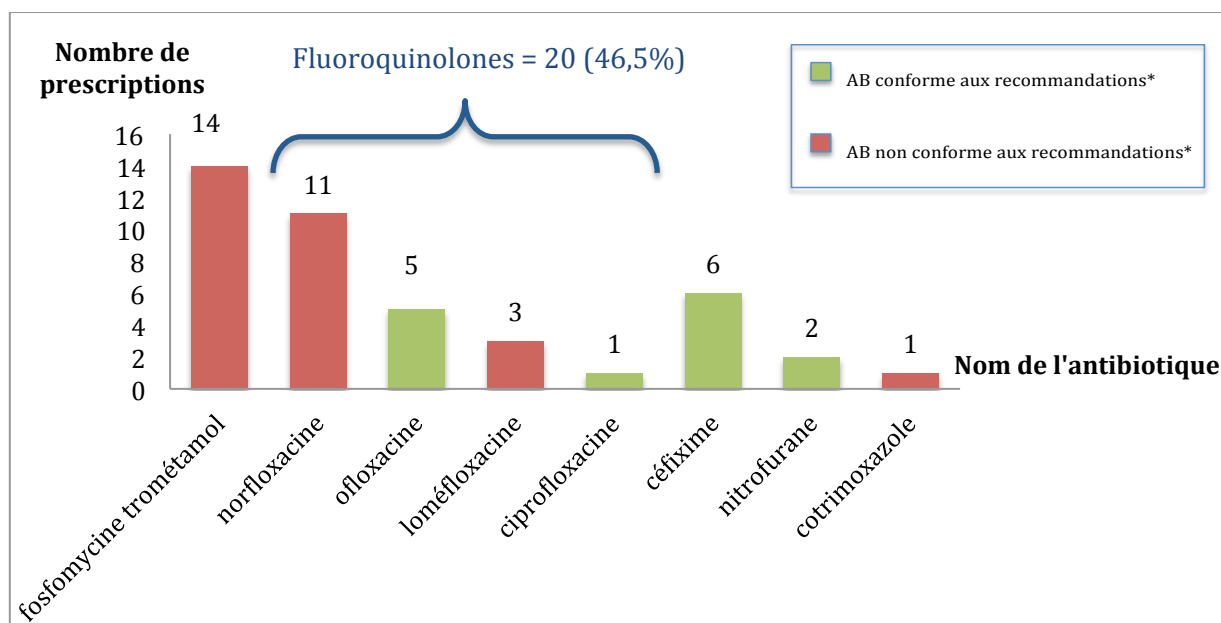
- Un âge supérieur à 75 ans : 41 patientes.
- Un âge supérieur à 75 ans avec une anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire : 2 patientes.
- Une anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire : 8 patientes.
- Une immunodépression : 3 patientes.
- Une grossesse : 8 patientes.
- Une patiente était enceinte et présentait une immunodépression.

Six de ces patientes (9,5%) présentaient des cystites récidivantes.

Les médecins généralistes ont prescrit en première intention :

- des fluoroquinolones (46,5%),
- de la fosfomycine trométamol (32,5%),
- du céfixime (13,9%).

**Figure 8 : Nature de l'antibiothérapie probabiliste dans les suspicions de cystites à risque de complication (n=43)**



\* Recommandations SPILF

L'antibiotique choisi était conforme aux recommandations dans 32,6% des cas.

**Tableau 9 : Durée de prescription des antibiotiques dans les cystites aiguës à risque de complication: comparaison aux recommandations (en jours)**

Nom de l'antibiotique	Durée moyenne	Extrêmes	Reco SPILF et AFSSAPS
Céfixime	5,8	(5 - 8)	7
Nitrofurantoïne	7,0	-	7
Ofloxacine	4,8	(3 - 6)	5
Ciprofloxacine	3,0	-	5
Norfloxacine	6,3	(3 - 10)	-
Loméfloxacine	3,0	-	-
Fosfomycine trométamol	1,1	(1 - 2)	-
Cotrimoxazole	5,0	-	-

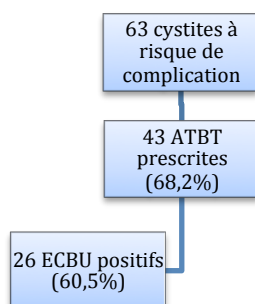
Nous observons une large utilisation de la fosfomycine trométamol non recommandée dans les cystites compliquées.

Contrairement aux cystites simples, la durée de prescription du céfixime est inférieure à celle recommandée, de même que pour l'ofloxacine et la ciprofloxacine.

#### 5.4.2. Résultats bactériologiques dans les cystites aiguës à risque de complication

Nous avons constaté au cours de l'étude 63 suspicions de cystites aiguës à risque de complication.

**Figure 9 : Résultats des ECBU dans les cystites à risque de complication.**



Une antibiothérapie probabiliste a été prescrite chez 43 patientes et 26 ECBU (60,5%) sont revenus positifs. Un ECBU était positif à deux germes.

Les germes retrouvés étaient :

- *E. coli* (66,7%),
- *Klebsiella spp* (17,6%),
- *P. mirabilis* et *E. faecalis* (11,8%).

Les antibiotiques prescrits en première intention étaient :

- les fluoroquinolones (46,5%),
- la fosfomycine trométamol (32,5%),
- et le céfixime (13,9%).

**Tableau 10 : Niveau de résistance des bactéries aux antibiotiques prescrits**

Nom de l'antibiotique	Nombre de prescription	% de résistance	% d'échec de l'AB prescrite	% d'AB avec ECBU négatif
Fosfomycine trométamol	14	8,0	0,0	42,9
Norfloxacine	11	<u>12,0</u>	0,0	36,4
Céfixime	6	8,0	0,0	16,7
Ofloxacine	5	8,7	0,0	60,0
Nitrofurantoïne	2	<u>14,8</u>	0,0	50,0
Ciprofloxacine	1	<u>12,0</u>	100,0	0,0
Cotrimoxazole	1	<u>29,6</u>	0,0	0,0
Loméfloxacine	3	ND	ND	0,0

00 = résistance supérieure à 10%, % = pourcentage, AB = antibiothérapie, ND = non disponible

Hormis l'ofloxacine, la fosfomycine trométamol et le céfixime, les antibiotiques prescrits présentaient un taux de résistance supérieur à 10%.

Après obtention des résultats de l'ECBU, 1 *K. pneumoniae* était résistant à la ciprofloxacine, non recommandée en probabiliste dans les cystites aiguës à risque de complication. Cette bactérie était une BMR.

**Tableau 11 : Résistance des bactéries dans les cystites aiguës à risque de complications.**

Espèce (n)	Amoxicilline			Amox. Ac. clavulanique			Céfixime			Céfalotine			Norfloxacine			Ofloxacine			Ciprofloxacine			Fosfomycine			Nitrofurane			Cotrimoxazole		
	S (%)	I/R (%)	(%)	S (%)	I/R (%)	(%)	S (%)	I/R (%)	(%)	S (%)	I/R (%)	(%)	S (%)	I/R (%)	(%)	S (%)	I/R (%)	(%)	S (%)	I/R (%)	(%)	S (%)	I/R (%)	(%)	S (%)	I/R (%)	(%)	S (%)	I/R (%)	(%)
<i>E. coli</i> (18)	8 (44,4)	10 (55,6)		9 (50,0)	9 (50,0)		18 (100,0)	0 (0,0)		17 (94,4)	1 (5,6)		16 (100,0)	0 (0,0)		17 (94,4)	1 (5,6)		18 (100,0)	0 (0,0)		18 (100,0)	0 (0,0)		13 (72,2)	5 (27,8)		0 (0,0)	0 (0,0)	
<i>Klebsiella spp</i> (3)	0 (0,0)	<u>3</u> (100,0)	<u>RN</u>	2 (66,7)	1 (33,3)		2 (66,7)	1 (33,3)		2 (66,7)	1 (33,3)		2 (66,7)	1 (33,3)		2 (66,7)	1 (33,3)		3 (100,0)	0 (0,0)		3 (100,0)	0 (0,0)		2 (66,7)	1 (33,3)		0 (0,0)	0 (0,0)	
<i>P. mirabilis</i> (2)	2 (100,0)	0 (0,0)		2 (100,0)	0 (0,0)		2 (100,0)	0 (0,0)		1 (50,0)	1 (50,0)		1 (50,0)	1 (50,0)		1 (50,0)	1 (50,0)		2 (100,0)	0 (0,0)		2 (100,0)	0 (0,0)		2 (100,0)	0 (0,0)		<u>2</u> (100,0)	<u>RN</u>	
<i>M. morganii</i> (1)	0 (0,0)	<u>1</u> (100,0)	<u>RN</u>	0 (0,0)	<u>1</u> (100,0)	<u>RN</u>	1 (100,0)	0 (0,0)		1 (100,0)	0 (0,0)		1 (100,0)	0 (0,0)		1 (100,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	1 (100,0)		0 (0,0)	1 (100,0)		1 (100,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	<u>1</u> (100,0)	<u>RN</u>
<i>P. vulgaris</i> (1)	0 (0,0)	<u>1</u> (100,0)	<u>RN</u>	0 (0,0)	1 (100,0)		1 (100,0)	0 (0,0)		1 (100,0)	0 (0,0)		1 (100,0)	0 (0,0)		1 (100,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	1 (100,0)		0 (0,0)	1 (100,0)		1 (100,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	1 (100,0)	
<i>E. faecalis</i> (2)	2 (100,0)	0 (0,0)		-	-		-	-		-	-		-	-		-	-		-	-		-	-		0 (0,0)	2 (100,0)		0 (0,0)	2 (100,0)	
<b>TOTAL (27)</b>	12 (44,4)	15 (55,6)		13 (52,0)	12 (48,0)		23 (92,0)	2 (8,0)		22 (88,0)	3 (12,0)		21 (91,3)	2 (8,7)		22 (88,0)	3 (12,0)		23 (92,0)	2 (8,0)		22 (88,0)	3 (12,0)		23 (92,0)	2 (8,0)		23 (85,2)	4 (14,8)	

Amox. Ac. Clavulanique= amoxicilline acide clavulanique ; RN : résistance naturelle

## 5.5. Etude de l'antibiothérapie probabiliste dans les pyélonéphrites aiguës.

### 5.5.1. Antibiotiques prescrits en première intention et durée de prescription.

Une pyélonéphrite aiguë était suspectée chez 22 patientes.

