



HAL
open science

Cystites à risque de complication : définition, épidémiologie et stratégie thérapeutique en 2017 d'après une cohorte prospective de 568 cystites communautaires

Mathilde Réveillon-Istin

► To cite this version:

Mathilde Réveillon-Istin. Cystites à risque de complication : définition, épidémiologie et stratégie thérapeutique en 2017 d'après une cohorte prospective de 568 cystites communautaires. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01662022

HAL Id: dumas-01662022

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01662022>

Submitted on 15 Dec 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.

**THÈSE POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE**

(Diplôme d'État)

PAR

Mathilde RÉVEILLON – ISTIN

Née le 19 octobre 1988 à Louviers

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2017

**Cystites à risque de complication :
Définition, épidémiologie et stratégie thérapeutique
en 2017 d'après une cohorte prospective
de 568 cystites communautaires**

Président du jury : Pr François Caron

Directeur de thèse : Pr François Caron

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017
U.F.R. DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MÉDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>)	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (<i>surnombre</i>)	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfan DARMONI	HCN Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN Traumatologique	HCN Chirurgie orthopédique -
Mr Fabrice DUPARC et traumatologique	HCN Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mr Eric DURAND	HCN Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN Dermato - Vénéréologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN Anesthésie et réanimation chirurgicale

Mr Joël LECHEVALLIER	HCN Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN Médecine légale
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN Gynécologie - Obstétrique

Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN Nutrition
Mr Manuel ETIENNE	HCN Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR Immunologie

Mr Joël LADNER	HCN Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN Anatomie
Mr David WALLON	HCN Neurologie

PROFESSEUR AGRÉGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR Anglais – retraite 01/10/2016
Mr Thierry WABLE	UFR Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie

Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFÉRENCE

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIÉ

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie
----------------------------	---------------

ATTACHÉS TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie

Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MÉDECINE GÉNÉRALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup HERMIL	UFR Médecine générale
----------------------------	-----------------------

PROFESSEURS ASSOCIÉS A MI-TEMPS

Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR Médecine Générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR Médecine générale
Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Pascal BOULET	UFR Médecine générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR Médecine Générale
Mme Lucile PELLERIN	UFR Médecine générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med)

Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCE

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med) Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (med)

Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain **FRAINEAU** (phar)

Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)

Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (med)

Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel **LETELLIER** (med)

Physiologie

Mme Christine **RONDANINO** (med)

Physiologie de la reproduction

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET**

Sciences du langage, orthophonie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med)

Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

Aux membres du jury,

À Monsieur le Professeur Caron,

Merci de me faire l'honneur d'avoir dirigé ma thèse et de la présider,
Et merci pour votre rigueur et votre grande pédagogie depuis toutes ces années.
Soyez assuré de mon profond respect et de toute mon admiration.

À Madame le Professeur Pestel-Caron,

Soyez assurée de ma sincère admiration.
Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury,
Et merci pour votre accueil chaleureux dans le monde incroyable de la bactériologie.

À Monsieur le Docteur Etienne, presque Professeur,

D'avoir pu travailler à tes côtés, quel honneur !
Merci d'avoir accepté d'être présent et juge aujourd'hui,
Merci pour ta pertinence, ta bienveillance envers chacun et ta grande sympathie.

À Monsieur le Professeur Levesque,

Tant de connaissances « intrinsèques » ...
Merci pour votre grande pédagogie, votre sens clinique et votre humanité.
Merci d'être présent aujourd'hui, soyez assuré de mon profond respect.

À Madame le Docteur Delbos, ou plutôt à Valérie,

Un merci sincère pour ta présence aujourd'hui.
Contente d'avoir partagé « Vitale » et bien d'autres choses à tes côtés,
Merci pour ta gentillesse et ton accessibilité.

À tous ceux avec qui j'ai partagé mes études de médecine,

À toute l'équipe du service de Maladies Infectieuses de Rouen,

Merci de vous montrer envers chacun si accueillant,

De nous faire partager votre savoir, votre passion, votre métier,

Merci Elise pour ton énergie débordante, Isabelle pour tes connaissances sur tous les sujets,

Merci Claire et Anaïs d'être aussi souriantes, bienveillantes et enjouées,

Merci Laure, CCA ou PH quel plaisir de travailler à tes côtés.

À toute l'équipe du laboratoire de bactériologie,

À tous pour votre accueil & surtout Anaïs pour ton enthousiasme & ton soutien, merci !

À tous ceux avec qui j'ai travaillé durant mon internat,

Qui à leur manière m'ont tant appris à chaque fois.

La médecine interne dieppoise, elbeuvienne et rouennaise,

La néphrologie, la réanimation médicale et la dermatologie havraise.

À la future équipe havraise, Anne, Vincent & Laurence,

J'ai hâte de vous rejoindre, mais surtout travailler à vos côtés est une immense chance !

À tous les co-internes et chefs avec qui j'ai partagé tant de moments forts à l'hosto,

Avec une grande pensée pour tous les internistes et les ptits internes de bactério !

À Charlotte, Benjamin, Cécile, Marine, Vincent E., Steven, Véro...

Et une dédicace spéciale à Valentin, son amour pour le TMP et sa Twingo !

À Kévin, pour ton regard objectif, ton soutien efficace,

Que de moments partagés à faire des 0,5 Mac Farlan sur la paillasse.

Fini le « in vitro » au labo...

Mais je me réjouis que nous nous retrouvions bientôt dans le service pour du « in vivo ».

Et aussi aux patients,

Qui à chaque fois nous apprennent tant...

À mes très chers amis,

À « la secte » de Louviers,

Nous grandissons ensemble depuis le lycée,
Merci à tous pour cette belle amitié,
Qui j'espère continuera à s'inscrire dans la durée.

À Laura,

À la gym, à l'Ile de Ré... Merci pour tous ces moments de complicité partagés avec toi !

À Camille, Marine, Rebecca, Bérengère, Marion et Audrey,

Merci de savoir que sur vous toutes je peux compter (bien sûr l'inverse est aussi très vrai !)

Aux copains « médecins »,

Lise, Greg, Amélie, Claire, Quentin, Marie et Julien,
Merci pour tous ces moments de décompression, les films, les petits verres et les soirées !
Je vous aime très fort j'espère que vous le savez !

Aux copains « ESTP »,

Grâce à vous j'ai beaucoup appris sur les chantiers,
Je ne sais pas si ça m'a aidé pour mes infections urinaires,
Mais en tout cas chaque moment passé avec vous a été super !

À ma très chère famille,

À Maman,

Je te remercie profondément et sincèrement,
Même si mon grand regret sera de ne te l'avoir jamais assez dit.
Saches que si je suis arrivée jusqu'ici, c'est grâce à toi et à ton amour infini.
J'espère que tu es à mes côtés aujourd'hui,
Et que tu le seras pour le restant de ma vie.

À Jean-Marie,

Merci de m'avoir soutenue toutes ces années et d'être présent aujourd'hui,
Merci pour l'amour qu'à ta manière tu m'as apporté,
Et saches que sur nous tu pourras toujours compter.

À Papa,

Après les deux grossesses et surtout toutes ces années,
Tu vas être content et enfin soulagé...
Ça y est je passe enfin mon doctorat !

À mes frères et sœurs, beaux-frères et belles sœurs,

Je ne vous souhaite à tous que du bonheur,
Nous sommes à la fois tous si proches et si différents,
J'espère que vous savez à quel point je vous aime sincèrement.

À mes neveux et nièces : Augustine, Apolline, Dorian, Maël et Maxence,

De vous avoir et de savoir que deux nouveaux sont encore à venir, quelle chance !
Vous êtes des petites perles de bonheur,
Merci d'avoir illuminé cet été mes longues heures de labeur !

À Mamie Irène et à mes grands-parents adorés,

Merci de nous avoir tant aimés,
Et surtout merci pour toutes ces valeurs inestimables que vous nous avez apporté,
Que j'espère nous n'oublierons jamais.

À ma belle-famille, ou ma deuxième famille,

Anne, Olivier, je ne vous remercierais jamais assez,
Pour tout ce que vous faites pour nous et nos petits poulets,
Camille, Solène, Romain, vous êtes bien plus que des simples copains,
Merci pour tout, je vous aime tous très fort soyez en certains !

Et enfin... À mes chouchous,

À Martin,

Tu auras peut-être du mal à me croire quand tu seras grand,
Mais si petit, ton sourire et ta joie de vivre ont été l'un de mes plus grands soutiens.
Quel bonheur d'être ta maman !

Au deuxième petit bébé à venir,

Tu auras écrit toute cette thèse avec moi mais je te déconseillerai de la lire !

À Victor,

Le meilleur pour la fin... je te décerne la palme d'or...
Du plus grand et du meilleur soutien de tous les temps !
Pour cette période de thèse, mais surtout pour tout le reste, je te remercie profondément.
Peintre sur route certes, mais aussi relecteur, metteur en page, statisticien et boute-en-train,
Je pourrais t'écrire des pages et des pages mais ce n'est pas le lieu et tout a une fin... ☺

Table des matières

1	Introduction	1
2	Etat de l'art : cystites à risque de complication	2
2.1	Définition	2
2.1.1	En France	2
2.1.2	A l'étranger	3
2.2	Epidémiologie clinique	10
2.2.1	Incidence des infections urinaires	10
2.2.2	Epidémiologie clinique des cystites simples et compliquées	11
2.3	Epidémiologie microbienne	14
2.4	Résistance bactérienne aux antibiotiques	18
2.5	Facteurs associés à la résistance bactérienne aux antibiotiques	26
2.5.1	Facteurs associés à la résistance aux β -lactamines	27
2.5.2	Facteurs associés à la résistance aux fluoroquinolones	30
2.5.3	Facteurs associés à la résistance au cotrimoxazole et au triméthoprim	33
2.6	Stratégies thérapeutiques	37
2.6.1	Prise en charge en France	37
2.6.2	Recommandations à l'étranger	38
3	Etude originale	47
3.1	L'étude Vitale	47
3.1.1	Contexte général et objectifs de l'étude Vitale	47
3.1.2	Méthodologie et déroulement de l'étude Vitale	47
3.1.3	Participation personnelle au recueil de données	49
3.2	Présentation de l'étude nichée	50
3.2.1	Contexte et objectifs	50
3.2.2	Matériel et méthodes	51
3.2.3	Analyse des données	53
4	Résultats	55
4.1	Epidémiologie clinique	55
4.1.1	Cohorte Vitale	55
4.1.2	Cohorte des cystites	57
4.2	Epidémiologie microbienne des cystites	60

4.3	Epidémiologie de l'antibiorésistance des cystites	62
4.3.1	Données disponibles.....	62
4.3.2	Résistance de <i>E. coli</i>	62
4.3.3	Résistance des entérobactéries	65
4.3.4	Résistance pour l'ensemble des bactéries	67
4.3.5	Résistance des entérobactéries sécrétrices de β -lactamases à spectre étendu	69
5	Discussion	70
5.1	Epidémiologie clinique	70
5.1.1	Problématique de la définition des cystites compliquées.....	70
5.1.2	L'âge : principal facteur de risque de complication.....	71
5.1.3	Les patients multi-inclus	73
5.2	Epidémiologie microbienne	74
5.2.1	<i>Escherichia coli</i>	74
5.2.2	Autres germes.....	74
5.3	Résistance aux antibiotiques	75
5.3.1	Etat des lieux de la résistance d'une cohorte de cystites.....	75
5.3.2	Facteurs associés à la résistance.....	78
5.4	Stratégie thérapeutique des cystites.....	79
5.4.1	Place du triméthoprimé	79
5.4.2	Place du pivmecillinam	82
5.4.3	Place de la fosfomycine.....	84
5.4.4	Place de la nitrofurantoïne.....	86
5.5	Perspectives thérapeutiques	89
5.5.1	Vers une simplification de la prise en charge de la personne âgée	89
5.5.2	Résumé de la place proposée aux différentes molécules	90
5.5.3	Autres perspectives thérapeutiques	91
6	Conclusion	93
7	Bibliographie.....	94

Table des tableaux

Tableau 1- Facteurs de risque (FDR) d'infection urinaire, selon la classification ORENUC de l'EAU (European Association of Urology) (6).....	4
Tableau 2 - Résumé des principaux facteurs de risque de complication variables selon les pays.....	10
Tableau 3 : Résumé des études épidémiologiques sur les infections urinaires (IU) : cystites simples (CS) et à risque de complication (CC).....	13
Tableau 4 : Résumé des études sur l'épidémiologie microbienne des IU (infections urinaires) : tous tableaux cliniques confondus, cystites simples (CS) et compliquées (CC).....	17
Tableau 5 : Résumé des données de résistance aux antibiotiques, portant sur des souches sans données cliniques, sur des souches de cystites simples (CS) et compliquées (CC) (exprimées en % de souches résistantes)	23
Tableau 6 - Résumé des études sur les facteurs de risque (FDR) de β -lactamase à spectre étendu (BLSE) dans les infections urinaires (IU), notamment l'influence de la consommation d'antibiotiques (ATB) et des hospitalisations antérieures.....	29
Tableau 7 - Résumé des études sur les facteurs de risque (FDR) de résistance aux fluoroquinolones (FQ), notamment influence de la consommation d'antibiotiques (ATB) et des hospitalisations antérieures.	32
Tableau 8 - Résumé des études sur les facteurs de risque (FDR) de résistance au triméthoprim (TMP) et au cotrimoxazole dans les infections urinaires (IU), notamment influence de la consommation d'antibiotiques (ATB).	36
Tableau 9 - Résumé des principaux référentiels de prise en charge des infections urinaires (IU) compliquées par pays.	46
Tableau 10 - Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude Vitale.....	48
Tableau 11: Répartition des diagnostics de l'étude Vitale au sein de la cohorte entière, de la cohorte de ville et de la cohorte hospitalière, selon le nombre d'inclusions (unique ou multiple) et selon la catégorie d'âge (≤ 15 ans, 15 - 65 ans et ≥ 65 ans).	56
Tableau 12 : Répartition des facteurs de risque (FDR) de complication sur l'ensemble des cystites compliquées (CC), puis selon l'âge et le nombre d'inclusions (unique ou multiple).	58
Tableau 13 : Données démographiques de la cohorte des cystites (simples : CS et compliquées : CC) : âge et facteurs de risque (FDR) de complication, sur la cohorte entière, la cohorte de ville, la cohorte hospitalière et selon le nombre d'inclusions (unique ou multiple).	59

Tableau 14 : Répartition des espèces bactériennes au sein de la cohorte entière, dans la cohorte de ville, la cohorte hospitalière, selon l'âge, la présentation clinique : cystite simple (CS) ou compliquée (CC) et le nombre d'inclusions (unique ou multiple).	61
Tableau 15 : Données de résistance des souches de E. coli pour l'ensemble des cystites, selon la présentation clinique : cystite simple (CS) ou compliquée (CC), la catégorie d'âge et le nombre d'inclusions (unique ou multiple).	64
Tableau 16 : Données de résistance des entérobactéries pour l'ensemble des souches isolées de cystites, selon la présentation clinique : cystite simple (CS) ou compliquée (CC), la catégorie d'âge et le nombre d'inclusions (unique ou multiple).	66
Tableau 17 : Données de résistance de l'ensemble des cystites, pour toute la cohorte, selon la présentation clinique : cystite simple (CS) ou compliquée (CC), la catégorie d'âge et le nombre d'inclusions (unique ou multiple).	68
Tableau 18 : Proposition de prise en charge diagnostique et thérapeutique stratifié des cystites simples (CS) et à risque de complication (CC).	90

Table des figures

Figure 1 - Paramètres additifs de la classification des infections urinaires et de l'évaluation de la gravité selon l'EAU (European Association of Urology) (6).....	5
Figure 2 - <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline (SARM) et entérobactéries productrices de BLSE (β -lactamase à spectre étendu) : incidence pour 100 admissions. Données ONERBA (Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques) (66).	19
Figure 3 - Pourcentage d'isolats résistants aux fluoroquinolones par pays, en 2015, données de l'ECDC (69).	24
Figure 4 - Pourcentage d'isolats résistants aux céphalosporines de troisième génération par pays, en 2015, données de l'ECDC (69).	24
Figure 5 - Proportion de souches urinaires de <i>Escherichia coli</i> productrices de β -lactamase à spectre étendu (Réseau ONERBA-ville 2013) (66).	25

Glossaire des abréviations

AFU : Association Française d'Urologie

AMC : association amoxicilline – acide clavulanique

AMM : autorisation de mise sur le marché

BLSE : β -lactamase à spectre étendu

BU : bandelette urinaire

CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CC : cystite à risque de complication ou compliquée

CMI : concentration minimale inhibitrice

CS : cystite simple

C3G : céphalosporines de troisième génération

EARS-Net : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

EAU : European Association of Urology

EBLSE : entérobactérie sécrétrice de β -lactamase à spectre étendu

ECBU : examen cytot bactériologique des urines

ECDC : European Center for Disease Prevention and Control

FDR : facteur de risque

FQ : fluoroquinolone

IU : infection urinaire

IV : intraveineux

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

ONERBA : Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques

OR : Odds ratio

PO : per os

SAD : sonde à demeure

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méthicilline

SEIMC : Société Espagnole de Microbiologie Clinique et de Maladies Infectieuses

SMX : Sulfaméthoxazole

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

SRIS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique

TMP : triméthoprime

1 Introduction

Les cystites sont, de loin, au premier rang des infections urinaires (IU).

Parmi elles, les cystites simples (CS), dénommées « uncomplicated urinary tract infections » par les anglo-saxons, représentent une entité clinique monomorphe, très bien caractérisée, ayant fait l'objet de nombreux travaux. Par définition, ces infections surviennent chez des femmes jeunes, au moins physiologiquement et indemnes de toute comorbidités ou anomalie de l'arbre urinaire. La microbiologie y est stable au fil du temps et selon les régions, avec une très large dominance de *Escherichia coli* (70 à 80%) devant *Staphylococcus saprophyticus* (5 à 10%), les autres espèces étant bien plus rares. Les traitements sont parfaitement codifiés, avec des recommandations de prise en charge dans tous les pays industrialisés, globalement très homogènes, à base de schémas brefs (3 à 5 jours, voire monodose selon la molécule) apportant d'excellents coefficients d'éradication clinique et microbiologique.

Tout oppose les cystites compliquées (CC) (« complicated urinary tract infections »), désormais plutôt appelées cystites avec facteur de risque (FDR) de complication. Ayant pour trait commun de comporter au moins un facteur rendant l'infection plus difficile à éradiquer, ces cystites réalisent des tableaux très divers. Le terrain de survenue est très variable, certains auteurs y englobant les cystites de l'enfant, de l'homme et les infections associées aux soins (en particulier survenant sur sonde vésicale). La microbiologie y est bien plus variée, aussi bien en matière d'espèce microbienne en cause que d'antibiorésistance. Les schémas thérapeutiques sont également plus divers, tant pour le choix antibiotique que pour la durée de traitement. Mains pays au système de soins pourtant très développé ne proposent pas de recommandation nationale, tandis que certains référentiels se focalisent sur un FDR de complication, traitant par exemple des cystites gravidiques mais non des autres formes cliniques.

En France, les dernières recommandations de prise en charge des IU comportent un chapitre sur la prise en charge des CC de la femme adulte acquises en milieu communautaire, les IU de l'enfant, de l'homme et celles liées aux soins étant traitées à part. Cependant, la force des recommandations émises n'a pas pu être forte au regard des données de la littérature. En particulier, il manquait au dossier des données récentes relatives à l'épidémiologie nationale.

Dans ce contexte, il est réalisé ici une revue des connaissances sur les CC, avant de présenter un travail original prospectif visant à détailler l'épidémiologie microbienne de 568 cas survenus en Normandie en 2015 - 2016, pour en tirer ensuite toute une série d'enseignements quant au traitement de telles infections.

2 Etat de l'art : cystites à risque de complication

2.1 Définition

Une revue de la littérature a été effectuée dans le but de déterminer les critères de définition des CC dans différents pays. Cette recherche a été effectuée à la fois sur « Pubmed » et sur « Google » en utilisant les mots clefs suivants : « urinary tract infection » ou « cystitis » et « complicated ». Différents référentiels nationaux ont été trouvés ainsi que des articles originaux. Seuls les articles publiés en français et en anglais ont été retenus.

2.1.1 En France

Les IU regroupent des entités cliniques hétérogènes pour lesquelles il est observé des différences en termes d'épidémiologie et de prise en charge. En France, les IU communautaires sont distinguées des infections associées aux soins, qui regroupent les infections associées à une manœuvre invasive (comme le sondage vésical) et les infections acquises en structure de soins : infections nosocomiales. Seules les IU communautaires seront discutées ici, les IU associées aux soins faisant l'objet de recommandations particulières (1).

Les différentes entités regroupées sous le terme « IU » sont bien définies par le référentiel national en vigueur de 2014, actualisé en 2015 puis en 2017 (2, 3, 4). Tout d'abord, il faut distinguer l'IU symptomatique de la colonisation urinaire, ou bactériurie asymptomatique, qui se traduit par la présence d'un micro-organisme dans les urines sans manifestations cliniques associées. Ensuite, les IU sont définies par la localisation de l'infection : cystite (inflammation vésicale), pyélonéphrite (inflammation du parenchyme rénal), prostatite et autres IU masculines. La gravité du tableau clinique est également importante à reconnaître, les IU graves étant définies par un sepsis grave, un choc septique ou une indication de drainage chirurgical ou interventionnel. Enfin, le terrain permet de distinguer les IU simples (de la femme jeune, sans comorbidités) des IU à risque de complication. Les FDR de complication sont le sexe masculin (traité dans un chapitre à part entière), la grossesse (traitée dans un chapitre à part entière), les anomalies organiques ou fonctionnelles de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent...), l'âge (supérieur à 65 ans avec plus de trois critères de fragilité de Fried ou supérieur à 75 ans), l'immunodépression grave et l'insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30 ml/min). Le diabète n'est plus considéré comme un FDR de complication, les IU sont plus fréquentes sur ce terrain, mais non les complications. Les critères

de Fried sont : la perte de poids involontaire au cours de la dernière année, la vitesse de marche lente, la faible endurance, la faiblesse ou fatigue et l'activité physique réduite. Les cystites récidivantes sont une autre entité importante, définies par la survenue d'au moins quatre épisodes par an.

L'Association Française d'Urologie (AFU) propose également un référentiel national, en 2012 sous forme de synthèse des recommandations de l'European Association of Urology (EAU) (5). Les auteurs se réfèrent à la catégorisation dite ORENUC de l'EAU (cf. infra) et chaque sous-groupe de patients est traité séparément : les IU simples de l'adulte, les IU compliquées liées à un désordre urologique, les sepsis sévères, les IU associées aux sondes, les IU chez les patients insuffisants rénaux, diabétiques, immunodéprimés, les urétrites, les prostatites, les orchites ou épидидymites et les IU de la femme ménopausée. Les IU liées à un désordre urologique sont séparées en deux groupes : les patients pour lesquels le facteur peut être corrigé par un traitement spécifique (ablation de la sonde vésicale, extraction de calculs...) et ceux pour lesquels il ne peut être corrigé (sonde à demeure [SAD], calculs résiduels après traitement ou neuro-vessie...).

Ce travail porte sur les CC, groupe constitué d'une population hétérogène, avec une définition variable selon les pays voire parfois au sein d'un même pays.

2.1.2 A l'étranger

Dans les autres pays, la définition des CC n'est pas la même qu'en France. Certains pays regroupent en effet sous ce terme les IU masculines, les IU sur matériel étranger, les infections à germes multi-résistants ou encore les infections ne répondant pas à un traitement de première ligne. Ainsi, une revue de la littérature sur les différentes définitions des CC est présentée ici. Selon les pays, il a été retrouvé des référentiels nationaux, des revues de la littérature ou encore des textes d'experts.

En Europe, l'EAU propose une définition complète des IU (6) qui permet d'organiser les connaissances actuelles et de fournir un cadre nosologique pour les recommandations diagnostiques et thérapeutiques et pour les projets de recherche (7). Les IU à risque de complication regroupent une population hétérogène. Dans ce référentiel, la classification est basée sur :

- Le niveau anatomique de l'infection : urétrite, cystite, pyélonéphrite, uro-sepsis et infection des organes génitaux masculins.
- Le grade de sévérité, de 1 à 6 : gravité faible ou cystite (grade 1), gravité modérée ou pyélonéphrite (grade 2), pyélonéphrite sévère installée (grade 3), uro-sepsis avec syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) (grade 4), uro-sepsis avec dysfonction d'organe (grade 5), uro-sepsis avec défaillance d'organe (grade 6).
- Les FDR sous-jacents, selon la classification ORENUC : NO risk factors, IU Récurrentes, FDR Extra-uro-génitaux, maladie Néphrologique, FDR Urologique, Cathéter urinaire permanent (cf. Tableau 1).
- Les données microbiologiques (germe et sensibilité) : grades a (germe sensible), b (germe de moindre sensibilité) et c (germe multi-résistant).

Type	Catégorie de FDR	Exemple
O	NO risk factor.	Femme jeune non ménopausée.
R	IU Récurrente, sans risque d'infection sévère.	<ul style="list-style-type: none"> - Habitudes sexuelles/méthode contraceptive, - Déficit hormonal post-ménopause, - Certains groupes sanguins, - Diabète contrôlé.
E	FDR Extra-uro-génitaux, avec risque d'infection sévère.	<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse, - Sexe masculin, - Diabète non contrôlé, - Immunodépression notable, - Connectivite, - Prématurité, nouveau-né.
N	Maladie Néphrologique, avec risque d'infection sévère.	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale sévère, - Polykystose rénale.
U	FDR Urologique, potentiellement résolutif sous traitement, avec risque d'infection sévère.	<ul style="list-style-type: none"> - Obstruction urétérale : calcul, rétrécissement - Sonde urinaire transitoire, - Bactériurie asymptomatique, - Vessie neurologique contrôlée, - Chirurgie urologique.
C	Cathéter urinaire permanent et FDR urologique irréversible, avec risque d'infection sévère.	<ul style="list-style-type: none"> - Sonde urinaire à long terme, - Obstruction urinaire non résolutive, - Vessie neurologique non contrôlée.

Tableau 1- Facteurs de risque (FDR) d'infection urinaire, selon la classification ORENUC de l'EAU (European Association of Urology) (6).

Ces cinq catégories de FDR ne permettent malheureusement pas d'évaluer l'impact pronostic de chaque facteur et ne peuvent s'additionner entre eux (8). Certains facteurs affectent le

pronostic vital (immunodépression, nouveau-né), d'autres impliquent une prise en charge urologique élaborée et enfin une partie signifie que le risque de récurrence est plus élevé. Il peut sembler étonnant que le sexe masculin soit considéré comme à risque d'infection sévère. Par ailleurs, le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) est dorénavant recommandé à la place des critères SRIS pour identifier les patients à haut risque de mortalité (9). Selon la définition du SRIS, le grade de sévérité 4 peut donc être rapidement atteint.

La Figure 1 est un résumé de la classification de l'EAU qui permet de classer chaque cas en cumulant les différents paramètres. Exemple : CY-1R : *E. coli* (a) : CS mais récidivante, à bactérie sensible aux antibiotiques ; PN-3U : *Klebsielle pneumoniae* (b) : pyélonéphrite sévère, avec pathologie urologique sous-jacente et bactérie à résistance modérée.

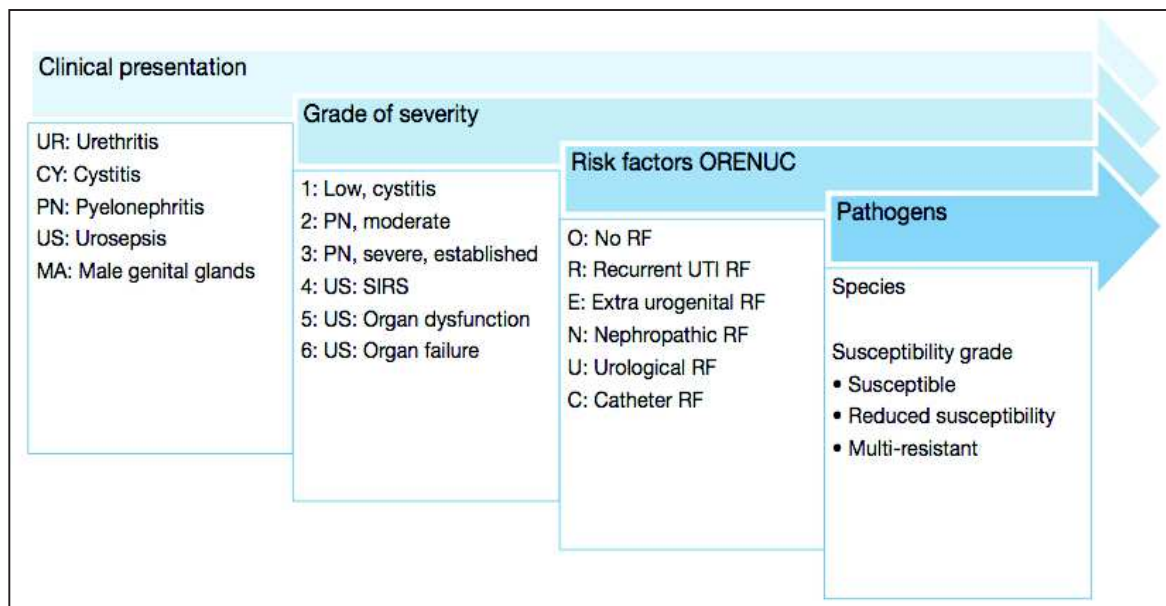


Figure 1 - Paramètres additifs de la classification des infections urinaires et de l'évaluation de la gravité selon l'EAU (European Association of Urology) (6).

La Société espagnole de microbiologie clinique et de maladies infectieuses (SEIMC) a édité un guide de prise en charge des IU en 2016 (Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, SEIMC) (10). La définition des CC n'y est que peu détaillée. Les facteurs prédisposant chez la femme post-ménopausée y sont décrits : incontinence urinaire, antécédents de chirurgie gynécologique, diabète, cystocèle, résidu post mictionnel, historique d'IU récidivantes avant la ménopause. Le rôle de l'activité sexuelle est moins important que pour la femme pré-ménopausée.

Il n'a pas été identifié de référentiel national en Italie, les informations trouvées proviennent d'une étude descriptive sur les IU (11), d'une étude prospective sur la prise en charge des IU compliquées (12) et d'un article original sur la prise en charge des IU par des auteurs italiens, allemands et norvégiens (13). Les italiens semblent se référer à la classification ORENUC de l'EAU. Les cystites sont définies par les différents auteurs comme compliquées si elles surviennent chez des femmes enceintes, âgées, en cas d'immunodépression (diabète, transplanté), d'instrumentalisation récente, de présence de SAD, de traitement antibiotique récent ou d'anomalie anatomique ou fonctionnelle des voies urinaires sous-jacente (anomalies congénitales, calculs, néoplasie, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, vessie neurologique, hypertrophie bénigne de prostate...) (11, 12). L'échec de traitement antérieur définit également selon certains auteurs la CC (13).

Aux Pays-Bas, les IU compliquées sont définies dans un référentiel national (14). Deux articles originaux précisent également ces définitions (15, 16). Deux entités sont regroupées dans les IU compliquées :

- Les IU survenant sur un terrain à risque de complication : hommes, femmes enceintes, anomalies anatomiques ou fonctionnelles des voies urinaires (calculs urinaires, vessie neurologique, sonde urinaire, lésion de la moelle épinière), maladie rénale (polykystose, transplantation rénale) et immunodépression (dont le diabète).
- Les IU avec signes systémiques (fièvre, douleurs lombaires, signes neurologiques) : uro-sepsis, prostatites et pyélonéphrites.

Dans ce référentiel, les femmes âgées ne sont pas considérées comme à risque de complication. Le diabète fait partie des FDR de complication, même si le risque de complication y est controversé. Chaque groupe « à risque » est ensuite traité séparément.

Au Royaume-Uni, il n'a pas été retrouvé de référentiel national. Une mise au point sur le diagnostic et le traitement invasif minimal des IU compliquées a été publiée en 2014 (17). Les IU compliquées y sont décrites comme survenant sur un terrain à risque de complication : anomalie anatomique ou fonctionnelle du tractus urinaire (tumeurs du tractus urinaire, lithiases urinaires, hypertrophie bénigne de la prostate, syndrome de jonction pyélo-urétéral, kystes rénaux, anomalies congénitales des voies urinaires, résidu post-mictionnel, fistule vésico-vaginale et colo-vaginale, vessie neurologique, lésion médullaire, cystocèle), immunodépression (transplantés rénaux, SIDA, diabète), manipulations du tractus génito-urinaire (cathéter urétral, sondage intermittent, stent urétéral, néphrostomie), anomalies

métaboliques (néphrocalcinose, insuffisance rénale, abcès et intra-rénaux, pyélonéphrite emphysémateuse, nécrose papillaire, pyélonéphrite xantho-granulomateuse) et chez les hommes.

En 2000, une revue originale sur les IU compliquées a été réalisée par deux auteurs, un grec et un allemand (18). Dans cet article, il est rappelé qu'historiquement le terme d'IU compliquée était utilisé pour les infections qui ne répondaient pas à un traitement court. Elles sont désormais définies, selon ces auteurs, par la présence d'un terrain sous-jacent à risque de complication : SAD, anomalie anatomique ou fonctionnelle des voies urinaires, immunodépression (diabète, neutropénie persistante, corticothérapie). L'obstruction du flux urinaire semble être l'un des éléments les plus forts associés à une IU compliquée, par compression extrinsèque ou intrinsèque (anomalie congénitale, calculs, néoplasie, vaisseaux aberrants, maladie inflammatoire de l'intestin, hématome ou fibrose rétro-péritonéale, reflux vésico-urétral, séquelles de radiothérapie, pathologies de la vidange vésicale, hypertrophie bénigne de prostate, vessie neurologique, calculs vésicaux). Les auteurs indiquent que les IU survenant chez les hommes et les personnes âgées sont souvent considérées comme compliquées. Les facteurs bactériens comme les germes résistants, l'origine nosocomiale ou l'antibiothérapie récente, sont également proposés comme critères de complication.

