



**HAL**  
open science

# La prise en charge des cystites aiguës dans le bassin hyérois

Gaelle Bauret

► **To cite this version:**

Gaelle Bauret. La prise en charge des cystites aiguës dans le bassin hyérois. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02093798

**HAL Id: dumas-02093798**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02093798v1>**

Submitted on 9 Apr 2019

**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.

**La prise en charge des cystites aiguës dans le bassin hyérois**

**T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 8 Novembre 2018**

**Par Madame Gaelle BAURET**

**Née le 6 juin 1987 à Hyères (83)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur LECHEVALLIER Eric</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur LAGIER Jean-Christophe</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur (MCU-PH) GOURIET Frédérique</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur GAYET Stéphane</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur ANDREOTTI Gérard</b>	<b>Directeur</b>



**La prise en charge des cystites aiguës dans le bassin hyérois**

**T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant  
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 8 Novembre 2018**

**Par Madame Gaelle BAURET**

**Née le 6 juin 1987 à Hyères (83)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur LECHEVALLIER Eric</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur LAGIER Jean-Christophe</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur (MCU-PH) GOURIET Frédérique</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur GAYET Stéphane</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur ANDREOTTI Gérard</b>	<b>Directeur</b>

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DE MEDECINE

**Doyen** : Georges LEONETTI

**Vice-Doyen aux Affaires Générales** : Patrick DESSI  
**Vice-Doyen aux Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Assesseurs :**

- \* aux Etudes : Jean-Michel VITON
- \* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- \* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- \* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- \* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- \* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- \* aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission :**

- \* 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- \* 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- \* 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- \* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- \* DU-DIU : Véronique VITTON
- \* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- \* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- \* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- \* Démographie Médicale et Filiatisation : Roland SAMBUC
- \* Relations Internationales : Philippe PAROLA
- \* Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : \* Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service :**

- \* Communication : Laetitia DELOUIS
- \* Examens : Caroline MOUTTET
- \* Logistique : Joëlle FRAVEGA
- \* Maintenance : Philippe KOCK
- \* Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUBE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jean-Claude  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs  
DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs  
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs  
O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs  
P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs  
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président  
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs  
A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs  
H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur  
W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs  
S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs  
E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur  
P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs  
R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur  
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
<b>2000</b>	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
<b>2001</b>	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
<b>2002</b>	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
<b>2003</b>	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
<b>2004</b>	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
<b>2005</b>	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
<b>2006</b>	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
<b>2007</b>	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2018

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne		<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	FUENTES Stéphane	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GABERT Jean	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GAINNIER Marc	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARCIA Stéphane	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GARIBOLDI Vlad	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDART Jean	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GENTILE Stéphanie	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GERBEAUX Patrick	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine  
PAGANELLI Franck  
PANUEL Michel  
PAPAZIAN Laurent  
PAROLA Philippe  
PARRATTE Sébastien  
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure  
PELLETIER Jean  
PETIT Philippe  
PHAM Thao  
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique  
PIQUET Philippe  
PIRRO Nicolas  
POINSO François  
RACCAH Denis  
RAOULT Didier  
REGIS Jean  
REYNAUD/GAUBERT Martine  
REYNAUD Rachel  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth  
*RIDINGS Bernard Surnombre*

ROCHE Pierre-Hugues  
ROCH Antoine  
ROCHWERGER Richard  
ROLL Patrice  
ROSSI Dominique  
ROSSI Pascal  
ROUDIER Jean  
SALAS Sébastien  
*SAMBUC Roland Surnombre*  
SARLES Jacques  
SARLES/PHILIP Nicole  
SCAVARDA Didier  
SCHLEINITZ Nicolas  
SEBAG Frédéric  
SEITZ Jean-François  
SIELEZNEFF Igor  
SIMON Nicolas  
STEIN Andréas  
TAIEB David  
THIRION Xavier  
THOMAS Pascal

THUNY Franck  
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès  
TRIGLIA Jean-Michel  
TROPIANO Patrick  
TSIMARATOS Michel  
TURRINI Olivier  
VALERO René  
VAROQUAUX Arthur Damien  
VELLY Lionel  
VEY Norbert  
VIDAL Vincent  
VIENS Patrice  
VILLANI Patrick  
VITON Jean-Michel  
VITTON Véronique  
VIEHWEGER Heide Elke  
VIVIER Eric  
XERRI Luc

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
FILIPPI Simon

### **PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL**

BURKHART Gary

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud ( <i>Disponibilité</i> )	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**  
**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
KERBAUL François (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
*MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre*  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
MICHELET Pierre (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
*ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre*  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
*LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre*  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
CURVALE Georges (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU-PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH)  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony (PU-PH)  
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
DODDOLI Christophe (PU-PH)  
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
MACE Loïc (PU-PH)  
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
AMABILE Philippe (PU-PH)  
BARTOLI Michel (PU-PH)  
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*  
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*  
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
BOYER Laurent (PU-PH)  
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)  
GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*  
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERRROT Thierry (PU-PH)  
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,**

**RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)  
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
SEITZ Jean-François (PU-PH)  
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
KRAHN Martin (PU-PH)  
LEVY Nicolas (PU-PH)  
MONCLA Anne (PU-PH)  
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
TOGA Caroline (MCU-PH)  
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
BOUBLI Léon (PU-PH)  
BRETTELLE Florence (PU-PH)  
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
COURBIERE Blandine (PU-PH)  
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)  
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

#### **IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
OLIVE Daniel (PU-PH)  
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
ROBERT Philippe (MCU-PH)  
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

#### **MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
PAROLA Philippe (PU-PH)  
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

#### **MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
DISDIER Patrick (PU-PH)  
DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
*FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre*  
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
ROSSI Pascal (PU-PH)  
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

#### **NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
RACCAH Denis (PU-PH)  
VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*  
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

#### **ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

#### **OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
HOFFART Louis (PU-PH)  
MATONTI Frédéric (PU-PH)  
*RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre*

#### **HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
COSTELLO Régis (PU-PH)  
CHIARONI Jacques (PU-PH)  
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

#### **MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

LEONETTI Georges (PU-PH)  
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)  
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

#### **MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
VITON Jean-Michel (PU-PH)

#### **MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

#### **NEPHROLOGIE 5203**

*BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre*  
BRUNET Philippe (PU-PH)  
BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
MOAL Valérie (PU-PH)

#### **NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
FUENTES Stéphane (PU-PH)  
REGIS Jean (PU-PH)  
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
GRAILLON Thomas (MCU PH)

#### **NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
FELICIAN Olivier (PU-PH)  
PELLETIER Jean (PU-PH)

#### **PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 MARY Charles (MCU-PH)  
 RANQUE Stéphane (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 SARLES Jacques (PU-PH)  
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 OUDIN Claire (MCU-PH)  
 OVAERT Caroline (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANCON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)

**CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 PANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)  
 VALLI Marc (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)  
 DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (MCU-PH)  
 REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018  
 RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre  
 GREILLIER Laurent (PU PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

# REMERCIEMENTS

A Monsieur le professeur **Eric Lechevallier** : merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. Malgré votre emploi du temps chargé, vous avez à chaque fois été disponible et très réactif. Je vous en remercie. Recevez ici la marque de mon profond respect.

A Monsieur le professeur **Jean-Christophe Lagier** et au Dr **Frédérique Gouriet** : je vous suis reconnaissante d'accepter de juger ce travail sans me connaître. Recevez ici toute l'expression de ma gratitude.

A Monsieur le docteur **Stéphane Gayet** : je tenais à avoir dans mon jury un médecin qui m'avait vu en stage. Vous avez vu mes premiers pas en tant qu'externe, et vous êtes une des premières personnes à m'avoir encouragé sur mes premiers travaux à présenter en public. Ce fut une réussite, et vous n'y êtes pas pour rien. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A Monsieur de docteur **Gérard Andréotti** : médecin très apprécié de ses patients mais aussi de ses internes, tu as d'abord été mon maître de stage en cabinet, puis mon directeur de thèse. Tu m'as montré une autre façon de faire de la médecine de ville et je t'en remercie. Merci d'être resté avec moi malgré mes multiples changements de sujets, mon internat fini depuis longtemps et mes interrogations. Tu as toujours été très disponible et tu m'as incitée à faire toujours mieux.

A **mes parents** : merci de m'avoir permis de réaliser les études dont j'ai toujours rêvé et de traverser ces longues années confortablement. De la recherche d'appartement, aux heures passées le soir à réciter les textes de science humaines par téléphone, c'est grâce à vous si j'en suis là. Encore merci.

A **ma grand-mère** : cela fait des mois et des mois que tu me tannes « alors, quand est-ce que tu passes ta thèse ? » Eh bien voilà, nous y sommes ! il me reste un seul grand-parent alors je la garde précieusement. Et bon pied, bon œil ! Comme je regrette que Jacques ne soit pas là... je n'ai pas grandi assez vite pour profiter de ces moments avec lui.

A **ma tante** : je ne te l'ai jamais dit, mais je t'admire pour tout ce que tu as fait jusqu'ici. Il faut beaucoup de courage et d'amour, mais nous le savons, tu es une passionnée !

A **Germaine et Paul** : Germaine, ta détermination ne cessera jamais de m'impressionner ! Mille mercis pour tout ce que tu as fait, de la mise en page aux corrections de *E. coli* (je pense que tu seras contente de ne plus le voir celui-la !), en passant par les mille relectures. Merci à Paul de me l'avoir prêtée tout ce temps !

A **Anthony** : mon meilleur ami. C'était obligé qu'on se rencontre dans un colon géant quand j'y repense ! Un truc aussi loufoque ne pouvait arriver qu'à nous ! Même si tu es loin, nos échanges sms, photos débiles et vidéos en tout genre font maintenant partie de mon quotidien et me font sourire chaque jour. Tu es un chouette mec !

A **Mathieu S** : nul doute que j'ai trouvé un vrai ami en te rencontrant en D2 ! Et je ne cesserais de te remercier pour le temps que tu as passé pour moi en D4. On a commencé avec des moments pas très cools mais maintenant, entre les jeux, les escape game et les sorties loufoques pour lesquelles tu es toujours partant, je trouve qu'on s'en sort plutôt bien ! Je suis très heureuse que tu aies trouvé Audrey pour t'accompagner dans la vie. C'est une fille douce et sincère, tu as tiré le gros lot !

A **Marie A** : c'était trop cool de se découvrir à l'hôpital militaire, ces 6 mois m'ont paru bien plus agréables grâce à toi ! Tu es une fille géniale, toujours souriante et motivée pour tout, j'adore ! Je suis trop contente que vous vous soyez rapprochés de Hyères !!

A **Marie B** : maman pipelette ! Quelle chance que nos noms soient si proches, c'est grâce à eux que nous nous connaissons et je suis ravie qu'on soit toujours restées en contact. St Etienne de Baïgoiry, la découverte du Bluetooth en P1, pacs, mariage et soirées, j'ai plein de bons souvenirs avec toi, et j'espère en avoir encore plein d'autres !

A **Roxane** : mon bouchon ! Je suis trop contente que tu aies pris cette dispo pour te retrouver dans ma promo ! Encore merci du temps que tu as passé pour moi en D4. J'adore nos vacances entre nanas, à faire de la « guim » et de « l'aquaguim », à parler façon « Mado la niçoise », à ramasser des pommes de pins en pensant que ce sont des hérissons... Tu me fais trop rire ! Reviens vite dans le var !!

A **Pauline** : la gynéco à l'emploi du temps de ministre ! On a passé de sacrés moments ensemble ! Les soirées médecine, les heures interminables au CCM, les sous-colles à l'appart, mais aussi la neyyyge, la planche, la Corse, Castellane... ! Finalement, t'es overbookée mais tu as toujours su me consacrer du temps, que ce soit dans les mauvais comme dans les bons moments. Encore merci, j'espère qu'on en aura encore plein d'autres !

A **Mathieu B** : le corse ! On s'est jamais lâchés depuis la P1, tu m'a suivie à Digne puis colloc à Marseille ! On en a fait quand même ! Je suis contente qu'on soit toujours en contact malgré les années et j'espère que tu trouveras enfin la voie qui te convient.

Aux **dignois** : « on est tous des copains, en train d'venir médecins, tu vois l'04, si c'est pas trop d' éclate » ! On formait une bonne équipe, et pour commencer l'internat, je n'aurais pas pu rêver mieux ! Roman, nos sessions de ski et nos fous rires me manquent !! Catoch, quand est-ce qu'on rechanté ensemble ? Tozza, on a été colloc un an, c'était bien trop court !! Merci pour ces moments partagés avec vous !

A **Leslie et Rams** : tu es ma coiffeuse attitrée et j'adore venir discuter avec toi sur les nouveaux bonbons que l'on ne connaît pas encore ! je suis contente pour toi, ton petit salon, puis le mariage, et maintenant votre petite, je vous souhaite plein de bonheur.

A ma cousine **Eléonore** : ma cousine au grand cœur. Toi aussi cela fait un moment que tu me tannes pour cette thèse ! Eh bien voilà, c'est fait ! J'espère qu'on aura d'autres occasions de se revoir, tu es une chouette femme.

A **Romain** : surfeur passionné ! Tu es vraiment un mec bien. J'aime bien discuter avec toi de tout et de rien, de van VW, de snowboard, de surf... Il est clair que nos passions communes nous amèneront à faire plus de sessions ensemble !

A **Sandrine** : j'ai beaucoup aimé notre voyage « surf girls », on remet ça quand tu veux !

A **Clémentine** : trop cool de t'avoir rencontrée à Ste Anne ! Entre le kite, la planche et les sorties, il reste plus que l'hôpital te libère un peu de temps pour qu'on se voit plus souvent !

A **Axel** : mon co-équipier de la fac, avec Mott ! Merci d'avoir été là pendant tout cet externat et mes nombreuses questions existentielles ! On a fait pas mal de choses ensemble, entre Hyères, Toulon, la Corse et le skiiii ! Merci de nous avoir fait partager tes nombreuses sessions ski à Serre Chevalier, je surfe bien mieux qu'avant grâce à toi !

A **Mott** : nos fous-rires et nos délires me manquent grave ! Il est passé de l'eau sous les ponts depuis mais reviens vite dans le sud !!

A **Chouch** : je garde un souvenir génial de ces années d'externat et de notre année en colloc ! Toi aussi tu me manques, et je regrette qu'on ne se voie pas plus souvent...

A **Maxou** : toi aussi tu fais partie de ces années, les karaokés, les sorties en boîtes, les soirées à Aix, je n'ai rien oublié !

A **Marion** : tu es une fille super drôle et pleine de vie ! Hâte de refaire le monde avec toi et Marie autour d'un verre de vin !

A **Clem, Nico** et **Ju** : depuis la colo, on ne s'est plus quittés. Mes études ont fait qu'on s'est moins vus un moment, mais j'apprécie de toujours vous voir quand je suis sur Hyères !

A **Alain** : mon mandarin. Je crois qu'on s'est bien entraînés l'un l'autre à mettre en pratique la voie du kiff et du carpe diem. Profiter de la vie, voyager, être sur le spot à chaque fois qu'il y a du vent, c'est bien plus important qu'un compte en banque ! Merci pour ce partage et pour l'amour que tu me donne chaque jour.

A ceux qui m'ont donné un coup de main pour cette thèse : Dr **Laurent Kbaier**, Dr **Franck Cuquemelle**, Dr **François Combes** et **Copp reprographie**.

A Mme **Simone Richard** : vous avez répondu présente à ma « bouteille à la mer » pour les biostatistiques. Merci du temps que vous y avez passé et merci de votre gentillesse.