**Tableau 12 : Caractéristiques des PNA.**

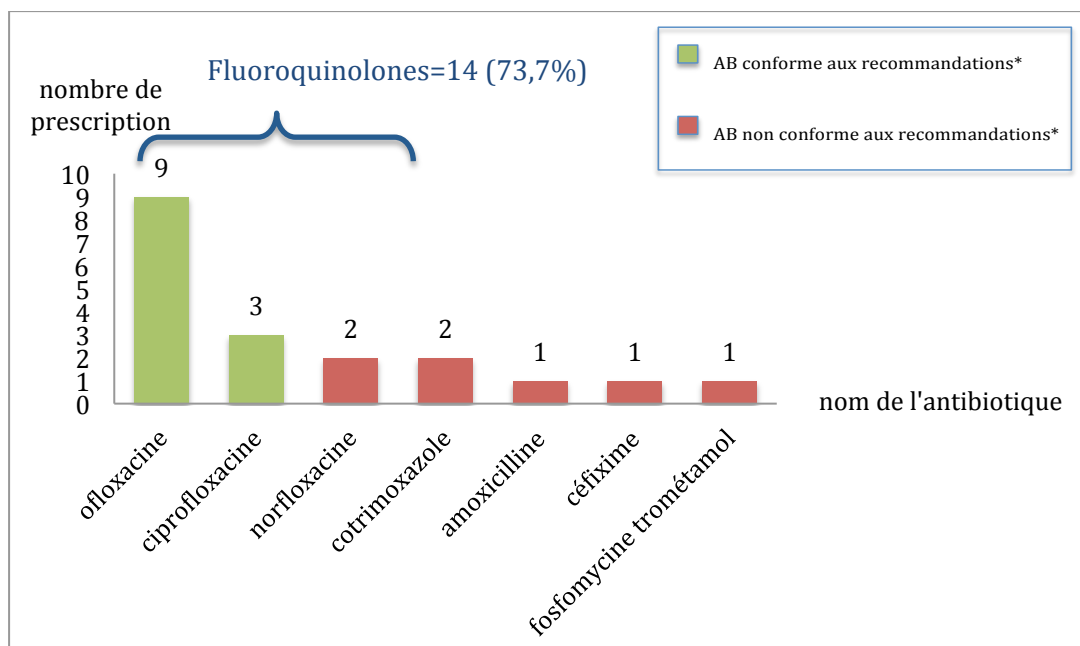
PNA n	Âge (ans)			AB prescrite n (%)	Durée moyenne de prescription en jours (IC95%)
	Moyenne	Médiane	Extrêmes (min-max)		
22	47,1	42,0	(24-89)	19 (86,4)	7,8 (IC 95% :5,8 -8,9).

*n = nombre, % = pourcentage, AB= antibiothérapie, IC95% = intervalle de confiance à 95%.*

Les médecins généralistes ont prescrit en première intention

- des fluoroquinolones (73,7%),
- du cotrimoxazole (10,5%).

**Figure 10 : Nature de l'antibiothérapie probabiliste dans les suspicions de pyélonéphrites (n=19)**



\* Recommandations SPILF

L'antibiothérapie probabiliste prescrite était conforme aux recommandations dans 63,2% des cas.

**Tableau 13 : Durée de prescription des antibiotiques dans les PNA et comparaison aux recommandations (en jours)**

Nom de l'antibiotique	Durée moyenne	Extrêmes	Reco SPILF/AFSSAPS
Ofloxacine	8,9	(3 -13)	7-14
Ciprofloxacine	8,3	(5 -10)	7-14
Norfloxacine	7,5	(5 -10)	-
Cotrimoxazole	3,0	-	-
Amoxicilline	10,0	-	-
Céfixime	7,0	-	-
Fosfomycine trométamol	1,0	-	-

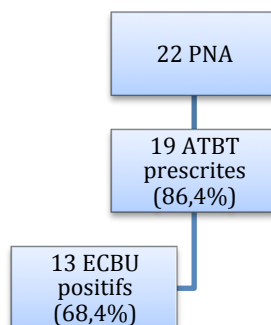
Certains médecins généralistes ont attendu les résultats de l'ECBU pour pouvoir arrêter ou prolonger l'antibiothérapie.

Les MG n'ont pas utilisé les céphalosporines de troisième génération (C3G) injectables ou les aminosides dans le traitement des pyélonéphrites.

### 5.5.2. Résultats bactériologiques dans les pyélonéphrites aiguës

Dans notre étude, 22 patientes avaient une suspicion de PNA.

**Figure 11 : Résultats des ECBU dans les PNA**



Les germes présents dans les cultures étaient :

- *E. coli* (76,9%),
- *Klebsiella spp* (15,4%),
- *S. saprophyticus* (7,7%).

Les antibiotiques prescrits en première intention étaient :

- les fluoroquinolones (73,7%),
- le cotrimoxazole (10,5%).



**Tableau 14 : Niveau de résistance des bactéries aux antibiotiques prescrits**

Nom de l'antibiotique	Nombre de prescription	% de résistance	% d'échec de l'AB prescrite	% d'AB avec ECBU négatif
Ofloxacine	9	8,3	0,0	11,1
Ciprofloxacine	3	7,7	0,0	33,3
Norfloxacine	2	0,0	0,0	0,0
Cotrimoxazole	2	7,7	0,0	100,0
Fosfomycine trométamol	1	15,4	0,0	100,0
Céfixime	1	0,0	0,0	0,0
Amoxicilline	1	50,0	0,0	100,0

*00 = résistance supérieure à 10%, %= pourcentage, AB= antibiothérapie*

Leurs taux de résistance étaient inférieurs à 10%, hormis la fosfomycine trométamol et l'amoxicilline.

La norfloxacine et le cotrimoxazole ne sont pas recommandés en probabiliste dans le traitement des PNA.

Après obtention des résultats de l'ECBU, aucun germe ne s'est avéré résistant à l'antibiothérapie prescrite.

**Tableau 15 : Résistances des bactéries dans les PNA**

Espèce (n)	Amoxicilline		Amox. Ac. clavulanique		Céfixime		Céfalotine		Norfloxacin		Ofloxacin		Ciprofloxacine		Fosfomycine		Nitrofurane		Cotrimoxazole	
	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)
<i>E. coli</i> (10)	6 (60,0)	4 (40,0)	8 (80,0)	2 (20,0)	10 (100,0)	0 (0,0)	10 (100,0)	0 (0,0)	10 (100,0)	0 (0,0)	9 (90,0)	0 (0,0)	10 (100,0)	0 (0,0)	10 (100,0)	0 (0,0)	10 (100,0)	0 (0,0)	10 (100,0)	0 (0,0)
<i>Klebsiella spp</i> (2)	0 (0,0)	2 <u>RN</u>	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
<i>S. saprophyticus</i> (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 <u>RN</u>	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
Total (13)	6 (50,0)	6 (50,0)	9 (75,0)	3 (25,0)	12 (100,0)	0 (0,0)	12 (100,0)	0 (0,0)	12 (100,0)	0 (0,0)	11 (91,7)	1 (8,3)	12 (92,3)	1 (7,7)	11 (84,6)	2 (15,4)	12 (92,3)	1 (7,7)	12 (92,3)	1 (7,7)

Amox. Ac. Clavulanique= amoxicilline acide clavulanique ; RN = résistance naturelle

## 5.6. Etude de l'antibiothérapie probabiliste dans les infections urinaires masculines.

### 5.6.1. Antibiotiques prescrits en première intention et durée de prescription.

Une suspicion d'infection urinaire masculine a été retenue chez 53 patients.

Les diagnostics initiaux portés initialement étaient :

- 16 cystites (30,2%),
- 8 pyélonéphrites (15,1%),
- 29 prostatites (54,7%).

**Tableau 16 : caractéristiques des IUM.**

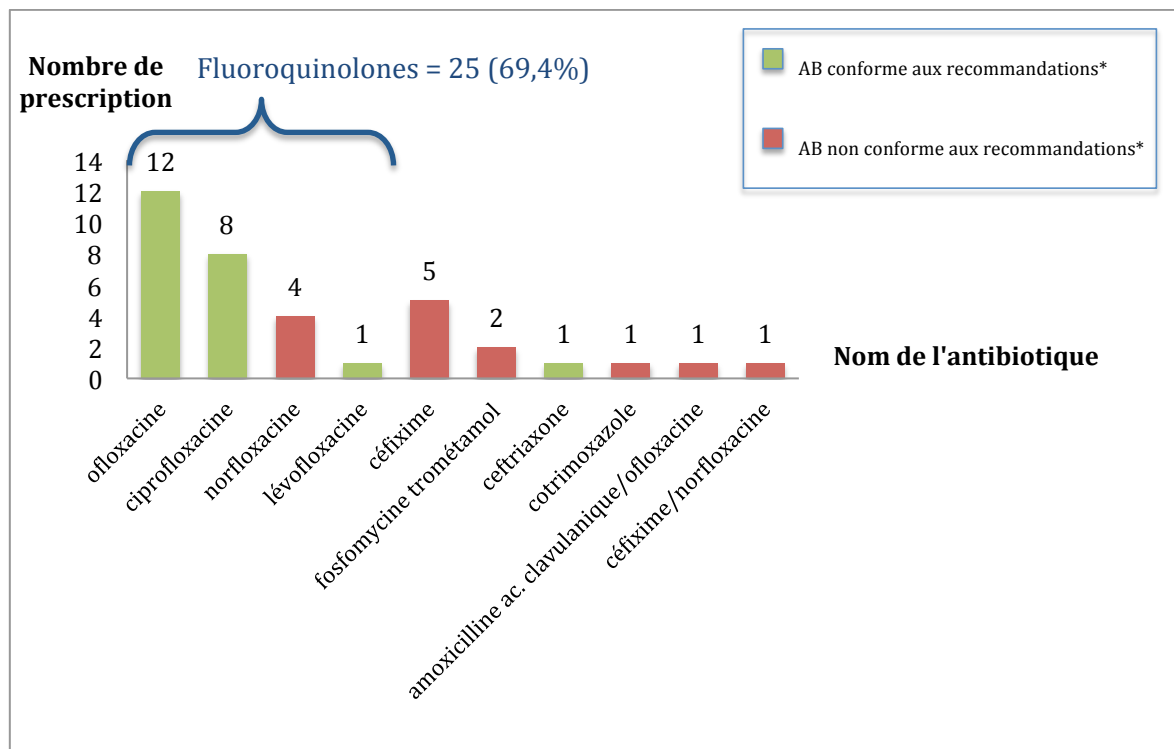
IUM <i>n</i>	Âge (ans)			AB prescrite <i>n</i> (%)	Durée moyenne de prescription en jours (IC95%)
	Moyenne	Médiane	Extrêmes (min-max)		
53	60,9	66,0	(21-86)	36 (67,9)	10,8 (IC 95% :7,7 -13,9).

*n* = nombre, % = pourcentage, AB= antibiothérapie, IC95% = intervalle de confiance à 95%.

Les médecins généralistes ont prescrit en première intention

- des fluoroquinolones (69,4%),
- de la céfixime (13,9%).

**Figure 12 : Nature de l'antibiothérapie probabiliste au cours des IUM (n=36)**



\* Recommandations SPILF

L'antibiothérapie probabiliste prescrite était conforme aux recommandations dans 61,1% des cas.

**Tableau 17 : Durée de prescription des antibiotiques dans les IUM et comparaison aux recommandations (en jours)**

Nom de l'antibiotique	Durée moyenne	Extrêmes	Reco SPILF/AFFSAPS
Ceftriaxone	4,0	-	21
Ofloxacin	13,5	(5 - 40)	14 à 21
Ciprofloxacine	12,0	(2 - 30)	14 à 21
Lévofloxacine	21,0	-	14 à 21
Norfloxacine	6,5	(4 - 10)	-
Cotrimoxazole	10,0	-	-
Amoxicilline acide clavulanique	8,0	-	-
Céfixime	12,7	(4 - 21)	-
Fosfomycine trométamol	1,0	-	-

La durée de prescription des deux bi-antibiothérapies était:

- amoxicilline acide-clavulanique et ofloxacine : 8 jours,
- céfixime et norfloxacine : 4 jours

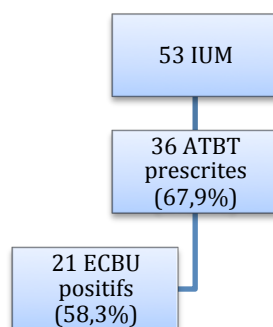
La durée de prescription des fluoroquinolones était majoritairement inférieure aux recommandations.

Le céfixime n'est pas recommandé en probabiliste dans les IUM.

### 5.6.2. Etude de la sensibilité des bactéries dans les IUM.

Dans l'étude, 53 patients ont présenté une suspicion d'IUM.