En Allemagne, il n'a pas été identifié de référentiel national, mais un auteur a publié plusieurs séries originales et trois revues de la littérature qui traitent des IU compliquées (19, 20, 21, 22). Ces infections sont décrites comme très hétérogènes. Les infections nosocomiales y sont intégrées. Les autres FDR de complication sont les suivants : anomalie anatomique ou fonctionnelle des voies urinaires (stent, désordre dans le transport des urines, instrumentation du tractus urinaire, calculs, tumeurs, désordres neurologiques), altération de la fonction rénale (par une néphropathie pré, intra ou post-rénale, insuffisance cardiaque) et altération du statut immunitaire (diabète, insuffisance hépatique, immunodépressions, cancer, SIDA).

Au Canada, un référentiel national sur les IU compliquées a été publié en 2005 (23), d'autres auteurs experts se sont également intéressés à ce sujet (24, 25, 26). Enfin, une revue sur les IU dans certains groupes de population (diabète, transplanté rénal, infection par le VIH et patients lésés médullaires) (27) et un article original sur les IU sur vessie neurologique ont été publiés en 2014 et 2016 (28). Dans ces différents articles, les IU étaient séparées en communautaires, associées aux soins et nosocomiales. Une répartition était également faite selon le site de l'infection : IU basse (cystite, urétrite et prostatite) ou haute (pyélonéphrite). Enfin, étaient distinguées les IU simples et compliquées, indépendamment du site et de la sévérité de

l'infection, selon la présence d'un terrain sous-jacent à risque de récurrence ou d'échec de traitement. Ces FDR de complication étaient : les anomalies anatomiques ou fonctionnelles de l'appareil urinaire (hypertrophie bénigne de la prostate, sténose, calculs, tumeur, hématome, kystes rénaux, présence d'une SAD, d'auto-sondages, de stents ou de sondes de néphrostomie, détournement des voies urinaires, instrumentalisation récente des voies urinaires) et les comorbidités médicales ou chirurgicales significatives (grossesse, diabète, insuffisance rénale, immunodépression, transplantation rénale). Certaines études canadiennes incluaient également les hommes, les IU récidivantes, la consommation récente d'antibiotiques (dans les trois mois précédents), les infections à germes résistants, les infections acquises à l'hôpital et les symptômes persistants plus de sept jours avant le recours aux soins (23, 26). Les patients diabétiques sont décrits comme à risque augmenté d'IU, avec un faible niveau de preuve, notamment en cas d'évolution longue du diabète, en présence de complications (neuropathie, rétinopathie) et en cas de traitement par insuline ou antidiabétique oraux. Il n'est pas décrit de risque de surmortalité ou de choc septique chez les patients diabétiques (27). Il n'est pas formellement prouvé que le VIH contribue directement à augmenter la fréquence des IU (27). Les FDR de bactériurie décrits sont la charge virale haute. L'association entre taux de CD4 et survenue d'une bactériurie est controversée. Les patients avec lésion médullaire et maladie neurologique (SEP, maladie de parkinson, spina bifida) sont à risque de troubles neurologiques du bas appareil urinaire avec rétention d'urine, elle-même à risque d'infections (28). La population représentée par ces patients est hétérogène et beaucoup ont une SAD où effectuent des sondages intermittents. Ces patients sont eux-mêmes sous-divisés en IU simple ou compliquée (immunodépression, grossesse).

Aux Etats-Unis, le référentiel national de prise en charge porte sur les IU simples et ne traite pas des IU à risque de complication (29). Divers experts se sont intéressés plus spécifiquement aux IU à risque de complication (30, 31, 32, 33, 34, 35, 36). Dans ces différentes études, les FDR comprenaient : les anomalies anatomiques ou fonctionnelles des voies urinaires, l'insuffisance rénale, la transplantation rénale, l'immunodépression, le diabète, la préadolescence, la ménopause et la présence d'une bactérie virulente ou résistante (31, 32). Certains auteurs prenaient également en compte dans les IU compliquées : les IU de l'enfant, les infections nosocomiales, les symptômes évoluant depuis plus de sept jours et l'utilisation récente d'antibiotiques. Les IU masculines et les IU sur SAD sont parfois considérées comme compliquées (33, 34). La FDA (Food and Drug Administration) englobe dans les IU compliquées : les infections sur SAD, la présence d'un résidu post-mictionnel supérieur à 100 ml avec vessie neurologique, les rétentions urinaires, y compris par hypertrophie bénigne

de la prostate, les uropathies obstructives (lithiase rénale, fibrose) et les insuffisances rénales chroniques (35). Les pyélonéphrites sans anomalies des voies urinaires sous-jacentes sont parfois considérées comme un sous-groupe de patients avec IU compliquée, ce qui n'est pas le cas pour tous les auteurs (36).

Au Mexique, un auteur a effectué une étude rétrospective sur la prise en charge des IU compliquées (37). Celles-ci étaient définies par un FDR sous-jacent : utilisation récente d'antibiotiques, uropathies obstructives, antécédents d'IU, diabète, calculs rénaux, manipulations récentes du tractus urinaire, immunodépression et non réponse au traitement standard. Dans cette étude étaient également comptées parmi les IU compliquées : les pyélonéphrites aiguës et emphysémateuses, les abcès rénaux et péri-rénaux, les pyonéphroses, les orchio-épididymites et prostatites aiguës.

Selon un auteur à Singapour, les IU compliquées étaient définies selon la classification « ORENUC » (38).

Au Japon, dans une revue sur les IU compliquées, quatre groupes de patients étaient traités de manière distincte : les patients diabétiques, ceux avec vessie neurologique, les IU sur sonde et les infections en lien avec des calculs urinaires (39). Les patients diabétiques étaient considérés comme présentant des infections plus fréquentes (augmentation proportionnelle à la sévérité du diabète), davantage récidivantes et compliquées (pyélonéphrites, altération de la fonction rénale). La neuropathie y est réputée plus fréquente et favoriserait les dysfonctions vésicales avec trouble de la vidange vésicale. La pyélonéphrite emphysémateuse est une complication sévère décrite comme survenant surtout en cas de diabète non contrôlé (ce facteur étant identifié dans 85 à 100% des cas).

Ainsi, cette revue de la littérature reflète certaines variations dans la définition de la CC d'un pays à l'autre, voire au sein d'un même pays d'un auteur à l'autre. Les facteurs consensuels sont : la grossesse, le sexe masculin, l'immunodépression, l'insuffisance rénale chronique et les anomalies anatomiques ou fonctionnelles des voies urinaires. Les autres facteurs ne faisant pas l'unanimité sont regroupés dans le Tableau 2. En particulier, la France ne comprend pas dans sa définition les patients diabétiques et porteurs de SAD à la différence des autres pays.

	Europe	Italie	Pays-Bas	Royaume-Uni	Grèce	Allemagne	Canada	Etats-Unis	Mexique	Japon
Personne âgée		X			+/-			X		
Diabète	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Enfant	X							+/-		
Sonde urinaire	X	X	X	X	X	X	X	+/-	X	X
Traitement antibiotique récent		X			X		+/-	+/-	X	
Chirurgie récente	X	X		X		X	X			
Echec traitement antérieur		+/-						+/-	X	
Signes d'infection systémique			X					+/-	X	
Germes résistants					X		+/-	X		
Origine nosocomiale					X	X	+/-	+/-		
Symptômes de plus de 7 jours							X	+/-		
Ménopause ou préadolescence								X		

Tableau 2 - Résumé des principaux facteurs de risque de complication variables selon les pays.

La connaissance de ces définitions selon les pays est importante, permettant de mieux interpréter les études épidémiologiques et de comparer les données.

2.2 Epidémiologie clinique

2.2.1 Incidence des infections urinaires

En France, les IU communautaires seraient le deuxième motif de consultation et de prescription antibiotique en médecine communautaire (40). L'incidence annuelle est estimée à 4 à 6 millions de cas par an. Ces données sont potentiellement sous estimées par le fait que les patientes souffrant de CS ne bénéficient pas systématiquement d'un examen cyto bactériologique des urines (ECBU). Cependant, une étude épidémiologique française récente a montré qu'un quart

des IU présumées avaient un ECBU négatif, les IU confirmées seraient donc possiblement surestimées (41). Cette même étude retrouvait une incidence des IU présumées à 3 200 par 100 000 femmes de plus de 18 ans (2 200 pour les CS et 730 pour les CC). Dans une étude italienne sur 13 030 patients consultant en urologie, 1 201 souffraient d'une IU compliquée, soit une prévalence de 10,8% (12). Une enquête téléphonique a été réalisée auprès de 29 754 foyers américains (42). Il était trouvé que 10,8% des femmes âgées de plus de 18 ans avaient eu au moins une IU présumée durant les 12 derniers mois. Cette incidence était plus élevée chez les femmes âgées de 18 - 24 ans (17,5%) que chez celles âgées de 55 - 59 ans (6,5%). Au sein de chaque groupe d'âge, plus de 75% des patientes (et 100% des 45 - 49 ans) avaient déjà cumulé au moins deux épisodes d'IU par le passé. D'autres études retrouvaient, à l'inverse, une augmentation de la prévalence des IU avec l'âge (18). Les IU seraient la première cause d'infection chez les personnes âgées et représenteraient 25% de toutes celles-ci chez les personnes institutionnalisées (40).

Concernant les groupes de population particuliers, chez le patient greffé rénal, l'IU serait l'infection la plus fréquente (27). Entre 25 et 47% des patients transplantés auraient une IU symptomatique, avec un risque plus élevé dans la première année suivant la transplantation (27). L'incidence des IU chez les patients avec troubles de la vidange vésicale serait également élevée : dans une étude américaine sur 46 271 patients, 36% auraient eu une IU dans l'année précédente (28). Les infections nosocomiales aux Etats-Unis sont estimées à un million de cas par an, parmi lesquelles 80% seraient liées aux sondes (33).

En parallèle, les colonisations urinaires sont fréquentes et pourraient atteindre jusqu'à 50% des femmes âgées vivant en institution, alors que l'incidence est décrite comme faible chez la femme jeune sans FDR (43).

2.2.2 Epidémiologie clinique des cystites simples et compliquées

Les données d'épidémiologie clinique concernant spécifiquement les CC sont peu nombreuses. Le Tableau 3 propose un résumé des études apportant des éléments d'épidémiologie clinique sur les cystites notamment à risque de complication (âge, sexe, FDR).

Etude	Population	Répartition IU	Sexe	Age moyen	CS / CC
France					
<i>Elkharrat & al</i> , France, 2000 (étude APPUI) (40)	78 services d'urgences. 1 054 IU : CS (femme 15-65 ans, non enceinte, sans maladie évolutive), CC, pyélo, IU masculines.	43% cystites 38% pyélo 9% prostatites	71% femmes 92% parmi les CS 72% parmi les CC.	CS : 36,5 ans CC : 65 ans Toutes les IU : 46,3 ans	CC : 25,6% des cystites.
<i>De Mouy & al</i> , France, 2003 (44)	11 laboratoires de ville. 420 souches IU communautaires non répétitives. Femmes 15-65 ans.	25% pyélo 35% IU dans les 3 mois précédent	Femmes uniquement.	15-65 ans uniquement	33% CS - 33% CC. Anomalie urogénitale : 9%, SAD 7 jours avant : 6%, grossesse : 11%.
<i>Rossignol & al</i> , France, 2012-2013 (41)	538 IU femmes > 18 ans : pyélo, CS, CC (≥ 65 ans, diabète, IRC, cancer, anomalie arbre urinaire). Exclusion si institutionnalisation & ATB dans les 7 derniers jours.	7% IU fébriles 84% : atcd d'IU 7% : ≥ 3 IU/an	Femmes uniquement.	45 ans 25% : > 65ans	CC : 23% des IU. Maladie chronique (diabète, IRC, cancer) : 6%, grossesse : 3%, anomalies tractus urinaire : 2%.
Europe					
<i>Katsarolis & al</i> , Grèce, 2005-2006 (45)	1 936 IU ambulatoires > 16 ans, non institutionnalisés. CC : hommes, IU 15 derniers jours, hospitalisation le mois précédent, diabète, lithiase rénale, SAD.	24% patients symptomatiques.	Hommes : 15% sur ensemble IU, 45% sur IU compliquées.		46% IU Simples. Sur l'ensemble des cystites : 11% diabète, 10% lithiases, 4% SAD ; 2% grossesses.

Etude	Population	Répartition IU	Sexe	Age moyen	CS / CC
<i>Ferri & al, Italie, 2002 (12)</i>	1 201 IU compliquées ambulatoires (consultation urologie).	24% IU fébriles 40,8% récidives chez les femmes	78% hommes	61,7 ans 63% > 55ans	Chez les femmes : 14% diabètes, 52% cystocèles, 19% calculs urinaires, 12% hystérectomies, 7% antécédent de chirurgie urologique, 4% SAD, 4% vessie neuro et 4% reflux vésico-urétral.
<i>Galatti & al (11) Italie, 1999-2002</i>	35 120 IU dont 20 503 CC. CC : hommes, âge > 50ans, grossesse, diabète, ou diagnostic posé par prescripteur.	96% de cystites	CC : 70% femmes.	CS : 35 ans CC : 65 ans 50% > 65 ans	39% CS. 58% CC.
<i>Spoorenberg & al, Pays-Bas, 2010 (46)</i>	19 hôpitaux. Médecine interne (71%) & urologie. 1 252 IU compliquées (SAD, hommes, grossesse, anomalies tractus urinaire, ID, IS ou infection systémique) >16 ans, hospitalisés & ambulatoires.	86,6% IU fébriles.	59% femmes.	63 ans	Comorbidités urologiques : 22,9%, Comorbidités autres : 49% dont diabète : 19%, SAD : 17,2%.

Hors Europe

<i>Qiao & al, Chine, 2011 (47)</i>	175 ECBU 18-70 ans : CS, CC ou IU récidivante.		70,9% femmes.		55% CS, 21% CC, 24% IU récidivantes.
<i>Shigemura & al, Japon, 2004-2010 (48)</i>	858 <i>E. coli</i> IU ambulatoires et hospitalisées : cystite, pyélo, prostatite, épидидymite, urétrite.	72% cystites.	Toutes les IU : 79% femmes.		51% IU compliquées.

Tableau 3 : Résumé des études épidémiologiques sur les infections urinaires (IU) : cystites simples (CS) et à risque de complication (CC).

(BU : bandelette urinaire, pyélo : pyélonéphrite, ATB : antibiotique, IRC : insuffisance rénale chronique, ID : immunodéprimé, IS : immunosuppresseur)

Ainsi, les données d'épidémiologie clinique sont variées et leur interprétation doit être prudente. En effet, certaines études concernent différents tableaux cliniques d'IU (pyélonéphrites, prostatites, cystites voire colonisations urinaires) tandis que d'autres ne s'intéressent qu'à une entité comme les cystites. Ces IU ne sont par ailleurs pas toutes confirmées par un ECBU positif. Il faut également être vigilant à la définition des IU compliquées proposée par les auteurs, celle-ci comprend parfois les pyélonéphrites (jusqu'à 38% de patients), les patients sondés (entre 4 et 17%), les hommes (entre 30 et 70%) ou encore les personnes âgées. Enfin, le recrutement doit être observé avec précaution, il peut être ambulatoire et/ou hospitalier, peut ne concerner que des patients de moins de 65 ans ou uniquement des femmes.

En résumé, dans les CC, l'âge moyen est plus élevé que dans les CS (65 versus 35 ans). Les données sur les FDR de complication sont peu nombreuses : la grossesse représente selon les études entre 2 et 11% des FDR ; les anomalies de l'arbre urinaire entre 2 et 22% (voire jusqu'à 52% de cystocèle lors de recrutement en service d'urologie) ; le diabète entre 11 et 19%, part importante sachant qu'il n'est pas compris dans la définition française.

Les données d'épidémiologie bactérienne méritent également d'être analysées.

2.3 Epidémiologie microbienne

De nombreuses études sur l'épidémiologie microbienne des IU ont été réalisées avec possiblement pour nombre d'entre-elles l'inclusion non seulement d'analyses d'IU mais aussi de colonisation. Certaines études ont un recrutement basé sur les ECBU positifs, sans distinction de tableau clinique, de terrain, ni de gravité de l'infection. Des études s'intéressent aux patients ambulatoires (49, 50), d'autres aux patients hospitalisés (51) ou encore aux deux (33, 52). Des données concernent les CS communautaires de la femme jeune (53, 54, 55, 56), tandis que d'autres concernent spécifiquement les IU nosocomiales ou hospitalières (qui ne seront pas détaillées ici) (20, 57, 58, 59). Enfin, certains auteurs se sont intéressés à l'épidémiologie microbienne des IU à risque de complication avec une population davantage hétérogène (12, 44, 45, 47, 60, 61, 62). Le Tableau 4 résume ces différentes études.

Etude / Population	<i>E. coli</i>	Autres entérobactéries	Autres germes
Tous tableaux cliniques confondus			
<i>Rossignol & al</i> , France, 2012-2013 (41). 538 IU femmes > 18 ans : CS, CC & pyélo. Exclusion : ATB 7j avant ou institutionnalisation.	82,8%	<i>P. mirabilis</i> : 4%, <i>K. pneumoniae</i> : 2%, <i>C. koseri</i> : 1,8%, autres < 1%	<i>S. saprophyticus</i> : 5,6%, <i>E. faecalis</i> : 4,6%, <i>Strepto B</i> : 2%, <i>S. aureus</i> : 1,3%
<i>Bouchillon & al</i> , étude SMART, USA, 2009-2011 (51). 2 135 BGN - IU de patients hospitalisés. Pas de données cliniques.	48,9%	<i>K. pneumoniae</i> : 14,5%, <i>P. mirabilis</i> : 6,4%, <i>E. cloacae</i> : 4,6%, autres : 1,2%	<i>P. aeruginosa</i> : 9,6%
<i>Karlowsky & al</i> , étude CANWARD, Canada, 2007-2009 (52). 2 943 isolats de patients ambulatoires (1 506) et hospitalisés (1 437).	Tous isolats / ambulatoire / hospitalisé 54 / 64 / 43%	Tous isolats / ambulatoire / hospitalisé <i>K. pneumoniae</i> : 9 / 7 / 12% <i>P. mirabilis</i> : 4 / 3 / 5% <i>E. cloacae</i> : - / 3% / - <i>K. oxytoca</i> : - / 2% / -	Tous isolats / ambulatoire / hospitalisé <i>Enterococcus spp</i> : 14 / 10 / 18% <i>P. aeruginosa</i> : 3 / 2 / 5% <i>S. aureus</i> : 3 / 2 / 3% <i>Strepto B</i> : - / 3% / -
<i>Fabre & al</i> , France, 2007-08 (49). 2 344 IU communautaires ambulatoires. Exclusion : SAD et souches répétitives. Femmes 15 - 65 ans : 40,8%. > 65 ans : 32,1%.	Toutes IU : 70% 15-65ans : 71% > 65ans : 74%	Toutes IU / 15 - 65 ans / > 65 ans <i>P. mirabilis</i> : 5 / 4,2 / 3,7% <i>K. pneumoniae</i> : 2,6 / 2,2 / 3,7% Autres : 7,4 / 4,9 / 7,4%	Toutes IU / 15 - 65 ans / > 65 ans <i>Staph spp.</i> : 2,7 / 10,5 / 0,8% <i>E. faecalis</i> : 6,5 / 5,3 / 4,5% <i>Strepto B</i> : 3,2 / 3,6 / 2,7% <i>S. saprophyticus</i> : 10% des femmes de 15-29 ans
<i>Foxman & al</i> , Canada, 2004-2005 (33). 40 618 IU : 74% ambulatoires - 18% < 48 heures hospitalisation - 9% patients institutionnalisés.	Ambulatoire / hospitalisé / institution 74 / 65 / 47%	Ambulatoire / hospitalisé / institution <i>K. pneumoniae</i> : 6 / 8 / 10% <i>P. mirabilis</i> : 2 / 2 / 10%	Ambulatoire / hospitalisé / institution <i>Enterococcus spp.</i> : 5 / 8 / 11% <i>Strepto B</i> : 2,8 / 1,9 / 2% <i>S. saprophyticus</i> : 1,4 / 0,7% / - <i>P. aeruginosa</i> : 0,8 / 1,8 / 3,2%

Etude / Population	<i>E. coli</i>	Autres entérobactéries	Autres germes
<i>Kiffer & al</i> , Brésil, 2000-2003 (50). 37 261 ECBU de ville sans tableau clinique associé. 89% femmes. 54% > 60 ans.	71,6%	<i>K. pneumoniae</i> : 6,4%, <i>P. mirabilis</i> : 6,1%, <i>E. aerogenes</i> : 1,8%, <i>E. cloacae</i> : 1,1%	Cocci à gram positif: 6,9%, <i>E. faecalis</i> : 4,8%, <i>S. saprophyticus</i> : 1,6%, <i>P. aeruginosa</i> : 1,8%
Cystites simples			
<i>Etienne & al</i> , étude BACYST 2009-2011 (56). 347 IU simples chez des femmes 18 à 65 ans. Exclusion : pyélo, CC, cystites récidivantes.	77%	<i>Proteus spp.</i> : 5%, <i>Klebsiella spp.</i> : 2,5%, <i>Enterobacter spp.</i> : 2,5%	<i>S. saprophyticus</i> : 14,7%, <i>Enterococcus spp.</i> : 4,4%
<i>Neuzillet, Schito & al</i> , étude ARESC (Europe + Brésil), 2003-2006 (53, 54). 4 400 femmes 18-65 ans (871 France). CS dont : cystites récidivantes (>3/an), grossesse, diabète non compliqué, ménopause. Exclusion : pyélo, IRC, anomalie arbre urinaire, ATB 15j avant.	France 84% Toute l'étude : 77%	France / toute l'étude <i>P. mirabilis</i> : 3 / 3,5% <i>K. pneumoniae</i> : 1 / 3,5%	France / toute l'étude <i>S. saprophyticus</i> 4,3 / 3,6% <i>Enterococcus spp.</i> : 1,2 / 4% <i>Streptococcus spp.</i> : 2,7 / 1,9%
Cystites simples / à risque de complication			
<i>Stefaniuk & al</i> , Pologne, 2013 (60). 396 IU ambulatoires simples + compliquées.	Total IU/ IU simple / IU compliquée 71 / 81 / 66%	Total IU / IU simple / IU compliquée <i>Klebsiella spp.</i> : 10.8 / 3,8 / 13,5% <i>Proteus spp.</i> : 7.6 / 3,5 / 9,7%	BGN non fermentant = IU compliquée
<i>Ishikawa & al</i> , Japon, 2011 (62). 997 IU simple et IU compliquée (cystites et pyélo). Exclusion SAD. 54% d'hommes.	38%	<i>K. pneumoniae</i> : 14%, <i>Proteus spp.</i> : 6%, <i>K. oxytoca</i> : 4%, <i>Serratia spp.</i> : 3%	<i>E. faecalis</i> : 21%, <i>P. aeruginosa</i> : 9%, SARM : 5%.
<i>Qiao & al</i> , Chine, 2011 (47). 175 ECBU 18 - 70 ans : CS, CC ou IU récidivante.	IU simple : 53,1% IU compliquée : 40,5%		

Etude / Population	<i>E. coli</i>	Autres entérobactéries	Autres germes
Matsumoto & al, Japon, 2008 (61). 1 312 IU simples et 725 IU compliquées.	IU simple / IU compliquée 63 / 36%	IU simple / IU compliquée <i>K. pneumoniae</i> : 3,5 / 5% <i>Proteus spp.</i> : 1,6 / 2,4%	IU simple / IU compliquée <i>Enterococcus spp.</i> : 12,8 / 19,2%, <i>S. agalactiae</i> : 4,6 / 4,7%, <i>P. aeruginosa</i> : 0,1 / 4,5%, SARM : 0,2 / 1,4%, <i>S. saprophyticus</i> : 2 / 0%.
Katsarolis & al, Grèce, 2005-2006 (45). 1 936 patients ambulatoires > 16 ans, non institutionnalisés. CC : hommes, IU dans 15 derniers jours, diabète, hospitalisation mois précédent, lithiase rénale, SAD. 45,9% IU simples, 45,5% hommes.	Total : 83% 15-65 / >65ans 85,7 / 74% IU Simple / IU compliquée 85 / 80%	<i>Proteus spp.</i> : 15-65 / > 65 ans : 6,5 / 9,7% IUS / IUC : 7,4 / 8%	15-65 ans / > 65ans / IU simple / IU compliquée <i>Pseudomonas spp.</i> : 0,9/4/0,3/3% <i>Enterococcus spp.</i> : 1,6/3,3/1,2/3,1% <i>Staph spp.</i> : 0,9/1,3/1,1/1,3%
De Mouy & al, France, 2003 (44). 420 IU communautaires femmes 15 - 65 ans : CS, CC, pyélo.	80%	<i>P. mirabilis</i> : 2%, <i>Klebsiella spp.</i> : 2%	<i>Enterococcus spp.</i> : 3%, <i>S. saprophyticus</i> : 2% (6% 15-30ans / 1% >30ans) <i>S. agalactiae</i> : 2%, + de <i>S. aureus</i> chez diabétique
Ferri & al, Italie, 2002 (12). 203 IU compliquées ambulatoires, femmes.	66,5%	<i>Proteus spp.</i> : 16,7%, <i>Klebsiella spp.</i> : 8,9%	<i>Pseudomonas spp.</i> : 2% <i>Staphylococcus spp.</i> : 2% <i>Enterococcus spp.</i> : 3,9%

Tableau 4 : Résumé des études sur l'épidémiologie microbienne des IU (infections urinaires) : tous tableaux cliniques confondus, cystites simples (CS) et compliquées (CC).

(pyélo : pyélonéphrite, BGN : bacilles à gram négatifs, ATB : antibiotique, ID : immunodéprimé, *P. mirabilis* : *Proteus mirabilis*, *K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae*, *S. agalactiae* : *Streptococcus agalactiae*, *Staph* : *Staphylococcus*, *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*, SARM : *staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, *K. oxytoca* : *Klebsiella oxytoca*, *E. faecalis* : *Enterococcus faecalis*).

En résumé, les étiologies des IU compliquées sont décrites comme plus variées et moins prévisibles que les IU simples (6, 7, 23, 26). Le spectre de germes est hétérogène, avec une plus grande variété de bacilles gram négatif y compris non fermentants et d'autres bactéries à gram positif (28). Des infections à germes moins uro-virulents sont retrouvés (streptocoque du groupe B, *Enterococcus spp.*) (17). *E. coli* reste tout de même au premier rang, retrouvé dans 38 à 80% des cas (20, 23, 26, 57, 62, 63). Certaines IU compliquées peuvent être pluri-microbiennes, notamment lors d'infections sur SAD ou sur vessie neurologique (39). *S. saprophyticus* est trouvé dans 5 à 10% des IU simples, notamment chez la femme jeune, mais n'est que peu représenté dans les IU compliquées (57).

Les IU fongiques sont l'apanage des terrains compliqués, avec des levures de type *Candida spp.*, notamment dans les infections sur SAD ou en cas d'antibiothérapie récente. Les IU d'origine virale sont très rares et décrites seulement au sein de populations particulières (infection à BK-virus chez le transplanté rénal, cystite hémorragique à adénovirus en néonatalogie ou chez le transplanté de cellules souches hématopoïétiques) (64).

L'épidémiologie microbienne de la personne âgée est proche de celle des IU compliquées avec davantage d'entérobactéries autres que *E. coli* (*Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*), ainsi que des infections à *Pseudomonas spp.* ou *Enterococcus spp.* (18). Cela s'explique par l'environnement (institutionnalisation) ou les hospitalisations plus fréquentes.

De ces données d'épidémiologie bactérienne découlent des informations sur les résistances aux antibiotiques qui sont primordiales pour établir les recommandations thérapeutiques.

2.4 Résistance bactérienne aux antibiotiques

Il est important de connaître l'épidémiologie de la résistance bactérienne, notamment à l'échelle locale, afin d'adapter au mieux les schémas thérapeutiques probabilistes et faire les choix les plus « écologiques » possible.

La résistance aux antibiotiques réalise en effet un cercle vicieux : elle induit une escalade thérapeutique avec prescription d'antibiotiques au spectre plus large, entraînant des conséquences individuelles (sélection de bactéries résistantes) et collectives (transmissibilité des souches). Ainsi les recommandations des IU ont dû évoluer au cours du temps, avec tout d'abord l'abandon de l'amoxicilline, puis de l'association amoxicilline - acide clavulanique (AMC) puis du cotrimoxazole en traitement probabiliste. Actuellement, il reste en traitement

probabiliste des pyélonéphrites les céphalosporines de troisième génération (C3G) et les fluoroquinolones (FQ), qui sont dorénavant menacées par un taux de résistance proche de 10%. Ainsi l'antibiothérapie probabiliste des IU hautes pourrait être réduite aux C3G seules qui elles-mêmes favorisent l'émergence d'entérobactéries sécrétrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE) (65). Cela conduirait à l'utilisation des carbapénèmes en probabiliste. Pour les CS, on retrouve le même cercle vicieux avec un usage désormais compromis du cotrimoxazole en probabiliste du fait d'un taux de résistance supérieur à 20% dans certaines régions (44, 53). Ce seuil de 20% prend en compte la bénignité des cystites avec un faible risque d'évolution vers une pyélonéphrite ou un sepsis avec guérison possible sans antibiotiques, tout de même plus longue qu'avec une antibiothérapie efficace.

Depuis les années 2000, les IU résistantes ont tendance à augmenter en prévalence, avec émergence d'infections à *E. coli* sécréteurs de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) en communautaire et en hospitalier (cf. Figure 2) (66, 67, 68). De plus, ces germes sont souvent co-résistants au cotrimoxazole et aux FQ (44).

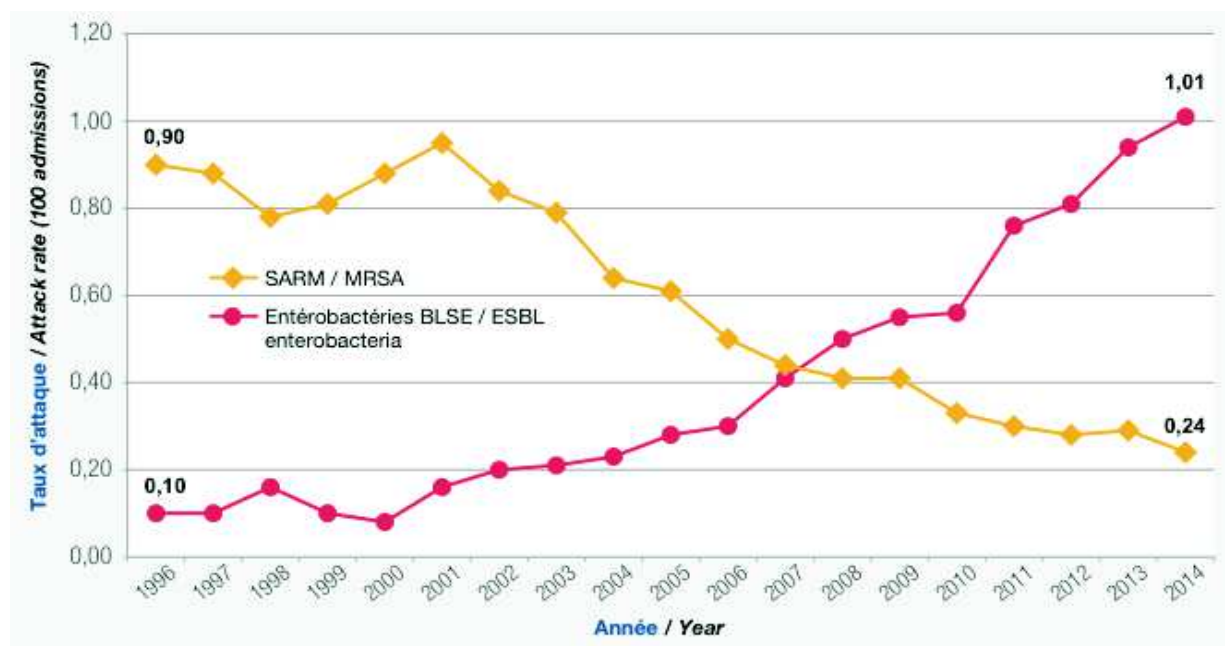


Figure 2 - Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (SARM) et entérobactéries productrices de BLSE (β -lactamase à spectre étendu) : incidence pour 100 admissions. Données ONERBA (Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques) (66).

Les taux de résistance bactérienne proviennent de différentes sources d'informations. L'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) et l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) fournissent des

données majeures sur la résistance des uropathogènes, sans données cliniques associées (tableau clinique, terrain, gravité de l'infection). L'ECDC via l'EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) est le principal réseau de surveillance en Europe (30 états participants) avec des données provenant de prélèvements invasifs (hémocultures) (69). L'ONERBA permet également un surveillance précieuse de l'évolution de la résistance en France, avec des données provenant de divers réseaux de laboratoire de ville ou hospitaliers (66). Ces données sont classées par bactéries, avec notamment de nombreuses informations sur *E. coli*, issues d'hémocultures ou d'ECBU. Par ailleurs, différentes études se sont intéressées uniquement aux CS de la femme jeune avec un recrutement essentiellement ambulatoire (54, 55, 56). Les données d'antibiorésistance propres aux CC sont plus rares et variées. Le Tableau 5 propose un résumé des taux de résistance des entérobactéries ou des *E. coli* retrouvés dans différentes études, provenant de prélèvements sans données de tableau clinique, de souches d'IU simples et compliquées.

