



**HAL**  
open science

## Réévaluation de l'antibiothérapie dans l'infection urinaire : est-elle applicable en médecine générale ?

Raphaël Bonnet, Emmanuelle Pasquet

### ► To cite this version:

Raphaël Bonnet, Emmanuelle Pasquet. Réévaluation de l'antibiothérapie dans l'infection urinaire : est-elle applicable en médecine générale?. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01531467

**HAL Id: dumas-01531467**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01531467>**

Submitted on 1 Jun 2017

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES  
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2017

N°

**REEVALUATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE DANS L'INFECTION URINAIRE :  
EST-ELLE APPLICABLE EN MEDECINE GENERALE ?**

THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

Par  
**Raphaël BONNET**  
**Emmanuelle PASQUET**

*[Données à caractère personnel]*

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE  
GRENOBLE

**Le mercredi 24 Mai 2017**

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. le Professeur Patrick IMBERT

Membres :

M. le Professeur Olivier EPAULARD

M. le Professeur Max MAURIN

Mme le Docteur Virginie VITRAT, directrice de thèse

*\*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2016-2017

**ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	<b>POLACK Benoît</b>	<b>Hématologie</b>
PU-PH	<b>POLOSAN Mircea</b>	<b>Psychiatrie d'adultes</b>
PU-PH	<b>PONS Jean-Claude</b>	<b>Gynécologie obstétrique</b>
PU-PH	<b>RAMBEAUD Jacques</b>	<b>Urologie</b>
PU-PH	<b>RAY Pierre</b>	<b>Biologie et médecine du développement et de la reproduction</b>
PU-PH	<b>REYT Émile</b>	<b>Oto-rhino-laryngologie</b>
PU-PH	<b>RIGHINI Christian</b>	<b>Oto-rhino-laryngologie</b>
PU-PH	<b>ROMANET Jean Paul</b>	<b>Ophthalmologie</b>
PU-PH	<b>ROSTAING Lionel</b>	<b>Néphrologie</b>
MCU-PH	<b>ROUSTIT Matthieu</b>	<b>Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie</b>
MCU-PH	<b>ROUX-BUISSON Nathalie</b>	<b>Biochimie, toxicologie et pharmacologie</b>
MCU-PH	<b>RUBIO Amandine</b>	<b>Pédiatrie</b>
PU-PH	<b>SARAGAGLIA Dominique</b>	<b>Chirurgie orthopédique et traumatologie</b>
MCU-PH	<b>SATRE Véronique</b>	<b>Génétique</b>
PU-PH	<b>SAUDOU Frédéric</b>	<b>Biologie Cellulaire</b>
PU-PH	<b>SCHMERBER Sébastien</b>	<b>Oto-rhino-laryngologie</b>
PU-PH	<b>SCHWEBEL-CANALI Carole</b>	<b>Réanimation médicale</b>
PU-PH	<b>SCOLAN Virginie</b>	<b>Médecine légale et droit de la santé</b>
MCU-PH	<b>SEIGNEURIN Arnaud</b>	<b>Epidémiologie, économie de la santé et prévention</b>
PU-PH	<b>STAHL Jean-Paul</b>	<b>Maladies infectieuses, maladies tropicales</b>
PU-PH	<b>STANKE Françoise</b>	<b>Pharmacologie fondamentale</b>
MCU-PH	<b>STASIA Marie-José</b>	<b>Biochimie et biologie moléculaire</b>
PU-PH	<b>STURM Nathalie</b>	<b>Anatomie et cytologie pathologiques</b>
PU-PH	<b>TAMISIER Renaud</b>	<b>Physiologie</b>
PU-PH	<b>TERZI Nicolas</b>	<b>Réanimation</b>
MCU-PH	<b>TOFFART Anne-Claire</b>	<b>Pneumologie</b>
PU-PH	<b>TONETTI Jérôme</b>	<b>Chirurgie orthopédique et traumatologie</b>
PU-PH	<b>TOUSSAINT Bertrand</b>	<b>Biochimie et biologie moléculaire</b>
PU-PH	<b>VANZETTO Gérald</b>	<b>Cardiologie</b>
PU-PH	<b>VUILLEZ Jean-Philippe</b>	<b>Biophysique et médecine nucléaire</b>
PU-PH	<b>WEIL Georges</b>	<b>Epidémiologie, économie de la santé et prévention</b>
PU-PH	<b>ZAOUI Philippe</b>	<b>Néphrologie</b>
PU-PH	<b>ZARSKI Jean-Pierre</b>	<b>Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie</b>

**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**PU-MG** : Professeur des Universités de Médecine Générale  
**MCU-MG** : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

## **Remerciements**

*à Madame et Messieurs les membres du jury,*

Monsieur le Professeur IMBERT,

Merci de nous avoir encouragés dans ce travail lors de la présentation de notre protocole à l'occasion de la validation de notre DES. Nous vous sommes reconnaissants d'avoir accepté de présider ce jury. Tous deux ravis de notre choix d'intégrer l'internat de médecine générale de Grenoble il y a maintenant plus de trois ans. C'est sans compter grâce à votre investissement et votre équipe que nous avons pu bénéficier d'une formation de qualité.

Messieurs les Professeurs EPAULARD et MAURIN,

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail et nous vous adressons nos sentiments respectueux.

Madame le Docteur VITRAT,

Ces quelques mots ne suffiront pas pour te remercier. C'est grâce à toi que nous sommes ici aujourd'hui et que ce travail a vu le jour. Tu as su nous guider, nous épauler et nous soutenir avec le sourire et toujours le mot juste. Tu as cru en nous et en notre binôme. Merci infiniment.

*à la DRCI du CHANGE,*

Madame Docteur CONY-MAKHOUL

Merci pour votre soutien, vos conseils et votre précieuse aide dans l'élaboration de notre protocole.

Monsieur le Docteur JUND

Merci d'avoir accepté de nous aider pour l'analyse de nos données.

*aux laboratoires partenaires,*

Laboratoires du groupement Bionecy, nous remercions particulièrement E. BUREL.

Laboratoires du groupement Bioval, merci à F. COUPPEY pour son efficacité. Merci à vous et vos équipes pour votre aide et votre collaboration.

*à notre famille,*

Notre maman et belle-maman Bénédicte, qui veille sur nous.

Nos parents, Véronique, Jean-Marie et Jean-Claude,

Merci pour votre soutien inconditionnel, vos encouragements et de nous avoir permis d'arriver jusqu'au bout de ce long parcours.

Nos grands-parents,

Nos frères et sœurs, leurs conjoints et nos neveux,

*à nos amis*

Nos amis niçois, dijonnais et grenoblois.

Nos équipes de travail : le cabinet Beauregard de la Clusaz et le CSG d'Aix les Bains.

## TABLE DES MATIERES

<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>8</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>9</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>10</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>11</b>
<b>Matériel et méthodes</b> .....	<b>12</b>
<b>Résultats</b> .....	<b>13</b>
<b>Discussion</b> .....	<b>16</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>20</b>
<b>Conclusion de thèse</b> .....	<b>21</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>22</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>24</b>
<b>Annexe 1 : Note d’information/recueil de non opposition</b> .....	<b>24</b>
<b>Annexe 2 : Avis CPP</b> .....	<b>26</b>
<b>Annexe 3 : Accord CCTIRS</b> .....	<b>27</b>
<b>Annexe 4 : Protocole de recherche</b> .....	<b>29</b>
<b>Annexe 5 : Fiche de renseignement clinique</b> .....	<b>37</b>
<b>Annexe 6 : Case Report Form (CRF)</b> .....	<b>38</b>
<b>Annexe 7 : Questionnaires</b> .....	<b>39</b>
<b>Serment d’Hippocrate</b> .....	<b>40</b>

## Liste des abréviations

ARS	Agence Régionale de Santé
BLSE	Béta-Lactamase à Spectre Elargi
C3G	Céphalosporine de 3 <sup>ème</sup> Génération
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
ECBU	Examen Cyto-Bactériologique Urinaire
HAS	Haute Autorité de Santé
FQ	Fluoroquinolones
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
TMP-SMX	Triméthoprim-Sulfaméthoxazole

## Résumé

**Introduction.** La résistance bactérienne représente un problème majeur de santé publique. L'infection urinaire représente 20% des prescriptions d'antibiotiques en ville. Cette antibiothérapie devrait être réévaluée à J3 (à l'exception des traitements minutes). A ce jour, il y a peu de données concernant cette réévaluation en ambulatoire. L'objectif de cette étude est d'évaluer le pourcentage de réévaluation de l'antibiothérapie probabiliste dans l'infection urinaire de l'adulte en ambulatoire.

**Matériel et méthode.** Etude bicentrique, observationnelle, descriptive avec inclusion prospective des patients réalisant un ECBU dans l'un des laboratoires du bassin annécien participant à l'étude. Un appel téléphonique au patient et au médecin généraliste à J3-J4 a permis d'estimer le taux de réévaluation. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le taux d'ECBU réalisés hors recommandations et la pertinence de l'antibiothérapie probabiliste et après réévaluation. L'étude a été soumise à l'approbation de la CNIL, du CCTIRS et d'un CPP.

**Résultats.** Quarante-six patients ont été inclus. 4 patients sont considérés comme perdus de vue. Sur ces 42 patients, il y a eu 33 traitements de plus de 3 jours dont 22 ont été réévalués à J3 (66,7%). Vingt-quatre ECBU ont été prescrits hors recommandations (57,1%). En probabiliste, 53,6% des antibiothérapies étaient adaptées aux recommandations nationales et seulement 45,4% après réévaluation. Le mésusage portait essentiellement sur la classe des fluoroquinolones. Cette étude a évalué les prescriptions de 40 médecins généralistes.

**Conclusion.** Cette étude permet d'évaluer, en prospectif, les antibiothérapies prescrites par un large panel de médecins généralistes. Elle met en évidence une réévaluation satisfaisante de l'antibiothérapie probabiliste dans l'infection urinaire de l'adulte en ambulatoire. La faible compliance aux recommandations, notamment après réévaluation, incite à poursuivre les actions de bon usage des antibiothérapies à destination de la ville.

## Abstract

**Introduction.** Bacterial resistance is a major public health problem. Urinary tract infections represent 20% of general practitioners's antibiotic prescriptions. This antibiotic-therapy should be reassessed and confirmed after 3 days (except for short treatments). As far as we know, there is few data about this reevaluation for outpatients.

This study aims to assess reevaluation rate for urinary tract infections treated in ambulatory.

**Material and method :** We present a bicentric prospective study including all consecutive patients coming for urinalyses in one of the laboratory associated to this study.

At D3/D4, a phone call to patients and to generalist doctors allows to measure the reevaluation rate of empirical antibiotic therapies. Secondary objectives of the study are to assess the numbers of urinalyses prescribed without recommendations and to estimate compliance with national guidelines for empirical and documented antibiotic treatments.

This study has been submitted to CNIL for approval, as well as CCTIRS and a CPP committee

**Results.** Forty-six patients were included. Four patients did not answer to phone call. On these 42 patients, 33 received a treatment of more than 3 days. Among these, 22 benefited from reevaluation at D3 (66,7%). Twenty four urinalyses were prescribed without recommendations for uncomplicated cystitis. General practitioners were compliant with recommendations for 53,6% concerning empirical antibiotic treatments. Only, 45,4% of antibiotic treatments were adapted after reassessment.