**Figure 13 : Résultats des ECBU dans les IUM**



Les principaux germes retrouvés étaient :

- *E. coli* (57,1%),
- *P. mirabilis* (14,3%),
- *K. oxytoca* (9,5%).

**Tableau 18 : Niveau de résistance des bactéries aux antibiotiques prescrits**

Nom de l'antibiotique	Nombre de prescription	% de résistance	% d'échec de l'AB prescrite	% d'AB avec ECBU négatif
Ofloxacine	13	<u>11,8</u>	0,0	38,5
Ciprofloxacine	8	<u>10,0</u>	0,0	25,0
Céfixime	6	0,0	0,0	50,0
Norfloxacine	5	<u>15,8</u>	0,0	80,0
Fosfomycine trométamol	2	5,0	0,0	50,0
Ceftriaxone	1	0,0	0,0	100,0
Cotrimoxazole	1	<u>28,6</u>	0,0	0,0
Amoxicilline ac. clav.	1	<u>31,6</u>	100,0	0,0
Lévofloxacine	1	ND	ND	100,0

*00 = résistance supérieure à 10%, %= pourcentage, Amoxicilline ac. clav.= Amoxicilline acide clavulanique, AB= antibiothérapie, ND= non disponible*

Les antibiotiques prescrits en première intention étaient :

- des fluoroquinolones (69,4%),
- de la céfixime (13,9%).

L'ensemble des fluoroquinolones présentait un taux de résistance supérieur ou égal à 10%, de même que le cotrimoxazole.

Un *E. coli* était résistant à l'amoxicilline acide clavulanique non recommandé en première intention dans les IUM.

**Tableau 19 : Résistance des bactéries dans les IU masculines.**

Espèce (n)	Amoxicilline		Amox. Ac. clavulanique		Céfixime		Céfalotine		Norfloxacine		Ofloxacine		Ciprofloxacine		Fosfomycine		Nitrofurane		Cotrimoxazole	
	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)	S (%)	I/R (%)
<i>E. coli</i> (12)	6 (50,0)	6 (50,0)	7 (58,3)	5 (41,6)	12 (100,0)	0 (0,0)	12 (100,0)	0 (0,0)	11 (91,7)	1 (8,3)	10 (90,9)	1 (9,1)	12 (100,0)	0 (0,0)	12 (100,0)	0 (0,0)	12 (100,0)	0 (0,0)	11 (91,7)	1 (8,3)
<i>C. koseri</i> (1)	0 (0,0)	<u>1</u> RN	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
<i>K. oxytoca</i> (2)	0 (0,0)	<u>2</u> RN	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
<i>E. faecalis</i> (1)	1 (100,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
<i>M. morgani</i> (1)	0 (0,0)	<u>1</u> RN	0 (0,0)	<u>1</u> RN	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	<u>1</u> RN	1 (100,0)	0 (0,0)
<i>P. aeruginosa</i> (1)	0 (0,0)	<u>1</u> RN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	-	-	0 (0,0)	1 (100,0)
<i>P. mirabilis</i> (3)	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100,0)	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100,0)	0 (0,0)	3 (100,0)	<u>3</u> RN	0 (0,0)	3 (100,0)
TOTAL (21)	9 (42,9)	12 (57,1)	13 (68,4)	6 (31,6)	19 (100)	0 (0,0)	19 (100,0)	0 (0,0)	16 (84,2)	3 (15,8)	15 (88,2)	2 (11,8)	18 (90,0)	2 (10,0)	19 (95,0)	1 (5,0)	16 (80,0)	4 (20,0)	15 (71,4)	6 (28,6)

Amox. Ac. Clavulanique= Amoxicilline acide clavulanique ; RN= résistance naturelle.

## 5.7. Résistance bactérienne à l'antibiothérapie probabiliste.

Au total, **13 germes se sont avérés résistants à l'antibiothérapie probabiliste (4,5%)** après obtention de l'antibiogramme chez :

- 11 patientes traitées pour une cystite aiguë simple,
- 1 patiente traitée pour une cystite aiguë compliquée,
- 1 patient traité pour une IUM.

**Parmi les patientes traitées pour une suspicion de cystite aiguë simple**, nous avons comptabilisé 11 patientes (5,7%) pour lesquelles le germe retrouvé dans l'ECBU était résistants à l'antibiothérapie probabiliste prescrite :

- 6 patientes avec un *S. saprophyticus* résistant à la fosfomycine trométamol (résistance naturelle).
- 4 patientes avec un *E. coli* résistant aux fluoroquinolones. Les antibiotiques en cause étaient : l'ofloxacin (1), la ciprofloxacine (1), la loméfloxacin (1) et la norfloxacine (1).
- 1 *E. coli* résistant à la fosfomycine trométamol.

Nous avons observé deux changements d'antibiotiques chez deux patientes suspectes de **cystite aiguë à risque de complication** initialement traitées par fluoroquinolones, pour les raisons suivantes :

- Une patiente présentait dans ses résultats d'ECBU un *K. pneumoniae* (BMR) résistant à la ciprofloxacine.
- Une patiente restait symptomatique lors d'une infection à *E. faecalis* traitée par norfloxacine.

**Au cours des IUM**, un ECBU est revenu positif à *E. coli* résistant à l'amoxicilline-acide clavulanique alors que le patient était traité par une biantibiothérapie par amoxicilline-acide clavulanique et ofloxacin. Ce patient était âgé de 69 ans, présentait des épisodes d'infections urinaires à répétition, était diabétique et avait une anomalie organique ou fonctionnelle de l'appareil urinaire. Il avait présenté un tableau clinique comportant hyperthermie, douleurs lombaires, hématurie, pollakiurie, et avait été hospitalisé à la suite de la consultation.

## 5.8. Etude des BMR

### 5.8.1. Identification des BMR par le laboratoire de ville

Sur les **229** ECBU des patients pour lesquels un germe a été isolé, 6 ECBU (2,6%) comportaient une BMR **selon le laboratoire de ville**. Il s'agissait de :

- 4 *E. coli*,
- 1 *K. pneumoniae*,
- 1 *S. saprophyticus*.

Dans 5 ECBU la notion « Présence de Bêta-lactamase à spectre élargi » était indiquée. Sur le sixième ECBU était indiqué « Bêta-lactamase à spectre élargi. Attention BMR (Bactérie multi-résistante) ».

### 5.8.2. Etudes complémentaires au laboratoire de référence.

Nous avons demandé aux laboratoires privés, en cas d'ECBU positifs, d'ensemencer la souche dans un tube contenant une gélose de conservation. Cette souche faisait alors l'objet d'une deuxième analyse par le Laboratoire de Microbiologie de l'Université de Bordeaux.

Trois souches, sur les six identifiées comme multirésistantes par les laboratoires de ville, ont été confirmées par le laboratoire de référence. Il s'agissait de **3 souches d'*E. coli* producteurs de BLSE**.

**La souche de *S. saprophyticus***, résistant à la pénicilline G et intermédiaire à l'oxacilline, considérée comme multirésistante par le laboratoire de ville, ne remplissait pas les critères de multirésistance définis pour notre étude.

Deux souches considérées comme BMR par le laboratoire de ville n'ont pas été ensemencées et n'ont pu faire l'objet d'une seconde analyse par le laboratoire de référence. Il s'agissait **d'une *K. pneumoniae* et d'un *E. coli* producteurs de BLSE** selon le LBM, mais dont nous ignorons donc le mécanisme de résistance.

**Une sixième souche a été identifiée comme BMR par le laboratoire de référence**, alors qu'elle n'avait pas été identifiée comme telle par le laboratoire de ville. Il s'agissait d'un *E. coli* producteur de BLSE.

**Au total, sur les 229 ECBU positifs, 6 comportaient une BMR (2,6%). Il s'agissait de :**

- **5 *E. coli***,
- **1 *K. pneumoniae***.



### 5.8.3. Traitements et parcours de soins des patients porteurs de BMR.

**Patient n°1 :** patiente âgée de 91 ans avec comorbidités, présentant des signes de cystite aiguë compliquée. Le MG a pris la décision de ne pas traiter. Une BMR avait déjà été diagnostiquée durant une hospitalisation en service de pneumologie 4 ans auparavant. Elle avait présenté un épisode d'IU dans l'année précédente. Il s'agissait d'un *E. coli* producteur de BLSE dont le mécanisme de résistance était une mutation CTX-M de type 15.

**Patient n°2 :** patiente âgée de 89 ans avec comorbidités, présentant une suspicion de cystite aiguë compliquée. Elle n'a pas reçu d'antibiothérapie et a présenté une amélioration spontanée. Patiente connue comme étant porteuse de BMR. Il s'agissait d'une souche d'*E. coli* producteur de BLSE, et dont le mécanisme de résistance était une mutation CTX-M de type 14.

**Patient n°3 :** *E. coli* producteur de BLSE dont le mécanisme de résistance était CTX-M de type 14, retrouvé chez une patiente de 83 ans n'ayant eu auparavant aucune infection à BMR mais présentant des IU à répétitions. Devant une suspicion de cystite aiguë compliquée, elle a reçu une antibiothérapie différée par nitrofurantoïne pendant 15 jours.

**Patiente n°4 :** patiente de 83 ans vue en consultation à domicile pour des signes cliniques faisant suspecter une cystite aiguë compliquée.

Il s'agissait d'une patiente grabataire, ce qui constitue un facteur de risque d'acquisition de BMR. Elle n'avait par contre aucun antécédent personnel de BMR.

Elle n'avait développé aucune infection urinaire au cours de l'année précédente, et n'avait reçu aucun traitement antibiotique pour une autre affection.

Une *Klebsiella pneumoniae* multirésistante productrice de BLSE était retrouvée à l'ECBU.

Pour cette infection, elle avait reçu 3 jours de ciprofloxacine en traitement probabiliste. Malgré la résistance du germe aux fluoroquinolones, le traitement n'a pas été modifié.

**Patiente n°5 :** Patiente de 54 ans avec une suspicion de cystite aiguë simple. Elle n'avait pas d'antécédent ou de facteur de risque de BMR. Il s'agissait d'un *E. coli* producteur de BLSE, dont le mécanisme de résistance était une mutation CTX-M de type 15. Elle a été traitée par céfixime pendant 8 jours puis par nitrofurantoïne pendant 5 jours. Elle a présenté une récurrence de cystite à *E. coli* non BLSE à 4 mois.

**Patiente n°6 :** Il s'agissait d'une patiente de 30 ans, présentant une suspicion de cystite simple. Elle n'avait pas de facteur de risque d'infection urinaire compliquée, mais avait dans son entourage proche une personne travaillant auprès de malades, ce qui pourrait constituer un

facteur de risque d'acquisition de BMR.

Elle présentait des IU à répétitions traitées dans l'année par norfloxacine.

Il s'agissait d'une cystite à *E. coli*, producteur de BLSE. Elle a reçu 15 jours de nitrofurantoïne, le germe étant sensible. L'évolution a été favorable.

Cependant, elle a présenté un deuxième épisode de cystite au mois de juin 2014, dont le germe était un *E. coli* sensible à tous les antibiotiques, sauf au cotrimoxazole, et un troisième épisode au mois de juillet 2014, dont le germe était un *E. coli* multirésistant, mais sensible aux C3G. Elle a reçu pour ces deux derniers épisodes 10 jours de nitrofurantoïne.

Un avis spécialisé a été demandé pour ces infections urinaires itératives à germes parfois multirésistants. Un traitement par nitrofurantoïne a été instauré dès le mois de juin à dose prophylactique (100 mg trois fois par semaine).

