



HAL
open science

Temps médian et facteurs prédictifs du temps de guérison des cystites chez les femmes de plus de 18 ans en médecine générale

Barbara Clais

► **To cite this version:**

Barbara Clais. Temps médian et facteurs prédictifs du temps de guérison des cystites chez les femmes de plus de 18 ans en médecine générale. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01583257

HAL Id: dumas-01583257

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01583257v1>

Submitted on 7 Sep 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

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

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 169

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Temps médian et facteurs prédictifs du temps de guérison
des cystites chez les femmes de plus de 18 ans
en médecine générale

Présentée et soutenue publiquement
le 29 septembre 2016

Par

Barbara CLAIS

Née le 11 novembre 1986 à Strasbourg (67)

Dirigée par Mme Le Docteur Mathilde François, CCU

Jury :

M. Le Professeur Pierre-Louis Druais, PU..... Président
M. Le Docteur Patrice Le Floch-Prigent, MCU
M. Le Docteur Marc Rozenblat, Médecin généraliste
M. Le Docteur Michel Villiers-Moriamé, MCA



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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N°

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

DES MÉDECINE GÉNÉRALE

TEMPS MÉDIAN ET FACTEURS PRÉDICTIFS DU TEMPS DE
GUÉRISON DES CYSTITES CHEZ LES FEMMES DE PLUS DE
18 ANS EN MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement
Le 29 septembre 2016

Par

Me CLAIS Barbara
Née le 11 novembre 1986 à Strasbourg

Dirigée par le Docteur FRANÇOIS Mathilde

Jury :

Monsieur le Pr DRUAIS Pierre Louis, *Médecin généraliste, Professeur des universités,*
Président du jury

Madame le Dr FRANÇOIS Mathilde, *Médecin généraliste, Chef de clinique des universités*
Monsieur le Dr LE FLOCH-PRIGENT Patrice, *Chirurgien orthopédique, Maître de*
conférences des universités

Monsieur le Dr ROZENBLAT Marc, *Médecin généraliste et du sport*

Monsieur le Dr VILLIERS MORIAME Michel, *Médecin généraliste, Maître de conférences*
associé

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Pierre Louis DRUAIS pour l'honneur qu'il me fait de présider ma thèse.

Au Docteur Mathilde FRANÇOIS, pour m'avoir permis de travailler sur ce projet de recherche, pour ta disponibilité, tes conseils, tes encouragements et ta bonne humeur.

Aux membres du jury, Docteur LE FLOCH-PRIGENT, Docteur ROZENBLAT, Docteur VILLIERS MORIAME, qui me font l'honneur de juger cette thèse.

Au réseau Sentinelles, pour m'avoir fait confiance en m'accordant ce projet de recherche, et pour leur accueil.

Aux médecins Sentinelles qui ont participé à cette étude.

Au Docteur Victoire Roussel, pour m'avoir permis de découvrir le réseau Sentinelles et pour pour ses conseils.

À mes maîtres de stage, pour avoir participé à ma formation médicale, et plus particulièrement, aux Docteur Agnès BRYN et Docteur Murielle GUILLIER pour m'avoir fait partagé leur passion de la médecine générale, au Professeur Jean-François GAUTIER et son service pour m'avoir fait aimer l'endocrinologie.

À ma famille et mes amis que j'aime,

À Julien, mon compagnon, mon grand amour, merci d'être à mes côtés depuis toutes ces années,

À mes parents, pour votre amour et votre soutien infailible,

À mes brothers adorés, Benjamin et Maxime, à Katia

À mes grand-parents, tantes, oncles, cousines, cousins, double-cousines, double-cousins, marraine, filleule, parrain,

À Solange, Edith, Joël, Nathalie, Julien, Juliette et Pauline, pour m'avoir accueilli dans leur famille,

À ma « gogole préférée » Marie, ma Sabrina adorée, Mathilde, Michael pour leur amitié,

Aux Docteurs Alain et Marc PUIDUPIN, pour leurs précieux conseils,

À tous les médecins que je remplace pour leur confiance.

PRÉAMBULE

Cette thèse a pour objectif principal de déterminer le temps médian de guérison des cystites, chez les patientes de plus de 18 ans, après consultation d'un médecin généraliste, ainsi que les facteurs prédictifs de ce temps de guérison. Ce travail a été réalisé à partir des données recueillies au cours de l'étude Druti (Impact of Drug Resistance in community Urinary Tract Infections) réalisée entre janvier 2012 et février 2013.

Dans ce manuscrit, seront traités :

- Une introduction générale en quatre points :
 - Le réseau Sentinelles
 - Les infections urinaires
 - L'étude Druti
 - La méthode
- Les résultats de l'étude sur le temps médian de guérison des cystites et les facteurs prédictifs du temps de guérison chez les femmes de plus de 18 ans en médecine générale. Ce travail sera présenté sous la forme d'un article scientifique.

TABLE DES MATIÈRES

PRÉAMBULE	3
TABLE DES MATIÈRES	4
ABRÉVIATIONS	5
1. INTRODUCTION GÉNÉRALE	6
1.1. LE RÉSEAU SENTINELLES	7
1.2. LES INFECTIONS URINAIRES	7
1.2.1. ÉPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS URINAIRES	7
1.2.2. LES FACTEURS DE RISQUE ET DE RÉCIDIVE DE LA CYSTITE	8
1.2.3. LE DIAGNOSTIC CLINIQUE DES CYSTITES	9
1.2.4. LES CYSTITES À RISQUE DE COMPLICATION	12
1.2.5. EXAMEN CYTO-BACTÉRIOLOGIQUE DES URINES	12
1.2.6. TEMPS DE GUÉRISON ET FACTEURS PRÉDICTIFS RETROUVÉS DANS LA LITTÉRATURE	15
1.3. ÉTUDE DRUTI	17
1.4. MÉTHODE	17
1.4.1. RECHERCHE MÉTHODOLOGIQUE.....	17
1.4.2. MÉTHODE EMPLOYÉE : LE MODÈLE DE COX.....	18
1.4.3. VARIABLES SÉLECTIONNÉES POUR NOTRE ÉTUDE.....	29
2. ÉTUDE :	32
Temps médian et facteurs prédictifs du temps de guérison des cystites chez les femmes de plus de 18 ans en médecine générale	32
2.1. INTRODUCTION	34
2.2. POPULATION ET MÉTHODE	35
2.2.1. POPULATION	35
2.2.2. MÉTHODE	35
2.3. RÉSULTATS	37
2.3.1. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION	37
2.3.2. TEMPS DE GUÉRISON	39
2.3.3. ANALYSE UNIVARIÉE	39
2.3.4. ANALYSE MULTIVARIÉE	41
2.4. DISCUSSION	42
3. CONCLUSION GÉNÉRALE	46
4. ANNEXES	48
4.1. ANNEXE 1 : FACTEURS PRÉDICTIFS DU TEMPS DE GUÉRISON ET DU TAUX D'ÉRADICATION BACTÉRIENNE SELON LA LITTÉRATURE	49
4.2. ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE MÉDECIN À L'INCLUSION	51
4.3. ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE DE SUIVI À DEUX SEMAINES	55
4.4. ANNEXE 4 : PRÉCISIONS SUR LES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE	57
5. BIBLIOGRAPHIE	59

ABRÉVIATIONS

95%CI : Intervalle de Confiance à 95%

BMR : Bactérie Multi-Résistante

BU : Bandelette Urinaire

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CFU/ml : Colony Forming Units per milliliter

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

Druti : Impact of Drug Resistance in community Urinary Tract Infections

ECBU : Examen Cyto-Bactériologique des Urines

Inserm : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IU : Infection Urinaire

MG : Médecin Généraliste

ml : millilitre

OR : Odds Ratio

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE

1.1. LE RÉSEAU SENTINELLES

Le réseau Sentinelles a été créé en 1984 par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI). Il permet la constitution de grandes bases de données sur plusieurs maladies, grâce à la description de cas individuels vus en consultation de médecine générale, à visée de veille sanitaire et de recherche.

En 2012, ce réseau était constitué de 1 298 médecins généralistes (MG) libéraux, bénévoles et volontaires, exerçant en France Métropolitaine (soit 2,1 % des MG libéraux). Ils sont appelés "Médecins Sentinelles". Le réseau est coordonné par l'équipe "Surveillance et Modélisation des maladies transmissibles" de l'Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique de l'Inserm et de l'Université Pierre et Marie Curie, en collaboration avec l'Institut de veille sanitaire (InVS).

Grâce à la transmission hebdomadaire par les « Médecins Sentinelles » des données de leurs patients, le Réseau Sentinelles collecte de façon continue des informations sur huit indicateurs de santé : acte suicidaire, diarrhée aiguë, maladie de Lyme, oreillons, syndrome grippaux, urétrite masculine, varicelle, zona. À cela s'ajoutent des études ponctuelles réalisées auprès des médecins Sentinelles comme l'étude Druti (Impact of Drug Resistance in community Urinary Tract Infections).

1.2. LES INFECTIONS URINAIRES

1.2.1. ÉPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS URINAIRES

Les infections urinaires (IU) sont les infections bactériennes les plus courantes ⁽¹⁾ avec une incidence mondiale estimée de cent cinquante millions par an ⁽²⁾.

Aux États-Unis, 10,8 % (95%CI (intervalle de confiance à 95 %) : 9,4-12,2) des femmes âgées de plus de 18 ans ont eu une IU au cours des douze derniers mois diagnostiquée et traitée par un professionnel de santé ⁽³⁾. Cela représente aux États-Unis, en 2006, 8 149 000 consultations (0,7 % des consultations totales) dont 52 % avaient lieu en médecine générale⁽⁴⁾.

Un tiers des femmes a eu une IU avant leur 26 ans ⁽³⁾. Le risque calculé de développer une IU durant la vie d'une femme est de 60,4 % (95%CI : 55,1-65,8) ^(1,5).

En milieu rural anglais, une étude a retrouvé, chez des femmes de plus de 27 ans enregistrées auprès de MG, des épisodes de pollakiurie et de dysurie au cours des deux années précédentes dans respectivement 35 % et 27 % des cas. Ces épisodes ont rarement bénéficié d'une consultation (moyenne de 1,6 consultations dans l'année pour les femmes présentant plus de douze épisodes) ⁽⁶⁾.

Aux USA en 1995, le coût des IU a été estimé à 1,6 milliards de dollars ⁽³⁾. Ce coût a augmenté à 2,47 milliards en 2000 (coût ne prenant pas en compte le coût des traitements des patients en ambulatoire) ⁽⁵⁾.

En France, les IU sont au deuxième rang des motifs de consultation et de prescription d'antibiotiques ^(7,8). L'incidence annuelle est estimée entre quatre et six millions. Elles représentent 1 à 2 % de l'activité des MG ⁽⁹⁾. Selon une étude réalisée en 2005-2006 dans deux cabinets des Hauts de Seine, sur 683 femmes âgées de 18 à 87 ans consultant pour tout motif, 71 % (95%CI : 68-75) ont eu au moins une cystite dans leur vie et 19 % (95%CI : 17-22) dans l'année précédente. Parmi ces patientes, 70 % (95%CI : 67-74) avaient consulté lors du dernier épisode de suspicion de cystite ⁽¹⁰⁾.

Les IU sont donc un motif fréquent de consultation, notamment en médecine générale. Elles engendrent un coût important non seulement pour la sécurité sociale mais aussi pour la société en général.

1.2.2. LES FACTEURS DE RISQUE ET DE RÉCIDIVE DE LA CYSTITE

Le principal facteur de risque est le rapport sexuel et sa fréquence ⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Un antécédent d'IU chez une parente du premier degré ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾, un nouveau ou de multiples partenaires ^(14,15,17), l'utilisation de moyens de contraception (préservatifs avec ou sans spermicide ou lubrifiant, les spermicides seuls, le diaphragme et la contraception orale) ^(11-14,17-20) sont également retrouvés comme facteurs de risque. Hooton TM and al. ont décrit une plus grande fréquence des IU lors de la deuxième semaine du cycle menstruel ($p < 0,001$) ⁽²¹⁾. Deux hypothèses sont avancées par l'auteur : la possible augmentation du nombre de rapports sexuels au cours de cette période faisant suite aux menstruations ou un taux plus important d'oestrogènes qui favoriserait l'adhésion des germes pathogènes type *E. Coli* à la paroi vaginale. Ce rôle des oestrogènes reste cependant controversé : in vitro, il a été montré que l'adhérence des *E.Coli* sur les cellules épithéliales vaginales est plus importante lorsque les cellules sont collectées lors d'un pic d'oestrogène chez les femmes non ménopausées ⁽²¹⁾.

L'hyperoestrogénie augmenterait également l'atonie vésicale et la dilatation urétérale et diminuerait le péristaltisme urétéral, facilitant ainsi les IU hautes^(22,23). A contrario, un déficit oestrogénique chez les femmes ménopausées favorise les IU par modification de la flore vaginale, réduisant la proportion des lactobacillus et augmentant celle des *E. Coli*⁽²²⁾. Le bénéfice d'un traitement préventif par oestrogène diffère selon les études^(24,25).

La prise d'antibiotiques entre les 28^{ème} et 15^{ème} jours précédents l'IU sans nouvelle prise dans les 15 derniers jours augmentent le risque d'IU, quelle qu'en soit l'indication initiale (IU ou autre pathologie infectieuse) en modifiant la flore vaginale et favorisant ainsi la colonisation vaginale par des germes pathogènes⁽²⁶⁾.

Moins de 5 % des femmes présentant une IU ont une anomalie des voies urinaires^(27,28). L'incontinence urinaire est un facteur de risque d'IU chez les femmes ménopausées^(29,30). Hooton et all. ont observé une distance anus-urètre significativement plus courte de deux millimètres chez les jeunes patientes présentant des IU récidivantes⁽³¹⁾.

La présence d'un diabète augmenterait aussi le risque d'IU surtout lorsqu'il s'agit d'un diabète de type 2. Le mécanisme est inconnu ; il n'y a pas d'incidence du taux d'HbA1c ou de la présence d'une complication liée au diabète⁽³²⁻³⁴⁾.

Le risque de récurrence est majoré en cas de première épisode avant l'âge de 15 ans^(11,14) ou d'IU multiples^(11,12,25).

Enfin, des facteurs de risque comme l'obésité⁽³⁵⁻³⁷⁾, la carence en vitamine D^(16,35) ou la présence d'un résidu post-mictionnel^(25,38-40) sont controversés.

1.2.3. LE DIAGNOSTIC CLINIQUE DES CYSTITES

Chez les femmes, il faut distinguer la colonisation urinaire (bactériurie asymptomatique), les IU des voies urinaires hautes (les pyélonéphrites) et les IU des voies urinaires basses (les cystites).

1.2.3.1 Les symptômes

Les signes cliniques de la cystite aiguë décrits dans la conférence de consensus « Diagnostic et antibiothérapie des IU bactériennes communautaires de l'adulte » de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)⁽⁴¹⁾ sont :

- les brûlures ou la douleur à la miction (plus importante en début de miction pour 19 % des femmes, en fin de miction pour 67 % et constante durant la miction pour 14 % ⁽⁴²⁾)
- la pollakiurie (plus de six mictions par jour ou délai entre mictions de moins de 2h)
- les mictions impérieuses.

Ces symptômes apparaissent de façon plus ou moins brutale et peuvent être isolés ou associés. Chez les femmes plus âgées, les urines malodorantes sont le principal symptôme (60,6%) et le seul chez 26,6 % des ces patientes ⁽⁴³⁾. L'hématurie est le signe clinique étant le plus déterminant (spécificité de 87 % et sensibilité de 22 %) sans être un signe de gravité⁽⁴⁴⁾. Associés aux signes urinaires, des signes locaux et généraux peuvent être présents chez 75 % des patientes sans qu'il ne s'agisse d'une pyélonéphrite : sensation de "moins bien", asthénie, frissons, sensation de fièvre, agitation, nausées, gêne hypogastrique, douleurs lombaires ^(42,45-47).

Une femme qui présente un ou plusieurs signes d'IU a une probabilité d'IU de 50 % (95%CI : 41-55) ⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾. Quatre symptômes augmentent la probabilité d'IU par leur présence : la dysurie, la pollakiurie, l'hématurie et les douleurs lombaires ^(44,48). Mais aucun de ces symptômes n'a une spécificité supérieure à 50 % ⁽⁴⁷⁾.

Quatre facteurs diminuent la probabilité d'IU : absence de dysurie, absence de douleur lombaire, présence de leucorrhées, présence d'une irritation vaginale ^(44,48).

L'association d'une dysurie et d'une pollakiurie sans leucorrhée ni prurit vaginal a une valeur prédictive positive (VPP) de plus de 90 %. S'il existe en plus une hématurie associée en l'absence de douleur lombaire, la probabilité de cystite passe alors à 96 % ⁽⁴⁸⁾.

Une patiente qui présente un signe fonctionnel urinaire avec des leucorrhées à l'examen gynécologique garde une probabilité d'IU de 23%. Une patiente avec deux signes urinaires, une surcharge vaginale, un examen clinique non contributif et une BU négative garde une probabilité d'avoir une IU de 15 à 20 % ^(44,48).