**Conclusion.** This study shows a correct reassessment rate of empirical antibiotic therapies given in outpatients with urinary tract infections. It assesses compliance with recommendations for a large pannel of general practitioners. Low conformity rate after microbiological doumentation confirms the need to implant stewardship programs in general medicine.

## Introduction

L'évolution et l'augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques (notamment chez les grams négatifs, bactéries principalement impliquées dans les infections urinaires) sont préoccupantes et représentent un problème majeur de santé publique.

Parmi les mesures visant à limiter cette émergence de résistance, les bonnes pratiques en antibiothérapie recommandent :

- de privilégier les antibiotiques ayant l'impact le plus faible sur le microbiote intestinal et de limiter l'utilisation des antibiotiques « dit critiques » comme l'amoxicilline-acide clavulanique, les quinolones et les C3G (1)(2)(3)
- de réévaluer l'antibiothérapie à 48-72h (critère de qualité de la HAS)(4)

Cette dernière recommandation s'applique particulièrement aux infections urinaires pour lesquelles la documentation microbiologique est facile (ECBU).

Dans l'infection urinaire, l'antibiothérapie peut être selon le contexte, soit un traitement court : monodose ou inférieur à 3 jours (cystites simples), soit un traitement de plus de trois jours initialement probabiliste puis secondairement adapté à l'antibiogramme (5). Les résultats biologiques, confrontés à l'évolution clinique, permettent d'adapter le traitement aux germes identifiés, de limiter la pression sur la flore bactérienne, de dépister un échec ou une intolérance et d'arrêter une antibiothérapie inutile.

Cette réévaluation n'est pas toujours réalisée, y compris en milieu hospitalier. Les études mettent en évidence un défaut de réévaluation notamment en l'absence de stimulus par les pharmaciens référents et cela malgré l'accès facile aux résultats de l'ECBU à l'hôpital (6)(7). A notre connaissance, il y a très peu de données concernant la réévaluation de l'antibiothérapie en extrahospitalier, particulièrement en médecine libérale.

Nous avons donc choisi de porter notre travail sur les infections urinaires en médecine libérale compte tenu de:

- l'importance de la consommation des antibiotiques en ville : en France, plus de 90% des antibiotiques sont prescrits en ambulatoire (8).
- une fréquence significative en cabinet : l'infection urinaire représente 15% des prescriptions d'antibiotiques faites en ville (8).
- l'existence d'un référentiel national pour la prise en charge des infections urinaires, selon la SPILF et la simplicité d'application de la réévaluation décrite par la HAS.

L'objectif de cette étude est d'évaluer le pourcentage de réévaluation de l'antibiothérapie probabiliste dans l'infection urinaire de l'adulte nécessitant un traitement en ambulatoire de plus de trois jours.

## Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude bicentrique, observationnelle, descriptive, transversale avec inclusions prospectives, consécutives, de patients réalisant un examen cyto-bactériologique urinaire dans l'un des laboratoires du bassin annécien participant à l'étude. L'inclusion a été proposée à tout patient majeur se présentant dans l'un des laboratoires partenaires (Bionecy, Bioval) durant la période de l'étude pour réalisation d'un ECBU.

Au laboratoire, les technicien(ne)s ont proposé la participation à l'étude en remettant une notice d'informations au patient puis ont recueilli leur non-opposition et ont administré la fiche de renseignements cliniques (annexe 1). Celle-ci est habituellement proposée à tous les patients venant réaliser un ECBU en dehors du contexte de l'étude.

Après analyse de cette fiche, les patients asymptomatiques ou ceux dont certaines données clés étaient manquantes (identité du prescripteur, absence d'information sur la présence ou non de symptômes) et les infections urinaires liées aux soins dans un contexte chirurgical étaient exclues.

Pour les patients inclus, nous avons anonymement colligé les données de l'ECBU, les renseignements cliniques et l'existence ou non d'une réévaluation.

Un appel téléphonique au patient (J3-J4) et, en cas de non réponse ou d'informations insuffisantes, au médecin généraliste prescripteur (J4-J5) a permis d'estimer le taux de réévaluation des antibiothérapies de plus de 3 jours (objectif principal).

Nous avons considéré qu'il y avait réévaluation si le patient rapportait, lors de l'appel téléphonique, un contact (physique, téléphonique ou mail) avec le médecin prescripteur ou si le médecin considérait avoir réévalué (même en l'absence d'appel téléphonique au patient et/ou même si la molécule probabiliste était maintenue).

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la pertinence de l'antibiothérapie, probabiliste et après réévaluation, au regard des recommandations nationales et enfin d'évaluer le pourcentage d'ECBU réalisés hors recommandations (patients asymptomatiques ou cystites aiguës non compliquées).

L'étude a été soumise à l'approbation de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) et d'un comité de protection des personnes (CPP). Le CPP a confirmé le caractère non interventionnel de cette étude. (Annexe 2). Le CCTIRS a émis un avis favorable (Annexe 3). Le correspondant local de la CNIL a signé le 8 novembre 2016 une autorisation de passer par la méthodologie de référence MR003.

Le protocole de recherche a été réalisé en collaboration avec la délégation à la recherche clinique et à l'innovation (DRCI) du centre hospitalier Annecy Genevois (CHANGE) (Annexe 4).

L'analyse descriptive des variables quantitatives a été faite sous la forme moyenne, écart-type, médiane, extrêmes et interquartiles. Celle des variables qualitatives a été exprimée en fréquences et pourcentages. L'intervalle de confiance à 95% a été présenté pour les paramètres les plus pertinents.

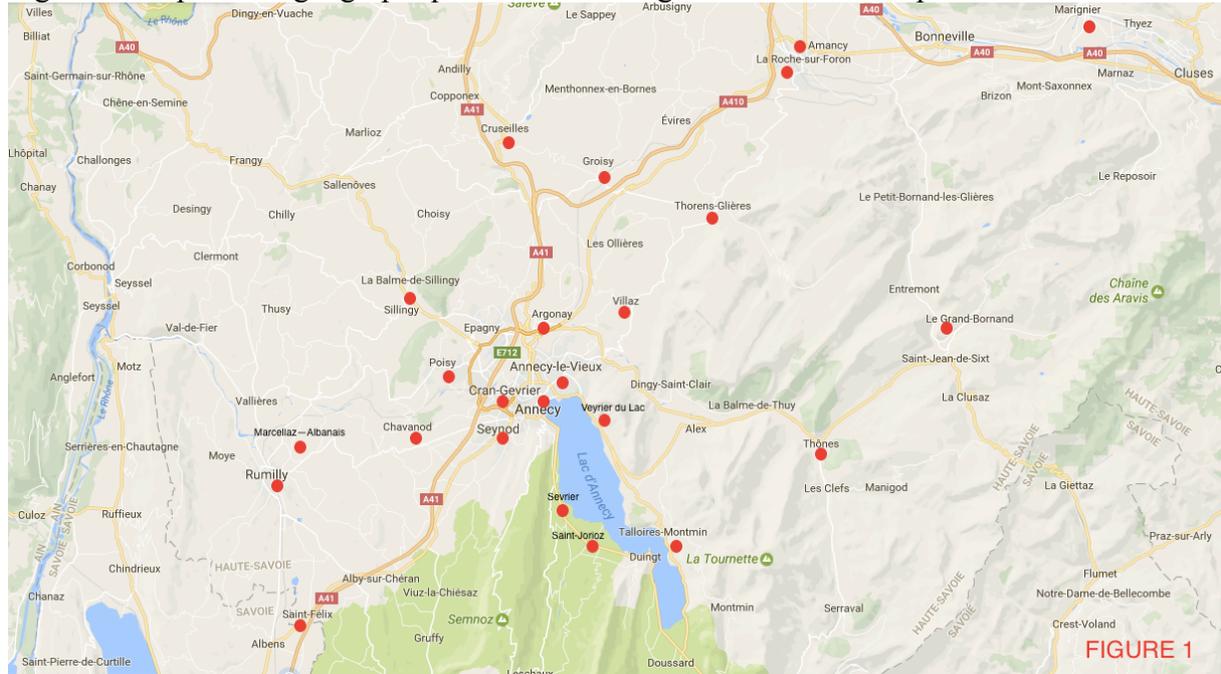
Ces analyses ont été faites avec le logiciel SPSS sur l'ensemble de la population, et en « per protocole » en ne considérant que les cas pour lesquels le patient et/ou le prescripteur auront pu être joints.

## Résultats

Cette étude a inclus au total 46 patients (46 ECBU prélevés dans 2 groupements de laboratoires) sur une période de novembre 2016 à février 2017. Il y a eu 4 perdus de vue (8,7%), soit une population d'étude de 42 patients. L'âge moyen des patients était de 56,5 ans. La population était composée principalement de femmes (90,5%).

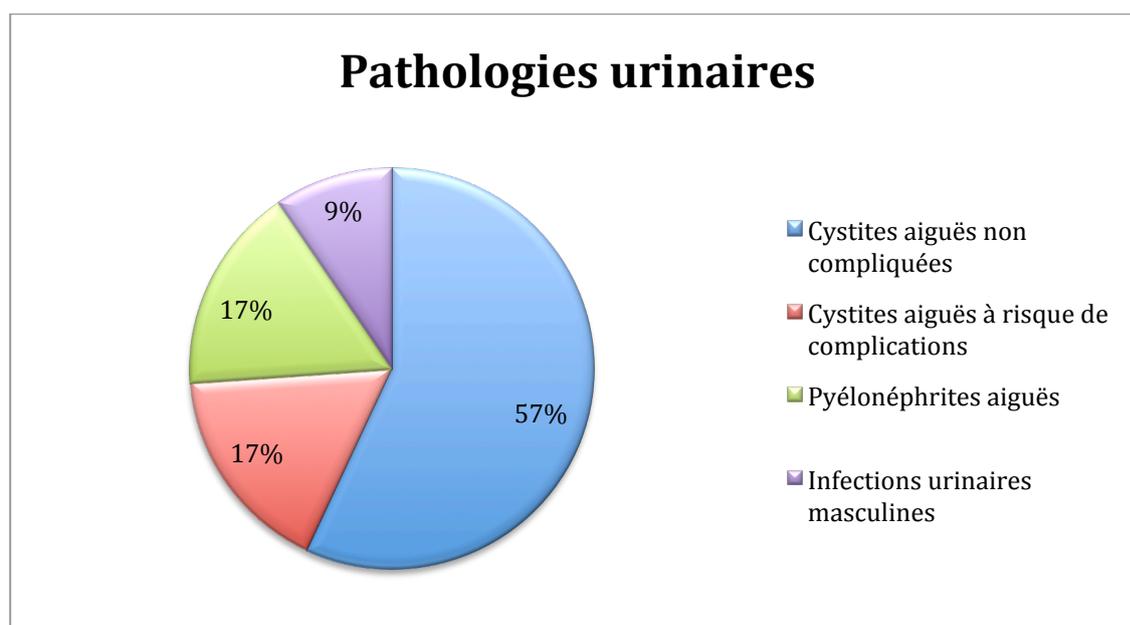
Quarante médecins généralistes étaient concernés par cette étude sur l'ensemble du bassin annécien (figure 1).