Elle n'a pas présenté de nouvelle infection urinaire au cours des 3 mois qui ont suivi l'initiation du traitement prophylactique.

Le tableau suivant est issu de l'étude AquibMR sur « *Les facteurs de risque épidémiologiques et cliniques d'acquisition de bactéries multirésistantes au cours des infections urinaires communautaires* dont le poster est présenté en *Annexe 4*.

**Tableau 20 : Parcours de soins des patients avec une infection urinaire à BMR. [17]**

Age	Comorbidité et > 65 ans	Dépendant et/ou grabataire	Atcd de BMR	Nb IU < 1 an	Nb AB < 1 an	Germe	BLSE	AB probabiliste	AB après réception antibiogramme	Evolution à 6 mois
30				2	3	<i>E. coli</i>	ND	0	Nitrofurantoïne	Récidive cystite à <i>E. coli</i> non BLSE à 2 mois puis cystite à <i>E. coli</i> BLSE à 3 mois Traitement prophylactique par nitrofurantoïne
54				2	2	<i>E. coli</i>	CTX-M <sub>14</sub>	Céfixime	Nitrofurantoïne	Récidive cystite à <i>E. coli</i> non BLSE à 4 mois
83	X			1	4	<i>E. coli</i>	CTX-M <sub>14</sub>	0	Nitrofurantoïne	Pas de récidence
83	X	X		0	0	<i>K. pneumo.</i>	ND	Ciprofloxacine	0	Récidive cystite à <i>K. Pneumoniae</i> BLSE à 2 mois Traitement par fosfomycine trométamol
89	X	X	X	3	3	<i>E. coli</i>	CTX-M <sub>14</sub>	0	Amélioration spontanée	Récidive cystite à <i>E. coli</i> BLSE à 6 mois Traitement par nitrofurantoïne.
91	X		X	3	3	<i>E. coli</i>	CTX-M <sub>15</sub>	0	Amélioration spontanée	Pas de récidence

AB: antibiothérapie; Nb: nombre; ND: non disponible

## 6. Discussion

### 6.1. Résultats principaux de l'étude.

Notre question de recherche était de savoir si la prescription d'antibiotique en première intention par les médecins généralistes en Aquitaine était en adéquation avec le niveau de résistance des bactéries rencontrées en ambulatoire. Notre objectif était d'évaluer si les antibiotiques prescrits en première intention par les médecins généralistes dépassaient un taux de résistance de 20% pour les cystites simples et 10% pour les cystites à risque de complication, les pyélonéphrites aiguës, et les infections urinaires masculines.

Dans notre étude, nous avons pu observer que les fluoroquinolones restaient l'antibiotique majoritairement prescrit que ce soit pour les cystites aiguës à risque de complication (46,5%), les pyélonéphrites aiguës (73,7%), ou les IU masculines (69,4%).

Dans les cystites aiguës simples, la fosfomycine trométamol a été prescrite en première intention (63,7%).

Le tableau ci-dessous résume les niveaux de résistances des bactéries retrouvées dans l'étude.

**Tableau 21 : Taux de résistance (en %) des antibiotiques en fonction du diagnostic initial suspecté par le MG**

	Cystites simples	Cystites à risque de complication	Pyélonéphrites aiguës	IU masculines
Amoxicilline	45,5	55,6	50,0	57,1
Amoxicilline/Ac. Clavulanique	28,2	48,0	25,0	31,6
Céfixime	2,6	8,0	0,0	0,0
Céfalotine	4,3	4,0	0,0	0,0
Norfloxacine	9,7	12,0	0,0	15,8
Ofloxacine	16,2	8,7	8,3	11,8
Ciprofloxacine	5,9	12,0	7,7	10,0
Fosfomycine trométamol	10,5	8,0	15,4	5,0
Nitrofurantoïne	5,5	14,8	7,7	20,0
Cotrimoxazole	15,0	29,6	7,7	28,6

*00 : résistance supérieure à l'objectif principal*

Concernant le niveau de résistance des germes aux antibiotiques prescrits :

- **Dans les cystites aiguës simples**, hormis pour l'amoxicilline et l'amoxicilline-acide clavulanique, les antibiotiques avaient un taux de résistance inférieur à 20%.

- **Dans les cystites aiguës à risque de complication**, le taux de résistance était supérieur à 10% pour la norfloxacine, la ciprofloxacine, la nitrofurantoïne et le cotrimoxazole, antibiotiques fréquemment utilisés par les MG. La nitrofurantoïne et la ciprofloxacine sont pourtant recommandées en première intention dans cette indication [8].
- **Dans les PNA**, les germes rencontrés présentaient un taux de résistance supérieur à 10% pour l'amoxicilline (50,0%), l'amoxicilline acide clavulanique (25,0%), et la fosfomycine trométamol (15,0%). Cette résistance élevée à la fosfomycine trométamol peut s'expliquer par la présence de *S. saprophyticus* (7,7% des germes retrouvés), naturellement résistant à cet antibiotique, et le faible nombre d'ECBU analysés.
- **Au niveau des IUM**, les germes présentaient un taux de résistance inférieur à 10% pour seulement trois antibiotiques : le céfixime, la ceftriaxone et la fosfomycine trométamol. Le cotrimoxazole et les fluoroquinolones, largement utilisés dans le traitement des IUM, présentaient un taux de résistance supérieur à 10%.

Dans cette étude, les cystites aiguës compliquées et les IUM avaient un taux de résistance aux antibiotiques prescrits dépassant fréquemment le seuil de 10%, mettant en question l'efficacité de ces antibiotiques en probabiliste en médecine ambulatoire [18].

## 6.2. Résultats secondaires : la prescription d'antibiotique en première intention par les MG.

Dans les **cystites aiguës simples**, les MG ont prescrit en première intention de la fosfomycine trométamol en dose unique, conformément aux recommandations.

L'utilisation des fluoroquinolones en monodose était limitée. La durée de prescription des fluoroquinolones et des nitrofuranes était souvent prolongée par rapport aux recommandations. A noter l'utilisation du cotrimoxazole (3,6%) non recommandé dans les cystites simples.

L'antibiotique choisi était conforme aux recommandations dans 76,2% des cas.

Dans les **cystites aiguës compliquées**, 32,6% des prescriptions correspondaient à des antibiotiques préconisés en première intention, dont le céfixime et les fluoroquinolones (ofloxacine et ciprofloxacine).

A noter une faible utilisation des nitrofuranes (4,6% des prescriptions).

La fosfomycine trométamol, largement utilisée, n'a pas l'AMM pour les cystites compliquées.

La durée de prescription du céfixime était inférieure à celle recommandée, de même que pour l'ofloxacin et la ciprofloxacine.

Dans **les PNA**, les MG ont prescrit en première intention des fluoroquinolones et du cotrimoxazole. Ce dernier n'est pas indiqué en probabiliste dans les PNA. Au final, 63,2% des antibiothérapies étaient conformes aux recommandations.

La durée de prescription des fluoroquinolones était souvent inférieure à celle préconisée. On peut supposer que les MG attendaient les résultats de l'ECBU pour éventuellement prolonger l'antibiothérapie.

Enfin, **pour les IUM**, le choix de l'antibiotique correspondait aux recommandations dans 61,1%. Les MG ont prescrit en première intention des fluoroquinolones conformément aux recommandations avec une durée inférieure à celle recommandée. Il est également possible que les MG aient attendu les résultats de l'ECBU pour prolonger l'antibiothérapie. Les MG ont également prescrit du céfixime qui n'a pas l'AMM dans les IUM du fait de sa faible diffusion prostatique.

Malgré les nombreuses alertes sur la nécessité d'épargner les fluoroquinolones et la majoration des résistances, cette classe thérapeutique reste largement utilisée, et prescrite en première intention dans les cystites aiguës compliquées, les PNA et les IUM. La norfloxacine, non recommandée en probabiliste du fait de sa CMI faible, reste largement utilisée. Au cours de notre étude, nous avons relevé une durée du traitement par fluoroquinolones très variable selon les indications avec :

- Une prescription prolongée dans les cystites aiguës simples avec un traitement monodose peu utilisé.
- Une durée de prescription insuffisante dans les cystites aiguës à risque de complication et les IUM.
- Une moyenne de durée de prescription correspondant aux recommandations dans les PNA.

## **6.3. Discussion des résultats**

### **6.3.1. Population étudiée.**

Les critères d'inclusion et le protocole de l'étude AquibMR ont permis d'avoir une population de patients suspects d'infection urinaire la plus proche possible de celle rencontrée par les médecins généralistes dans la « vraie vie ». Nous avons pris le parti de n'inclure que les patients adultes vivant à domicile (ou en résidence pour personnes âgées) au moment de la consultation, et de ne pas inclure de patients vivant en EHPAD ou en institution, car l'épidémiologie des infections urinaires chez ces patients est proche de celle des patients hospitalisés.

Sur les 392 patients inclus dans l'étude et ayant consulté leur médecin généraliste pour des signes cliniques faisant suspecter une infection urinaire, le sexe ratio était de 5 femmes pour un homme. Les données épidémiologiques retrouvées dans la littérature font état également d'environ 20% d'infections urinaires survenant chez l'homme [19], mais il existe peu de données récentes en médecine ambulatoire.

### **6.3.2. Le diagnostic de cystite chez l'homme.**

Les médecins généralistes ont retenu le diagnostic initial puis final de cystite chez 16 hommes. Or ce diagnostic est classiquement réservé à la femme, les infections urinaires chez l'homme se déclinant en prostatites et infections urinaires masculines, avec une prise en charge différente des cystites aiguës simples ou compliquées de la femme.

Le Comité d'infectiologie de l'association française d'urologie (CIAFU) s'est prononcé à ce sujet et déclare que la cystite de l'homme est possible mais exceptionnelle [20].

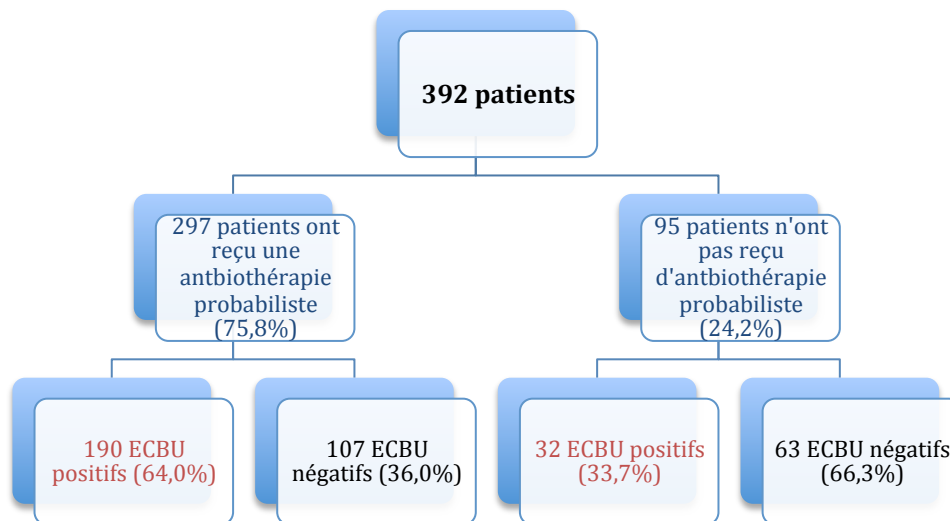
L'analyse de la littérature retrouve des cystites chez des hommes atteints majoritairement d'affections neurologiques, d'iatrogénie (radiothérapie pelvienne, médicaments) ou de cystites interstitielles.

Aucune étude ne permet d'isoler des cas de cystites aiguës bactériennes chez l'homme [20].