# TABLE DES MATIERES

I.	<b>Introduction</b> .....	4
II.	<b>Généralités</b> .....	6
	<b>A. Terminologie des infections urinaires</b> .....	6
	1. Infections urinaires simples.....	6
	2. Infections urinaires à risque de complication.....	6
	3. Infections urinaires graves.....	7
	4. Infections urinaires à répétition.....	7
	5. Colonisation urinaire.....	7
	<b>B. Epidémiologie</b> .....	7
	<b>C. Physiopathologie</b> .....	9
	<b>D. Antibiorésistance</b> .....	10
	1. Définition.....	10
	2. Historique.....	11
	3. Actualité.....	13
	4. Mécanismes.....	14
	a) Résistance naturelle et résistance acquise.....	14
	b) Mécanismes génétiques.....	15
	c) Mécanismes biochimiques.....	16
	5. Terminologie.....	17
	a) BMR (bactérie multi résistante).....	17
	b) BHRe (bactérie hautement résistante émergente).....	17
	6. Origine des données de sensibilité aux antibiotiques.....	17
	<b>E. Résistance de <i>Escherichia coli</i> aujourd'hui</b> .....	18
	1. Amoxicilline.....	19
	2. Amoxicilline + acide clavulanique.....	19
	3. Pivmécillinam.....	19
	4. Céphalosporines.....	20
	a) En ville.....	20
	b) En établissements de santé.....	21
	5. Triméthoprim (TMP) et triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX).....	21
	6. Quinolones.....	22
	7. Fosfomycine-trométamol.....	24
	8. Nitrofurantoïne.....	24
	9. Récapitulatif des résistances d' <i>E. coli</i> aux antibiotiques.....	25
	<b>F. <i>Escherichia coli</i> producteurs de BLSE impliqués dans les IU communautaires</b> .....	25
	1. Généralités sur les BLSE.....	25
	a) En ville.....	26
	b) En établissements de santé.....	27
	2. Facteurs de risque de BLSE chez l'adulte.....	28
	3. Quand prendre en compte le risque de EBLSE pour l'antibiothérapie probabiliste ?.....	29

4.	Résistance aux antibiotiques de EBLSE.....	29
<b>G.</b>	<b>Résistances émergentes des entérobactéries.....</b>	<b>30</b>
1.	Les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)...	30
2.	Résistance à la colistine.....	31
<b>H.</b>	<b>Recommandations 2016 : prise en charge des IU communautaires.....</b>	<b>33</b>
1.	Cystite aiguë simple.....	33
a)	Diagnostic.....	33
b)	Traitement.....	33
c)	Surveillance.....	34
2.	Cystite aiguë à risque de complication.....	35
a)	Diagnostic.....	35
b)	Traitement.....	35
c)	Surveillance.....	38
3.	Cystite aiguë récidivante.....	39
a)	Bilan étiologique.....	39
b)	Traitement des épisodes de cystite.....	39
c)	Prévention des récurrences.....	40
4.	Algorithmes.....	41
<b>I.</b>	<b>Place du médecin généraliste.....</b>	<b>43</b>
<b>III.</b>	<b><u>Matériel et méthodes</u>.....</b>	<b>45</b>
<b>A.</b>	<b>Type d'étude.....</b>	<b>45</b>
<b>B.</b>	<b>Objectif de l'étude.....</b>	<b>45</b>
<b>C.</b>	<b>Population étudiée.....</b>	<b>45</b>
<b>D.</b>	<b>Matériel.....</b>	<b>46</b>
<b>IV.</b>	<b><u>Résultats</u>.....</b>	<b>47</b>
<b>A.</b>	<b>Données du bassin hyérois.....</b>	<b>47</b>
1.	Epidémiologie.....	47
2.	Résistance aux antibiotiques.....	49
<b>B.</b>	<b>Participation.....</b>	<b>50</b>
<b>C.</b>	<b>Caractéristiques.....</b>	<b>50</b>
1.	Age.....	50
2.	Sexe.....	51
3.	Mode d'exercice.....	52
4.	Informatisation.....	52
<b>D.</b>	<b>Situations cliniques.....</b>	<b>53</b>
1.	Chez une patiente jeune sans antécédents, présentant un tableau de cystite aiguë simple.....	53
2.	Chez une patiente présentant une cystite aiguë à risque de complication.....	55
3.	Chez une patiente présentant des cystites aiguës récidivantes (>4 épisodes par an).....	59
4.	Quelles propositions retenez-vous ?.....	61
<b>E.</b>	<b>Formation médicale continue.....</b>	<b>62</b>
1.	Participez-vous à des journées de formation continue ?.....	62
2.	Avez-vous lu les nouvelles recommandations validées par l'HAS en novembre 2016 ?.....	63

3.	En cas de doute thérapeutique concernant une infection urinaire.....	63
4.	Seriez-vous intéressé par une formation concernant ces dernières recommandations ?.....	64
5.	Commentaires libres.....	65
<b>F.</b>	<b>Comparaison référentiel HAS/résultats de l'enquête.....</b>	<b>67</b>
<b>V.</b>	<b><u>Discussion</u>.....</b>	<b>68</b>
<b>A.</b>	<b>Forces et faiblesses de l'étude.....</b>	<b>68</b>
1.	Choix de la méthodologie.....	68
2.	L'appel préalable à l'envoi du questionnaire.....	68
3.	Le questionnaire.....	69
4.	La méthode quantitative.....	69
<b>B.</b>	<b>Population étudiée.....</b>	<b>69</b>
1.	Une population médicale jeune.....	69
2.	Une population médicale féminine.....	70
<b>C.</b>	<b>La prise en charge des infections urinaires.....</b>	<b>70</b>
1.	L'utilisation des outils diagnostiques.....	70
a)	La bandelette urinaire (BU).....	70
b)	L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU).....	73
2.	Utilisation des outils d'aide à la prescription.....	75
3.	La crainte des complications.....	75
a)	Cystite simple et cystite à risque de complication.....	75
b)	Cystite récidivante.....	76
4.	Utilisation des antibiotiques.....	76
a)	Fosfomycine-trométamol.....	76
b)	Amoxicilline ± acide clavulanique.....	77
c)	Pivmécillinam.....	77
d)	Céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération.....	78
e)	Nitrofurantoïne.....	79
f)	Triméthoprime (TMP) et Triméthoprime-Sulfaméthoxazole (TMP-SMX).....	79
g)	Fluoroquinolones (FQ).....	79
<b>VI.</b>	<b><u>Conclusion</u>.....</b>	<b>82</b>
	Bibliographie.....	83
	Liste des abréviations.....	88
	Liste des figures.....	89
	Liste des algorithmes.....	91
	Annexes.....	92
	Résumé	

# I. INTRODUCTION

Les infections urinaires (IU) sont un motif fréquent de consultation et de prescription d'antibiotiques en médecine générale (1).

En ville, le médecin généraliste est le premier prescripteur d'antibiotiques, loin devant ses confrères spécialistes (hospitaliers ou libéraux) : il est responsable de 70 % des prescriptions d'antibiotiques (2).

En France comme dans les autres pays, l'utilisation parfois abusive d'antibiotiques, a entraîné une augmentation de la résistance bactérienne à certains antibiotiques utilisés dans les IU communautaires.

Ponctuelles au départ, et souvent détectées à l'hôpital, ces résistances ont pris de plus en plus d'ampleur en ville au détour d'antibiothérapies apparemment anodines, et sont devenues un phénomène global et préoccupant.

Deux phénomènes importants dominent l'actualité des résistances :

- L'augmentation continue des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE) : certaines espèces comme *Escherichia coli* sont devenues résistantes aux céphalosporines de troisième génération (C3G). En 2014 dans les infections urinaires, 7% des souches d'*Escherichia coli* étaient devenues résistantes à ces C3G (3).
- Depuis quelques années sont apparues des souches d'entérobactéries produisant des carbapénémases : enzymes qui détruisent ces antibiotiques et confèrent ainsi une résistance pouvant conduire à des situations d'impasse thérapeutiques.

Au regard de ces modifications de l'écologie bactérienne, la Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française (SPILF), a donc réévalué en 2015 ses recommandations sur la prise en charge des IU communautaires (4).

Cette mise à jour, reprise par l'HAS en 2016, a pour but d'éviter l'utilisation d'antibiotiques inefficaces sur les bactéries les plus fréquemment en cause dans les IU, et éviter ainsi l'accroissement des taux de résistance dans notre écologie bactérienne.

Dans ce contexte, il nous a semblé intéressant d'effectuer une enquête auprès des médecins généralistes du bassin hyérois, afin de connaître leurs pratiques concernant l'antibiothérapie des IU communautaires, par rapport aux dernières recommandations de la SPILF 2015.

## II. GENERALITES

### A. Terminologie des infections urinaires

En 2015, la SPILF a réactualisé la terminologie des infections urinaires (IU) :

- Le terme d'IU compliquée a été remplacé par le terme d'IU à risque de complication, avec une révision des facteurs de risque de complication.
- Le concept d'IU masculine a été introduit, afin de prendre en compte la diversité des présentations cliniques chez l'homme.
- La définition du « sujet âgé » a été précisée.

Les IU sont donc définies selon cette nouvelle terminologie (7) :

#### 1. Infections urinaires simples

Ce sont des IU survenant sans facteur de risque de complication (voir ci-dessous).

#### 2. Infections urinaires à risque de complication

Ce sont des IU survenant chez des patients ayant au moins un facteur de risque pouvant rendre l'infection plus grave et le traitement plus complexe.

Ces facteurs de risque de complication sont :

- Toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire
- Grossesse.
- Âge > 75 ans ou âge > 65 ans si « fragile » (si  $\geq 3$  critères de *Fried* : perte de poids involontaire au cours de la dernière année, vitesse de marche lente, faible endurance, faiblesse/fatigue, activité physique réduite)
- Immunodépression grave (diabète non inclus)
- Insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30 ml/min).

**Le diabète, même insulino-requérant, n'est plus considéré comme un facteur de risque de complication.** Bien que les IU soient plus fréquentes chez les patients diabétiques, les données de la littérature sont contradictoires en ce qui concerne leur gravité.

### **3. Infections urinaires graves**

Ce sont les pyélonéphrites aiguës (PNA) et les IU masculines associées à :

- Sepsis grave.
- Choc septique.
- Indication de drainage chirurgical ou interventionnel.

### **4. Infections urinaires à répétition**

Elles sont définies par la survenue d'au moins 4 épisodes sur 12 mois consécutifs.

### **5. Colonisation urinaire**

La colonisation urinaire (bactériurie asymptomatique) est la présence d'un micro-organisme dans les urines sans signes cliniques associés.

IL n'y a pas de seuil de bactériurie, sauf chez la femme enceinte ou un seuil  $\geq 10^5$ UFC/ml est classiquement retenu. La leucocyturie n'intervient pas dans la définition.

## **B. Epidémiologie**

Les infections urinaires (IU) communautaires représentent le second site d'infection bactérienne après l'arbre respiratoire (8), avec une incidence annuelle de 12% (9).

Les IU sont très fréquentes, aussi bien en milieu communautaire qu'hospitalier, et notamment chez la femme, puisque l'on estime que près de 50 % des femmes présenteront au moins une infection urinaire dans leur vie (10) et près d'une femme sur trois a déjà été atteinte d'une IU à l'âge de 24 ans (9,11).

Le risque de cystite augmente avec l'activité sexuelle (12) et avec l'âge (13,14).

Les femmes célibataires avec une activité sexuelle réduite ont moins de risque de cystite (10,15) et le risque de cystite aiguë dans les 48 heures qui suivent un acte sexuel est multiplié par 60 (16,17).

Aux Etats-Unis, en 2007, 10,5 millions de visites médicales au « cabinet » et 2 à 3 millions dans les services d'urgences étaient dues aux infections du tractus urinaire, générant 500 000 hospitalisations, et un coût de 3,5 milliards de dollars (18).

En France, d'après les données issues de l'étude DRUTI, les auteurs estiment qu'en 2012, plus de 800 000 visites chez le médecin généraliste étaient dues à une infection urinaire chez les femmes de plus de 18 ans (19).

En revanche, il existe peu de données récentes sur l'incidence des cystites en France. On sait que cette fréquence augmente avec l'âge avec un pic au début de la vie sexuelle, et le second après la ménopause (20).

Il existe un biais de sélection dans les études épidémiologiques concernant les infections urinaires. En effet, les données bactériologiques proviennent essentiellement des examens cytobactériologiques des urines (ECBU). Or, ceux-ci ne sont recommandés que dans la prise en charge diagnostique de la cystite aiguë compliquée ou de la personne âgée, des pyélonéphrites et des infections urinaires masculines. Les études ne reflètent donc pas l'épidémiologie de la cystite simple de la femme jeune.

Cependant, les infections urinaires communautaires sont marquées par la grande stabilité des espèces en cause dans le temps et dans l'espace.

Selon une étude américaine, les IU masculines représentent quant à elles 20% des IU.

Selon cette même étude, 14% des hommes développeront une IU au cours de leur vie (21).

La fréquence augmente après 50 ans du fait de pathologies prostatiques favorisantes (20).

En France, les infections urinaires en soins de ville sont :

- Le 2<sup>e</sup> motif de consultation le plus fréquent (6 à 8 millions de consultations par an, pour un coût de 58 millions d'euros par an)(22,23).
- Le 3<sup>e</sup> motif de prescription d'antibiotiques (derrière les affections ORL et voies respiratoires basses)(24) (*figure 1*).

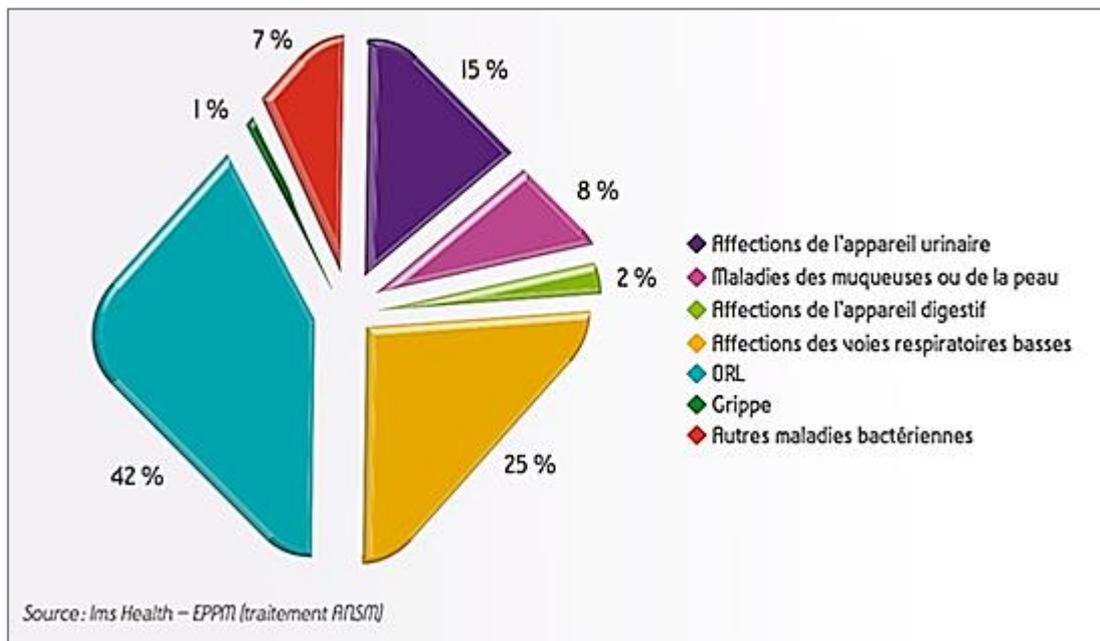


Figure 1 : Les principaux diagnostics associés aux prescriptions d'antibiotiques en ville en 2015

### C. Physiopathologie

L'arbre urinaire est physiologiquement stérile, en dehors de l'urètre distal qui est colonisé par la flore périnéale (8).

Les infections urinaires communautaires sont principalement des infections par voie ascendante, à partir de la flore urétrale.

La grande majorité des infections urinaires, qu'elles soient compliquées ou non, communautaires ou nosocomiales, est due à des entérobactéries. Ces entérobactéries appartiennent à la flore commensale du tube digestif.

Quelle que soit la présentation clinique, *Escherichia coli* est au premier rang (70-95%). Il est retrouvé dans 70 à 95 % des cystites simples et 85 à 90 % des pyélonéphrites aiguës (7).

Elle est suivie par les autres entérobactéries (10-25% en fonction du tableau clinique), particulièrement *Proteus spp* (10%) et *Klebsiella spp* (10%).

Puis *Staphylococcus saprophyticus* (3-7%), presque exclusivement responsable de cystites chez la femme de 15 à 30 ans. Dans cette catégorie d'âge, elle peut représenter 10% des bactéries isolées de cystites. (figure 2).

Micro-organisme	Épidémiologie
<i>Escherichia coli</i> *	50 à 90 % de toutes les infections urinaires
<i>Proteus mirabilis</i> *	10 % des cas communautaires
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3 à 7 % en ville
Entérocoques	
<i>Klebsielles</i> *, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Serratia marcescens</i> *	Infections hospitalières
Staphylocoque doré	Infections hospitalières
<i>Tuberculose</i>	Populations migrantes
<i>Candida albicans</i> , <i>Candida tropicalis</i>	Infections hospitalières

Figure 2 : Agents pathogènes des infections urinaires

En 2012, l'étude DRUTI (25) a analysé l'incidence des infections urinaires communautaires à *E. Coli* résistants aux antibiotiques, en France, en analysant des ECBU réalisés de manière systématique chez des femmes suspectes d'infection urinaire (tout type confondu). 87,1% des bactéries isolées sur ces ECBU étaient des entérobactéries. On retrouvait 78,7% d'*E. coli*, 3,5% de *Proteus mirabilis*. 12,9% n'étaient pas des entérobactéries avec 5,5% de *Staphylococcus saprophyticus* et 3,5% d'*Enterococcus faecalis*.

Ces dernières années, l'épidémiologie des infections urinaires a surtout été marquée par une antibiorésistance croissante et de plus en plus préoccupante.

Toujours dans l'étude DRUTI, 19,8% des *E. coli* étaient considérés comme BMR (Bactérie Multi-Résistante).

## **D. Antibiorésistance**

### **1. Définition**

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la résistance aux antimicrobiens

comme « *La résistance d'un micro-organisme à un médicament antimicrobien auquel il était jusque-là sensible* ».

« *Les micro-organismes résistants [...] peuvent résister à l'attaque des antimicrobiens [...] de sorte que les traitements classiques deviennent inefficaces et que les infections persistent, accroissant le risque de propagation* » (26).

## **2. Historique**

L'antibiorésistance est un phénomène extrêmement ancien. De nombreux antibiotiques sont naturellement produits par les bactéries elles-mêmes, afin de lutter contre les bactéries concurrentes.

Elles ont donc développé la faculté de produire à la fois le poison et l'antidote (27).

On retrouve la trace d'enzymes s'apparentant aux bêta-lactamases à spectre étendu dans les sédiments du mont marin Edison, en Papouasie Nouvelle-Guinée, vieux de 10 000 ans (28).

Dès l'Antiquité, l'homme utilisait des moisissures pour guérir de petites infections telles que les panaris (29).

Le 3 septembre 1928, Sir Alexander Fleming identifie la pénicilline, substance sécrétée par un champignon microscopique, *Penicillium Notatum*.

C'est le début de l'ère moderne des antibiotiques. Douze ans plus tard, Florey and Chain parviennent à purifier la pénicilline et à l'utiliser à des fins thérapeutiques (30). Elle sera prescrite pour la première fois en médecine humaine peu après. La production à grande échelle, effective en 1943, permettra de sauver des dizaines de milliers de vies durant la seconde guerre mondiale (31).

Cependant, avant même son utilisation en médecine humaine, Abraham et Chain découvrent pour la première fois une enzyme responsable d'une résistance acquise : la pénicillinase (2).