Figure 1 : Répartition géographique des médecins généralistes audités par l'étude



Onze réponses soit 33,3% ont été recueillies après appel du patient seulement. Dans 66,7%, un appel complémentaire au médecin prescripteur a été nécessaire. Cinq prescripteurs soit 11,9% n'avaient pas reçu les résultats de l'ECBU lors de l'appel à J4-J5. Concernant les pathologies infectieuses à l'origine de la prescription de l'ECBU, sur les 42 dossiers, il y avait 57,1% de cystites aiguës non compliquées (24 sur 42), 16,7% de cystites aiguës à risque de complications (7 sur 42), 16,7% de pyélonéphrites aiguës (7 sur 42) et 9,5% d'infections urinaires masculines (4 sur 42) (figure 2).

Figure 2 : Type d'infection urinaire pour laquelle l'ECBU a été prescrit



Sur les 42 patients inclus, 28 ont bénéficié d'un traitement de plus de 3 jours soit un taux de 66,7% et 5 patients n'ont pas reçu d'antibiothérapie probabiliste soit un taux de 11,9%. Ces 33 patients représentent la population évaluée pour le critère de jugement principal. Le taux de réévaluation à 72h était de 22/33 soit 66,7% (IC95 : 48,1-81,5%).

En cas de traitement de plus de 3 jours, la principale molécule prescrite en probabiliste était une fluoroquinolone (48,5% soit 16 prescriptions). Les autres molécules utilisées en probabiliste étaient : C3G orale (15,1%), nitrofurantoïne (9%), pivmecillinam (6%), TMP-SMX (6%). Pour les 15,1% restants (5 patients sur les 33 évalués), ils ont bénéficié d'une abstention thérapeutique en probabiliste. (Figure 3)

Ces antibiothérapies probabilistes étaient adaptées aux recommandations de la SPILF dans 53,6% des cas (IC95 : 34,2-72,0 %).

La prescription de FQ probabiliste était adaptée aux recommandations dans 9 cas sur 16 (7 pyélonéphrites et 2 infections urinaires masculines). Les autres étaient prescrites hors recommandations pour des cystites simples.

Nous avons considéré les abstentions thérapeutiques en attente des résultats bactériologiques (2 infections urinaires masculines et 3 cystites à risques de complications) comme une attitude adaptée aux recommandations.

Chez les patients ayant bénéficié d'une réévaluation, l'antibiothérapie était modifiée dans 36,4% (8 sur 22 réévaluations). Aux vues des données cliniques disponibles et du résultat de l'ECBU, les antibiothérapies après réévaluation étaient conformes aux recommandations de la SPILF pour 45,4% des patients (10 sur 22 réévaluations) (IC95 : 28,5-63,4%).

Sur les 22 patients réévalués, 36,4% bénéficiaient d'une antibiothérapie conforme après documentation. Sur les 11 patients non réévalués, seulement 2 antibiothérapies (18,2%) étaient conformes après documentation.

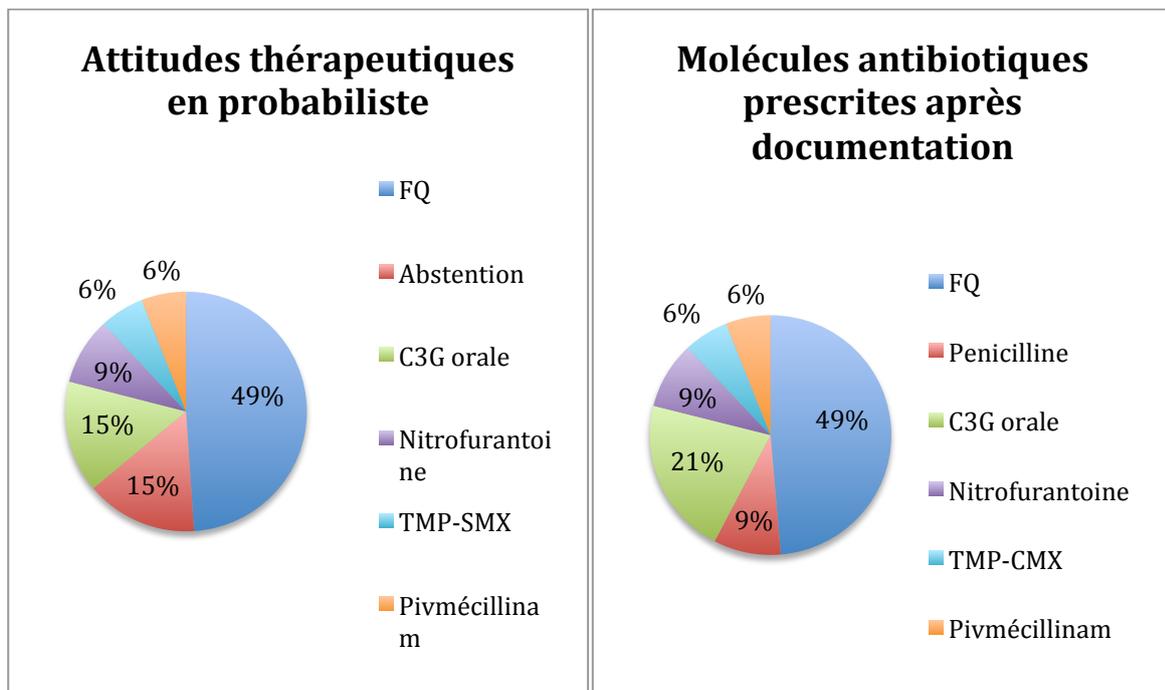
La non conformité concernait généralement la poursuite ou la prescription d'une FQ après documentation dans 16 cas soit 48,5%. Sur les 38 ECBU réalisés chez des femmes, 15 d'entre elles, soit 39,5%, ont eu une prescription de fluoroquinolone après documentation, malgré l'existence d'une alternative thérapeutique.

Au final, sur la population globale, 16 patients soit 38,1% ont reçu des FQ hors recommandations que ce soit en probabiliste ou en documenté.

Le détail des antibiothérapies prescrites après documentation est présenté sur la figure 4.

Figure 3 : Répartition des attitudes thérapeutiques en probabiliste

Figure 4 : Répartition des molécules antibiotiques prescrites après documentation



Sur une population globale de 42 patients, tous les traitements de moins de 3 jours correspondaient à un traitement minute par Fosfomycine comme recommandé pour une cystite aigue simple (9 patients).

Enfin, 24 ECBU ont été prescrits hors recommandations soit 57,1% (IC95 : 41,0-71,9%) (absence d'indication du fait du diagnostic de cystite simple) et 15 de ces patients (62,6%) ont reçu un traitement prolongé sans indication.

## Discussion

Cette étude, évaluant la pertinence de la réévaluation de l'antibiothérapie dans l'infection urinaire à partir d'ECBU réalisés en laboratoires de ville, met en évidence un taux de réévaluation de 66,7%. Ce résultat est supérieur au taux de 50% supposé dans le protocole. Celui-ci reposait sur un audit de médecins généralistes et sur une étude menée dans un service de gériatrie faisant état d'un taux de réévaluation de 42,7% (7).

Concernant les objectifs secondaires :

- 53,6% des antibiothérapies probabilistes sont adaptées aux recommandations de la SPILF.

- 45,4% des antibiothérapies après réévaluation sont adaptées aux recommandations de la SPILF. Ce pourcentage s'explique par une poursuite des FQ après documentation dans la majorité des cas.

Toutes les recommandations actuelles de bon usage des antibiotiques vont dans le sens d'une épargne des molécules dites critiques et notamment des FQ (1)(2). Pourtant, les résultats secondaires de notre étude mettent en évidence une prescription inadaptée et excessive de ces molécules, tant en probabiliste qu'après documentation, risquant de faire émerger des souches résistantes aux FQ. Or, cette molécule reste recommandée en première ligne dans les pyélonéphrites et les infections masculines, y compris en cas d'hospitalisation.

Dans la littérature, nous retrouvons un manque de suivi des recommandations dans le traitement des infections urinaires que ce soit en terme de durée, de molécules prescrites ou d'ECBU prescrits hors recommandations. L'étude française de Denes, menée en septembre 2010 sur l'évaluation des prescriptions d'antibiotiques par les médecins généralistes dans les infections urinaires, retrouve un taux de FQ de 59,5% et seulement 20% de conformité des prescriptions d'antibiotiques aux recommandations (9). Aux Etats-Unis, une étude fait état d'un taux de prescription de FQ de 51,6% et d'une durée moyenne allongée de 3 jours par rapport aux recommandations (10). En somme, le pourcentage de prescription de FQ sans indication ainsi que les résultats secondaires retrouvés dans notre étude sont concordants avec ceux de la littérature.

Ce manque d'adhésion aux recommandations est également retrouvé dans d'autres pathologies infectieuses par exemple en pneumologie. Dans une étude suédoise, 77% des patients ayant une bronchite aiguë ont bénéficié d'une prescription d'antibiotique dont 69% étaient inappropriées (11).

Concernant la recommandation de réévaluation, on pourrait s'attendre à un meilleur suivi de ces pratiques dans la pathologie urinaire. En effet, la réévaluation paraît facilement réalisable compte tenu de la documentation microbiologique quasi constante (contrairement à d'autres pathologies rencontrées en médecine générale comme les infections ORL ou pulmonaires).

L'intérêt de la réévaluation est d'offrir la possibilité aux prescripteurs d'adapter la molécule probabiliste prescrite à l'antibiogramme afin de s'assurer de son efficacité (germe sensible à la molécule) et d'épargner les antibiotiques critiques : les FQ et les C3G. Le clinicien privilégie une molécule à spectre plus étroit que celle prescrite en probabiliste et réalise ainsi une désescalade thérapeutique.

Dans notre étude, en probabiliste, certaines molécules sont considérées comme adaptées mais ne le sont plus après réévaluation : par exemple une FQ prescrite initialement puis maintenue alors qu'une alternative était possible.

Il est recommandé de faire cette réévaluation à 48h-72h afin de ne pas poursuivre une molécule potentiellement inefficace (souche résistante) et en cas de sensibilité, de réduire au

maximum la durée d'exposition aux molécules pourvoyeuses de résistances (diminuant ainsi la pression de sélection). En effet, la prescription inappropriée des antibiothérapies participe à l'augmentation inquiétante de la résistance bactérienne (12). Parallèlement à la résistance des FQ se développe une résistance croissante et tout aussi préoccupante aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3G). Selon les dernières données de l'ONERBA, entre 5 et 10% des entérobactéries isolées dans les hémocultures et les prélèvements urinaires sont résistantes aux C3G (13).

Ces constatations sont la conséquence de l'augmentation de la prescription des antibiotiques depuis plusieurs années: plus leur consommation est grande, plus les résistances augmentent (14).

Ce phénomène de résistance reste heureusement réversible. Une étude menée au Royaume-Uni montre qu'en restreignant l'usage des FQ, il est possible de diminuer le taux de résistance des souches d' E.coli à la ciprofloxacine (47,3% en hospitalier et 9,8% en ambulatoire) mais également de réduire le pourcentage d'entérobactéries sécrétrices de BLSE ( $R^2=0,78$  en hospitalier et 0,73 en ambulatoire) (15).