### 6.3.3. Résultats des ECBU en fonction de la prescription ou non d'une antibiothérapie probabiliste

Nous avons observé dans nos résultats une différence dans la proportion d'ECBU positifs en fonction de la prescription ou non d'une antibiothérapie probabiliste.

**Figure 14 : Résultats des ECBU en fonction de la prescription d'antibiotique**



Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce résultat :

- **les résultats de la bandelette urinaire (BU)** : dans le groupe des 297 patients ayant reçu une antibiothérapie probabiliste, le médecin généraliste a réalisé une BU pour 231 patients, positive pour 209 patients (90,5%). Au total, 70,4% des 297 patients ont reçu une antibiothérapie probabiliste avec une BU positive.

Dans le groupe des 95 patients n'ayant pas reçu d'antibiothérapie probabiliste, le médecin a réalisé une BU pour 65 d'entre eux. La BU était positive pour 39 patients (60,0%), ce qui représentait 41% des 95 patients n'ayant pas reçu une antibiothérapie probabiliste.

La différence du nombre de BU positives dans les deux groupes n'était pas statistiquement significative selon le test exact de Fisher avec un OR de 3,4 ( $p > 0,05$ ).

- **Le nombre de signes cliniques** : nous avons observé que les patients n'ayant pas reçu d'antibiothérapie probabiliste présentaient à la consultation en moyenne 2,7 signes cliniques d'infection urinaire, avec une médiane à 2, extrêmes [1-8]. Les patients ayant reçu une antibiothérapie présentaient en moyenne 3,7 signes cliniques avec une médiane à 3, extrêmes [1-9]. Selon le test t de Student, la différence des moyennes du nombre de signes cliniques entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative ( $p > 0,05$ ).



#### 6.3.4. Diagnostics finaux « ne se prononce pas ».

Nous observons une proportion importante des diagnostics finaux « autres » (au nombre de 85 soit 21,7%) et « ne se prononce pas » (au nombre de 66 soit 16,8%). Cela représente 38,5% des diagnostics finaux retenus par les médecins généralistes.

Les diagnostics finaux « autres » retenus peuvent s'expliquer par la proportion importante d'ECBU négatifs. En effet sur ces 85 patients, 84 ont un ECBU négatif soit 98,8%, conduisant le médecin à conclure pour un autre diagnostic qu'une infection urinaire. Les diagnostics évoqués alors sur le questionnaire étaient des vaginites, des cystites interstitielles, des coliques néphrétiques ou des pubalgies.

Cependant, 66 patients après les résultats de l'ECBU n'ont pas de diagnostic précisé. Parmi eux, 63 (95,4%) ont un ECBU négatif. Nous pouvons supposer que devant la forte suspicion clinique d'infection urinaire et la discordance avec les résultats de l'ECBU, le médecin généraliste a préféré ne pas se prononcer.

#### 6.3.5. Profil bactériologique des ECBU

Dans notre étude, sur 392 patients, 222 (56,6%) ont eu un ECBU positif : près d'un patient sur deux a réalisé un ECBU alors qu'il n'avait pas d'infection urinaire. A titre de comparaison, les données statistiques (non publiées) du LBM « Exalab » implanté en Gironde qui regroupe environ 50 laboratoires privés, ont retrouvé sur une période de 6 mois entre mars et septembre 2014 une proportion d'ECBU positifs de seulement 25,7% (8344 ECBU positifs sur 32424 échantillons reçus).

L'étude ARESC a étudié l'aspect clinique, épidémiologique et la sensibilité des uropathogènes aux antibiotiques dans les cystites non compliquées en Europe. Dans les résultats français de l'étude, 63,1% des ECBU étaient positifs [15].

Dans une étude réalisée en 2010 par le réseau national Labville sur les infections urinaires communautaires, les ECBU n'étaient positifs que dans 33% des cas [2].

Dans le cadre de l'étude AquibMR, chaque patient vu en consultation et inclus par le médecin investigateur devait réaliser une bandelette urinaire au cabinet. Une bandelette urinaire négative pouvait inciter le MG à ne pas prescrire d'ECBU, même si le protocole de l'étude prévoyait sa réalisation systématique.

Parmi ces 222 patients ayant eu un ECBU positif, le germe le plus fréquemment retrouvé était *E. coli*, présent dans environ 72,8% des prélèvements. En 2004, une étude menée sur 2599 prélèvements au sein de laboratoires privés du Réseau Aquitaine retrouvait une proportion de 73,9% d'*E. coli* dans les prélèvements urinaires [21]. En 2012, les résultats français de l'étude

européenne ARESC retrouvaient une proportion de 83,8% de *E.coli* chez 871 patientes atteintes d'une cystite non compliquée [15].

Le deuxième germe retrouvé dans l'étude AquibMR était *S. saprophyticus* dans 5,8% des prélèvements, puis *P. mirabilis* dans 5,4% des prélèvements. Une proportion similaire de *S. saprophyticus* est retrouvée dans quelques études récentes, et notamment dans l'étude européenne ARESC [15] (4,3% de souches de *S. saprophyticus*) ou dans l'étude DRUTI réalisée en 2012. Dans cette étude réalisée en médecine ambulatoire, la proportion de *E. coli* était de 78,4%, suivi de *S. Saprophyticus* 5,5%, puis *Proteus mirabilis* (3,5%) et *Enterococcus faecalis* (3,5%) [22].

### **6.3.6. Prescription d'antibiotiques par les médecins généralistes : comparaison de nos résultats aux données de la littérature**

Peu de données sont disponibles sur la prescription d'antibiotique au cours des IU prises en charge en médecine ambulatoire [23 -24]. Deux études ont été menées en France en 2010 sur la prescription d'antibiotiques dans les infections urinaires communautaires par les médecins généralistes. Ces études précédaient l'apparition des nouvelles recommandations.

Une de ces études a été menée en Haute Vienne, rétrospectivement, à partir des résultats des ECBU d'un laboratoire de ville en 2010 [12]. La deuxième étude a été menée auprès des médecins généralistes de la région Lorraine [25].

Dans notre étude, l'antibiothérapie probabiliste prescrite majoritairement dans les cystites aiguës simples était la fosfomycine trométamol (61,7%). Il en était de même dans l'étude réalisée en Lorraine (52%). Dans l'étude en Haute Vienne [12], les fluoroquinolones étaient prescrits en première intention (65,3%).

Pour les autres diagnostics suspectés (cystites aiguës compliquées, pyélonéphrites aiguës, infections urinaires masculines), les antibiotiques majoritairement prescrits étaient les fluoroquinolones, et représentaient 46,5% des prescriptions pour les cystites compliquées, 73,7% pour les PNA et 69,4% pour les IU masculines. Dans l'étude réalisée en Haute Vienne, les fluoroquinolones représentaient 53,7% des prescriptions dans les cystites compliquées, 77,8% dans les PNA et 64% dans les IU masculines [12]. En Lorraine [25], les fluoroquinolones restaient l'antibiotique de premier choix pour les cystites aiguës à risque de complication, les PNA et les IU masculines.

### 6.3.7. Durée de prescription prolongée dans les cystites aiguës simples : impact économique ?

Nous avons pu remarquer dans le traitement probabiliste prescrit dans les cystites simples, une utilisation prolongée des fluoroquinolones et des nitrofuranes.

Ainsi, la moyenne de durée de prescription des **nitrofuranes** était de 6,3 jours. Cela correspond à la consommation de **24 comprimés en plus de nitrofurane 50mg** par rapport à un traitement de 5 jours.

**Pour les fluoroquinolones**, si la prescription en dose unique avait été privilégiée, nous aurions économisé **64 comprimés d'ofloxacine et 54 comprimés de ciprofloxacine**.

Cependant, cela correspond à une faible augmentation concernant la délivrance de boîtes de traitement.

**Le conditionnement des nitrofuranes** est de 21 comprimés par boîte. Le traitement de 5 jours (donc 30 comprimés) entraîne la délivrance de 2 boîtes de traitement. La durée maximale de traitement dans l'étude était de 7 jours, et donc correspondait à **2 boîtes de traitement**.

**Pour l'ofloxacine**, le conditionnement est de 10 comprimés par boîtes. Le traitement maximal était de 5 jours donc **aucune boîte de traitement n'a été délivrée en trop**.

**Pour la ciprofloxacine**, la boîte contient 12 comprimés. Deux patients ont reçu 7 jours de traitement, soit 14 comprimés, **2 boîtes ont donc été délivrées en trop**.

Le problème du conditionnement des traitements antibiotiques reste un enjeu majeur. Un conditionnement en traitement monodose, comme pour la fosfomycine trométamol, pourrait inciter les médecins à privilégier ce mode de prescription. Un conditionnement se rapprochant des durées des recommandations éviterait que de nombreux antibiotiques soient stockés dans les pharmacies privées des patients et ne les incitent à l'automédication.

### 6.3.8. Résistance d'*E. coli* : émergence des BLSE.

Le germe le plus fréquemment en cause dans notre étude était *E. coli*, présent dans 73,7% des prélèvements. Les études récentes notent l'émergence d'*E. coli* producteurs de BLSE à l'hôpital [26] mais également en médecine de ville [27-29].

Dans notre étude, 5 (3,0%) des 165 *E. coli* étaient **producteurs d'une BLSE** (bêta-lactamase à spectre étendu). En 2006, la prévalence d'*E. coli* producteurs de BLSE isolés dans la communauté était estimée à 1,1% lors de l'enquête trans-réseaux ONERBA [30].

En 2011 et 2012, leur prévalence en laboratoire de ville était estimée entre 4 et 4,5 % chez l'adulte (AFORCOPI-BIO, MEDQUAL) [31].

La proportion de BLSE dans l'étude DRUTI, dont l'objectif était d'estimer l'incidence des infections urinaires à *E. coli* résistants aux antibiotiques chez les femmes consultant en médecine générale en France métropolitaine, était de 1,6% [22].

### **6.3.9. Efficience des antibiothérapies probabilistes dans les cystites aiguës simples : comparaison de nos résultats aux études ARESC et DRUTI.**

Plusieurs études alertent les professionnels de santé sur les résistances rencontrées dans les infections urinaires communautaires et permettent de suivre leurs évolutions [32-35]. Ainsi l'étude AFORCOPI-BIO [32] a présenté dans ses résultats l'évolution de la sensibilité de *E. coli* aux C3G et aux quinolones entre 2000 et 2011. Entre 2000 et 2010, le taux de sensibilité de ces antibiotiques suivait une courbe descendante. En 2011, la résistance à l'acide nalidixique (17,2%) et à la ciprofloxacine (9%) semblait enfin s'améliorer. A l'inverse, la prévalence des *E. coli* BLSE dans les IU communautaires continue d'augmenter (3% en 2011).

Dans l'étude ARESC (aspect clinique, épidémiologique et la sensibilité des uropathogènes aux antibiotiques dans les cystites non compliquées en Europe), la sensibilité d'*E. coli* était de 99,0% pour la fosfomycine, 97,3% pour la nitrofurantoïne, 98,3% pour la ciprofloxacine, 60,9% pour l'ampicilline et 87,8% pour le cotrimoxazole [15].

En comparaison, dans notre étude, les sensibilités des 105 *E. coli* isolés dans les cystites aiguës simples étaient de 98,1% pour la fosfomycine, 99,0% pour la nitrofurantoïne, 94,3% pour la ciprofloxacine, 55,2% pour l'amoxicilline, et 84,8% pour le cotrimoxazole.

Pour l'ensemble des uropathogènes de l'étude ARESC, la fosfomycine (97,8 %), la ciprofloxacine (98,3 %) et la nitrofurantoïne (91,5 %) avaient les taux de sensibilité les plus élevés [15].