% de souches résistantes	Amox	AMC	C3G/BLSE	FQ	TMP	Cotrimox	Fur	Fosfo	Piv
Données sans précisions cliniques									
ECDC 2015 (69) ≈ 80 000 <i>E. coli</i> issues d'hémocultures. % : France – Europe.	57 - 57 (↑)	/	13 – 11 (C3G) (↑)	23 – 18 (↑) classe non précisée	/	/	/	/	/
MEDQUAL-ONERBA, 2015 (66) 200 000 <i>E. coli</i> isolés d'ECBU.	43 (↑)	28	4 (BLSE) (↑)	oflo : 15 (↑) cipro : 10 (↑)	/	20 (↑)	1	1	/
ONERBA-ville, 2013 (66) 51 436 <i>E. coli</i> isolés d'ECBU ambulatoires.	/	/	3,3 (BLSE) (↑) (1,1 en 2006)	cipro : 9 à 16	/	19 - 23	2	2	/
ONERBA-REUSSIR, 2013 (66) ≈ 36 000 <i>E. coli</i> isolés d'ECBU hospitaliers.	/	/	/	cipro : 14	/	24	< 2	< 2	7,2
<i>Fabre & al</i> , 2007-2008 (49) 1 636 <i>E. coli</i> d'IU communautaires. Femmes. % : toutes souches - 15-65 ans - > 65ans.	45 - 41 - 48	27 - 24 - 29	1,3 - 2 - 2,3 (C3G)	11 - 6,5 - 15	/	19 - 14,5 - 22	5	3	/
Etude SMART, USA 2009-2011 (51) 1 045 <i>E. coli</i> . % : toutes souches –hospitalières - communautaires.	/	/	7 (BLSE) 7 - 7,5 - 6 (C3G)	cipro : 35- 41 -32 lévo : 35- 40 -32	/	/	/	/	/
Etude CANWARD, Canada 2007-2009 (52) 1 581 <i>E. coli</i> ambulatoires & hospitaliers.	/	4	5 (C3G) 3 (BLSE)	cipro : 19,5	/	22	4	/	/
Kiffer & al, Brésil (50) 22 679 <i>E. coli</i> d'ECBU de ville. % : toutes souches – 13 - 60 ans - ≥ 60 ans.	43 - 40 - 46	/	0,3	cipro : 12 – 7 - 24	/	34 - 30 - 37	3-1,6 - 6	/	/

% de souches résistantes	Amox	AMC	C3G/BLSE	FQ	TMP	Cotrimox	Fur	Fosfo	Piv
Cystites simples - Femmes 18 - 65 ans									
ARESC, 2003 - 2006 (53) Ensemble des souches isolées de CS. % : France (472) / total (2466).	39 - 57,5	9 -3,6	/	cipro : 1,7 - 10	/	13,5 - 28,5	8,5 - 13	2 -3,6	/
ARESC (53) CS à <i>E. coli</i> . % : France / total.	39 - 55	9 -18	/	cipro : 1,7 - 8,7	/	12 - 29,5	2,7-5	1-2	3-4
ECO-SENS-2, 2007 - 2008 (55) 1 225 CS à <i>E. coli</i> .	28	/	< 2 (C3G)	Acide nalidixique 10,2 (↑)	16,5 (↑)	16,1 (↑)	< 2	< 2	< 2
BACYST, 2009 - 2011 (56) 178 bacilles à gram négatif (dont 157 <i>E. coli</i>). %: bacilles à gram négatif - <i>E. coli</i> .	44 - 37	12 -9	1 - 1 (C3G)	oflo 1 - 3/ lévo 1 - 3	/	13 - 13	8 -0	2 - 1	12 - 13
Cystites à risque de complication									
<i>De Mouy & al</i> , France 2003 (44) 420 <i>E. coli</i> d'IU communautaires (33% CC). Femmes 15 - 65ans.	39,5	34	1 (C3G)	cipro : 3	/	23	/	1	/
<i>Rossignol & al</i> , France 2012 - 2013 (41) 331 <i>E. coli</i> . Femmes. 23% CC. % : toutes souches - < 65ans - > 65ans.	38	8,7 - 9 - 6,5	2 (C3G) 1,6 (BLSE)	cipro : 2- 1,8 -2,8 oflo : 5 - 4 - 10,5	/	18 - 16,7 25,6	0,4	0	/
<i>Katsarolis & al</i> , Grèce 2010 (45) 1 936 ECBU à <i>E. coli</i> (46% IUC), > 16 ans. % : IUS - IUC.	26 - 33	5 - 7	/	cipro : 2 - 8	/	19 - 20	11 - 13,6	1,6 - 2,4	3,4 - 6

% de souches résistantes	Amox	AMC	C3G/BLSE	FQ	TMP	Cotrimox	Fur	Fosfo	Piv
<i>Schmieman & al</i> , Allemagne 2011 (70) 191 <i>E. coli</i> isolés de cystites. Femmes. 10% diabète, 18% IU récidivantes, 3% autres FDR (hospitalisation > 15j, immunodépression, maladie neurologique).				cipro : 8,5	18		6	4,5	
<i>Stefaniuk & al</i> , Pologne 2013 (60) 396 entérobactéries ambulatoires. 62% d'IU compliquées. % : IU simple – IU compliquée.	56,4- 64,5	10 - 18	4 -18 (C3G) 3 - 13,5 (BLSE)	cipro : 26 - 47	/	33 - 44	39 - 47	/	/
<i>Matsumoto & al</i> , Japon 2008 (61) 1 312 CS et 725 CC à <i>E. coli</i> . % : CS - CC.	/	/	/	lévo : 8 - 26,4 cipro : 10 - 31	/	/	/	/	/
Qiao & al, Chine 2011 (47) 175 ECBU à <i>E. coli</i> . 40,5% IU compliquée. % : total – BLSE – non BLSE.	/	/	53 : total- 60 : IU compliquée (BLSE)	lévo : 49- 79 - 39	/	/	9-7- /	8-13- /	/

Tableau 5 : Résumé des données de résistance aux antibiotiques, portant sur des souches sans données cliniques, sur des souches de cystites simples (CS) et compliquées (CC) (exprimées en % de souches résistantes)

(C3G : céphalosporines de troisième génération, BLSE : β -lactamase à spectre étendue, cipro : ciprofloxacine, lévo : lévofloxacine, oflo : ofloxacine, FDR : facteur de risque).

Une limite de ces données d'antibiorésistance est qu'elles ne sont pas toujours « brutes » malgré la volonté d'uniformisation des pratiques par le CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie). La société française de microbiologie met en effet à jour chaque année un guide réalisation et d'interprétation des antibiogrammes. Cependant, la lecture de l'antibiogramme reste « interprétative » par le biologiste, en fonction des mécanismes de résistance suspectés.

Une autre grande limite est la diversité des données selon la provenance des souches (hémocultures, ECBU) et le tableau clinique (toutes IU confondues, CS, CC). Ainsi, il est important d'avoir connaissance des critères d'inclusion de chaque étude (population et types de prélèvements analysés). De plus, la plupart des études s'intéressent à la résistance des entérobactéries ou des *E. coli* seuls, mais peu à la globalité des germes uropathogènes (en incluant les cocci à gram positif et les bacilles à gram négatif autres que les entérobactéries).

Cette revue permet de constater que les taux de résistance diffèrent selon le tableau clinique (toutes IU confondues, CS, CC), selon l'âge des patients et selon le pays ou même la région au sein d'un même pays. La Figure 3 et la Figure 4 illustrent les différences d'antibiorésistance observées en Europe (69) et la Figure 5 les variations en France.

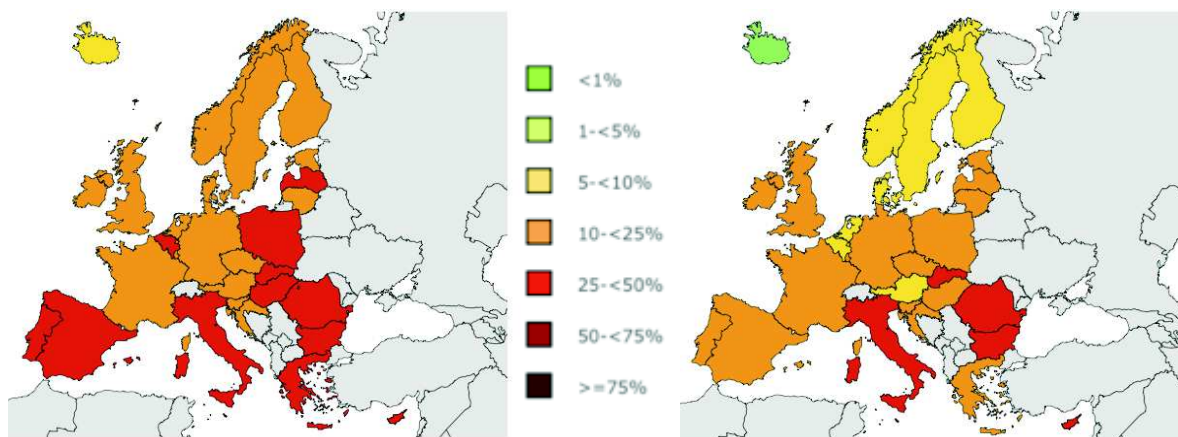


Figure 3 - Pourcentage d'isolats résistants aux fluoroquinolones par pays, en 2015, données de l'ECDC (69).

Figure 4 - Pourcentage d'isolats résistants aux céphalosporines de troisième génération par pays, en 2015, données de l'ECDC (69).

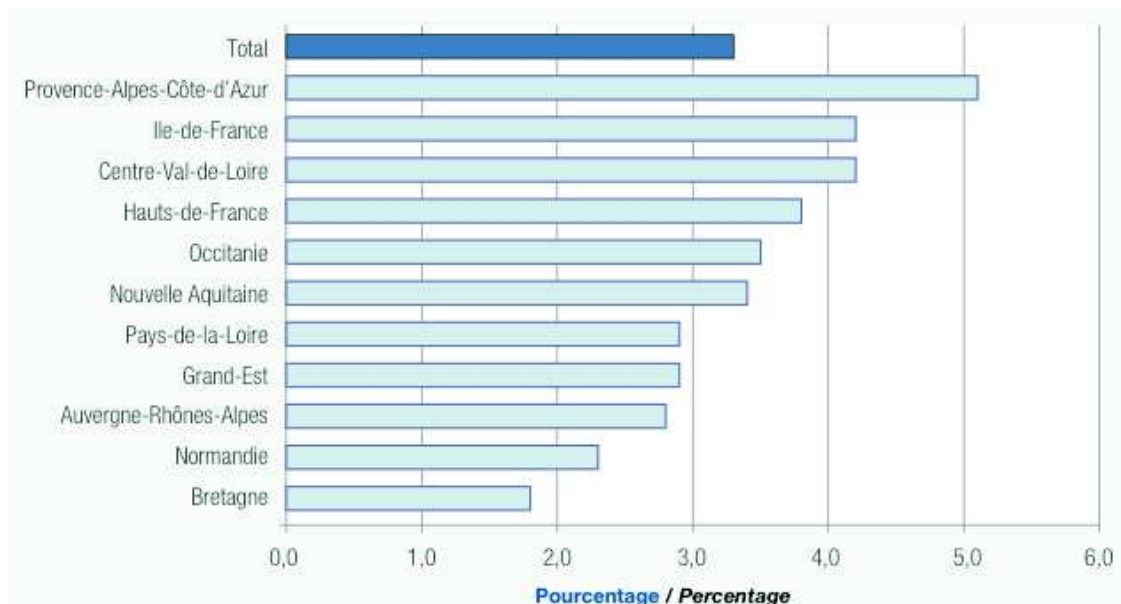


Figure 5 - Proportion de souches urinaires de *Escherichia coli* productrices de β -lactamase à spectre étendu (Réseau ONERBA-ville 2013) (66).

L'ONERBA et l'ECDC fournissent des données de résistance sur un grand nombre de germes mais surestiment probablement les taux de résistance. En effet, elles concernent des patients certainement plus « compliqués » par leur terrain, leur tableau clinique ou leur sévérité (âge, FDR de complication, échec d'un traitement précédent, cystite récidivante). Ces données sous-représentent probablement les souches de CS.

Les différentes études sur les CC montrent qu'en plus d'observer des germes plus variés, il est constaté davantage de résistance aux antibiotiques que dans les IU simples (7, 23). Des différences semblables sont observées chez les personnes âgées en comparaison aux patients jeunes (41, 44, 49, 60). Cette revue permet également d'observer le peu de données sur les taux de résistance au triméthoprime (TMP) (55) et au pivmecillinam (45, 53, 54, 56, 66).

Des données propres aux cystites et plus précisément aux CC, ou encore stratifiées sur l'âge, sont nécessaires afin de guider les choix thérapeutiques et d'éviter ainsi une escalade thérapeutique inutile dans certains groupes de population. L'étude des FDR associés à la résistance semble également importante pour connaître les groupes de patients les plus exposés au phénomène et ainsi adapter les schémas thérapeutiques au plus près du risque individuel.

2.5 Facteurs associés à la résistance bactérienne aux antibiotiques

La connaissance des FDR de résistance est primordiale afin d'identifier les patients à risque de résistance et ainsi simplifier l'antibiothérapie probabiliste pour certains patients.

Depuis l'existence des antibiotiques, il a été montré que la consommation d'antibiotiques exerce une pression sur la flore digestive, ce qui par le biais de la sélection de souches résistantes, favorise ainsi la résistance aux antibiotiques (71). Cela est même décrit comme le principal FDR de résistance (33). L'exposition à une molécule peut favoriser la résistance à la classe concernée mais aussi à d'autres familles antibiotiques (33, 71). Une méta-analyse en 2010 a étudié 24 études, dont 8 portant sur les IU, regroupant 15 505 adultes et 12 103 enfants (72). L'exposition aux antibiotiques dans les mois précédents était un FDR individuel de résistance dans les IU : Odds Ratio (OR) moyen à 1,33. L'effet était le plus important dans le mois suivant l'antibiothérapie mais pouvait persister jusqu'à 12 mois, la plupart des études n'allant cependant pas au-delà de 6 mois et aucune au-delà d'un an. Une autre méta-analyse en 2016 retrouvait un sur-risque de résistance jusqu'à 6 mois après consommation de tout type d'antibiotique (OR allant de 3,38 à 13,3) (73). Il était par ailleurs précisé dans cette étude la difficulté de quantifier les prescriptions « over the counter », ou sans ordonnances, parmi lesquelles les antibiotiques se trouvent dans certains pays. De nombreux facteurs confondants existent cependant : l'âge de plus de 60 ans, les antécédents d'IU, la présence de matériel dans les voies urinaires, les IU compliquées, les voyages récents (24, 25), les hospitalisations ou soins récents (74) et l'institutionnalisation (usage plus fréquent d'antibiotiques et de SAD) (75). Il a également été montré que l'exposition intra-partum aux antibiotiques augmentait significativement le risque de résistance pour les nouveau-nés souffrant ensuite d'infections (76). Ce phénomène d'augmentation de la résistance aux antibiotiques est potentiellement réversible. Au Danemark, une atténuation de la résistance de *Streptococcus pneumoniae* et de *Streptococcus pyogènes* aux macrolides a été observée dans le pays après diminution de prescriptions de cette classe (77). En Israël, une diminution de la résistance de *E. coli* aux FQ (de 12 à 9%) a été obtenue après une politique de restriction d'usage dans le pays (78). Cette tendance s'inversait immédiatement après l'arrêt de la restriction.

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte dans les études sur les consommations d'antibiotiques. La mesure des consommations se fait à l'échelle individuelle (prescriptions d'antibiotiques dans les derniers mois par patient) ou collective (71). A l'échelon de groupe, la DDJ (Dose Définie Journalière) permet une comparaison standardisée entre les pays (79). Elle représente la dose moyenne journalière d'un traitement dans son indication principale pour un

adulte de 70 kg dans les différents pays. Il s'agit donc d'une valeur arbitraire, permettant la comparaison des consommations globales entre états, mais qui ne représente pas nécessairement la dose recommandée ou la dose prescrite en France. Les DOT (Days Of Therapy) ou Jour d'Antibiotiques sont un autre système de mesure. Les données peuvent également être dichotomisées en « patient exposé aux antibiotiques » et « patient non exposé ». La mesure de la résistance est également à étudier avec précision. Certaines études s'intéressent au taux de résistance à un antibiotique, d'autres à une classe antibiotique, à plusieurs antibiotiques ou encore à un mécanisme de résistance (exemple : BLSE). Dans certaines études, les souches « intermédiaires » sont classées « résistantes », dans d'autres études, sont utilisées les variations de concentration minimale inhibitrice (CMI). Enfin, la nature du prélèvement (hémocultures, ECBU...) est à prendre en compte, ainsi que le tableau clinique associé (cystite, pyélonéphrite, colonisation urinaire...) (71). Par ailleurs, plus la prévalence de la résistance est rare, plus la probabilité d'erreur importante.

2.5.1 Facteurs associés à la résistance aux β -lactamines

Le principal mécanisme de résistance de *E. coli* aux β -lactamines est la production de β -lactamases. Ces enzymes hydrolysent le cycle β -lactame des β -lactamines, élément chimique indispensable permettant l'inhibition de la synthèse du peptidoglycane au niveau des protéines de liaison à la pénicilline (69). De manière générale, la résistance aux pénicillines à large spectre comme l'amoxicilline est conférée par une β -lactamase plasmidique de type TEM tandis que la résistance aux C3G est conférée par des BLSE ou des céphalosporinases. Les principaux mécanismes de résistance à l'AMC sont la production d'OXA, de pénicillinase, de céphalosporinase plasmidique. Les premiers *E. coli* BLSE étaient des variants TEM ou SHV. Sur les dix dernières années, ces enzymes ont largement été remplacées par les BLSE de type CTX-M qui sont maintenant les plus communes. A ce jour, plus de cent variants de BLSE sont connus dans le monde. Une autre menace importante est l'apparition de résistance aux carbapénèmes. Cette résistance est médiée par les β -lactamases du groupe B (Classification de Ambler) correspondant aux métalo- β -lactamases de type enzyme VIM, NDM ou KPC, ou les β -lactamases du groupe D correspondant aux oxacillinases dont la plus fréquemment rencontrée est l'OXA-48.

Concernant les facteurs associés à la résistance, dans une étude cas-témoins en 2007, les FDR de résistance à l'amoxicilline étaient les prescriptions de cet antibiotique dans l'année

précédente (OR=1,7), avec un OR plus élevé si cette prescription était récente (OR=2,59 dans le mois précédent) (80). Plus la durée de l'antibiothérapie était longue, plus l'OR était élevé (1,44 pour une prescription ; 2,28 pour deux prescriptions ; 5,71 pour plus de trois prescriptions). La prescription de C3G dans l'année précédente augmentait également le risque de résistance à l'amoxicilline. En revanche, il n'y avait pas d'association entre le taux de résistance à l'amoxicilline et la consommation de TMP, le sexe, la classe sociale, l'âge, les antécédents d'IU et les autres comorbidités. La chirurgie urologique récente atteignait presque le seuil de significativité.

Les FDR de BLSE décrits dans la littérature sont principalement les hospitalisations récentes (62, 81, 82, 83) et la consommation d'antibiotiques dans les trois mois précédents (pénicilline, C3G, FQ) (82, 84, 85). Les autres facteurs potentiellement associés sont : l'âge de plus de 60 ans, le diabète, le sexe masculin, les infections à *K. pneumoniae* (82), les antécédents de chirurgie urologique (84), les IU récidivantes, la présence d'une maladie prostatique (85), l'institutionnalisation et les voyages dans les 12 mois précédents (83). Les études sur les FDR de BLSE sont résumées dans le Tableau 6.

Les bactéries porteuses de BLSE présentent des co-résistances, notamment aux FQ, qui ont également leurs FDR propres (86).

Etude	Population	FDR : Exposition aux ATB	FDR : Hospitalisation	Autres FDR / remarques
<i>Shigehara & al</i> , Japon 2009 (81)	170 CC à <i>E. coli</i> . Infections sur sondes exclues. Sensibilité aux C3G : 96%.	Pas de corrélation entre taux de BLSE et consommation d'ATB.	Oui (OR = 7,9).	Lien entre BLSE et infection nosocomiale.
<i>Colodner & al</i> , Israël 2004 (82)	311 IU communautaires. 128 BLSE et 183 non BLSE.	Consommation ATB 3 mois précédents (OR=3), consommation de C3G (OR=16), de FQ (OR=4), de pénicilline (OR=4).	Hospitalisation 3 mois précédents (OR=9).	Autres FDR en analyse multi-variée : âge > 60 ans (OR=2,6), diabète (OR=2,6), sexe masculin (OR=2,5), infections à <i>K. pneumoniae</i> (OR=2,3).
<i>Yilmaz & al</i> , Turquie 2008 (84)	IU communautaires à <i>E. coli</i> ou <i>K. pneumoniae</i> . 62 BLSE + 60 contrôles non BLSE.	Consommation de FQ et de C3G 3 mois précédents (p<0,05).	Hospitalisation 3 derniers mois non retrouvée dans l'analyse multi-variée.	Autres FDR : chirurgie urologique. Non retrouvés dans l'analyse multi-variée : âge, cancer de la vessie, sexe, hypertrophie bénigne de prostate, sonde à demeure, lithiases, diabète.
<i>Azap & al</i> , Turquie 2010 (85)	510 IU communautaires à bacilles à gram négatif. 6 et 17% de <i>E. coli</i> BLSE dans IU simples et compliquées.	Consommation de β-lactamines 3 mois précédents (OR=4,6).		Autres FDR en analyse multi-variée : > 3 IU dans l'année précédente (OR = 4), maladie prostatique (OR = 10).
<i>Osthoff & al</i> , Australie 2015 (83)	100 cas de BLSE + 100 témoins non BLSE.	Consommation ATB 6 semaines précédentes (OR=5,7)	Durée d'hospitalisation avant l'ECBU (OR=1,3 par semaine).	Autres FDR : institutionnalisation (OR=4,2), voyages dans les 12 mois précédents (OR=6,5).

Tableau 6 - Résumé des études sur les facteurs de risque (FDR) de β-lactamase à spectre étendu (BLSE) dans les infections urinaires (IU), notamment l'influence de la consommation d'antibiotiques (ATB) et des hospitalisations antérieures.

2.5.2 Facteurs associés à la résistance aux fluoroquinolones

La résistance aux FQ survient après plusieurs mutations dans certaines régions spécifiques de la sous-unité DNA-gyrase (*gyrA* et *gyrB*) et de la topo-isomérase IV (*parC*), codés au niveau plasmidique. L'accumulation de plusieurs mutations augmente la CMI de l'antibiotique vis-à-vis du germe. Un faible niveau de résistance peut également survenir par mutation des porines limitant l'accès de l'antibiotique à sa cible nucléaire et par mécanisme d'efflux éliminant l'antibiotique de la cellule avant qu'il n'atteigne sa cible.

Concernant les FDR de résistance, la consommation de FQ dans les trois mois précédents est associée à une résistance accrue aux FQ (87). Certaines études trouvaient une perte de cet effet trois à six mois après utilisation de FQ, suggérant une éradication des isolats résistants au-delà de trois mois (81). D'autres études trouvaient une association persistante six mois (44, 88, 89) voire un an après la consommation de FQ (48, 90, 91). Dans certaines études, étaient décrits comme FDR de résistance les hospitalisations antérieures (52, 81, 88, 89, 90), les IU compliquées (61, 91), l'âge élevé (49, 52, 61, 91, 92), les procédures urologiques invasives récentes (88), les IU récidivantes (61, 88), les anomalies du tractus urinaire (61, 92) ou encore la présence d'une SAD (89). La corrélation à l'âge n'est pas retrouvée dans toutes les études, il peut également s'agir d'un facteur confondant. Par ailleurs, les EBLSE sont davantage résistantes aux FQ (89). Les isolats résistants aux FQ sont davantage résistants aux autres antibiotiques (amoxicilline, TMP...) (89). Les données de l'ONERBA montrent que les taux de résistance aux C3G et aux FQ des entérobactéries ont augmenté de façon parallèle (66). En 2014, 71% des entérobactéries et 65% des *E. coli* porteurs de BLSE étaient résistants à la ciprofloxacine. Le Tableau 7 résume les principales études sur les FDR de résistance aux FQ.

Etude	Population	FDR : Exposition aux FQ	FDR : Hospit	Autres FDR/remarques
<i>De Mouy & al</i> , France 2007 (44)	420 ECBU de femmes de 15 à 65 ans. 3% de R à norfloxacine & cipro.	Consommation de FQ dans les 6 derniers mois : moindre sensibilité à l'acide nalidixique (84% vs 95%).		Pas de différence significative pour la cipro
<i>Ena & al</i> , Espagne 1995 (92)	54 ECBU patients hospitalisés R à la cipro + 51 témoins.	FQ dans les 4 semaines précédentes (OR=19)		Anomalies du tractus urinaire (OR=8), âge > 65 ans (OR=6,5), SAD (OR=3). Non significatif : homme, service d'hospitalisation.
<i>Schaeffer & al</i> , Pays-Bas 2012 (89, 93)	Etude cas-témoins. 420 IU communautaires fébriles à <i>E. coli</i> . 12% de R aux FQ.	Consommation FQ 6 mois précédents (OR=17,5)	Oui : OR=2	SAD (OR=3), BLSE (14% vs 1%) Non significatif : contacts avec les animaux, membres de la famille hospitalisés.
<i>Vellinga & al</i> , Irlande 2010 (94)	Données nationales de prescriptions de TMP de 72 médecins généralistes + 14 181 ECBU à <i>E. coli</i> .	Consommation de cipro (OR=1, & pour chaque prescription/1000 patients) Probabilité de R cipro : 3% pour 1, 5% pour 10 et 11% pour 20 prescriptions/1000 habitants/mois		↑ significative de la R entre 2004 et 2008 (OR=2,2). Autres FDR significatifs : âge et sexe masculin. Conditions socio-économiques à la limite de la significativité.
<i>Arslan & al</i> , Turquie 2005 (91)	IU communautaires à bacilles à gram négatif. 17% de <i>E. coli</i> R à la cipro sur 321 IU simples et 38% sur 290 IU compliquées.	Consommation de cipro dans l'année précédente (OR=2,8).		Age > 50 ans (OR=1,6), IU compliquée (OR=2,4). Non significatif : milieu rural, SAD, ATB autres que FQ.
<i>Kahlmeter & al</i> , Suède 2003 (95)	Consommation ATB en ville 14 pays d'Europe de 1997 à 2000 + <i>E. coli</i> d'IU communautaires.	Corrélation entre R à la cipro et à l'acide nalidixique et consommation de FQ et de pénicillines à large spectre		R multiple de <i>E. coli</i> ↑ dans les pays qui consomment le + d'ATB.

Etude	Population	FDR : Exposition aux FQ	FDR : Hospit	Autres FDR/remarques
<i>Shigehara & al</i> , Japon 2009 (81)	170 CC à <i>E. coli</i> (exclusion des SAD). 23% R à la lévoflo.	FQ 1 mois avant (OR=24), 1 à 3 mois avant (OR=4,7), 3 à 6 mois avant (OR=2,2), non significatif après 6 mois.	Oui : OR=3	BLSE = FDR de R aux FQ. Pas de corrélation avec l'âge, le sexe, la présence d'un résidu post-mictionnel, les consommations d'ATB autres que les FQ
<i>Matsumoto & al</i> , Japon 2011 (61)	10% de R aux FQ sur 1 312 IU simples et entre 12 et 30% sur 725 IU compliquées.	Consommation de FQ dans le mois précédent.		Autres facteurs significatifs = CC, âge > 75 ans, > 2 cystites par an, auto-sondage, échec de traitement par FQ, uropathie sous-jacente.
<i>Karlowsky & al</i> , Canada 2011 (52)	2 943 ECBU. 91% de <i>E. coli</i> R à la cipro.	Consommation de cipro et de cotrimoxazole.	oui (p<0,02)	Autres FDR de R cipro : âge élevé (p<0,001), patients hospitalisés (services de chirurgie, soins intensifs)
<i>Johnson & al</i> , Denver 2008 (90)	ECBU de CS 81 R à la lévoflo + 123 témoins.	FQ dans l'année précédente (OR=5,6)	OR=2 à chaque semaine d'hospit	<i>E. coli</i> R à la lévoflo davantage R aux autres ATB. Changement politique pour le traitement empirique des IU → ↑ 3 à 12,7 prescriptions de FQ/1000 visites → ↑ de la R aux FQ des <i>E. coli</i> (de 1 à 9%).
<i>Colodner & al</i> , Israël 2008 (88)	300 <i>E. coli</i> d'IU communautaires. 150 R aux FQ (cipro ou oflo).	Cipro 6 mois précédents (OR=20,6) Oflo 6 mois précédents (OR=7,5).	Oui : OR=3	Procédure invasive récente (OR=6,6), IU récidivante (OR=4,7). Non significatif : homme, dépendance, institutionnalisation, âge, démence, maladies cardio-vasculaires, immunodépression, lithiases, ATB autres que FQ 6 mois précédents.

Tableau 7 - Résumé des études sur les facteurs de risque (FDR) de résistance aux fluoroquinolones (FQ), notamment influence de la consommation d'antibiotiques (ATB) et des hospitalisations antérieures.

(lévoflo : lévofloxacin, cipro : ciprofloxacine, oflo : ofloxacine, R : résistance)

2.5.3 Facteurs associés à la résistance au cotrimoxazole et au triméthoprim

Utilisé dans de nombreux pays, le TMP devrait être prochainement de nouveau disponible en France, alors qu'il avait disparu de l'arsenal thérapeutique en 1990 (96). Le TMP, uniquement indiqué dans le traitement des IU, présenterait des taux de résistance proches de ceux de l'association TMP – sulfaméthoxazole (cotrimoxazole), avec cependant des effets indésirables moindres (55, 96).

Les principaux mécanismes de résistance au cotrimoxazole sont l'imperméabilité, l'hyperproduction de l'enzyme cible du TMP (DHFR) et la production d'une DHFR naturellement résistante au TMP (résistance pouvant être chromosomique mais surtout plasmidique) (97, 98, 99, 100, 101). La résistance au composant sulfamidé se fait par mutation de son enzyme cible, la DHPS. La transmission de la résistance au cotrimoxazole peut également se faire au sein de gènes MDR (Multi Drug Resistance) codant la résistance à plusieurs familles chimiques d'antibiotiques (102).

De nombreuses études ont trouvé une association entre consommation de TMP et résistance à cette molécule, avec une durée d'impact mal définie (94, 103, 104, 105). Il a été trouvé une relation dose effet avec un effet plus prononcé pour les prescriptions plus proches (80, 104, 106). L'association significative avec la résistance a été montrée à deux mois (104, 107, 108), trois mois (45), six mois (109, 110) et jusqu'à un an après la consommation de TMP (80, 106). Dans une autre étude, une perte de cet effet était rapportée entre deux et douze mois après la consommation (104). D'autres travaux montraient une association entre consommation d'antibiotiques autres et résistance au TMP (110), notamment avec les FQ (44, 109) et les C3G (80). Certaines études à l'inverse ne trouvaient pas de lien avec les consommations antibiotiques antérieures (111, 112). Les données sont contradictoires quant à la réversibilité après diminution de consommation de TMP ou de cotrimoxazole (90). Une série montrait un effet chez les enfants mais pas chez les adultes (75). D'autres études retrouvaient une diminution de la sensibilité avec l'âge (49, 94, 113), les antécédents d'IU (45, 111), pour les bactéries autres que *E. coli* (110) et chez les patients d'origine hispanique (107). Il n'a pas été montré de lien avec les antécédents d'hospitalisation (107, 110). Le Tableau 8 résume les principales études traitant des facteurs associés à la résistance au cotrimoxazole et au TMP.

Etude	Population	FDR : Exposition au TMP	Autres FDR
<i>De Mouy & al</i> , France, 2007 (44)	420 IU communautaires. Femmes 15 à 65 ans.		R cotrimoxazole ↑ si consommation FQ 6 mois avant, mais non si consommation de β-lactamines ou d'ATB autre.
<i>Hillier & al</i> , Angleterre, 2007 (80)	Etude cas témoin. 903 IU. 17% de R au TMP. 23% des patients ont eu > 1 prescription de TMP l'année précédente.	Consommation de TMP 1 an avant (OR=2,4), 1 mois avant (OR=5); 2-3 mois avant (OR=3,2). Pour 1, 2 & >3 prescriptions 1 an avant : OR=2,1 ; 2,1 et 7,5. Risque associé au nombre de prescriptions. Non significatif pour presc de moins de 7 jours.	Association avec consommation de C3G, SAD & chirurgie urologique récente. Association R au TMP & prescriptions d'amoxicilline proche de la significativité. Pas d'association avec le sexe, l'âge, la classe sociale & les IU récentes.
<i>Hay & al</i> , 2005 Angleterre (104)	618 <i>E. coli</i> issus d'IU communautaires. + données carte vitale.	Association significative à 2 mois (OR=1,9) & à 12 mois (OR=1,01) + relation dose effet.	Non significatif à 12 mois pour les consommations de tout type d'ATB.
<i>Steinke & al</i> , (110) Angleterre, 2001	13 765 IU. Etude cas-témoins.	Exposition au TMP dans les 180 jours précédents : OR=4,3. Exposition ATB autre que TMP (OR=1,3).	Autres FDR : bactéries autres que <i>E. coli</i> (OR=3). Non associé : Hospitalisation 6 derniers mois.
<i>Vellinga & al</i> , Irlande, 2012 (106)	633 femmes IU à <i>E. coli</i> . 36% de R au TMP. 66% des patients ont eu > 1 ATB dans l'année précédente (dont 20,5% de TMP)	Aggravation linéaire en fonction du nombre de cures. > 2 cures TMP l'année précédente (OR=4,7), pour 2 & plus de 3 presc (OR=6,4).	