Un antécédent d'IU ne modifie pas la probabilité d'une nouvelle IU contrairement à un antécédent de lithiases urinaires qui la diminue ⁽⁴⁷⁾. La VPP de l'auto-diagnostic est de 84 % ⁽⁴⁸⁾.

Il n'y a pas de corrélation entre la fréquence et la sévérité des symptômes, et la présence ou non d'une bactériurie, le taux de bactériurie, le type de bactéries et la présence d'une résistance ^(45,46,50-53).

1.2.3.2 La bandelette urinaire

Les leucocytes, témoins d'une inflammation, sont mis en évidence grâce à la détection d'une leucocyte estérase provenant à la fois des leucocytes intacts et des leucocytes lysés. Le seuil de détection est d'environ 10^4 leucocytes par mm^3 . Des faux-positifs sont possibles en cas de contamination par la flore vaginale ou de présence de *Trichomonas*. Des faux-négatifs sont possibles en cas de forte glycosurie, cétonurie ou protéinurie ou en présence d'acide borique, d'acide oxalique, de traitement par acide ascorbique, céphalosporines de 1ère génération, tétracyclines, nitrofurantoïne ou gentamycine ⁽⁵⁴⁾.

Les nitrites permettent de détecter les entérobactéries, seules bactéries produisant une nitrate réductase. Le seuil de détection est de 10^4 UFC/ml. Toutefois, ce seuil n'est atteint que si les urines ont séjournées suffisamment longtemps dans la vessie (au moins quatre heures) afin de permettre aux bactéries de convertir suffisamment de nitrates en nitrites. Des faux-négatifs sont possibles en cas de bactériurie faible, de régime restreint en nitrates, de pH urinaire inférieur à 6.0, de traitement diurétique, de traitement par acide ascorbique, de taux de bilirubines urinaires élevé. Des faux-positifs sont possible en cas de contamination ou d'exposition à l'air ⁽⁵⁴⁾.

Une bandelette urinaire (BU) positive pour les leucocytes ou les nitrites dans les urines a une sensibilité de plus de 90 % avec une spécificité de 40 % ⁽⁵⁵⁾. En cas de BU négative pour les leucocytes, les nitrites et le sang, la valeur prédictive négative (VPN) est de 73 % à 76 % ^(56,57). Ce sont les nitrites qui aident le plus au diagnostic ^(49,55,58) avec une VPP à 96 %, une VPN à 30 %, une spécificité à 94 %, et une sensibilité à 44 %, indépendamment du résultat des leucocytes et de l'hématurie ⁽⁵⁹⁾.

La BU est le seul examen recommandé dans la cystite aiguë non à risque de complication selon la SPILF ⁽⁴¹⁾. En cas de cystite à risque de complication, elle est recommandée car un autre diagnostic doit être évoqué en cas de négativité. Mais un examen cyto-bactériologique des urines (ECBU) doit être réalisé de manière systématique.

1.2.4. LES CYSTITES À RISQUE DE COMPLICATION

Les facteurs de risque de complication selon la SPILF sont :

- toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire
- une grossesse
- un âge de plus de 65 ans associé à au moins trois critères de fragilité ou un âge de plus de 75 ans
- une immunodépression grave
- une insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min)⁽⁴¹⁾.

Les critères de fragilité sont :

- une perte de poids involontaire durant la dernière année
- une vitesse de marche lente
- une faible endurance
- une faiblesse/fatigue
- une activité physique réduite.

Le risque de développer une pyélonéphrite suite à une cystite est très faible chez les patientes sans facteur de risque de complication (moins de 1 %) et est identique que la patiente soit traitée ou non pour sa cystite⁽⁶⁰⁾.

1.2.5. EXAMEN CYTO-BACTÉRIOLOGIQUE DES URINES

1.2.5.1 La leucocyturie

A l'état physiologique, l'urine contient moins de 10^3 leucocytes par millilitre. La leucocyturie est considérée comme significative si elle est supérieure ou égale à 10^4 /ml⁽⁴¹⁾. Sa présence a une VPP de moins de 50 % mais son absence a une forte VPN (91 à 97 %) et une sensibilité de 93,7 %⁽⁶¹⁾. La leucocyturie n'est pas spécifique des IU. On la retrouve également en cas d'infections vaginale ou vulvaire, de maladies inflammatoires, de tuberculose,....

1.2.5.2 La bactériurie

Seule la culture a valeur de confirmation diagnostique. La présence de bactéries à l'examen direct correspond le plus souvent à une bactériurie de l'ordre de 10^5 UFC/ml pour des urines

non centrifugées. Le caractère pathogène d'un micro-organisme et le seuil de bactériurie significative dépendent du type du micro-organisme et de son niveau d'implication dans l'étiologie des IU.

Selon les recommandations REMIC 2010 ⁽⁶²⁾, quatre catégories ont ainsi été définies :

- Groupe 1 : pathogènes considérés comme systématiquement responsables d'IU s'ils sont présents : *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, les *Salmonella* spp, les mycobactéries.
- Groupe 2 : pathogènes responsables d'IU mais plus fréquemment impliqués dans des infections nosocomiales ou lorsqu'il existe des facteurs anatomiques ou iatrogènes favorisants : Entérobactéries (*Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, par exemple), *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp. et *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium urealyticum* (patients avec une lithiase urinaire), *Haemophilus* spp.
- Groupe 3 : pathogènes dits «douteux» regroupant des bactéries à Gram positif (*Streptococcus agalactiae*, *Aerococcus urinae*, les staphylocoques à coagulase négative autres que *S. saprophyticus*), à Gram négatif (*Acinetobacter* spp., *Oligella urethralis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, autres *Pseudomonadaceae*) ou les *Candida* spp. (surtout *C. albicans* et *C. glabrata*). Les infections à *Candida* spp. se rencontrent surtout chez les patients porteurs d'un cathétérisme urinaire ou ayant subi une endoscopie ou un acte chirurgical et traités par antibiotiques.
- Groupe 4 : espèces considérées comme des contaminants et appartenant à la flore urétrale ou génitale de proximité : *Lactobacillus* spp., streptocoques alpha hémolytiques, *Gardnerella vaginalis*, bacilles corynéformes (à l'exception de *C. urealyticum* et *C. seminale*). Leur isolement associé à la présence de cellules épithéliales urinaires à l'examen direct des urines signe de façon quasi certaine une contamination à l'occasion du prélèvement.

Les seuils de bactériurie retenus en cas de signes cliniques sous condition d'une leucocyturie positive et de la présence maximale de deux espèces, sont 10^3 UFC/ml pour la catégorie 1 et 10^5 UFC/ml pour les catégories 2 et 3. Dans le cadre de la catégorie 3, la positivité d'au moins deux échantillons urinaires est préconisée. Pour les germes de la catégorie 4, ils ne sont pris en compte que si le prélèvement a été réalisé par ponction sus-pubienne ou si leur

présence est confirmée sur un deuxième échantillon, en l'absence de contamination par la flore de proximité et après discussion avec le clinicien.

Une bactériurie sans leucocyturie doit faire évoquer, par ordre de fréquence, une contamination (mauvaises conditions de prélèvement), un retard au traitement de l'ECBU (lyse des leucocytes), une colonisation urinaire, une IU débutante et plus rarement, une IU chez le patient neutropénique. En cas de bactériurie significative sans leucocyturie associée, on tient compte de la bactériurie s'il existe un contexte d'immunodépression. Le prélèvement est à recommencer chez les patients immunocompétents.

1.2.5.3 Les germes retrouvés au cours des cystites

Selon les résultats de l'étude ARESC⁽⁶³⁾ réalisée en France chez les patientes âgées de 18 à 65 ans vues en consultation de médecine générale, de gynécologie et d'urologie, présentant une cystite sans risque de complication (hormis les femmes enceintes), les germes retrouvés sont :

- *E. Coli* : 83,8 %
- *S. saprophyticus* : 4,3 %
- *Proteus mirabilis* : 3,1 %
- *S. agalactiae*, Streptococcus sp. : 2,7 %
- *E. faecalis*, *E. faecium*, autres Enterococcus sp. : 1,2 %
- *Klebsiella pneumoniae* : 1 %
- Enterobacter sp. (*E. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. sakazakii*, Enterobacter sp.) : 0,6 %
- Citrobacter sp. (*C. brackii*, *C. freundii*, *C. koseri*) : 1,2 %
- Autres enterobacteria (*H. alvei*, *K. ornithinolytica*, *K. oxytoca*, *K. terrigena*, *Klebsiella* spp, *M. morgani*, *Pantoea* spp., *Serratia marcescens*, *S. odorifera*, *S. ficaria*, *S. liquefacens*, *Salmonella* sp.) : 1%
- *S. aureus* : 0,2 %
- Autres coagulase négative staphylococci (*S. bovis*, *S. capitis*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. lentus*, *S. lugdunensis*, *S. mitis*, *S. simulans*, *S. warneri*, *S. xylosoles*, *Staphylococcus* sp., *Micrococcus* sp.) : 0,8 %

1.2.6. TEMPS DE GUÉRISON ET FACTEURS PRÉDICTIFS RETROUVÉS DANS LA LITTÉRATURE

Chez les patientes suspectes de cystite, 71 % ont une amélioration ou guérison de leurs symptômes à une semaine sans traitement (seulement 35 % des ECBU étaient positifs), 28 % n'ont plus de symptômes à une semaine après introduction d'un traitement par placebo^(51,64). En cas de cystite confirmée traitée par placebo, 12 à 20 % des patientes n'ont plus de symptômes à 3-5 jours, 26 à 42 % à 7-10 jours, 51 % à 6 semaines^(50,65).

Le délai moyen de guérison d'une cystite non à risque de complication traitée varie de 3,5 à 4 jours^(45,46,66). La durée médiane des symptômes est évaluée à 2 jours pour les symptômes généraux (sensation de moins bien, asthénie, irritabilité, sensation fébrile), 3 jours pour les symptômes locaux (douleur hypogastrique ou lombaire) et 4 jours pour les symptômes urinaires⁽⁴⁵⁾.

Les facteurs prédictifs retrouvés qui augmentent le temps de guérison sont^(45,46,53,67-69) :

- la présence d'une pollakiurie
- des symptômes plus sévères initialement
- une patiente présentant des symptômes psychosomatiques fréquents
- un antécédent de cystite
- un ECBU négatif
- la présence d'un germe résistant au traitement
- l'absence d'antibiothérapie
- un médecin peu confiant sur le diagnostic.

Les facteurs prédictifs retrouvés qui ne modifient pas le temps de guérison sont^(45,46) :

- l'âge (plus ou moins 55 ans)
- le délai entre l'apparition des symptômes et la consultation.

Une étude ne retrouve pas de différence significative sur la durée des symptômes chez les patientes ayant une cystite confirmée versus les patientes ayant un syndrome urétral, toutes

les patientes recevant une antibiothérapie ⁽⁵²⁾. La pollakiurie est le symptôme le plus long à disparaître ⁽⁴⁶⁾.

Sur le plan bactériologique, le taux d'éradication dans les urines est plus important en cas d'absence d'utilisation d'un diaphragme, en cas de présence de pathogènes usuels (*E. Coli*, *S. Saprophyticus*, *K. Pneunomia*, *P. Mirabilis*), si la durée des symptômes est de 2 jours ou plus et si la patiente est d'origine africaine ^(68,70). Le taux d'éradication bactériologique n'est pas modifié selon le taux de bactériurie, l'âge de la patiente (plus ou moins 40 ans) et un antécédent d'IU dans l'année précédente ⁽⁷⁰⁾.

Concernant les traitements, dans de nombreuses études, la guérison clinique et bactériologique était significativement plus importante chez les patientes traitées par antibiothérapie par rapport à celles traitées par placebo à la première ré-évaluation ^(50,60,64). Il n'y a pas de différence significative quant à la durée des symptômes selon la durée du traitement (3, 5, 7 ou 10 jours) que ce soit la même molécule donnée sur des durées différentes ou des molécules différentes sur la même durée ^(45,46,71-75). Une méta-analyse de 27 articles ne retrouve pas de différence d'efficacité clinique entre la Fosfomycine-Trométamol et les autres antibiotiques (fluoroquinolones, β lactamines, Cotrimoxazole, Nitrofuradantine, en doses uniques ou plusieurs prises) ⁽⁷⁶⁾. Une autre étude ne retrouve pas de différence sur la durée des symptômes chez les patientes traitées par Ciprofloxacine versus Ibuprofene à dose maximale que ce soit à J3 de ou à J7 de traitement ⁽⁷⁷⁾. Mais il s'agit d'une étude avec peu de puissance. Le taux d'éradication bactérienne était plus faible en cas de traitement monodose par rapport à un traitement de 3 jours ^(66,70,74). Les données sont contradictoires en cas de traitement de trois jours versus traitement plus long ^(66,73).

La moitié des patientes qui reconsultent dans la première semaine ont une résistance au traitement donné ⁽⁵³⁾. Il faudrait réaliser un ECBU à 23 patientes pour diagnostiquer une résistance qui pourrait entraîner un échec du traitement conduisant à une nouvelle consultation ⁽⁵³⁾.

1.3. ÉTUDE DRUTI

L'étude Druti est une étude de cohorte menée entre janvier 2012 et février 2013 en France Métropolitaine auprès de femmes âgées de plus de 18 ans, consultant un MG pour une suspicion d'IU.

L'objectif principal était d'estimer l'incidence annuelle des IU à *E. coli* résistantes aux antibiotiques chez les femmes consultant en médecine générale en France Métropolitaine et d'identifier les déterminants des IU à *entérobactéries* résistantes aux antibiotiques chez ces femmes⁽⁷⁸⁾.

L'étude a été réalisée par 87 médecins Sentinelles, sélectionnés afin d'obtenir une répartition inter-régionale semblable à celle des MG métropolitains avec au moins un MG investigateur par région.

1.4. MÉTHODE

1.4.1. RECHERCHE MÉTHODOLOGIQUE

La recherche bibliographique a été réalisée sur :

- Cochrane Library : "cystitis and outcome", "cystitis and cure", "cystitis and symptoms", "cystitis and symptomatology", "cystitis and treatment", "urinary tract infection and symptomatology", "urinary tract infection and symptoms", "urinary tract infection and outcome", "urinary tract infection and treatment", "urinary tract infection and cure".
- Pubmed : "cystitis and outcome", "cystitis and cure", "cystitis and symptoms", "cystitis and symptomatology", "urinary tract infection and symptomatology", "urinary tract infection and outcome", "urinary tract infection and cure"
- Revue prescrire : "cystite", "infection urinaire"
- Bases de données bibliographiques en français : "cystite", "infection urinaire"

Le recherche bibliographique a été réalisée jusqu'au 31/06/2015.

1.4.2. MÉTHODE EMPLOYÉE : LE MODÈLE DE COX

1.4.2.1 Les études pronostiques

1.4.2.1.1 Définition

Les études pronostiques sont utilisées pour décrire l'évolution d'une maladie et ses facteurs influençants.

Elles sont :

- Soit descriptives : cherchant à évaluer le délai de survenue d'un évènement (exemple : estimation de la survie des femmes après un diagnostic de cancer du sein).
- Soit comparatives/explicatives : ayant pour but de mettre en évidence et de quantifier l'effet de certaines caractéristiques individuelles, appelées facteurs pronostiques ou variables explicatives, sur la survenue d'un évènement.

Lors d'une étude pronostique, les critères de jugement possibles sont :

- la survenue ou non d'un évènement indépendamment du délai de survenue (exemple : après une intervention chirurgicale, une nouvelle intervention a-t-elle été nécessaire ? Le délai entre les deux interventions n'entre pas en compte ici, seul importe le fait d'être opéré de nouveau).
- le délai de survenue d'un évènement constant, inéluctable (exemple : quel est le délai entre le début d'une grossesse et l'accouchement ?).
- le délai de survenue d'un évènement inconstant (exemple : quel est le délai entre un traitement curatif d'un cancer du sein et une première rechute ?). C'est dans ce cadre que sont utilisées les analyses de survie.

1.4.2.1.2 Analyse univariée/multivariée

L'analyse univariée permet d'étudier l'influence d'un facteur sur la survenue d'un évènement sans tenir compte d'autres facteurs (exemple : l'amiante dans le cancer du poumon). L'analyse multivariée permet d'étudier l'influence d'un facteur sur la survenue d'un évènement en prenant en compte des facteurs tiers, appelés facteurs de confusion

potentiels (exemple : l'amiante en prenant en compte l'exposition au tabac dans le cancer du poumon).

Les principaux modèles multivariés permettant d'identifier les facteurs pronostiques sont au nombre de trois :

- la régression linéaire multiple : elle est utilisée si la variable à expliquer est quantitative (exemple : variation du nombre de délivrance de traitements gastro-protecteurs en fonction de la prise d'anti-inflammatoire, l'âge du patient, les antécédents de pathologies digestives,...).
- la régression logistique : ce modèle est utilisé si la variable à expliquer est dichotomique et les variables explicatives qualitatives ou quantitatives. Ce modèle permet de déterminer la probabilité de survenue de l'évènement en fonction des facteurs explicatifs ⁽⁷⁹⁾ (exemple : risque de survenue d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle en fonction de l'âge, de la présence d'une myopie, de la valeur de la pression artérielle systolique,...). Aucune donnée ne doit être censurée concernant la variable à expliquer et la période de suivi doit être fixe pour l'utilisation de ce modèle.
- le modèle de Cox : ce modèle est utilisé si la variable à expliquer est dichotomique et les variables explicatives qualitatives ou quantitatives. Ce modèle permet d'exprimer le risque instantané de survenue de l'évènement en fonction des facteurs explicatifs (exemple : survenue dans le premier mois après une hospitalisation en réanimation, d'une pneumopathie en fonction de l'âge, de la durée d'intubation, la prescription d'antibiotiques,...). Des données censurées peuvent être utilisées.