Ces 60 dernières années, divers mécanismes de résistance ont été mis en évidence pour pratiquement tous les antibiotiques découverts (32), comme le montre la figure ci-après :

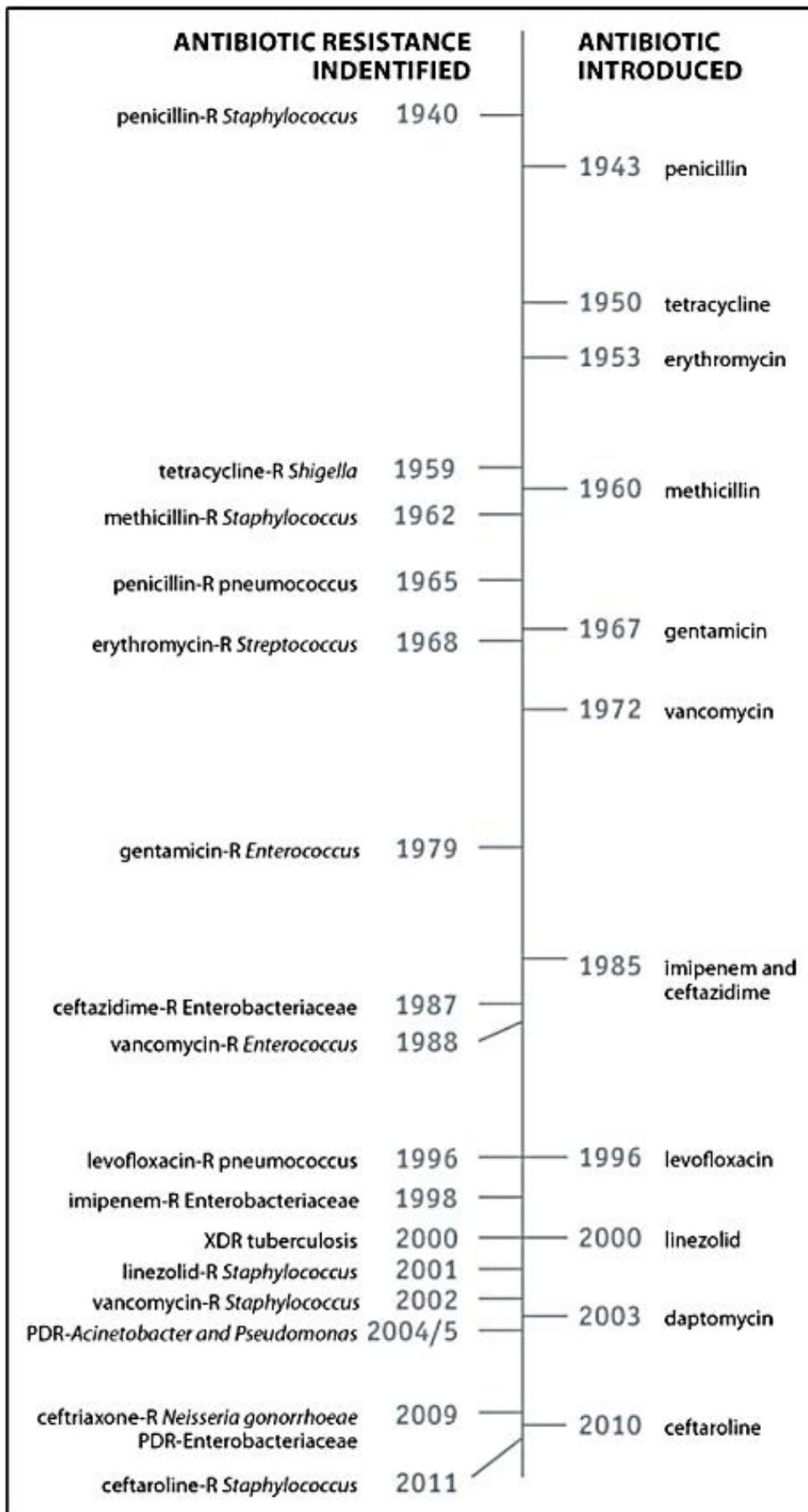


Figure 3 : Résistance aux antibiotiques : dates marquantes

Entre les années 1960 et 1980, l'industrie pharmaceutique produisant régulièrement de nouvelles classes d'antibiotiques, le problème de la résistance, bien que connu, ne semblait pas une si grande menace (33).

Cependant, la production de nouveaux antibiotiques semblant se « tarir » (21), la menace d'une « ère post-antibiotique, où les infections communes et les blessures mineures pourront tuer, loin d'être une imagination apocalyptique, est en fait une réelle possibilité pour le XXI<sup>e</sup> siècle » (3).

### **3. Actualité**

La France est aujourd'hui confrontée à une augmentation très nette des résistances bactériennes aux antibiotiques, ayant pour conséquence l'émergence de bactéries multirésistantes (BMR) à l'hôpital mais aussi en ville (34).

Parmi ces BMR, les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE) attirent fortement notre attention. Entre 2006 et 2011, le taux de portage digestif d'*E.coli* producteur de BLSE a été multiplié par 10 en Ile-de-France pour atteindre jusqu'à 6% en 2011 (35).

Le principal facteur de risque de résistance aux antibiotiques est l'exposition antérieure à ces derniers (36).

En effet, l'utilisation d'un antibiotique ou d'une classe d'antibiotiques est la cause de progression de la résistance bactérienne à cet antibiotique, mais aussi parfois à d'autres familles d'antibiotiques, en raison de mécanismes croisés ou de transmission d'éléments génétiques mobiles porteurs de plusieurs gènes de résistance.

Certains antibiotiques sont plus particulièrement générateurs de résistances bactériennes. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a publié en février 2016 une réactualisation de la liste de ces antibiotiques dits « critiques », parmi lesquels figure d'association amoxicilline- acide clavulanique, les céphalosporines et les fluoroquinolones (37).

Ces résistances bactériennes se développent plus facilement dans le microbiote digestif en raison du grand nombre de bactéries (supérieur à 10<sup>9</sup> bactéries par gramme de selles)

favorisant les contacts ainsi que l'émergence de mutants résistants. Les IU sont le plus souvent d'origine ascendante par contamination à partir de la flore périnéale, elle-même reflet de la flore digestive, cette pression de sélection a donc un retentissement clinique. Ainsi, un traitement par quinolones dans les 6 mois précédant une IU augmente le risque de développer une infection avec une souche résistante. Certaines études ont même montré un risque - certes moindre - jusqu'à un an. D'autres familles d'antibiotiques ont également un impact sur le microbiote digestif : les bêtalactamines à large spectre comme les céphalosporines (en particulier les céphalosporines de troisième génération) et les associations pénicilline-inhibiteur de bêta-lactamase, ainsi que le triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX). En revanche, la fosfomycine, le pivmécillinam et la nitrofurantoïne sont considérées comme ayant un effet sur le microbiote très limité.

#### 4. Mécanismes

##### a) Résistance naturelle et résistance acquise :

Certaines espèces bactériennes peuvent être naturellement (c'est-à-dire de manière innée) résistantes à un antibiotique ou une famille d'antibiotiques. Cette résistance naturelle concerne toutes les souches d'une même espèce bactérienne (Figure 4).

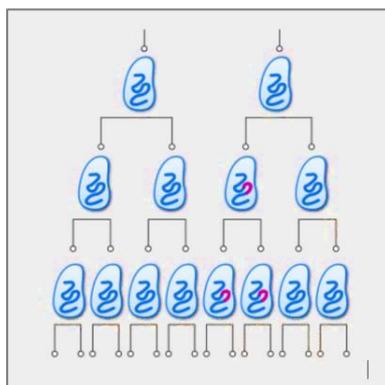
Germes	Résistances naturelles
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Fosfomycine (Monuril®)
<i>Proteus</i> sp.	Nitrofurantoïne (Furadantine®)
<i>Enterococcus</i> sp.	Céphalosporines, résistance de bas niveaux aux aminosides, Sulfamides, quinolones (sauf 3 <sup>ème</sup> génération)
<b>Entérobactéries groupes I</b> ( <i>E. coli</i> , Salmonelle, Shigelle, <i>Proteus mirabilis</i> )	Souches sauvages sensibles à toutes les <u>béta-lactamines</u> (à partir des pénicillines A)
<b>Entérobactéries groupes II</b> (Klebsielles, <i>Citrobacter koseri</i> )	<b>Pénicillinases</b> : R aux pénicillines (amoxicilline, ticarcilline, pipéracilline)
<b>Entérobactéries groupes III</b> ( <i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Serratia</i> ...)	<b>Céphalosporinase</b> : R à amoxicilline, amox. + ac clavulanique, C1G
<b>Entérobactéries groupes IV</b> ( <i>Yersinia enterocolitica</i> )	<b>Pénicillinase + Céphalosporinase</b>
<b>Entérobactéries groupe V</b> ( <i>Proteus vulgaris</i> )	<b>Céfuroximase</b> : amoxicilline, C1G

Figure 4 : Résistances naturelles des bactéries

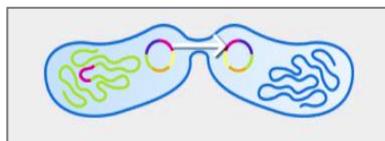
Mais il existe un autre type de résistance, plus préoccupant : c'est la résistance acquise, qui se caractérise par l'apparition subite d'une résistance à un ou plusieurs antibiotiques chez certaines bactéries qui étaient auparavant sensibles (18,19).

La résistance aux antibiotiques peut être acquise par l'apparition spontanée de mécanismes de résistance afin de survivre (mutations), ou par le transfert de gènes de résistance à partir d'autres bactéries (via un plasmide).

Le transfert de gènes se fait par transmission verticale ou horizontale.



*Transmission verticale : des mutations apparaissent dans un gène (en rouge) au cours de la réplication, conférant à la bactérie la capacité de devenir résistante à l'effet des antibiotiques. Ces mutations sont ensuite transmises aux générations suivantes, ce qui aboutit à une population de bactéries résistantes.*



*Transmission horizontale : les gènes de résistance sont échangés d'une bactérie à une autre.*

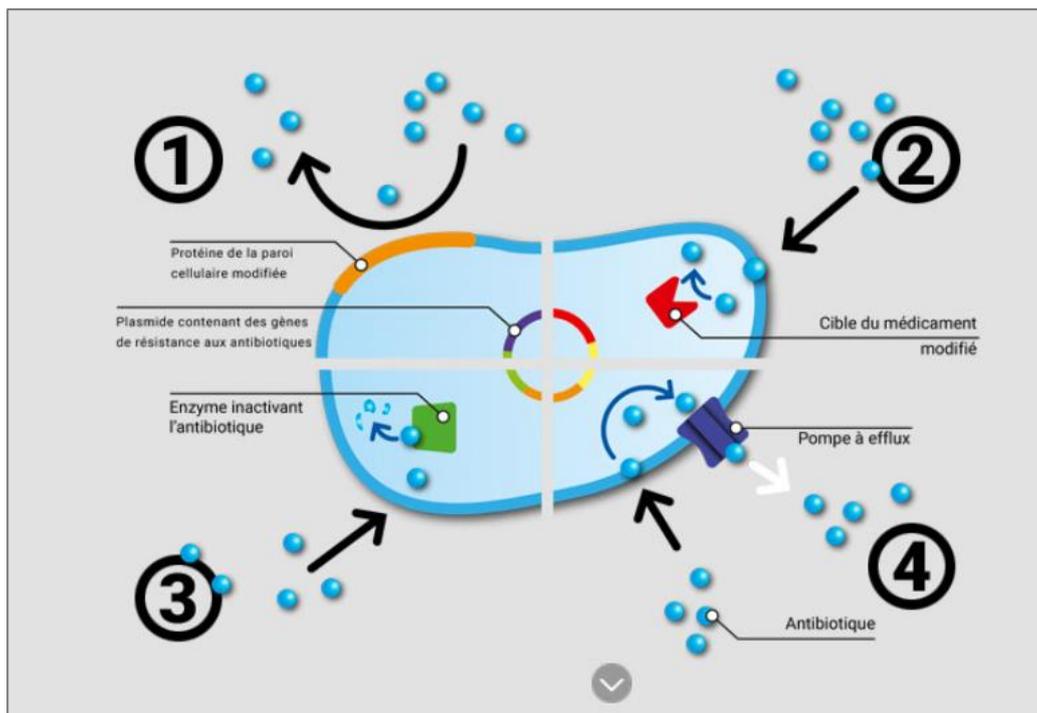
Une même souche bactérienne peut accumuler les mécanismes de résistance suite au transfert de nombreux plasmides, on parle alors de multirésistance. Les bactéries multirésistantes (BMR) sont aujourd'hui très redoutées, car elles peuvent conduire à des impasses thérapeutiques.

## **b) Mécanismes génétiques**

- Des **mutations** peuvent survenir au niveau du chromosome de la bactérie, ce sont des événements ponctuels qui lui permettent de contourner l'effet délétère de l'antibiotique. Ce phénomène ne concerne qu'un antibiotique ou qu'une famille d'antibiotiques à la fois.

- **L'acquisition de gènes de résistance** peut résulter du transfert de matériel génétique (plasmide) porteur d'un ou plusieurs gènes de résistance, venant d'une bactérie résistante. Il s'agit du mécanisme de résistance le plus répandu et le plus préoccupant, car il peut simultanément concerner plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques.

### c) Mécanismes biochimiques



1. **Barrière imperméable** : la membrane cellulaire de la bactérie devient imperméable, formant une barrière qui empêche l'antibiotique de pénétrer.
2. **Modification de la cible** : les composants de la bactérie ciblés par l'antibiotiques sont modifiés, l'antibiotique ne peut donc plus se fixer correctement à sa cible pour détruire la bactérie.
3. **Modification de l'antibiotique** : la bactérie produit des enzymes qui inactivent l'antibiotique avant qu'il puisse agir.
4. **Pompe à efflux** : l'antibiotique est activement expulsé de la bactérie, de sorte qu'il ne puisse plus être nocif pour cette bactérie.

## 5. Terminologie

### a) **BMR (bactérie multi-résistante)**

A l'heure actuelle, il n'existe pas de définition consensuelle à la multirésistance.

Selon le Ministère de la Santé français, « *les bactéries sont dites multirésistantes aux antibiotiques lorsque, du fait de l'accumulation des résistances naturelles et acquises, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique* » (38).

Pour l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), une BMR est une « *souche bactérienne ayant une résistance associée à au moins deux antibiotiques différents, appartenant à des familles différentes, par des mécanismes indépendants dont leur présence concomitante chez la bactérie est fréquente* » (39).

Pour l'European Center for Disease prevention and Control (ECDC), une bactérie est dite BMR lorsqu'elle résiste à 3 antibiotiques de classe différentes ou plus.

*Ex : EBLSE : entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu.*

### b) **BHRe (bactérie hautement résistante émergente)**

Ce sont des bactéries résistantes à de nombreux antibiotiques, avec des mécanismes de résistances transférables entre bactéries.

*Ex : EPC : entérobactéries productrices de carbapénémases.*

## 6. Origine des données de sensibilité aux antibiotiques

L'étude de la résistance aux antibiotiques se heurte à un biais de recrutement. En effet, les données basées sur l'étude in vitro de la sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées en culture, ne se rapportent qu'aux patients ayant bénéficié d'un examen cyto-bactériologique

des urines (ECBU). Les souches collectées sont donc préférentiellement mises en évidence chez des patients de plus de 65 ans ou ayant une infection récidivante ou une pathologie sous-jacente ou présentant un échec d'antibiothérapie préalable. Les souches responsables de cystites aiguës simples sont sous-représentées dans les études.

Les données de sensibilité présentées sont majoritairement extraites des données des réseaux de l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA)(40), particulièrement d'études multicentriques menées par les réseaux de laboratoires de ville (AFORCOPI-BIO ,MEDQUAL, EPVILLE). Ces réseaux excluent toutes les souches isolées de patients hospitalisés, afin d'avoir le meilleur reflet possible de l'épidémiologie de la résistance dans les IU prises en charge "en ville".

Même si ces données peuvent inclure quelques patients pris en charge en ville mais ayant fréquenté récemment un établissement de santé, il s'agit des rares données multicentriques françaises permettant d'estimer au mieux la résistance bactérienne en milieu communautaire.

D'autres données de sensibilité émanent d'études cliniques multicentriques ou d'analyses rétrospectives de bases de données (études ARESC, réseau SPHERES, réseau ACTIV).

Enfin, quelques données sont issues du réseau REUSSIR de l'ONERBA regroupant un nombre très important de souches d'*E. coli* mais qui ne sont pas exclusivement isolées d'IU.

## **E. Résistance d'*Escherichia coli* aujourd'hui**

*E. coli* est naturellement sensible à l'ensemble des pénicillines (exceptées les pénicillines G et M), des céphalosporines, des carbapénèmes, des quinolones, des aminosides, à la fosfomycine, à la nitrofurantoïne, au triméthoprime(TMP) et au TMP-SMX (7).

La fréquence des résistances acquises est variable en fonction des familles d'antibiotiques et des molécules.

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

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

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

### **1. Amoxicilline**

En France, la sensibilité d'*E. coli* à l'amoxicilline se situe aux alentours de 55%. En 2011, elle était de 54,8% pour le réseau AFORCOPI-BIO (42) et de 56,1 % pour le réseau MEDQUAL. Elle est stable depuis le début des années 2000. La fréquence de la résistance d'*E. coli* vis-à-vis de l'amoxicilline explique que cette molécule ne soit pas actuellement recommandée en traitement probabiliste des IU communautaires.

### **2. Amoxicilline + acide clavulanique**

En considérant les concentrations critiques recommandées par le CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) jusqu'en 2013 (souche sensible si <4 mg/l et résistant si >8 mg/l), la sensibilité d'*E. coli* à l'association amoxicilline + acide clavulanique se situe entre 65 % et 75 % (43). Elle était de 71,1% et de 67,4 % dans les réseaux AFORCOPI-BIO (42) et MEDQUAL en 2011, respectivement.

L'association amoxicilline + acide clavulanique n'est donc pas recommandée en traitement probabiliste des IU communautaires.

### **3. Pivmécillinam**

Le pivmécillinam, bioprécurseur du mécillinam, est une bêtalactamine présentant une affinité sélective pour la PLP2 (protéine liant les pénicillines), à la différence de la majorité des autres bêtalactamines. Cette molécule est largement utilisée dans les pays nordiques pour le traitement des cystites, avec des taux de résistance qui demeurent faibles.

La prévalence de la résistance au pivmécillinam est peu documentée en France, cet antibiotique étant exceptionnellement utilisé donc peu testé par les laboratoires de

bactériologie. L'étude des diamètres d'inhibition sur l'antibiogramme de plus de 7000 souches d'*E. coli* non redondantes isolées au sein du réseau REUSSIR en 2009 et 2010 retrouve un taux de sensibilité de 85,5%. Dans une série française de cystites simples non récidivantes ayant fait l'objet d'un ECBU en 2009-2010 (étude BACYST), le taux de résistance au pivmécillinam s'établissait à 12% pour *E. coli* (124/141) et à 13% pour l'ensemble des bacilles à Gram négatif (22).