Enfin, la consommation de tout antibiotique expose à des effets indésirables. Par exemple, les candidoses oro-intestinales ou vaginales sont favorisées par le développement des levures lié à la perturbation microbienne secondaire à l'antibiotique. Autre exemple, certains antibiotiques, et notamment les FQ sont fréquemment associés à l'acquisition de Clostridium difficile toxigène. Une étude canadienne, publiée en 2005 portant sur l'infection à Clostridium difficile, montre que les fluoroquinolones multiplient le risque d'infection par 4,3 tandis que les autres antibiotiques (macrolide ou bêta-lactamine) le multiplient d'un facteur compris entre 1,5 et 1,9. Ce résultat est inquiétant quand on connaît l'impact conséquent de ces diarrhées à C. Difficile en terme de morbi-mortalité (8 à 15% de décès dont 90% survenant chez la personne âgée) (16) et de coût (prolongation des durées d'hospitalisation) (17). Le risque de récurrence est particulièrement préoccupant dans cette infection car environ 20 à 30% des patients connaissent une rechute (18).

Au vu de ces données concernant l'impact du mésusage des antibiotiques (émergence de résistances et effets secondaires), il est important de poursuivre les actions de bon usage et de cibler celles conformes à la ville. Cette étude, en vie réelle et superposable à la pratique quotidienne, montre que la réévaluation est applicable en médecine libérale, et qu'il faut améliorer sa fréquence et la pertinence de l'antibiothérapie prescrite après documentation. Le caractère novateur de cette étude pilote repose sur son déroulement prospectif en ambulatoire, à partir des données de laboratoires privés. Grâce à l'inclusion des patients à partir des laboratoires d'analyses médicales, cette étude permet d'évaluer les antibiothérapies prescrites par un large échantillon de médecins généralistes du bassin annecien. L'absence de biais de sélection de ces médecins par ce mode de recrutement aléatoire augmente la significativité de ce résultat. Bien souvent, lorsque des études sont réalisées sur la base du volontariat ce sont toujours les mêmes médecins motivés et déjà formés qui répondent. Les prescripteurs n'ont volontairement pas été informés préalablement de cette étude afin de ne pas influencer leurs pratiques et d'éviter ainsi un biais d'analyse. De plus, comparé aux études en médecine générale habituellement menées par envoi de questionnaires mail ou papier, l'appel direct au patient ou au médecin limite le biais de réponse. Le taux global de réponse obtenu est satisfaisant puisque le nombre de perdus de vue ne représente que 8,7%. Dans un tiers des cas, la présence ou non d'un contact avec le prescripteur et le nom des molécules prescrites (soit sur la boîte de comprimés soit sur l'ordonnance) étaient communiqués de manière déclarative par le patient lui-même. Nous avons considéré comme réévalué toute antibiothérapie dont le patient a bénéficié d'un contact avec le médecin prescripteur au sujet

de sa pathologie ainsi que tout prescripteur nous ayant dit l'avoir fait, quelque soit la méthode de réévaluation et le choix de la molécule après réévaluation.

Le faible échantillon de cette étude est sa principale limite entraînant un manque de puissance. Initialement la collaboration était validée avec cinq groupements de laboratoires. Au cours de l'étude, nous avons décidé de retirer le groupement BioAlp du fait d'un éloignement géographique trop important. D'autre part, suite à une fusion de son activité et un déménagement de son plateau technique en Savoie, le groupement BioLac a décliné l'invitation à participer au recueil. Enfin, le groupement Mirialis s'est soustrait au dernier moment, faute de temps. Le manque d'expérience de ces laboratoires privés dans le domaine de la recherche clinique n'a probablement pas favorisé les inclusions, principal frein à cette étude. Afin de remédier au faible nombre d'ECBU, la période de recueil a été prolongée dans le premier groupement, Bionecy. Le taux de refus ou de données inexploitable avait été supposé à 50%. Or le refus des patients de participer à l'étude a été beaucoup plus net et induit un nombre d'inclusion bien inférieur à celui espéré surtout lors de la deuxième session de recueil à BioVal. Les raisons évoquées par les patients étaient les mêmes : le refus d'être contactés et dérangés. Enfin, contacter les intéressés en respectant le délai souhaité a parfois été plus compliqué que prévu, en rapport avec des contraintes pratiques tels que des patients occupés ou absents et des prescripteurs en congés ou également pris par le temps.

Le manque de temps en médecine ambulatoire est probablement un frein important au bon usage des antibiotiques et particulièrement aux actions de réévaluation. En effet, l'absence de consultation dédiée à la réévaluation de l'antibiothérapie en médecine générale limite certainement cette pratique qui pour être correctement faite nécessite du temps. Les explications au mésusage des antibiotiques peuvent être d'ordre pratico-pratique. Dans le cadre des pyélonéphrites ou des infections masculines, la prescription de quinolone en probabiliste semble plus facile et moins coûteuse que celle de ceftriaxone. La C3G parentérale implique l'intervention d'une infirmière pour réaliser l'injection mais a pour avantage d'obliger à la réévaluation du fait de sa délivrance unitaire. Lorsque le patient a débuté un traitement probabiliste et qu'il constate une amélioration clinique, les arguments pour l'inciter à revenir chercher une ordonnance au cabinet, à retourner à la pharmacie, à ne pas terminer sa boîte mais à en ouvrir une nouvelle doivent être particulièrement convaincants.

Il peut s'agir également d'une composante générationnelle, au regard des anciennes recommandations (1991 et 1995) et en dépit des nouvelles, les quinolones restent encore la meilleure option aux yeux de beaucoup de médecins (10).

Il y a, aujourd'hui, peu de formations à destination des médecins rendues obligatoires. La HAS met pourtant l'accent sur l'intérêt du développement professionnel continu censé inciter les professionnels de santé à se maintenir à jour de leurs connaissances. Il existe uniquement des formations destinées aux volontaires où participent généralement des médecins déjà sensibilisés à la problématique.

En ce sens, il pourrait être pertinent de proposer:

- de renforcer la formation initiale théorique sur la résistance bactérienne et ses répercussions.
- des formations destinées aux médecins installés. Ces derniers seraient conviés de manière aléatoire moyennant une compensation financière à l'absence de leur cabinet. L'absence répétée à ces propositions pourrait être sanctionnable par l'ARS.

Plusieurs groupes ont été créés afin de sensibiliser les médecins généralistes au bon usage des anti-infectieux. Une dynamique est actuellement en cours en région Occitanie où des omnipraticiens ayant reçu des formations spécifiques (diplôme d'université d'infectiologie ou

FMC) sensibilisent leurs pairs aux recommandations nationales et au bon usage des antibiotiques. Il s'agit du projet GRIVE (Généralistes Référents en Infectio Vigilance Extra-hospitalière) financé par l'ARS mais qu'il est difficile d'étendre à d'autres régions du fait de l'absence de financement.

Au delà des actions visant uniquement la prescription des antibiotiques, le bon usage inclut également des items concernant l'utilisation des examens complémentaires. En effet, leur mésusage peut entraîner une prescription d'antibiotiques non justifiée et une augmentation des coûts de prise en charge. Nous avons mis en évidence que 57,1 % des ECBU sont prescrits hors recommandations de bonnes pratiques. En Espagne, un travail a été mené en soins primaires permettant de mettre en évidence un taux de 32,8% d'ECBU prescrits hors recommandations (19). Ces résultats vont donc dans le même sens. Pourtant dans les cystites aiguës non compliquées, seule la bandelette urinaire est indiquée et suffisante (20). Le temps dédié à la réalisation et à la lecture d'une bandelette urinaire représente une contrainte en consultation de médecine générale où le facteur temps est précieux. Les exigences de conservation et de péremption des bandelettes urinaires ainsi que leur coût à la charge du prescripteur, poussent certains médecins à ne plus les utiliser et à prescrire un ECBU. C'est peut-être l'une des explications au nombre important d'ECBU prescrits hors recommandations comme obtenu dans cette étude. L'impact économique qui en découle n'est pas négligeable puisque chaque ECBU est facturé environ 23€ à la charge du patient et par conséquent à la sécurité sociale. Leur prescription excessive peut être analysée comme un moyen de réassurance du patient et/ou du médecin. C'est également un outil de réponse aux exigences des patients actuels qui sont de plus en plus informés sur leur prise en charge médicale et demandeurs d'examens complémentaires. Dans notre étude, certains patients ont rapporté avoir fait leur ECBU sans prescription médicale initiale avec régularisation a posteriori. Des actions doivent être menées pour sensibiliser les patients à la problématique du mésusage des antibiotiques et de la résistance bactérienne. Des campagnes peuvent être mises en place en direction du grand public français dans la poursuite de celle lancée par l'assurance maladie en 2002 dont le slogan était « les antibiotiques c'est pas automatique ». Cette dernière a montré un net impact, bien que temporaire, sur la prescription des antibiotiques. L'objectif est d'informer les citoyens, de tout âge, et de susciter leur adhésion à la juste utilisation des antibiotiques par des modes de communication divers : affiches dans les salles d'attente, interventions dans les établissements scolaires, spécificité à destination de la personne âgée.

En ce qui concerne les pistes d'amélioration des prescriptions antibiotiques par les médecins dans l'infection urinaire, l'antibiogramme ciblé paraît intéressant. En effet, l'antibiothérapie par fosfomycine en monodose est normalement la stratégie recommandée en première intention dans les cystites simples du fait de son faible niveau de résistance bactérienne actuelle, du faible impact écologique et d'une faible toxicité (y compris effets sur la flore fécale) (20).

En réalisant des ECBU hors recommandations, les prescripteurs ont accès à un panel de molécules antibiotiques plus larges et donc un risque de favoriser leur mésusage. Ainsi dans notre étude, 16 cystites ont bénéficié d'une prescription de FQ après documentation.

Afin de limiter le choix des antibiotiques et de diminuer la prescription des molécules non recommandées, la mise en place d'un outil de bon usage par un antibiogramme ciblé vise à orienter le prescripteur vers un choix plus restreint. Cette proposition avait été étudiée en Lorraine (réponses volontaires à des vignettes cliniques types envoyées par mail) et avait conclu à des résultats encourageants avec un avis favorable des prescripteurs sans surcoût (21). En effet, 80,8% d'entre eux étaient favorables à l'utilisation de l'antibiogramme ciblé en routine et 69,5% considéraient que l'impact sur leurs prescriptions était bénéfique. Les

prescriptions étaient significativement plus conformes aux recommandations en cas d'antibiogramme ciblé : amélioration de la conformité de l'antibiothérapie à hauteur 22,4% dans la cystite à risque de complications à E.coli multisensible.

L'antibiogramme restreint consiste à tester toutes les molécules recommandées dans le traitement de l'infection urinaire mais à limiter le nombre de molécules antibiotiques « visibles » par le prescripteur. Cette liste de molécules rendues est adaptée aux renseignements cliniques obtenus lors de la réalisation de l'ECBU. L'intérêt de cet antibiogramme ciblé est donc de limiter la prescription des molécules non rendues et d'améliorer la conformité des antibiothérapies aux recommandations. Une réflexion nationale est en cours sur l'instauration de cet outil qui pourrait permettre de limiter l'usage des molécules pourvoyeuses de résistance.