1.4.2.2 Analyse de survie

Les analyses de survie sont utilisées dans le cadre de certaines études pronostiques lorsque la survenue de l'évènement est inconstant (comme le modèle de Cox).

1.4.2.2.1 Objectifs des analyses de survie

Les études de survie ou analyses de survie s'intéressent à l'apparition d'un évènement au cours du temps (80). Cet évènement est de type qualitatif binaire (absence/présence) non récurrent (décès, première rechute, guérison,...) inconstant.

Ces analyses permettent de répondre aux objectifs suivants :

- obtenir une courbe de survie
- déterminer la probabilité de survenue de l'évènement étudié après un certain délai
- comparer la probabilité de survenue de l'évènement étudié entre différents groupes
- mesurer l'influence d'un ou plusieurs facteurs pronostiques sur la probabilité de survenue de l'évènement étudié.

1.4.2.2.2 Quelques définitions

La date origine est la date à laquelle a débuté l'observation pour le sujet ⁽⁸¹⁾.

La date des dernières nouvelles est soit la date à laquelle l'évènement s'est produit pour le patient soit la date à laquelle nous disposons des dernières données relatives à l'état du patient sachant que l'évènement ne s'est pas produit.

La date de point ou date de fin d'observation correspond soit à une date fixée à l'avance soit à un temps de suivi maximal avant censure.

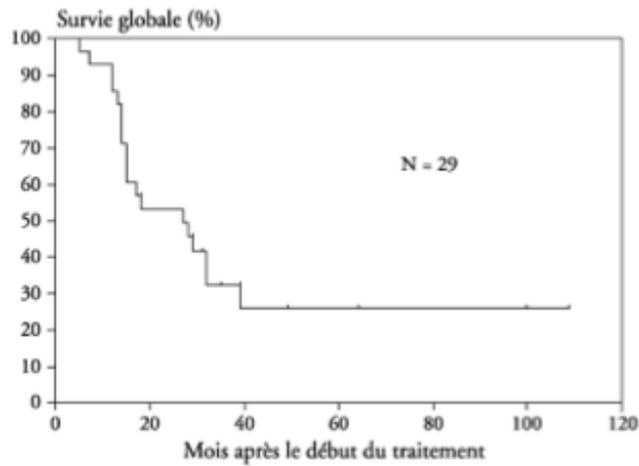
Tout patient chez qui l'évènement n'a pas été observé à la date de point est censuré à cette date. Il s'agit d'une censure à droite. Un sujet perdu de vue à la date de point sera censuré à la date des dernières nouvelles.

Le hazard ratio est le rapport du risque instantané d'évènement dans le groupe A sur le risque instantané d'évènement dans le groupe B.

1.4.2.2.3 Les différentes analyses de survie

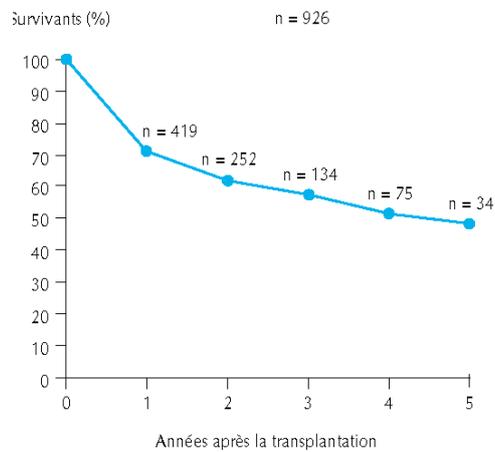
Dans le cadre des analyses de survie, il existe trois approches :

- Approche non paramétrique : cette approche est utilisée lorsqu'aucune hypothèse ne peut être faite sur la distribution des durées de survie ⁽⁸⁰⁾. Il existe de nombreuses méthodes d'analyse, les deux principalement utilisées étant :
 - L'estimateur de Kaplan Meier : le taux de survie est réactualisé à chaque temps de survenue de l'évènement, ce qui donne un aspect en marche d'escalier aux courbes. Elle est préférée lorsque les effectifs sont peu importants (< 200).



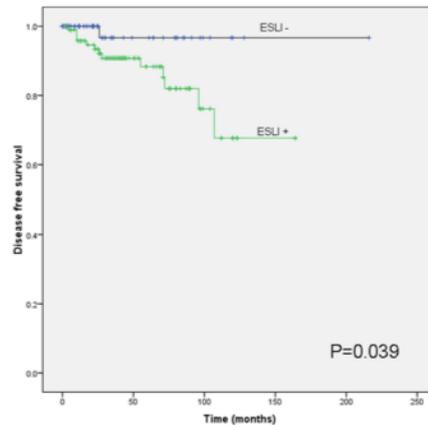
Exemple de courbe de survie selon l'estimateur de Kaplan-Meier⁽⁸²⁾

- La méthode actuarielle : la survie est calculée à des intervalles fixes en tenant compte des évènements survenus dans l'intervalle de temps indépendamment de leur date exacte.



Exemple de courbe de survie selon la méthode actuarielle⁽⁸³⁾

Dans le cadre des études pronostiques comparatives, il est possible de comparer deux courbes de survie afin de mettre en évidence des facteurs pronostiques. Il existe plusieurs méthodes, la plus utilisée étant le test du Log-Rank.



Comparaison de 2 courbes de survie ⁽⁸⁴⁾

- Approche paramétrique : l’hypothèse ici est que la distribution des durées de survie est régie par une fonction mathématique connue. En pratique, en dehors des modèles exponentiels, cette approche est rarement utilisée et le modèle de Cox (approche semi-paramétrique) lui est préféré ⁽⁸⁰⁾.
- Approche semi-paramétrique (modèle de Cox) : cette approche permet de prendre en compte simultanément plusieurs variables pour expliquer la survie “sans donner aux fonctions de survie des formes paramétriques précises” ⁽⁸⁰⁾.

Le modèle de Cox est la méthode la plus utilisée dans le cadre de l'analyse des données de survie.

1.4.2.3 Analyse choisie pour notre étude

L’objectif de notre étude est de rechercher les facteurs prédictifs de guérison des cystites. La guérison est un évènement binaire et inconstant. Nous souhaitons mesurer l’influence de plusieurs facteurs pronostiques sur cette guérison. Pour cela, nous avons donc choisi le modèle de Cox.

1.4.2.4 Le modèle de Cox

❖ Définition

Il exprime le risque instantané de survenue de l’évènement $\lambda(t,X)$ en fonction des variables explicatives X_i et du temps t .

$$\lambda(t, X) = \lambda_0(t) \exp(\beta_i X_i)$$

Le temps t n'intervient que par la fonction $\lambda_0(t)$, valeur « de base » correspondant au risque instantané de survenue de l'évènement lorsque toutes les variables sont nulles. La deuxième partie de la formule ne dépend que des variables.

Le modèle de Cox est dit semi-paramétrique car il ne cherche pas à estimer la fonction $\lambda_0(t)$ qui est la même pour tous les individus à un instant donné. Ce qui nous importe, c'est le rapport des risques instantanés de survenue de l'évènement pour deux individus exposés à valeurs des variables X_i différentes.

Prenons deux individus j_1 et j_2 qui ne diffèrent que par une seule variable, la k -ième. Imaginons que cette variable vaut 0 chez j_1 et 1 chez j_2 .

$$\frac{\lambda(t, j_2)}{\lambda(t, j_1)} = \frac{\lambda_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \dots + \beta_{k-1} X_{k-1} + \beta_k \times 1 + \beta_{k+1} X_{k+1} + \dots + \beta_n X_n)}{\lambda_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \dots + \beta_{k-1} X_{k-1} + \beta_k \times 0 + \beta_{k+1} X_{k+1} + \dots + \beta_n X_n)} = \exp(\beta_k)$$

Le rapport des risques instantanés pour les deux sujets ne dépend donc pas du temps. L'individu j_2 a un risque instantané d'avoir l'évènement $\exp(\beta_k)$ fois plus que l'individu j_1 . L'exponentielle nous donne donc le résultat de l'association sous forme de hazard ratio.

Les paramètres β du modèle sont estimés par la méthode du maximum de vraisemblance. La vraisemblance d'un échantillon est la probabilité d'observer l'échantillon. En d'autre terme, la vraisemblance correspond à l'adéquation entre l'estimation du modèle et les données. Maximiser la vraisemblance, c'est rechercher le modèle qui représente le mieux les données.

Le modèle de Cox permet de modéliser des temps de survie avec des données censurées. Pour construire un modèle de Cox, il est nécessaire de supposer que la censure est non informative c'est-à-dire que le risque de survenue de l'évènement chez les patients censurés est le même que chez ceux qui sont toujours à risque de faire l'évènement ^(85,86).

❖ Choix des variables

La première étape consiste à choisir les variables qui pourraient être liées à l'évènement étudié. Seules les variables ayant déjà montré un lien dans la littérature et celles qui sont considérées pertinentes sont choisies.

Le nombre de variables, qu'il est possible d'étudier, dépend du nombre d'évènements observés. Le nombre d'évènements doit être au moins dix fois plus élevé que le nombre de variables étudiées.

Dans notre étude, les variables ont été sélectionnées selon les données de la littérature et leur pertinence parmi les données disponibles de l'étude Druti.

❖ Analyse univariée

Une fois les variables choisies, un lien est recherché en analyse univariée, variable par variable, entre chaque variable et le facteur étudié.

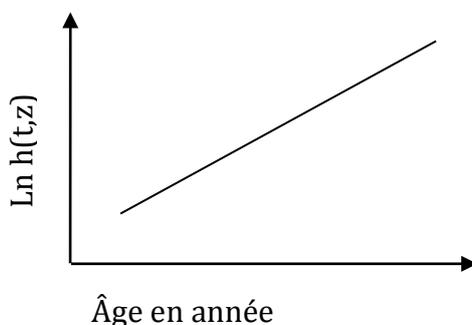
Les variables ayant un seuil de signification (p) inférieur à 0,20 sont alors retenues pour l'analyse multivariée ⁽⁸⁷⁾. Sont également retenues les variables qui semblent pertinentes ou pour lesquelles un impact significatif a déjà été retrouvé dans de précédentes études.

❖ Hypothèse de la log-linéarité

Le modèle de Cox est basé sur une hypothèse très forte : l'hypothèse de la log-linéarité des variables continues ou qualitatives ordonnées à plus de deux classes.

Pour ces variables, il est donc nécessaire de vérifier leur log-linéarité avant de les inclure dans le modèle.

En prenant l'exemple de l'âge : $\lambda(t,x) = \lambda_0(t)exp(\beta x)$, cela signifie que le risque est multiplié par $exp(5\beta)$ lorsque l'âge augmente de 5 ans, que ce soit de 5 à 10 ans ou de 65 à 70 ans ⁽⁸⁶⁾.



Si maintenant, l'âge est découpé en classe, chaque classe sera considérée comme une variable autonome qui sera comparée à une classe de référence. Pour passer d'une classe à

une autre, il doit suffire de multiplier les rapports de risque instantané. Par exemple : si pour passer de la classe d'âge 18-29 ans (première classe) à la classe 30-54 ans (deuxième classe), le risque instantané est de 3, alors pour passer de la classe 18-29 ans (première classe) à la classe 55-74 ans (troisième classe), le rapport de risque doit être de 3×3 soit 9. Si ce n'est pas le cas, c'est-à-dire si l'hypothèse de log-linéarité n'est pas respectée, alors la variable ne peut être conservée sous forme ordinale dans le modèle.

❖ Recherche de corrélation/association entre les variables

Une corrélation entre deux variables est une relation qui existe entre les deux variables. Corrélation ne signifie pas systématiquement lien de causalité entre deux variables, une troisième variable pouvant déterminer les deux variables. Par exemple, la vente de motos augmente dans le même sens et au même rythme que la vente du champagne. Pourtant il n'y a pas de causalité entre ces deux variables. En fait il y a une troisième variable, la hausse des salaires, qui co-détermine la vente des motos et du champagne. Dans ce cas, il y a corrélation sans causalité.

Celle-ci doit être recherchée dès qu'elle est suspectée entre deux variables. Pour les variables quantitatives, un coefficient de corrélation est calculé. Il existe une corrélation si le p de ce coefficient est inférieur à 0,05. Pour les variables qualitatives, pour lesquelles le terme association plutôt que corrélation est plus volontiers employé, un test du Chi^2 est réalisé.

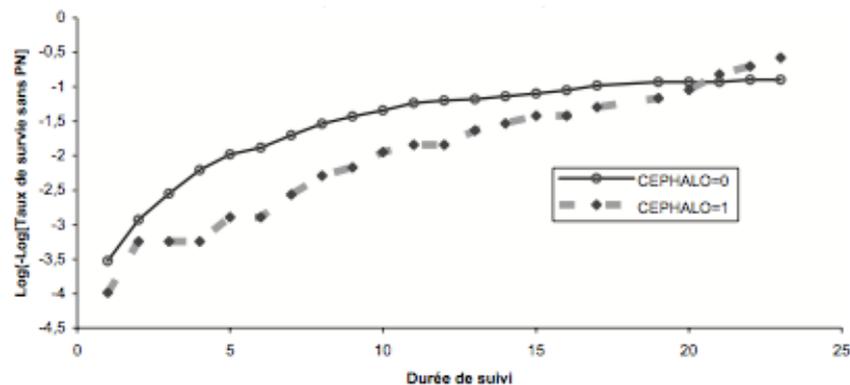
Si une corrélation existe entre deux variables, celles-ci ne peuvent alors pas être intégrées ensemble dans un modèle multivarié car elles fausseraient le modèle. Si deux variables corrélées ont un seuil de significativité inférieur à 0,20 en analyse univariée, seule la variable la plus pertinente ou la plus significative est intégrée dans l'analyse multivariée.

❖ Confirmation de l'hypothèse des risques proportionnels

Le modèle de Cox est un produit de deux termes dont l'un est dépendant du temps et l'autre non. Cela lui donne comme propriété d'être un modèle à risque proportionnel : le risque est constant au cours du temps. Ceci équivaut à dire que l'effet de chaque variable est

indépendant du temps ⁽⁸⁷⁾. Cette hypothèse doit être vérifiée pour chaque variable sélectionnée.

Voici l'exemple d'une étude cherchant à déterminer, chez des patients intubés et ventilés plus de 48 heures en réanimation, les facteurs prédictifs de la survenue d'une pneumopathie nosocomiale dans le mois suivant ⁽⁸⁶⁾. Une des variables explicatives retenues est l'injection de céphalosporines dans les 48 premières heures d'hospitalisation.



Évaluation graphique de l'hypothèse des risques proportionnels (variable CEPHALO48) ⁽⁸⁶⁾

L'injection de céphalosporines dans les 48 premières heures (CEPHALO = 1) semble diminuer le risque de pneumopathie nosocomiale initialement puis cette tendance s'inverse (croisement des courbes). L'effet de la variable "céphalosporines dans les 48 premières heures" ne paraît donc pas indépendante du temps.

Il existe plusieurs méthodes permettant de vérifier l'hypothèse des risques proportionnels.

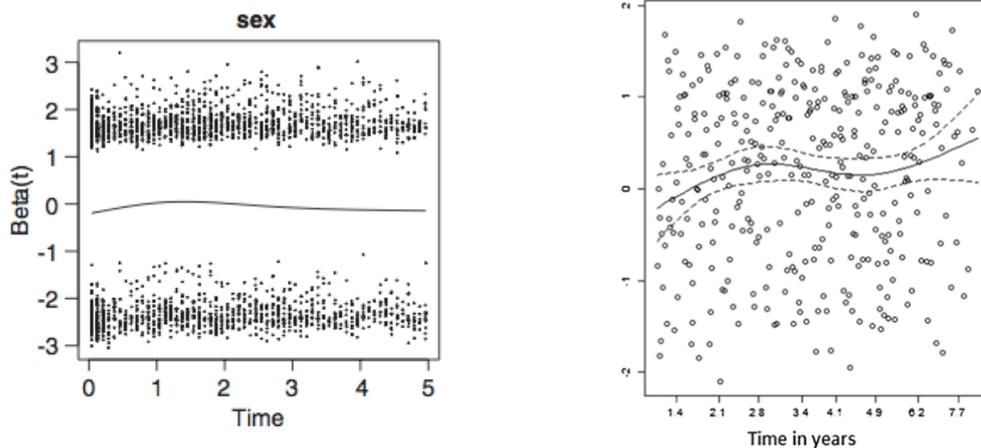
Nous avons décidé d'utiliser, dans notre étude, celle des résidus de Schoenfeld standardisés ⁽⁸⁵⁾. Dans ce test, le résidu lié à une variable représente l'écart entre la valeur prise par cette variable pour un individu au moment t_i de la survenue de l'événement et la moyenne de la valeur de cette variable parmi tous les individus exposés au risque à ce même moment t_i .