Cependant, l'étude multicentrique européenne ARESC menée entre 2003 et 2006, retrouvait un taux de sensibilité au pivmécillinam bien plus élevé (97,1%) pour une collection de 409 souches d'*E. coli* isolées en France à partir de cystites communautaires non compliquées chez la femme de 15 à 65 ans (absence d'infection urinaire récidivante, de grossesse, de diabète, d'antécédent urologique, de fièvre ou de prise d'antibiotiques dans les 15 jours) (44,45). De même l'étude européenne ECO-SENS II réalisée en 2008 chez le même type de patientes, mais n'incluant pas la France, retrouvait un taux de sensibilité de 99,1% (46).

*S. saprophyticus* est naturellement résistant au pivmécillinam (CMI 50 = 8 à 64 mg/l). Cependant, en raison des fortes concentrations urinaires de cet antibiotique, le pivmécillinam est rapporté comme efficace avec un certain succès (70 à 90%) dans le traitement des cystites à *S. saprophyticus* (47).

La sensibilité au pivmécillinam d'*E. coli* dans les IU communautaires en France est globalement inférieure à celle observée dans les pays nordiques (48) mais compatible avec son utilisation dans le traitement probabiliste des cystites simples.

#### **4. Céphalosporines**

Le principal mécanisme de résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G) de *E. coli* est l'acquisition d'une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) d'origine plasmidique. Le second mécanisme, bien plus rare, est la présence d'une céphalosporinase.

##### **a) En ville :**

Au début des années 2000, la résistance d'*E. coli* isolées d'IU communautaires aux C3G (céfotaxime ou ceftriaxone testés) était exceptionnelle (<1%) (49). En 2006, la prévalence de ces BLSE parmi les *E. coli* isolés dans la communauté était estimée à 1,1% lors de l'enquête transréseaux ONERBA (50). En 2011 et 2012, leur prévalence en laboratoire de ville était

estimée entre 4 et 4,5 % chez l'adulte (AFORCOPI-BIO, MEDQUAL) (49). Elle était de 5,2% dans les bactériémies communautaires en 2011 (Réseau Ile de France).

En 2012, lors d'une enquête ONERBA dans 70 laboratoires de ville des 3 réseaux MEDQUAL, EPIVILLE et AFORCOPI-BIO, répartis sur 18 des 22 régions françaises, la prévalence des *E. coli* producteurs de BLSE dans les IU communautaires à *E. coli* était de 3,5% (51).

Les laboratoires d'analyse de biologie médicale du réseau MEDQUAL rapportent une augmentation de la résistance aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération chez *E. coli* de 1% en 2006 à 4% en 2013 (40).

Une partie de ces prélèvements est effectuée pour des établissements pour personnes âgées dépendantes, ce qui peut contribuer à surestimer la proportion. Mais cette évolution de la proportion d'*E. coli* résistants aux céphalosporines est inquiétante et reflète la dissémination de ces bactéries en dehors de l'hôpital.

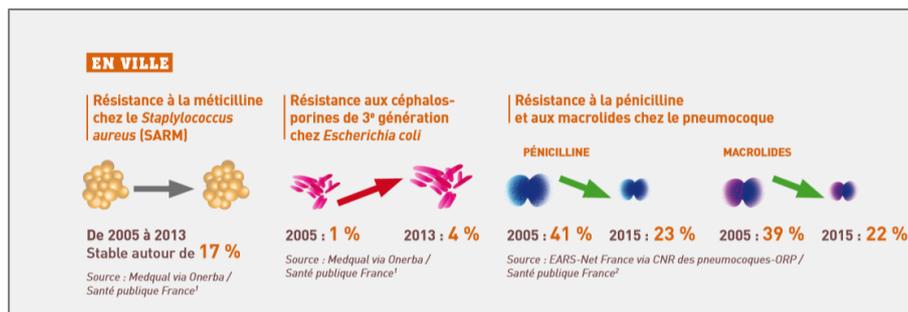


Figure 5 : Evolution des résistances d'*E. coli* en ville

### b) En établissements de santé :

En établissements de santé, la résistance aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (C3G) chez *E. coli* a régulièrement augmenté de 1,4 % en 2005 à 11,9 % en 2015 parmi les souches isolées d'infections invasives (bactériémies) (52,53).

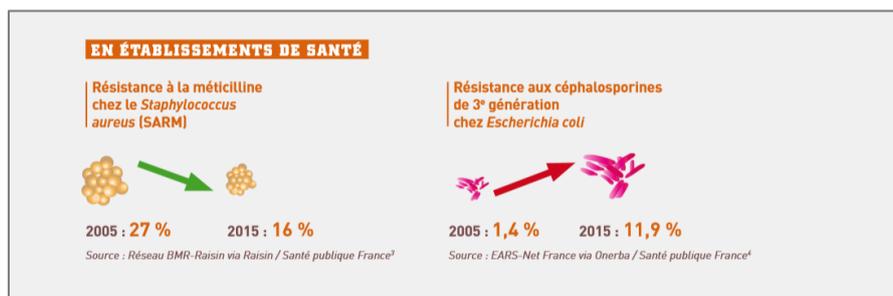


Figure 6 : Evolution des résistances d'*E. coli* en établissements de santé

### **Contexte européen :**

Cette tendance est observée dans d'autres pays européens participant au réseau EARS-net (53,54).

La résistance d'*E.coli* aux C3G dans les IU communautaires progresse et est actuellement proche de 5%. La production d'une BLSE est le mécanisme de résistance largement prédominant.

## **5. Triméthoprim (TMP) et triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX)**

Les taux de résistance d'*E. coli* au TMP et au TMP-SMX sont désormais identiques.

En effet, historiquement, TMP-SMX présentait un avantage sur TMP, du fait d'une activité sur des souches TMP-résistantes mais TMP-SMX sensibles (par sensibilité aux sulfamides) ; actuellement de telles souches sont très rares.

En 2011, la prévalence de la résistance au TMP-SMX était de 23,5% dans le réseau AFORCOPI-BIO (42).

En 2012, 23,4% des 16 328 *E. coli* inclus dans l'enquête Transville ONERBA étaient intermédiaires ou résistants au TMP-SMX (51). Les données de l'étude BACYST retrouvent un taux de résistance plus faible (13%) dans la cystite simple non récidivante (55). Cependant, les données de cette seule étude ne sont pas suffisantes pour proposer une réintroduction du TMP et du TMP-SMX en traitement probabiliste des IU communautaires de l'adulte (7).

## **6. Quinolones**

La résistance acquise aux quinolones est essentiellement liée à des mutations chromosomiques.

Les souches d'*E. coli* sensibles à l'acide nalidixique sont également sensibles aux fluoroquinolones. Les souches résistantes à l'acide nalidixique peuvent rester sensibles aux fluoroquinolones, mais témoignent d'une mutation de premier niveau, facilitant l'évolution vers une résistance de haut niveau aux fluoroquinolones.

La résistance aux fluoroquinolones est croisée entre les différentes molécules mais son niveau d'expression peut varier pour chaque molécule.

Les dernières données montrent une progression significative de la résistance aux quinolones des souches communautaires se situant entre 10-15 % pour les fluoroquinolones et entre 16-20% pour les quinolones de première génération (acide nalidixique).

La résistance acquise aux fluoroquinolones est plus élevée chez les femmes plus âgées (sans qu'il soit possible de définir un seuil d'âge) et chez les hommes (56,57). Les principaux facteurs de risque indépendants de résistance aux fluoroquinolones sont la prise d'antibiotiques (en particulier de quinolones) dans les 6 mois précédents, l'existence d'une pathologie urologique sous-jacente et la présence d'une sonde à demeure. En revanche, chez la femme entre 15 et 65 ans, la résistance aux fluoroquinolones d'*E.coli* reste proche de 5% (42,55).

Le taux de résistance global aux fluoroquinolones oscille actuellement autour de 10% selon les études.

- Résistance aux fluoroquinolones dans les cystites :

L'observatoire DRUTI (Drug Resistance in Community Urinary Tract Infections) sous l'égide de l'InVS a analysé, de janvier 2012 à février 2013, grâce à un réseau de 87 médecins généralistes répartis sur le territoire, les dossiers de toutes les femmes adultes non institutionnalisées consultant pour «infection urinaire», à l'exclusion de celles traitées par antibiotique dans les 7 derniers jours ; 393 sujets dont l'ECBU était positif ont été inclus; il s'agissait de femmes jeunes (seulement 16 % d'âge supérieur à 65 ans) avec peu de comorbidités et peu d'exposition aux antibiotiques (20 % dans les 3 derniers mois) ou d'hospitalisation (11 % dans la dernière année). Sur 331 souches d'*E. coli*, 3,3 % étaient résistantes aux fluoroquinolones (58).

- La résistance de *E.coli* aux fluoroquinolones a augmenté au cours des dix dernières années pour atteindre aujourd'hui 3% à 25% selon la présentation clinique et le terrain.

- L'impact écologique important des fluoroquinolones sur le microbiote intestinal rend obligatoire une stratégie d'épargne et limite leur usage à des indications spécifiques.
- La prescription d'une quinolone dans les 6 mois précédents (quelle qu'en ait été l'indication) expose au risque de sélection de souches moins sensibles.
- Il faut donc veiller à ne pas prescrire ces antibiotiques de façon répétée chez un même patient.
- Pour les souches résistantes aux quinolones de première génération (acide nalidixique, acide pipémidique, fluméquine), et sensibles aux fluoroquinolones, une alternative à cette classe doit être si possible recherchée compte tenu du risque d'émergence de mutants résistants de haut niveau.
- Pour les souches sensibles aux fluoroquinolones, il n'existe pas de données microbiologiques, en terme d'efficacité ou de pression de sélection, pour prôner une molécule plutôt qu'une autre parmi ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine.

## **7. Fosfomycine-trométamol**

Le spectre de la fosfomycine-trométamol englobe l'essentiel de bactéries responsables de cystites, à l'exception de *S. saprophyticus*. Son effet collatéral sur le microbiote est faible.

En Espagne, une augmentation notable de la résistance a été récemment observée (59).

En France, l'analyse d'études anciennes et récentes révèle une stabilité de la résistance à la fosfomycine-trométamol, aussi bien en ville qu'à l'hôpital. Actuellement plus de 97% des souches d'*E. coli* restent sensibles à la fosfomycine-trométamol (42,44).

Ces taux de sensibilité très élevés sont compatibles avec une utilisation de la fosfomycine-trométamol en traitement probabiliste des cystites.

## **8. Nitrofurantoïne**

Malgré plus de trente années d'utilisation, la fréquence de la résistance à la nitrofurantoïne n'a pas augmenté.

Ceci s'explique par le fait que la molécule a des indications limitées et des mécanismes de résistance particuliers, avec très peu d'effet collatéral sur le microbiote. Ainsi, en 2011, la

sensibilité d'*E. coli* à la nitrofurantoïne était de 98,15 % et de 98,7% dans les réseaux AFORCOPI-BIO et MEDQUAL respectivement (42).

Il faut noter que les genres *Proteus*, *Morganella* et *Providencia* sont naturellement résistants à la nitrofurantoïne.

Ces taux de sensibilité très élevés sont compatibles avec une utilisation de la nitrofurantoïne en traitement probabiliste des cystites.

## 9. Récapitulatif des résistances de *E. coli* aux antibiotiques

	Antibiotique	Population spécifique	Souches non sensibles
< 5%	Fosmomycine-trométamol		3%
	Nitrofurantoïne		2%
Proche de 5%	CG3		4-5 %
	Aztréonam		±5 %
	Fluoroquinolones	cystite simple et âge <65 ans	3-5 %
10 à 20 %	Fluoroquinolones	IU à risque de complication	10-25 %
	Pivmécillinam	tous types d'IU confondus*	12-15%
> 20 %	Amoxicilline		45 %
	Amoxicilline-acide clavulanique**		25-35 %
	TMP et TMP-SMX		23 %

\* 3% pour les cystites aiguës simples dans une étude, ARESC 2003-2006  
 \*\* En appliquant les concentrations critiques du CA-SFM recommandées jusqu'en 2013 inclus.

Figure 7 : Résistance d'*E. coli* aux antibiotiques dans les IU communautaires

## F. Escherichia coli producteurs de BLSE impliqués dans les IU communautaires

### 1. Généralités sur les BLSE

Les BLSE sont des enzymes capables d'hydrolyser une majeure partie des bêtalactamines. Elles sont partiellement inhibées par les inhibiteurs de bêta-lactamase (acide clavulanique, tazobactam, sulbactam).

Ces enzymes représentaient en 2015, en Europe, 88,6% des mécanismes de résistance d'*E. coli* aux C3G. En 2014 en France, 78,5% des mécanismes de résistance d'*E. coli* aux C3G étaient dus à des BLSE (60).

Les gènes de résistance permettant à une bactérie de produire une bêta-lactamase à spectre élargi sont portés par des plasmides, ce qui a deux conséquences majeures :

- Ils confèrent le plus souvent à la bactérie de multiples résistances associées.
- Ils sont facilement transférables d'une entérobactérie à une autre, y compris pour des espèces différentes.

Les EBLSE sont donc des BMR.

Les BLSE ont eu un fort succès épidémiologique et ont diffusé dans le monde entier (61). Alors que les premières BLSE étaient essentiellement retrouvées en milieu hospitalier, les nouvelles BLSE ont diffusé en milieu communautaire.

### a) En ville :

Les données régionales disponibles montrent des disparités, qui restent toutefois le plus souvent peu importantes (62).

La région qui présente la proportion de EBLSE isolés d'infections urinaires en ville la plus élevée est la région Provence-Alpes-Côte d'Azur. La Bretagne présente les taux les plus bas.

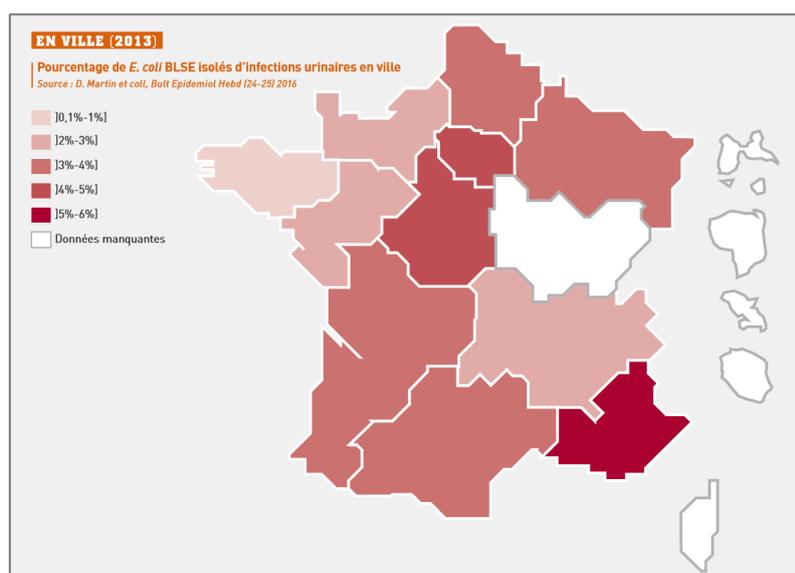


Figure 8 : Répartition régionale des *E. coli* BLSE, en ville

## b) En établissements de santé :

En établissements de santé, il existe aussi des disparités régionales (63).

Les régions qui présentent les niveaux d'incidence d'*E. coli* BLSE isolées de prélèvements à visée diagnostique (c'est-à-dire destinés à diagnostiquer une infection) réalisés en établissements de santé les plus élevés sont les régions Provence-Alpes-Côte d'Azur et Île-de-France. Les régions Pays-de-la-Loire et Centre présentent les niveaux d'incidence les plus bas.

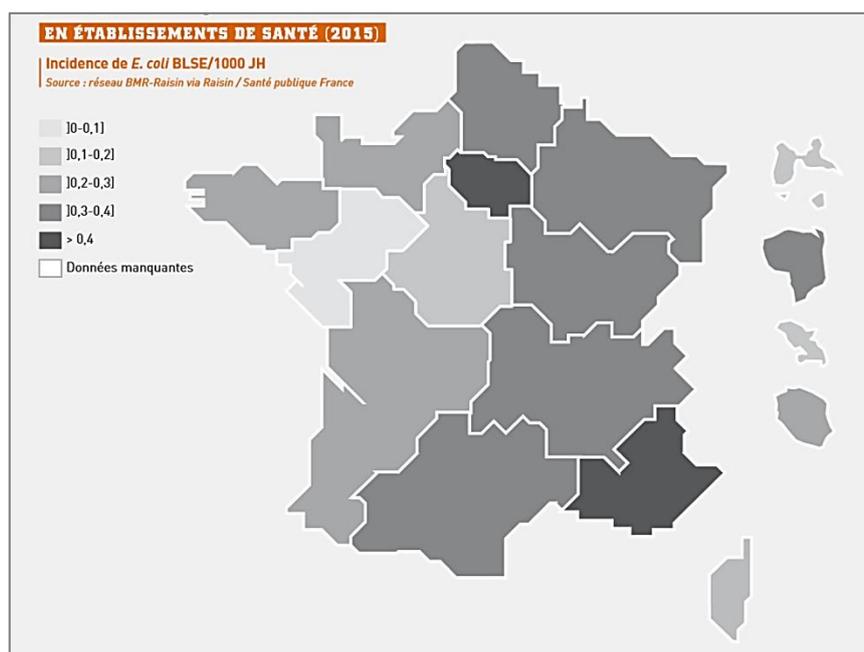


Figure 9 : Répartition régionale des *E. coli* BLSE, en établissements de santé

Dans les deux secteurs de soins (ville et établissements de santé), les régions Bretagne et Pays-de-la-Loire ont des niveaux de consommation d'antibiotiques et de résistance aux antibiotiques plus bas que les autres régions.

A l'inverse, l'Île-de-France montre des niveaux de consommation d'antibiotiques et de résistance aux antibiotiques élevés. Néanmoins, la comparaison entre les données régionales de consommations d'antibiotiques et de résistance aux antibiotiques est d'interprétation difficile, notamment car la fréquence des infections et le type de micro-organisme en cause (« écologie microbienne » locale), ainsi que les habitudes de diagnostic et de prescription, peuvent différer d'une région à l'autre.

## 2. Facteurs de risque de EBLSE chez l'adulte

Chez l'adulte, une étude menée en 2011 en Ile-de-France a retrouvé une prévalence de portage digestif d'*E. coli* producteur de BLSE de 6%. Comparativement à une étude similaire menée en 2006, le taux de portage a été multiplié par 10 (35). Dans cette étude, aucun facteur de risque, notamment la prise d'antibiotique, n'a pu être associé au portage digestif des souches multirésistantes.