Etude	Population	FDR : Exposition au TMP	Autres FDR
<i>Vellinga & al</i> , Irlande, 2010, (94)	Données nationales de prescriptions de TMP par les médecins généralistes + 14 181 <i>E. coli</i> provenant de 72 prescripteurs.	Corrélation entre prescription de TMP et R au TMP des <i>E. coli</i> de ces prescripteurs. Chaque prescription de TMP = risque de <i>E. coli</i> R au TMP (OR=1,02). 24, 27 & 32% de risque de <i>E. coli</i> R TMP avec 1, 10 et 20 prescriptions de TMP / 1000 habitants /mois.	Autres FDR : âge > 60 ans. ↑ consommation de TMP entre 2004 et 2008.
<i>Duffy & al</i> , Ecosse, 2013 (108)	1 373 enfants. 26,6% de R au cotrimoxazole.	Prescriptions de TMP 84 derniers jours : OR=4,7 ; 15-28 derniers jours : OR=3,2 ; non significatif 29-84j.	↑ de la R de 19 à 33% de 2004 à 2009. FDR : > 4 IU l'année précédente. Moins de R chez homme (non significatif). Pas de variation avec l'âge & la ruralité.
<i>Howard & al</i> , Pays de Galles, 2001 (114)	38 343 <i>E. coli</i> d'IU (5 486 isolats répétitifs). Données consommation ATB entre 1996 & 1998.	Utilisation de TMP ↑ la R à 1, 2 et 3 ATB. Association significative entre consommation de TMP ou d'amoxicilline et R au TMP.	Pas de corrélation entre R au TMP et sexe masculin.
<i>Katsarolis & al</i> , Grèce, 2010 (45)	889 IU ambulatoires. 19% de R au cotrimoxazole.	Consommation de cotrimoxazole (OR=15) ou d'amoxicilline (OR=3,6) dans les 3 derniers mois.	
<i>Talan & al</i> , USA, 2008 (107)	403 pyélonéphrites simples. 24% de R au cotrimoxazole.	Exposition au cotrimoxazole 2 jours avant. Exposition à des ATB ou au TMP dans les 3 à 60 jours avant : non significatif.	Autres FDR : hispanique. Non associés : hospitalisation dans les 30 jours précédents, antécédents d'IU, âge > 55ans.
<i>Colgan & al</i> , USA, 2008 (112)	103 IU communautaires simples 18-50 ans. 14,6% de R au cotrimoxazole.	Pas d'association entre consommations d'ATB (y compris de cotrimoxazole) dans les 3 derniers mois et R au cotrimoxazole.	FDR = voyages : OR=15,4 ; origine asiatique : OR=6.

Etude	Population	FDR : Exposition au TMP	Autres FDR
<i>Metlay & al</i> , USA, 2003 (109)	393 IU à <i>E. coli</i> chez des patients vétérans avec IU.	Relation R TMP & ATB dans les 6 derniers mois (cotrimoxazole : OR=2,9 ; FQ : OR=3 ; cycline : OR=19,6). 61% des patients R vs 27% des patients S TMP = exposés à cet ATB (OR=4). Effet dose avec le nombre d'expositions.	Pas d'association avec consommation de pénicilline, de C3G, de macrolides ni avec âge, la présence de diabète et de SAD.
<i>Brown & al</i> , Michigan, 2001 (105)	574 CS. 9,9% ont consommé des ATB dans les 15 derniers jours, dont TMP dans 1,2% des cas.	Consommation de cotrimoxazole dans les 15 jours précédents : OR=16 (avec + d'échecs de ttt). Consommation de tout ATB dans les 15 jours précédents : OR=2,4.	↑ de R au cotrimoxazole de 8 à 16% de 1992 à 1999. Non associé à la R : le fait d'avoir eu > 3 IU l'année précédente.
<i>Gangcuangco & al</i> , Philippines, 2015 (111)	405 femmes avec IU simple 41% R cotrimox. Dans l'année précédente : 34% ont eu > 1 IU et 46% > 1 consommation ATB.	ATB précédentes non associées à la R au cotrimoxazole.	FDR : IU 6 derniers mois (OR=2,2), nombre d'IU l'année précédente (OR=2,1).

Tableau 8 - Résumé des études sur les facteurs de risque (FDR) de résistance au triméthoprime (TMP) et au cotrimoxazole dans les infections urinaires (IU), notamment influence de la consommation d'antibiotiques (ATB).

(R : résistance, SAD : sonde à demeure, C3G : céphalosporines de troisième génération)

2.6 Stratégies thérapeutiques

La prise en charge des CS est très codifiée dans la plupart des pays industrialisés, avec des recommandations homogènes à base de schémas brefs. En revanche, de nombreux pays ne possèdent pas de recommandations nationales sur la prise en charge des CC ou proposent des référentiels focalisés sur un FDR de complication (exemple : cystites gravidiques). Lorsqu'ils sont détaillés ces schémas thérapeutiques proposés sont très variables selon les pays, ou les auteurs ce d'autant que la définition est hétérogène, englobant parfois les hommes, les infections à germes résistants, les pyélonéphrites...

2.6.1 Prise en charge en France

La France propose un référentiel de prise en charge des CC extrêmement détaillé (2, 3, 4). L'ECBU doit systématiquement être réalisé. Un bilan étiologique sera discuté au cas par cas en fonction du FDR de complication. L'antibiothérapie doit être différée autant que possible pour être d'emblée adaptée à l'antibiogramme, au vu du risque élevé d'antibiorésistance. Les antibiothérapies à large spectre doivent être évitées afin de préserver l'écologie bactérienne et de faciliter les traitements ultérieurs.

Le traitement documenté proposé est : en première intention l'amoxicilline (7 jours), en deuxième intention le pivmecillinam (7 jours), en troisième intention la nitrofurantoïne (7 jours), en quatrième intention la fosfomycine (3 doses espacées de 48 heures) et en cinquième intention le TMP (5 jours).

Dans les cas, devant rester rares, où l'antibiothérapie ne peut être différée, la nitrofurantoïne est proposée en première intention (sauf chez l'insuffisant rénal avec clairance inférieure à 40 ml/min) et la fosfomycine en deuxième intention (même si l'efficacité avec un schéma à trois doses est moins validée et hors autorisation de mise sur le marché [AMM]). Une réévaluation doit être effectuée systématiquement avec les résultats de l'antibiogramme, en appliquant les choix du traitement différé. Le céfixime et les FQ ne sont plus proposées en seconde intention en probabiliste, en raison de leur impact écologique important. De même, n'apparaissent plus dans les choix de traitement adapté, l'AMC, le céfixime, les FQ et le cotrimoxazole comme cela était le cas en 2015. Le pivmecillinam ne peut être proposé en probabiliste dans les CC en raison de données trop faibles.

Les IU masculines, les IU de l'enfant et les IU gravidiques sont traitées dans des chapitres séparés, tandis que les IU associées aux soins font l'objet de recommandations spécifiques.

Les recommandations françaises sont précises et novatrices, les choix thérapeutiques ne sont pas aussi clairs dans les autres pays. Il est à noter qu'en France, l'AFU propose un référentiel (5) qui diffère de celui de la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française (SPILF) (2, 3, 4) et se rapproche davantage de celui de l'EAU (European Association of Urology).

2.6.2 Recommandations à l'étranger

En Europe, l'EAU propose des recommandations de prise en charge des IU à risque de complication (6). En traitement probabiliste, une FQ à élimination rénale est proposée en alternative, les céphalosporines de deuxième génération (C2G), les C3G et les aminosides. En cas d'échec du traitement de première intention ou d'infection cliniquement sévère, des antibiotiques à plus large spectre sont proposés, notamment avec une activité anti-*Pseudomonas* (C3G anti-*Pseudomonas*, association pipéracilline - inhibiteur de β -lactamases ou carbapénème) avec possible ajout d'un aminoside. L'amoxicilline, le cotrimoxazole et la fosfomycine ne sont pas recommandés en traitement probabiliste. Ce référentiel traite des IU à risque de complication en général et ne semble pas adapté au cas particulier des CC. Le traitement de la cystite de la femme ménopausée est décrit comme équivalent à celui de la femme jeune sauf pour les traitements courts. La bactériurie asymptomatique ne doit pas, selon ce référentiel, être traitée chez la personne âgée. Pour les IU en lien avec un désordre urologique, il n'est pas proposé de schéma thérapeutique précis, il est simplement mentionné que celui-ci dépend de la sévérité de l'infection. Par ailleurs, la prise en charge de l'anomalie urologique sous-jacente est décrite comme nécessaire. La durée de traitement proposée est adaptée au terrain : de 7 à 14 jours. Chez les patients transplantés rénaux, les FQ restent les antibiotiques de choix et la durée de traitement doit être de 10 à 14 jours selon les auteurs. Le traitement d'une bactériurie asymptomatique dans les six premiers mois après la greffe semble bénéfique. Les IU sur vessie neurologique doivent être traitées 7 à 10 jours selon ce référentiel.

Aux Pays-Bas, un guide national décrit de manière assez précise la prise en charge des IU compliquées, qui en ce pays englobe dans leur définition les IU avec signes systémiques (14). Selon ces recommandations, l'ECBU doit être systématiquement réalisé. Ce type d'infection nécessite des taux urinaires d'antibiotiques élevés et non nécessairement systémiques et une

durée de traitement plus longue. L'amoxicilline, l'AMC, le TMP et le cotrimoxazole ne sont pas recommandés en traitement empirique. Les associations amoxicilline - aminosides, C2G - aminosides et les C3G par voie intraveineuse (IV) sont recommandées en première intention. La ciprofloxacine peut être utilisée per os (PO) en cas de traitement ambulatoire et d'allergie aux β -lactamines, sous réserve que le taux de résistance local soit inférieur à 10%. Il est notifié dans ce référentiel que les FQ doivent être évitées en probabiliste si elles ont déjà été utilisées dans les six mois précédents ou pour les patients provenant d'un service d'urologie. La durée de traitement proposée est de 10 à 14 jours. Pour le traitement curatif des cystites récidivantes, le risque de BLSE doit être pris en compte. Les auteurs spécifient que l'antibiothérapie doit être adaptée et restreinte au spectre le plus étroit dès réception de l'antibiogramme. Chez le patient diabétique, les IU sont plus fréquentes et plus compliquées. Un traitement par nitrofurantoïne pendant 7 jours est recommandé. Autrement, le traitement empirique est celui des IU compliquées. Chez le transplanté rénal, il est recommandé de traiter les bactériuries asymptomatiques dans les six premiers mois après la transplantation. Pour les infections symptomatiques, les recommandations sont les mêmes que pour les IU compliquées, sauf dans les trois premiers mois post-transplantation où l'association amoxicilline - ciprofloxacine est proposée. Dans ces recommandations, les IU de la personne âgée ne sont pas considérées à risque de complication et il est rapporté que dans ce type de population des traitements plus longs n'apportaient aucun bénéfice (comparaison 3 à 6 jours *versus* 7 à 14 jours).

Le SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) a proposé un référentiel pour la prise en charge des IU compliquées en 2012 (115). Il y est spécifié qu'une antibiothérapie probabiliste doit être débutée pour les femmes de plus de 65 ans avec plus de trois symptômes d'IU. Cependant, un peu plus loin dans ce référentiel, il est notifié que l'antibiothérapie doit être si possible différée pour être adaptée d'emblée à l'antibiogramme. Selon les auteurs, il est important de diminuer la consommation de certains antibiotiques (C3G, AMC et FQ) afin d'éviter les infections à SARM et les diarrhées à *Clostridium difficile* et de favoriser les prescriptions d'antibiotiques à spectre plus étroit comme le TMP ou la nitrofurantoïne. Il est précisé que des traitements symptomatiques peuvent être utilisés pour les IU simples (paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens). Les recommandations thérapeutiques des CC n'y sont pas davantage détaillées.

En Espagne, les recommandations issues de la SEIMC détaillent le traitement des IU simples mais peu celui des compliquées (10). La fosfomycine en dose unique et la nitrofurantoïne

pendant 5 à 7 jours sont recommandées en première intention dans les CS. Les FQ en traitement de 3 jours sont efficaces mais doivent être évitées en première intention. Les β -lactamines (AMC, céfuroxime ou céfixime) pendant 5 jours peuvent être utilisées en l'absence d'alternative. L'amoxicilline et le cotrimoxazole ne peuvent être utilisées en traitement empirique en raison de taux de résistance supérieurs à 20%. Pour les CC, il est simplement spécifié que la durée de traitement doit être plus longue (au moins 7 jours), ce qui suggère que les mêmes molécules peuvent être utilisées, notamment la fosfomycine.

Il n'y a pas de référentiel national en Italie, les informations retrouvées proviennent d'un article original sur la prise en charge des IU par des auteurs italiens, allemands et norvégiens (13). L'élimination des FDR de complications est décrite comme primordiale. Les FQ sont, selon les auteurs, l'antibiotique de premier choix car actives sur *Pseudomonas aeruginosa*. Mais l'association pipéracilline - tazobactam et les C3G peuvent également être considérées selon les niveaux de résistances locaux. L'amoxicilline, l'AMC et le TMP ne sont pas recommandés en traitement empirique. Pour les IU compliquées (sans précision sur le type d'IU, cystite ou pyélonéphrite) à BLSE, les carbapénèmes représentent la meilleure option thérapeutique mais les FQ et les aminosides peuvent également être utilisés, avec prudence en probabiliste au vu des co-résistances fréquentes dans les BLSE. Une combinaison avec un inhibiteur de β -lactamases peut permettre de restaurer la sensibilité.

Le NICE (National Institute for Health and Care Excellence) au Royaume-Uni ne propose pas de recommandations de prise en charge pour les IU compliquées (116). Certains auteurs anglais insistent sur le fait qu'une imagerie est préconisée à la recherche d'une anomalie structurelle sous-jacente ou d'une complication (abcès, pyélonéphrite emphysémateuse...), notamment en l'absence d'amélioration rapide sous antibiotiques (17). La prise en charge du FDR de complication est potentiellement chirurgicale, avec un rôle majeur des nouvelles techniques peu invasives, notamment endo-urologiques. Au vu de l'augmentation croissante de la résistance aux antibiotiques, traiter la cause des IU compliquées semble primordial.

En 2000, une revue originale sur les IU compliquées a été réalisée par un auteur grec et un allemand (18). L'antibiothérapie des IU compliquées y est décrite comme non consensuelle, les groupes de patients étant très hétérogènes. Les IU masculines et féminines sont souvent étudiées dans les mêmes protocoles. Selon les auteurs, la bactériurie asymptomatique ne doit pas être traitée chez la personne âgée ou sur SAD et doit l'être chez les femmes enceintes, les calculs infectés, les transplantés rénaux, les diabétiques, les patients immunodéprimés et

neutropéniques. Pour les patients en sepsis, il est préconisé une antibiothérapie probabiliste à spectre large par voie intraveineuse (IV) avec couverture de *P. aeruginosa* et des entérocoques. Une C3G anti-Pseudomonas ou une association pénicilline à large spectre et inhibiteur de β -lactamases sont proposées. Les aminosides y sont souvent associés pour élargir le spectre et avoir une action synergique. Les patients avec degré de sévérité moindre peuvent être traités par FQ, efficaces également en cas d'infection sur biofilm. La durée de traitement dépend du tableau clinique et de la réponse à la phase initiale. Le traitement doit être adapté à l'antibiogramme. Ces propositions thérapeutiques concernent les IU à risque de complication, mais ne semblent pas appropriées pour les CC. La prise en charge est ensuite séparée entre infection sur vessie neurologique, pyélonéphrite, calculs infectés, nécroses papillaires, reflux vésico-urétral, prostatite chronique, infection sur SAD, infection sur biofilm, femme enceinte, patient diabétique, transplanté rénal, VIH et neutropénique, sans schéma thérapeutique précis. Le traitement optimal pour chaque catégorie n'est pas encore identifié et l'approche thérapeutique est décrite comme devant être individuelle. Les auteurs insistent sur l'importance de prendre en charge les anomalies urinaires sous-jacentes (traitement endoscopique ou chirurgical).

En Allemagne, un auteur a publié différents travaux sur la prise en charge des IU compliquées, en y incluant les infections nosocomiales (20, 22). Selon cet auteur, les objectifs thérapeutiques sont : la réponse rapide au traitement, la prévention des récurrences et de l'émergence de bactéries résistantes. Ainsi, il faudrait diminuer la consommation d'antibiotiques, ne pas traiter les bactériuries asymptomatiques, traiter avec des schémas courts les IU simples, utiliser de faibles doses d'antibiotiques pour prévenir les infections récidivantes et développer les stratégies vaccinales. L'antibiothérapie proposée en probabiliste doit tenir compte du patient (allergies, interactions médicamenteuses, fonction rénale), de l'infection (sévérité, infection communautaire ou nosocomiale), du taux de résistance local et des caractéristiques du traitement (pharmacocinétique et pharmacodynamie, activité bactéricide et élimination urinaire). L'ECBU est nécessaire dans les IU compliquées. Selon l'auteur, dans les infections sévères, nosocomiales, en cas de mauvaise absorption gastro-intestinale ou d'échec d'antibiotiques à spectre étroit, un traitement empirique par voie IV doit être débuté, avec couverture de *P. aeruginosa*. En première intention sont proposées : l'association amoxicilline - aminosides, qui permet de couvrir les entérocoques, l'association ampicilline - inhibiteur de β -lactamases, les C3G (céfotaxime, ceftriaxone), les FQ et l'ertapénème. En deuxième intention sont proposées : l'association pipéracilline - tazobactam, la ceftazidime, le céfépime,

l'imipénème et le méropénème. L'antibiothérapie doit ensuite être adaptée à l'antibiogramme avec un relais PO rapide. Dans les infections légères à modérées, l'antibiothérapie doit être différée pour être d'emblée adaptée à l'antibiogramme. La durée de traitement est de 7 à 14 jours, 3 à 5 jours après obtention de l'apyrexie pour les FQ.

Un référentiel de prise en charge des IU compliquées a été publié au Canada en 2005 (23), d'autres informations ont été trouvées dans des revues d'auteurs experts (24, 25, 26, 27, 28, 117). Selon les différents auteurs, les recommandations sont difficiles en raison de la grande variété de patients (avec FDR divers), de germes et l'augmentation de la résistance. Elles sont détaillées pour les germes multi-résistants, les IU simples mais ne sont pas précises quant à l'antibiothérapie probabiliste des IU compliquées. Il est préconisé de ne pas traiter les bactériuries asymptomatiques chez les sujets sondés à demeure ou de façon intermittente, chez les personnes âgées institutionnalisées, les patients lésés médullaires et les patients diabétiques, en raison de l'augmentation de l'antibiorésistance et du risque d'effets indésirables (23). Pour les infections symptomatiques, l'antibiothérapie doit être autant que possible différée et adaptée à l'antibiogramme (23, 24, 25). Si un traitement probabiliste est débuté, il doit être réévalué le plus rapidement possible. Le choix du traitement empirique dépend de nombreux facteurs : taux de résistance, comorbidités (notamment insuffisance rénale), interactions médicamenteuses et gravité de l'infection. Pour les patients avec symptômes légers à modérés, un traitement oral est recommandé. Selon les différents auteurs, cotrimoxazole, nitrofurantoïne et FQ sont les antibiothérapies empiriques les plus appropriées. Le traitement probabiliste par TMP ou cotrimoxazole n'est recommandé que si l'écologie locale montre un taux de résistance inférieur à 20%. La nitrofurantoïne n'est pas efficace sur certains germes (*K. pneumoniae*, *P. mirabilis* et *P. aeruginosa*) et doit être évitée en cas d'insuffisance rénale (son accumulation provoque des neuropathies périphériques). L'amoxicilline demeure également, selon ces auteurs, un traitement de choix pour les entérocoques et les streptocoques. Pour les patients avec présentation plus sévère : fièvre, sepsis, vomissements ou en cas de suspicion d'infection à germe résistant, un traitement par voie IV est nécessaire. L'association amoxicilline - aminoside est alors recommandée si la fonction rénale est normale. Les FQ, l'association pipéracilline - tazobactam et les C3G sont également efficaces. En raison de la grande variété de pathologies sous-jacentes et de présentations cliniques, une recommandation uniforme sur la durée de traitement ne semble pas appropriée. Pour les patients avec IU basse, une durée de 7 jours est proposée et 10 à 14 jours pour les patients avec manifestations plus sévères. Des traitements de 5 jours ont également montré une efficacité. Pour les infections ayant rechuté un traitement de

4 à 6 semaines peut être proposé.

Au Canada toujours, le traitement des IU des patients insuffisants rénaux est décrit comme mal connu. Les durées de traitement sont annoncées comme devant être plus longues, sans preuve formelle. L'éradication microbienne est en effet rendue plus difficile par une excrétion urinaire moindre avec une concentration d'antibiotiques plus faible. Les IU chez le patient lésé médullaire sont liées à une mauvaise vidange vésicale. Le maintien d'une pression vésicale basse est décrit comme la base de la prise en charge (par sondage intermittent, SAD ou cathéter sus-pubien) (28). Les schémas thérapeutiques recommandés sont ceux des IU compliquées. La nitrofurantoïne peut être utilisée en l'absence de signes systémiques. Les alternatives proposées sont le cotrimoxazole, qui ne couvre cependant pas *P. aeruginosa*, et les FQ, classe de choix en raison de leur bonne biodisponibilité et de leur efficacité anti-*Pseudomonas*. La fosfomycine semble être une bonne alternative pour les IU sur vessie neurologique, avec un schéma de 3 grammes toutes les 48 heures (en traitement de deuxième ligne en raison du manque de données de la littérature). La fosfomycine est décrite comme ayant une bonne activité anti-biofilm et agirait en synergie avec les aminosides et les FQ mais sans efficacité sur *P. aeruginosa* et *Acinetobacter spp.*

Aux Etats-Unis, une revue s'est intéressée à la prise en charge des IU non associées aux sondes (32). Les IU compliquées ont des présentations cliniques diverses et représentent un défi thérapeutique. La reconnaissance précoce de ces entités, par un historique médical complet, permettrait d'optimiser le traitement. L'échec d'un traitement approprié, une évaluation retrouvant des arguments pour une anomalie de l'arbre urinaire doivent être des indications à une consultation en urologie, avec réalisation précoce d'une imagerie. Selon l'auteur, dans les IU compliquées (sans distinguer les cystites des pyélonéphrites), une antibiothérapie empirique précoce à large spectre doit être instaurée rapidement en raison d'une importante morbi-mortalité, les C3G et les FQ étant les traitements de choix. En raison de l'augmentation de la résistance aux FQ (en lien avec le changement de traitement probabiliste des IU du cotrimoxazole vers la lévofloxacine), une équipe américaine a proposé un traitement probabiliste par C3G ou aminosides en première intention en cas d'hospitalisation récente ou d'utilisation récente de FQ, avec utilisation possible des FQ dans les autres cas (90). Cette prise en charge est à risque d'augmentation des BLSE communautaires et ne prend en compte ni la gravité ni le site de l'infection (118). Ces propositions de prise en charge ne semblent pas distinguer les cystites des pyélonéphrites, regroupées sous le terme « IU à risque de complication ». Cette distinction semble pourtant primordiale pour décider du schéma

thérapeutique.

A Singapour, il est notifié que le traitement doit être différé autant que possible pour être adapté à l'antibiogramme d'emblée afin d'éviter l'émergence de résistances (38). Cependant, s'il est décidé d'instaurer un traitement empirique, celui-ci doit être large. Un traitement de 7 à 14 jours est généralement recommandé.

Ces informations sur la prise en charge des IU à risque de complication sont résumées par pays dans le Tableau 9. Cette revue de la littérature est le reflet de la pauvreté des données, de leur grande variabilité entre les pays ou parfois au sein d'un même pays et du peu de consensus sur la prise en charge des CC. Par ailleurs, le terme « IU compliquées » semble mal distinguer les cystites des pyélonéphrites dans plusieurs pays, avec pourtant des différences de prise en charge majeures dans le référentiel français.

Notre étude permettra donc de faire un « état des lieux » d'une cohorte de cystites, notamment à risque de complication, en apportant des données épidémiologiques cliniques et microbiologiques, afin de rediscuter de la stratégie diagnostique et thérapeutique en 2017.

Pays	Traitement différé / probabiliste	Recommandations thérapeutiques
France, 2017 (2, 3, 4)	ATB différée si possible.	- ATB documentée : 1-amox (7j), 2-piv (7j), 3- furanes (7j), 4-fosfo (3gr/48h), 5-TMP (5j). - ATB probabiliste : 1-furanes (sauf insuffisance rénale), 2-fosfo.
Europe, EAU, 2015 (6)	Non précisé.	- ATB probabiliste : 1-FQ, 2-C2G ou C3G + aminosides. (amox, cotrimox et fosfo non recommandés). - Si échec traitement / ou infection sévère : ATB large anti- <i>Pseudomonas</i> (C3G, pipé-tazo ou carbapénème) +/- aminoside. - Durée traitement : 7 à 14j +/- 21 j. Pas de traitement court pour la femme ménopausée.
Royaume-Uni, 2012 (115)	ATB probabiliste : femmes > 65 ans avec plus de 3 symptômes d'IU. Traitement différé si possible.	ATB à spectre étroit : TMP, furanes.
Italie, 2016 (11, 13)	Non précisé.	- ATB probabiliste : FQ ou pipé-tazo ou C3G. (Amox, AMC, TMP non recommandés). - IU à EBLSE : carbapénèmes, FQ et aminosides ou association avec inhibiteur de β -lactamase.
Pays-Bas, 2016 (14, 15)	ATB adaptée et restreinte au spectre le plus étroit dès réception de l'antibiogramme.	- Traitement empirique : IV = amox ou C2G + aminosides et C3G. PO = ciprofloxacine. (amox, AMC, TMP et cotrimox non recommandés). Diabétiques : furanes 7j. - Durée traitement : 10 à 14j.
Grèce, 2000 (18)	Non précisé.	- Sepsis : ATB large probabiliste IV couvrant entérobactéries, <i>P. aeruginosa</i> et entérocoques : C3G ou pipé-tazo +/-aminosides. - Sévérité moindre : FQ.

Pays	Traitement différé / probabiliste	Recommandations thérapeutiques
Allemagne, 2006 (20, 22)	<ul style="list-style-type: none"> - ATB empirique : infections sévères, nosocomiales - ATB différée : infections légères à modérées. 	<ul style="list-style-type: none"> - Infections sévères, patients hospitalisés et institutionnalisés ou échec d'un ATB à spectre étroit : 1-amox + aminosides, amox + inhibiteur de β-lactamase, C3G, FQ et ertapénème ; 2-pipé-tazo, ceftazidime, céfépime, imipénème, méropénème. - Durée traitement : 7 à 14j. FQ : 3 à 5j après apyrexie.
Singapour, 2016 (38)	Différer ATB si possible	Durée traitement : 7 à 14 jours.
USA, 2014 (32, 90)	ATB empirique, précoce et large	C3G (en première intention si hospitalisation récente ou consommation récente de FQ) ou FQ
Canada, 2016 (23, 24, 25, 26, 27, 28)	<ul style="list-style-type: none"> Différer ATB si possible. Réévaluation précoce si traitement empirique. 	<ul style="list-style-type: none"> - Symptômes légers à modérés : traitement probabiliste PO : cotrimox, TMP (si R<20%), furanes (sauf <i>K. pneumoniae</i>, <i>P. mirabilis</i>, <i>P. aeruginosa</i> et insuffisance rénale) et FQ. Amox pour entérocoques et strepto B. - Présentation sévère ou germe suspect d'être résistant : amox + aminosides IV ou FQ, pipé-tazo, C3G - Durée du traitement : 7j (symptômes légers) - 10 à 14 j (manifestations sévères ou évolution défavorable). Rechute : 4 à 6 semaines. - IU sur vessie neurologique : 1-furanes (en l'absence de signes systémiques), cotrimox ou FQ, 2- fosfo (3g/48h).

Tableau 9 - Résumé des principaux référentiels de prise en charge des infections urinaires (IU) compliquées par pays.

(ATB : antibiotiques, C2G : céphalosporines de deuxième génération, C3G : céphalosporines de troisième génération, amox : amoxicilline, cotrimox : cotrimoxazole, cipro : ciprofloxacine, fosfo : fosfomycine, pipé-tazo : pipéracilline-tazobactam, piv : pivmecillinam, TMP : triméthoprime, FQ : fluoroquinolones, AMC : amoxicilline - acide clavulanique, EBLSE : entérobactérie productrice de β -lactamase à spectre étendu)

3 Etude originale

Le travail rapporté ici est une étude nichée au sein de l'essai Vitale, dont le CHU de Rouen est promoteur et qui est soutenue par le ministère de la santé au titre du Programme de REcherche sur la Performance du Système des soins (PREPS).

3.1 L'étude Vitale

3.1.1 Contexte général et objectifs de l'étude Vitale

L'objectif principal de cette étude était d'analyser si les données de l'Assurance Maladie extraites via la carte Vitale (délivrance d'antibiotiques et hospitalisations dans les 18 derniers mois) permettaient de prédire le risque individuel d'antibiorésistance chez les patients souffrant d'une IU. Le but était d'identifier les groupes de patients avec un risque de résistance atténuée pour lesquels l'antibiothérapie probabiliste des IU pourrait être simplifiée (par exemple : poursuite des FQ dans le traitement des pyélonéphrites aiguës et infections urinaires masculines).

Les objectifs secondaires étaient de comparer, pour le recueil des expositions antibiotiques et des hospitalisations dans les 18 derniers mois, les données de l'interrogatoire des patients, du médecin généraliste et de la carte Vitale.

Le modèle de l'IU a été choisi car la documentation bactérienne y est aisée en médecine de ville grâce à l'ECBU. Les entérobactéries y sont très fréquentes et sont le reflet de la flore endogène du patient et donc de la pression exercée par les antibiothérapies récentes.

Le critère d'évaluation principal était l'antibiorésistance, inférieure ou non au taux autorisant la poursuite d'un antibiotique en usage probabiliste : inférieur à 20% pour les CS et inférieur à 10% pour les autres formes d'IU.

3.1.2 Méthodologie et déroulement de l'étude Vitale

Il s'agissait d'une étude descriptive pure, sans bénéfice individuel et sans risque, ayant reçu un avis favorable de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). L'étude a eu lieu sur deux centres : le CHU de Rouen et un laboratoire de ville à Elbeuf. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont détaillés dans le Tableau 10. Il n'y avait pas de restriction d'âge.

Les seuils de leucocyturie et de bactériurie retenus à l'inclusion étaient ceux utilisés en soins courant en France à la période de rédaction du projet à savoir leucocyturie supérieure à 10^4 /ml et bactériurie significative :

- supérieure à 10^3 /ml pour les cystites à entérobactéries ou à *S. saprophyticus*,
- supérieure à 10^5 /ml pour les cystites à autres espèces,
- supérieure à 10^4 /ml pour les pyélonéphrites et infections urinaires masculines,
- supérieure 10^5 /ml pour les colonisations (2).

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> - ECBU positif avec culture mono-microbienne (2) - Affiliation au régime général de la Sécurité Sociale - Signature d'un consentement écrit 	<ul style="list-style-type: none"> - Non affiliation au régime général de la Sécurité Sociale - IU acquises à l'hôpital (> 48 h d'hospitalisation) - IU liées à un soin récent (geste urologique dans les 30 derniers jours) - Présence d'une SAD

Tableau 10 - Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude Vitale.

L'étude Vitale a débuté en septembre 2015. Le déroulement des inclusions a été le suivant. Au CHU de Rouen, un Technicien d'Etude Clinique (TEC) contactait les patients hospitalisés ayant un ECBU positif selon les critères cités plus haut. Le consentement était recueilli au lit du patient ou par courrier si le patient était déjà sorti. Au centre d'Elbeuf, chaque patient se rendant au laboratoire pour effectuer un ECBU était reçu par un TEC qui lui proposait de participer à l'étude. Dans les deux centres, après recueil du consentement, les patients étaient interrogés sur leurs antécédents de consommation d'antibiotiques et d'hospitalisation dans les 18 derniers mois. Ensuite, le médecin traitant du patient était contacté par courrier dans un premier temps, puis par téléphone en l'absence de réponse, afin de recueillir ces mêmes données. Le diagnostic clinique était posé en interrogeant le prescripteur hospitalier ou en analysant le dossier médical hospitalier du patient pour les inclusions au CHU et en interrogeant le médecin traitant pour les inclusions de ville.

Les bactéries de chaque ECBU positif bénéficiaient d'un antibiogramme et étaient ensuite congelées puis centralisées au CHU de Rouen pour être gardées en collection. Chaque souche ainsi congelée correspondait à un ECBU, lui-même associé à un patient avec un tableau clinique donné. Un même patient pouvait avoir plusieurs ECBU positifs, chacun comprenant un numéro

d'inclusion différent. Toutefois, certaines souches n'ont pu être repiquées et congelées, en raison d'un intervalle parfois long entre la pré-inclusion du patient (souche mise de côté et consentement écrit envoyé au patient) et l'inclusion définitive (réception par courrier du consentement signé du patient).

Les données cliniques, l'historique des patients et les antibiogrammes étaient renseignés au fur et à mesure dans la base de données pour chaque patient par les TEC. L'assurance maladie envoyait, de façon régulière, les données de consommation d'antibiotiques et d'hospitalisation des 18 derniers mois pour chaque patient inclus.

Les diagnostics cliniques étaient classés en : CS, CC, pyélonéphrite simple, pyélonéphrite à risque de complication, IU masculine et colonisation urinaire. Les facteurs de complication étaient les suivants : anomalies organiques ou fonctionnelles de l'arbre urinaire, immunodépression grave, insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30 ml/min) et l'âge (plus de 65 ans avec au moins trois critères de fragilité de Fried ou plus de 75 ans).

3.1.3 Participation personnelle au recueil de données

Cette étude portant sur un large nombre de patients, a été entachée dans un premier temps par un grand nombre de données manquantes pour le volet clinique ambulatoire. En effet, les médecins généralistes, très occupés, n'ont pas tous pu répondre au courrier et à la première relance téléphonique réalisée par les TEC. Les données manquantes, notamment les diagnostics et les antécédents personnels des patients (présence d'un terrain à risque de complication) ont donc été complétées *a posteriori*.

Une analyse des dossiers informatiques du CHU a été effectuée ainsi qu'un travail de recherche dans les archives de différents services (urgences médicales, chirurgicales, gynécologie et suites de couches, néphrologie, urologie, différents services de chirurgie, médecine interne et urologie) afin de compléter ces données avec le plus de précision possible. Ont ainsi été complétés 113 diagnostics.