Si l'hypothèse des risques proportionnels est vérifiée alors les résidus doivent être distribués de la même manière au cours du temps. Ils sont calculés pour chaque individu non censuré et chaque variable. En cas de différence significative ($p < 0,05$), l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée.

Les résidus de Schoenfeld peuvent être analysés sur la base de graphiques. Sur ces graphiques, les résidus de Schoenfeld standardisés sont distribués en fonction du temps en

abscisse et la valeur du coefficient beta en ordonnée. Si celle-ci correspond à une droite horizontale confondue avec l'abscisse, l'hypothèse de proportionnalité est respectée. Toute différence par rapport à une droite horizontale représente une déviation par rapport à l'hypothèse de proportionnalité.

Exemples de graphique de résidus de Schoenfeld :



Sur le graphique de gauche ⁽⁸⁸⁾, la courbe obtenue correspond à une droite quasi horizontale, l'hypothèse des risques proportionnels est respectée, contrairement à l'exemple de droite ⁽⁸⁹⁾.

Lorsque l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas respectée, il faut stratifier le modèle sur la variable ne répondant pas à cette hypothèse ⁽⁸⁶⁾.

Le modèle de Cox est alors estimé en admettant un risque de base $\lambda_0(t)$ différent pour chaque strate. En suivant notre exemple, il y aurait une strate lorsque CEPHALO=1 et une strate lorsque CEPHALO=0.

Lorsque le modèle doit être stratifié, il est impossible par la suite de quantifier l'effet de cette variable sur l'événement.

❖ Analyse multivariée

Une fois les étapes de sélection, corrélation, vérification des hypothèses et stratification réalisées, l'analyse multi-variée est réalisée.

Les deux principales méthodes d'analyse multivariée sont ⁽⁹⁰⁾ :

- Le pas à pas descendant : cette procédure consiste à inclure dans le modèle l'ensemble des variables sélectionnées puis à éliminer une à une les variables qui ne sont plus significatives c'est-à-dire celles pour qui le seuil de significativité p est supérieur à 0,05 en commençant par celle dont la valeur p est la plus grande. Il ne reste alors que les variables significatives ($p < 0,05$) en analyse multivariée.
- Le pas à pas ascendant : les variables sont ajoutées une à une dans le modèle. La première variable introduite est la variable la plus significative en analyse univariée (p le plus faible). La seconde variable intégrée est celle qui ajoute le plus d'informations dans le modèle ne contenant qu'une variable. Pour identifier cette variable, chacune des autres variables est introduite une à une dans le modèle, pour constituer tous les modèles possibles à deux variables. La deuxième variable retenue alors est celle ayant un seuil de significativité p le plus faible. La seconde variable étant identifiée et introduite dans le modèle, tous les modèles possibles à trois variables sont réalisés et, de même, la variable ayant le seuil de significativité le plus faible est intégrée. Il en est ainsi jusqu'à ce que les variables restantes ne soient plus significatives c'est-à-dire ayant un p supérieur à 0,05 lors de leur ajout.

Ces différentes démarches peuvent aboutir à des modèles différents. Il peut être intéressant d'effectuer différentes méthodes de sélection afin de vérifier si le modèle est stable.

Si le hazard ratio est encore significatif en analyse multivariée, le facteur a un effet propre ; sinon c'était un facteur de confusion.

❖ **Hypothèse de non-interaction en cas de modèle stratifié** ⁽⁹¹⁾

L'existence d'une interaction entre deux variables signifie que l'effet d'une variable est différent en fonction de la valeur prise par l'autre variable. Par exemple, l'effet de la pression intra-oculaire ne peut être interprété qu'en fonction de l'épaisseur cornéenne de l'œil.

Le modèle stratifié part de l'hypothèse de non-interaction entre la variable qui ne répondait pas à l'hypothèse des risques proportionnels et sur laquelle le modèle a été stratifié et les variables explicatives du modèle.

Pour tester l'hypothèse de non-interaction, des termes d'interaction entre la variable de stratification et chacune des variables explicatives sont ajoutés au modèle stratifié. Un test du rapport de vraisemblance est effectué entre le modèle stratifié de départ et le modèle stratifié avec interactions. Lorsque l'égalité des deux modèles est rejetée, l'hypothèse de non-interaction est également rejetée. Dans ce cas-là, il est préférable de calculer des modèles séparés selon la variable stratifiée.

S'il n'y a pas d'effet d'interaction entre la variable de stratification et les co-variables explicatives du modèle, les effets des co-variables sont identiques dans toutes les strates c'est-à-dire que l'influence des variables explicatives est commune à toutes les strates.

❖ Recherche d'interaction entre les variables explicatives ⁽⁹⁰⁾

Des interactions entre les variables explicatives du modèle doivent être recherchées.

Pour tester une interaction, est introduit dans le modèle de Cox, en supplément des variables initiales (termes principaux), une variable (le terme d'interaction) égale au produit des variables dont l'interaction est étudiée ⁽⁹⁰⁾. Si l'effet associé à la variable d'interaction est significativement différent de 0, l'interaction est dite significative.

1.4.3. VARIABLES SÉLECTIONNÉES POUR NOTRE ÉTUDE

Parmi les données disponibles de l'étude Druti, les variables qui ont été sélectionnées selon les données de la littérature (résumées au paragraphe 1.2.6) et selon leur pertinence pour notre objectif sont :

- Signes cliniques de cystite (brûlures mictionnelles, pollakiurie, impériosité mictionnelle, hématurie macroscopique, douleur pelvienne et/ou lombaire).
- Délai entre l'apparition des symptômes et la date de consultation : des études ont trouvé une durée médiane des symptômes de trois jours ^(46,53,70) et une moyenne de 3,4 à 4,3 jours avant de consulter ^(52,72,77). Nous avons décidé de prendre en compte la variable « consultation dans les trois premiers jours après l'apparition des symptômes » versus « consultation après trois jours de symptômes ».

- Âge de la patiente : il n'a pas été démontré dans la littérature de différence concernant la durée des symptômes selon l'âge (< 55 ans versus > 55 ans, $p=0,987$)⁽⁴⁵⁾. Chez les patientes ménopausées de plus ou moins 65 ans présentant des cystites récidivantes, seule la fréquence des rapports sexuels était significativement différente entre les deux groupes d'âge. Il n'y a pas de différence significative sur le plan clinique (traitement hormonal, diabète, insuffisance rénale, nombre de cystite, insuffisance hépatique, immuno-dépression, antécédents de chirurgie urologique, durée des traitements antibiotiques, troubles digestifs, cystocèle, inconfort gynécologique), radiographiques (anomalies à l'échographie des voies urinaires, résidu post-mictionnel) et bactériologique⁽⁹²⁾. L'âge de 65 ans n'a donc pas été retenu. Nous n'avons pas retenu l'âge de 75 ans, ceci faisait doublon avec la variable « facteurs de risque de complication ». Nous avons décidé de chercher une différence entre les femmes ménopausées et les femmes non ménopausées. D'après Léridon, on peut supposer qu'en France, 90 à 95 % des femmes sont ménopausées avant 55 ans⁽⁹³⁾. Nous avons formé deux classes : les patientes de moins de 55 ans et les patientes de 55 ans ou plus.
- Facteurs de risque de complication : nous avons retenu ceux de la conférence de consensus de la SPILF⁽⁴¹⁾.
- Résultats de la BU : les BU ont été définies comme positives devant la présence de leucocytes (> 0) ou de nitrites dans les urines, la sensibilité étant alors de plus de 90 % et la spécificité autour de 40 %⁽⁹⁴⁾.
- Pari du MG que l'ECBU sera positif
- Le pari de la patiente qu'il s'agit d'une IU
- Antécédent d'IU
- IU récidivantes définies selon la SPILF comme au moins quatre épisodes au cours des 12 derniers mois⁽⁴¹⁾.
- Résultats de l'ECBU :
 - ✓ ECBU positif ou négatif défini selon les recommandations REMIC 2010
 - ✓ ECBU positif à E. Coli versus les autres ECBU
 - ✓ ECBU avec BMR versus tous les autres ECBU : les bactéries multi-résistantes (BMR) ont été définies selon les critères proposés par Magiorakos et al., c'est-à-

dire la présence de non-sensibilité acquise à au moins trois classes d'antibiotiques⁽⁹⁵⁾.

- Antibiothérapie minute versus antibiothérapie à plusieurs prises
- Absence de traitement
- Facteurs de risques de résistance :
 - ✓ antibiothérapie chez l'un des membres du foyer dans les trois mois précédents
 - ✓ antibiothérapie de la patiente au cours des trois derniers mois
 - ✓ hospitalisation dans l'année précédente
 - ✓ voyage à l'étranger dans l'année précédente
- Consultation dans les trois mois précédents
- Seul membre au foyer

2. ÉTUDE :

**Temps médian et facteurs
prédictifs du temps de guérison
des cystites chez les femmes de
plus de 18 ans en médecine
générale**

Nous présentons ci-dessous le résultat de l'analyse menée à partir des données recueillies dans le cadre de l'étude Druti. Ce travail est présenté sous la forme d'un manuscrit d'article qui sera soumis pour publication dans un journal à comité de lecture. Ce travail a été présenté au congrès annuel du Collège National des Généralistes Enseignants 2015.

TEMPS MEDIAN ET FACTEURS PREDICTIFS DU TEMPS DE GUERISON DES CYSTITES CHEZ LES FEMMES DE PLUS DE 18 ANS EN MEDECINE GENERALE

Clais B, et al

RÉSUMÉ

INTRODUCTION : La cystite est une des infections les plus courantes en médecine générale. Le délai moyen de guérison des cystites varie de 3,5 à 4 jours selon les études. L'objectif de cette étude était de déterminer le temps médian de guérison des cystites et leurs facteurs prédictifs de guérison.

POPULATION ET MÉTHODE : Étude transversale chez les femmes de plus de 18 ans, vues en médecine générale, en France métropolitaine, pour suspicion d'infection urinaire entre janvier 2012 et février 2013, avec réalisation systématique d'un examen cytbactériologique urinaire (ECBU) à l'inclusion. L'évolution des symptômes a été suivie quotidiennement pendant deux semaines. L'association entre la guérison et les facteurs prédictifs a été analysée avec un modèle de Cox.

RÉSULTATS : Sur les 538 femmes incluses, 440 patientes ayant une suspicion de cystite ont été suivies à deux semaines. Une antibiothérapie a été prescrite pour 424 patientes (96,4%). L'ECBU était positif pour 326 femmes (74,1 %) et 62 (14,1 %) présentaient un risque de complication. La durée médiane des symptômes après consultation était de 2 jours (1^{er} quartile 1 jour, 3^{ème} quartile 3 jours) avec une moyenne à 3,11 jours (95%CI : 2,8-3,4). L'absence de pollakiurie ($p=0,008$), un âge supérieur à 55 ans ($p < 0,001$) et le pari de la patiente sur la présence d'une infection urinaire ($p=0,021$) étaient associés à un temps de guérison plus long. La positivité de l'ECBU ($p=0,99$) ainsi que la présence d'un germe multi-résistant ($p=0,38$) n'influençaient pas le temps de guérison.

CONCLUSION : Les facteurs prédictifs de guérison des suspicions de cystite sont cliniques. Le temps de guérison semble indépendant du résultat bactériologique.

2.1. INTRODUCTION

Les infections urinaires (IU) sont les infections bactériennes les plus courantes ⁽¹⁾ avec une incidence mondiale estimée de 150 000 millions par an ⁽²⁾. Aux États-Unis, 10,8 % des femmes âgées de plus de 18 ans ont eu une IU dans la dernière année écoulée, diagnostiquée et traitée par un professionnel de santé. Un tiers des femmes de moins de 26 ans ont eu au moins une IU ⁽³⁾.

Parmi les IU, il faut différencier la colonisation urinaire (présence d'un micro-organisme dans les urines sans manifestation clinique), la cystite aiguë (infection de la vessie) et la pyélonéphrite aiguë (infection du parenchyme rénal). Le diagnostic clinique de cystite repose sur la présence de signes fonctionnels urinaires : les brûlures ou la douleur à la miction, la pollakiurie et les mictions impérieuses. Ces signes peuvent être associés à la présence de nitrites ou de leucocytes à la bandelette urinaire (BU) ⁽⁴¹⁾. Des symptômes généraux, tels que asthénie, frissons, agitation, peuvent être présents sans qu'il ne s'agisse d'une pyélonéphrite ^(42,45-47). Deux situations sont définies pour les cystites : les cystites simples et les cystites à risque de complication (présence d'une anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, grossesse, sujet âgé de plus de 65 ans et fragile ou de plus de 75 ans, immunodépression grave et insuffisance rénale chronique sévère) ⁽⁴¹⁾. En absence de traitement d'une cystite suspectée, l'évolution des symptômes peut être spontanément favorable à court terme dans 20 à 42 % des cas ^(50,51,65). Les délais moyen et médian de guérison de la cystite non à risque de complication traitée varie entre 3,5 jours et 4 jours ^(45,46,66). Les recommandations françaises préconisent la réalisation d'un examen cyto-bactériologique des urines (ECBU) en cas de persistance des symptômes au delà de trois jours. L'évolution des symptômes et les facteurs influençant le délai de guérison ont été peu étudiés. Les facteurs augmentant le temps de guérison mis en évidence dans la littérature sont : la présence d'une pollakiurie, des symptômes initiaux plus sévères, un antécédent de cystite, l'absence de confirmation bactériologique de l'IU, la présence d'un germe résistant, l'absence de traitement antibiotique et un médecin peu confiant concernant le diagnostic. Aucune de ces études n'a inclus les IU à risque de complication ^(45,46,50,53,60,67,68).

L'évolution des symptômes est importante à connaître afin d'informer le plus précisément possible les patientes sur cette évolution lors de la consultation. L'objectif principal de cette étude était de déterminer le temps médian de guérison d'une cystite chez les femmes

adultes après consultation en médecine générale. L'objectif secondaire était de déterminer les facteurs pouvant influencer le temps de guérison.

2.2. POPULATION ET MÉTHODE

2.2.1. POPULATION

Cette étude est une étude ancillaire de l'étude Druti (Drug Resistance in Community Urinary Tract Infection) ⁽⁷⁸⁾. L'étude Druti était une enquête nationale transversale, menée en France métropolitaine entre janvier 2012 et février 2013 par des médecins généralistes du réseau Sentinelles ⁽⁹⁶⁾. L'objectif de cette étude était d'estimer l'incidence annuelle en médecine générale chez les femmes de plus de 18 ans des infections urinaires dues à des bactéries résistantes aux antibiotiques.

Les critères d'éligibilité pour l'étude Druti étaient d'être une femme de 18 ans ou plus, avec au moins un symptôme évocateur d'IU (brûlures ou douleurs mictionnelles, pollakiurie, mictions impérieuses) depuis moins de sept jours.

Parmi les patientes éligibles, étaient incluses celles qui acceptaient de participer à l'étude et qui ont réalisé un ECBU lors de la consultation initiale. Le seul critère d'exclusion de l'étude Druti était la prise d'antibiotiques au cours des sept jours précédents l'inclusion. Pour notre étude, les patientes présentant des arguments pour une pyélonéphrite (température supérieure à 38,5°C) ⁽⁹⁷⁾ ou n'ayant pas eu de suivi à deux semaines ont été exclues.

2.2.2. MÉTHODE

2.2.2.1 Données disponibles

Un registre était rempli pour chaque patiente éligible renseignant sur la date de la consultation, l'âge de la patiente, les signes cliniques présentés (douleurs à la miction, pollakiurie, impériosités mictionnelles, hématurie, douleurs pelviennes ou lombaires, température supérieure à 38,5°C, prurit vaginal), la date d'envoi du prélèvement en cas d'inclusion ou le motif de non inclusion le cas échéant.

Les patientes incluses complétaient un questionnaire avec le médecin généraliste (MG). Étaient recueillis : la description de l'épisode actuel (date de début des symptômes, BU et son résultat si réalisée), le pari de la patiente et du MG sur le diagnostic d'IU, la prise en

charge thérapeutique de l'épisode, les antécédents de la patiente (facteurs de risque de complication, pathologies chroniques, antécédents d'IU, antibiothérapie au cours des trois derniers mois chez la patiente ou son entourage,...) et des déterminants sociaux. Un ECBU a été réalisé pour chaque patiente incluse, les analyses étaient centralisées à l'hôpital Ambroise Paré (Boulogne Billancourt). Un questionnaire était remis à la patiente à l'inclusion afin de noter l'évolution quotidienne des symptômes pendant les deux semaines suivantes. Les informations ont été recueillies par un enquêteur par téléphone.

2.2.2.2 Variables explicatives

Les variables explicatives retenues pour l'analyse univariée étaient l'âge, les signes cliniques, un délai de consultation supérieur à trois jours, les antécédents de la patiente (antécédents d'IU, IU récidivantes, facteurs de risque de complications), IU où un germe résistant est suspecté (antibiothérapie et consultation dans les trois mois précédents, hospitalisation dans l'année précédente, voyage dans le mois précédent, patiente seul membre au foyer), le pari du MG et de la patiente sur la présence d'une IU, les résultats bactériologiques (ECBU positif, présence d'un *E. coli*, présence d'une bactérie multi-résistante (BMR)) et la prise en charge thérapeutique de l'épisode (absence d'antibiothérapie, antibiothérapie minute).