Il en était de même pour notre étude, avec également un taux de sensibilité élevé pour le céfixime (98,1%).

#### **Résistance aux fluoroquinolones dans les cystites.**

Nous observons actuellement une augmentation des résistances des germes rencontrés dans les infections urinaires aux fluoroquinolones [36-40]. L'observatoire DRUTI (Drug Resistance in Community Urinary Tract Infections) sous l'égide de l'InVS a analysé, de janvier 2012 à février 2013, grâce à un réseau de 87 médecins généralistes répartis sur le territoire, les dossiers de toutes les femmes adultes non institutionnalisées consultant pour «infection urinaire», à l'exclusion de celles traitées par antibiotique dans les 7 derniers jours.

Sur 331 souches d'*E. coli*, 3,3 % étaient résistantes aux fluoroquinolones [22]. Le taux de résistance était de 5% pour l'ofloxacin et 1,9% pour la ciprofloxacine.

Dans notre étude dans les cystites aiguës simples, le taux de résistance aux fluoroquinolones était de 8,9%. Ce taux est 2 fois plus élevé que dans l'étude DRUTI mais nous avons observé également un taux de résistance moindre pour la ciprofloxacine (5,9%), par rapport à l'ofloxacin (16,2%).

Cette différence est également retrouvée dans l'étude ARESC, le pourcentage d'*E. coli* intermédiaire ou résistant à la ciprofloxacine était de 1,7% [15].

A noter l'utilisation par les MG le loméfloxacin, lévofloxacin et péfloxacin, antibiotiques non testés par les laboratoires de ville.

## **6.4. Discussion de la méthode et des conditions de réalisation de l'étude.**

### **6.4.1. L'objectif principal.**

Notre objectif principal était de savoir si les antibiotiques prescrits en première intention par les médecins généralistes dépassaient le seuil de 20% pour les cystites simples et 10% pour les cystites à risque de complication, les pyélonéphrites, et les infections urinaires masculines.

Ces seuils de 10% et de 20% sont ceux retenus dans les nouvelles recommandations de la SPLIF et sont issus d'un accord d'experts [8].

Le taux de résistance acquise à un antibiotique est un des critères pris en compte pour le choix des antibiothérapies probabilistes.

Pour l'antibiothérapie probabiliste des cystites simples, pathologie bénigne dont le risque d'évolution vers une PNA est très faible, les antibiotiques utilisables sont ceux dont le taux de résistance est inférieur à 20 % dans la population cible.

Pour l'antibiothérapie probabiliste des autres IU (cystite à risque de complication, cystite gravidique, PNA, IU masculine), un taux de résistance supérieur à 10% n'est pas acceptable [41].

### **6.4.2. Le recrutement des médecins généralistes investigateurs.**

Il existe un biais de sélection dans la constitution de l'échantillon de l'étude AquibMR. En effet, les médecins investigateurs n'ont pas été tirés au sort et ont été recrutés parmi les médecins généralistes maîtres de stage universitaires en Aquitaine. On peut penser que cette population de médecins, en raison de ses liens avec la Faculté de Médecine et avec les internes de médecine générale, n'est pas représentative de la population des médecins généralistes d'Aquitaine.

### **6.4.3. Le taux d'inclusion par médecin généraliste.**

Un autre biais est le taux de réponse des médecins investigateurs.

Cinquante médecins généralistes, maîtres de stages en Aquitaine, avaient été sollicités à la fin de l'année 2013 pour participer à l'étude AquiBMR, dans un premier temps par courrier électronique. Nous avons pris le parti de relancer par téléphone, régulièrement, les médecins non répondants, c'est-à-dire ceux n'ayant inclus aucun patient un mois après le début de l'étude, au mois de février 2014.

Le taux de réponse des médecins peut être considéré comme très légèrement en-deçà de nos espérances, puisque seulement 12 médecins investigateurs ont inclus la totalité des 20 patients, et 12 autres médecins n'ont inclus aucun patient durant les 6 mois de l'étude. Le taux d'inclusion était en moyenne de 12,4 patients par médecin investigateur.

Une hypothèse de ce faible taux d'inclusion peut être la longueur du questionnaire épidémiologique (avec notamment des items demandant une recherche particulière dans le dossier du patient), le fait également que le questionnaire devait être complété en deux temps (une première partie lors de la consultation et une deuxième partie après le résultat de l'ECBU).

Une deuxième hypothèse peut être en rapport avec la fréquence de consultations pour suspicion de cystite en médecine générale. En effet, selon l'Observatoire de la Médecine Générale [42], le nombre médian de consultations pour « cystite » ou « cystalgie » était de 36 par an et par médecin en 2009 (et 2 pour une pyélonéphrite aiguë).

Sur une période de 6 mois (équivalent à la durée de l'étude), il est logique pour certains médecins généralistes de voir en consultation moins de 20 patients pour une suspicion d'infection urinaire.

### **6.4.4. Biais d'autosélection.**

Un biais de volontariat peut également être pris en considération. Les patients ayant participé à cette étude l'ont fait après avoir donné leur accord. Nous n'avons pas les données concernant les refus de participation, ni les éventuelles causes de ces refus, mais nous pouvons considérer que les personnes ayant accepté de participer à l'étude diffèrent de celles qui ont refusé.

#### **6.4.5. Biais de mémorisation**

Le questionnaire épidémiologique-clinique, dit «Questionnaire Patient», était complété par le médecin investigateur en deux temps. La première partie concernant les données épidémiologiques, cliniques, anamnestiques était complétée pendant la consultation, en présence du patient. La deuxième partie était complétée après avoir obtenu le résultat de l'ECBU quelques jours plus tard.

Il est très probable qu'un biais de mémorisation intervienne à plusieurs niveaux dans le remplissage du questionnaire, et notamment en ce qui concerne les items « facteurs de risque d'infection urinaire compliquée » ou « facteur de risque de BMR » au sein desquels étaient demandés le nombre d'infections urinaires dans l'année, la prise d'antibiotiques et la durée du traitement, ou encore les dernières hospitalisations.

#### **6.4.6. Les facteurs de risques d'infections urinaires compliquées**

Nous avons été confrontés au cours de l'étude à la parution de nouvelles recommandations sur les infections urinaires par la SPILF [8].

Le questionnaire patient avait été élaboré avant la sortie des nouvelles recommandations, et nous avons dû adapter les résultats à ces nouvelles recommandations, notamment concernant les facteurs de risques d'infections urinaires compliquées et les critères de positivité de l'ECBU.

## 7. Conclusion et perspectives

L'infection urinaire est une cause fréquente de consultation chez le médecin de premier recours et un motif important de prescriptions d'antibiotiques. Si la répartition des uropathogènes est restée stable au cours des 10 dernières années, leur profil de résistance aux antibiotiques a évolué et varie grandement selon les régions ou pays considérés. En France, l'évolution des résistances aux antibiotiques des germes impliqués dans les infections urinaires a conduit à une modification récente des recommandations [18]. Il était donc intéressant, compte-tenu du faible nombre d'études réalisées en soins primaires, d'évaluer l'adéquation entre la prescription antibiotique probabiliste des MG et l'écologie bactérienne des infections urinaires

Dans les cystites aiguës simples, la fosfomycine trométamol reste l'antibiotique utilisé en première intention (61,7%) suivi des fluoroquinolones (25,4%). Cependant, ces dernières étaient prescrites de façon prolongée par rapport aux recommandations, avec un traitement monodose peu utilisé. Hormis les pénicillines A, les antibiotiques utilisés présentaient un taux de résistance inférieur à 20%.

Les fluoroquinolones restaient l'antibiotique majoritairement prescrit que ce soit pour les cystites aiguës à risque de complication (46,5%), les pyélonéphrites aiguës (73,7%), et les IU masculines (69,4%).

Dans les cystites aiguës à risque de complication, des antibiotiques utilisés fréquemment dans les infections urinaires (norfloxacine, ciprofloxacine, nitrofuranes, ou cotrimoxazole) présentaient un taux de résistance supérieur à 10%. Ces résultats confirment la nécessité d'attendre le résultat de l'ECBU avant de traiter. Mais pour les patients présentant des signes cliniques invalidants, la fosfomycine trométamol mériterait, comme le suggèrent nos résultats, d'être étudiée dans cette indication.

L'efficacité de certaines antibiothérapies, telles qu'elles sont encore prescrites par les médecins généralistes en probabiliste, doit être remise en question. Il est donc important que les médecins généralistes connaissent l'épidémiologie locale et prennent conscience de l'impact de certaines classes d'antibiotiques sur la flore digestive. Une altération de cette flore, traduite par l'émergence de bactéries multirésistantes, a été démontrée dans les suites de traitements par quinolones, céphalosporines, amoxicilline et cotrimoxazole [43-44]. Cet effet n'a pas été mis en évidence pour la fosfomycine et les nitrofuranes, probablement en lien avec une absorption digestive suivie d'une excrétion rapide par les voies urinaires, ce qui pourrait expliquer l'absence d'augmentation des résistances à ces molécules



Par ailleurs, l'utilisation de céphalosporines et de quinolones est un facteur de risque d'émergence de souches communautaires d'*E. coli* productrices de BLSE. La prescription d'antibiotiques, pour une infection bénigne et fréquente comme la cystite simple, doit tenir compte de ces conséquences potentielles sur l'épidémiologie dans la communauté [45].

Les prescriptions des médecins généralistes conditionnent l'évolution de l'écologie bactérienne [4, 46]. L'évolution des prescriptions passe par une information des médecins généralistes sur l'écologie bactérienne actuelle et sur l'importance d'une stratégie d'épargne des fluoroquinolones. Le pivmecillinam, nouvel antibiotique recommandé dans les cystites aiguës simples n'a pas encore été intégré dans la prescription des médecins généralistes en 2014. De nouvelles stratégies sont nécessaires pour limiter et optimiser la prescription antibiotique au cours des infections urinaires en ville.