Par ailleurs, un recueil de données a été effectué auprès de 110 médecins généralistes de la région. Ont ainsi été complétés 650 diagnostics manquants, certains médecins ayant jusqu'à 30 patients inclus. Après un premier contact téléphonique, les données étaient recueillies par téléphone, par email ou en se rendant sur place pour analyse des dossiers papiers des médecins.

L'étude s'est déroulée entre septembre 2015 et février 2017 et les données ont été recueillies entre octobre 2016 et mai 2017. Ce recueil *a posteriori* s'est avéré difficile car faisait appel à la mémoire ou à la bonne tenue des dossiers médicaux par le médecin référent ou un remplaçant, parfois jusqu'à un an après le diagnostic. Le temps accordé à compléter les données fut variable, les médecins généralistes répondant entre deux consultations ou à la fin de leur journée de travail.

Le diagnostic avancé par le médecin traitant ne cadrant pas toujours avec les définitions en vigueur, il fallut parfois le redresser. Ainsi, une cystite décrite « simple » par le médecin traitant mais survenant chez une personne de plus de 75 ans ou chez une femme enceinte, était classée « à risque de complication ». Par ailleurs, une attention particulière a été portée aux antécédents médicaux des patients étiquetés CS par le médecin traitant mais dont l'ECBU était positif pour une bactérie autre qu'une entérobactérie, notamment *Enterococcus spp.* ou *Pseudomonas aeruginosa*, ceci au vu de la rareté de ces espèces microbiennes dans ce contexte. De fait, cette stratégie a permis d'identifier d'authentiques CC principalement par anomalie de l'arbre urinaire.

Certaines données sont restées « manquantes » par refus du médecin de répondre à l'étude, absence d'information dans son dossier ou encore par nomadisme médical de certains patients.

3.2 Présentation de l'étude nichée

3.2.1 Contexte et objectifs

A partir de l'étude Vitale, cette étude nichée s'est donc intéressée à l'épidémiologie clinique et microbienne des CC. Les objectifs étaient, à partir d'une cohorte composée de CS et de CC communautaires, de réaliser un état des lieux de l'épidémiologie clinique (âge, FDR de complication) et de l'épidémiologie microbienne (germes et antibiorésistance, notamment au TMP et au pivmecillinam) de ces infections, afin notamment d'étudier les facteurs associés à la résistance aux antibiotiques (âge, terrain compliqué et nombre d'inclusions). Avec les données de cette étude prospective et de la littérature, le but était de rediscuter la stratégie thérapeutique des CC en 2017 et d'évaluer les schémas probabilistes les plus adaptés au risque individuel d'antibiorésistance, avec une attention particulière portée au TMP et au pivmecillinam.

Le TMP, qui doit bientôt être de nouveau commercialisé en France, présente de nombreux avantages avec des taux de sensibilité proche du cotrimoxazole et des effets indésirables

moindres (96). Jadis, le cotrimoxazole, association de TMP et de sulfaméthoxazole (SMX), avait été considéré comme offrant un avantage thérapeutique du fait d'une synergie entre les deux composants. Puis le bénéfice de l'association a été remis en question, le TMP seul ayant montré son efficacité d'abord dans les modèles animaux puis chez l'homme (119). Le TMP est un antibiotique avec une activité sur les germes urinaires, notamment *E. coli* (98). La sensibilité au TMP chez *E. coli* est connue pour être à peine inférieure à celle du cotrimoxazole dans différents pays, les isolats résistants au TMP et sensibles au SMX (et donc sensibles au cotrimoxazole) étant devenus très rares (55). En France, le TMP n'est pour le moment pas recommandé en probabilité au vu des incertitudes sur l'épidémiologie, ce produit n'étant pas disponible sur le pays ces dernières années (120). Il semble cependant être une bonne alternative à visée d'épargne des traitements à plus fort impact écologique comme les FQ (106).

Le pivmecillinam est une β -lactamine à spectre étroit, présentant une forte affinité pour la PLP2 (121). Son impact sur le microbiote intestinal est faible (122). Il est largement utilisé dans les pays nordiques pour la prise en charge des cystites avec des taux de résistance faibles. Il est actif sur les entérobactéries, avec une activité décrite comme conservée sur les EBLSE et peu de résistances croisées avec les autres β -lactamines (121). Les données épidémiologiques sur le pivmecillinam sont peu nombreuses en France, cet antibiotique n'étant jusqu'alors pas testé en routine. Désormais, depuis 2016, il est recommandé de tester le pivmecillinam sur les entérobactéries urinaires (cf. CA-SFM 2016). Cependant, et alors que les automates représentent une méthode dominante en routine, les outils d'analyse ne sont pas encore complets. Ainsi pour l'automate Vitek-2, le fabricant (Biomérieux) n'a validé le pivmecillinam que pour *E. coli* et non pour les autres entérobactéries.

3.2.2 Matériel et méthodes

La méthodologie clinique fut celle de l'étude Vitale.

La méthodologie microbiologique de la présente étude fut la suivante.

Un antibiogramme standard était réalisé pour chaque ECBU positif inclus dans l'étude. L'automate Vitek-2 était utilisé de façon systématique au centre d'Elbeuf et dans la grande majorité des cas au CHU de Rouen. Les bactéries à risque de résistance, notamment les entérobactéries du groupe 3, bénéficiaient d'un antibiogramme par diffusion en milieu gélosé. Cela permettait en effet de distinguer plus facilement les mécanismes de résistance aux β -

lactamines les plus fréquents dans ce groupe d'entérobactéries : BLSE et céphalosporinase déréprimée. De même, les EBLSE bénéficiaient d'un contrôle de l'antibiogramme en milieu gélosé. Le recueil de données ne précisait pas le mode de réalisation de l'antibiogramme (milieu liquide ou gélosé), mais il existe en principe une excellente concordance entre ces deux méthodes, toutes les deux référencées par le CA-SFM. Les antibiotiques suivants étaient testés en routine par l'automate pour les entérobactéries : amoxicilline, AMC, ticarcilline, association pipéracilline - tazobactam, C3G (céfotaxime, céfixime et ceftazidime), ertapénème, nitrofurantoïne, aminosides (gentamicine et amikacine), quinolones (acide nalidixique, ofloxacin et ciprofloxacine), cotrimoxazole et fosfomycine. Le pivmecillinam n'était testé que pour *E. coli* et non pour les autres entérobactéries. Pour les quelques souches testées en milieu gélosé, des antibiotiques supplémentaires étaient analysés, notamment le TMP. Pour les germes autres que les entérobactéries, les batteries d'antibiotiques recommandées par le CA-SFM étaient utilisées : amoxicilline, gentamicine, vancomycine, teicoplanine et nitrofurantoïne pour les entérocoques ; pénicilline G, céfoxitine (qui répond pour la sensibilité à la méthicilline), gentamicine, érythromycine, clindamycine, norfloxacine, ofloxacin, lévofloxacine, acide fusidique, cotrimoxazole et rifampicine pour les staphylocoques.

Les entérobactéries ont par la suite bénéficié de tests supplémentaires pour le TMP et pour le pivmecillinam lorsque cela n'avait pas déjà été réalisé. Il a été volontairement décidé de ne tester que les entérobactéries pour différentes raisons :

- (i) les observatoires de la résistance concernant les uropathogènes sont habituellement circonscrits à *E. coli* (41, 44, 49, 50, 51, 52) ou aux entérobactéries (53, 56, 60) ;
- (ii) la pathogénicité des germes autres que les entérobactéries est de fait moins bien établie (123) ;
- (iii) l'efficacité du TMP sur les entérocoques urinaires est controversée (124) ;
- (iv) les espèces aérobies à gram positif sont naturellement résistantes au pivmecillinam (*Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*).

Ainsi, toutes les entérobactéries présentes dans le soucier Vitale ont été étudiées. A J1, la bactérie était décongelée et repiquée sur une gélose CPSE à l'aide d'une anse de 0,1 µl. A J2, un antibiogramme en milieu gélosé était réalisé. Un inoculum pur de 0,5 Mac Farlan de bactéries (environ 3 colonies) était préparé et mesuré à l'aide d'un densitomètre. Cet inoculum était ensuite étalé à l'écouvillon sur une gélose de Muller Hinton (MH). Sur cette gélose, étaient déposés un disque de TMP et un disque de pivmecillinam. Il était vérifié, grâce aux caractéristiques morphologiques des souches, que la bactérie observée était bien celle annoncée

dans la base de données de l'étude. Un contrôle par spectrophotométrie de masse fut réalisé en cas de doute. Les antibiogrammes étaient placés à l'étuve à 37° durant 15 à 17 heures. A J3, avait lieu la lecture des antibiogrammes. Les diamètres étaient mesurés et l'interprétation faite selon les recommandations françaises (CA-SFM 2016). Une double lecture a été réalisée dans un premier temps, puis les résultats étant concordants, une lecture simple a été poursuivie.

3.2.3 Analyse des données

L'antibiorésistance a été étudiée pour l'ensemble des souches de cystites. Puis une approche selon le tableau clinique associé (CS ou CC) a été effectuée. Devant les difficultés diagnostiques rencontrées (méconnaissance des définitions en vigueur par les médecins généralistes), une analyse a également été réalisée selon la catégorie d'âge des patients : 15 ans et moins, entre 15 et 65 ans et 65 ans et plus. Le nombre d'enfants étant très faible, les tranches d'âge 15 - 65 ans et moins de 15 ans ont finalement été réunies. De plus, au vu de la constatation d'un grand nombre de patients inclus à plusieurs reprises, la population a été séparée en deux groupes : les patients dits « mono-inclus », c'est-à-dire inclus une seule fois durant les 17 mois de l'étude et les patients dits « multi-inclus », ayant participé à au moins deux reprises à l'étude, sur la base à chaque fois d'un ECBU positif de façon significative. Le premier ECBU positif des patients multi-inclus était classé dans la catégorie mono-inclus, puisque reflétant une potentielle exposition antibiotique préalable moindre.

Les données de résistance ont été étudiées pour *E. coli* spécifiquement, pour toutes les entérobactéries puis pour l'ensemble des souches responsables de cystites. La résistance de *E. coli* était uniquement le reflet de la résistance acquise, toutes les molécules testées étant naturellement actives sur cette bactérie. Pour les données concernant toutes les souches, les résistances naturelles des bactéries aux antibiotiques ont été prises en compte, sans antibiogramme spécifique puisque le résultat résistant en était déjà connu. Ainsi, *P. aeruginosa* a été catégorisé résistant à l'amoxicilline, à l'AMC, aux C3G (céfotaxime et ceftriaxone), au TMP, au cotrimoxazole, aux furanes et au pivmecillinam ; *S. saprophyticus* à la fosfomycine et au pivmecillinam et les entérocoques aux C3G et au pivmecillinam. Tous les cocci à gram positif ont été classés résistants au pivmecillinam. Les phénotypes de résistance naturelle des entérobactéries ont également été pris en compte, notamment la résistance aux furanes de *Proteus mirabilis* et *Morganella morganii* et la résistance à certaines β -lactamines des entérobactéries des groupes 2 et 3.

Les souches catégorisés « I » (intermédiaires) par l'antibiogramme ont été classées « R » (résistantes) pour les tests statistiques, comme cela est usuel dans les données d'observatoire (71). Les tests statistiques ont été effectués par le test de Chi-2 ou le test exact de Fisher selon l'effectif. Le seuil de significativité était de 0,05.

4 Résultats

4.1 Epidémiologie clinique

4.1.1 Cohorte Vitale

Entre septembre 2015 et février 2017, l'étude Vitale a inclus un total de 1141 cas, dont 300 (26%) au CHU de Rouen, formant la « cohorte hospitalière » et 841 (74%) dans le laboratoire de ville d'Elbeuf, formant la « cohorte de ville ». Le Tableau 11 présente la répartition des cas selon le centre, le nombre d'inclusions par patient, le tableau clinique et la tranche d'âge.

Il y avait une majorité de cystites (568, soit 50% des inclusions), le recrutement étant principalement celui du laboratoire de ville. Pour 61 cas (5%), il manquait les données cliniques, principalement pour la cohorte de ville. Il y avait une proportion importante de bactériuries asymptomatiques (20%), surtout dans la cohorte hospitalière (43% *versus* 11,8% dans la cohorte de ville, $p < 0,05$). La proportion de patients multi-inclus était plus importante dans la cohorte de ville (32%) que dans la cohorte hospitalière (14%) ($p < 0,05$). Les patients multi-inclus de la cohorte de ville avaient principalement des cystites (66%).

Le nombre d'inclusions moyen était plus important pour les patients atteints de cystite (1,58 inclusions en moyenne par patient), notamment compliquées (1,74 inclusions en moyenne par patient) que pour les autres tableaux cliniques (1,15 inclusions en moyenne pour les pyélonéphrites). Il y avait jusqu'à neuf inclusions pour un même patient, pour des tableaux itératifs de cystite.

Diagnostic	Cohorte entière			Cohorte de Ville			Cohorte hospitalière			Catégorie d'âge		
	Total	Mono inclus	Multi inclus	Total	Mono inclus	Multi inclus	Total	Mono inclus	Multi inclus	≤ 15 ans	15 – 65 ans	≥ 65 ans
Cystite	568 (49,8%)	385	183	529 (62,9%)	350	179	39 (13%)	35	4	29 (55,6%)	318 (55,6%)	221 (46,7%)
<i>CS</i>	318 (56%)	231	87	298 (56,3%)	212	86	20 (51,3%)	19	1	23 (79,3%)	228 (71,7%)	67 (30,3%)
<i>CC</i>	250 (44%)	154	96	231 (43,7%)	138	93	19 (48,7%)	16	3	6 (20,7%)	90 (28,3%)	154 (69,7%)
Pyélonéphrite	135 (11,8%)	120	15	63 (7,5%)	54	9	72 (24%)	66	6	26 (27,1%)	79 (13,8%)	30 (6,3%)
<i>PS</i>	75 (55,6%)	69	6	45 (71,4%)	41	4	30 (41,7%)	28	2	10 (38,5%)	53 (67,1%)	12 (40%)
<i>PC</i>	60 (44,4%)	51	9	18 (28,6%)	13	5	42 (58,3%)	38	4	16 (61,5%)	26 (32,9%)	18 (60%)
IU masculine	149 (13,1%)	120	29	95 (11,3%)	69	26	54 (18%)	51	3	15 (15,6%)	65 (11,4%)	69 (14,6%)
Colonisation	228 (20%)	162	66	99 (11,8%)	59	40	129 (43%)	103	26	22 (22,9%)	88 (15,4%)	118 (24,9%)
Manquant	61 (5,3%)	41	20	55 (6,5%)	39	16	6 (2%)	2	4	4 (4,2%)	22 (3,8%)	35 (7,4%)
Total	1141	828 (72,6%)	313 (27,4%)	841	571 (68%)	270 (32%)	300	257 (85,7%)	43 (14,3%)	96 (8,4%)	572 (50,1%)	473 (41,5%)

Tableau 11: Répartition des diagnostics de l'étude Vitale au sein de la cohorte entière, de la cohorte de ville et de la cohorte hospitalière, selon le nombre d'inclusions (unique ou multiple) et selon la catégorie d'âge (≤15 ans, 15 - 65 ans et ≥ 65 ans).

(*CS* : cystite simple, *CC* : cystite compliquée, *PS* : pyélonéphrite simple, *PC* : pyélonéphrite compliquée, *IU* : infection urinaire.)

4.1.2 Cohorte des cystites

Concernant les 568 cas de cystites, 529 (93%) ont été inclus à Elbeuf et 39 (7%) à Rouen. Il y avait 318 CS (56%) et 250 CC (44%). La proportion de CC était plus élevée au sein de la cohorte hospitalière (48,7%) que dans la cohorte de ville (43,7%) sans différence significative ($p=0,5$). Les données démographiques sont résumées dans le Tableau 13.

Tous ces patients étaient de sexe féminin : les cystites de l'enfant touchaient exclusivement des fillettes (le diagnostic de cystite peut-être aussi retenu chez le garçonnet) tandis que les cas adultes concernaient par essence des femmes (chez l'homme, les cas étaient catégorisés IU masculine).

Concernant l'âge, 228 patientes atteintes de CS (72%) avaient entre 15 et 65 ans et 67 patientes (21%) avaient plus de 65 ans. Parmi les CC, 154 patientes (61,6%) avaient plus de 65 ans et 90 patientes (36%) avaient entre 15 et 65 ans. Les patients de 15 ans et moins représentaient 7,2% des CS et 2,4% des CC. Les patients âgés de 65 à 75 ans représentaient 19% des patients atteints de CC. Il y avait significativement plus de CC dans le groupe de patients des 65 ans et plus comparativement au groupe des 15 - 65 ans ($p<0,001$).

Le FDR de complication le plus fréquent était l'âge supérieur à 75 ans (53,2% des FDR) (cf. Tableau 12). Les anomalies de l'arbre urinaire représentaient 100% des FDR chez l'enfant et la grossesse 26,7% des FDR chez les patientes de 15 - 65 ans. Pour 41 patients (16,4% des CC), les FDR de complication n'étaient pas renseignés. Des différences étaient notées entre les FDR rapportés à l'interrogatoire du patient et du médecin traitant (données non rapportées). Un cumul de deux FDR était observé pour 22 patientes (8,8%), de trois FDR pour deux patientes, aucune n'en présentant davantage.

FDR	Total	≤ 15 ans	15 - 65 ans	≥ 65 ans	Mono-inclus	Multi-inclus
≥ 75 ans	125 (53,2%)	0	0	125 (73,1%)	70 (52,2%)	55 (54,5%)
AAU	51 (21,7%)	4 (100%)	25 (41,7%)	22 (12,9%)	27 (20,1%)	24 (23,8%)
ID	35 (14,9%)	0	19 (31,7%)	16 (9,4%)	19 (14,2%)	16 (15,8%)
Grossesse	16 (6,8%)	0	16 (26,7%)	0	13 (9,7%)	3 (9%)
IRC	8 (3,4%)	0	0	8 (4,7%)	5 (3,7%)	3 (3%)

Tableau 12 : Répartition des facteurs de risque (FDR) de complication sur l'ensemble des cystites compliquées (CC), puis selon l'âge et le nombre d'inclusions (unique ou multiple).

(AAU : anomalies de l'arbre urinaire, ID : immunodéprimé, IRC : insuffisance rénale chronique).

Concernant les patients multi-inclus, ils présentaient un âge moyen plus élevé (59,5 ans) que les patients mono-inclus (51,6 ans) ($p < 0,05$) et cumulaient davantage de FDR (16%) que les patients mono-inclus (6%) ($p < 0,02$). Il y avait significativement plus de patients multi-inclus parmi les CC (38%) comparativement aux CS (27%) ($p = 0,005$) et dans la population des plus de 65 ans (38,9%) comparativement aux moins de 65 ans (27,9%) ($p = 0,01$).

		Cohorte entière			Cohorte de ville			Cohorte hospitalière		
		Total	Mono-inclus	Multi-inclus	Total	Mono-inclus	Multi-inclus	Total	Mono-inclus	Multi-inclus
A G E	Moyenne	54,1 ans	51,6 ans	59,5 ans	55,4 ans	53,1 ans	60 ans	36,2 ans	36,1 ans	36,5 ans
	Min – Max	2 – 95 ans	2 – 95 ans	4 – 95 ans	2 – 95 ans	2 – 95 ans	4 – 95 ans	2 – 89 ans	2 – 89 ans	8 – 72 ans
	≤ 15 ans	29 (5,1%)	23	6	17 (3,2%)	13	4	12 (30,8%)	10	2
	15 - 65	318 (56%)	227	91	298 (56,3%)	208	90	20 (51,3%)	19	1
	≥ 65 ans	221 (38,9%)	135	86	214 (40,5%)	129	85	7 (17,9%)	6	1
F D R	0 = CS	318 (56%)	231 (60%)	87 (47,5%)	298 (56,3%)	212 (60,6%)	86 (48%)	20 (51,3%)	19 (54,3%)	1 (25%)
	≥ 1 (CC)	250 (44%)	154 (40%)	96 (52,5%)	231 (43,7%)	138 (39,4%)	93 (52%)	19 (48,7%)	16 (45,7%)	3 (75%)
	1	171 (68,4%)	106 (68,8%)	60 (67,7%)	164 (71%)	101 (73,2%)	63 (67,7%)	7 (36,8%)	5 (31,3%)	2 (66,7%)
	2	22 (8,8%)	8 (5,2%)	14 (14,6%)	21 (9,1%)	7 (5,1%)	14 (15,1%)	1 (5,3%)	1 (6,3%)	0
	3	2 (0,8%)	1 (0,6%)	1 (1%)	2 (0,9%)	1 (0,7%)	1 (1,1%)	0	0	0
	Incomplet*	14 (5,6%)	9 (5,8%)	5 (5,2%)	12 (5,2%)	7 (5,3%)	5 (5,4%)	2 (10,5%)	2 (12,5%)	0
	Manquant**	41 (16,4%)	30 (19,4%)	11 (11,5%)	32 (13,8%)	21 (16%)	10 (10,8%)	9 (47,4%)	8 (50%)	1 (33,3%)
Total		568	385 (67,8%)	183 (32,2%)	529	350 (66,2%)	179 (33,8%)	39	35 (89,7%)	4 (10,3%)

Tableau 13 : Données démographiques de la cohorte des cystites (simples : CS et compliquées : CC) : âge et facteurs de risque (FDR) de complication, sur la cohorte entière, la cohorte de ville, la cohorte hospitalière et selon le nombre d'inclusions (unique ou multiple).

* donnée incomplète : âge ≥ 75ans renseigné, mais autres FDR éventuels non renseignés.

** donnée manquante : CC sans FDR identifié (âge < 75 ans et autres FDR non renseignés).

4.2 Epidémiologie microbienne des cystites

Les données d'épidémiologie microbienne selon les différents sous-groupes (centre de recrutement, FDR, tranche d'âge, nombre d'inclusions) sont résumées dans le Tableau 14.

E. coli était l'espèce très prédominante aussi bien pour les CS (81,1%) que les CC (82%) et quelle que soit la tranche d'âge des patients. Il y avait une tendance à une proportion supérieure de *E. coli* chez les patients de plus de 65 ans (85,1%) comparativement aux patients de 15 - 65 ans (78,7%) ($p=0,06$) et chez les patients mono-inclus (82,9%) comparativement aux patients multi-inclus (78,7%) ($p=0,2$).

Les autres entérobactéries (9,2%) se répartissaient en neuf espèces dominées par *Klebsiella pneumoniae* et *Proteus mirabilis*.

Les autres bactéries (9,3%) se répartissaient elles-mêmes en neuf espèces dominées par *Enterococcus faecalis* et *Streptococcus agalactiae* (ou streptocoque du groupe B). *Enterococcus spp.* était significativement plus présent dans les CC (7,6% soit 19 patientes) que dans les CS (0,9% soit 3 patientes) ($p<0,05$). Du fait de la dominance de *E. coli*, le nombre de chacune de ces espèces au sein de chaque sous-groupe était très faible voire nul. A noter, seulement six cas d'IU à *S. saprophyticus* (1,1%) toutes survenues chez des femmes de moins de 65 ans (23 - 62 ans, moyenne : 44 ans) sous forme de CS.

Bactérie	Total	Cohorte de ville	Cohorte Hôpital	CS	CC	≤ 15 ans	15 – 65 ans	≥ 65 ans	Mono-inclus	Multi-inclus
Entérobactéries										
<i>E. coli</i>	463 (81,5%)	428 (80,9%)	35 (89,7%)	258 (81,1%)	205 (82%)	25 (86,2%)	250 (78,6%)	188 (85,1%)	319 (82,9%)	144 (78,7%)
Autres	52 (9,2%)	51 (9,6%)	1 (2,6%)	34 (10,7%)	18 (7,2%)	3 (10,3%)	32 (10,1%)	17 (7,7%)	32 (8,3%)	20 (10,9%)
<i>K. pneumoniae</i>	19 (3,3%)	19 (3,6%)	0	10 (3,1%)	9 (3,6%)	0	13 (4,1%)	6 (2,7%)	10 (2,6%)	9 (4,9%)
<i>P. mirabilis</i>	16 (2,8%)	16 (3%)	0	11 (3,5%)	5 (2%)	2 (6,9%)	10 (3,1%)	4 (1,8%)	9 (2,3%)	7 (3,8%)
<i>C. koseri</i>	10 (1,8%)	9 (1,7%)	1 (2,6%)	8 (2,5%)	2 (0,8%)	1 (3,4%)	8 (2,5%)	1 (0,5%)	8 (2,1%)	2 (1,1%)
<i>K. oxytoca</i>	2 (0,4%)	2 (0,4%)	0	2 (0,6%)	0	0	0	2 (0,9%)	1 (0,3%)	1 (0,5%)
<i>M. morgani</i>	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0	1 (0,3%)	0	0	0	1 (0,5%)	0	1 (0,5%)
<i>S. marcessens</i>	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0	1 (0,3%)	0	0	0	1 (0,5%)	1 (0,3%)	0
<i>C. freundii</i>	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0	0	1 (0,4%)	0	0	1 (0,5%)	1 (0,3%)	0
<i>E. cloacae</i>	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0	0	1 (0,4%)	0	0	1 (0,5%)	1 (0,3%)	0
<i>E. aerogenes</i>	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0	1 (0,3%)	0	0	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	0
Autres germes										
<i>P. aeruginosa</i>	2 (0,4%)	2 (0,4%)	0	0	2 (0,8%)	0	2 (0,6%)	0	0	2 (1,1%)
<i>S. saprophyticus</i>	6 (1,1%)	5 (0,9%)	1 (2,6%)	6 (1,9%)	0	0	6 (1,9%)	0	4 (1%)	2 (1,1%)
<i>E. faecalis</i>	21 (3,7%)	21 (4%)	0	2 (0,6%)	19 (7,6%)	0	12 (3,8%)	9 (4,1%)	14 (3,6%)	7 (3,8%)
<i>E. faecium</i>	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0	1 (0,3%)	0	0	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	0
Streptocoque B	18 (3,2%)	16 (3%)	2 (5,1%)	13 (4,1%)	5 (2%)	0	12 (3,8%)	6 (2,7%)	12 (3,1%)	6 (3,3%)
<i>S. aureus</i>	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0	0	1 (0,4%)	0	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	0
<i>S. epidermidis</i>	2 (0,4%)	2 (0,4%)	0	2 (0,6%)	0	1 (3,4%)	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	1 (0,5%)
<i>S. gallolyticus</i>	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0	1 (0,3%)	0	0	1 (0,3%)	0	0	1 (0,5%)
<i>U. urealyticum</i>	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0	1 (0,3%)	0	0	0	1 (0,5%)	1 (0,3%)	0

Tableau 14 : Répartition des espèces bactériennes au sein de la cohorte entière, dans la cohorte de ville, la cohorte hospitalière, selon l'âge, la présentation clinique : cystite simple (CS) ou compliquée (CC) et le nombre d'inclusions (unique ou multiple).

4.3 Epidémiologie de l'antibiorésistance des cystites

Après une présentation des effectifs disponibles, il sera détaillé les données de résistance pour les souches de *E. coli*, puis pour l'ensemble des entérobactéries et enfin pour l'ensemble des espèces bactériennes avant de décrire spécifiquement les EBLSE.

4.3.1 Données disponibles

Des données d'antibiorésistance issues d'antibiogrammes de routine ont pu être obtenues pour 568 souches isolées de cystites, parmi lesquelles 515 étaient des entérobactéries (90,7%) et 463 des *E. coli* (90% de l'ensemble des entérobactéries).

Des antibiogrammes complémentaires en milieu gélosé pour tester le TMP ont été effectués pour 814 entérobactéries dont 422 provenaient de cystites, une seule souche ayant été testée en routine pour cette molécule.

Le pivmecillinam avait été testé lors des antibiogrammes de routine pour 448 *E. coli*. Aussi, 47 entérobactéries autres que *E. coli* ont bénéficié d'un complément d'antibiogramme en milieu gélosé.

Du fait du caractère incomplet du souchier (93 souches n'ayant pu être congelées ou non viables au repiquage), il y eut 93 données manquantes (18%) pour le TMP (422 entérobactéries testées sur 515) et 16 (10%) pour le pivmecillinam (47 entérobactéries autres que *E. coli* testées sur 52).

4.3.2 Résistance de *E. coli*

Les données d'antibiorésistance disponibles pour les souches de *E. coli* sont présentées dans le Tableau 15, sur toute la cohorte de cystites et selon les sous-groupes : par présentation clinique (CS ou CC), tranche d'âge (moins de 65 ans et plus de 65 ans) et nombre d'inclusions (unique ou multiple).

Par essence, les molécules testées sont toutes actives sur les souches de *E. coli*, il s'agit donc là exactement du reflet de la résistance acquise.

Globalement, il était retrouvé une résistance autour de 50% pour l'amoxicilline, d'environ 20% pour le cotrimoxazole et le TMP, de 10 à 15% selon les FQ et inférieure à 5% pour les autres molécules (C3G, AMC, nitrofurantoïne, fosfomycine et pivmecillinam).

Pour l'ensemble des antibiotiques, la résistance s'est avérée inférieure pour les CS comparativement aux CC, pour les patients de moins de 65 ans comparativement aux sujets plus âgés et pour les données du premier ECBU comparativement à celles des ECBU suivants chez les sujets multi-inclus. Ces différences étaient significatives pour les C3G, les FQ, le TMP et le cotrimoxazole. Les deux seules exceptions à cette règle concernaient (i) le pivmecillinam avec un phénomène inverse pour chacune des comparaisons, cependant de façon non significative et (ii) la fosfomycine avec des taux de résistance de toute façon très faibles dans chacun des sous-groupes (de 0 à 1,1%).

Si les différences entre les sous-groupes n'atteignaient pas toujours la significativité statistique, elles faisaient parfois basculer le taux de résistance de la molécule concernée par rapport aux valeurs seuils des référentiels : résistance inférieure à 20% vis à vis du TMP seulement chez les patients de moins de 65 ans ; résistance inférieure à 20% vis à vis du cotrimoxazole à la fois pour les CS, les patients de moins de 65 ans et les patients mono-inclus ; résistance inférieure à 10% pour les FQ dans aucun des sous-groupes pour l'ofloxacin mais pour les CS, les sujets de moins de 65 ans et les mono-inclus pour la ciprofloxacine.

	Total	CS	CC	< 65 ans	≥ 65 ans	Mono-inclus	Multi- inclus
Amoxicilline	211/463 (45,6%)	113/258 (43,8%)	98/205 (47,8%)	119/275 (43,3%)	92/188 (48,9%)	139/319 (43,6%)	72/144 (50%)
AMC	17/461 (3,7%)	4/257 (1,6%)	13/204 (6,4%)	7/273 (2,6%)	10/188 (5,3%)	11/317 (3,5%)	6/144 (4,2%)
C3G	16/462 (3,5%)	5/258 (1,9%)	11/204 (5,4%)	5/274 (1,8%)	11/188 (5,9%)	8/318 (2,5%)	8/144 (5,6%)
Ofloxacine	71/463 (15,3%)	28/258 (10,9%)	43/205 (21%)	31/275 (11,3%)	40/188 (21,3%)	33/319 (10,3%)	38/144 (26,4%)
Ciprofloxacine	50/463 (10,8%)	17/258 (6,6%)	33/205 (16,1%)	18/275 (6,5%)	32/188 (17%)	24/319 (7,5%)	26/144 (18,1%)
TMP	100/380 (26,3%)	44/207 (21,3%)	56/173 (32,4%)	38/220 (17,3%)	62/160 (38,8%)	56/258 (21,7%)	44/122 (36,1%)
Cotrimoxazole	97/458 (21,2%)	48/255 (18,8%)	49/203 (24,1%)	43/272 (15,8%)	54/186 (29%)	51/314 (16,2%)	46/144 (31,9%)
Nitrofurantoïne	3/462 (0,6%)	1/257 (0,4%)	2/205 (1%)	0/274 (0%)	3/188 (1,6%)	1/318 (0,3%)	2/144 (1,4%)
Fosfomycine	3/457 (0,7%)	1/256 (0,4%)	2/201 (1%)	1/273 (0,4%)	2/184 (1,1%)	3/313 (1%)	0/144 (0%)
Pivmecillinam	12/459 (2,6%)	7/256 (2,7%)	5/203 (2,5%)	7/170 (4,1%)	5/189 (2,6%)	10/314 (3,2%)	2/145 (1,4%)

Tableau 15 : Données de résistance des souches de *E. coli* pour l'ensemble des cystites, selon la présentation clinique : cystite simple (CS) ou compliquée (CC), la catégorie d'âge et le nombre d'inclusions (unique ou multiple).

Résultats exprimés en nombre d'isolats résistants sur le nombre de souches testées (% de souches résistantes).

(AMC : amoxicilline – acide clavulanique, C3G : céphalosporines de troisième génération, TMP : triméthoprimine)

4.3.3 Résistance des entérobactéries

Sur le même modèle, les données d'antibiorésistance disponibles pour l'ensemble des entérobactéries sont présentées dans le Tableau 16. Les taux de résistance étaient globalement un peu supérieurs à ceux observés avec *E. coli* pour l'ensemble des IU et par sous-groupe.

Seuls les FQ avaient des taux de résistance discrètement moindres vis-à-vis de l'ensemble des entérobactéries que des seuls *E. coli*. Il en résulte que l'ofloxacine rejoignait la ciprofloxacine avec des taux de résistance inférieurs ou égaux à 10% pour les CS, les patients de moins de 65 ans et les mono-inclus.

Pour les autres molécules, la différence variait au plus de 5%. Les taux de résistance à la fosfomycine et à la nitrofurantoïne se trouvaient triplés du fait de l'extrême sensibilité des souches de *E. coli*. Les taux de résistance au TMP et au cotrimoxazole se trouvaient inchangés par rapport au seuil de 20%, le TMP restant inférieur au seuil seulement chez les moins de 65 ans, le cotrimoxazole pour les CS, les moins de 65 ans et les mono-inclus. Ces différences selon la catégorie d'âge, le tableau clinique (CS ou CC) et le nombre d'inclusions étaient significatives pour le TMP ($p < 0,05$).