Les BU ont été définies comme positives devant la présence de leucocytes ou de nitrites. Les facteurs de risque de complication ont été définis selon la conférence de consensus sur les IU de 2014, éditée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Une cystite récidivante a été définie selon cette même conférence par au moins quatre épisodes sur les douze derniers mois. La positivité de l'ECBU a été définie selon les recommandations REMIC 2010 ⁽⁶²⁾ et les bactéries multi-résistantes (BMR) selon les critères proposés par Magiorakos et al, c'est-à-dire la présence de non-sensibilité acquise à au moins trois classes d'antibiotiques ⁽⁹⁵⁾.

2.2.2.3 Statistiques

Les variables catégorielles ont été définies en effectif et pourcentage, les variables quantitatives en moyenne ou en médiane en fonction de leur distribution. La survie globale a été définie comme le temps entre la date d'origine (i.e. la date de consultation) et la

disparition des symptômes. Les patientes non guéries à la date de point (i.e. 15 jours après la consultation) ont été censurées.

Les analyses univariées et multivariées ont été réalisées avec un modèle de Cox, estimant les Hazard Ratios (HRs) et leur intervalle de confiance à 95 % (95%CI). Ont été sélectionnées pour l'analyse multivariée les variables dont le seuil de significativité p était inférieur à 0,20 en univariée, celles qui semblaient pertinentes et celles retrouvées dans la littérature. Pour éviter d'introduire des variables fortement corrélées dans le modèle de Cox, les corrélations ont été recherchées en utilisant le coefficient de corrélation de Spearman pour les variables quantitatives et un test du Chi² pour les variables qualitatives. En cas de forte corrélation, seule la variable la plus significative en univariée ou celle semblant la plus pertinente cliniquement était conservée pour l'analyse multivariée. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée par la méthode des résidus de Schoenfeld standardisés, avec confirmation graphique. En cas de variable dépendante du temps (i.e. ne répondant pas à l'hypothèse des risques proportionnels), le modèle était stratifié sur cette variable. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R version 2.10.1⁽⁹⁸⁾.

2.2.2.4 Comité d'éthique

L'étude Druti et ces études ancillaires ont reçu un avis favorable du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS), de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), numéro 911 485, et d'un comité d'éthique de recherche.

2.3. RÉSULTATS

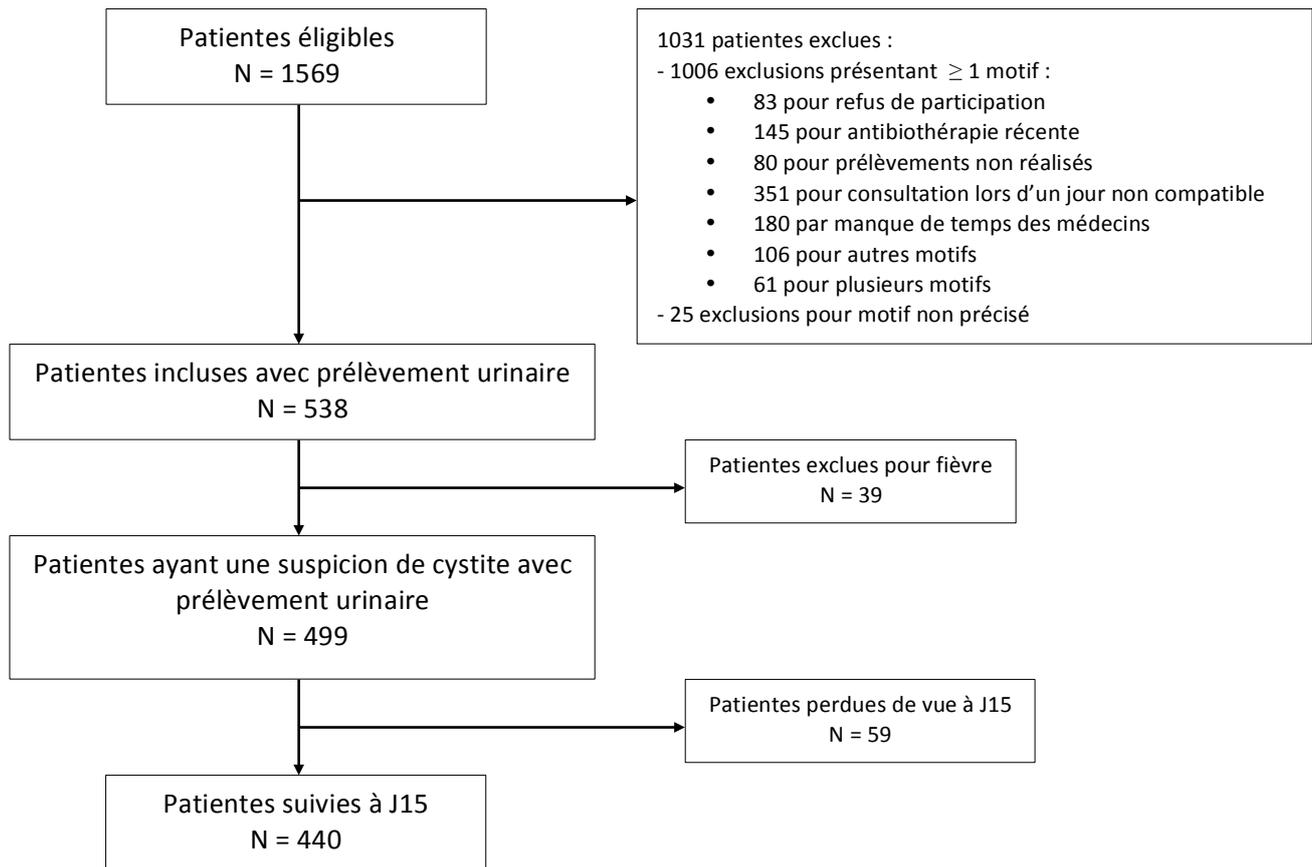
2.3.1. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Quatre-vingt-sept médecins Sentinelles ont participé à l'étude.

Sur 1 569 patientes éligibles, 538 ont été incluses dans l'étude Druti dont 499 pour suspicion de cystite (figure 1). Parmi elles, 440 ont été suivies à deux semaines.

Ces 440 patientes étaient âgées de 18 à 97 ans. L'âge moyen était de 46 ans (95%CI : 44,4-47,6), l'âge médian de 44, 5 ans.

Figure 1 : Diagramme de flux



Les 440 patientes incluses dans notre étude souffraient significativement plus de brûlures mictionnelles, de pollakiurie et d'impériosité mictionnelle que les patientes éligibles (tableau 1).

Tableau 1 : Comparaison des patientes éligibles à l'étude Druti et des patientes ayant une suspicion de cystite suivies jusqu'à la deuxième semaine

	Patientes éligibles N = 1569	Patientes incluses dans notre étude N = 440	p value*
Âge (moyenne, min-max en années)	47 (18-100)	46 (18-97)	0,37
Brûlures mictionnelles	1431 (91%)	415 (94%)	0,035
Pollakiurie	1386 (88%)	406 (92%)	0,019
Impériosités mictionnelles	1044 (67%)	326 (74%)	0,003
Hématurie macroscopique	357 (23%)	113 (26%)	0,223
Douleurs pelviennes et/ou lombaires	582 (37%)	176 (40%)	0,291

* comparaison par test de student et du Chi2

Les fréquences des facteurs prédictifs de guérison sont présentées dans le tableau 2.

Parmi les patients présentant au moins un facteur de risque de complication, 59 n'en présentaient qu'un seul, trois en présentaient deux : huit patientes étaient enceintes, 18 avaient une anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, 32 étaient âgées de 75 ans ou plus, sept avaient une pathologie ou un traitement entraînant une immunodépression. Parmi nos patientes de 55 ou plus, 30,4 % avaient au moins un facteur de risque de complication versus 6 % des patientes de moins de 55 ans. Le délai moyen de consultation était de 1,9 jour (95%CI : 1,75-2,05), avec une médiane à 2 jours.

2.3.2. TEMPS DE GUÉRISON

La durée médiane des symptômes était de 2 jours et la durée moyenne de 3,1 jours (95%CI : 2,79-3,44). Parmi les patientes, 106 (24 %) présentaient encore des symptômes au quatrième jour et 34 (6,8 %) à deux semaines.

2.3.3. ANALYSE UNIVARIÉE

Après analyse univariée (tableau 2), neuf variables ont été retenues pour l'analyse multivariée : la présence d'une pollakiurie, la présence d'une douleur lombaire et/ou pelvienne, l'âge supérieur à 55 ans, la présence de facteurs de risque de complication, un antécédent de consultation dans les trois mois précédents, un délai de consultation supérieur à trois jours, le pari du MG sur un ECBU positif, le pari de la patiente sur le diagnostic d'IU et une antibiothérapie minute.

Parmi ces variables, des corrélations ont été trouvées entre âge et facteurs de risque de complication ($p < 0,001$), pari du MG et pari de la patiente ($p=0,004$), consultation dans les trois mois précédent la consultation d'inclusion et facteurs de risque de complication ($p=0,008$), consultation dans les trois mois précédent la consultation d'inclusion et âge ($p<0,001$). Les facteurs de risque de complication, le pari du MG et l'existence d'une consultation chez un MG dans les trois mois précédent la consultation d'inclusion n'ont donc pas été inclus dans l'analyse multivariée.

Tableau 2 : Facteurs prédictifs du temps de guérison des cystites : analyse univariée

Variables sélectionnées	Patientes ayant la variable (%)	Temps médian de guérison (jour)	Patientes n'ayant pas la variable (%)	Temps médian de guérison (jour)	Hazard Ratio [95%CI]	p value
Brûlures mictionnelles	415 (94,3)	2	25 (5,7)	2	0,997 [0,66-1,52]	0,99
Pollakiurie	406 (92,3)	2	34 (7,7)	3	1,601 [1,09-2,35]	0,016
Impériosités mictionnelles	326 (74)	2	114 (26)	2	1,062 [0,85-1,33]	0,59
Hématurie macroscopique	113 (25,7)	2	326 (74,3)	2	1,06 [0,85-1,32]	0,61
Douleur pelvienne et/ou lombaire	176 (40)	2	263 (60)	2	0,833 [0,68-1,02]	0,07
Bandelettes urinaires positives	206 (92,4)	2	17 (7,6)	3	1,004 [0,60-1,68]	0,99
Facteurs de risque de complication	62 (14,1)	3	377 (85,9)	2	0,708 [0,53-0,95]	0,019
Âge ≥ 55 ans	145 (33)	3	295 (67)	2	0,705 [0,57-0,87]	0,0011
Antécédents d'IU*	375 (85)	3	65 (15)	2	0,85 [0,65-1,12]	0,25
Récurrence	34 (7,7)	3	405 (92,3)	2	0,873 [0,61-1,24]	0,45
Antibiothérapie au cours des 3 derniers mois	349 (79,3)	2	91 (20,7)	2	1,065 [0,84-1,35]	0,61
Hospitalisation dans l'année précédente	48 (10,9)	2	392 (89,01)	2	1,035 [0,76-1,42]	0,83
Voyage à l'étranger dans l'année précédente	113 (25,7)	2	327(74,3)	2	1,129 [0,90-1,41]	0,29
Consultation dans les 3 mois précédents	295 (67)	2	145 (33)	2	0,826 [0,67-1,01]	0,067
Seul membre au foyer	76 (17,2)	2	364 (82,7)	2	0,850 [0,65-1,10]	0,22
Délai de consultation > 3 jours	70 (15,9)	3	370 (84,1)	2	0,806 [0,62-1,05]	0,11
Pari du médecin généraliste que l'ECBU ** sera positif	401 (91,6)	2	37 (8,4)	2	0,774 [0,55-1,10]	0,15
Pari de la patiente d'avoir une IU	423 (96,8)	2	14 (3,2)	2	0,603 [0,35-1,03]	0,063
ECBU positif	326 (74,1)	2	114 (25,9)	2	1,00 [0,80-1,25]	0,99
ECBU positif à <i>E. Coli</i>	275 (62,5)	2	165 (37,5)	2	0,917 [0,75-1,12]	0,4
BMR ***	61 (13,9)	3	379 (86,1)	2	0,878 [0,66-1,17]	0,38
Absence d'antibiothérapie versus antibiothérapie	16 (3,6)	2	424 (96,4)	3,5	1,29 [0,74-1,84]	0,37
Antibiothérapie minute	248 (56,5)	2	176 (41,5)	3	1,296 [1,06-1,58]	0,011

* Infection Urinaire

** Examen Cyto-Bactériologique des Urines

***BMR : Bactérie Multi Résistante

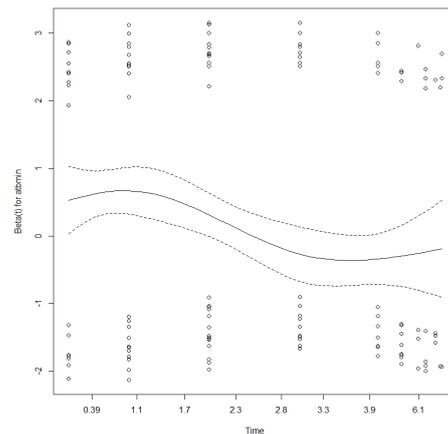
2.3.4. ANALYSE MULTIVARIÉE

Seule la variable antibiothérapie minute ne répondait pas à l'hypothèse des hasards proportionnels ($p < 0,001$) (tableau 3 et figure 2). Le modèle a été stratifié sur cette variable. Aucune interaction entre cette variable et les autres variables du modèle n'a été retrouvée.

Tableau 3 : Test des résidus de Schoenfeld avec toutes les variables sélectionnées après analyse univariée

Variables	p
Pollakiurie	0,69
Douleur pelvienne et/ou lombaire	0,56
Délai de consultation > 3 jours	0,32
Âge ≥ 55 ans	0,25
Pari de la patiente d'avoir une IU	0,84
Antibiothérapie minute	< 0,001

Figure 2 : Graphique des résidus de Schoenfeld avec toutes les variables sélectionnées après analyse univariée



Après analyse multivariée, la présence d'une pollakiurie ($p=0,008$) diminuait significativement le temps de guérison et un âge supérieur ou égal à 55 ans ($p < 0,001$) et le pari de la patiente sur la présence d'une IU ($p=0,021$) l'augmentaient (tableau 4).

Tableau 4 : Facteurs influençant le temps de guérison des cystites : analyse multivariée

	Hazard Ratio [95%CI]	p value
Âge ≥ 55 ans	0,68 [0,55-0,85]	< 0,001
Présence d'une pollakiurie	1,70 [1,15-2,52]	0,008
Pari de la patiente d'avoir une IU	0,52 [0,30-0,90]	0,02

2.4. DISCUSSION

Cette étude est la première à rechercher les facteurs prédictifs de guérison chez les femmes présentant une suspicion de cystite incluant celles à risque de complication. Chez ces patientes consultant en médecine générale, la durée médiane des symptômes est de deux jours. La présence d'une pollakiurie diminue significativement la durée de guérison alors qu'un âge supérieur ou égal à 55 ans et le pari de la patiente sur la présence d'une IU l'augmentent.

Les délais moyen et médian de guérison de cystite non à risque de complication traitée varie respectivement de 3,5 jours et 4 jours dans la littérature ^(45,46,66). Le temps de guérison mesurée dans notre étude est donc plus court que celui attendu. Il est diminué par la présence d'une pollakiurie, ce qui va à l'encontre de la littérature, qui décrit la pollakiurie comme le symptôme le plus long à disparaître ⁽⁴⁶⁾. La pollakiurie est probablement le symptôme le plus gênant, impactant directement sur l'organisation de la vie quotidienne. Ainsi, lors du suivi réalisé dans notre étude, à la question "Êtes-vous encore gênée ? ", certaines patientes présentant une diminution de ce symptôme invalidant ont pu répondre "non" sans pour autant être totalement guéries.

Concernant l'âge, une étude ne trouve pas de différence sur le temps de guérison selon un âge supérieur ou égal à 55 ans ou inférieur à 55 ans ($p=0,984$) ⁽⁴⁵⁾. Contrairement à notre étude, les patientes avec un facteur de risque de complication y étaient exclues. Parmi nos patientes de 55 ou plus, 30 % ont un facteur de risque de complication alors que seules 6% des patientes de moins de 55 ans en ont un. Les facteurs de risque de complications, qui augmentaient significativement la durée de guérison dans notre analyse univariée, peuvent expliquer cette différence.

Le temps de guérison est également significativement augmenté si la patiente pense avoir une IU. Les patientes qui s'auto-diagnostiquent essayent souvent de s'automédiquer et ne consultent que lorsque les symptômes persistent, s'aggravent ou entraînent une gêne dans la vie quotidienne, ou lorsque la patiente craint une complication ^(99,100). Ces patientes ont donc peut-être des symptômes initialement plus sévères, la durée de guérison étant plus longue en cas de symptômes plus sévères ^(45,46). De plus, ces patientes craignent peut être des complications comme le développement d'une IU haute et sont alors plus attentives à la persistance des symptômes se disant ainsi gênée plus longtemps.