A ce jour, de nombreuses études réalisées à l'étranger chez l'adulte permettent cependant d'individualiser quelques facteurs de risque d'IU à EBLSE :

- La prise d'antibiotiques : dans plusieurs études, la prise récente de pénicillines+inhibiteurs, céphalosporines de 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> génération, fluoroquinolones, sont des facteurs de risque avec des odd-ratio (OR) allant de 1,8 à 16. Le délai retenu s'étend de 2 mois à 1 an. Plus le délai retenu est court, plus les odd-ratio sont élevés.
- Un voyage récent en zone d'endémie : ce critère est décrit comme étant un facteur de risque indépendant dans certaines études, avec des OR forts (10-20) en particulier en cas de voyage récent ( $\leq 6$  semaines) ou en Inde.
- L'hospitalisation dans les 3 mois : OR de 2,63 à 8,95.
- Le fait d'être en structure de long séjour : OR de 2,4 à 15,5.
- La présence d'une sonde à demeure : OR de 3,1 à 5,92.
- D'autres facteurs de risques ont été plus rarement identifiés : sexe masculin (OR de 2,4 à 9,2), pathologie prostatique (OR 9,6), IU récidivantes (OR 3-4).

L'impact de ces facteurs de risque est évalué différemment d'une étude à l'autre, tandis que des patients sans aucun facteur de risque théorique peuvent être colonisés ou infectés par de telles souches, preuve de leur dissémination croissante dans la communauté. Certaines équipes étrangères ont proposé l'utilisation de scores prédictifs afin de déterminer le risque d'être infecté par une EBLSE et d'adapter l'antibiothérapie probabiliste (64). Ce score n'a cependant pas prouvé sa fiabilité sur une population de patients pris en charge dans les établissements français (65).

### **3. Quand prendre en compte le risque de EBLSE pour l'antibiothérapie probabiliste ?**

En l'absence de données permettant d'évaluer le risque individuel d'IU à EBLSE, il est recommandé, pour l'antibiothérapie probabiliste :

- Des IU sans signe de gravité : de ne pas prendre en compte la possibilité d'une EBLSE [Accord professionnel].
- Des IU graves (hors choc septique) : de prendre en compte la possibilité d'une EBLSE, uniquement chez les patients ayant présenté une colonisation urinaire ou une IU à EBLSE dans les 6 mois précédents [Accord professionnel].
- Des IU avec choc septique : de prendre en compte la possibilité d'une EBLSE dans les cas suivants :
  - Colonisation urinaire ou IU à EBLSE dans les 6 mois précédents antibiothérapie par pénicilline+inhibiteur, céphalosporine de 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> génération, ou fluoroquinolone dans les 6 mois précédents.
  - Voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE.
  - Hospitalisation dans les 3 mois précédents.
  - Vie en établissement de long-séjour.

L'extrême gravité du choc septique justifie, contrairement aux autres situations, de prendre en compte l'ensemble des facteurs de risque d'IU à EBLSE décrits dans la littérature [Accord professionnel].

### **4. Résistance aux antibiotiques de EBLSE**

L'augmentation de la prévalence d'*E. coli* producteur de BLSE dans les IU communautaires expose au risque d'une augmentation des prescriptions de carbapénèmes. Cette classe d'antibiotiques devant être au maximum épargnée, il est important de connaître les alternatives.

Parmi les molécules disponibles en France en 2014, les antibiotiques actuellement actifs sur les souches d'*E. coli* productrices de BLSE sont :

- La fosfomycine-trométamol (>98%).
- La nitrofurantoïne (>90%).
- L'amikacine (90%).
- La céfoxitine (non hydrolysée par les BLSE) et à un moindre degré.
- La pipéracilline-tazobactam (>80%).
- La témocilline.
- Le pivmécillinam (70%90%).
- L'amoxicilline-acide clavulanique (40% de souches sensibles).

## **G. Résistances émergentes des entérobactéries**

### **1. Les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)**

Les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) sont des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques et émergentes (BHRe). Les carbapénémases conduisent à une inefficacité partielle ou totale des antibiotiques de la classe des carbapénèmes qui sont des traitements de dernier recours faisant partie de la liste des antibiotiques « critiques » de l'ANSM (66).

L'émergence puis la diffusion des EPC risque ainsi de conduire à de véritables impasses thérapeutiques, pouvant à terme mettre en péril les grandes avancées de la médecine moderne.

En France, une surveillance spécifique a été mise en place très tôt afin de suivre l'émergence de ces BHRe (63) ; elle montre une très nette augmentation des épisodes depuis 2011. Au 31 décembre 2015, 2 385 épisodes à EPC ont été signalés à l'InVS (67) et concernent un total de 4 073 patients. La grande majorité des patients dont le statut est connu (99 %) sont uniquement colonisés (81 %) et ne présentent donc pas d'infection à EPC.

L'espèce bactérienne la plus fréquemment retrouvée reste *Klebsiella pneumoniae* (58 % des épisodes).

La carte ci-dessous fait figurer par des niveaux de bleu le nombre d'épisodes signalés par région sur la période 2012-2015, ce qui permet d'identifier les régions où les EPC circulent le

plus. En 2013, le Haut Conseil de la santé publique a publié des recommandations spécifiques pour la maîtrise de la diffusion des BHRé (68).

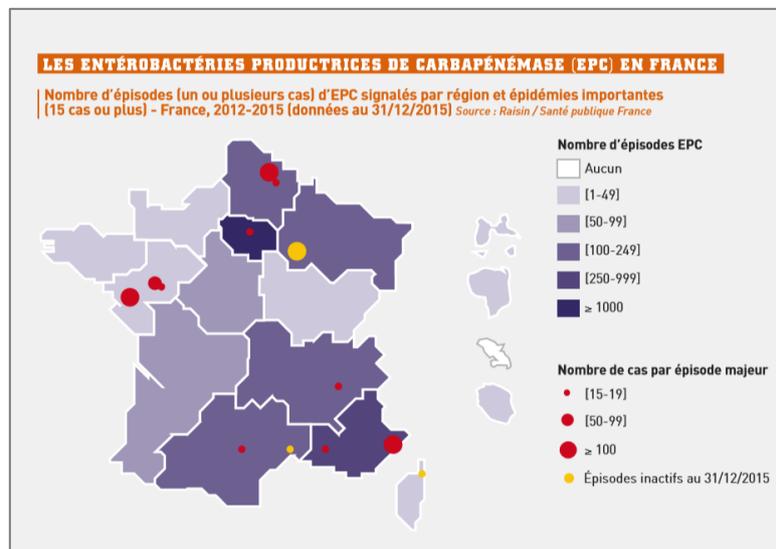


Figure 10 : Entérobactéries productrices de carbapénémase en France

#### Contexte européen :

La diffusion des EPC en France reste à ce jour encore limitée : < 1 % des souches de *K. pneumoniae* isolées d'infections invasives sont résistantes aux carbapénèmes en 2015 (53,54). Dans certains pays du sud de l'Europe, cette proportion de résistance dépasse les 30 %. (54).

## 2. Résistance à la colistine

La colistine administrée par voie injectable est un antibiotique figurant dans la liste des antibiotiques « critiques » de l'ANSM en tant qu'antibiotique de dernier recours (66). Il est notamment actif sur des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC). Par ailleurs, la colistine est l'un des principaux antibiotiques utilisés en santé animale. L'exposition des animaux à la colistine a reculé de 25,3 % sur les quatre dernières années (2012 à 2015 inclus). La résistance acquise à la colistine était jusqu'ici uniquement attribuée à la présence de mutations chromosomiques, qui se transmettent peu entre les bactéries. Cependant, fin 2015, le premier mécanisme de résistance à la colistine plasmidique, donc facilement transmissible entre bactéries, a été décrit en Chine chez l'animal, l'Homme et

dans l'alimentation. Un peu plus tard, une mutation génétique nommée *mcr-1* a été rapporté en France dans plusieurs espèces animales. Quelques mois après, ce sont plusieurs pays en Europe, Asie, Asie du Sud-Est, Amérique du Sud, Amérique du Nord et Afrique, qui rapportaient des cas positifs, surtout chez l'animal mais également chez l'Homme. Les études publiées font état d'une circulation de ce mécanisme de résistance à travers le monde, au moins depuis 2005 en France et depuis plus de vingt-cinq ans en Chine.

En janvier 2016, l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a rapporté les premiers cas d'entérobactéries (*Salmonella* et *Escherichia coli*) porteuses du gène *mcr-1* en élevage en France. Depuis juillet 2016, le Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques (CNR RATB) a détecté les premières souches d'entérobactéries porteuses du gène *mcr-1* de résistance plasmidique à la colistine isolées de prélèvements cliniques. Ceci a donné lieu à une alerte nationale, des recommandations de prise en charge et une sensibilisation des établissements et professionnels de santé. Depuis cette alerte, deux cas de 2012 et 2013 ont été publiés et trois cas de colonisations à entérobactéries porteuses de ce gène ont été signalés. L'émergence et la diffusion de cette résistance représentent un risque pour la santé publique, compte tenu d'un contexte d'options thérapeutiques très limitées en santé humaine, en particulier pour les entérobactéries productrices de carbapénémase.



Figure 11 : La résistance à la colistine dans le Monde

## **H. Recommandation HAS 2016 : prise en charge des IU communautaires**

### **1. Cystite aiguë simple**

#### **a) Diagnostic**

La BU est le seul examen paraclinique recommandé.

#### **b) Traitement**

L'objectif du traitement est l'amélioration des symptômes, et non la prévention d'une PNA (l'évolution d'une cystite simple vers une PNA est un événement très rare). Malgré une évolution spontanément favorable dans 25-45% des cas, un traitement par antibiotique est indiqué dans les cystites aiguës simples car il est supérieur au placebo pour obtenir la guérison clinique.

Traitement probabiliste recommandé (*algorithme 1*) :

#### → **En première intention** :

- **FOSFOMYCINE TROMETAMOL** : 3 g en prise unique (I-A).
  - Très peu de résistance acquise.
  - Bons coefficients d'éradication clinique et microbiologique.
  - Bonne tolérance.
  - Dose unique favorisant l'observance.
  - Effet négligeable sur le microbiote

#### → **En deuxième intention** :

- **PIVMECILLINAM** : 400 mg 2 fois/j pendant 5 jours (I-A).
  - Pour les mêmes raisons hormis la durée de traitement, et un taux de résistance moins favorable mais restant acceptable.

→ **En troisième intention :**

- **NITROFURANTOINE** : 100 mg 3 fois/j pendant 5 jours (I-A).
  - Peu de résistances mais rares cas d'effets indésirables graves dans cette indication.
- **OFLOXACINE** : 400 mg en prise unique (I-A).
- **CIPROFLOXACINE** : 500 mg en prise unique (I-A).
  - Peu de résistance mais nécessité d'épargner cette classe précieuse pour d'autres indications plus graves.

*Sont non-indiqués :*

- L'amoxicilline, du fait d'un taux de résistance élevé.
- L'amoxicilline + acide clavulanique, le TMP et le TMP+SMX du fait d'un taux de résistance trop élevé et d'un impact sur le microbiote.
- Les C3G du fait de leur impact sur le microbiote.

La nitrofurantoïne est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale connue avec clairance de la créatinine < 40 ml/min

**c) Surveillance**

Il est recommandé de ne pas prévoir de consultation, de BU ou d'ECBU de contrôle.

Un ECBU ne sera réalisé qu'en cas d'évolution défavorable (persistance des signes cliniques après 3 jours) ou de récurrence précoce dans les deux semaines.

Si cet ECBU est positif à ***E. coli* producteur de BLSE**, il est possible d'utiliser en plus des antibiotiques cités ci-dessus et selon les données de l'antibiogramme :

- Amoxicilline + acide clavulanique pendant 5 à 7 jours.
- Triméthoprim (TMP) pendant 3 jours.
- Triméthoprim + sulfaméthoxazole (TMP+SMX) pendant 3 jours.

En cas d'échec et retraitement, ou en cas de cystite à EBLSE, la durée de traitement n'est pas modifiée.

**Ce qui est nouveau :**

- La place du pivmécillinam (désormais remboursé).
- La position de la nitrofurantoïne en troisième intention pour des raisons de rare toxicité.
- La position des fluoroquinolones en troisième intention pour des raisons écologiques.
- Les propositions thérapeutiques en cas de cystite simple documentée à EBLSE après échec d'un traitement probabiliste.

## **2. Cystite aiguë à risque de complication**

### **a) Diagnostic**

Une BU est recommandée. En cas de négativité (sauf immunodépression grave, pouvant entraîner de faux-négatifs), un diagnostic différentiel doit être évoqué.

Un ECBU doit être systématiquement réalisé.

Un bilan étiologique sera discuté au cas par cas en fonction du facteur de risque de complication.

En cas de suspicion de rétention aiguë d'urine, une mesure simplifiée du résidu vésical post-mictionnel par ultrason (*exemple : Bladder-scan<sup>TM</sup>*) doit être réalisée ou, à défaut, une échographie de l'appareil urinaire.

### **b) Traitement**

Les études sur les cystites à risque de complication sont peu nombreuses et de faible niveau de preuve. Les propositions thérapeutiques résultent d'accord professionnel.

Le principe fondamental est de différer chaque fois que possible l'antibiothérapie pour prescrire un traitement d'emblée adapté à l'antibiogramme et avec la pression de sélection la plus faible possible. En effet, c'est dans cette population que le risque de résistance est le plus élevé.

#### **Traitement antibiotique différé, adapté à l'antibiogramme (Algorithme 2) :**

Il convient de choisir la molécule à la pression de sélection la plus faible possible.

Le traitement recommandé, par ordre de préférence, selon l'antibiogramme, est :

→ **En première intention** :

- **AMOXICILLINE** : 1 g 3 fois/j pendant 7 jours (IV-C).
  - Spectre étroit.
  - Bonne tolérance.
  - Faible impact sur le microbiote.

→ **En deuxième intention** :

- **PIVMECILLINAM** : 400 mg 2 fois/j pendant 7 jours (IV-C).
  - Spectre étroit.
  - Très bonne tolérance.
  - Très faible impact sur le microbiote.
  - Efficacité dans des séries récentes incluant des cystites à risque de complication, ayant permis de préciser le schéma posologique (69).

→ **En troisième intention** :

- **NITROFURANTOINE** : 100 mg 3 fois/j pendant 7 jours (IV-C).
  - Peu de résistances.
  - Spectre étroit.
  - Très faible impact sur le microbiote.
  - Effets indésirables graves, mais rares en traitement court.

→ **En quatrième intention** :

- **TRIMETHOPRIME (TMP)** : 300 mg 1 fois/j pendant 3 jours (IV-C).

→ **En cinquième intention** : (par ordre alphabétique) (IV-C).

- **AMOXICILLINE + AC. CLAVULANIQUE** : 1 g 3 fois/j pendant 7 jours.
- **CEFIXIME** : 200 mg 2 fois/j pendant 7 jours.

- **CIPROFLOXACINE** : 500 mg 2 fois/j pendant 5 jours.
- **OFLOXACINE** : 200 mg 2 fois/j pendant 5 jours.
- **TRIMETHOPRIME-SULFAMETOXAZOLE (TMP-SMX)** : 800 mg/160 mg 2 fois/j pendant 5 jours.

*Pour toutes ces molécules :*

Inconvénient : impact sur le microbiote.

Choix de la molécule en fonction de la sensibilité et des contre-indications éventuelles.

→ **En sixième intention** :

- **FOSFOMYCINE-TROMETAMOL (IV-C)**
  - En dernière intention, car cette molécule n'a pas l'AMM dans la cystite à risque de complication
  - Intérêt dans la cystite à EBLSE, mais absence de schéma thérapeutique bien validé dans cette indication (quelques cas et séries publiés, avec des schémas en dose unique, ou à 3 doses à 48 heures d'intervalle).

**Traitement antibiotique probabiliste (Algorithme 2)** :

Lorsque le traitement antibiotique ne peut être différé, ce qui doit rester rare, le traitement probabiliste recommandé est :

→ **En première intention** :

- **NITROFURANTOINE** : 100 mg 3 fois/j pendant 7 jours (IV-C)
  - Peu de résistance, en particulier sensibilité des EBLSE
  - Réévaluation systématique après réception de l'antibiogramme, permettant un changement de molécule pour limiter les risques de toxicité
  - Durée de traitement, si poursuite de la nitrofurantoïne : 7 jours

→ **En deuxième intention** :

- **CEFIXIME** : 200 mg 2 fois/j pendant 7 jours (IV-C)
- **OFLOXACINE** : 200 mg 2 fois/j pendant 5 jours (IV-C)
- **CIPROFLOXACINE** : 500 mg 2 fois/j pendant 5 jours (IV-C)

*Pour ces molécules :*

- Impact important sur le microbiote.
- Risque de résistance plus important que pour la nitrofurantoïne (en particulier pour les fluoroquinolones).
- Réévaluation systématique après résultat de l'antibiogramme.
- Durée de traitement, si poursuite du céfixime : 7 jours, ou d'une fluoroquinolone : 5 jours

Le céfixime et les fluoroquinolones sont positionnés en seconde intention en cas de stratégie probabiliste, du fait de leur impact écologique et d'une prévalence de la résistance sur ce terrain nettement plus élevée que pour la nitrofurantoïne (en particulier pour les fluoroquinolones).

La fosfomycine-trométamol n'est pas recommandée en traitement probabiliste de la cystite à risque de complications :

- En termes de spectre, la molécule satisfait aux exigences, puisque le taux de résistance (toutes espèces confondues) est faible (< 5%).
- Cependant les données d'activité sont insuffisantes dans la cystite à risque de complication, l'essentiel des séries portant sur des cystites simples.
- Quelques données récentes de cystites à risque de complication traitées par fosfomycine-trométamol, en dose unique ou en schéma de 3 doses pourraient, si elles sont confirmées, amener à modifier le positionnement de cette molécule.

Le pivmécillinam n'est pas recommandé en traitement probabiliste de la cystite à risque de complication, les données de la littérature étant insuffisantes dans cette indication.

### **c) Surveillance**

Il est recommandé de ne pas prévoir de consultation, de BU ou d'ECBU de contrôle.