	Total	CS	CC	< 65 ans	≥ 65 ans	Mono-inclus	Multi-inclus
Amoxicilline	258/515 (50,1%)	146/292 (50%)	112/223 (50,2%)	151/310 (48,7%)	107/205 (52,2%)	168/351 (47,9%)	90/164 (54,9%)
AMC	22/513 (4,3%)	7/291 (2,4%)	15/222 (6,8%)	8/308 (2,6%)	14/205 (6,8%)	15/349 (4,3%)	7/164 (4,3%)
C3G	17/514 (3,3%)	5/292 (1,7%)	12/222 (5,4%)	5/309 (1,6%)	12/205 (5,9%)	9/350 (2,6%)	8/164 (4,9%)
Ofloxacin	73/515 (14,2%)	28/292 (9,6%)	45/223 (20,2%)	31/310 (10%)	42/205 (20,5%)	35/351 (10%)	38/164 (23,2%)
Ciprofloxacine	52/515 (10,1%)	17/292 (5,8%)	35/223 (15,7%)	18/310 (5,8%)	34/205 (16,6%)	26/351 (7,4%)	26/164 (15,9%)
TMP	107/422 (25,4%)	48/234 (20,5%)	59/188 (31,4%)	41/249 (16,5%)	66/173 (38,2%)	61/283 (21,6%)	46/139 (33,1%)
Cotrimoxazole	102/510 (20%)	51/289 (17,6%)	51/221 (23,1%)	44/307 (14,3%)	58/203 (28,6%)	54/346 (15,6%)	48/164 (29,3%)
Nitrofurantoïne	22/514 (4,3%)	15/291 (5,2%)	7/223 (3,1%)	12/309 (3,9%)	10/205 (4,9%)	12/350 (3,4%)	10/164 (6,1%)
Fosfomycine	11/507 (2,2%)	6/289 (2,1%)	5/218 (2,3%)	3/307 (1%)	8/200 (4%)	8/343 (2,3%)	3/164 (1,8%)
Pivmecillinam	14/495 (2,8%)	9/280 (3,2%)	5/215 (2,3%)	9/295 (3,1%)	5/200 (2,5%)	12/335 (3,6%)	2/160 (1,3%)

Tableau 16 : Données de résistance des entérobactéries pour l'ensemble des souches isolées de cystites, selon la présentation clinique : cystite simple (CS) ou compliquée (CC), la catégorie d'âge et le nombre d'inclusions (unique ou multiple).

Résultats exprimés en nombre d'isolats résistants sur le nombre de souches testées (% de souches résistantes).

(AMC : amoxicilline – acide clavulanique, C3G : céphalosporines de troisième génération, TMP : triméthoprimine)

4.3.4 Résistance pour l'ensemble des bactéries

Le Tableau 17 présente enfin la même démarche pour l'ensemble des bactéries. Les pourcentages de résistance et la hiérarchie entre les molécules se trouvent peu modifiées, le poids de *E. coli* et des entérobactéries autres étant important. Les dénominateurs sont variables, chaque antibiotique ne faisant pas partie des batteries d'antibiogrammes standard des espèces bactériennes concernées.

Le taux de résistance aux C3G était cependant nettement plus important, quasiment triplé (9,4% pour l'ensemble des souches *versus* 3,3% pour les entérobactéries), témoin de la résistance naturelle de certaines espèces (*P. aeruginosa*, *Enterococcus spp.*). De même la résistance au pivmecillinam était quadruplée (12% pour l'ensemble des souches *versus* 2,8% pour les entérobactéries) du fait de l'absence d'activité sur les cocci à gram positif.

Le taux de résistance à l'ofloxacine était significativement supérieur à celui de la ciprofloxacine ($p=0,03$).

Aussi, sur l'ensemble des souches, les taux de résistance étaient inférieurs au seuil de 20% pour le cotrimoxazole dans les CS, chez les patients de moins de 65 ans et chez les mono-inclus ; inférieurs à 20% pour le TMP chez les patients de moins de 65 ans uniquement. Il n'y avait pas de différence significative de résistance entre le TMP (25,4% pour l'ensemble des cystites) et le cotrimoxazole (21,3%) ($p=0,17$). Seules 18 souches sur 422 étaient résistantes au TMP et sensibles au cotrimoxazole, soit 4,3%.

Pour la nitrofurantoïne et la fosfomycine, les taux de résistance étaient inférieurs au seuil de 10% dans l'ensemble des sous-groupes. Le pivmecillinam dépassait le seuil de 10% pour tous les sous-groupes de patients sauf les plus de 65 ans.

	Total	CS	CC	< 65 ans	≥ 65 ans	Mono-inclus	Multi-inclus
Amoxicilline	260/541 (48,1%)	146/298 (49%)	114/243 (46,9%)	153/326 (46,9%)	107/215 (49,8%)	168/367 (45,8%)	92/174 (52,9%)
AMC	24/516 (4,7%)	7/292 (2,4%)	17/224 (7,6%)	10/310 (3,2%)	14/206 (6,8%)	15/350 (4,3%)	9/166 (5,4%)
C3G	51/540 (9,4%)	8/297 (2,7%)	33/243 (13,6%)	20/325 (6,2%)	21/215 (9,8%)	24/366 (6,6%)	17/174 (9,8%)
Ofloxacin	79/524 (15,1%)	34/300 (11,3%)	45/224 (20,1%)	37/318 (11,6%)	42/206 (20,4%)	39/357 (10,9%)	40/167 (24%)
Ciprofloxacine	52/518 (10%)	17/293 (5,8%)	35/225 (15,6%)	18/312 (5,8%)	34/206 (16,5%)	26/352 (7,4%)	26/166 (15,7%)
TMP	109/425 (25,6%)	49/236 (20,8%)	61/190 (32,1%)	43/251 (17,1%)	66/174 (37,9%)	61/284 (21,5%)	48/141 (34%)
Cotrimoxazole	124/559 (22,2%)	55/314 (17,5%)	69/245 (28,2%)	58/341 (17%)	66/218 (30,3%)	68/378 (18%)	56/181 (30,9%)
Nitrofurantoïne	25/563 (4,4%)	15/315 (4,8%)	10/248 (4%)	15/343 (4,4%)	10/220 (4,5%)	13/382 (3,4%)	12/181 (6,6%)
Fosfomycine	16/517 (3,1%)	11/298 (3,7%)	5/219 (2,3%)	8/316 (2,5%)	8/201 (4%)	11/350 (3,1%)	5/167 (3%)
Pivmecillinam	66/548 (12%)	34/306 (11,1%)	32/242 (13,2%)	46/332 (13,9%)	20/216 (9,3%)	45/369 (12,2%)	21/179 (11,7%)

Tableau 17 : Données de résistance de l'ensemble des cystites, pour toute la cohorte, selon la présentation clinique : cystite simple (CS) ou compliquée (CC), la catégorie d'âge et le nombre d'inclusions (unique ou multiple).

Résultats exprimés en nombre d'isolats résistants sur le nombre de souches testées (% de souches résistantes).

(AMC : amoxicilline – acide clavulanique, C3G : céphalosporines de troisième génération, TMP : triméthoprime).

4.3.5 Résistance des entérobactéries sécrétrices de β -lactamases à spectre étendu

Un total de 17 cystites à EBLSE a été identifié, soit 3,3% de l'ensemble des entérobactéries. La production de BLSE était l'unique mécanisme de résistance aux C3G, c'est-à-dire qu'il n'y avait pas de résistance par céphalosporinase. Parmi ces EBLSE, il y avait 16 *E. coli* et une *K pneumoniae*.

Dans 5 cas, il s'agissait de CS, dont 2 chez des sujets de moins de 65 ans et 4 chez des patients mono-inclus. Dans 12 cas, il s'agissait de CC, dont 3 chez des sujets de moins de 65 ans et 5 chez des patients mono-inclus.

Il y avait significativement plus d'EBLSE chez les patients âgés de plus de 65 ans (5,9%) comparativement aux moins de 65 ans (1,6%) ($p < 0,05$) et dans les CC (5,4%) comparativement aux CS (1,7%) ($p < 0,05$).

Au total des 17 EBLSE, les taux de résistance croisées étaient les suivants : ofloxacine (13/17), ciprofloxacine (11/17), TMP (6/14), cotrimoxazole (6/17), fosfomycine (0/17), nitrofurantoïne (3/17) et pivmecillinam (1/17).

5 Discussion

Cette étude a permis d'obtenir des données précieuses d'épidémiologie clinique, microbienne et d'antibiorésistance sur une cohorte de 568 cystites. Il va ici être présentée la synthèse des principaux résultats, afin de les comparer à la littérature et d'en discuter les limites et biais. La place des principales molécules pouvant faire partie des choix dans la stratégie thérapeutique des cystites sera enfin débattue.

5.1 Epidémiologie clinique

5.1.1 Problématique de la définition des cystites compliquées

Cette étude prospective a porté sur 568 cystites, dont 44% de CC, le recrutement étant principalement celui d'un laboratoire de ville. Dans la plupart des études, la proportion de CC était souvent supérieure à celle des CS (11, 45, 48), même si dans d'autres travaux les IU simples étaient majoritaires (47). Les données cliniques apportées par cette étude, notamment celles sur les FDR de complication sont majeures et peu décrites dans la littérature française.

Cette cohorte a permis de constater qu'un grand nombre de cystites étiquetées « simples » bénéficiait d'un ECBU qui n'est pas recommandé en France depuis 1991. D'autre part, lors du recueil de données, il a été constaté que plusieurs médecins classaient en « simples » des cystites survenant en réalité sur un terrain compliqué. Ainsi, l'âge n'était pas toujours pris en compte dans les critères de complication : de nombreux patients âgés de plus de 75 ans ainsi que des jeunes enfants étaient étiquetés CS par le médecin généraliste. De plus, les anomalies de l'arbre urinaire autres que le reflux vésico-urétral et les connectivites ou autres maladies auto-immunes n'étaient parfois pas considérées comme FDR de complication par les médecins généralistes. A l'inverse, le diabète était souvent souligné, bien qu'il ne s'agisse plus d'un FDR de complication. Ces constatations soulèvent l'interrogation de la connaissance du référentiel en vigueur par les médecins généralistes : la définition des FDR de complication est probablement mal connue, de même que la consigne de ne pas réaliser d'ECBU dans les CS.

La mise à jour des connaissances des médecins généralistes est un véritable challenge. Des études ont montré que seuls 30% des médecins appliquaient les recommandations et ce quel que soit la spécialité et le pays (125). Or l'adhésion aux référentiels permettrait une meilleure prise en charge et une moindre mortalité (125). Les principaux obstacles décrits à l'adhésion

aux référentiels par les médecins sont la méconnaissance et le manque de familiarité avec ces recommandations (125, 126). D'autre part, certains médecins se disent en désaccord avec les prises en charge proposées, pensent prescrire mieux indépendamment des référentiels, ou encore ne voient pas l'intérêt de changer leurs pratiques. De nombreuses autres barrières ont été décrites : le manque de temps, de matériel éducatif, d'équipement, de ressources financières... Des facteurs culturels et légaux entrent également en jeu. Une étude portant sur l'application des recommandations sur le diabète a montré que les référentiels ne répondaient pas toujours aux besoins de la pratique quotidienne des médecins généralistes. La dimension relationnelle est en effet favorisée en médecine de ville, avec un ajustement des prescriptions à chaque patient, ce qui conduit à une hétérogénéité des pratiques (127). Il a été montré que les recommandations vaccinales et de prévention de la santé étaient davantage suivies que les recommandations de prise en charge médicale (128). Vu l'énergie déployée à créer des référentiels, il semble également important d'en améliorer la diffusion, les patients ne bénéficiant pas toujours en pratique courante de l'avancée des soins (129). Une meilleure transmission du savoir par des interventions actives et un personnel dédié pourrait améliorer les choses (130).

Dans notre étude, pour 41 patients étiquetés CC (soit 16,4% des CC), il n'était pas identifié de FDR et 5,6% de ces FDR étaient possiblement incomplets (âge de plus de 75 ans mais autres FDR éventuels non renseignés). Ces données sont restées incomplètes en raison d'un manque d'informations apportées par le médecin traitant ou de données insuffisamment renseignées par les TEC (avec plusieurs intervenants successifs). Les conditions du recueil (par téléphone, entre deux consultations) n'ont pas facilité l'exhaustivité des informations reçues. Enfin, il était retrouvé une discordance entre les données de FDR du médecin traitant et du patient (données non présentées). L'analyse des FDR de complication doit donc rester prudente en raison de ce nombre non négligeable de données manquantes.

5.1.2 L'âge : principal facteur de risque de complication

Malgré les difficultés de recueil des FDR de complication expliquées plus haut, force est de constater que dans cette étude, la population des CC était essentiellement composée de personnes âgées de plus de 75 ans (53,2% des CC). Les données d'âge de ce travail étaient concordantes avec la littérature avec un âge moyen de 65 ans pour les CC (11, 40). Certaines

cohortes de CS retrouvaient une moyenne d'âge plus jeune : 36 ans contre 46 ans dans notre étude (40).

La revue de la littérature sur la définition des CC a montré que l'âge n'était pas reconnu comme FDR dans la majorité des pays. La question peut donc se poser de la place de l'âge en tant que FDR de complication. L'IU est en effet l'un des problèmes infectieux les plus fréquents chez la personne âgée, en raison d'une accumulation de facteurs favorisants, avec une augmentation de la prévalence avec l'âge (131). Les IU de la personne âgée sont décrites comme plus difficiles à traiter avec davantage de rechutes à l'arrêt du traitement et davantage d'infections à germes multi-résistants et de bactériémies (132). Les bactériuries asymptomatiques sont également plus fréquentes chez la personne âgée, sans augmentation de la morbi-mortalité (132, 133).

La définition de la personne âgée en elle-même est difficile avec une population très hétérogène. Dans le référentiel français, elle est définie par un âge de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans associé à trois critères de fragilité (selon Fried) (3). Un auteur américain distinguait parmi les IU de la personne âgée, les IU simples de celles associées à un FDR de complication : SAD, immunodépression, insuffisance rénale, transplantation rénale, rétention d'urines en lien avec une maladie neurologique, sexe masculin, pyélonéphrite, abcès rénal, diabète et infections à germes résistants (132). Il était tout de même précisé que le diabète et les pyélonéphrites ne devaient pas systématiquement être considérés comme FDR de complication. De même, un auteur israélien distinguait parmi les IU récidivantes de la femme post-ménopausée deux groupes : les femmes de 50 à 70 ans en bonne santé et les femmes institutionnalisées ou porteuses de SAD (134).

Divers facteurs favorisants ont été décrits dans les IU de la personne âgée : l'institutionnalisation ; les hospitalisations (3, 131, 132) ; la stase urinaire en lien avec une vidange vésicale incomplète, qui peut elle-même être en lien avec un obstacle (urétral, diverticule vésical, calcul, prolapsus génito-urinaires ou chirurgie gynéco-urinaire récente), une maladie neurologique (SEP, diabète et maladie de Parkinson) ou avec un traitement favorisant (oxybutynine, hydroxyzine, chlorpromazine, disopyramide...) (3, 131, 132, 133) ; la présence d'une SAD (3, 131, 132) ; la diminution de l'autonomie fonctionnelle ; les déficiences cognitives (qui vont conduire à un manque de soin comme le fait d'aller aux toilettes ou de reconnaître la nécessité d'y aller) (3, 131) ; la présence d'une démence vasculaire (135) ; les comorbidités autres (diabète, néoplasies...) (3, 132) ; l'insuffisance d'apports hydriques (3) ;

les antécédents d'IU (131) ; la carence en estrogènes (3, 134) et l'incontinence urinaire et fécale (132, 133).

La distinction entre colonisation et infection est difficile, ainsi, les personnes âgées sont probablement sur-traitées avec une toxicité des traitements plus fréquente (132). La sémiologie est différente des patients jeunes, ce qui rend le diagnostic plus difficile. Ces patients peuvent en effet présenter des signes typiques d'IU (brûlures mictionnelles, fièvre, pollakiurie, impériosité mictionnelle, sensibilité sus-pubienne et incontinence urinaire) en cas d'infection mais également en dehors de toute infection (3, 132, 136). La symptomatologie peut également être fruste sans signes vésicaux dans près de 80% des cas (3). Tout un panel de symptômes atypiques peut aussi révéler une IU (vagues douleurs abdominales, syndrome confusionnel, anorexie, nausées, vomissements, constipation, chutes à répétition, baisse des capacités fonctionnelles...) (3, 132, 136). L'interrogatoire complet et l'obtention d'un échantillon d'urines de qualité peut également être difficile chez certaines personnes âgées (131). Ainsi, l'IU de la personne âgée semble être un vrai challenge diagnostique. La place de l'âge en tant que FDR de complication reste controversée et certains patients sont possiblement sur-traités.

Concernant les autres FDR de complication de la présente étude, les anomalies de l'arbre urinaire représentaient de façon attendue 100% des FDR chez l'enfant. Les patients ayant plusieurs FDR étaient principalement les personnes âgées, qui cumulaient l'âge et un autre FDR (immunodépression ou anomalie de l'arbre urinaire). Les patients ayant plusieurs FDR présentaient davantage d'infections récidivantes avec plusieurs inclusions durant l'étude.

5.1.3 Les patients multi-inclus

Il a été identifié dans ce travail un grand nombre de patients inclus à plusieurs reprises durant les 17 mois de l'étude (jusqu'à 9 inclusions pour un même patient). Le premier ECBU positif de ces patients a été classé dans la catégorie de patients « mono-inclus » même si ces patients avaient possiblement eu un ECBU positif dans les mois précédents l'étude. Les inclusions multiples ne concernaient que les tableaux de cystites, sous réserve à chaque fois d'un ECBU positif. Les ECBU provenant de tableaux de pyélonéphrites ou de colonisation n'ont pas été étudiées ici. Il a été décrit que certains gènes de virulence rendraient les souches davantage candidates aux cystites (137). D'autre part, le facteur de virulence indicateur de récurrence serait davantage présent dans les souches de cystites que de pyélonéphrites (138).

Il y avait significativement plus de patients multi-inclus dans la population 15 - 65 ans et parmi les CC. Il y a peu de données comparables dans la littérature, la plupart des études incluant seulement un ECBU positif par patient. Cependant, différents travaux retrouvaient des antécédents d'IU pour de nombreux patients : 33, 38 et 84% dans l'année précédente au sein de trois cohortes (41, 44, 45). Certaines études retrouvaient davantage d'IU récidivantes chez les personnes âgées, à la différence de nos données (139).

Ces patients représentaient potentiellement un biais d'inclusion, 32% des ECBU du souchier appartenant à ces patients inclus à plusieurs reprises. C'est pourquoi ces patients multi-inclus ont été analysés à part, en classant cependant le premier ECBU dans la cohorte des patients mono-inclus. Ces patients multi-inclus l'étaient sur des tableaux de cystite à chaque fois, la distinction avec les colonisations et les pyélonéphrites aiguës étant bien faite lors du recueil de données.

5.2 Epidémiologie microbienne

Cette étude a également fourni des données d'épidémiologie microbienne d'autant plus intéressantes qu'elles sont associées à un tableau clinique et à des données démographiques.

5.2.1 *Escherichia coli*

Dans notre étude, *E. coli* était l'espèce prédominante dans les CS (81,1%) et dans les CC (82%), sans différence significative, tandis que de nombreux travaux retrouvaient davantage de *E. coli* dans les CC que dans les CS (44, 45, 49, 60). Dans la littérature, le pourcentage de *E. coli* dans les CC était bien moindre : 60% (12), voire de 35 à 40% (46, 61, 62). Cependant, ces données restent difficiles à comparer, nombre d'études étrangères comportant des hommes, des patients sondés ou encore des infections nosocomiales ou hospitalières.

5.2.2 Autres germes

Ici, comme dans la littérature (44, 49, 53, 54, 56), *S. saprophyticus* était retrouvé uniquement dans les CS et chez la femme jeune. Ce germe serait plutôt un organisme de colonisation dans les IU compliquées, à la différence des CS (140).

Notre étude retrouvait davantage d'infections à germes moins virulents, comme *Enterococcus spp.*, dans les CC (7,6%) comparativement aux CS (0,9%), ce qui est concordant avec la littérature, avec des taux d'infections à entérocoques qui pouvaient atteindre jusqu'à 20% dans les CC selon les études (47, 61, 62). Une autre explication possible de la présence de ces germes est celle de la mauvaise réalisation de l'ECBU, avec des urines ne provenant pas d'un deuxième jet. Toutes ces patientes semblaient réellement symptomatiques au moment de l'ECBU et n'étaient donc probablement pas colonisées. Peut-être souffraient-elles d'une IU à entérobactéries et non à germe moins virulent comme l'a montré une étude ayant comparé en 2013 les modes de recueils d'ECBU (sondage vésical et urines de milieu de jet) (123). La présence de germes autres que des entérobactéries doit faire rechercher un terrain à risque de complication sous-jacent, d'autant plus qu'il s'agit de germes peu virulents.

5.3 Résistance aux antibiotiques

Cette étude a permis d'obtenir des données d'antibiorésistance globale (antibiogrammes de routine) pour un grand nombre de cystites (568), avec un tableau clinique et des données démographiques précieuses associées. De plus, l'antibiorésistance de toutes les souches a été étudiée ici, là où la plupart des études se sont intéressées seulement aux entérobactéries (53, 56, 60) ou à *E. coli* (41, 44, 49, 50, 51, 52). Par ailleurs, la présente cohorte a permis d'apporter des données de résistance vis-à-vis du TMP et du pivmecillinam pour des entérobactéries isolées de cystites, alors que ceci est peu décrit en France.

5.3.1 Etat des lieux de la résistance d'une cohorte de cystites

Les données d'antibiogramme standard étaient disponibles pour l'ensemble des souches de cystites de la cohorte Vitale. En revanche, pour l'étude du TMP et du pivmecillinam, certaines entérobactéries manquaient au soucier et n'ont ainsi pas pu être testées. La réalisation d'un soucier de grande taille de qualité est en effet un challenge. A Elbeuf, cela fut aisé car les patients étaient pré-inclus de sorte que le laboratoire avait l'alerte avant même le résultat de la culture. A Rouen, ce fut bien plus difficile puisqu'il s'agissait de retrouver un cultivat *a posteriori* pour les patients ayant donné leur accord une fois l'IU identifiée. Vu la masse de

cultures réalisées, il était difficile de stocker longtemps les échantillons avant de les détruire. Des souches n'ont ainsi pas pu être repiquées ou congelées (18%).

Pour l'ensemble des souches de cystites, les taux de résistance à l'amoxicilline des entérobactéries (50%) et de *E. coli* (45,6%) étaient comparables à ceux de la littérature (41, 44, 50, 53, 54, 56, 66, 69, 113, 141).

Pour l'AMC, des nouvelles concentrations critiques (cystite et systémique) ont été proposées en 2015 par les institutions européennes (EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) et françaises (CA-SFM). Ainsi, dans cette étude, tous les groupes de patients présentaient un taux de résistance inférieur à 10% pour l'AMC pour le seuil cystite, à la fois pour *E. coli* seul, pour l'ensemble des entérobactéries et pour l'ensemble des souches. Les données ONERBA de 2015 n'avaient pas encore pris en compte cette modification de concentrations critiques, d'où la présence de taux de résistance plus élevés. Ainsi, en 2015, le réseau Medqual-ONERBA rapportait 27,3% de résistance à l'AMC des *E. coli* urinaires (22,7% en 2004) (66). En France, en 2007, il était décrit 27% de résistance des *E. coli* isolés de CS (49). L'étude ARESC, entre 2003 et 2006, retrouvait 9% de résistance à l'AMC des *E. coli* provenant de toutes IU confondues (53). L'étude BACYST, entre 2009 et 2011, retrouvait 9% de résistance à l'AMC des *E. coli* isolés de CS (56). Deux autres études françaises retrouvaient 34% et 8,7% de résistance sur des souches de *E. coli* isolées de CS et de CC (41, 44). Toutes ces études ne sont pas le reflet de la résistance selon la mise à jour des concentrations critiques selon le CA-SFM 2015.

Il y avait dans notre étude 3% de *E. coli* sécréteurs de BLSE et sur la totalité des souches 9,4% de résistance aux C3G. L'ECDC retrouvait en 2015 13% de BLSE en Europe sur des entérobactéries provenant d'hémocultures avec de grandes disparités selon les pays (69). L'étude SMART retrouvait, entre 2009 et 2011, 7% de BLSE chez les *E. coli* provenant de prélèvements urinaires et 6% de résistance aux C3G pour les *E. coli* issus d'ECBU communautaires (51). Ces chiffres sont plus élevés car ils ne comprenaient pas seulement des souches de cystites et certains pays ont davantage d'infections à EBLSE que la France. Le réseau ONERBA-ville en 2013 retrouvait 3,3% d' *E. coli* BLSE isolées d'ECBU de patients ambulatoires, ce qui est plus proche des données de cette étude. D'autres études françaises retrouvaient, entre 2003 et 2012, moins de 2% de BLSE sur des ECBU provenant en majorité de CS (41, 44, 56).

Il y avait dans cette étude significativement plus d'entérobactéries et de *E. coli* résistants à l'ofloxacine (14 et 15%) qu'à la ciprofloxacine (10%), ce qui correspond aux données de l'ONERBA (66). La plupart des études ne comparaient pas les molécules au sein de la classe des FQ et s'intéressaient seulement à l'une d'entre elles. L'ECDC retrouvait 22% de résistance aux FQ en 2015, un taux bien supérieur à celui retrouvé ici, qui concerne différents pays européens et des souches isolées d'hémocultures (69). Dans certaines études à l'étranger, les taux de résistance aux FQ étaient également supérieurs ou proches de 20% (47, 51, 52), tandis que des études portant uniquement sur des souches de CS retrouvaient des taux inférieurs à 5% (41, 44, 56). Les FQ ne sont plus recommandées dans le traitement des cystites en France en raison de leur fort impact écologique. Il est tout de même important de noter que des taux de résistance supérieurs à 20% étaient observés pour l'ofloxacine dans le groupe de patients de plus de 65 ans, chez les patients multi-inclus ou atteints de CC ; et supérieurs à 10% pour les patients de moins de 65 ans, mono-inclus ou atteints de CS, n'autorisant pas un usage probabiliste.

Une des données majeures de cette étude, qui confirme des données déjà décrites antérieurement (55, 96, 142), est l'absence de différence significative entre les taux de résistance des entérobactéries au TMP (25,4%) et au cotrimoxazole (21,3%) ($p=0,17$). Cependant, même en l'absence de différence significative entre les deux molécules, les taux de résistance au cotrimoxazole restaient parfois inférieurs au seuil de 20% là où ils étaient supérieurs à ce seuil dans tous les groupes de patients, sauf chez les moins de 65 ans, pour le TMP. Dans la littérature française et étrangère, la résistance au cotrimoxazole ou au TMP varie de 12 à 30% (41, 44, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 66, 141).

Trois molécules conservaient des taux de résistance aux entérobactéries très bas dans cette étude : la nitrofurantoïne, la fosfomycine et le pivmecillinam, respectivement 4,3% - 2,2% et 2,8%. En s'intéressant à la totalité des souches responsables de cystites, seul le taux de résistance au pivmecillinam augmentait (12%), reflétant la résistance naturelle des cocci à gram positif au pivmecillinam. Ces données sont concordantes avec la littérature : moins de 5% de taux de résistance décrits à la nitrofurantoïne chez *E. coli* (41, 49, 52, 53, 54, 55, 66) voire 9% pour l'ensemble des entérobactéries (56) ; moins de 3% de résistance à la fosfomycine (41, 44, 49, 53, 54, 55, 56, 66). Les données de résistance au pivmecillinam sont moins nombreuses. L'ONERBA retrouvait 7,2% de résistance chez *E. coli* en 2015 (66), la plupart des études retrouvaient moins de 5% de résistance chez *E. coli* (53, 54, 55), seule une étude retrouvait 12%

de résistance chez 347 entérobactéries isolées de CS (56). Pour ces trois molécules, l'activité *in vitro* conservée sur les EBLSE avait déjà été décrite (47).

5.3.2 Facteurs associés à la résistance

Les données cliniques associées à chaque bactérie étudiée ont permis d'étudier les facteurs associés à la résistance des entérobactéries : catégorie d'âge, présentation clinique (CS ou CC) et nombre d'inclusions (unique ou multiple).

Il n'y avait pas de différence entre les taux de résistance à l'amoxicilline et à l'AMC selon l'âge et le tableau clinique. La production de pénicillinase est courante quel que soit le groupe de population.

Cette étude retrouvait significativement plus d'entérobactéries résistantes aux C3G chez les patients âgés de plus de 65 ans, comparativement aux moins de 65 ans et chez les patients atteints de CC, comparativement aux CS ($p < 0,05$), comme cela a déjà été décrit dans la littérature (41, 47, 49, 60), même si l'association avec l'âge reste controversée (84). Cependant, de nombreux facteurs confondants non étudiés ici existent : consommations antérieures d'antibiotiques, antécédents d'hospitalisation, institutionnalisation... La différence observée entre le statut mono-inclus et multi-inclus n'était pas significative.

Les taux de résistance des entérobactéries dont *E. coli* aux FQ (ciprofloxacine et ofloxacine) étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de CC, chez les patients de plus de 65 ans et chez les patients multi-inclus, en accord avec les données de la littérature (41, 45, 49, 50, 60, 61).

La présente étude a mis en évidence davantage de résistance des entérobactéries et de *E. coli* au TMP dans les CC, chez les patients âgés de plus de 65 ans et chez les patients multi-inclus. Les différences observées sur l'âge sont concordantes avec la littérature (41, 45, 49, 60, 113).

Les taux de résistance de toutes les souches à la nitrofurantoïne et à la fosfomycine restaient inférieurs à 7%, sans différence significative selon l'âge, le tableau clinique et le statut mono ou multi-inclus. Cela autoriserait leur usage probabiliste dans les CS et les CC. Quant au pivmecillinam, le taux de résistance dépassait le seuil de 10% dans la plupart des sous-groupes sauf chez les plus de 65 ans.

Ces données de résistance dichotomisées selon l'âge, les FDR de complication et le fait d'avoir présenté plusieurs IU dans l'année précédente sont importantes pour rediscuter de la place de chaque molécule dans la stratégie thérapeutique des cystites en France.

5.4 Stratégie thérapeutique des cystites

Le taux de résistance acceptable autorisant un usage probabiliste a été déterminé à 20% dans les CS et 10% dans les autres formes d'IU, y compris dans les CC (122). D'après ces seuils, va être discutée la place de différentes molécules dans la stratégie thérapeutique des cystites, à la fois en probabiliste et en documenté. Le choix se fera bien sûr pour des molécules à faible impact écologique et selon les données d'efficacité déjà décrites dans la littérature. Ainsi, les FQ, les C3G orales et l'AMC ne seront pas discutés dans le traitement des cystites en raison de leur fort impact sur le microbiote. Ces antibiotiques ont d'ailleurs disparu des propositions thérapeutiques des cystites dans la mise à jour du référentiel français en 2017 (4). Seront ainsi donc discutées les places du TMP, du pivmecillinam, de la fosfomycine et de la nitrofurantoïne.

5.4.1 Place du triméthoprim

5.4.1.1 Données de la littérature

Plusieurs études anciennes ont démontré l'efficacité du TMP dans les infections urinaires, avec une tolérance meilleure que le cotrimoxazole (120). En 1972, un essai en double aveugle avait retrouvé une efficacité similaire du TMP et du cotrimoxazole dans les IU communautaires simples et chez les femmes enceintes, avec moins d'effets indésirables sous TMP seul, tandis que le cotrimoxazole gardait un avantage dans les IU hospitalières (143). En 1980, un autre essai avait montré une efficacité similaire du TMP et du cotrimoxazole, en traitement de 5 jours, dans les infections pulmonaires et urinaires ambulatoires, avec moins d'effets indésirables sous TMP (144). En 1982, une étude montrait des résultats similaires pour le TMP et le cotrimoxazole dans les CS (145). En 1998, un autre travail retrouvait une efficacité clinique et microbiologique similaire d'un traitement monodose de fosfomycine et de 5 jours de TMP dans les IU simples (146). En 1992 et 1993, deux études avaient montré une efficacité clinique similaire entre 5 jours de TMP (200 mg par jour) et d'ofloxacine, avec une efficacité microbiologique cependant meilleure sous ofloxacine (147, 148). En 1990, il a été montré que

le traitement monodose était moins efficace qu'un traitement de 7 jours (149). Il n'a par ailleurs pas été retrouvé de différence d'efficacité entre les traitements de 3 et 5 jours (150).

Le TMP a par ailleurs montré son efficacité en antibioprophylaxie des IU à répétition chez les patients éligibles (151, 152). Il a ainsi été montré de meilleurs résultats avec le TMP, qu'avec la nitrofurantoïne, le cotrimoxazole ou le placebo (145). Cependant, l'effet reste suspensif et ne dure que le temps du traitement.

Les effets indésirables du cotrimoxazole sont décrits comme principalement liés à la composante sulfamidée (153). Cependant, des évènements propres au TMP ont été décrits : troubles gastro-intestinaux sans signes de gravité (154), hyperkaliémies (notamment chez les personnes âgées ou en cas d'insuffisance rénale chronique) (120), anomalies hématologiques (anémie, thrombopénie, notamment en cas de traitement prolongé ou de carence en folates) (120), signes dermatologiques sans gravité (démangeaisons, rash) voire exceptionnellement beaucoup plus graves : nécrose épidermique toxique (155, 156), syndrome de Stevens Johnson (157), érythème pigmenté fixe (158). Des cas d'uvéites antérieures bilatérales ont également été rapportés de façon exceptionnelle avec une évolution favorable sous traitement topique (157, 159, 160), parfois associées à des méningites aseptiques (154, 161). Le TMP est déconseillé chez les femmes enceintes avant 10 semaines d'aménorrhée, en raison d'un risque de pathologies du tube neural et de cardiopathies. Il est autorisé durant le restant de la grossesse.