## 8. Références bibliographiques

1. Elkharrat D, Arrouy L, Benhamou F et al. Epidémiologie de l'infection urinaire communautaire de l'adulte en France. In Lobel B, Soussy CJ. Les infections urinaires. Paris : Springer-Verlag, 2007;1-20.
2. Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en ville, réseau Labville. Mise en œuvre d'un recueil automatisé des données de bactériologie dans des laboratoires d'analyses de biologie médicale privés 2005-2009. Bilan d'une expérimentation. In VS.
3. Dubois V, Arpin C, Dupart V, Scavelli A, Coulange L, André C, et al.  $\beta$ -Lactam and aminoglycoside resistance rates and mechanisms among *Pseudomonas aeruginosa* in French general practice (community and private healthcare centres). *J Antimicrob Chemother* 2008;62(2):316-23.
4. Davies J, Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010;74(3):417-33.
5. Thibaut S, Caillon J, Marquet A, Grandjean G, Potel G, Ballereau F, et al. Epidemiology of third-generation cephalosporin-resistant community-acquired Enterobacteria isolated from elderly patients. *Med Mal Inf* 2014;44(2):57-62.
6. ONERBA. Rapport d'activité 2009-2010 (en ligne) Edition décembre 2010. Consultable à l'URL : <http://www.onerba.org/spip.php>
7. Ministère chargé de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. [Internet]. France; 2011. Available from: [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_antibiotiques\\_2011-2016\\_.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf)
8. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. [Internet]. Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française; 2014. Available from: [http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-infections\\_urinaires-court.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-infections_urinaires-court.pdf)
9. Caractérisation des antibiotiques considérés comme "critiques". [Internet]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2013. Available from: [http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/ansm/2013\\_AntibiotiquesCritiques\\_ansm.pdf](http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/ansm/2013_AntibiotiquesCritiques_ansm.pdf)
10. Caron F. Prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte : ce qui a changé. À propos des recommandations 2008 de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). *Presse Med* 2010;39(1):42-48.
11. Fougère B, Cambau E, François B, Gaillat J, Corroyer B, de Wazières P, Gavazzi G, et Paccalin M. Suivi des recommandations dans l'infection urinaire : étude transversale

- multicentrique chez le sujet âgé hospitalisé de plus de 75 ans. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2012; 10(1):9-15
12. Prouzergue-Blancher J. Analyse de la prescription d'antibiotique des médecins généralistes en Haute-Vienne dans le traitement des infections urinaires de l'adulte. [Thèse en Médecine Générale.]. 2011.
  13. De Mouy D, Fabre R, Cavallo JD. Infections urinaires communautaires de la femme de 15 à 65 ans: sensibilité aux antibiotiques de *E. coli* en fonction des antécédents: étude AFORCOPI-BIO 2003. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2007 Sep;37(9):594-8.
  14. [www.medqual.fr](http://www.medqual.fr)
  15. Neuzillet Y, Naber KG, Schito G, Gualco L, Botto H. Résultats français de l'ARESC Study: aspects cliniques et épidémiologie de la résistance aux antibiotiques dans la cystite de la femme. Conséquences pour le traitement probabiliste. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2012 Feb;42(2):66-75.
  16. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. AFSSAPS; juin 2008.
  17. Joseph JP, Lakdja PO, Conort G, Mzali F, Quentin C. Facteurs de risque épidémiologiques et cliniques d'acquisition de bactéries multirésistantes au cours des infections urinaires communautaires. 15èmes Journées Nationales d'Infectiologie. Nancy, 2015
  18. Saidani M, Couzigou C, Nguyen J-C, Héry-Arnaud G, Cattoir V, Fihman V et al. Epidémiologie des pyélonéphrites et des prostatites communautaires en France: les recommandations pour les traitements probabilistes sont-elles toujours adaptées? Communication orale, RICAI 2013.
  19. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113(1):5-13.
  20. Bruyère F. La cystite récidivante de l'homme existe-t-elle? 2010. Available from: <http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/C3/2010/C3-2010-00110001-1/TEXF-C3-2010-00110001-1.PDF>
  21. Quentin C, Arpin C, Dubois V, André C, Lagrange I, Fischer I, 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* 2004;23(3):185-93.
  22. Blake A, Rossignol L, Maugat S, Vaux S, Heym B, Le Strat Y, et al. DRUTI (Drug Resistance in community Urinary Tract Infections): résistance aux antibiotiques des infections urinaires communautaires, France, 2012. Communication orale, RICAI 2013.
  23. Haab F, Costa P, Colau J-C, Gérard A, Liard F, Bohbot J-M, et al. Management of urinary tract infections in women. Epidemiologic survey of 7916 women in general practice.

- Presse Med 2006;35(9):1235–1240.
24. Vellinga A, et al. Antimicrobial management and appropriateness of treatment of urinary tract infection in general practice in Ireland. BMC Family Practice. 2011;12:108. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2296/12/108>.
  25. Vorfaufier S. Les infections urinaires communautaires bactériennes de l'adulte: Prise en charge diagnostique et thérapeutique. [Nancy]: Université Henri Poincaré; 2011
  26. Lavigne J-P, Marchandin H, Delmas J, Moreau J, Bouziges N, Lecaillon E, et al. CTX-M  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in French Hospitals: Prevalence, Molecular Epidemiology, and Risk Factors. J Clin Microbiol 2007;45(2):620-6.
  27. Arpin C, Quentin C, Grobost F, Cambau E, Robert J, Dubois V, et al. Nationwide survey of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the French community setting. J Antimicrob Chemother 2009;63(6):1205-14.
  28. Arpin C, Dubois V, Maugein J, Jullin J, Dutilh B, Brochet J-P, et al. Clinical and Molecular Analysis of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteria in the Community Setting. J Clin Microbiol 2005;43(10):5048-54.
  29. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Ngugro MD. Extended-spectrum beta-lactamases in ambulatory care: a clinical perspective. Clin Microbiol Infect 2008;14 (suppl 1):104-10
  30. Caillon J, Gueudet T, Mérens A, Enquête Transville 2012 ONERBA, Communication orale, RICAI 2013.
  31. De Mouy D, Fabre R, Cavallo JD. Infections urinaires communautaires de la femme de 15 à 65 ans: sensibilité aux antibiotiques de *E. coli* en fonction des antécédents: étude AFORCOPI-BIO 2003. Med Mal Inf 2007;37(9):594–8.
  32. De Mouy D, Janvier F, Mérens A, Arzouni J-P, Bouilloux J-P, Dinnat-Courtiols N et al. Sensibilité d'*Escherichia coli* aux quinolones et aux céphalosporines de troisième génération dans les infections urinaires communautaires: étude AFORCOPI-BIO 2011. RICAI 2012, Poster 574.
  33. Recommandations 2012 du comité de l'antibiogramme de la SFM (CA-SFM). Disponible sur : <http://www.eucast.org/>
  34. Fabre R, Mérens A, et al. Sensibilité aux antibiotiques des *Escherichia coli* isolés d'infections urinaires communautaires. Med Mal Inf. 2010;40(10):555-59.
  35. Hummers-Pradier E, Koch M, et al. Antibiotic resistance of urinary pathogens in female general practice patients. Scand J Infect Dis. 2005;37(4):256-61.
  36. Karlowsky JA, Hoban DJ, DeCorby MR, Laing NM, Zhanel GG. Fluoroquinolone-Resistant Urinary Isolates of *Escherichia coli* from Outpatients Are Frequently Multidrug Resistant: Results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance-Quinolone Resistance Study. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.

- 2006;50(6):2251-4.
37. De Mouy D et al. Evolution de la sensibilité de *E. coli* aux quinolones et aux céphalosporines de troisième génération dans les infections urinaires communautaires : études AFORCOPI-BIO 2009 et 2010. Communication orale RICA1 2010.
  38. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F, Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(5):914-8.
  39. Colodner R, Kometiani I, Chazan B, Raz R. Risk factors for community-acquired urinary tract infection due to quinolone-resistant *E. coli*. *Infection*. 2008;36(1):41-5.
  40. Smithson A, Chico C, Ramos J, Netto C, Sanchez M, Ruiz J, et al. Prevalence and risk factors for quinolone resistance among *Escherichia coli* strains isolated from males with community febrile urinary tract infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(4):423-30.
  41. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52(5):e103-20.
  42. SFMG. Données en consultation pour « cystite-cystalgie » [Internet]. 2012. Disponible sur: [omg.sfm.org/content/donnees/donnees.php](http://omg.sfm.org/content/donnees/donnees.php)
  43. Batard E, Montassier E, Ballereau F, Potel G. De la consommation d'antibiotiques aux résistances bactériennes : l'exemple de la résistance d'*Escherichia coli* aux quinolones. *Médecine Thérapeutique* 2011;17(4):294-301.
  44. Kurtaran B, Candevir A, Tasova Y, Kibar F, Inal AS, Komur S, et al. Antibiotic resistance in community-acquired urinary tract infections: prevalence and risk factors. *Med Sci Monit* 2010;16(5):CR246-51.
  45. Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. Février 2010.
  46. Butler CC, Dunstan F, Heginbotham M, et al. Containing antibiotic resistance: decreased antibiotic-resistant coliform urinary tract infections with reduction in antibiotic prescribing by general practices. *Brit J Gen Pract* 2007;57:785-92.

## 9. Annexes

### 9.1. Annexe 1 : Registre

## Registre des patients de l'étude AquiBMR A partir du 20/01/2014

	Numéro d'anonymat du kit choisi	Date	C ou V	Nom	Prénom	BMR ?
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						

### 9.2. Annexe 2 : Questionnaire patient

Etiquette d'anonymat

## Questionnaire patient

### Données épidémiologiques

Sexe :  Homme  Femme Age : \_ \_

**Date de consultation :** / / 2014

**Identification du patient** Nom du Patient (2 premières lettres) \_ \_ Prénom (1ère lettre) \_

### Lieu de vie au moment du prélèvement

- Domicile  Domicile avec HAD  Maison de retraite non médicalisée  
 Résidence pour personnes âgées  Autre : \_ \_ \_ \_ \_

### Motif de prescription de l'ECBU

- Présence de signes cliniques  
 Contrôle post-thérapeutique  
 Autre (bilan systématique, etc.) \_ \_ \_ \_ \_

### Signes cliniques d'infection urinaire

- Douleurs/brulures mictionnelles  Fuites urinaires  
 Douleur/pesanteur hypogastrique  Fièvre  
 Hématurie macroscopique  Douleur lombaire :  
Diffuse  Latéralisée   
 Pollakiurie  Prurit et/ou écoulement vaginal  
 Dysurie  Urines troubles  
 Sensation de plénitude vésicale  Urines malodorantes  
 Impériosités mictionnelles/urgenturie  Autres \_\_\_\_\_  
 Nycturie

**Bandelette urinaire réalisée**  OUI  NON  Impossibilité réalisation, pourquoi : \_\_\_\_\_

**Si OUI, résultat de la bandelette urinaire (entourer les bonnes réponses) :**

- Leucocytes : - traces + ++ +++  
- Nitrites : - +  
- Sang : - traces modéré hémolyse

**Diagnostic suspecté**  Cystite  Pyélonéphrite  Prostatite  Autre : \_ \_ \_ \_ \_

**Hospitalisation envisagée pour cette infection urinaire**  OUI  NON

**Prescription d'antibiotique probabiliste :**

OUI Nom de l'antibiotique \_ \_ \_ \_ \_ Posologie \_ \_ \_ Durée \_ \_ \_  
 NON

### Facteurs de risque d'infection urinaire compliquée

- Anomalies organiques ou fonctionnelles de l'arbre urinaire  
 Diabète  
 Grossesse  
 Patient de plus de 65ans avec comorbidités  
 Cancer/Hémopathie  
 Infection par le VIH  
 Autre pathologie dysimmunitaire : préciser : \_ \_ \_ \_ \_

**Facteurs de risque de BMR :**

- Présence d'une plaie cutanée / escarre  OUI  NON  
Patient dépendant / grabataire  OUI  NON  
Patient alité  OUI  NON  
Sonde vésicale ou cathéter  OUI  NON  
Chirurgie pelvienne ou gynécologique dans l'année  OUI  NON  
Antécédent personnel de BMR  OUI  NON  
Voyage à l'étranger dans l'année  OUI  NON

Si oui, quel(s) pays ? \_ \_ \_ \_ \_

- Patient connu porteur d'une BMR  
 Membre de l'entourage porteur d'une BMR  
 Membre de l'entourage en HAD  
 Membre de l'entourage travaillant auprès de malades  
 Patient travaillant auprès de malades

**Infections urinaires dans l'année précédente**

- Pas d'autre IU  1 à 3 IU  4 IU ou plus  Je ne sais pas

**Traitement antibiotique dans l'année précédente**  OUI  NON  Je ne sais pas

ANTIBIOTIQUE	DATE ET DUREE DU TTT	MOTIF DE PRESCRIPTION

**Hospitalisations de plus de 24 heures dans l'année précédente**  OUI  NON  Je ne sais pas

SERVICE	DATE ET DUREE D'HOSPITALISATION

**Soins hospitaliers itératifs**

- Chimiothérapie  OUI  NON  
Séances de dialyse  OUI  NON  
Autres actes invasifs  OUI  NON Si oui, préciser \_ \_ \_ \_ \_

**A remplir après obtention des résultats de l'ECBU :**

**Diagnostic final retenu après résultat de l'ECBU**

- Cystite  Pyélonéphrite  Prostatite  Autre : \_ \_ \_ \_ \_

**Modification, arrêt, ou prescription antibiotique après obtention des résultats (préciser si possible nom de l'antibiotique, posologie, durée):**

\_ \_ \_ \_ \_



## 9.3. Annexe 3 : Lettre d'informations aux laboratoires



Département  
de Médecine  
Générale

aquitaine  
microbiologie



RÉGION  
AQUITAINE



### Résumé du protocole AquiBMR

#### A destination des laboratoires

Cher Confrère,

Vous recevez ce jour dans votre laboratoire un patient ayant donné son accord pour participer à l'étude AquiBMR portant sur **les infections urinaires communautaires et l'émergence de bactéries multi résistantes (BMR)**.