D'autres mesures permettent de limiter l'utilisation inappropriée d'antibiotiques dans les infections urinaires comme le rendu des résultats sans antibiogramme pour les ECBU positifs sans leucocyturie, donc a priori ne justifiant pas d'antibiothérapie. En absence de neutropénie ou de grossesse, ces cas sont considérés comme des colonisations. Seule l'espèce en cause est rendue au prescripteur (22).

Pour finir, les résultats d'ECBU sont transmis par télétransmission sécurisée au prescripteur et parallèlement remis en mains propres en version papier sous enveloppe cachetée au patient. Dans l'étude, 5 prescripteurs n'avaient pas reçu ce résultat lors de notre contact téléphonique soit à J+4 ou J+5. Ce chiffre met en avant un frein technique évident et un travail possible sur l'optimisation de ce circuit.

## **Conclusion**

Cette étude pilote, en vie réelle, permet d'évaluer en prospectif les antibiothérapies prescrites par un large panel de médecins généralistes en s'affranchissant du biais de sélection habituel des études de pratique réalisées par envoi de questionnaires. Elle met en évidence une réévaluation satisfaisante de l'antibiothérapie probabiliste, malgré les contraintes organisationnelles liées à la médecine libérale. Mais à la vue des résultats secondaires (choix des molécules en probabiliste et après documentation), l'étude confirme l'importance de poursuivre les actions de sensibilisation au bon usage des antibiothérapies à destination de la ville. Le prescripteur comme le patient sont impliqués dans cette dynamique. La délivrance unitaire pourrait être un outil facilitant la réévaluation. D'autre part, au niveau national, une réflexion est en cours concernant la mise en place d'un antibiogramme restreint (nombre limité de molécules visibles par le prescripteur) pour le rendu des résultats d'ECBU.

# Conclusion de thèse

## CONCLUSION DE THESE

THESE SOUTENUE PAR :

Raphaël BONNET  
Emmanuelle PASQUET

TITRE :

**REEVALUATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE DANS L'INFECTION URINAIRE : EST-ELLE  
APPLICABLE EN MEDECINE GENERALE ?**

La résistance bactérienne représente un problème majeur de santé publique. Beaucoup d'actions de bon usage des antibiotiques concernent l'hôpital et peu sont destinées à la ville, où pourtant 90% des antibiotiques sont prescrits. L'infection urinaire représente 20% des prescriptions d'antibiotiques en ville. A l'exception des traitements minutes, cette antibiothérapie devrait être réévaluée à J3, en prenant en compte l'évolution clinique et les données microbiologiques.

Le travail de notre thèse a consisté à élaborer un protocole de recherche clinique et à réaliser une étude pilote dont l'objectif est d'évaluer le pourcentage de réévaluation de l'antibiothérapie probabiliste dans l'infection urinaire de l'adulte nécessitant un traitement en ambulatoire de plus de trois jours.

Cette étude bicentrique (deux groupements de laboratoire), observationnelle, descriptive, transversale a inclut de façon prospective et consécutive les patients réalisant un ECBU dans l'un des laboratoires du bassin annécien participant à l'étude. Les renseignements cliniques étaient recueillis à l'aide d'une fiche standardisée au moment du recueil de l'ECBU. Un appel téléphonique au patient et/ou au médecin généraliste à J3-J4 a permis d'estimer le taux de réévaluation, la pertinence de l'antibiothérapie initiale et la conformité aux recommandations nationales lors de la réévaluation. L'objectif secondaire était d'évaluer le taux d'ECBU réalisés hors recommandations (cystites simples).

Le protocole a été soumis à l'approbation d'un CCTIRS, CPP et de la CNIL. Le protocole prévoyait l'inclusion de 350 patients. Malheureusement le recrutement a été limité en cours d'étude, par le retrait de 3 groupements de laboratoires sur 5 et nous présentons donc ici, les résultats de cette étude pilote.

46 patients ont été inclus. 4 patients sont perdus de vue. Sur les 42 patients analysables, 33 ont bénéficié d'un traitement de plus de 3 jours. Le taux de réévaluation à 72h était de 22/33 (66,7%). En cas de traitement de plus de 3 jours, la principale molécule prescrite en probabiliste était une fluoroquinolone à raison de 48,5% soit 16 prescriptions. 53,6% des antibiothérapies probabilistes étaient adaptées aux recommandations de la SPILF. Seulement 45,4% étaient adaptées après réévaluation.

Cette étude, en vie réelle, permet d'évaluer en prospectif, les antibiothérapies prescrites par un large panel de médecins généralistes, en s'affranchissant du biais de sélection habituel des études de pratique réalisées par envoi de questionnaires (vignettes cliniques). Elle met en évidence une réévaluation satisfaisante de l'antibiothérapie probabiliste, malgré les contraintes organisationnelles liées à la médecine libérale (envoi des résultats, rappel du patient). Par contre, à la vue des résultats secondaires (choix des molécules en probabiliste et documenté), l'étude confirme l'importance de poursuivre les actions de bon usage des antibiothérapies à destination de la ville.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER  
Grenoble, le 04/05/17

(\*) LE DOYEN

Pour la Présidente  
et par délégation  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Jean-Paul ROMANET

(\*) LE PRESIDENT DE LA THESE

(\*) PROFESSEUR *Raboch HILBERT*

## Bibliographie

1. ANSM. Les antibiotiques considérés comme « critiques »: premières réflexions sur leur caractérisation [Internet]. ANSM; 2013. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-antibiotiques-consideres-comme-critiques-premieres-reflexions-sur-leur-caracterisation-Point-d-information>
2. Carlet J, Le Coz P. Rapport Task force: propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. Ministère des affaires sociales, de la santé et du droits des femmes; 2015.
3. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. Ministère chargé de la santé;
4. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours. HAS; 2014.
5. Infections-Urinaires\_SPILF.doc - infections-urinaires-spilf.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>
6. ARLIN Haute Normandie, OMEDIT Haute Normandie. Réévaluation de l'antibiothérapie avant la 72ème heure: quelles traces dans les dossiers ? Une enquête régionale. In Paris; 2012.
7. Afekouh H, Baune P, Abbas R, De Falvelly D, Guermah F, Haber N. Antibiotic prescription evaluation in the rehabilitation ward of a geriatric hospital. *Med Mal Infect.* déc 2015;45(11-12):427-35.
8. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. [Internet]. ANSM; 2016 oct. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/(offset)/0)
9. Denes E, Prouzergue J, Ducroix-Roubertou S, Aupetit C, Weinbreck P. Antibiotic prescription by general practitioners for urinary tract infections in outpatients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* nov 2012;31(11):3079-83.
10. Grigoryan L, Zoorob R, Wang H, Trautner BW. Low Concordance With Guidelines for Treatment of Acute Cystitis in Primary Care. *Open Forum Infect Dis.* dec 2015;2(4):ofv159.
11. Dekker ARJ, Verheij TJM, van der Velden AW. Inappropriate antibiotic prescription for respiratory tract indications: most prominent in adult patients. *Fam Pract.* Aug;2015;32(4):401-7.
12. Rotjanapan P, Dosa D, Thomas KS. Potentially inappropriate treatment of urinary tract infections in two Rhode Island nursing homes. *Arch Intern Med.* 14 march 2011;171(5):438-43.
13. rapport\_onerba\_2015.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2017]. Disponible sur: [http://www.onerba.org/IMG/pdf/rapport\\_onerba\\_2015.pdf](http://www.onerba.org/IMG/pdf/rapport_onerba_2015.pdf)
14. Santé Publique France, ANSM, ANSES. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France: Nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. 2016 nov. Report No.: 979-10-289-0299-5.
15. Sarma JB, Marshall B, Cleeve V, Tate D, Oswald T, Woolfrey S. Effects of fluoroquinolone restriction (from 2007 to 2012) on resistance in Enterobacteriaceae: interrupted time-series analysis. *J Hosp Infect.* sept 2015;91(1):68-73.
16. Mitchell BG, Gardner A. Mortality and Clostridium difficile infection: a review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 30 may 2012;1(1):20.
17. Reacher M, Verlander NQ, Roddick I, Trundle C, Brown N, Farrington M, et al.

Excess Mortality Attributable to *Clostridium difficile* and Risk Factors for Infection in an Historic Cohort of Hospitalised Patients Followed Up in the United Kingdom Death Register. *PloS One*. 2016;11(3):e0149983.

18. Garey KW, Sethi S, Yadav Y, DuPont HL. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. dec 2008;70(4):298-304.

19. Llor C, Rabanaque G, López A, Cots JM. The adherence of GPs to guidelines for the diagnosis and treatment of lower urinary tract infections in women is poor. *Fam Pract*. june2011;28(3):294-9.

20. Etienne M, Lefebvre E, Frebourg N, Hamel H, Pestel-Caron M, Caron F, et al. Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis based on rapid urine test and local epidemiology: lessons from a primary care series. *BMC Infect Dis*. 11march2014;14:137.

20. Bourdellon, Pulcini C, Fougnot, May. Impact et acceptation de l'antibiogramme ciblé sur la prescription d'antibiotiques en médecine générale à l'échelle d'une région française. JNi. In Lille; 2016.

21. Jaureguy F. Cacher au clinicien l'antibiogramme des ECBU positifs sans leucocyturie pour lui éviter la tentation de l'antibiothérapie. RICAI In Paris; 2016.

## Annexes

### Annexe 1 : Note d'information/recueil de non opposition

#### **Etude ATB REVU : Réévaluation de l'antibiothérapie probabiliste de l'infection urinaire de l'adulte en ambulatoire**

Personnes responsables de l'étude: **Docteur Virginie VITRAT**, infectiologue, Centre Hospitalier Annecy-Genevois, 1 avenue de l'Hôpital, Epagny Metz-Tessy, 74374 Pringy Cedex – **Emmanuelle PASQUET** interne et **Raphael BONNET** interne.

Ce document doit être remis à chaque patient.

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de la prise en charge d'une probable infection urinaire, votre médecin vous a prescrit une analyse d'urine et éventuellement un traitement antibiotique à débiter dès sa réalisation.

L'augmentation permanente de la résistance des bactéries aux antibiotiques est préoccupante ; elle est favorisée par un usage inadapté des antibiotiques. Le traitement de l'infection urinaire, repose, le plus souvent, sur un traitement antibiotique d'une durée de plus de trois jours. Avant d'avoir les résultats de l'analyse d'urine, si un traitement antibiotique est nécessaire, son choix repose sur un « pari », prenant notamment en compte les bactéries les plus fréquemment responsables d'infections urinaires. Le choix de cet antibiotique doit être réévalué avec les résultats de l'analyse d'urine qui sont disponibles 24 à 48h plus tard. Cette réévaluation est importante afin que l'antibiotique soit adapté à la bactérie responsable de l'infection en privilégiant l'antibiotique, ayant le risque le plus faible d'induire le développement de résistance tout en préservant l'efficacité.