Un ECBU ne sera réalisé qu'en cas d'évolution défavorable (persistance des signes cliniques après 3 jours) ou de récurrence précoce dans les deux semaines.

***Ce qui est confirmé :***

- Le message du traitement différé pour être d'emblée adapté aux résultats de l'antibiogramme est réitéré.
- Dans les rares situations où une antibiothérapie probabiliste est nécessaire, la nitrofurantoïne reste le traitement de 1<sup>re</sup> intention devant l'évolution de la résistance.

### **3. Cystite aiguë récidivante**

Une cystite est considérée arbitrairement comme récidivante s'il y a eu au moins 4 épisodes pendant une période de 12 mois. Seules les cystites récidivantes sans facteurs de risque de complication sont abordées ici. Les autres situations relèvent d'une prise en charge multidisciplinaire, associant infectiologue, urologue, gynécologue et radiologue.

#### **a) Bilan étiologique**

Pour les premiers épisodes de récurrence, un ECBU est indiqué (pour exclure une cystite chronique à rechute, et faire la preuve d'infections itératives à germes différents).

Il est recommandé de ne pas faire d'investigations complémentaires systématiques chez la femme non ménopausée avec examen clinique normal (en particulier pelvien et urétral).

Les indications de bilan (mesure du résidu post-mictionnel, débitmétrie urinaire, uroscanner ou à défaut échographie, cystoscopie, cystographie, évaluation gynécologique) doivent être discutées au cas par cas après évaluation clinique dans les autres situations.

#### **b) Traitement des épisodes de cystite**

Le traitement curatif d'un épisode de cystite récidivante est similaire à celui d'une cystite simple.

Un traitement prescrit et auto-administré (après réalisation d'une BU par la patiente) peut être proposé au cas par cas, après sélection et éducation des patientes, sous réserve d'une réévaluation périodique de la procédure au moins 2 fois par an.

### **c) Prévention des récurrences**

#### ♦ Traitement prophylactique non antibiotique

- Mesures hygiéno-diététiques : bien que leur efficacité ne soit pas démontrée scientifiquement, elles peuvent être proposées : apports hydriques suffisants, mictions non-retenues, régularisation du transit intestinal, mictions post-coïtales et arrêt des spermicides s'il y a lieu.
- Canneberge : elle peut être proposée en prévention des cystites récurrentes à *E. coli* à la dose de 36 mg/jour de proanthocyanidine.
- Œstrogènes en application locale : peuvent être proposés en prévention des cystites récurrentes chez les femmes ménopausées après avis gynécologique.

#### ♦ Antibioprophylaxie (algorithme 3)

Du fait de son impact écologique individuel et collectif potentiel, une antibioprophylaxie ne doit être proposée que chez les patientes présentant au moins une cystite par mois, lorsque les autres mesures ont échoué.

Un ECBU doit être réalisé au plus tard une à deux semaines avant le début de l'antibioprophylaxie.

Celui-ci doit être négatif avant de débiter la prophylaxie.

La prise d'une antibioprophylaxie continue ou discontinue permet une diminution de la fréquence des cystites.

L'antibioprophylaxie post-coïtale est aussi efficace qu'un traitement quotidien lorsque les rapports sexuels sont en cause.

L'antibioprophylaxie n'est que suspensive.

Les antibiotiques recommandés en prophylaxie des IU récurrentes sont le TMP-SMX et la fosfomycine-trométamol.

L'utilisation de nitrofurantoïne dans cette indication est formellement contre-indiquée.

Fluoroquinolones et bêta-lactamines doivent être évitées dans cette indication en raison du risque de sélection de résistance.

► ***IU post-coïtales :***

Deux schémas sont proposés, sans dépasser le rythme de la prophylaxie continue :

→ **En première intention**

**TMP** : 1 comprimé à 100 mg dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel (administration une fois par jour au maximum) (I-A).

→ **En deuxième intention**

**FOSFOMYCINE-TROMETAMOL** : 3 grammes en prise unique dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel (administration tous les 7 jours au maximum, en raison de l'effet prolongé de la prise unique) (I-A).

Alternative :

**TMP-SMX** : (dosage « adulte », 400 mg de SMX + 80 mg de TMP), un comprimé dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel (administration une fois par jour au maximum).

► ***IU très fréquentes (au moins une par mois) :***

Une antibioprofylaxie continue peut être proposée. Les schémas recommandés en antibioprofylaxie sont :

→ **En première intention**

**TMP** : 1 comprimé à 100 mg par jour (I-A).

→ **En deuxième intention**

**Fosfomycine-trométamol** : 3 g tous les 7 jours (I-A).

Alternative :

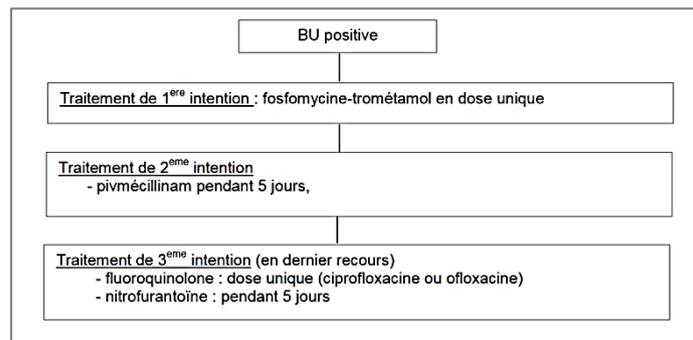
**TMP-SMX** (dosage « adulte », 400 mg de SMX + 80 mg de TMP) 1 comprimé par jour.

La durée de traitement lors d'une antibioprofylaxie continue est controversée. En pratique, elle est d'au moins 6 mois. L'antibioprofylaxie doit être réévaluée au moins 2 fois par an. Les patientes doivent être informées des risques d'effets indésirables rares mais graves avec ces molécules et de la disparition de l'effet prophylactique à l'arrêt du traitement.

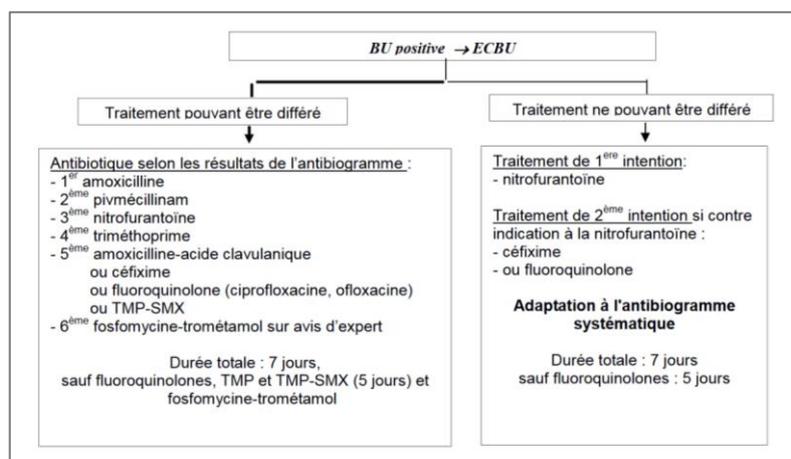
► ***IU moins fréquentes (moins d'une par mois)***

Il faut préférer à l'antibioprofylaxie au long cours le traitement de chaque épisode, certaines patientes gérant elles-mêmes ce traitement après réalisation d'une bandelette urinaire. Le traitement est similaire à la prise en charge des cystites aiguës simples, à l'exception de la nitrofurantoïne qui ne doit pas être prescrite dans cette indication.

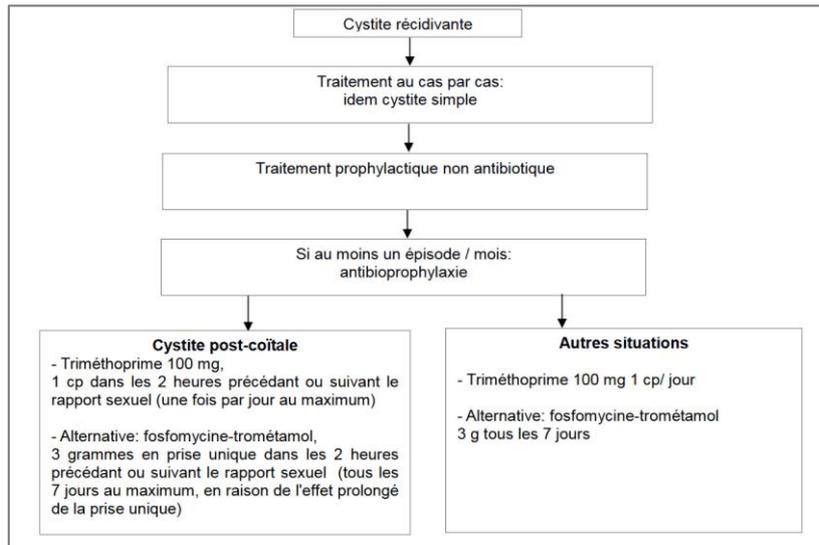
#### 4. Algorithmes



*Algorithme 1 : Antibiothérapie de la cystite simple*



*Algorithme 2 : Antibiothérapie de la cystite à risque de complication*



Algorithme 3 : Prise en charge des cystites récidivantes

## I. Place du médecin généraliste

Le médecin généraliste en France est le premier prescripteur d'antibiotiques : 93% de la consommation d'antibiotiques provient du secteur de ville, et dans 71% des cas, c'est le médecin généraliste qui est prescripteur (70).

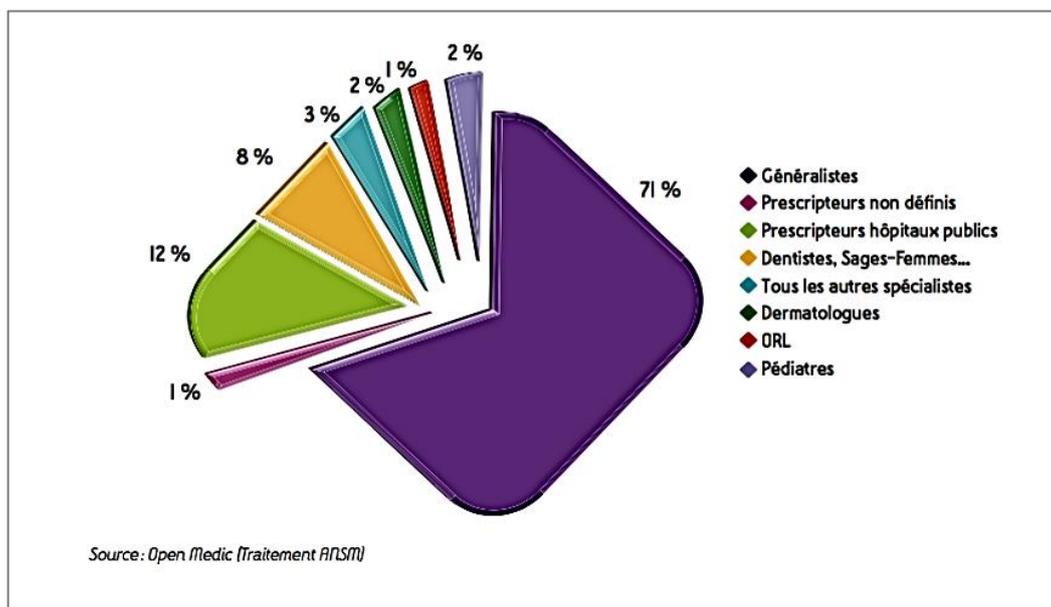


Figure 12 : Répartition de la prescription d'antibiotiques par spécialités en secteur de ville en France en 2015

Les affections de l'appareil urinaire représentent le 3<sup>e</sup> motif de prescription d'antibiotiques(70).

En 2009, les cystalgies et cystites représentaient 2,74% des résultats de consultation (5).

Plus récemment, d'après les données de l'étude ECOGEN, les IU représentent 1,64% des résultats de consultation en médecine générale pendant l'hiver 2011-2012 dont 71,53% de cystites, 12,65% de pyélonéphrites et 8,82 de prostatites (71).

Une étude menée en France en 2012 auprès de 87 médecins généralistes appartenant au réseau Sentinelles, cherchait à définir l'épidémiologie des infections urinaires communautaires. Les auteurs ont trouvé un taux d'incidence annuel de 3 200 pour 100 000 femmes (72).

Médecins généralistes et EBLSE :

Une thèse réalisée en 2012 étudiant la prise en charge par les médecins généraliste des IU a EBLSE dans la région de Grenoble retrouvait 35% d'antibiothérapies conformes aux recommandations en vigueur (73).

D'autres études ont été menées, retrouvant environ 40% d'antibiothérapies non conformes. Les motifs principaux de non-conformité portaient sur la durée de traitement ou la molécule choisie (74,75).

### III. MATERIEL ET METHODES

#### A. Type d'étude

Il s'agit d'une enquête de pratiques sur les pratiques professionnelles déclarées des médecins généralistes du bassin hyérois.

#### B. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est de faire un état des lieux le plus exhaustif possible de la prise en charge ambulatoire des infections urinaires simples en médecine de ville par les médecins généralistes, à partir de trois situations cliniques connues : la cystite simple, la cystite à risque de complications et la cystite récidivante.

#### C. Population étudiée

Le secteur géographique concerné correspond à l'espace de santé de proximité du bassin hyérois, tel que défini par l'Agence Régionale de Santé (ARS) Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA).



Il regroupe les communes de Hyères, La Crau, Carqueiranne, Le Pradet, La Londe, Bormes les Mimosas, La Farlède, La Garde et La Valette du var.

Ces neuf communes comptent 175 médecins généralistes, tous inclus dans l'étude.

Les 175 médecins ont été appelés par téléphone à leurs horaires d'ouvertures, pour présenter le sujet de thèse et obtenir leur accord pour leur envoyer le questionnaire, soit par mail, soit par courrier selon leur préférence.

Sur ces 175 médecins, 140 ont donné leur accord pour envoi du questionnaire (35 non d'accord ou injoignables).

140 questionnaires ont donc été envoyés.

## **D. Matériel**

Tous les médecins ont d'abord été contactés en par téléphone, pour leur présenter le sujet et pour leur demander s'ils étaient d'accord pour y participer, et sous quelle forme (mail ou courrier).

Puis, selon les desideratas de chacun, le questionnaire a été envoyé soit directement par mail, soit par courrier avec une enveloppe retour fournie pour faciliter les réponses.

Les items du questionnaire ont été formulés façon QCM (questions à choix multiples), avec des réponses courtes.

Le questionnaire comprenait 12 questions, divisées sur 3 parties :

La première partie intitulée « vous et votre cabinet » était composée de 4 questions notifiant les caractéristiques des médecins interrogés : âge, sexe, mode d'exercice et informatisation.

La deuxième partie intitulée « situations cliniques » était composée de 4 questions traitant de la prise en charge de différentes situations cliniques d'IU (cystite aiguë simple, cystite à risque de complication, cystites récidivantes).

La troisième partie intitulée « formation médicale continue » composée de 4 questions interrogeait les médecins généralistes sur leurs connaissances des dernières recommandations, leurs attitudes face à leurs incertitudes de prise en charge, et leur participation aux formations.

Un espace était laissé à la fin du questionnaire afin de pouvoir rajouter des commentaires si les médecins le souhaitaient.



Chez les femmes, la répartition est similaire, avec une proportion d’*E. coli* légèrement plus importante (Figure 14).

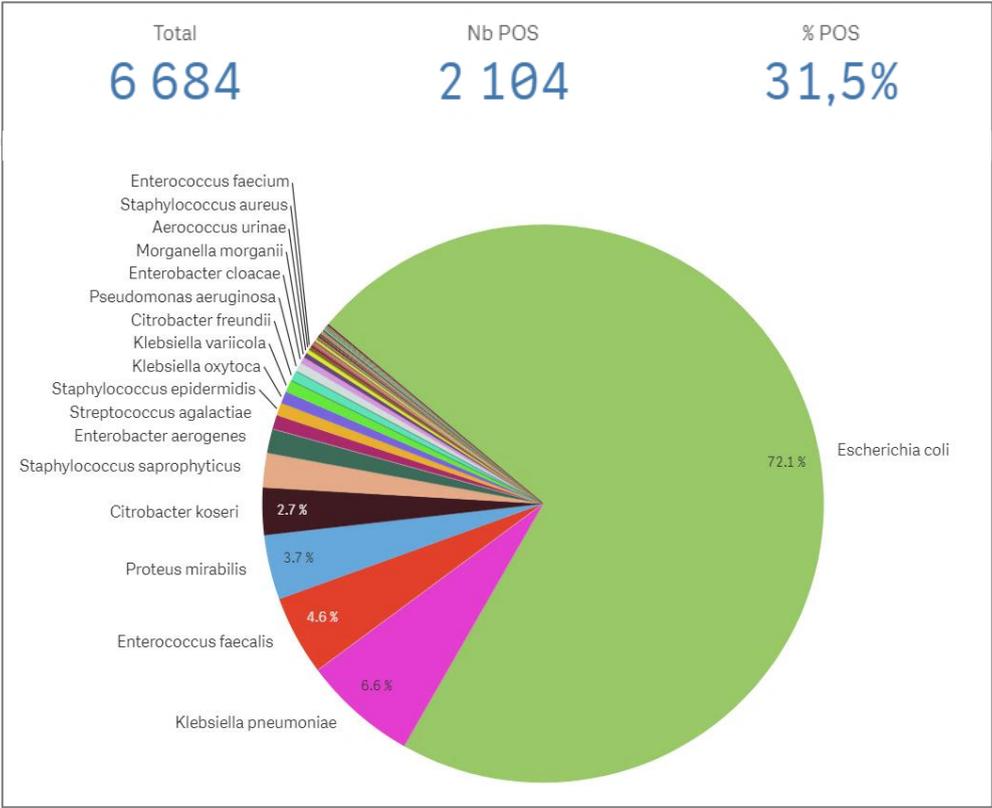


Figure 14 : Epidémiologie des ECU chez les femmes dans le bassin hyérois

Lorsqu’on regarde la répartition des germes par âge chez les femmes, on peut voir que *E. faecalis* est plus présents chez les enfants, *S. saprophyticus* chez les adolescentes et *K. pneumoniae* chez les patientes plus âgées (Figures 15 et 15 bis).