Dans notre étude, un antécédent d'IU n'influe pas sur le temps de guérison. L'effet de cette variable sur le temps de guérison est discuté dans la littérature : un antécédent d'IU augmenterait le délai de guérison ⁽⁴⁶⁾ mais il n'existe pas de différence significative sur l'éradication bactérienne en cas d'antécédent d'IU dans l'année ⁽⁵²⁾.

Nous ne retrouvons pas de différence significative sur la durée de guérison en cas d'ECBU positif versus ECBU négatif conformément à l'étude de Baerheim and co ⁽⁵²⁾ alors que ceci a été montré dans d'autres études ^(45,46). De même, la présence d'un germe résistant ne modifie pas le temps de guérison, contrairement à ce que retrouve la littérature ^(53,67-69). Cependant, nous n'avons qu'un faible échantillon d'ECBU retrouvant un germe BMR (13,9 % des ECBU). Le manque de puissance pourrait expliquer notre résultat. Notre étude retrouve l'absence de relation entre évolution des symptômes et résultats bactériologiques. Cela est retrouvé par d'autres études dans lesquelles le taux d'éradication après traitement est soit plus important, soit plus faible que le taux de guérison clinique ^(68,69).

La population de notre étude est comparable à celle des autres études sur le sujet. L'âge moyen de nos patientes est similaire à la littérature ^(42,47,50), tout comme la fréquence des brûlures mictionnelles et de la pollakiurie. L'impériosité mictionnelle et les douleurs pelviennes sont en revanche moins fréquentes, l'hématurie macroscopique plus fréquente ^(45,50,53,63). L'ECBU est positif chez 74,1 % des patientes dont 84 % à un *E. coli*. Ceci est comparable aux études réalisées chez les femmes suspectes de cystite sans facteur de risque qui retrouvent entre 64,2 et 74,6 % d'ECBU positifs et la présence d'un *E. coli* dans 75 à 95 % des cystites confirmées ^(46,63,66,99,100). Le délai de consultation retrouvé dans cette étude est plus court que celui de la littérature (moyenne de 3,4 à 4,3 jours avec une médiane à 3 jours) ^(46,52,53,70,72,77).

Limites et forces

Le modèle ayant dû être stratifié sur la variable antibiothérapie minute versus antibiothérapie en plusieurs prises, nous ne pouvons pas mesurer l'influence de cette dernière sur le temps de guérison. Cependant, plusieurs études ne retrouvaient pas de différence significative sur l'évolution clinique entre la Fosfomycine-Trométamol et les autres antibiotiques (en dose unique ou en traitement plus long) ^(45,76).

Notre étude ne prend pas en compte les signes généraux (sensation de moins bien, asthénie, frissons, sensation de fièvre, agitation), qui sont présents jusqu'à chez deux tiers des

patientes suspectes de cystite ⁽⁴²⁾, ainsi que la sévérité des symptômes. La prise en compte des signes généraux n'aurait pas modifié le temps médian de guérison des cystites, ces signes étant les premiers à disparaître (médiane de 2 jours) ⁽⁴⁵⁾. Dans la littérature, une sévérité initiale des symptômes plus importante est corrélée à une durée des symptômes plus longue ^(45,46). En pratique, il n'existe pas d'évaluation standardisée de la sévérité des symptômes et celle-ci n'est pas pris en compte dans l'évaluation initiale et la ré-évaluation des patientes présentant une suspicion de cystite dans la conférence de consensus française ⁽⁴¹⁾. La présence d'un prurit vaginal et le facteur de risque de complication "femmes âgées entre 65 et 75 ans avec plus de deux critères de fragilité" n'ont pas pu être pris en compte faute de données. Le recueil des données ne prenait également pas en compte la différence entre douleur lombaire et douleur pelvienne, ce qui a limité dans notre étude la définition d'une pyélonéphrite à l'existence d'une température supérieure à 38,5°C. Cette étude a plusieurs forces. À notre connaissance, elle est la toute première étude réalisée en médecine générale avec prélèvement systématique d'un ECBU avec analyse centralisée. Elle est également la toute première à inclure les cystites à risque de complication. L'absence de traitement standardisé a permis d'étudier l'évolution réelle des cystites en médecine générale, en fonction de la pratique des MG, adaptant le traitement aux antécédents de la patiente, à l'épisode actuel et à leur expérience. La collecte standardisée des données a permis de limiter le biais d'information.

Conclusion

Les facteurs prédictifs mis en évidence sont cliniques. Il n'y a pas de relation entre l'évolution des symptômes et les résultats bactériologiques, que ce soit la positivité de l'ECBU, ou la présence d'un germe BMR. La société de pathologie infectieuse en langue française préconise d'informer les patientes d'une persistance possible des symptômes pendant deux à trois jours et la nécessité de réaliser un ECBU après trois jours quelque soit le tableau clinique initial (cystite à risque de complication ou non). Dans notre étude, 24 % des patientes sont toujours symptomatiques au quatrième jour, soit une patiente sur quatre qui devrait réaliser un ECBU.

Les facteurs prédictifs de guérison retrouvés étant cliniques, il semble pertinent que les médecins adaptent leur discours sur l'évolution des symptômes à chaque patiente et que le

délai avant la réalisation d'un ECBU en cas de persistance des symptômes soit personnalisé en fonction de l'examen clinique initial.

3. CONCLUSION GÉNÉRALE

Ce travail de thèse a permis de réaliser une synthèse des données sur les cystites et surtout sur son évolution. La cystite est une des infections bactériennes les plus courantes en médecine générale touchant au moins 60 % des femmes au cours de leur vie et engendrant un coût non négligeable pour la société. Les facteurs de risque, la symptomatologie et l'efficacité des traitements ont fait l'objet de nombreuses études chez tous types de patientes. Le temps de guérison et les facteurs prédictifs du temps de guérison restent, eux, peu étudiés. Certains facteurs ont déjà été décrits mais les études peu nombreuses restent limitées, à notre connaissance, aux patientes sans facteur de risque de complication.

Notre étude a permis :

- de déterminer un temps médian de guérison des cystites à deux jours
- de mettre en évidence trois facteurs prédictifs influençant le temps de guérison : la pollakiurie qui le diminue et un âge supérieur ou égal à 55 ans et le pari de la patiente sur la présence d'une IU qui l'augmente.

Notre étude a retrouvé un temps de guérison plus court que celui attendu. Ce résultat est possiblement lié au questionnaire où il est question de gêne et non de guérison.

Il est démontré que l'évolution de la symptomatologie de la cystite n'est pas identique pour chaque patiente. Selon la littérature, elle diffère selon la présentation clinique initiale et selon les résultats bactériologiques. Nous n'avons retrouvé dans notre étude que des facteurs prédictifs cliniques, au même titre que le seul autre facteur augmentant la durée de guérison mis en évidence de manière unanime dans la littérature, à savoir la sévérité des symptômes. La positivité de l'ECBU ou la présence d'un germe résistant n'ont pas été retrouvés. Si le deuxième facteur est assez unanime dans la littérature, le premier est plus discuté.

La société de pathologie infectieuse en langue française préconise d'informer les patientes d'une persistance possible des symptômes pendant deux à trois jours et la nécessité de réaliser un ECBU après trois jours quelque soit le tableau clinique initial (cystite à risque de complication ou non). Dans notre étude, 24 % des patientes sont toujours symptomatiques au quatrième jour, soit une patiente sur quatre qui devrait réaliser un ECBU. Afin d'éviter la réalisation d'ECBU inutiles, il semblerait intéressant que les médecins généralistes adaptent leur discours auprès de leurs patientes, pondérant l'évolution de la symptomatologie et la prescription d'un ECBU en cas de persistance des symptômes selon la présentation clinique initiale.

4. ANNEXES

4.1. ANNEXE 1 : FACTEURS PRÉDICTIFS DU TEMPS DE GUÉRISON ET DU TAUX D'ÉRADICATION BACTÉRIENNE SELON LA LITTÉRATURE

Tableau : temps de guérison clinique, facteurs prédictifs du temps de guérison clinique et facteurs prédictifs d'éradication bactérienne retrouvés dans la littérature

ÉTUDES ET OBJECTIFS	POPULATION	RÉSULTATS
Little P, 2010 ⁽⁴⁶⁾ Évaluation de l'évolution des symptômes en cas de présentation de SFU évalués comme au moins modérément sévères en soins primaires et déterminations de facteurs prédictifs de guérison	Femmes de 18 à 75 ans présentant une suspicion de cystite sans risque de complication	Durée moyenne des symptômes de 3,83 jours. 8 % des patientes ont encore des symptômes à une semaine. Facteurs augmentant le temps de guérison : <ul style="list-style-type: none"> - présence d'une pollakiurie (OR 1,01 95%CI : 1.00 -1.02, p=0.005) - ECBU négatif (OR 1,33 95%CI : 1,14-1,56, p < 0,001) - présence d'un germe résistant (OR 1,56 95%CI : 1,22-1,99, p < 0,001) - absence d'antibiothérapie (OR 1,62 95%CI : 1,13-2,31, p=0,008) - patiente présentant des symptômes psychosomatiques fréquents (OR 1,03 95%CI : 1,01-1,05, p=0,002) - antécédents de cystite (OR 1,25 95%CI : 1,07-1,46, p=0,004) - symptômes plus sévères initialement (OR 1,07 95%CI : 1,02-1,12, p=0,006) - médecin peu confiant sur le diagnostic (OR 1,05 95%CI : 1.01-1.10, p=0.016) Facteur n'influençant pas le délai de guérison : délai entre l'apparition des symptômes et la consultation La pollakiurie est le symptôme le plus long à disparaître.
Little P, 2010 ⁽⁶⁶⁾ Évaluation de l'efficacité de cinq approches thérapeutiques (Antibiothérapie empirique, antibiothérapie différée à 48h, antibiothérapie selon un score clinique, antibiothérapie si BU positive, antibiothérapie selon les résultats de l'ECBU)	Femmes de 18 à 75 ans présentant une suspicion de cystite sans risque de complication	Durée moyenne des symptômes évalués comme au moins modérés de 3,54 jours en cas de prescription immédiate d'antibiotiques (antibiothérapie débutée 1,19 jours après la prescription en moyenne)
Heytens, 2011 ⁽⁴⁵⁾ Évaluation des symptômes de la cystite, de leur évolution et détermination de facteurs prédictifs de guérison en soins primaires	Femmes de plus de 18 ans présentant une suspicion de cystite sans risque de complication sans IU récurrente traitée	Durée médiane des symptômes évalués à 2 jours pour les symptômes généraux (sensation de moins bien, asthénie, irritabilité, sensation fébrile), 3 jours pour les symptômes locaux (douleur hypogastrique ou lombaire) et 4 jours pour les symptômes urinaires (95%CI : 3-5). Facteurs n'influençant pas le délai de guérison : <ul style="list-style-type: none"> - l'âge (moins ou plus de 55 ans) (p=0,987) - le type d'antibiothérapie - la durée de l'antibiothérapie en cas de prise de nitrofuradantine (3 jours ou plus) Facteur diminuant le délai de guérison : ECBU positif, que le taux de bactériurie significative retenu soit 10 ⁵ CFU/ml (p=0,03) ou 10 ³ CFU/ml (p=0,04) Facteur augmentant le temps de guérison : symptômes sévères initialement

ÉTUDES ET OBJECTIFS	POPULATION	RÉSULTATS
Butler C, 2006 ⁽⁶⁷⁾ Évaluation de l'évolution des patients présentant une IU due à un <i>E. coli</i> sensible et un <i>E. coli</i> résistant	Patients ayant une IU à <i>E. coli</i> en absence de cathéter urinaire ou IU confirmée dans le mois précédent	Augmentation de 60 % (95%CI : 30-97) du nombre de jours avec symptômes en cas de germe résistant au traitement donné. Augmentation également si le germe est résistant à la triméthoprimine mais sensible au traitement donné.
Baerheim A, 1999 ⁽⁵²⁾ Évaluation et comparaison sur l'évolution des symptômes après antibiothérapie chez les patientes ayant une cystite confirmée ou non	Patientes ayant une suspicion de cystite	Pas de différence significative sur la durée des symptômes chez les patientes ayant une cystite confirmée versus les patientes ayant un syndrome urétral, toutes les patientes recevant une antibiothérapie (bactériurie significative si $\geq 10^5$ UFC/ml).
Richards D, 2005 ⁽¹⁰³⁾ Comparaison traitement par Triméthoprimine versus placebo chez des femmes présentant des signes fonctionnels urinaires avec une BU négative	Patientes ayant suspicion de cystite non compliquée avec BU négative	Réduction significative, avec l'antibiothérapie, de la durée médiane de la dysurie ($p=0,002$) et de la sensation fébrile/frissons ($p=0,02$) mais pas des autres symptômes (pollakiurie, douleur abdominale, démangeaison, douleur lombaire). Aucune caractéristique que ce soit les antécédents de la patiente ou la présentation de l'épisode actuel ne permettait de prédire la réponse au traitement au troisième jour.
Echols R, 1999 ⁽⁷⁰⁾ Méta-analyse recherchant les facteurs influençant la réponse bactériologique chez les femmes présentant une cystite	Patientes non ménopausées ayant une cystite non compliquée confirmée traitée	ECBU entre 4 et 9 jours après la fin du traitement Durée médiane des symptômes de trois jours. Taux d'éradication pas significativement différent selon : <ul style="list-style-type: none"> - le nombre de colonies retrouvé à l'ECBU (sauf en cas de traitement par dose unique, il existe une différence entre 10^3-10^4 UFC/ml et au moins 10^5 UFC/ml, $p=0,02$) - l'âge (plus ou moins de 40 ans) - en cas d'antécédent d'IU dans l'année précédente. Le taux d'échec bactériologique était plus important en cas de traitement par dose unique (traitement par fluoroquinolones, $p=0,001$). Le taux d'éradication était plus important en cas : <ul style="list-style-type: none"> - d'absence d'utilisation d'un diaphragme (OR 3,4, $p=0,04$) - de présence de pathogènes usuels (<i>E. Coli</i>, <i>S. Saprophyticus</i>, <i>K. Pneumonia</i>, <i>P. Mirabilis</i>) (OR 1,9, $p=0,004$) - d'une durée des symptômes de 2 jours ou plus (OR 1,5 $p=0,01$) - d'une origine africaine (OR 2,6, $p=0,015$)

4.2. ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE MÉDECIN À L'INCLUSION

Etude Druti questionnaire «médecin»

Nom et prénom du médecin : _____ Département d'exercice : _____
 Cachet du médecin _____ Etiquette de numéro d'anonymat de la patiente _____

--	--

1. Les informations concernant les symptômes de la patiente sont-elles reportées dans le registre ? Oui Non

Si non, merci de les compléter car ces informations sont primordiales pour l'étude.

Description du cas

2. Date d'apparition des symptômes : ___ / ___ / ____ (jour / mois / année)

3. Terrain à risque d'infection urinaire compliquée :

Anomalies organiques ou fonctionnelles de l'arbre urinaire Non Oui

Grossesse en cours Non Oui

Pathologies chroniques Non Oui

(par exemple : diabète, immunodépression, insuffisance rénale)

Si oui la (ou les) quelles ? _____

4. Avez-vous réalisé une bandelette urinaire : Non Oui

5. Si oui, quel en a été le résultat (- ou nombre de +) ?

Leucocyturie : Nitrite : Hématurie :

Probabilité diagnostique :

6. Faites-vous le pari que l'ECBU de votre patiente sera positif ? Oui Non

7. La patiente, a-t-elle déjà eu une infection urinaire par le passé ? Oui Non

8. La patiente, pense-t-elle qu'il s'agit d'un épisode d'infection urinaire ? Oui Non

Prise en charge de l'épisode actuel

9. La patiente a-t-elle pris un traitement pour cet épisode de cystite avant la consultation : Non Oui

10. Si oui le ou lesquels ? _____

11. Des examens complémentaires ont-ils été prescrits : Non Oui

12. Si oui, merci de cochez les cases correspondantes à ces examens :

ECBU (en sus de celui de l'étude)

Echographie Précisez la localisation :

Autres examens Le ou lesquels : _____

13. Traitement prescrit lors de cette consultation :

Nom du médicament	Posologie	Durée

14. Avez-vous remis un arrêt de travail à la patiente ?

Non Oui 14 bis. Si oui durée : __ jours

15. Hospitalisation au décours de la consultation :

Non Oui

Caractéristiques de la patiente

16. A votre connaissance, la patiente a-t-elle eu une infection urinaire, au cours des 12 derniers mois ? (Ne prendre en compte que les épisodes datant de plus de 8 semaines)

Non Oui

17. **Si oui**, nombre d'infections urinaires au cours des 12 derniers mois : __

18. A votre connaissance, la patiente a-t-elle reçu une antibiothérapie (quelle qu'en soit l'indication), au cours des 3 derniers mois ?

Non Oui

Si oui, merci de compléter le tableau 1.

19. A votre connaissance, un autre membre du foyer a-t-il reçu une antibiothérapie (quelle qu'en soit l'indication), au cours des 3 derniers mois ?