Cette étude observationnelle a pour but de décrire le taux de réévaluation de l'antibiothérapie dans l'infection urinaire.

Elle est conduite dans plusieurs laboratoires d'analyses médicales et ne modifiera en rien votre prise en charge ; il ne sera réalisé aucun prélèvement biologique, ni aucune consultation supplémentaire et cette étude n'entraînera aucun frais supplémentaire. Vous êtes libre d'accepter d'y participer. Un refus ne modifiera pas vos relations avec le laboratoire ni avec votre médecin.

Si le résultat de votre analyse d'urine est positif, le laboratoire nous transmettra vos coordonnées avec une fiche de renseignements cliniques et le résultat de l'analyse d'urine. Vous pourrez être contacté par téléphone dans les 4 jours à venir.

Si le résultat de votre analyse d'urine est négatif, c'est-à-dire s'il n'y a pas d'infection urinaire, votre participation s'arrêtera et vous ne serez pas appelé.

Les données recueillies dans le cadre de cette étude, à partir de votre dossier médical au laboratoire ..... (nom du laboratoire), seront codées sans mention des noms et prénoms et resteront strictement confidentielles, couvertes par le secret

médical. Vous ne pourrez pas être identifiés sur les documents de l'étude et votre identité ne sera révélée en aucun cas dans les rapports ou publications scientifiques éventuels résultant de cette étude.

Le Comité de Protection des Personnes Sud-Est IV a confirmé le caractère non-interventionnel de cette recherche.

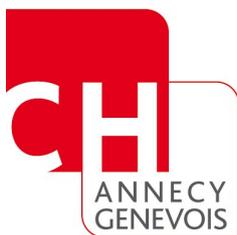
Les données collectées seront traitées informatiquement et ont fait l'objet d'une demande d'autorisation à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées : dans ce cas vous ne pourrez pas être inclus dans l'étude. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du responsable du laboratoire.

En pratique, en l'absence d'opposition de votre part, vous serez inclus dans cette étude.

Vous pouvez librement et sans conséquence sur votre prise en charge ultérieure, vous opposer à l'utilisation de vos données dans un but de recherche, en informant le responsable du laboratoire d'analyses médicales .....

Le responsable de l'étude, Dr Virginie VITRAT, service infectiologie du Centre Hospitalier Annecy Genevois, est joignable au n° de téléphone suivant 04 50 63 66 02.



SERVICE DE MALADIES INFECTIEUSES ET DE MEDECINE  
INTERNE  
CENTRE HOSPITALIER ANNECYGENEVOIS  
1 AVENUE DE L'HOPITAL - BP 90074 - 74374 PRINGY CEDEX

## Annexe 2 : Avis CPP

### Comité de Protection des Personnes SUD-EST IV

Centre Léon Bérard - 28 rue Laennec - 69373 LYON CEDEX 08

Président : Dr. David PEROL  
Vice-président : Mme Pascale CHIFFE-COSTANZO  
Secrétaire général : Dr. Daniel ESPINOUSE

**Docteur Virginie VITRAT**  
**DRCI**  
**Centre Hospitalier Annecy Genevois**  
**1 Avenue de l'Hôpital - Metz-Tessy**  
**BP 90074**  
**74374 PRINGY CEDEX**

N/Réf. : L16-101  
Objet : Demande d'avis

Lyon, le 8 juin 2016

Madame,

Le Comité a reçu le 2 juin 2016 votre demande relative à l'étude **ATB REVU** intitulée "**Réévaluation de l'antibiothérapie probabiliste de l'infection urinaire de l'adulte en ambulatoire**".

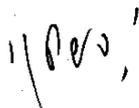
Il s'agit d'une étude multicentrique, observationnelle, descriptive, avec inclusions prospectives dont l'objectif est de déterminer le pourcentage de réévaluation (= adaptation au vu des données cliniques et microbiologiques) de l'antibiothérapie probabiliste dans l'infection urinaire de l'adulte nécessitant un traitement en ambulatoire de plus de trois jours. Elle va concerner 360 patients majeurs avec ECBU positif inclus dans 5 groupements de laboratoire du bassin annécien.

Le Comité a examiné cette demande au cours de sa séance du 7 juin 2016. Au vu des informations fournies, il considère que cette recherche est non interventionnelle et qu'elle ne nécessite pas l'avis d'un CPP pour être conduite en France.

*Cet avis n'est que consultatif et n'a donc pas de valeur légale.*

Membres présents à la séance : Dr. D. ESPINOUSE, Mme M. MONTANGE, Dr. P. CONY-MAKHOUI, Mme N. FALETTE, Mme Raymonde MARAVAL-GAGET, Dr. A. BERTRAND (Cat. 1 Recherche biomédicale); Dr. M. LE GAL (Cat. 2 Médecin généraliste); Mme N. CORDAT, Mme A.L. CLAUDEL (Cat. 3 Pharmacien hospitalier); Mme H. MADIOT (Cat 4 Infirmier); Mmc C. KAPITZ (Cat. 5 "Ethique"); Mme M.A. EUDELIN (Cat. 8 "Juridique"); Dr. D. AZOULAY, Mme C. FABRY (Cat.9 Représentant d'association).

Pour le Président de séance,  
Dr. David PEROL



Secrétariat : Odette MARI'AZ

☎ 04 78 78 27 61 - ☎ 04 78 78 28 58 - E-mail : odette.maritaz@lyon.unicancer.fr

## Annexe 3 : Accord CCTIRS



MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE,  
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

Paris, le 12 juillet 2016

Direction générale de la recherche et de l'innovation  
Service de la performance, du financement et de la contractualisation  
avec les organismes de recherche  
Département de la culture scientifique et des relations avec la société

Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière  
de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS)  
Affaire suivie par : Claudine Poudroux

Recommandé avec AR - Numéro de dossier à rappeler dans toute  
correspondance : CCTIRS N° 16-531

Responsable administrative CCTIRS : Francine Gaufreteau  
Mél. : [francine.gaufreteau@recherche.gouv.fr](mailto:francine.gaufreteau@recherche.gouv.fr)

Vos réf. : -



Madame,

Conformément aux dispositions de la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994, vous avez adressé au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, un projet de traitement automatisé de données nominatives relatif à une étude intitulée : « Réévaluation de l'antibiothérapie probabiliste de l'infection urinaire de l'adulte en ambulatoire. Etude ATB REVU. ».

Après examen de votre dossier, le Comité consultatif a émis l'avis ci-joint.

Les remarques émises par le Comité sont à prendre en compte pour votre dossier CNIL. Si vous souhaitez faire parvenir le dossier corrigé au CCTIRS, il serait archivé sans réponse de notre part.

En revanche, le Comité appelle votre attention sur le fait que **toute modification ultérieure du projet** (modification substantielle) que vous lui avez soumis doit être portée à sa connaissance par courrier postal incluant un dossier unique où **les éléments anciens** figurent en « barrés » et **les éléments nouveaux sont surlignés**.

Nous vous informons qu'un guideline de rédaction de la lettre d'information et du formulaire de consentement est disponible sur le site web du CCTIRS.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de mes salutations les meilleures.

Didier HOFFSCHIR  
Chef du département de la culture scientifique  
et des relations avec la société

Madame Virginie VITRAT  
CH ANNECY-GNEVOIS, CHANGE  
Service de Maladies Infectieuses  
1, avenue de l'Hôpital - BP 90074  
EPAGNY METZ-TESSY  
74374 PRINGY Cedex

Copie à : Monsieur Nicolas BEST  
CH ANNECY-GNEVOIS, CHANGE  
1, avenue de l'Hôpital - BP 90074  
EPAGNY METZ-TESSY  
74374 PRINGY Cedex

1, rue Descartes - 75231 Paris Cedex 05  
<http://ww.recherche.gouv.fr>

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE,  
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
DIRECTION GÉNÉRALE DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION

**Comité consultatif sur le traitement de l'information  
en matière de recherche dans le domaine de la santé**

Dossier n° 16-531

Intitulé de la demande : **Réévaluation de l'antibiothérapie probabiliste de l'infection urinaire  
de l'adulte en ambulatoire. Etude ATB REVU.**

Responsable scientifique : **Virginie VITRAT**  
CH ANNECY-GÉNEVOIS, CHANGE  
Service de Maladies Infectieuses  
1, avenue de l'Hôpital - BP 90074  
EPAGNY METZ-TESSY  
74374 PRINGY Cedex

Demandeur : **Nicolas BEST**  
CH ANNECY-GÉNEVOIS, CHANGE  
1, avenue de l'Hôpital - BP 90074  
EPAGNY METZ-TESSY  
74374 PRINGY Cedex

Dossier reçu le : 6 juin 2016

Dossier examiné le : 7 juillet 2016

**Avis du Comité consultatif :**

**Avis favorable**

*Toutefois, le comité demande de prendre en compte les remarques suivantes pour le dossier qui sera soumis à la CNIL :*

*La liste des laboratoires d'analyses médicales participants est à fournir ainsi que l'avis du CPP demandé.*

*Dans la note d'information, il devrait être précisé que le refus de participation modifie pas la prise en charge du*

Fait à Paris, le 12 juillet 2016

Jean-Louis Serre  
Président du Comité consultatif

## Annexe 4 : Protocole de recherche



### Réévaluation de l'antibiothérapie probabiliste de l'infection urinaire de l'adulte en ambulatoire

Promoteur : Centre Hospitalier Anancy Genevois, 1 Avenue de l'hôpital,  
Epagny Metz-Tessy, BP 90074, 74374 Pringy Cedex

#### Investigateurs principaux :

Dr VITRAT Virginie, infectiologue  
PASQUET Emmanuelle, interne en médecine générale  
BONNET Raphael, interne en médecine générale

#### Investigateurs associés:

Groupement Bionecy : Dr BUREL Edith, Dr JOBERT Elodie

– laboratoire des Carrés (Anancy le Vieux), laboratoire de Cran–Gevrier, laboratoire du Foron (La Roche sur Foron), laboratoire de Saint Jorioz, laboratoire de Seynod, laboratoire de la Mandallaz (Sillingy), laboratoire de Thônes

Groupement BioAlp : Dr CHAUVELIER Stéphanie

– laboratoire Baltassat (Annemasse), laboratoire des Vallées (Fillinges), laboratoire de Ferney Voltaire, laboratoire de l'Aiglette (Gex)

Groupement Mirialis : Dr TESSIER Edouard

– laboratoire de Bellegarde sur Valserine, laboratoire de Bons en Chablais, laboratoire de Chamonix, laboratoire de Cluses, laboratoire d'Evian, laboratoire de Megève, laboratoire de Passy, laboratoire de Saint gervais Pouilly, laboratoire Saint Julien en Genevois, laboratoire de Sallanches, laboratoire General de Gaulle (Thonon les Bains)

Groupement BioLac : Dr PETITPREZ Vincent, Dr BREANT Isabelle

– laboratoire Saint Jean (Seynod), laboratoire de Meythet, laboratoire de la Balme, laboratoire de Groisy, laboratoire de Faverges, laboratoire de la gare (Anancy), laboratoire de Novel (Anancy), laboratoire avenue de Genève (Anancy)

Groupement Bioval : Dr GUYON Charlotte

–laboratoire rue du travail (Anancy), laboratoire de Cruseilles, laboratoire de Rumilly, laboratoire de Marignier, laboratoire des Vallées (Thonon les Bains)

## 1. Etat de la question et objectifs de la recherche

### 1.1 Contexte de la recherche

L'évolution et l'augmentation permanente de la résistance bactérienne aux antibiotiques (notamment vis-à-vis des fluoroquinolones et des céphalosporines) sont préoccupantes. Les bonnes pratiques en antibiothérapie recommandent de privilégier les antibiotiques ayant l'impact le plus faible sur le microbiote intestinal.<sup>1,2,3</sup>

Dans l'infection urinaire, l'antibiothérapie peut être selon le contexte, soit un traitement court : monodose ou inférieur à 3 jours, soit un traitement de plus de trois jours initialement probabiliste puis secondairement adapté à l'antibiogramme.