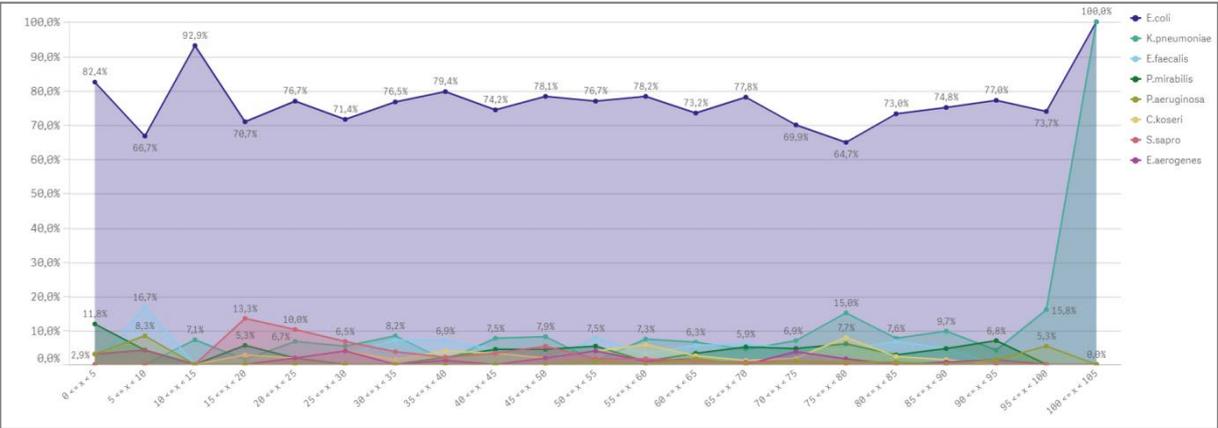


Figure 15 : Répartition des germes par âge chez les femmes

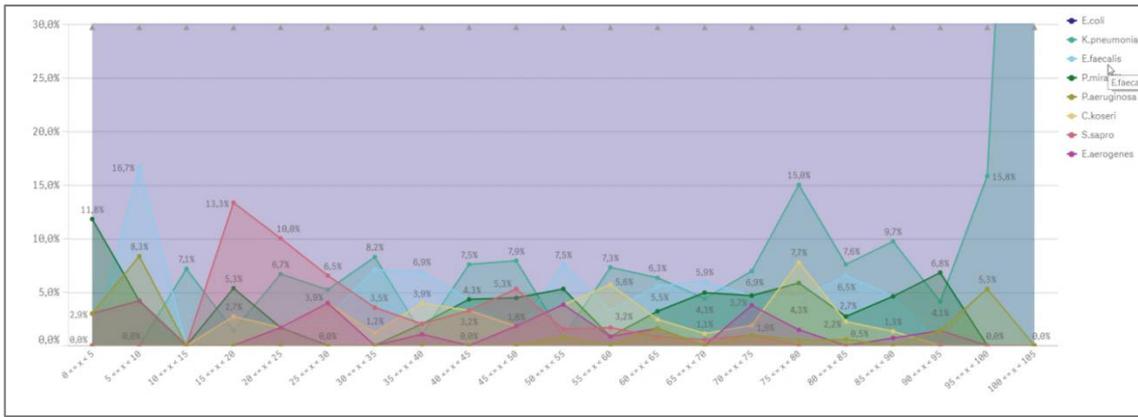


Figure 15 bis : agrandissement de la zone basse du graphique

## 2. Résistance aux antibiotiques

Les figures suivantes représentent le pourcentage de résistance aux antibiotiques pour *E. coli* et pour les autres germes, dans le bassin hyérois de janvier 2017 à septembre 2018 (Figures 16 et 17).

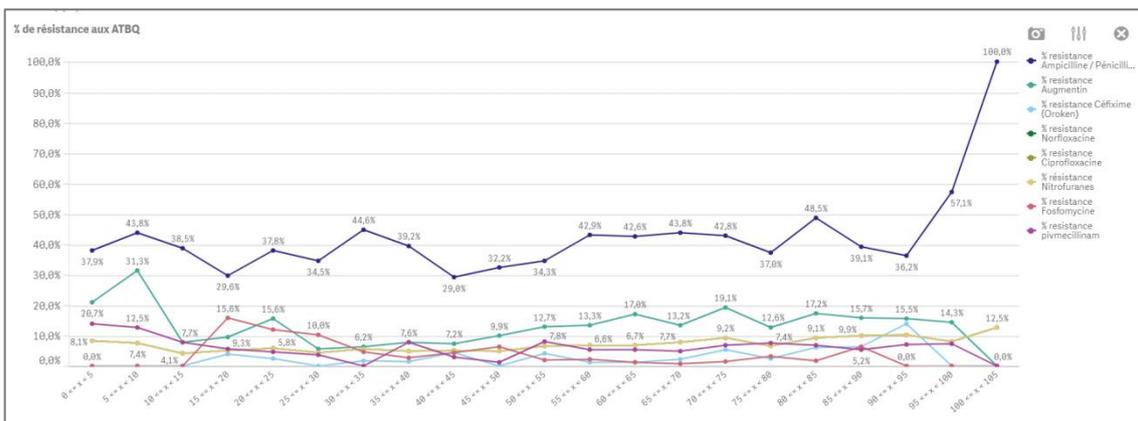


Figure 16 : Résistance aux antibiotiques d'*E. coli* dans le bassin hyérois

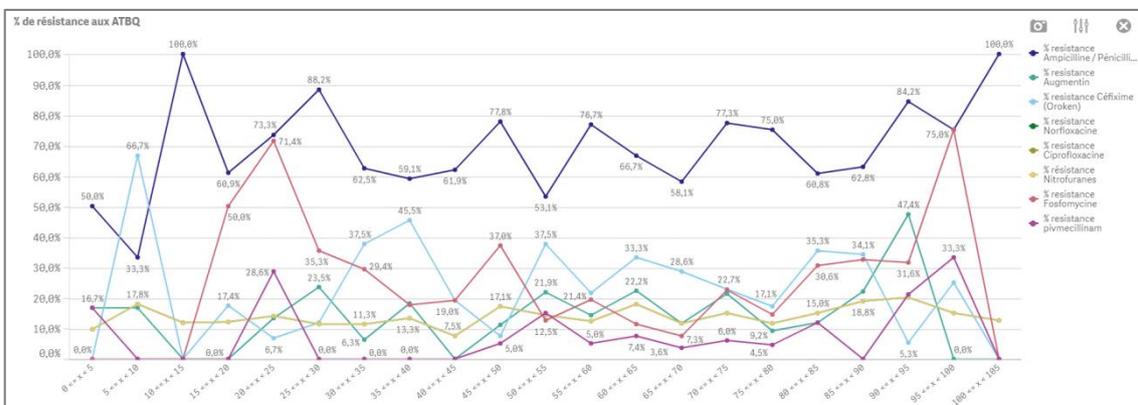


Figure 17 : Résistance aux antibiotiques des autres germes dans le bassin hyérois



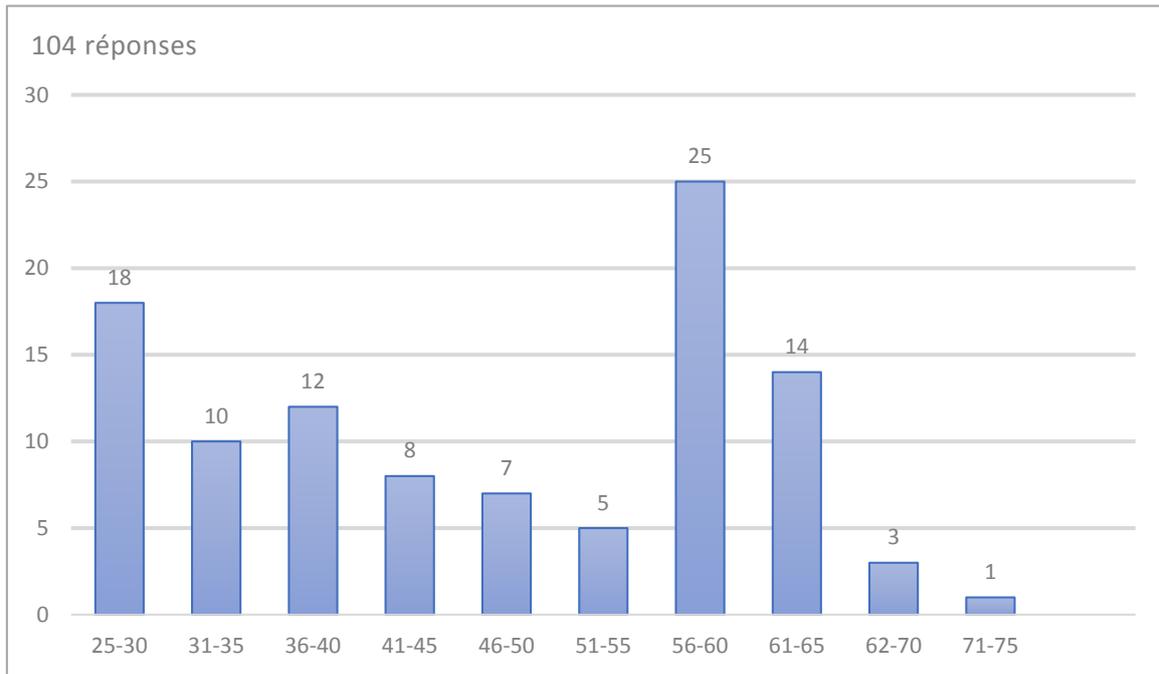


Figure 19 : Répartition par âge des participants

L'âge moyen des femmes était de  $41,7 \pm 11,9$  ans.

L'âge moyen des hommes était de  $52,3 \pm 12,7$  ans.

Les médecins femmes étaient statistiquement plus jeunes que les médecins hommes ( $p < 0,0001$ ).

## 2. Sexe

La majorité des médecins ayant répondu ( $n=57$ ) étaient des hommes (54,8%), avec un sex-ratio H/F de 2,1 (figure 20).

Il n'y avait statistiquement pas de différence dans la répartition homme/femme.

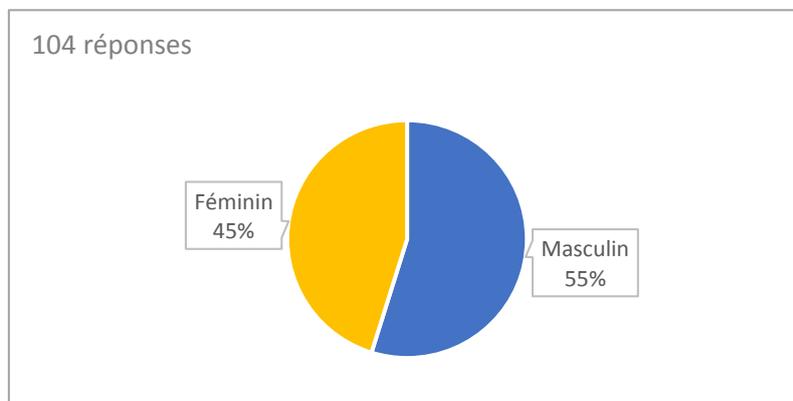


Figure 20 : Sexe des participants

### 3. Mode d'exercice

Sur 104 réponses, environ 65% déclaraient travailler en secteur urbain, et environ 58% en cabinet de groupe (figure 21).

A noter qu'aucun médecin n'a déclaré travailler en secteur rural, ce qui correspondait à la région étudiée.

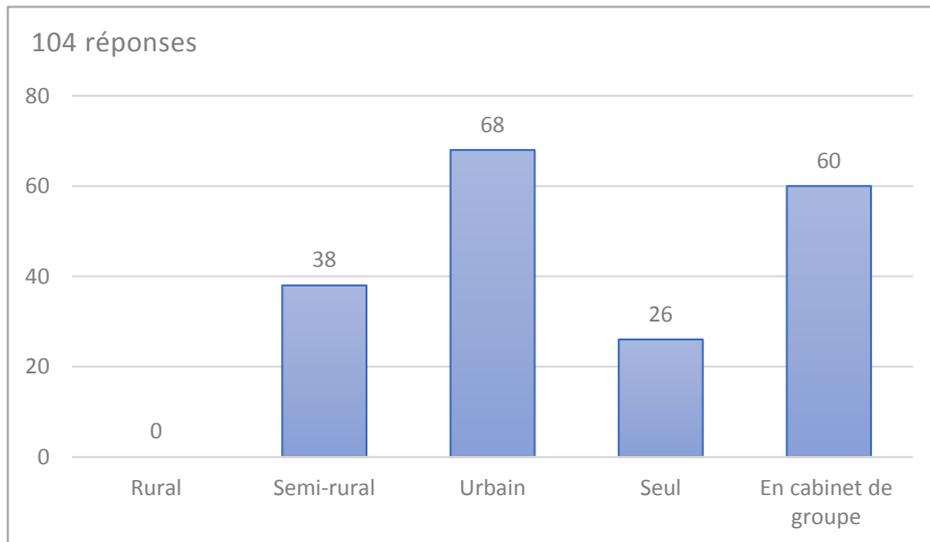


Figure 21 : Mode d'exercice

### 4. Informatisation

Sur 103 réponses, environ 95% travaillaient dans un cabinet informatisé (figure 22).

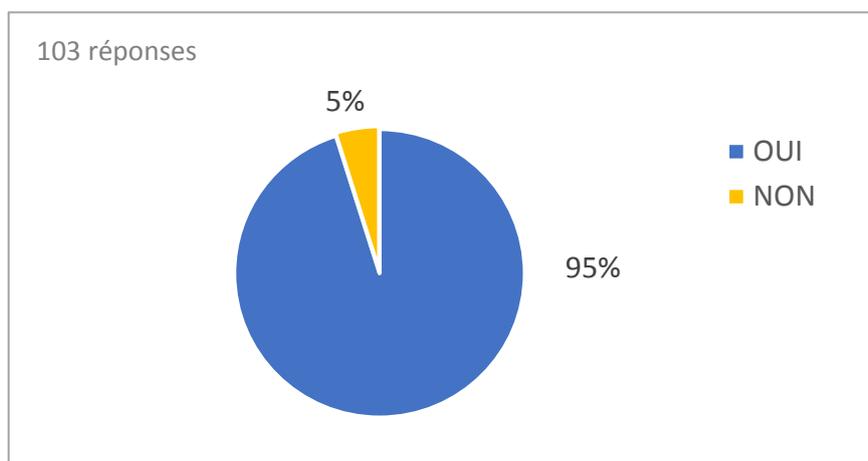


Figure 22 : Informatisation

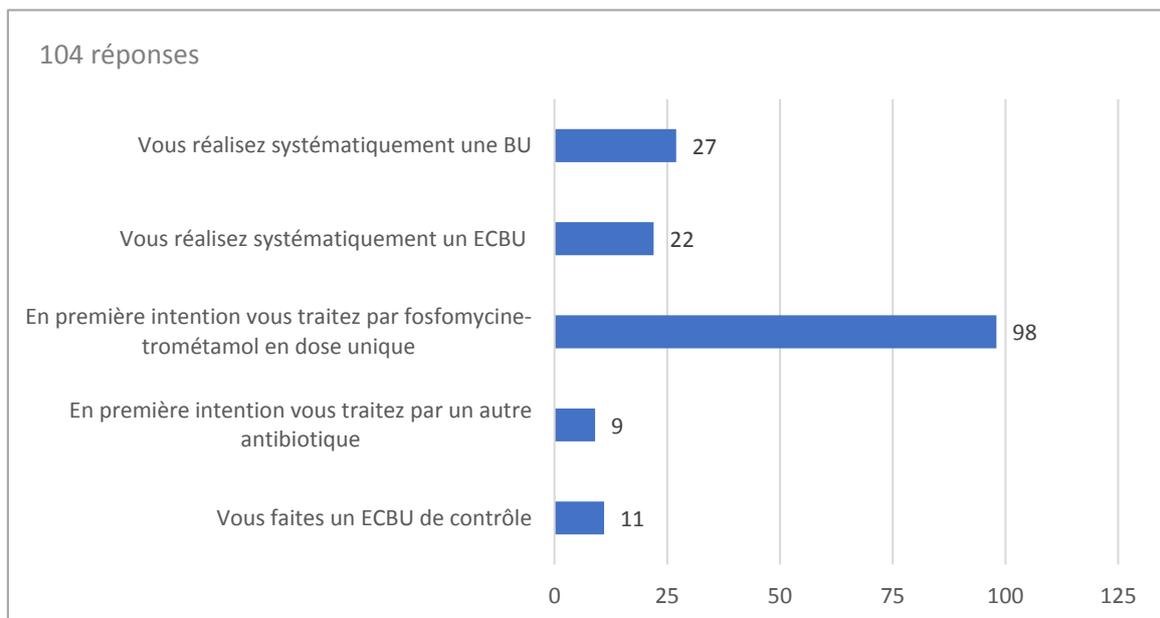
## D. Situations cliniques

### 1. Chez une femme jeune sans antécédents, présentant un tableau de cystite aiguë simple

Sur 104 réponses, environ 26% réalisaient systématiquement une bandelette urinaire (BU) et 21% un examen cyto bactériologique des urines (ECBU).

La fosfomycine-trométamol était utilisée en première intention par 94% des médecins (n=98), alors que 8 % utilisaient un autre antibiotique en première intention (n=9).

Environ 10% déclaraient faire un ECBU de contrôle (*figure 23*).



*Figure 23 : Cystite aiguë simple*

En alternative à la fosfomycine-trométamol, neuf utilisaient le pivmécillinam, un utilisait la nitrofurantoïne, deux utilisaient les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération et sept utilisaient les fluoroquinolones (*figure 24*).