Non Oui

20. **Si oui**, nombre d'antibiothérapies pour l'ensemble des membres du foyer, au cours des 3 derniers mois : __

21. Au cours des 12 derniers mois, la patiente a-t-elle été hospitalisée (quelle qu'en soit l'indication, et longue ou courte durée) ?

Non Oui

Si oui, merci de compléter le tableau 2.

22. **Si oui**, nombre d'hospitalisations au cours des 12 derniers mois : __

23. Au cours des 3 derniers mois, la patiente a-t-elle eu une consultation médicale ?

Non Oui

24. **Si oui**, nombre de consultation médicale au cours des 3 derniers mois : __

25. Au cours **du dernier mois**, la patiente a-t-elle eu un contact avec une personne hospitalisée ou vivant en institution (c-à-d hébergée dans une collectivité de type EHPAD, foyer pour personnes handicapées, ...) ?

Non Oui

26. **Si oui**, merci de préciser les informations suivantes : (une ou plusieurs réponses possibles)

Contact privé occasionnel

Contact professionnel répété (par exemple professionnel de santé)

27. A votre connaissance et au cours **du dernier mois**, un des membres du foyer de la patiente a-t-il eu un contact avec une personne hospitalisée ou vivant en institution (c-à-d hébergée dans une collectivité de type EHPAD, foyer pour personnes handicapées, ...) ?

Non Oui

28. **Si oui**, merci de préciser les informations suivantes : (une ou plusieurs réponses possibles)

Contact privé occasionnel

Contact professionnel répété (par exemple professionnel de santé)

29. Au cours du **dernier mois**, la patiente a-t-elle eu un sondage vésical ?

Non Oui

30. **Si oui**, préciser s'il s'agit :

d'un sondage à demeure

d'un sondage intermittent

31. Au cours des **12 derniers mois** la patiente a-t-elle voyagé à l'étranger ?

Non Oui

32. **Si oui**, nombre de voyages au cours des 12 derniers mois : __

Et, merci de compléter le tableau 3.

33. La patiente a-t-elle connaissance d'un diagnostic de portage de bactéries résistantes aux antibiotiques la concernant ?

Non Oui Ne sais pas

34. Au cours des **12 derniers mois**, la patiente a-t-elle hébergée au moins une personne résidant habituellement à l'étranger ?

Non Oui

35. **Si oui**, dans quel(s) pays : _____

36. La patiente a-t-elle des contacts quotidiens avec des animaux ?

Non Oui

Si oui, merci de compléter le tableau 4.

37. La patiente a-t-elle consommé de la viande crue au cours des trois derniers mois ?

Non Oui Ne sait pas

Tableau 1 : Informations relatives aux antibiothérapies

Si vous avez répondu oui à la question 18, merci de compléter ce tableau

Antibiothérapie n°	1	2	3	4	5	6
Date de début	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Antibiotique						
Durée (cochez la case correspondant)	<input type="checkbox"/> ≤ 3 jours <input type="checkbox"/> 4 à 7 jours <input type="checkbox"/> ≥ 8 jours	<input type="checkbox"/> ≤ 3 jours <input type="checkbox"/> 4 à 7 jours <input type="checkbox"/> ≥ 8 jours	<input type="checkbox"/> ≤ 3 jours <input type="checkbox"/> 4 à 7 jours <input type="checkbox"/> ≥ 8 jours	<input type="checkbox"/> ≤ 3 jours <input type="checkbox"/> 4 à 7 jours <input type="checkbox"/> ≥ 8 jours	<input type="checkbox"/> ≤ 3 jours <input type="checkbox"/> 4 à 7 jours <input type="checkbox"/> ≥ 8 jours	<input type="checkbox"/> ≤ 3 jours <input type="checkbox"/> 4 à 7 jours <input type="checkbox"/> ≥ 8 jours

Tableau 2 : Informations relatives aux hospitalisations

Si vous avez répondu oui à la question 21, merci de compléter ce tableau

Hospitalisation n°	1	2	3	4	5	6	
Date de début	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	
Durée							
Passage en réanimation ou soins intensifs	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP <input type="checkbox"/>						

Tableau 3 : Informations relatives aux voyages.

Si vous avez répondu oui à la question 31, merci de compléter ce tableau

Voyage n°	1	2	3	4	5	6
Pays de destination						
Durée						
Date de départ (mois/année)	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Contact avec le système de santé du pays	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>					
Si oui préciser :						
Hospitalisation programmée	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>					
Hospitalisation en urgence	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>					
Dialyse	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>					
Passage en réanimation ou soins intensifs	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>					

Tableau 4 : Informations relatives aux animaux.

Si vous avez répondu oui à la question 36, merci de compléter ce tableau, préciser pour chaque type d'animaux

Type d'animaux					
Nombre					
Type de contact	Professionnel <input type="checkbox"/> Compagnie <input type="checkbox"/>				
Un de ces animaux a-t-il reçu des antibiotiques au cours des trois derniers mois	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/>

Attention partie sur les caractéristiques socio-économiques en page 4. Merci de tourner la feuille.

Caractéristiques socio-économiques

Cette partie peut être remplie directement par la patiente, pendant que le médecin conditionne le prélèvement urinaire.

Nous tenons à vous remercier pour votre participation à notre étude. Pour compléter les réponses que vous avez fournies à votre médecin, merci de répondre aux questions suivantes afin d'évaluer l'impact économique des infections urinaires et de décrire les caractéristiques sociales des patientes concernées. Vos réponses resteront strictement confidentielles et anonymes.

38. Vivez-vous seule ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si non, combien de personne vous y compris, y-a-t-il dans votre foyer : ___
39. Quelle est votre occupation actuelle ?	Exerce un emploi <input type="checkbox"/> Apprenti / Stage <input type="checkbox"/> Elève / Etudiant <input type="checkbox"/> Chômeur <input type="checkbox"/> Retraité <input type="checkbox"/> Préciser le dernier emploi : _____ Au foyer <input type="checkbox"/> Congés parental temps plein <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/> Préciser : _____
40. Quelle est votre catégorie socio professionnelle ?	Agriculteur / Exploitant <input type="checkbox"/> Artisan / Commerçant / chef d'entreprise <input type="checkbox"/> Cadre / Profession intellectuelle supérieure <input type="checkbox"/> Profession intermédiaire <input type="checkbox"/> Employé <input type="checkbox"/> Ouvrier <input type="checkbox"/> Sans activité professionnelle <input type="checkbox"/>
41. Quel est votre niveau d'études ?	Jamais scolarisé <input type="checkbox"/> Maternelle / Primaire <input type="checkbox"/> Secondaire (collège/lycée) <input type="checkbox"/> Supérieur <input type="checkbox"/>
42. Quelle est votre nationalité ?	Française <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> Précisez : _____
43. Quelle est la nationalité de vos parents ?	Française pour les deux parents <input type="checkbox"/> Autre nationalité pour au moins un des deux <input type="checkbox"/>
44. Quel est votre code postal ?	
45. Actuellement avez-vous une couverture maladie ?	Sécurité sociale standard <input type="checkbox"/> CMU <input type="checkbox"/> AME <input type="checkbox"/> Absence de couverture maladie <input type="checkbox"/> Je ne sais pas <input type="checkbox"/>
46. Bénéficiez-vous d'une couverture maladie complémentaire ?	Oui par CMU <input type="checkbox"/> Oui par mutuelle ou assurance privée <input type="checkbox"/> Oui mais je ne sais pas par quoi <input type="checkbox"/> Non aucune <input type="checkbox"/> Je ne sais pas <input type="checkbox"/>

Merci d'avoir répondu. Nous tiendrons votre médecin informé au fur et à mesure de l'état d'avancement de l'étude et dès que possible des premiers résultats. N'hésitez pas à le contacter ou à nous contacter si vous désirez avoir des informations supplémentaires

4.3. ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE DE SUIVI À DEUX SEMAINES

Etude Druti questionnaire de suivi (à remettre à la patiente, si elle accepte le suivi)

Nom et prénom du médecin :	Département d'exercice :
Cachet du médecin	Etiquette de numéro d'anonymat de la patiente

Afin de préparer ces entretiens téléphonique, pourriez-vous conserver les informations concernant vos dépenses de santé (boîtes de médicaments, ordonnance, compte rendu d'examen ou d'hospitalisation)

Evolution des symptômes les deux premières semaines

1. Merci d'indiquer au fur et à mesure l'évolution de vos symptômes, durant les deux semaines après la consultation.

Jour après votre 1 ^{ère} consultation	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Êtes-vous toujours gênée ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>													

Entretien à 2 semaines

2. Votre médecin avait-t-il prescrit des examens complémentaires lors de votre première consultation?

Non Oui

3. Si oui, quels examens avez-vous effectué ?

4. Avez-vous acheté les médicaments prescrits par votre médecin lors de votre première consultation?

Non Oui

5. Si oui, quels médicaments avez-vous acheté ?

6. Si votre médecin vous a prescrit un antibiotique, avez-vous pris la totalité de votre traitement ?

Non Oui

7. Pour ce problème urinaire, avez-vous pris d'autres traitements que ceux prescrits par votre médecin, y compris des médicaments achetés sans ordonnance?

Non Oui

8. Si oui, lesquels ?

9. Pour ce problème urinaire avez-vous eu besoin de consulter un médecin une nouvelle fois ?

Non Oui

10. Si oui, merci de compléter le tableau suivant :

Type de médecin (généraliste/ autre spécialité)	Nombre de consultations (0 si aucune)
Le médecin généraliste vu lors de la première consultation	--
Un autre médecin généraliste	--
Un médecin d'une autre spécialité. Précisez quelle spécialité :	--

10 bis. Le médecin vous a-t-il prescrit des médicaments ? Non Oui

Si oui, quels médicaments avez-vous acheté ?

11. Pour cette infection urinaire depuis la consultation initiale, a-t-il été nécessaire de réaliser des examens non prescrits lors de la consultation initiale ?

Non Oui

12. Si oui lesquels ?

13. Avez-vous été hospitalisée depuis la première consultation ?

Non Oui

14. Si oui, merci de préciser les dates, le service et les raisons de cette hospitalisation :

.....
.....

15. Pour ce problème urinaire, avez-vous manqué un ou plusieurs jours de travail ?

Non Oui

16. Si oui, 15. Combien de jours : __ __

17. Et avez-vous bénéficié d'un arrêt de travail par votre médecin ? Non

Oui

18. Si oui combien de jours : __ __

Entretien à 8 semaines

19. Au cours des 6 dernières semaines, avez-vous eu de nouveaux signes urinaires ?

Non Oui

Si vous avez répondu non à la question 19, merci de répondre directement à la question 31.

Si vous avez répondu oui à la question 19, merci de répondre aux questions suivantes.

20. Avez-vous eu besoin de consulter un médecin pour ces nouveaux signes ?

Non Oui

21. Si oui, merci de compléter le tableau suivant :

Type de médecin (généraliste/ autre spécialité)	Nombre de consultations (0 si aucune)
Le médecin généraliste vu lors de la première consultation	--
Un autre médecin généraliste	--
Un médecin d'une autre spécialité. Précisez quelle spécialité :	--

22. Avez-vous pris un traitement pour votre problème urinaire, y compris des médicaments achetés sans ordonnance ?

Non Oui

23. Si oui lesquels?

24. A-t-il été nécessaire de réaliser de nouveaux examens pour ces nouveaux signes urinaires ?

Non Oui

25. Si oui lesquels?

26. Avez-vous été hospitalisée à cause de ce nouveau problème urinaire ?

Non Oui

27. Si oui, merci de préciser les dates, le lieu et les raisons de cette hospitalisation :

.....
.....

28. Avez-vous manqué un ou plusieurs jours de travail à cause de ces nouveaux signes urinaires ?

Non Oui

29. Si oui, 28. Combien de jours : __ __

29. Et avez-vous bénéficié d'un arrêt de travail par votre médecin ?

Non Oui

30. Si oui, combien de jours : __ __

31. Seriez-vous d'accord pour être recontactée dans 12 mois afin de poursuivre notre recherche sur les infections urinaires ?

Non Oui

4.4. ANNEXE 4 : PRÉCISIONS SUR LES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE

La variable antibiothérapie minute ne répondant pas à la l'hypothèse des hasards proportionnels, le modèle a du être stratifié sur cette variable.

Tableau 1 : Test des résidus de Schoenfeld avec toutes les variables sélectionnées après analyse univariée

Variables	p
Pollakiurie	0,69
Douleur pelvienne et/ou lombaire	0,56
Délai de consultation > 3 jours	0,32
Âge ≥ 55 ans	0,25
Pari de la patiente d'avoir une IU	0,84
Antibiothérapie minute	< 0,001

Figure 1 : Graphique des résidus de Schoenfeld avec toutes les variables sélectionnées après analyse univariée

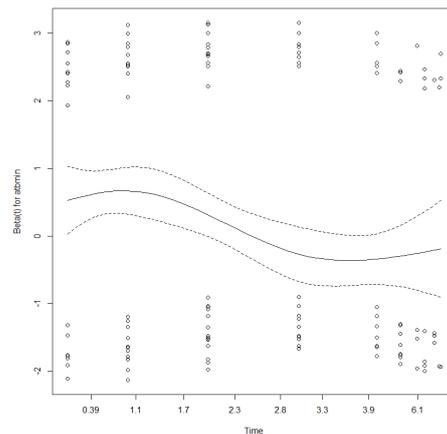
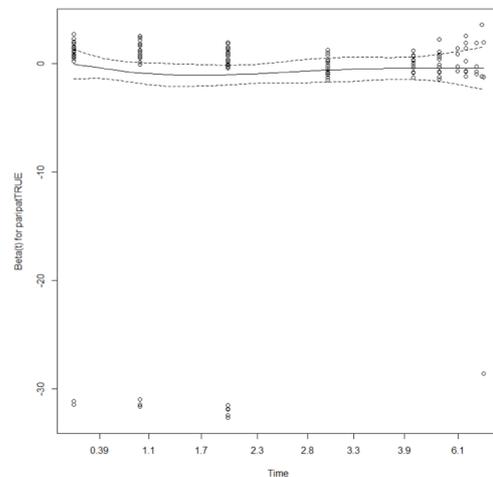


Tableau 2 : Test des résidus de Schoenfeld après stratification sur la variable antibiothérapie minute

Variables	p
Pollakiurie	0,67
Douleur pelvienne et/ou lombaire	0,51
Délai de consultation > 3 jours	0,29
Âge ≥ 55 ans	0,25
Pari de la patiente d'avoir une IU	0,98

Figure 2 : Graphique des résidus de Schoenfeld après stratification sur la variable antibiothérapie minute



Le modèle de Cox a également été forcé en intégrant les variables ECBU positif versus ECBU négatif et BU positive versus BU négative. Ces variables restaient non significatives en analyse multivariée.

Aucune interaction n'a été retrouvée entre les variables explicatives mises en évidence : entre âge et pollakiurie ($p=0,57$), entre âge et pari de la patiente ($p=0,11$), entre pollakiurie et pari de la patiente ($p=0,65$).

L'hypothèse de non-interaction dans le cadre du modèle stratifié a été vérifiée par le test de vraisemblance ($p=0,35$).

5. BIBLIOGRAPHIE

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 8 juill 2002;113 Suppl 1A:5S-13S.
2. Harding GK, Ronald AR. The management of urinary infections: what have we learned in the past decade? *Int J Antimicrob Agents.* juin 1994;4(2):83-8.
3. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol.* nov 2000;10(8):509-15.
4. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2006. *Natl Health Stat Rep.* 6 août 2008;(8):1-29.
5. Griebing TL. Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in women. *J Urol.* avr 2005;173(4):1281-7.
6. Jolleys JV. The reported prevalence of urinary symptoms in women in one rural general practice. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* août 1990;40(337):335-7.
7. Deuxieme conference de consensus en therapeutique anti-infectieuse antibiotherapie des infections urinaires 16 Novembre 1990. *Médecine Mal Infect.* févr 1991;21(2):51-4.
8. Elkharrat D, Brun-Ney D, Cordier B, Goldstein F, Péan Y, Sanson-Le-Pors MJ, et al. Prescriptions d'antibiotiques dans 34 services d'accueil et de traitement des urgences français. *Médecine Mal Infect.* févr 2003;33(2):70-7.
9. Elkharrat D, Arrouy L, Benhamou F, Dray A, Grenet J, Corre AL. Épidémiologie de l'infection urinaire communautaire de l'adulte en France. In: *Les infections urinaires* [Internet]. Springer Paris; 2007 [cité 1 sept 2014]. p. 1-20. (Monographies en urologie). Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-48617-3_1
10. Patrice Marie CC. Que font les patientes en cas de cystite ? 2008;
11. Fihn SD, Boyko EJ, Normand EH, Chen CL, Grafton JR, Hunt M, et al. Association between use of spermicide-coated condoms and *Escherichia coli* urinary tract infection in young women. *Am J Epidemiol.* 1 sept 1996;144(5):512-20.
12. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med.* 15 août 1996;335(7):468-74.
13. Yoon BI, Kim SW, Ha U-S, Sohn DW, Cho Y-H. Risk factors for recurrent cystitis following acute cystitis in female patients. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* août 2013;19(4):727-31.
14. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis.* oct 2000;182(4):1177-82.
15. Scholes D, Hawn TR, Roberts PL, Li SS, Stapleton AE, Zhao L-P, et al. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol.* août 2010;184(2):564-9.
16. Nseir W, Taha M, Nemarny H, Mograbi J. The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* déc 2013;17(12):e1121-1124.
17. Foxman B, Geiger AM, Palin K, Gillespie B, Koopman JS. First-time urinary tract infection and sexual behavior. *Epidemiol Camb Mass.* mars 1995;6(2):162-8.
18. Foxman B, Marsh J, Gillespie B, Rubin N, Koopman JS, Spear S. Condom use and first-time urinary tract infection. *Epidemiol Camb Mass.* nov 1997;8(6):637-41.
19. Handley MA, Reingold AL, Shiboski S, Padian NS. Incidence of acute urinary tract infection in young women and use of male condoms with and without nonoxynol-9 spermicides. *Epidemiol Camb Mass.* juill 2002;13(4):431-6.
20. Hooton TM, Hillier S, Johnson C, Roberts PL, Stamm WE. *Escherichia coli* bacteriuria and contraceptive method. *JAMA.* 2 janv 1991;265(1):64-9.