Il n'a pas été décrit d'effet moindre du TMP sur le microbiote intestinal en comparaison au cotrimoxazole (55).

Dans les années 1970, la résistance au TMP concernait 10% des *E. coli* urinaires de patients ambulatoires, cette résistance a augmenté depuis les années 1980, avec des taux actuellement plus proches de 20% (98). Plusieurs études n'ont pas retrouvé de différence de sensibilité entre TMP et cotrimoxazole avec une absence d'intérêt à l'ajout du SMX (55, 142). La résistance des *E. coli* est décrite comme fortement liée aux consommations antérieures de TMP (162) sans être rapidement réversible après diminution de l'utilisation de cet antibiotique (163). Une revue de la littérature a montré que la résistance in vitro au TMP était associée à un échec clinique dans 50 à 60% des cas (164).

5.4.1.2 Place dans les recommandations actuelles en France et à l'étranger

Le TMP, ayant largement prouvé son efficacité dans les CS, devrait être bientôt de nouveau commercialisé en France, avec pour but un élargissement de l'arsenal thérapeutique des cystites. En France, le TMP est actuellement recommandé dans la prise en charge documentée des CS mais non en probabiliste, devant les taux de résistance supérieurs à 20% (4, 120). La stratégie documentée n'est pourtant pas habituelle dans les CS, puisque l'ECBU n'est alors pas réalisé, le TMP est donc réservé à des cas particuliers. Dans les CC, le TMP n'est pas recommandé en traitement probabiliste mais en traitement documenté en cinquième intention. La posologie française (300 mg en par jour pendant 3 jours dans les CS et pendant 5 à 7 jours dans les CC) a été déterminée par les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du TMP qui présente des concentrations urinaires très élevées et une demi-vie de plus de 10 heures. Cependant ce schéma proposé n'est pas celui évalué dans les différentes études. Cet antibiotique est également recommandé, en France, en antibioprofylaxie des IU récidivantes, à la posologie de 150 mg par jour.

Le TMP, peu onéreux, est utilisé depuis de nombreuses années dans les pays nordiques (Royaume-Uni, Finlande, Irlande, Danemark, Norvège, Pays-Bas). Seuls douze pays en Europe commercialisent cet antibiotique, alors qu'il n'est pas disponible dans de nombreux autres pays (96).

A l'étranger, le TMP est recommandé dans le traitement probabiliste des CS, en première intention en Norvège (165), en troisième intention aux Pays-Bas (166) et en deuxième intention en Suède (167). Aux Etats-Unis, il est également recommandé dans le traitement probabiliste des CS, sous réserve d'un taux de résistance inférieur à 20% (29). Dans les CC, sous réserve des limites de la revue de la littérature, il n'est pas recommandé en traitement empirique aux Pays-Bas et en Italie (13, 14). Au Canada, il est proposé en probabiliste seulement si le taux de résistance est inférieur à 20% (23). La place en traitement empirique n'est pas davantage détaillée dans les autres pays.

5.4.1.3 Données de la présente étude

Dans l'étude présentée ici, 18 souches sur 422 testées (4,3%) étaient résistantes au TMP et sensibles au SMX, ce qui est conforme aux données de la littérature (96). Des données non encore publiées montraient une bactéricidie moindre de ces souches de *E. coli* sensibles au cotrimoxazole et résistantes au TMP (168). Notre étude rapporte des taux de résistance au TMP

supérieurs à 20% dans la plupart des groupes de patients, sauf chez les moins de 65 ans, pour l'ensemble des souches, pour les entérobactéries et pour *E. coli*. Ces taux élevés n'autorisent pas un usage probabiliste à la fois dans les CS et dans les CC. Par ailleurs, les taux de résistance très élevés retrouvés chez les patients multi-inclus de notre étude (34% pour toutes les souches et 36,1% pour *E. coli* seul) peuvent interroger sur l'efficacité de ce traitement en prophylaxie des IU récidivantes. Il a cependant été suggéré que dans cette indication, un taux de résistance inférieur à 20% n'était pas nécessaire, toutes les bactéries ne devant pas être ciblées et des concentrations sub-inhibitrices pouvant prévenir l'adhérence des uropathogènes à l'épithélium.

Ainsi, dans une stratégie documentée et en antibioprofylaxie, le TMP pourrait remplacer le cotrimoxazole, avec une efficacité bien prouvée et des effets indésirables moindres.

5.4.2 Place du pivmecillinam

5.4.2.1 Données de la littérature

En 1982, une étude londonienne avait étudié une cohorte de 43 patients porteurs d'une CC (anomalie de l'arbre urinaire, pyélonéphrite chronique, calcul, insuffisance rénale, diabète, grossesse, hypertrophie de la prostate ou transplantation rénale), en échec de traitement récent et ayant présenté au moins un épisode de cystite dans l'année précédente (169). Ces patients étaient traités par 7 jours de pivmecillinam à la posologie de 400 mg 3 fois par jour. L'efficacité bactériologique était de 72% à une semaine et de 46% à 4 semaines. Cependant, il n'y avait que 70% de patients symptomatiques et l'efficacité clinique n'était pas étudiée. En 2002, un autre essai avait montré une équivalence entre un traitement par 3 jours de pivmecillinam et 3 jours de norfloxacine dans les CS chez des femmes jeunes (170). L'efficacité bactériologique était meilleure sous norfloxacine (91% *versus* 75%), tandis que l'efficacité clinique et les effets indésirables étaient similaires. Le taux de succès clinique était plus faible chez les femmes de plus de 50 ans, sous tendant l'hypothèse de la nécessité d'un traitement plus long chez la personne âgée. En combinant les deux études précédentes, il pouvait être conclu que l'efficacité d'un 7 jours de pivmecillinam était similaire à 3 jours de norfloxacine chez les patients de moins de 50 ans (171). En 2007, en Suède, une étude randomisée multicentrique avait comparé deux schémas d'administration du pivmecillinam (200 mg deux fois par jour pendant 3 et 7 jours) à un traitement placebo (172). Le pivmecillinam était supérieur au placebo et l'efficacité clinique et bactériologique était meilleure avec le traitement de 7 jours qu'avec le traitement de 3 jours.

En 2009, un travail avait montré l'efficacité d'un traitement de 3 jours de pivmecillinam en comparaison au SMX dans les CS, avec une résolution plus rapide des symptômes (173). Enfin, une revue de la littérature en 2013 résumait les données d'efficacité du pivmecillinam dans les CS y compris chez la femme enceinte (174). Il manque de données d'efficacité dans les autres types d'IU (122). Quelques données ont cependant rapporté une efficacité dans les CC, notamment chez la femme enceinte (175).

Par ailleurs, le pivmecillinam a montré une efficacité clinique sur les IU à EBLSE (176, 177), avec une efficacité bactériologique plus controversée (178). Une administration concomitante d'inhibiteurs de β -lactamases, comme l'AMC a également montré une efficacité sur les EBLSE (179, 180).

S. saprophyticus est naturellement résistant au pivmecillinam, mais en raison des fortes concentrations urinaires de cet antibiotique, un succès a été rapporté dans le traitement de cystites à *S. saprophyticus* dans certaines études (dans 70 à 90% des cas) (171, 174). Un travail en 1983 a ainsi rapporté une efficacité d'un traitement par 7 jours de pivmecillinam chez 11 patientes sur 15 porteuses d'une IU à *S. saprophyticus* (181). Une autre étude en 2001 retrouvait une efficacité d'un traitement par pivmecillinam chez 26 sur 31 patientes porteuses d'une IU à *S. saprophyticus* (170). *S. saprophyticus* reste par ailleurs loin derrière *E. coli* en matière de fréquence dans les IU.

La tolérance du pivmecillinam est très bonne. Les effets indésirables décrits sont les troubles digestifs (nausées et diarrhées), les troubles dermatologiques sans gravité (urticaire, prurit, rash), les neuropathies périphériques et très rarement des cytolyses hépatiques transitoires (121). Un risque d'ulcérations œsophagiennes a également été décrit conduisant à préconiser une prise du médicament en position assise ou debout. La contre-indication est l'allergie aux β -lactamines.

L'effet sur le microbiote est décrit comme très faible.

La résistance est peu documentée en France, cet antibiotique n'étant jusqu'alors pas testé en routine, il fait désormais partie de la liste standard d'antibiotiques à tester dans les IU à entérobactéries (CA-SFM 2016). A l'étranger, les données sont peu nombreuses également le pivmecillinam n'étant pas disponible dans tous les pays, notamment aux Etats-Unis. L'ONERBA retrouvait 7,2% de résistance des *E. coli* en 2015 (66), d'autres études retrouvaient moins de 5% de résistance dans des IU simples communautaires (53, 55) et 6% dans les IU compliquées (45). Un autre travail retrouvait 12% de résistance sur des BGN isolés de CS en

France (56). Une étude allemande récente retrouvait 2% de résistance sur 494 souches de *E. coli* urinaires (par détermination des CMI) (182).

5.4.2.2 Place dans les recommandations actuelles en France et à l'étranger

En France, le pivmecillinam est recommandé en deuxième intention dans la stratégie probabiliste des CS et dans le traitement documenté des CC (4). La posologie proposée est de 400 mg deux fois par jour pendant 5 jours dans les CS et pendant 5 à 7 jours dans les CC.

Le pivmecillinam n'est pas disponible dans tous les pays, notamment il ne l'est pas aux Etats-Unis. Il est largement utilisé dans les pays nordiques, parfois en première intention (174, 182). En Norvège et en Suède, il est recommandé en première intention dans le traitement probabiliste des CS (165, 167) et en deuxième intention au Royaume-Uni (183). En Allemagne, certains auteurs suggèrent un usage en première intention dans les CS (182). Dans aucun référentiel le pivmecillinam n'est positionné dans prise en charge des CC.

5.4.2.3 Données de la présente étude

Notre étude retrouvait moins de 4% de résistance des *E. coli* et de l'ensemble des entérobactéries au pivmecillinam, quel que soit le groupe d'âge et le tableau clinique du patient. Cette résistance atteignait 12% pour l'ensemble des souches, tenant ainsi compte des résistances naturelles du pivmecillinam. Le taux de résistance était inférieur à 10% chez les patients de plus de 65 ans et dépassait les 10% dans les autres groupes de patients (CS, CC, moins de 65 ans mono et multi-inclus).

Ainsi, en France, au vu des taux de résistance déjà décrits et de ceux apportés par cette étude, la possibilité d'un usage probabiliste se confirme pour les CS. Le seuil de 10% est dépassé pour les CC, mais de peu. Les données d'efficacité dans les CC sont faibles et nécessiteraient des études complémentaires.

5.4.3 Place de la fosfomycine

5.4.3.1 Données de la littérature

La fosfomycine est une molécule très utilisée en Europe, notamment en Italie, en Espagne et en France. Il s'agit d'un antibiotique bactéricide, temps-dépendant, qui interfère avec la synthèse

de la paroi cellulaire des bactéries à Gram positif et négatifs. Sa diffusion urinaire est très bonne et il a été décrit une action anti-biofilm (184). Son spectre est large, couvrant les entérocoques, *S. aureus* et les BGN, y compris *P. aeruginosa*. *S. saprophyticus* est naturellement résistant. Enfin, son effet sur le microbiote a été décrit comme très faible (185).

L'efficacité de la fosfomycine a été bien montrée dans les CS (185, 186). Certaines études ont également retrouvé une efficacité clinique de la fosfomycine PO dans les IU compliquées et à germes multi-résistants avec des effectifs cependant faibles (184, 187). Une étude turque en 2007 avait étudié la fosfomycine (3 doses de 3 grammes tous les 2 jours) chez 52 patients atteints de CS à *E. coli* BLSE (188). Il était retrouvé un succès clinique chez 49 patients et un succès microbiologique pour 41 patients. En 2013, un travail en Chine avait retrouvé 63% d'efficacité clinique dans les IU compliquées et 84% d'efficacité microbiologique avec le même schéma posologique (189). En 2017, une étude américaine a évalué de façon rétrospective 57 patients traités par fosfomycine : 44 pour une compliquée, 36 pour une IU à germe multi-résistant et 23 pour les deux (190). Sur 28 patients cliniquement évaluables, il était rapporté un succès de 96%. Sur 20 patients, 15 présentaient une efficacité microbiologique (75%). L'efficacité microbiologique dans les infections à germes multi-résistants (BLSE et carbapénémase) est controversée, avec dans certaines études, une discordance décrite entre sensibilité in vitro et efficacité microbiologique (191).

La tolérance de cet antibiotique est très bonne. Les effets indésirables décrits sont rares : diarrhées et exceptionnellement réactions anaphylactiques et œdèmes de Quincke (185, 189).

De nombreuses données de la littérature retrouvaient des taux de résistance inférieurs à 3% (41, 44, 49, 53, 54, 55, 56, 66). Une majoration de la résistance à la fosfomycine a été décrite en Espagne chez les EBLSE suite à l'augmentation de consommation de cet antibiotique (192). Les FDR de résistance décrits étaient le sexe féminin et l'institutionnalisation, ce qui peut faire craindre une extension des résistance en communautaire (192).

5.4.3.2 Place dans les recommandations actuelles en France et à l'étranger

En France, la fosfomycine garde sa place en première intention dans le traitement des CS avec un traitement monodose de 3 grammes (4). Dans les CC, la fosfomycine est proposée en deuxième intention dans une stratégie probabiliste et en quatrième intention en traitement documenté. La fosfomycine apparaît également en traitement prophylactique des IU récidivantes, à la posologie de 3 grammes une fois par semaine.

La fosfomycine est recommandée en deuxième intention aux Pays-Bas (166) et en troisième intention aux Royaume-Uni (183) dans les CS. En Espagne, elle est proposée dans le traitement des CS en dose unique, il est suggéré que ce traitement puisse également être utilisé dans les CC avec une durée plus longue (10). Aux Etats-Unis, la fosfomycine est recommandée en première intention dans les IU simples (29), elle n'est pas positionnée dans les IU compliquées. Au Canada, la fosfomycine est proposée en probabiliste dans les IU compliquées sur vessie neurologique (28).

5.4.3 Données de la présente étude

L'étude ici présentée retrouvait moins de 4% de résistance pour toutes les souches de cystites et pour les entérobactéries quel que soit le groupe d'âge et le tableau clinique du patient. Chez *E. coli* les taux de résistance étaient inférieurs à 1%. Ces taux de résistance très faibles confirment un usage probabiliste possible dans les CS et dans les CC. Par ailleurs, les données d'efficacité dans les CC publiées pour le moment semblent être couronnées de succès.

5.4.4 Place de la nitrofurantoïne

5.4.4.1 Données de la littérature

La nitrofurantoïne est utilisée depuis plus de 30 ans dans le traitement des IU, avec des taux de résistance des entérobactéries qui restent faibles et parfaitement stables dans le temps (41, 49, 52, 53, 54, 55, 56, 66). Les taux urinaires d'antibiotiques sont élevés et l'impact sur le microbiote intestinal est décrit comme faible (193). La nitrofurantoïne est efficace sur de nombreux bacilles à gram négatif et sur *S. saprophyticus*. Les genres *Proteus*, *Morganella* et *Providencia* sont naturellement résistants. Une activité sur les infections à germes multi-résistants a été décrite (47, 194). La nitrofurantoïne doit, selon certains auteurs, rester un traitement de choix dans les CS (195, 196).

L'efficacité a été montré avec un traitement de 7 jours, voire de 5 jours, tandis que des traitements de 3 jours ont été montré insuffisants (197). Une méta-analyse en 2015 retrouvait une efficacité clinique et microbiologique dans les IU évaluée entre 79 et 92%, comparable au cotrimoxazole, à la ciprofloxacine et à l'amoxicilline (198). Cette même étude montrait une efficacité moindre avec un traitement de 3 jours.

Son principal inconvénient réside dans la gravité potentielle de ses effets indésirables. En France, en 2014, la HAS (Haute Autorité de Santé), suite à une enquête de pharmacovigilance de 2005, a restreint l'AMM et modifié les conditions de prescriptions du médicament (199). Le rapport bénéfice / risque reste favorable dans le traitement curatif documenté due à des germes sensibles chez la femme adulte en l'absence de traitement alternatif présentant un rapport bénéfice / risque meilleur (199). L'utilisation est possible en probabiliste selon l'état de la patiente (nécessité d'instaurer un traitement en urgence) et ses antécédents. La nitrofurantoïne ne doit par ailleurs plus être proposée en traitement prophylactique ou en cures répétées en raison du risque immuno-allergique potentiel. L'intérêt de la nitrofurantoïne est maintenu en raison de son activité sur la plupart des uropathogènes y compris les EBLSE. Dans la littérature, la contre-indication est la clairance inférieure à 40 ml/min. En France, la HAS a restreint l'usage chez les patients ayant une clairance supérieure à 60 ml/min (199). Certaines études ont cependant montré une efficacité et une sûreté d'emploi chez les patients insuffisants rénaux avec clairance comprise entre 30 et 60 ml/min (200).

En dehors des nausées et vomissements sans gravité, des atteintes hépatiques (201) et pulmonaires (202) sévères ont été décrites avec un mécanisme possiblement immuno-allergique. Plusieurs cas cliniques d'atteintes pulmonaires aiguës en lien avec la nitrofurantoïne ont ainsi été publiés (203) dont certains fatals (204), survenant notamment chez la personne âgée ou en cas de traitement prolongé (205). Cette toxicité pulmonaire est décrite comme réversible sous réserve qu'elle soit reconnue précocement et que le traitement par nitrofurantoïne soit arrêté (205, 206). Des atteintes hépatiques ont également été décrites. Un cas clinique d'hépatite avec une étiologie auto-immune (anticorps anti-nucléaires et anti-muscles lisses positifs) chez une patiente âgée et traitée par nitrofurantoïne au long cours a aussi été décrit (207). L'évolution était décrite comme favorable avec l'arrêt du traitement incriminé, et avec un traitement par corticothérapie et azathioprine. D'autres atteintes hépatiques ont été décrites : réaction granulomateuse, cholestase, hépatite auto-immune, hépatite chronique pouvant conduire à une cirrhose ou au décès (208).

A côté de ces cas cliniques isolés, les méta-analyses sur les effets indésirables de la nitrofurantoïne sont plutôt rassurantes. Une revue américaine, en 2017, a ainsi étudié 3 400 sujets de plus de 65 ans traités par nitrofurantoïne sur une période de 5 ans (209). Il était retrouvé un effet indésirable mineur chez 7% des sujets, 3,9% remplissant les critères d'effets en lien avec la nitrofurantoïne. Parmi ces patients, cinq avaient une forte suspicion de toxicité de la nitrofurantoïne : quatre une toxicité pulmonaire et un une toxicité hépatique. L'utilisation

de la nitrofurantoïne était chronique pour quatre patients sur les cinq. Une autre méta-analyse des effets indésirables pour des traitements de moins de 15 jours de nitrofurantoïne avait inclus 4 807 patients (198). La toxicité était évaluée entre 5 et 16%, peu sévère, réversible à l'arrêt du traitement, principalement gastro-intestinale. Les réactions pulmonaires et hépatiques n'avaient pas été observées dans cette étude. Enfin, une cohorte rétrospective de 13 421 patients a montré que seule l'exposition prolongée à un traitement par furanes augmentait le risque d'atteinte pulmonaire (202). Les autres facteurs de risque de toxicité décrits étaient le sexe féminin, l'âge avancé et la diminution de la fonction rénale (208, 210).

5.4.4.2 Place dans les recommandations actuelles en France et à l'étranger

En France, la nitrofurantoïne n'est pas recommandée dans le traitement des CS, elle trouve sa place en première intention dans la stratégie probabiliste des CC et en troisième intention en traitement documenté (4). Elle n'est plus recommandée en traitement préventif des IU récidivantes (199). Le schéma proposé est de 150 à 300 mg (3 à 6 gélules) par jour, en 3 prises, pendant 5 jours dans les CS et pendant 7 jours dans les CC (3).

A l'étranger, la nitrofurantoïne est proposée en première intention dans la prise en charge des CS en Norvège (165), aux Pays-Bas (166), au Royaume-Uni (183), en Suède (167) et aux Etats-Unis (29). En Espagne, la nitrofurantoïne est utilisée pour le traitement des CS (5 à 7 jours) et suggérée dans le traitement des CC avec une durée plus longue (plus de 7 jours) (10). Au Royaume-Uni et au Canada, il est décrit une place de la nitrofurantoïne dans la prise en charge des CC (23, 115).

5.4.4.3 Données de la présente étude

L'étude ici présentée a retrouvé des taux de résistance inférieurs à 5% pour tous les groupes de patients, hormis 6,6% pour les patients multi-inclus. Les données d'efficacité et les taux de résistance autoriseraient donc un usage probabiliste de la nitrofurantoïne. Cependant, les données de sécurité d'emploi doivent conduire à rester prudent, mais les études semblent plutôt rassurantes pour les traitements courts. Ainsi, la nitrofurantoïne semble devoir garder toute sa place dans l'arsenal thérapeutique probabiliste des CS et des CC, tout en limitant les durées de traitement et le nombre de cures et en restant prudent chez les patients âgés et insuffisants rénaux.

5.5 Perspectives thérapeutiques

5.5.1 Vers une simplification de la prise en charge de la personne âgée

Comme cela a été décrit plus haut, la prise en charge diagnostique et thérapeutique des IU de la personne âgée est difficile. En France, l'antibiothérapie recommandée chez la personne âgée est la même que celle des CC. Dans d'autres pays, la prise en charge varie selon la présence de FDR de complication associé. Ainsi, un auteur américain proposait de ne réaliser un ECBU chez les personnes âgées qu'en cas d'IU avec FDR de complication suspecté (132). Ce même auteur proposait de traiter les cystites de la personne âgée par voie orale par nitrofurantoïne pendant 5 jours, fosfomycine en dose unique, cotrimoxazole pendant 3 jours (sous réserve d'un taux de résistance inférieur à 20%), ou pivmecillinam pendant 3 à 7 jours (non disponible aux Etats-Unis). Une durée de traitement plus longue est décrite comme préférable chez la personne âgée afin d'éviter les rechutes (minimum 7 jours) (132). Pour certaines IU compliquées avec vidange vésicale complète, infection limitée à la vessie et fonction rénale normale, certains auteurs évoquent l'idée d'un traitement court, même si les études manquent pour le moment (211, 212).

Une étude sur 101 patients institutionnalisés proposait de restreindre la réalisation des ECBU chez les personnes âgées puisque ni la culture ni le traitement n'apportaient d'amélioration fonctionnelle suite au traitement de l'IU supposée (213). Cela permettrait de diminuer le traitement des bactériuries asymptomatiques.

D'après les données de notre étude, chez les patients de plus de 65 ans, avec ou sans FDR de complication, les traitements autorisés en probabiliste seraient la nitrofurantoïne, le pivmecillinam, la fosfomycine. Des données d'efficacité supplémentaires sont cependant nécessaires, notamment pour le pivmecillinam et la fosfomycine. La nitrofurantoïne doit d'ailleurs être utilisée avec prudence chez la personne âgée. Enfin, le seuil de résistance autorisant un usage probabiliste de l'antibiotique chez la personne âgée sans comorbidités pourrait être fixé à 20% comme dans les CS, plutôt qu'à 10% comme pour les autres formes d'IU.

5.5.2 Résumé de la place proposée aux différentes molécules

Le **Tableau 18** résume les propositions de prise en charge diagnostiques et thérapeutiques des cystites, discutées auparavant. Le TMP, le pivmecillinam, la fosfomycine et la nitrofurantoïne semblent en effet les molécules nécessaires et suffisantes à la prise en charge des cystites en France, en ajoutant toutefois l'amoxicilline au traitement documenté des CC (non discuté ici).

	CS				CC	
Proposition de définition	- Patiente jeune sans comorbidités. - Personne âgée en bonne santé.		- Personne âgée avec comorbidités.		FDR de complication : Immunodépression, anomalie de l'arbre urinaire, insuffisance rénale chronique (+ grossesse : non traitée ici).	
	Schéma court		Schéma intermédiaire		Schéma long	
Prise en charge	Proba	Documenté	Proba	Documenté	Proba	Documenté
	TMP	Non *	Oui (4)	Non	Oui (4)	Non
Pivmecillinam	Oui (2)	Oui (2)	Oui** (3)	Oui (1)	Oui** (3)	Oui (1)
Fosfomycine	Oui (1)	Oui (1)	Oui (2)	Oui (2)	Oui** (2)	Oui (2)
Furanes	Oui (3)	Oui (3)	Oui (1)	Oui (3)	Oui (1)	Oui (3)
<i>Aucune place pour fluoroquinolones, amoxicilline – acide clavulanique et C3G</i>						

Tableau 18 : Proposition de prise en charge diagnostique et thérapeutique stratifié des cystites simples (CS) et à risque de complication (CC).

* pourrait s'envisager chez les moins de 65 ans et non récidivants

** nécessite des données d'efficacité supplémentaires.

FDR : facteur de risque, Proba : probabiliste, TMP : triméthoprime, C3G : céphalosporines de troisième génération.

(1), (2), (3), (4) : 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} intention

5.5.3 Autres perspectives thérapeutiques

Il pourrait être envisager une stratégie probabiliste individuelle selon un risque calculé d'antibiorésistance, en prenant en compte l'âge, la présence de FDR de complication, les antécédents d'IU, les consommations d'antibiotiques et hospitalisations passées. Cela permettrait, en se basant sur un risque individuel d'antibiorésistance et non collectif, de faire les choix les plus écologiques possibles. Cependant, cela semble pour le moment difficile à appliquer en médecine de ville.

Une meilleure connaissance du référentiel français, de ses mises à jour régulières et des taux de résistances locaux par les médecins généralistes, principaux intervenants dans la prise en charge des cystites, semble primordiale. En effet, le référentiel français est extrêmement précis et novateur et propose des choix très écologiques. Cependant, ces recommandations semblent méconnues des médecins, ce qui est regrettable : les FQ continuent par exemple d'être largement prescrites dans les cystites (49). Une meilleure diffusion de l'information paraît donc extrêmement importante, avec notamment la mise à jour et l'amélioration des sites d'aides à la prescription d'antibiotiques en médecine de ville (exemple : Antibiocliv, site qui conseille sur l'antibiothérapie essentielle en soins primaires).

La stratégie préventive des IU semble également majeure, notamment chez la personne âgée, en évitant bien sûr autant que possible l'antibioprophylaxie au long cours. Celle-ci est recommandée en France seulement en présence de plus d'une cystite par mois, car elle expose au risque de résistance et ne change pas l'histoire naturelle (rechutes très fréquentes à l'arrêt) (3). Les approches proposées, en France et dans différents pays, sont : les apports hydriques suffisants (1,5 litre par 24 heures) ; les mictions non-retenues ; la régularisation du transit intestinal ; l'arrêt des spermicides ; la canneberge (dose minimale de 36 mg/jour de proanthocyanidine) (134) ; les œstrogènes en application locale chez la femme ménopausée (134) ; les suppositoires intra-vaginaux de lactobacillus (5) ; les probiotiques par voie orale (*L-rhamnosus* GR-1 ou *L-reuteri* RC-14) ou encore le D-Mannose (10). Par ailleurs, certains vaccins sont en cours de développement, OM-89 (Uro-Vaxom®) : préparation orale qui stimule 18 *E. coli* uropathogènes et Strovac : extrait de cellule bactérienne de *E. coli*, *P. mirabilis*, *M. morgani*, *K. pneumoniae* et *E. faecalis*. Il faudrait également éviter autant que possible la pose de SAD et en réévaluer régulièrement l'indication (131). Les inhibiteurs de biofilm seraient une autre manière d'éviter les infections notamment en présence de matériel étranger (5). Certains auteurs proposent également une protection mécanique (par des agents comme la gélatine ou le xyloglucane) de la muqueuse intestinale pour réduire l'adhérence bactérienne à l'épithélium

intestinal et ainsi décroître la charge bactérienne de la lumière intestinale (214). Une autre étude a montré que certaines souches de *E. coli* (83972), responsables de bactériuries asymptomatiques chez des patients ayant une vidange vésicale incomplète et des IU récidivantes protègeraient de l'apparition d'IU symptomatiques (215). Ainsi, une bactériurie délibérée à *E. coli* 83972 protégeait les patients de l'apparition d'IU, par un phénomène nommé « interférence bactérienne ». Enfin, une étude a montré un caractère familial des IU récidivantes, avec un risque majoré selon le nombre de proches infectés, une identification de ces patients pourrait permettre une approche spécifique (216). L'obésité pourrait également favoriser les IU (217).

Toutes ces pistes sont à développer afin d'éviter l'antibioprophylaxie au long cours et ainsi prévenir l'antibiorésistance.

6 Conclusion

Cette étude sur une large cohorte de cystites a apporté des données originales permettant de mieux cerner la définition et la prise en charge des CC.

Concernant la définition des IU, très précise en France en comparaison à d'autres pays, il a été constaté une fréquente méconnaissance du distinguo entre CS et CC par les médecins généralistes. L'âge de plus de 75 ans était le principal FDR de complication, le seul pour une majorité de cas.

Concernant l'épidémiologie microbienne, cette étude a confirmé une grande majorité d'entérobactéries, notamment de *E. coli* dans les CS et les CC. Les infections à germes moins virulents, comme *Enterococcus spp.*, devaient faire rechercher un terrain compliqué.

En terme d'antibiorésistance, il a été retrouvé davantage de résistance aux C3G, aux FQ, au TMP, au cotrimoxazole et à l'AMC dans les CC comparativement aux CS ; chez les patients de plus de 65 ans comparativement aux plus jeunes et chez les patients à inclusions multiples comparativement aux mono-inclus, à la fois pour *E. coli*, pour les entérobactéries et pour l'ensemble des souches de cystites. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les taux de résistance au TMP et au cotrimoxazole. La fosfomycine, la nitrofurantoïne et le pivmecillinam restaient très sensibles pour tous les groupes de patient.

Ainsi, la stratégie thérapeutique des cystites proposée en France en 2017 semble parfaitement adaptée. La fosfomycine, avec des taux de résistance très faibles, doit garder une place centrale dans la prise en charge des CS. Les données d'efficacité semblent prometteuses dans les CC, avec toutefois la nécessité d'études de plus grande ampleur. Le pivmecillinam, malgré la résistance naturelle de tous les cocci à gram positif, garde des taux de résistance faibles. L'usage probabiliste se confirme dans les CS mais nécessite des données d'efficacité supplémentaires dans les CC. La nitrofurantoïne doit garder sa place dans le traitement probabiliste et documenté des CC, en raison de très faibles taux de résistance et de données rassurantes sur les effets indésirables dans les traitements courts. Le TMP pourrait remplacer le cotrimoxazole, avec une efficacité comparable et des effets indésirables moindres, dans une stratégie documentée seulement au vu des taux élevés de résistance.

Outre la nécessité de recommandations de haut niveau de preuve, l'amélioration de la diffusion des référentiels, notamment aux médecins généralistes, semble primordiale.

7 Bibliographie

1. Révision des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des Infections Urinaires Associées aux Soins (IUAS) de l'adulte. Disponible sur www.urofrance.org ou sur www.infectiologie.com. 2015;
2. SPILF (Société de Pathologie Infectieuse en Langue Française). Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Disponible sur <http://www.infectiologie.com>. 2014;
3. SPILF (Société de Pathologie Infectieuse en Langue Française). Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Disponible sur <http://www.infectiologie.com>. 2015;
4. Caron F. Entérobactéries urinaires : évolution des recommandations. 18èmes Journées Nationales d'Infectiologie. Saint-Malo. 21-23 juin 2017. Disponible sur www.infectiologie.com;
5. Coloby P, Bart S. Synthèse des guidelines de l'EAU, face aux particularités françaises. Disponible sur www.urofrance.org. Association française d'urologie. 2012;
6. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen T.E, Cai T, Çek M, Köves B, et al. Guidelines on Urological Infections. Eur Assoc Urol Eau. 2015. Disponible sur www.uroweb.org;
7. Smelov V, Naber K, Johansen T.E. Improved Classification of Urinary Tract Infection: Future Considerations. European Urology Supplement 15. 2016; 71–80. Disponible sur <http://www.eusupplements.europeanurology.com>.
8. Johansen TEB, Botto H, Cek M, Grabe M, Tenke P, Wagenlehner FME, et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. Int J Antimicrob Agents. 2011; 38 Suppl:64–70.
9. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens Y-E, Avondo A, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. JAMA. 2017; 317(3):301–8.
10. De Cueto M, Aliaga L, Alós J-I, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). Enferm Infec Microbiol Clin. 2016 22;
11. Galatti L, Sessa A, Mazzaglia G, Pecchioli S, Rossi A, Cricelli C, et al. Antibiotic prescribing for acute and recurrent cystitis in primary care: a 4 year descriptive study. J Antimicrob Chemother. 2006; 57(3):551–6.
12. Ferri C, Marchetti F, Nickel JC, Naber KG. Prevalence and clinical management of complicated urinary tract infections in Italy: a prospective multicenter epidemiological study in urological outpatients. J Chemother Florence Italy. 2005; 17(6):601–6.
13. Bartoletti R, Cai T, Wagenlehner F, Naber K, Johansen T. Treatment of Urinary Tract Infections and Antibiotic Stewardship. European Urology supplements. Disponible sur www.europeanurology.com. 2016; 81–

- 7.
14. Geerlings, van Nieuwkoop, Prins. SWAB Guidelines for Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infections in Adults. Disponible sur www.swab.nl. 2013;
15. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr*. 2016; 4(5).
16. Spoorenberg V, Prins JM, Opmeer BC, de Reijke TM, Hulscher MEJL, Geerlings SE. The additional value of blood cultures in patients with complicated urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(8):O476–479.
17. Reddy D, Chetwood A, Saafan M, Emara M. Complicated urinary tract infections : highlights on diagnosis and minimally invasive treatment. *European Medical Journal. EMJ Urol*. 2015;3[1]:57–61.
18. Melekos MD, Naber KG. Complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2000; 15(4):247–56.
19. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, et al. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(6):754–62.
20. Wagenlehner FME, Naber KG. Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12 Suppl 3:67–80.
21. Wagenlehner FME, Wullt B, Perletti G. Antimicrobials in urogenital infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 38 Suppl:3–10.
22. Wagenlehner FME, Naber KG. Treatment of bacterial urinary tract infections: presence and future. *Eur Urol*. 2006; 49(2):235–44.
23. Nicolle LE, AMMI Canada Guidelines Committee*. Complicated urinary tract infection in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005; 16(6):349–60.
24. Bader MS, Hawboldt J, Brooks A. Management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med*. 2010; 122(6):7–15.
25. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med*. 2016;
26. Mazzulli T. Diagnosis and management of simple and complicated urinary tract infections (UTIs). *Can J Urol*. 2012; 19 Suppl 1:42–8.
27. Nicolle LE. Urinary tract infections in special populations: diabetes, renal transplant, HIV infection, and spinal cord injury. *Infect Dis Clin North Am*. 2014; 28(1):91–104.
28. Vigil HR, Hickling DR. Urinary tract infection in the neurogenic bladder. *Transl Androl Urol*. 2016; 5(1):72–87.
29. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the

Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(5):e103–120.