La réévaluation de l'antibiothérapie à 48-72h est un critère de qualité faisant partie des recommandations de la HAS sur le bon usage des antibiotiques.<sup>4</sup>

Les résultats biologiques associés à l'évolution clinique permettent d'adapter le traitement aux germes identifiés, de limiter la pression sur la flore bactérienne, de dépister un échec ou une intolérance et d'arrêter une antibiothérapie inutile.

La réévaluation à 72h prend du temps et nécessite une implication des prescripteurs dans le suivi de leurs pratiques thérapeutiques.

Des études ont été menées en ce sens dans le milieu hospitalier, mettant en évidence un manque de réévaluation en l'absence de stimulus notamment par les pharmaciens référents.<sup>5,6</sup>

A notre connaissance, il n'y a pas de donnée concernant la réévaluation de l'antibiothérapie en extrahospitalier.

Le choix de porter notre travail sur les infections urinaires se justifie sur le plan épidémiologique par une fréquence significative en cabinet et par la simplicité de l'application de la réévaluation selon les recommandations de la HAS.

1 : « *Caractérisation des antibiotiques considérés comme critiques. Rapport D'experts. ANSM. Novembre 2013* ». <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-antibiotiques-consideres-comme-critiques-premieres-reflexions-sur-leur-caracterisation-Point-d-information>

2 : « *Rapport Task Force : groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques par Jean Carlet et Pierre Le Coz. Octobre 2015* » [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_antibiotiques.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf)

3 : « *Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. Ministère chargé de la santé.* » [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_antibiotiques\\_2011-2016\\_.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf)

4 : « *Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours, HAS – Février 2014* ». [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1723138/fr/principes-generaux-et-conseils-de-prescription-des-antibiotiques-en-premier-recours](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1723138/fr/principes-generaux-et-conseils-de-prescription-des-antibiotiques-en-premier-recours)

5 : « *Réévaluation systématique de l'efficacité de l'antibiothérapie à 24-72h : description et bilan de l'organisation mise en place dans un établissement de psychiatrie générale de Marne : EPSM – Juin 2012* »

6 : « *La réévaluation de l'antibiothérapie à l'échelle régionale: le centre MedQual et l'Observatoire des antibiotiques de l'Omédit ont fédéré les médecins et pharmaciens des établissements de santé de la Région des Pays de la Loire en proposant une EPP centrée sur la réévaluation de l'antibiothérapie à 48-72h – 2012* »

## 1.2 Objectifs de la recherche

### 1.2.1 Objectif principal

Evaluer le pourcentage de réévaluation de l'antibiothérapie probabiliste dans l'infection urinaire de l'adulte nécessitant un traitement en ambulatoire de plus de trois jours.

### 1.2.2 Objectifs secondaires

- Evaluer la pertinence de l'antibiothérapie probabiliste au regard des recommandations nationales
- Evaluer la pertinence de l'antibiothérapie après réévaluation au regard des recommandations nationales
- Evaluer le pourcentage d'ECBU (Examen CytoBactériologique Urinaire) réalisés hors recommandations telles que : patients asymptomatiques ou infections urinaires nécessitant un traitement inférieur ou égal à 3 jours (cystites aiguës non compliquées)

## 1.3 Critères de jugement

### 1.3.1 Critère de jugement principal

Nombre d'antibiothérapies probabilistes réévaluées à 72h de la réalisation de l'ECBU chez des patients présentant une infection urinaire nécessitant un traitement de plus de 3 jours.

On entend par réévaluation : adaptation de l'antibiothérapie probabiliste au vu des données cliniques et microbiologiques.

En cas d'absence de réponse du patient et du prescripteur, on considère qu'il n'y a pas eu de réévaluation.

### 1.3.2 Critères de jugement secondaires

-Nombre d'antibiothérapies probabilistes adaptées en terme de molécule chez des patients présentant une infection urinaire nécessitant un traitement de plus de 3 jours.

On considère comme adaptée toute molécule correspondant aux préconisations de la SPILF selon la situation clinique.

- Nombre d'antibiothérapies adaptées après documentation microbiologique

On considère l'antibiothérapie comme adaptée s'il y a eu ajustement thérapeutique en prenant compte des résultats de l'antibiogramme, dans une optique de limiter l'utilisation des molécules pourvoyeuses de résistances (céphalosporines et fluoroquinolones) en dehors des situations obligeant la prescription de ces dernières.

On jugera comme adaptée toute sensibilité du germe identifié à la molécule prescrite après documentation. L'utilisation des fluoroquinolones et céphalosporines sera adaptée uniquement en cas d'infection urinaire masculine, d'absence d'autre l'alternative sur l'antibiogramme ou d'allergie sans autre molécule utilisable. Tout autre usage de ces 2 familles d'antibiotiques sera considéré comme inadapté. Dans la pyélonéphrite et la prostatite, l'usage de la fosfomycine, de la nitrofurantoïne ou pivmécilline sera considéré comme inadapté.

- Nombre de patients avec un ECBU positif, réalisé alors qu'ils étaient asymptomatiques ou qu'ils présentaient une cystite traitée par une antibiothérapie inférieure ou égale à 3 jours.

## 2. Population concernée

Cette étude concerne tous les patients majeurs se présentant dans l'un des laboratoires participants à l'étude pour la réalisation d'un ECBU.

## 2.1 Critères d'inclusion

Patients :

- âgés de 18 ans ou plus
- ayant une prescription d'ECBU
- se présentant dans l'un des laboratoires d'analyses médicales concernés par l'étude
- ayant complété la fiche de renseignements au laboratoire (coordonnées du prescripteur ; coordonnées du patient ; signes cliniques : brûlures mictionnelles, fièvre, douleurs lombaires ou pelviennes, absence de symptôme ; contexte : grossesse, chirurgie, traitement antibiotique en cours).
- ayant reçu l'information relative à l'étude, ne s'étant pas opposés à l'utilisation de leurs données.

## 2.2 Critères de non-inclusion

- Patients asymptomatiques (qui auront coché la case absence de symptôme dans la fiche de renseignement)
- Données indispensables manquantes : identités du prescripteur, pas d'information sur la présence ou non de symptômes.
- Infections urinaires liées aux soins dans un contexte chirurgical

## 2.3 Critères d'inclusion définitifs

- ECBU positif avec antibiogramme

## 2.4 Modalités de recrutement

Les personnes seront recrutées par les techniciennes de laboratoire lors de la réalisation de leur ECBU dans les 5 groupements de laboratoires : Mirialis, Bionecy, Biolac, Bioalpes, Bioval. Chaque groupement de laboratoire correspond à un plateau technique qui traite les prélèvements de plusieurs laboratoires. L'objectif est d'obtenir une représentativité des pratiques.

## 2.5 Modalités d'information et de recueil de la non-opposition

Lors de la réalisation de leur ECBU au laboratoire d'analyses médicales, la technicienne remettra aux patients susceptibles d'être inclus dans l'étude une notice d'information et recueillera la non-opposition à participer à l'étude. Les informations suivantes seront tracées dans le dossier médical informatif du patient : non opposition du patient à participer à l'étude, acronyme de l'étude et date de la non opposition. De façon à ne pas biaiser les résultats de l'étude, il a été omis volontairement omis de préciser au patient que le médecin prescripteur pourrait être appelé dans le cadre de l'étude.

Cf. Annexe 1

### 3. Méthode d'observation ou d'investigation retenue

Il s'agit d'une étude multicentrique, observationnelle, descriptive, transversale avec inclusions prospectives.

### 4. Origine et nature des données nominatives recueillies, justification du recours à celles-ci

Les données nécessaires à l'étude seront recueillies de 3 manières différentes :

- auprès du laboratoire : recueil de la fiche de renseignements cliniques + résultats ECBU
- appel téléphonique au patient
- appel téléphonique au médecin prescripteur de l'ECBU

Chaque laboratoire fournit uniquement les résultats de l'ECBU avec l'antibiogramme et la fiche de renseignements cliniques correspondants ; aucun autre résultat biologique archivé au laboratoire ne pourra être accessible. La fiche de renseignements cliniques est uniformisée pour tous les groupements de laboratoire, utilisée en pratique courante, sans modification induite par cette étude (cf. annexe 2).

La fiche de renseignements cliniques du laboratoire comporte un certain nombre d'informations dont certaines n'interviendront pas dans cette étude.

Celles-ci ne seront pas traitées et n'apparaîtront pas dans la base de données.

On retient uniquement les données suivantes nécessaires à l'étude :

- Identité et coordonnées du patient : pour pouvoir l'appeler
- Identité et coordonnées du prescripteur présentes sur l'ordonnance de prescription de l'ECBU : pour pouvoir l'appeler
- Sexe : les recommandations thérapeutiques sont différentes entre les hommes et les femmes
- Mois et année de naissance: pour en déduire l'âge afin d'exclure les mineurs
- Asymptomatique, infections liées aux soins dans un contexte chirurgical : critères d'exclusion
- Présence de signes fonctionnels urinaires, d'une hyperthermie, de douleurs lombopelviennes: critères d'inclusion
- Grossesse en cours: recommandation thérapeutique particulière
- Allergie connue: explication d'un choix de molécule et adaptation
- Traitement antibiotique en cours (ou devant débiter dès la réalisation de l'ECBU) avec si possible le nom de la molécule: évaluer la pertinence de l'antibiothérapie probabiliste

ECBU positif avec antibiogramme

Données recueillies lors de l'appel téléphonique du patient :

- Antibiothérapie en cours avec nom de la molécule

- Réponse à la question : « avez vous eu un échange avec votre médecin concernant votre traitement de l'infection urinaire ? »
- Modification ou non de l'antibiothérapie : nom de la nouvelle molécule si modification

Données recueillies lors de l'appel téléphonique du médecin prescripteur de l'ECBU :

- Réponse à la question : « Avez vous reçu les résultats de l'ECBU ? »
- Réponse à la question : « Avez vous pris connaissance des résultats de l'ECBU ? »
- Réponse à la question : « Ces résultats ont ils induits une modification de votre antibiothérapie probabiliste ? »

Cf. Annexe 3

## 5. Mode de circulation des données

Chaque laboratoire associé sélectionnera les patients avec ECBU positifs, non-opposés à l'étude. Les fiches de renseignements cliniques correspondantes et les résultats des ECBU seront préparés périodiquement (3 fois/semaine) par un personnel du laboratoire, rangés dans une enveloppe cachetée prévue à cet effet (identifiée avec le nom de l'étude). Mme PASQUET ou M BONNET récupéreront cette enveloppe au niveau de chaque laboratoire associé. Il n'y aura pas d'envoi postal, ni de stockage sur support numérique.