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle, multicentrique, organisée à partir du réseau de médecins investigateurs du Département de Médecine Générale en collaboration avec le laboratoire de bactériologie du Pr Quentin-Noury (Université Bordeaux Segalen)

Chaque médecin investigateur inclut dans l'étude les vingt premiers patients âgés de plus de 18 ans pour lesquels il prescrit un ECBU à partir du 20 janvier 2014.

Le but de l'étude est :

- **d'étudier les infections urinaires communautaires**, les germes en cause et leurs résistances aux antibiotiques.
- de préciser en cas de BMR confirmée, le parcours de soins du patient, sa prise en charge et son devenir.

Ainsi, pour chaque ECBU retrouvant une BMR, **une étude clinique des BMR et la recherche de facteurs de risque** seront réalisées au Département de Médecine Générale et **une analyse microbiologique complémentaire** aura lieu au laboratoire de bactériologie du Pr Quentin-Noury .

Nous vous sollicitons afin de mener à bien cette étude. Chaque patient est orienté vers le laboratoire de son choix avec un kit contenant la prescription de l'ECBU, un jeu d'étiquette d'anonymat, une gélose de conservation (« tube IP ») et cette lettre d'information.

Vous trouverez au verso le résumé du protocole.

Nous restons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire et nous vous remercions du travail effectué ( [claudine.quentin@u-bordeaux.fr](mailto:claudine.quentin@u-bordeaux.fr), [jean-philippe.joseph@u-bordeaux.fr](mailto:jean-philippe.joseph@u-bordeaux.fr) )

Confraternellement.

L'équipe de l'étude AquiBMR.

## Résumé du protocole AquibMR

Un patient se rend dans votre laboratoire avec **le kit de l'étude AquibMR** comprenant :

- Un tube IP préanonymisé
- La lettre d'information
- L'ordonnance pour la réalisation d'un ECBU
- Un jeu d'étiquette.

Après **recueil des urines** dans un flacon stérile, il est demandé de :

- 1) **Réaliser un ECBU,**
- 2) **En cas de culture positive, ensemercer la bactérie dans le tube contenant la gélose de conservation** (« tube IP ») fourni dans le kit.
- 3) **Envoyer les résultats au médecin Généraliste prescripteur et au patient** (protocole habituel lors de la prescription d'un ECBU).
- 4) **En cas de résultats positif**, merci de :
  - De conserver le tube IP pré-identifié.
  - Et une copie de la fiche automate après avoir anonymisé les données grâce au jeu d'étiquette présent dans le kit

Nous nous chargeons de récupérer les tubes IPensemencés *et les copies des fiches automate*, après vous avoir contacté, à la fin de l'étude ou avant si vous le jugez nécessaire.

*Pour information, l'ordonnance de l'ECBU et le tube IP sont identifiés par une étiquette d'anonymat pour permettre le bon déroulement de l'étude et vous permettre de faire le lien entre le tube IP et le patient.*

## 9.4. Annexe 4 : Poster : Facteurs de risque des BMR dans les infections urinaires communautaires.



### FACTEURS DE RISQUE EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES DE BACTERIES MULTIRESSISTANTES AU COURS DES INFECTIONS URINAIRES COMMUNAUTAIRES

Jean-Philippe JOSEPH<sup>1</sup>, Pierre-Olivier LAKDJA<sup>1</sup>, Guillaume CONORT<sup>1</sup>, Fatima MZALI<sup>2</sup>, Claudine QUENTIN<sup>3</sup>

1- Département de Médecine Générale - Université de Bordeaux  
2- Aquitaine Microbiologie – Université de Bordeaux  
3- Laboratoire de Microbiologie- Université de Bordeaux

#### INTRODUCTION

La résistance aux antibiotiques des bactéries responsables des infections urinaires (IU) communautaires augmente. Il existe peu de données disponibles en soins primaires, en particulier sur les bactéries multirésistantes (BMR).

#### Objectifs de l'étude AquBMR

Déterminer le profil clinique et le parcours de soins des patients porteurs de BMR et les comparer à ceux des patients sans BMR au cours des IU communautaires en Aquitaine, à l'exclusion des maisons de retraite et des EHPAD.

#### MATERIEL ET METHODES

AquBMR est une étude prospective multicentrique menée de janvier à juillet 2014 auprès de 38 médecins généralistes maîtres de stage en région Aquitaine.

Pour les 20 premiers patients suspects d'IU ou lors d'un contrôle post-thérapeutique, chaque médecin investigateur devait systématiquement :

- Recueillir les informations cliniques avec un questionnaire (signes cliniques, diagnostic suspecté et traitement éventuel proposé, facteurs de risque (FR) d'IU compliquée ou de BMR.

- Faire réaliser un examen cyto bactériologique des urines. En cas d'IU avérée, la souche bactérienne était adressée au laboratoire de microbiologie de l'Université pour vérification de l'antibiogramme et analyse du mécanisme éventuel de résistance aux antibiotiques.

- Sur les 406 patients dont le questionnaire et l'ECBU anonymes ont été retournés, 229 (56,4%) avaient une IU avérée. La moyenne d'âge était de 51,3 ans (49,9 ans pour les 88% de femmes et 61,8 ans pour les 12% d'hommes). Le diagnostic de cystite était retenu chez 197 (66%) patients, dont 186 femmes.

- Les principaux germes retrouvés dans les ECBU étaient: *E. coli* (74%), *S. epidermidis* (6,1%), *P. mirabilis* (5,7%) et *K. pneumoniae* (5,2%). Parmi eux, il existait 6 (2,6%) 6 BMR (5 *E. coli* et 1 *K. pneumoniae*). Les quatre souches confirmées par le laboratoire de microbiologie étaient productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi (EBLSE) de type CTX-M.

- Les principaux facteurs de risque significatifs d'acquisition d'une BMR étaient :

- un âge supérieur à 65 ans avec comorbidités (OR=15,2 ; p<0,003),
- la présence d'au moins un FR d'IU compliquée (OR=6,5 ; p=0,03),
- une dépendance et/ou un état grabataire (OR=13,4 ; p=0,02).

Les 6 patientes étaient âgées en moyenne de 71,7 ans [30-91].

- Le parcours de soins des patients avant l'IU (hospitalisations et prescriptions antibiotiques au cours de l'année précédente) était sans particularité. Six mois après l'IU à BMR, 4 patients ont eu une récurrence, dont 3 à BMR.

#### RESULTATS

#### Facteurs de risque d'infection urinaire compliquée et de BMR pour l'ensemble des patients (n=229) et les patients avec BMR (n=6)

	n=229	(%)	BMR+
<b>Facteurs de risque d'IU compliquée</b>			
Anomalie de l'arbre urinaire	15	(6%)	0
Diabète	18	(8%)	0
Grossesse	2	(1%)	0
Age > à 65 ans et comorbidités	30	(13%)	4
Cancer / Hémapathie	8	(3%)	0
VH	0	(0%)	0
Pathologie dysimmunitaire	3	(1%)	0
<b>Facteurs de risque de BMR</b>			
Plaie cutanée / escarre	2	(1%)	0
Patient dépendant / grabataire	10	(4%)	2
Patient alité	3	(1%)	0
Sonde vésicale ou cathéter	1	(0%)	0
Chirurgie pelvienne dans l'année	9	(4%)	0
Antécédent personnel de BMR	7	(3%)	2
Voyage dans l'année	33	(14%)	0
Patient connu porteur de BMR	4	(2%)	2
Membre de l'entourage porteur de BMR	0	(0%)	0
Membre de l'entourage en HAD	1	(0%)	0
Membre de l'entourage travaillant auprès de malades	5	(2%)	1
Patient travaillant auprès de malades	8	(4%)	0
<b>Pas d'infection urinaire</b>			
1 à 3 infections urinaires	116	(50%)	1
4 infections urinaires ou plus	93	(40%)	4
<b>Traitement(s) antibiotique(s) dans l'année</b>			
Pas d'antibiotique dans l'année	133	(57%)	5
Donnée inconnue	93	(40%)	1
<b>Pas d'hospitalisation dans l'année</b>			
Une hospitalisation dans l'année	8	(3%)	0
<b>Pas d'hospitalisation dans l'année</b>			
Deux hospitalisations ou plus dans l'année	195	(83%)	6
<b>Evolution à 6 mois</b>			
Une hospitalisation dans l'année			
Deux hospitalisations ou plus dans l'année			

#### Parcours de soins des patientes avec une IU (cystite) à BMR (n=6)

Age	Comorbidité et > 65 ans	Dépendant et/ou grabataire	Atcd de BMR	Nb IU < 1 an	Nb AB < 1 an	Germe	BLSE	AB probabiliste	AB après réception antibiogramme	Evolution à 6 mois
30				2	3	<i>E. coli</i>	ND	0	Nitrofurantoïne	Récidive cystite à <i>E. coli</i> non BLSE à 2 mois puis cystite à <i>E. coli</i> BLSE à 3 mois Traitement prophylactique par nitrofurantoïne
54				2	2	<i>E. coli</i>	CTX-M 14	Céfixime	Nitrofurantoïne	Récidive cystite à <i>E. coli</i> non BLSE à 4 mois
83	X			1	4	<i>E. coli</i>	CTX-M 14	0	Nitrofurantoïne	Pas de récurrence
83	X	X		0	0	<i>K. pneumo.</i>	ND	Ciprofloxacine	0	Récidive cystite à <i>K. pneumoniae</i> BLSE à 2 mois Traitement par fosfomycine trométamol
89	X	X	X	3	3	<i>E. coli</i>	CTX-M 14	0	Amélioration spontanée	Récidive cystite à <i>E. coli</i> BLSE à 6 mois Traitement par nitrofurantoïne.
91	X		X	3	3	<i>E. coli</i>	CTX-M 15	0	Amélioration spontanée	Pas de récurrence

AB: antibiothérapie; Nb: nombre; ND: non disponible

#### CONCLUSION

En soins ambulatoires, les patients non institutionnalisés porteurs d'EBLSE ont des profils cliniques particuliers qui doivent alerter le clinicien : âge supérieur à 65 ans, présence de comorbidités, patient alité ou dépendant. Leur proportion (dans notre étude 2,6% des IU) paraît stable par rapport aux études antérieures. Le risque de récurrence d'IU à BMR reste important, au moins pendant les 6 mois suivants l'infection et nécessite d'être pris en compte dans la décision thérapeutique.

#### AUTEUR

Pr Jean-Philippe Joseph  
DMG - Université de Bordeaux  
146 rue Léon Saignat 33076 Bordeaux cedex  
jean-philippe.joseph@u-bordeaux.fr

## SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admise 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 leurs 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu(e) 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.