30. Colgan R, Williams M. Diagnosis and treatment of acute uncomplicated cystitis. *Am Fam Physician*. 2011; 84(7):771–6.
31. Lichtenberger P, Hooton TM. Complicated urinary tract infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2008; 10(6):499–504.
32. Dielubanza EJ, Mazur DJ, Schaeffer AJ. Management of non-catheter-associated complicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2014; 28(1):121–34.
33. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2010; 7(12):653–60.
34. Turner RM, Wu B, Lawrence K, Hackett J, Karve S, Tunceli O. Assessment of Outpatient and Inpatient Antibiotic Treatment Patterns and Health Care Costs of Patients with Complicated Urinary Tract Infections. *Clin Ther*. 2015; 37(9):2037–47.
35. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. Disponible sur <https://www.fda.gov>. 2015;
36. Johnson JR. Definitions of Complicated Urinary Tract Infection and Pyelonephritis. *Clin Infect Dis*. 2016; 64(3):390;
37. Cornejo-Dávila V, Palmeros-Rodríguez MA, Uberetagoyna-Tello de Meneses I, Mayorga-Gómez E, Garza-Sáinz G, Osornio-Sánchez V, et al. Management of complicated urinary tract infections in a referral center in Mexico. *Int Urol Nephrol*. 2015; 47(2):229–33.
38. Tan CW, Chlebicki MP. Urinary tract infections in adults. *Singapore Med J*. 2016; 57(9):485–90.
39. Yamamoto S. Prevention and treatment of complicated urinary tract infection. *Urological Science*. 2016; 27(4): 186-189;
40. Elkharrat D, Arrouy L, Benhamou F, Dray A, Grenet J, Corre AL. Épidémiologie de l'infection urinaire communautaire de l'adulte en France. Dans : *Les infections urinaires* [Internet]. Springer Paris; 2007 [cited 2017 Jul 2]. p. 1–20. (Monographies en urologie). Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-48617-3_1
41. 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*. 2017; 45(1):33–40.
42. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol*. 2000; 10(8):509–15.
43. Nicolle LE. The Paradigm Shift to Non-Treatment of Asymptomatic Bacteriuria. *Pathog Basel Switz*. 2016; 5(2).
44. De Mouy D, Fabre R, Cavallo J-D, Arzouni J-P, Baynat M, Bicart-See A, et al. Community-acquired urinary tract infections in 15 to 65 years old female patients in France. Susceptibility of E. coli according to

history: AFORCOPI-BIO network 2003. *Med Mal Infect.* 2007; 37(9):594–8.

45. Katsarolis I, Poulakou G, Athanasia S, Kourea-Kremastinou J, Lambri N, Karaiskos E, et al. Acute uncomplicated cystitis: from surveillance data to a rationale for empirical treatment. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 35(1):62–7.
46. Spoorenberg V, Hulscher MEJL, Geskus RB, de Reijke TM, Opmeer BC, Prins JM, et al. A Cluster-Randomized Trial of Two Strategies to Improve Antibiotic Use for Patients with a Complicated Urinary Tract Infection. *Plos One.* 2015; 10(12):e0142672.
47. Qiao L-D, Chen S, Yang Y, Zhang K, Zheng B, Guo H-F, et al. Characteristics of urinary tract infection pathogens and their in vitro susceptibility to antimicrobial agents in China: data from a multicenter study. *Bmj Open.* 2013; 3(12):e004152.
48. Shigemura K, Tanaka K, Adachi M, Yamashita M, Arakawa S, Fujisawa M. Chronological change of antibiotic use and antibiotic resistance in *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *J Infect Chemother.* 2011; 17(5):646–51.
49. Fabre R, Mérens A, Lefebvre F, Epifanoff G, Cerutti F, Pupin H, et al. Susceptibility to antibiotics of *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infect.* 2010;40(10):555–9.
50. Kiffer CR, Mendes C, Oplustil CP, Sampaio JL. Antibiotic resistance and trend of urinary pathogens in general outpatients from a major urban city. *Int Braz J Urol.* 2007; 33(1):42–48;
51. Bouchillon SK, Badal RE, Hoban DJ, Hawser SP. Antimicrobial susceptibility of inpatient urinary tract isolates of gram-negative bacilli in the United States: results from the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART) program: 2009-2011. *Clin Ther.* 2013; 35(6):872–7.
52. Karlowsky JA, Lagacé-Wiens PRS, Simner PJ, DeCorby MR, Adam HJ, Walkty A, et al. Antimicrobial resistance in urinary tract pathogens in Canada from 2007 to 2009: CANWARD surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(7):3169–75.
53. Neuzillet Y, Naber KG, Schito G, Gualco L, Botto H. French results of the ARESC study: clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. Implications for empiric therapy. *Med Mal Infect.* 2012; 42(2):66–75.
54. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 34(5):407–13.
55. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents.* 2012; 39(1):45–51.
56. Etienne M, Lefebvre E, Frebourg N, Hamel H, Pestel-Caron M, Caron F, et al. Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis based on rapid urine test and local epidemiology: lessons from a primary care series. *Bmc Infect Dis.* 2014; 14:137.
57. Wagenlehner, Naber. Antibiotics and Resistance of Uropathogens. *EAU Update series.* 2004; 2(3):125-135. Disponible sur <http://www.eusupplements.europeanurology.com>;

58. Koningstein M, van der Bij AK, de Kraker MEA, Monen JC, Muilwijk J, de Greeff SC, et al. Recommendations for the empirical treatment of complicated urinary tract infections using surveillance data on antimicrobial resistance in the Netherlands. *Plos One*. 2014; 9(1):e86634.
59. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in The Netherlands in 2013, Nethmap 2015. Disponible sur www.swab.nl. 2014;
60. Stefaniuk E, Suchocka U, Bosacka K, Hryniewicz W. Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016; 35(8):1363–9.
61. Matsumoto T, Hamasuna R, Ishikawa K, Takahashi S, Yasuda M, Hayami H, et al. Nationwide survey of antibacterial activity against clinical isolates from urinary tract infections in Japan (2008). *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 37(3):210–8.
62. Ishikawa K, Hamasuna R, Uehara S, Yasuda M, Yamamoto S, Hayami H, et al. Japanese nationwide surveillance in 2011 of antibacterial susceptibility patterns of clinical isolates from complicated urinary tract infection cases. *J Infect Chemother*. 2015; 21(9):623–33.
63. Filiatrault L, McKay RM, Patrick DM, Roscoe DL, Quan G, Brubacher J, et al. Antibiotic resistance in isolates recovered from women with community-acquired urinary tract infections presenting to a tertiary care emergency department. *CJEM*. 2012; 14(5):295–305.
64. Siguier M, Sellier P, Bergmann J-F. BK-virus infections: a literature review. *Med Mal Infect*. 2012; 42(5):181–7.
65. Caron F. Prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte : ce qui a changé. À propos des recommandations 2008 de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). 2010; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/238845>
66. ONERBA (Observatoire National, de l' Epidémiologie, de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques). Rapport d'activité 2015. www.onerba.org. 2015;
67. Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(1):1–14.
68. Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8(3):159–66.
69. European Centre For Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2015. www.ecdc.europa.eu; 2017.
70. Schmiemann G, Gágyor I, Hummers-Pradier E, Bleidorn J. Resistance profiles of urinary tract infections in general practice--an observational study. *Bmc Urol*. 2012; 12:33.
71. Schechner V, Temkin E, Harbarth S, Carmeli Y, Schwaber MJ. Epidemiological interpretation of studies examining the effect of antibiotic usage on resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2013; 26(2):289–307.
72. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care

- on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 340:c2096.
73. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 352:i939.
74. Madaras-Kelly KJ, Remington RE, Fan VS, Sloan KL. Predicting antibiotic resistance to community-acquired pneumonia antibiotics in culture-positive patients with healthcare-associated pneumonia. *J Hosp Med*. 2012; 7(3):195–202.
75. Cizman M, Orazem A, Krizan-Hergouth V, Kolman J. Correlation between increased consumption of fluoroquinolones in outpatients and resistance of *Escherichia coli* from urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2001; 47(4):502.
76. Ashkenazi-Hoffnung L, Melamed N, Ben-Haroush A, Livni G, Amir J, Bilavsky E. The association of intrapartum antibiotic exposure with the incidence and antibiotic resistance of infantile late-onset serious bacterial infections. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011; 50(9):827–33.
77. Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S. Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10(3):514–7.
78. Gottesman BS, Carmeli Y, Shitrit P, Chowers M. Impact of quinolone restriction on resistance patterns of *Escherichia coli* isolated from urine by culture in a community setting. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(6):869–75.
79. Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58(2):401–7.
80. Hillier S, Roberts Z, Dunstan F, Butler C, Howard A, Palmer S. Prior antibiotics and risk of antibiotic-resistant community-acquired urinary tract infection: a case-control study. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60(1):92–9.
81. Shigehara K, Uchibayashi T, Maeda E, Namiki M. Detection of drug-resistant *Escherichia coli* in patients with complicated cystitis: analysis of risk factors. *Int J Urol*. 2009; 16(10):808–12.
82. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23(3):163–7.
83. Osthoff M, McGuinness SL, Wagen AZ, Eisen DP. Urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria: identification of risk factors and outcome predictors in an Australian tertiary referral hospital. *Int J Infect Dis*. 2015; 34:79–83.
84. Yilmaz E, Akalin H, Ozbey S, Kordan Y, Sinirtaş M, Gürcüoğlu E, et al. Risk factors in community-acquired/onset urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Chemother*. 2008; 20(5):581–5.
85. Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K, Colakoğlu S, Erdoğan H, Timurkaynak F, et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-

- acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(2):147–51.
86. Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65 Suppl 3:iii25–33.
87. Kiffer CRV, Camargo ECG, Shimakura SE, Ribeiro PJ, Bailey TC, Pignatari ACC, et al. A spatial approach for the epidemiology of antibiotic use and resistance in community-based studies: the emergence of urban clusters of *Escherichia coli* quinolone resistance in Sao Paulo, Brasil. *Int J Heal Geogr.* 2011; 10:17.
88. Colodner R, Kometiani I, Chazan B, Raz R. Risk factors for community-acquired urinary tract infection due to quinolone-resistant *E. coli*. *Infection.* 2008; 36(1):41–5.
89. Schaeffer EM. Re: Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection. *J Urol.* 2012; 187(1):153.
90. Johnson L, Sabel A, Burman WJ, Everhart RM, Rome M, MacKenzie TD, et al. Emergence of fluoroquinolone resistance in outpatient urinary *Escherichia coli* isolates. *Am J Med.* 2008; 121(10):876–84.
91. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F, Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56(5):914–8.
92. Ena J, Amador C, Martinez C, Ortiz de la Tabla V. Risk factors for acquisition of urinary tract infections caused by ciprofloxacin resistant *Escherichia coli*. *J Urol.* 1995; 153(1):117–20.
93. Van der Starre WE, van Nieuwkoop C, Paltansing S, van't Wout JW, Groeneveld GH, Becker MJ, et al. Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(3):650–6.
94. Vellinga A, Murphy AW, Hanahoe B, Bennett K, Cormican M. A multilevel analysis of trimethoprim and ciprofloxacin prescribing and resistance of uropathogenic *Escherichia coli* in general practice. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(7):1514–20.
95. Kahlmeter G, Menday P, Cars O. Non-hospital antimicrobial usage and resistance in community-acquired *Escherichia coli* urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52(6):1005–10.
96. Caron F, Wehrle V, Etienne M. The comeback of trimethoprim in France. *Med Mal Infect.* 2017; 47(4):253–60.
97. Burchall JJ, Elwell LP, Fling ME. Molecular Mechanisms of Resistance to Trimethoprim. *Rev Infect Dis.* 1982; 4(2):246–54.
98. Huovinen P, Sundström L, Swedberg G, Sköld O. Trimethoprim and sulfonamide resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39(2):279–89.
99. Huovinen P. Increases in rates of resistance to trimethoprim. *Clin Infect Dis.* 1997; 24 Suppl 1:S63–66.
100. Eliopoulos GM, Huovinen P. Resistance to Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *Clin Infect Dis.* 2001; 32(11):1608–14.
101. Then RL. Mechanisms of resistance to trimethoprim, the sulfonamides, and trimethoprim-

sulfamethoxazole. *Rev Infect Dis.* 1982; 4(2):261–9.

102. Sköld. Resistance to trimethoprim and sulfonamides. *Vet Res.* 2001; 32 (3-4):261–273.
103. Livermore DM, Stephens P, Weinberg J, Johnson AP, Gifford T, Northcott D, et al. Regional variation in ampicillin and trimethoprim resistance in *Escherichia coli* in England from 1990 to 1997, in relation to antibacterial prescribing. *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46(3):411–22.
104. Hay AD, Thomas M, Montgomery A, Wetherell M, Lovering A, McNulty C, et al. The relationship between primary care antibiotic prescribing and bacterial resistance in adults in the community: a controlled observational study using individual patient data. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56(1):146–53.
105. Brown PD, Freeman A, Foxman B. Prevalence and predictors of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Michigan. *Clin Infect Dis.* 2002; 34(8):1061–6.
106. Vellinga A, Tansey S, Hanahoe B, Bennett K, Murphy AW, Cormican M. Trimethoprim and ciprofloxacin resistance and prescribing in urinary tract infection associated with *Escherichia coli*: a multilevel model. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(10):2523–30.
107. Talan DA, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Stamm WE, Moran GJ, Emergency ID NET Study Group. Prevalence and risk factor analysis of trimethoprim-sulfamethoxazole- and fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* infection among emergency department patients with pyelonephritis. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(9):1150–8.
108. Duffy MA, Hernandez-Santiago V, Orange G, Davey PG, Guthrie B. Trimethoprim prescription and subsequent resistance in childhood urinary infection: multilevel modelling analysis. *Br J Gen Pr J R Coll Gen Pr.* 2013; 63(609):e238–243.
109. Metlay JP, Strom BL, Asch DA. Prior antimicrobial drug exposure: a risk factor for trimethoprim-sulfamethoxazole-resistant urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51(4):963–70.
110. Steinke DT, Seaton RA, Phillips G, MacDonald TM, Davey PG. Prior trimethoprim use and trimethoprim-resistant urinary tract infection: a nested case-control study with multivariate analysis for other risk factors. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 47(6):781–7.
111. Gangcuangco LM, Alejandria M, Henson KE, Alfaraz L, Ata RM, Lopez M, et al. Prevalence and risk factors for trimethoprim-sulfamethoxazole-resistant *Escherichia coli* among women with acute uncomplicated urinary tract infection in a developing country. *Int J Infect Dis.* 2015; 34:55–60.
112. Colgan R, Johnson JR, Kuskowski M, Gupta K. Risk factors for trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in patients with acute uncomplicated cystitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(3):846–51.
113. McIsaac WJ, Mazzulli T, Permaul J, Moineddin R, Low DE. Community-acquired antibiotic resistance in urinary isolates from adult women in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2006; 17(6):337–40.
114. Howard AJ, Magee JT, Fitzgerald KA, Dunstan FD, Welsh Antibiotic Study Group. Factors associated with antibiotic resistance in coliform organisms from community urinary tract infection in Wales. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 47(3):305–13.
115. SIGN :Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of suspected bacterial urinary tract

- infection in adults. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk>. 2012 Jul;
116. NICE, National Institute for Health and Care Excellence. Urinary tract infections in adults. Disponible sur www.nice.org.uk. 2015;
 117. Nicolle LE. A practical guide to antimicrobial management of complicated urinary tract infection. *Drugs Aging*. 2001; 18(4):243–54.
 118. Caron F, Etienne M. Emergence of fluoroquinolone resistance in outpatient urinary *Escherichia coli* isolates. *Am J Med*. 2010; 123(3):e13.
 119. Anderson JD, Lacey RW, Lewis EL, Sellin MA. Failure to demonstrate an advantage in combining sulphamethoxazole with trimethoprim in an experimental model of urinary infection. *J Clin Pathol*. 1974; 27(8):619–22.
 120. HAS (Haute Autorité de Santé). DELPRIM 300 mg, comprimé. Disponible sur <https://www.has-sante.fr>. 2016;
 121. HAS (Haute Autorité de Santé). SELEXID (pivmecillinam) antibiotique apparenté aux bêta-lactamines. Disponible sur <https://www.has-sante.fr>. 2013 avril;
 122. Comité scientifique spécialisé temporaire. ANSM : Evaluation du traitement antibiotique des infections urinaires. Disponible sur <http://ansm.sante.fr>. 2015;
 123. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided Midstream Urine Culture and Acute Cystitis in Premenopausal Women. *N Engl J Med*. 2013; 369(20):1883–91.
 124. Société Française de Microbiologie. CA-SFM Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie. Disponible sur <http://www.sfm-microbiologie.org>. 2015;
 125. Barth JH, Misra S, Aakre KM, Langlois MR, Watine J, Twomey PJ, et al. Why are clinical practice guidelines not followed? *Clin Chem Lab Med*. 2016; 54(7):1133–9.
 126. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. 1999; 282(15):1458–65.
 127. Bachimont J, Cogneau J, Letourmy A. Pourquoi les médecins généralistes n'observent-ils pas les recommandations de bonnes pratiques cliniques ? L'exemple du diabète de type 2. *Sci Sociales Santé*. 2006; 24(2):75–103.
 128. Mickan S, Burls A, Glasziou P. Patterns of “leakage” in the utilisation of clinical guidelines: a systematic review. *Postgrad Med J*. 2011; 87(1032):670–9.
 129. Kent B, Hutchinson AM, Fineout-Overholt E. Getting evidence into practice-understanding knowledge translation to achieve practice change. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2009; 6(3):183–5.
 130. Natsch S, van der Meer JWM. The role of clinical guidelines, policies and stewardship. *J Hosp Infect*. 2003; 53(3):172–6.
 131. Bardsley A. Diagnosis, prevention and treatment of urinary tract infections in older people. *Nurs Older People*. 2017; 29(2):32–8.

132. Kaye D. Complicated Urinary Tract Infection in the Geriatric Population. *Curr Geriatr Reports*. 2015; 4(1):79–86.
133. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary Tract Infections in Older Women. *JAMA*. 2014; 311(8):844–54.
134. Raz R. Urinary Tract Infection in Postmenopausal Women. *Korean J Urol*. 2011; 52(12):801–8.
135. Eriksson I, Gustafson Y, Fagerström L, Olofsson B. Prevalence and factors associated with urinary tract infections (UTIs) in very old women. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010; 50(2):132–5.
136. Arinzon Z, Shabat S, Peisakh A, Berner Y. Clinical presentation of urinary tract infection (UTI) differs with aging in women. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012; 55(1):145–7.
137. Takahashi A, Kanamaru S, Kurazono H, Kunishima Y, Tsukamoto T, Ogawa O, et al. *Escherichia coli* isolates associated with uncomplicated and complicated cystitis and asymptomatic bacteriuria possess similar phylogenies, virulence genes, and O-serogroup profiles. *J Clin Microbiol*. 2006; 44(12):4589–92.
138. Tabasi M, Karam MRA, Habibi M, Mostafavi E, Bouzari S. Genotypic Characterization of Virulence Factors in *Escherichia coli* Isolated from Patients with Acute Cystitis, Pyelonephritis and Asymptomatic Bacteriuria. *J Clin Diagn Res Jcdr*. 2016; 10(12):DC01–DC07.
139. Molander U, Arvidsson L, Milsom I, Sandberg T. A longitudinal cohort study of elderly women with urinary tract infections. *Maturitas*. 2000; 34(2):127–31.
140. Ishihara S, Yokoi S, Ito M, Kobayashi S, Deguchi T. Pathologic significance of *Staphylococcus saprophyticus* in complicated urinary tract infections. *Urology*. 2001; 57(1):17–20.
141. Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher A, Kahn JB. Identification and pretherapy susceptibility of pathogens in patients with complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis enrolled in a clinical study in the United States from November 2004 through April 2006. *Clin Ther*. 2007; 29(10):2215–21.
142. Nguyen HT, Hurwitz RS, Defoor WR, Minevich E, McAdam AJ, Mortensen JE, et al. Trimethoprim in vitro antibacterial activity is not increased by adding sulfamethoxazole for pediatric *Escherichia coli* urinary tract infection. *J Urol*. 2010; 184(1):305–10.
143. Brumfitt W, Pursell R. Double-blind trial to compare ampicillin, cephalexin, co-trimoxazole, and trimethoprim in treatment of urinary infection. *Br Med J*. 1972; 2(5815):673–6.
144. Lacey RW, Lord VL, Gunasekera HK, Leiberman PJ, Luxton DE. Comparison of trimethoprim alone with trimethoprim sulphamethoxazole in the treatment of respiratory and urinary infections with particular reference to selection of trimethoprim resistance. *Lancet Lond Engl*. 1980; 1(8181):1270–3.
145. Kasanen A, Sundquist H. Trimethoprim alone in the treatment of urinary tract infections: eight years of experience in Finland. *Rev Infect Dis*. 1982; 4(2):358–65.
146. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomicin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*. 1998; 10(1):39–47.
147. Bailey RR, Smith AH, Peddie BA, General P. Lomefloxacin compared with trimethoprim for the

treatment of women with cystitis. *Int J Antimicrob Agents*. 1993; 3(2):129–32.

148. Spencer RC, Cole TP. Ofloxacin versus trimethoprim and co-trimoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in general practice. *Br J Clin Pract*. 1992; 46(1):30–3.
149. Osterberg E, Aberg H, Hallander HO, Kallner A, Lundin A. Efficacy of single-dose versus seven-day trimethoprim treatment of cystitis in women: a randomized double-blind study. *J Infect Dis*. 1990; 161(5):942–7.
150. 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 Pr*. 2005; 11(2):55–8.
151. Stamm WE, Counts GW, McKeivitt M, Turck M, Holmes KK. Urinary prophylaxis with trimethoprim and trimethoprim-sulfamethoxazole: efficacy, influence on the natural history of recurrent bacteriuria, and cost control. *Rev Infect Dis*. 1982; 4(2):450–5.
152. Svensson R, Larsson P, Lincoln K. Low dose trimethoprim prophylaxis in long term control of chronic recurrent urinary tract infection. *Scand J Infect Dis*. 1982; 14(2):139–42.
153. Dibbern DA, Montanaro A. Allergies to sulfonamide antibiotics and sulfur-containing drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 100(2):91–100; quiz 100–103, 111.
154. Pathak S, Power B. Bilateral acute anterior uveitis as a side effect of trimethoprim. *ResearchGate*. 2007; 21(2):252–3.
155. Mortimer NJ, Bermingham MR, Chapple SJ, Sladden MJ. Fatal adverse drug reaction to trimethoprim. *Aust Fam Physician*. 2005; 34(5):345–6.
156. Das G, Bailey MJ, Wickham JEA. Drug points: Toxic epidermal necrolysis and trimethoprim. *Br Med J Clin Res Ed*. 1988; 296(6636):1604–5.
157. Arola O, Peltonen R, Rossi T. Arthritis, uveitis, and Stevens-Johnson syndrome induced by trimethoprim. *Lancet*. 1998; 351(9109):1102.
158. Hughes BR, Holt P j. a., Marks R. Trimethoprim associated fixed drug eruption. *Br J Dermatol*. 1987; 116(2):241–2.
159. Kristinsson JK, Hannesson OB, Sveinsson O, Thorleifsson H. Bilateral anterior uveitis and retinal haemorrhages after administration of trimethoprim. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997; 75(3):314–5.
160. Gilroy N, Gottlieb T, Spring P, Peiris O. Trimethoprim-induced aseptic meningitis and uveitis. *Lancet*. 1997; 350(9071):112.
161. Tilden ME, Rosenbaum JT, Fraunfelder FT. Systemic sulfonamides as a cause of bilateral, anterior uveitis. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1991; 109(1):67–9.
162. Batchelor BIF, Crook DWM, Jones T, Bowler ICJW. Impact of guidelines for the diagnosis of urinary tract infection on trimethoprim susceptibility of *Escherichia coli*. *ResearchGate*. 2002; 49(1):223–4.
163. Sundqvist M, Geli P, Andersson DI, Sjölund-Karlsson M, Runehagen A, Cars H, et al. Little evidence for reversibility of trimethoprim resistance after a drastic reduction in trimethoprim use. *J Antimicrob*

Chemother. 2010; 65(2):350–60.

164. Gupta K, Stamm WE. Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. *Int J Antimicrob Agents*. 2002; 19(6):554–6.

165. Norwegian Society of Infectious Diseases. Antibiotikabruk i primærhelsetjenesten. 2015. Disponible sur: <http://www.antibiotikaiaillmennpraksis.no>.

166. Dutch Working Party on Antibiotic Policy. Guidelines for Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infection in Adults. 2013. Disponible sur: www.swab.nl.

167. Swedish Society of Infectious Diseases. Urinvägsinfektioner hos vuxna. 2013. Disponible sur: www.infektion.net.

168. Wehrlé V. Triméthoprime et infections urinaires : activité bactériostatique et bactéricide du triméthoprime comparées au sulfaméthoxazole vis-à-vis d'une collection de souches de *E. coli*. [Rouen]; 2017 (référence non publiée à ce jour).

169. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. Pivmecillinam in complicated urinary infections failing to respond to conventional therapy. *Infection*. 1982; 10(3):149–52.

170. Nicolle LE, Madsen KS, Debeeck GO, Blochlinger E, Borrild N, Bru JP, et al. Three days of pivmecillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(7):487–92.

171. Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2000; 46 Suppl 1:35–39; discussion 63–65.

172. 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*. 2007; 25(1):49–57.

173. Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Grinsted P. Pivmecillinam versus sulfamethizole for short-term treatment of uncomplicated acute cystitis in general practice: a randomized controlled trial. *Scand J Prim Health Care*. 2009; 27(1):6–11.

174. Graninger W. Pivmecillinam--therapy of choice for lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2003; 22 Suppl 2:73–8.

175. Duployez C, Loiez C, Cattoen C, Descamps D, Wallet F, Vachée A, et al. In vitro susceptibility to mecillinam of *Escherichia coli* strains isolated from the urine of pregnant women. *Med Mal Infect*. 2016; 46(8):436–41.

176. O'Kelly F, Kavanagh S, Manecksha R, Thornhill J, Fennell JP. Characteristics of gram-negative urinary tract infections caused by extended spectrum beta lactamases: pivmecillinam as a treatment option within South Dublin, Ireland. *Bmc Infect Dis*. 2016; 16(1):620.

177. Jansåker F, Frimodt-Møller N, Sjögren I, Dahl Knudsen J. Clinical and bacteriological effects of pivmecillinam for ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* in urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69(3):769–72.

178. Titelman E, Iversen A, Kalin M, Giske CG. Efficacy of pivmecillinam for treatment of lower urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist* Larchmt N. 2012; 18(2):189–92.
179. Thomas K, Weinbren MJ, Warner M, Woodford N, Livermore D. Activity of mecillinam against ESBL producers in vitro. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57(2):367–8.
180. Brenwald NP, Andrews J, Fraise AP. Activity of mecillinam against AmpC beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58(1):223–4.
181. Granlund M, Landgren E, Henning C. Pivmecillinam in treatment of *Staphylococcus saprophyticus* urinary tract infections. *Scand J Infect Dis*. 1983; 15(1):65–9.
182. Kresken M, Körber-Irrgang B, Naber KG. In-vitro activity of mecillinam against urine isolates of *Escherichia coli* from outpatient departments in Germany. *Aktuelle Urol*. 2017; 48(3):243–7.
183. Public Health England. Management of infection guidance for primary care for consultation and local adaptation. 2017. Disponible sur: www.gov.uk.
184. Reffert JL, Smith WJ. Fosfomycin for the treatment of resistant gram-negative bacterial infections. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2014; 34(8):845–57.
185. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *Int J Infect Dis*. 2011; 15(11):e732–739.
186. Zhanel GG, Walkty AJ, Karlowsky JA. Fosfomycin: A First-Line Oral Therapy for Acute Uncomplicated Cystitis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2016 :2082693.
187. Silver LL. Fosfomycin: Mechanism and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017; 7(2):a025262.
188. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 29(1):62–5.
189. Qiao L-D, Zheng B, Chen S, Yang Y, Zhang K, Guo H-F, et al. Evaluation of three-dose fosfomycin tromethamine in the treatment of patients with urinary tract infections: an uncontrolled, open-label, multicentre study. *Bmj Open*. 2013; 3(12):e004157.
190. Giancola SE, Mahoney MV, Hogan MD, Raux BR, McCoy C, Hirsch EB. Assessment of Fosfomycin for Complicated or Multidrug-Resistant Urinary Tract Infections: Patient Characteristics and Outcomes. *Chemotherapy*. 2017; 62(2):100–4.
191. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(11):5744–8.
192. Oteo J, Bautista V, Lara N, Cuevas O, Arroyo M, Fernández S, et al. Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65(11):2459–63.

193. Cortes-Penfield NW, Trautner BW. Nitrofurantoin, an Excellent Empiric Choice for Outpatient Cystitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60(12):7535.
194. Tasbakan MI, Pullukcu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Ulusoy S. Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2012; 40(6):554–6.
195. Babiker A, Sanchez GV, Bhandary S, Bordon JM. Reply to “Nitrofurantoin, an Excellent Empiric Choice for Outpatient Cystitis.” *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60(12):7536.
196. Sanchez GV, Babiker A, Master RN, Luu T, Mathur A, Bordon J. Antibiotic Resistance among Urinary Isolates from Female Outpatients in the United States in 2003 and 2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60(5):2680–3.
197. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med.* 2007; 167(20):2207–12.
198. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70(9):2456–64.
199. HAS (Haute Autorité de Santé). Furandantine. Commission de la transparence. Avis 8 janvier 2014. Disponible sur <http://www.has-santé.fr>
200. Cunha BA, Cunha CB, Lam B, Giuga J, Chin J, Zafonte VF, et al. Nitrofurantoin safety and effectiveness in treating acute uncomplicated cystitis (AUC) in hospitalized adults with renal insufficiency: antibiotic stewardship implications. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017; 36(7):1213–6.
201. Sakaan SA, Twilla JD, Usery JB, Winton JC, Self TH. Nitrofurantoin-induced hepatotoxicity: a rare yet serious complication. *South Med J.* 2014; 107(2):107–13.
202. Santos JM, Batech M, Pelter MA, Deamer RL. Evaluation of the Risk of Nitrofurantoin Lung Injury and Its Efficacy in Diminished Kidney Function in Older Adults in a Large Integrated Healthcare System: A Matched Cohort Study. *J Am Geriatr Soc.* 2016; 64(4):798–805.
203. Livianos K, Karampi E-S, Sotiriou A, Tavernaraki K, Styliara P, Kainis E. Nitrofurantoin-induced acute pulmonary toxicity. *Respirol Case Reports.* 2016; 4(1):25–7.
204. Mullerpattan JB, Dagaonkar RS, Shah HD, Udwardia ZF. Fatal nitrofurantoin lung. *J Assoc Physicians India.* 2013; 61(10):758–60.
205. Kabbara WK, Kordahi MC. Nitrofurantoin-induced pulmonary toxicity: A case report and review of the literature. *J Infect Public Health.* 2015; 8(4):309–13.
206. Broes MJM, Roelofs BFWR, Mudde AH, Hoornenborg E. Pulmonary toxicity resulting from the use of nitrofurantoin. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012; 156(44):A4990.
207. Sorin B, Pineton de Chambrun M, Haroche J, Freund Y, Miyara M, Charlotte F, et al. Autoimmune hepatitis triggered by nitrofurantoin: A rare drug-induced toxicity. *Rev Med Interne.* 2016; 37(2):131–4.

208. Sakaan SA, Twilla JD, Usery JB, Winton JC, Self TH. Nitrofurantoin-induced hepatotoxicity: a rare yet serious complication. *South Med J*. 2014; 107(2):107–13.
209. Claussen K, Stocks E, Bhat D, Fish J, Rubin CD. How Common Are Pulmonary and Hepatic Adverse Effects in Older Adults Prescribed Nitrofurantoin? *J Am Geriatr Soc*. 2017; 65(6):1316–20.
210. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther*. 1999; 21(11):1864–72.
211. Lutters M, Vogt-Ferrier NB. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008, 16;(3):CD001535.
212. Nicolle LE. Short-term therapy for urinary tract infection: success and failure. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 31 Suppl 1:S40–45.
213. Daley P, Penney C, Wakeham S, Compton G, McKim A, O’Keefe J, et al. Urinary tract infection diagnosis and response to therapy in long-term care: A prospective observational study. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Medicale*. 2015; 26(3):133–6.
214. Guglietta A. Recurrent urinary tract infections in women: risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis. *Future Microbiol*. 2017; 12:239–46.
215. Sundén F, Håkansson L, Ljunggren E, Wullt B. *Escherichia coli* 83972 bacteriuria protects against recurrent lower urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying. *J Urol*. 2010; 184(1):179–85.
216. 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*. 2010; 184(2):564–9.
217. Semins MJ, Shore AD, Makary MA, Weiner J, Matlaga BR. The impact of obesity on urinary tract infection risk. *Urology*. 2012; 79(2):266–9.