Dans les locaux de la DRCI du CHANGE, un identifiant unique anonyme sera attribué à chaque fiche. Toutes les données nécessaires à l'étude seront saisies dans un tableau Excel, à l'exception des données directement identifiantes (nom et téléphone du patient, et du médecin). Ce fichier sera sauvegardé sur une clé USB, conservée dans les locaux de la DRCI.

Au plus tard à J5 (dès que le patient et/ou le médecin auront été appelés) les fiches papiers seront anonymisées et conservées dans les locaux de la DRCI jusqu'au gel de la base de données. Ces fiches anonymisées ne comporteront plus de référence aux médecins prescripteurs ni aux laboratoires exécutants.

Dans la base de données finale, aucun lien ne pourra être fait entre un patient, un prescripteur ou un laboratoire.

## 6. Durée et modalités d'organisation de la recherche

### 6.1 Durée prévisionnelle de recrutement

Les patients seront inclus de façon prospective par périodes de 2 semaines consécutives, successivement dans chacun des 5 groupements de laboratoire.

L'ordre de participation de chacun des groupements sera défini par un tirage au sort. Chaque groupement estime avoir environ 30 ECBU positifs par jour.

Dans l'hypothèse où seulement la moitié serait exploitable pour notre étude (critère de non inclusion, absence d'antibiogramme, opposition des patients), cela porte le nombre d'ECBU à 15 par jour. Pour des raisons d'organisation logistiques (appels des patients +/- des prescripteurs) on limite à trois jours de recueil soit environ 45 ECBU par semaine.

Sur 10 semaines cela représente un potentiel de 450 ECBU.

En supposant un taux de 20% de données manquantes correspondant à l'absence de réponse du patient et du prescripteur, 360 patients seront évaluables.

## 6.2 Durée de participation des personnes à la recherche

La durée de participation des patients débute lors du recueil de leur non-opposition à participer à l'étude et se termine au maximum à J5 après la réalisation de leur ECBU (période durant laquelle ils peuvent être contactés par téléphone). Le cas échéant, leur participation s'interrompt soit à la fin de l'entretien téléphonique si concluant soit après appel du prescripteur.

## 6.3 Déroulement pratique de la recherche

- J0-inclusion

L'inclusion a lieu lors de la visite du patient au laboratoire pour la réalisation de l'ECBU. Durant cette visite, les patients seront informés des objectifs et des modalités de l'étude. Les critères d'inclusion et de non inclusion seront vérifiés et la non opposition des personnes sera recueillie.

Puis le patient réalise son examen d'urine.

- De J1 à J2 - Recueil des ECBU

Les données nécessaires à la prise de contact avec le patient sont récupérées dans les conditions définies au paragraphe « 5. Mode de circulation des données » du présent protocole.

Les ECBU positifs avec antibiogramme seront recueillis 3 fois par semaine.

Le choix de ces jours de recueil sera établi à partir des données d'activités des laboratoires associés afin de cibler les jours les plus productifs, et également d'optimiser les chances de joindre le patient et/ou son prescripteur en limitant les appels aux jours ouvrables.

Les recueils se feront sur 2 semaines par groupement de laboratoires.

- De J3 à J4 - suivi téléphonique du patient. Cf. Annexe 4

Les patients seront contactés par téléphone afin de savoir si leur médecin a réévalué leur antibiothérapie depuis la réalisation de l'ECBU.

Deux tentatives seront réalisées pour joindre les patients :

-La première à J3

-La deuxième à J4 en cas d'absence de réponse

En cas de réponse positive à la question : « Avez vous eu un échange avec votre médecin concernant votre traitement de l'infection urinaire ? », la réévaluation de l'antibiothérapie par le médecin sera considérée comme réalisée.

Si le patient peut répondre à cette question, une deuxième lui sera posée afin de répondre aux objectifs secondaires : « votre antibiothérapie a-t-elle été modifiée ? Et si oui par quelle autre molécule ? »

- J4 à J5 - appel téléphonique au médecin prescripteur. Cf. Annexe 4

Dans les cas suivants :

-Le patient répond négativement à la question : « Avez vous eu un échange avec votre médecin concernant votre traitement de l'infection urinaire ? »

-Le patient ne sait pas répondre à la question

-Le patient n'a pu être joint malgré deux tentatives

Deux tentatives seront réalisées pour joindre le prescripteur :

-La première à J4

-La deuxième à J5 ouvrable pour les médecins qui n'ont pu être joint à la première tentative.

En cas de réponse négative à la question : « Avez vous reçu les résultats de l'ECBU ? », les patients seront exclus à posteriori à J5.

En cas de réponse positive à la question : « Avez vous reçu les résultats de l'ECBU ? », une deuxième question est posée : « Avez vous pris connaissance des résultats de l'antibiogramme ? » :

-Réponse négative : on considère qu'il n'y pas eu de réévaluation

-Réponse positive : on considère qu'il y a eu réévaluation

Dans le cas où il y a eu réévaluation de l'antibiothérapie, une dernière question est posée afin de savoir si les résultats de l'ECBU ont induit une modification de leur antibiothérapie probabiliste.

### 7. Méthode d'analyse des données

L'analyse descriptive des variables quantitatives se fera sous la forme moyenne, écart-type, médianes, extrêmes et interquartiles. Celle des variables qualitatives sera exprimée en fréquences et pourcentages. L'intervalle de confiance à 95% sera présenté pour les paramètres les plus pertinents.

Ces analyses seront faites sur l'ensemble de la population, et en « per protocole » en ne considérant que les cas pour lesquels le patient et/ou le prescripteur auront pu être joints.

Cette analyse se fera avec le logiciel SPSS.

### 8. Justification du nombre de sujets ou analyse de puissance

Il n'y a à l'heure actuelle pas de données concernant la réévaluation de l'antibiothérapie probabiliste dans l'infection urinaire nécessitant un traitement de plus 3 jours de l'adulte en ambulatoire.

Cependant, par le biais d'une enquête téléphonique auprès d'une dizaine de généralistes nous estimons ce taux de réévaluation à environ 50%.

Pour un intervalle de confiance avec une précision aux alentours de 5,4%, le calcul du nombre de sujets nécessaires dans cette étude pour un supposé taux de réévaluation proche de 50% est entre 330 et 350 patients.

Nous estimons un p (taux de réévaluation) à 50% pour avoir un intervalle de confiance au max de + ou - 5,5 donc le nombre de sujets nécessaires selon la méthode Wilson avec correction de continuité est au minimum de 330

## **Annexe 5 : Fiche de renseignement clinique**

### Identité et coordonnées du patient :

- nom prénom
- Date de naissance
- Numéro de téléphone
- Sexe

### Identité et coordonnées du médecin prescripteur :

- Nom prénom
- Numéro de téléphone

### Clinique :

- Brulures mictionnelles, pollakiurie
- Fièvre
- Douleurs lombaires, pelviennes
- Absence de symptôme

### Contexte :

- Grossesse
- Immunodépression => Greffe/chimiothérapie
- Chirurgical
- Traitement antibiotique en cours
- allergie

### Modalités de recueil :

- SAD
- Sonde jet
- Collecteur
- Milieu de jet

## **Annexe 6 : Case Report Form (CRF)**

A partir de la fiche de renseignement clinique :

### **Code du patient**

> Numéro d'anonymisation

**DDN** : mois / année de naissance

**Sexe** : F ou M

**Clinique** : menu déroulant : asymptomatique / Signes Fonctionnels Urinaires / hyperthermie / Douleurs lombo-pelviennes

**Grossesse** : OUI / NON

**Allergie** : NON / OUI > menu déroulant avec noms molécules : Pénicilline / Céphalosporines / Fluoroquinolones / Sulfamides / Autres

**Antibiothérapie en cours** : Aucune / Pénicilline / C3G orale / C3G parentérale / Fluoroquinolone / Bactrim / Nitrofurantoïne / Pivmécillinam / Autres / Non applicable

**Durée du traitement** : < ou = 3 jours / > 3 jours

**Antibiothérapie probabiliste adaptée selon les recommandations** : OUI / NON / Non applicable

A partir de l'appel du patient :

**Réévaluation** : OUI / NON / Ne sait pas / Absence de réponse / Non applicable

**Changement de molécule** : non / oui > menu déroulant : pénicilline / C3G orale / C3G parentérale / Fluoroquinolone / Bactrim / Nitrofurantoïne / Autres / Non applicable

A partir de l'appel du prescripteur :

**Réévaluation** : OUI / NON / Absence de réponse / Non applicable

**Changement de molécule** : NON / OUI > menu déroulant : Pénicilline / Céphalosporine / Fluoroquinolone / Bactrim / Nitrofurantoïne / Autres / Non applicable

A partir de l'Antibiogramme et de l'attitude suite à la réévaluation :

**Antibiothérapie adaptée après microbiologie**: OUI / NON / Non applicable

## **Annexe 7 : Questionnaires**

### **Questionnaire téléphonique patient :**

#### 1. Présentation et contexte

- Rappel et contexte de l'étude
- Résultats ECBU positifs = infection urinaire confirmée
- Antibiothérapie en cours : nom de la molécule

#### 2. Réévaluation

Avez-vous eu un échange avec votre médecin concernant votre traitement de l'infection urinaire ?

-Oui (on considère alors que la réévaluation a été faite, critère de jugement principal)

Votre antibiothérapie a-t-elle été modifiée ? (Critère de jugement secondaire)

Non

Oui, par quelle autre molécule ?

-Non : la discussion se conclut à ce niveau et relais auprès du médecin prescripteur

### **Questionnaire téléphonique prescripteur :**

#### 1. Présentation et contexte

- Etude
- Résultats ECBU + = infection urinaire confirmée

#### 2. Réévaluation

Avez-vous reçu les résultats de l'ECBU ?

Non : exclu à posteriori à J5

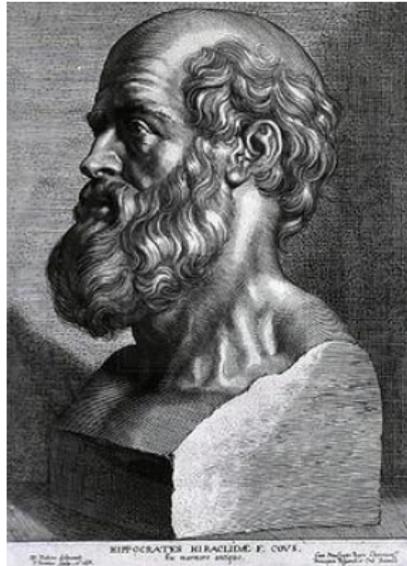
Oui : Avez-vous pris connaissance des résultats de l'antibiogramme ?

Non: absence de réévaluation

Oui : réponse critère de jugement principal

Ces résultats ont-ils induit une modification de votre antibiothérapie probabiliste ? = réponse aux critères de jugement secondaire

## Serment d'Hippocrate



### **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

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

*Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*