21. Hooton TM, Winter C, Tiu F, Stamm WE. Association of acute cystitis with the stage of the menstrual cycle in young women. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* sept 1996;23(3):635-6.
22. Stamm WE. Estrogens and urinary-tract infection. *J Infect Dis.* 1 mars 2007;195(5):623-4.
23. Curran EM, Tassell AH-V, Judy BM, Nowicki B, Montgomery-Rice V, Estes DM, et al. Estrogen increases menopausal host susceptibility to experimental ascending urinary-tract infection. *J Infect Dis.* 1 mars 2007;195(5):680-3.
24. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med.* 9 sept 1993;329(11):753-6.
25. Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, Abraham L, Gupta K, Fihn SD. Predictors of urinary tract infection after menopause: a prospective study. *Am J Med.* 15 déc 2004;117(12):903-11.
26. Smith HS, Hughes JP, Hooton TM, Roberts P, Scholes D, Stergachis A, et al. Antecedent antimicrobial use increases the risk of uncomplicated cystitis in young women. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* juill 1997;25(1):63-8.
27. Franco AVM. Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* déc 2005;19(6):861-73.
28. Hooton null. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. *J Antimicrob Chemother.* août 2000;46 Suppl A:1-7.
29. Stamm WE, Raz R. Factors contributing to susceptibility of postmenopausal women to recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* avr 1999;28(4):723-5.
30. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* janv 2000;30(1):152-6.
31. Hooton TM, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Scholes D, Bavendam T, et al. Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* déc 1999;29(6):1600-1.
32. Hirji I, Guo Z, Andersson SW, Hammar N, Gomez-Caminero A. Incidence of urinary tract infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database (GPRD). *J Diabetes Complications.* déc 2012;26(6):513-6.
33. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, Chen C-L, Normand EH, Yarbro P. Diabetes and the risk of acute urinary tract infection among postmenopausal women. *Diabetes Care.* oct 2002;25(10):1778-83.
34. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, Netten PM, Collet TJ, Hoepelman AI, et al. Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes. *Diabetes Care.* déc 2000;23(12):1737-41.
35. Saliba W, Barnett-Griness O, Rennert G. The association between obesity and urinary tract infection. *Eur J Intern Med.* mars 2013;24(2):127-31.
36. Semins MJ, Shore AD, Makary MA, Weiner J, Matlaga BR. The impact of obesity on urinary tract infection risk. *Urology.* févr 2012;79(2):266-9.
37. Nassaji M, Ghorbani R, Tamadon MR, Bitaraf M. Association between body mass index and urinary tract infection in adult patients. *Nephro-Urol Mon.* janv 2015;7(1):e22712.
38. Hamid R, Losco G. Pelvic Organ Prolapse-Associated Cystitis. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2014;9:175-80.
39. Haylen BT, Lee J, Husselbee S, Law M, Zhou J. Recurrent urinary tract infections in

- women with symptoms of pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecology J*. juill 2009;20(7):837-42.
40. Töz E, Kurt S, Sahin Ç, Canda MT. Frequency of recurrent urinary tract infection in patients with pelvic organ prolapse. *Res Rep Urol*. 2015;7:9-12.
 41. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. 2014.
 42. Baerheim A, Digranes A, Jureen R, Malterud K. Generalized symptoms in adult women with acute uncomplicated lower urinary tract infection: an observational study. *MedGenMed Medscape Gen Med*. 1 juill 2003;5(3):1.
 43. Marques LPJ, Flores JT, Barros Junior O de O, Rodrigues GB, Mourão C de M, Moreira RMP. Epidemiological and clinical aspects of urinary tract infection in community-dwelling elderly women. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. oct 2012;16(5):436-41.
 44. Giesen LGM, Cousins G, Dimitrov BD, van de Laar FA, Fahey T. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract*. 2010;11:78.
 45. Heytens S, De Sutter A, De Backer D, Verschraegen G, Christiaens T. Cystitis: symptomatology in women with suspected uncomplicated urinary tract infection. *J Womens Health* 2002. juill 2011;20(7):1117-21.
 46. Little P, Merriman R, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA, et al. Presentation, pattern, and natural course of severe symptoms, and role of antibiotics and antibiotic resistance among patients presenting with suspected uncomplicated urinary tract infection in primary care: observational study. *BMJ*. 2010;340:b5633.
 47. Medina-Bombardó D, Seguí-Díaz M, Roca-Fusalba C, Llobera J, dysuria team. What is the predictive value of urinary symptoms for diagnosing urinary tract infection in women? *Fam Pract*. avr 2003;20(2):103-7.
 48. Bent S, Nallamotheu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA J Am Med Assoc*. 22 mai 2002;287(20):2701-10.
 49. Medina-Bombardó D, Jover-Palmer A. Does clinical examination aid in the diagnosis of urinary tract infections in women? A systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract*. 2011;12:111.
 50. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LUTIW project. *Scand J Prim Health Care*. mars 2007;25(1):49-57.
 51. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(4):296-301.
 52. Baerheim A, Digranes A, Hunskaar S. Equal symptomatic outcome after antibacterial treatment of acute lower urinary tract infection and the acute urethral syndrome in adult women. *Scand J Prim Health Care*. sept 1999;17(3):170-3.
 53. McNulty C a. M, Richards J, Livermore DM, Little P, Charlett A, Freeman E, et al. Clinical relevance of laboratory-reported antibiotic resistance in acute uncomplicated urinary tract infection in primary care. *J Antimicrob Chemother*. nov 2006;58(5):1000-8.
 54. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician*. 15 mars 2005;71(6):1153-62.
 55. Meister L, Morley EJ, Scheer D, Sinert R. History and physical examination plus laboratory testing for the diagnosis of adult female urinary tract infection. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. juill 2013;20(7):631-45.
 56. Little P, Turner S, Rumsby K, Jones R, Warner G, Moore M, et al. Validating the

prediction of lower urinary tract infection in primary care: sensitivity and specificity of urinary dipsticks and clinical scores in women. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* juill 2010;60(576):495-500.

57. Little P, Turner S, Rumsby K, Warner G, Moore M, Lowes JA, et al. Developing clinical rules to predict urinary tract infection in primary care settings: sensitivity and specificity of near patient tests (dipsticks) and clinical scores. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* août 2006;56(529):606-12.

58. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int.* mai 2010;107(21):361-7.

59. Nys S, van Merode T, Bartelds AIM, Stobberingh EE. Urinary tract infections in general practice patients: diagnostic tests versus bacteriological culture. *J Antimicrob Chemother.* mai 2006;57(5):955-8.

60. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect.* févr 2009;58(2):91-102.

61. Mishra B, Srivastava S, Singh K, Pandey A, Agarwal J. Symptom-based diagnosis of urinary tract infection in women: are we over-prescribing antibiotics? *Int J Clin Pract.* mai 2012;66(5):493-8.

62. Société Française de Microbiologie. Rémic - Référentiel en microbiologie médicale 2010 - 4ème édition. Société française de microbiologie; 2010.

63. Neuzillet Y, Naber KG, Schito G, Gualco L, Botto H. French results of the ARES study: clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. Implications for empiric therapy. *Médecine Mal Infect.* févr 2012;42(2):66-75.

64. Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, ter Riet G. Women with symptoms of uncomplicated urinary tract infection are often willing to delay antibiotic treatment: a prospective cohort study. *BMC Fam Pract.* 2013;14:71.

65. Christiaens TCM, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* sept 2002;52(482):729-34.

66. Little P, Moore MV, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA, et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ.* 2010;340:c199.

67. Butler CC, Hillier S, Roberts Z, Dunstan F, Howard A, Palmer S. Antibiotic-resistant infections in primary care are symptomatic for longer and increase workload: outcomes for patients with *E. coli* UTIs. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* sept 2006;56(530):686-92.

68. Abrahamian FM, Krishnadasan A, Mower WR, Moran GJ, Coker JR, Talan DA. The association of antimicrobial resistance with cure and quality of life among women with acute uncomplicated cystitis. *Infection.* déc 2011;39(6):507-14.

69. Raz R, Chazan B, Kennes Y, Colodner R, Rottensterich E, Dan M, et al. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mai 2002;34(9):1165-9.

70. Echols RM, Tosiello RL, Haverstock DC, Tice AD. Demographic, clinical, and treatment parameters influencing the outcome of acute cystitis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* juill 1999;29(1):113-9.

71. Milo G, Katchman EA, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Duration of

- antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD004682.
72. van Merode T, Nys S, Raets I, Stobberingh E. Acute uncomplicated lower urinary tract infections in general practice: clinical and microbiological cure rates after three-versus five-day treatment with trimethoprim. *Eur J Gen Pract.* juin 2005;11(2):55-8.
 73. Katchman EA, Milo G, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Three-day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* nov 2005;118(11):1196-207.
 74. Iravani A, Tice AD, McCarty J, Sikes DH, Nolen T, Gallis HA, et al. Short-course ciprofloxacin treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women. The minimum effective dose. The Urinary Tract Infection Study Group [corrected]. *Arch Intern Med.* 13 mars 1995;155(5):485-94.
 75. Zalmanovici Trestioreanu A, Green H, Paul M, Yaphe J, Leibovici L. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(10):CD007182.
 76. Falagas ME, Vouloumanou EK, Trogias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* sept 2010;65(9):1862-77.
 77. Bleidorn J, Gágyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection?--results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med.* 2010;8:30.
 78. Rossignol L, Vaux S, Maugat S, Blake A, Barlier R, Heym B, et al. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study. *Infection.* 27 mai 2016;
 79. Preux P, Odermatt P, Perna A, Marin B, Vergnenègre A. Qu'est-ce qu'une régression logistique ? *Rev Mal Respir.* 2005;159-62.
 80. Hill C, Com-Nougué C, Kramar A, Moreau T, O'Quigley J, Senoussi R, et al. Analyse statistique des données de survie. 2ème édition. Médecine Sciences Publications; 1999. (Statistique en biologie et en médecine).
 81. Alberti C, Timsit J-F, Chevret S. Analyse de survie : comment gérer les données censurées ? *Rev Mal Respir.* 22^e éd. 2005;333-7.
 82. Mialou V, Philip T, Pérol D, Bérard P, Raimondo G, Pacquement H, et al. [Metastatic osteosarcoma: prognosis factors and treatment]. *Bull Cancer (Paris).* nov 2001;88(11):1129-35.
 83. Cooper JD, Pohl MS, Patterson GA. An update on the current status of lung transplantation: report of the St. Louis International Lung Transplant Registry. *Clin Transpl.* 1993;95-100.
 84. He HC-H, Kashat L, Kak I, Kunavisarut T, Gundelach R, Kim D, et al. An Ep-ICD based index is a marker of aggressiveness and poor prognosis in thyroid carcinoma. *PloS One.* 2012;7(9):e42893.
 85. Samson E. Identification des marqueurs pronostiques chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou. Département de mathématiques et statistique - Université Laval, Québec; 2008.
 86. Timsit J-F, Alberti C, Chevret S. Le modèle de Cox. *Rev Mal Respir.* 2005;1058-64.
 87. Boëlle P-Y. Multivariate methods (3) : Cox's regression. *Sang Thromb Vaiss.* 11 févr 1999;11(1):45-50.
 88. Stare J, Pohar M, Henderson R. Goodness of fit of relative survival models. *Stat Med.* 30 déc 2005;24(24):3911-25.
 89. Xue X, Xie X, Gunter M, Rohan TE, Wassertheil-Smoller S, Ho GYF, et al. Testing

the proportional hazards assumption in case-cohort analysis. *BMC Med Res Methodol.* 2013;13:88.

90. Laplanche A, Mahé C. L'analyse statistique d'une étude pronostique. *Bull Cancer (Paris)*. 2001;88(8):805-10.

91. Berchtold A. Le modèle de Cox. Département des sciences économiques, Université de Genève;

92. Bruyère F, Sotto A, Benoit J-M. Recurrent cystitis in post-menopausal patients more or less than 65 years of age. *Médecine Mal Infect.* mai 2013;43(5):185-8.

93. Leridon H. Démographie de la ménopause : quelques données (ici et ailleurs). *Gynecol Int.* 1997;6:330-1.

94. Meister L, Morley EJ, Scheer D, Sinert R. History and Physical Examination Plus Laboratory Testing for the Diagnosis of Adult Female Urinary Tract Infection. *Acad Emerg Med.* 1 juill 2013;20(7):631-45.

95. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* mars 2012;18(3):268-81.

96. Flahault A, Blanchon T, Dorléans Y, Toubiana L, Vibert JF, Valleron AJ. Virtual surveillance of communicable diseases: a 20-year experience in France. *Stat Methods Med Res.* oct 2006;15(5):413-21.

97. Collège universitaire des enseignants de néphrologie (France), Moulin B, Peraldi M-N. Infections urinaires de l'adulte et de l'enfant. In: *Néphrologie*. Paris: Ellipses; 2012. p. 291-306.

98. Team RC. R: A Language and Environment for Statistical Computing (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, 2012). URL [Http Www R-Proj Org](http://www.R-project.org). 2015;

99. Leydon GM, Turner S, Smith H, Little P, UTIS team. Women's views about management and cause of urinary tract infection: qualitative interview study. *BMJ.* 2010;340:c279.

100. Leydon GM, Turner S, Smith H, Little P, UTIS team. The journey from self-care to GP care: a qualitative interview study of women presenting with symptoms of urinary tract infection. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* juill 2009;59(564):e219-225.

101. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol.* nov 2008;54(5):1164-75.

102. Grabe M, Bjerklund-Johanson T., Botto H, Çek M, Naber KG, Pickard R., et al. Guidelines on urological infections. European Association of Urology; 2013.

103. Richards D, Toop L, Chambers S, Fletcher L. Response to antibiotics of women with symptoms of urinary tract infection but negative dipstick urine test results: double blind randomised controlled trial. *BMJ.* 16 juill 2005;331(7509):143.

TEMPS MÉDIAN ET FACTEURS PRÉDICTIFS DU TEMPS DE GUÉRISON DES CYSTITES CHEZ LES FEMMES DE PLUS DE 18 ANS EN MÉDECINE GÉNÉRALE

INTRODUCTION : La cystite est une des infections les plus courantes en médecine générale. Le délai moyen de guérison des cystites varie de 3,5 à 4 jours selon les études. L'objectif de cette étude était de déterminer le temps médian de guérison des cystites et leurs facteurs prédictifs.

POPULATION ET MÉTHODE : Étude transversale chez les femmes de plus de 18 ans, vues en médecine générale, en France métropolitaine, pour suspicion d'infection urinaire entre janvier 2012 et février 2013 avec réalisation systématique d'un examen cytbactériologique urinaire (ECBU) à l'inclusion. L'évolution des symptômes a été suivie quotidiennement pendant deux semaines. L'association entre la guérison et les facteurs prédictifs a été analysée avec un modèle de Cox.

RÉSULTATS : Sur les 538 femmes incluses, 440 patientes ayant une suspicion de cystite ont été suivies à deux semaines. Une antibiothérapie a été prescrite pour 424 patientes (96,4%). L'ECBU était positif pour 326 femmes (74,1 %) et 62 (14,1 %) présentaient un risque de complication. La durée médiane des symptômes après consultation était de 2 jours (1^{er} quartile 1 jour, 3^{ème} quartile 3 jours) avec une moyenne à 3,11 jours (95%CI : 2,8-3,4). L'absence de pollakiurie ($p=0,008$), un âge supérieur à 55 ans ($p < 0,001$) et le pari de la patiente sur la présence d'une infection urinaire ($p=0,021$) étaient associés à un temps de guérison plus long. La positivité de l'ECBU ($p=0,99$) ainsi que la présence d'un germe multi-résistant ($p=0,38$) n'influençaient pas le temps de guérison.

CONCLUSION : Les facteurs prédictifs de guérison des suspicions de cystite sont cliniques. Le temps de guérison semble indépendant du résultat bactériologique.

Mots clés : Soins de santé primaires, médecine générale, infections urinaires, cystite, femmes, modèle de hasards proportionnels