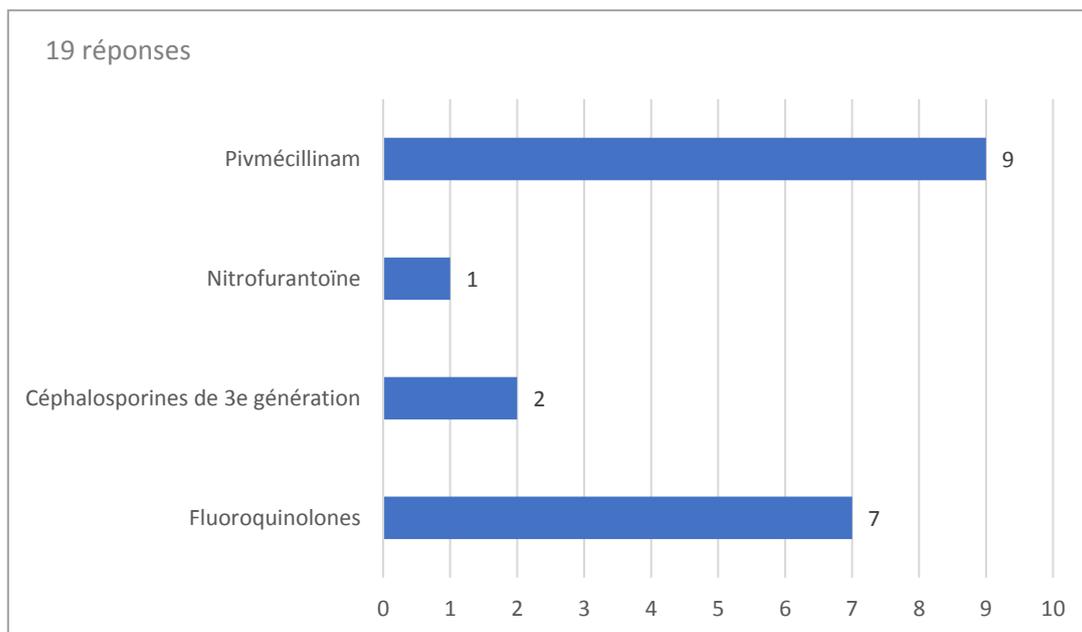


Figure 24 : Antibiotique autre

Dans 95% des cas, les antibiotiques prescrits par nos médecins sont des antibiotiques recommandés (1<sup>re</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> intention).

Parmi les 5% de traitement non recommandé, on retrouve les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (citées deux fois) et les fluoroquinolones non recommandées (norfloxacine citée deux fois et loméfloxacin citée trois fois).

Le graphique ci-dessous comprend les réponses des médecins ayant cité deux antibiotiques pour le traitement de la cystite simple (figure 25).

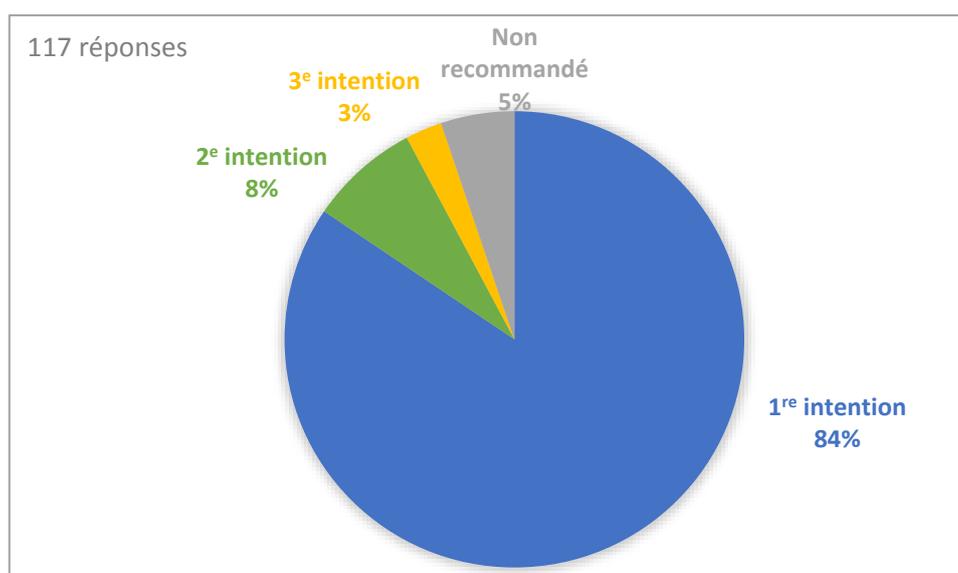


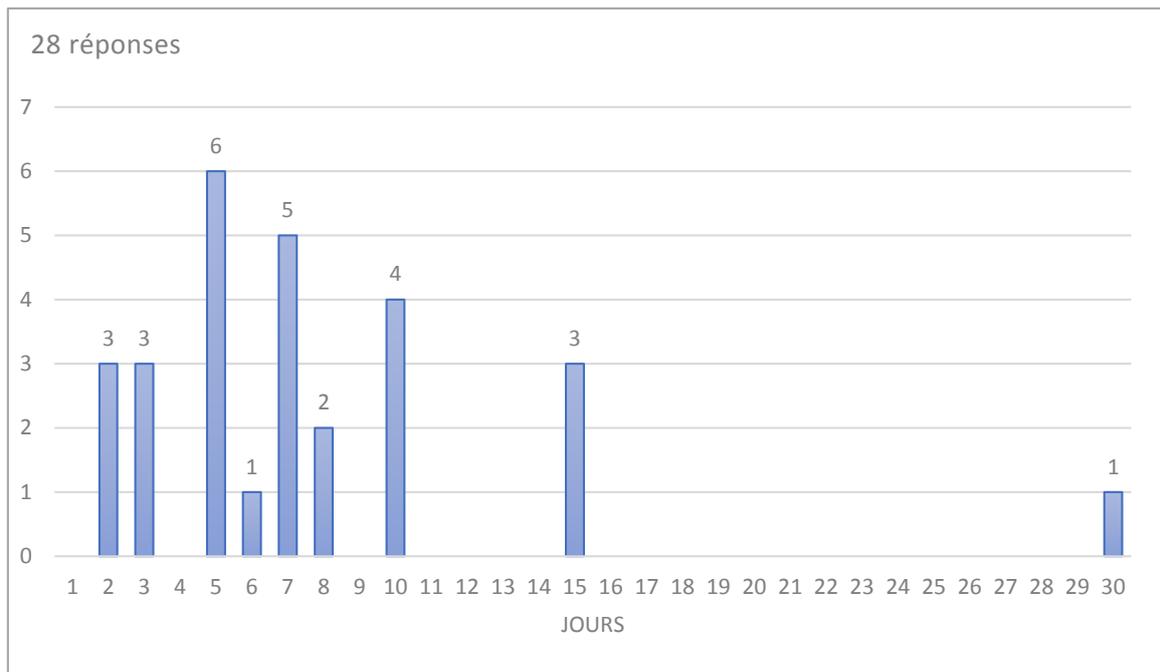
Figure 25 : Antibiotiques prescrits dans la cystite simple, par rapport aux recommandations

A la question « si vous faites un ECBU de contrôle, à combien de temps de l'arrêt des antibiotiques ? », 30 médecins ont répondu (*figure 26*).

Parmi ceux qui ont répondu 5 jours, un médecin a précisé « uniquement si récurrence rapide ».

Parmi ceux qui ont répondu 7 jours, un médecin a précisé « si persistance des symptômes ».

Deux médecins n'ont pas donné de temps, mais ont répondu « pas d'ECBU de contrôle » et « selon symptomatologie ».



*Figure 26 : ECBU de contrôle*

## **2. Chez une patiente présentant un tableau de cystite aiguë à risque de complication**

Sur 104 réponses, environ 16% réalisaient systématiquement une BU et 96% un ECBU.

Environ 62,5% préféraient traiter d'emblée pour éviter le risque de pyélonéphrite, contre 11,5% qui préféraient attendre 48h le résultat d'ECBU pour traiter.

15% de médecins traitaient par fosfomycine-trométamol en première intention, contre 76% par un autre antibiotique.

Un ECBU de contrôle était réalisée par environ 28% de médecins (*figure 27*).

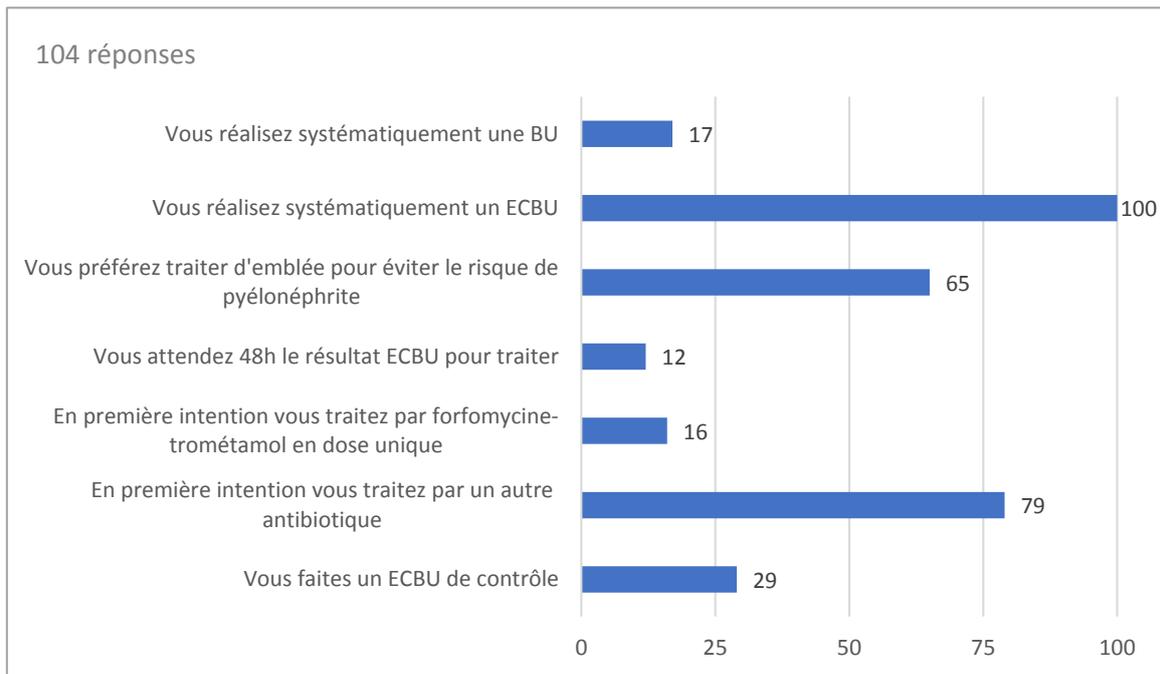


Figure 27 : Cystite à risque de complication

A la question « si vous utilisez un autre antibiotique que le Monuril®, précisez lequel », 77 médecins ont répondu (figure 28).

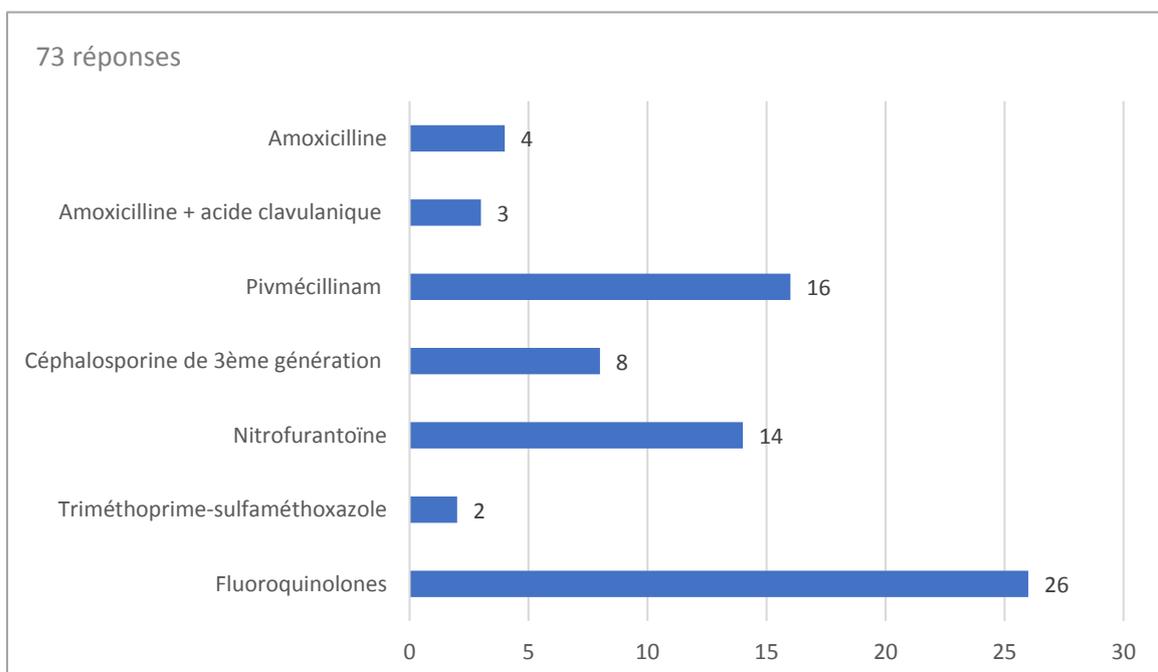


Figure 28 : Antibiotique autre

Parmi ceux qui ont répondu l'amoxicilline, un médecin a précisé « ou nitrofurantoïne si allergie à la pénicilline ».

Parmi ceux qui ont répondu la nitrofurantoïne, deux ont précisé « si attente 48h non préférable » et « si je ne peux pas différer (weekend, clinique limite, patient peu fiable) ».

Quatre réponses de médecins n'ont pas été insérées dans le diagramme car elles étaient longues et multiples :

« Monuril® si antécédents de pyélonéphrite, en attendant ECBU pour adapter. Amoxicilline 7j si femme enceinte, insuffisance rénale ou diabétique ».

« Selon les allergies : oroken®, noroxine® ou logiflox® ».

« Selon les antécédents et le tableau clinique, je fais un traitement court (3 jours) ou conventionnel. En fonction des antécédents et tolérance : utilisation de pénicilline (amoxicilline, C2G, C3G) en première intention en probabiliste, parfois quinolones ou macrolides ou furanes selon les tableaux et les patientes ».

Dans le cadre d'un traitement probabiliste, les antibiotiques prescrits par nos médecins sont à 43% des traitements recommandés (1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> intention). Les 57% restants correspondent majoritairement à la fosfomycine-trométamol, au pivmécillinam, aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération et aux fluoroquinolones non recommandées. (figure 29).

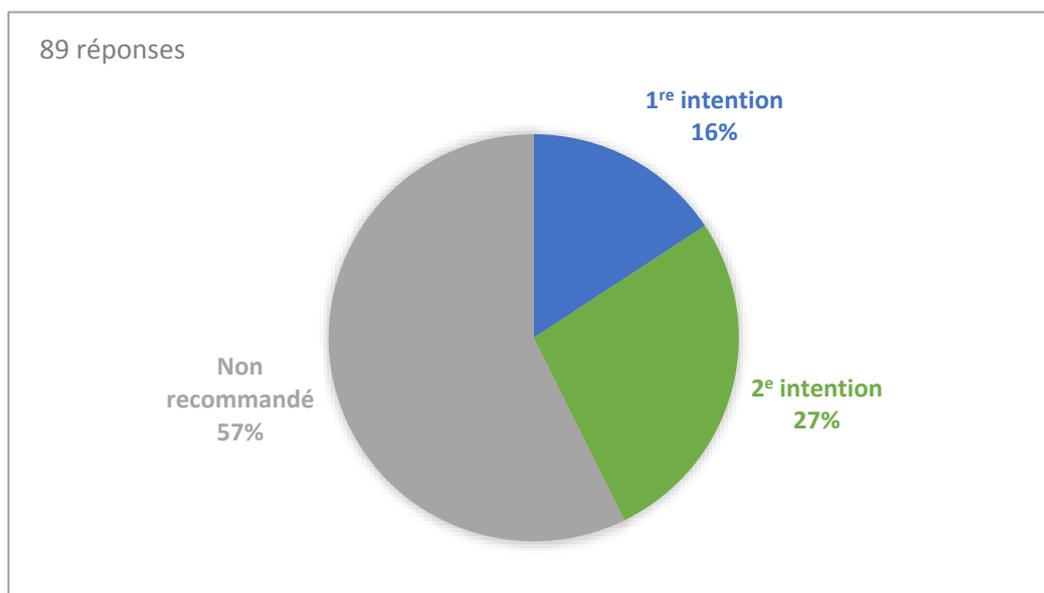


Figure 29 : Antibiotiques prescrits dans la cystite à risque de complication, par rapport aux recommandations en traitement probabiliste

Dans le cadre d'un traitement différé, adapté à l'antibiogramme, les antibiotiques prescrits par nos médecins sont à 89% des traitements recommandés (1<sup>re</sup> à 6<sup>e</sup> intention). Les 11% restants sont principalement des fluoroquinolones non recommandées (norfloxacine citée 6 fois et loméfloxacine citée 3 fois). (figure 30).

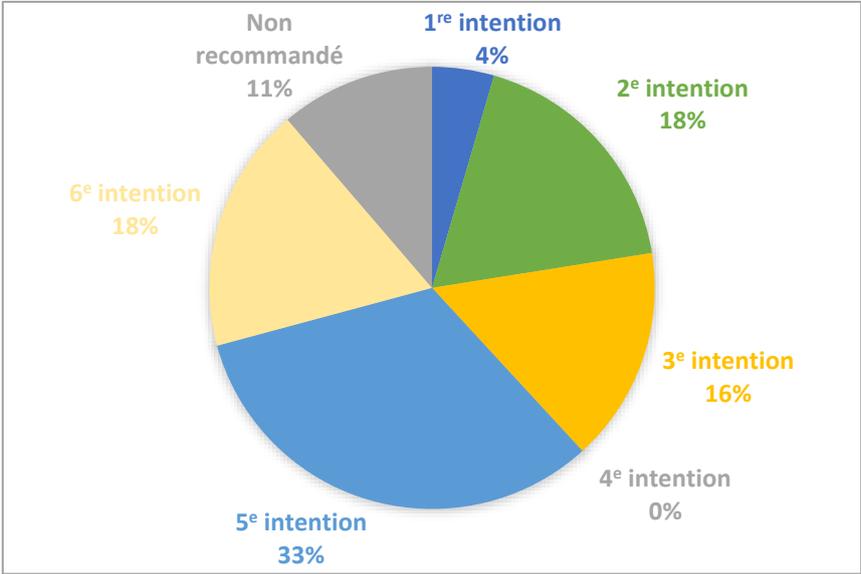


Figure 30 : Antibiotiques prescrits dans la cystite à risque de complication, par rapport aux recommandations en traitement adapté à l'antibiogramme

A la question « si vous faites un ECBU de contrôle, à combien de temps de l'arrêt des antibiotiques ? », 47 médecins ont répondu (figure 31).

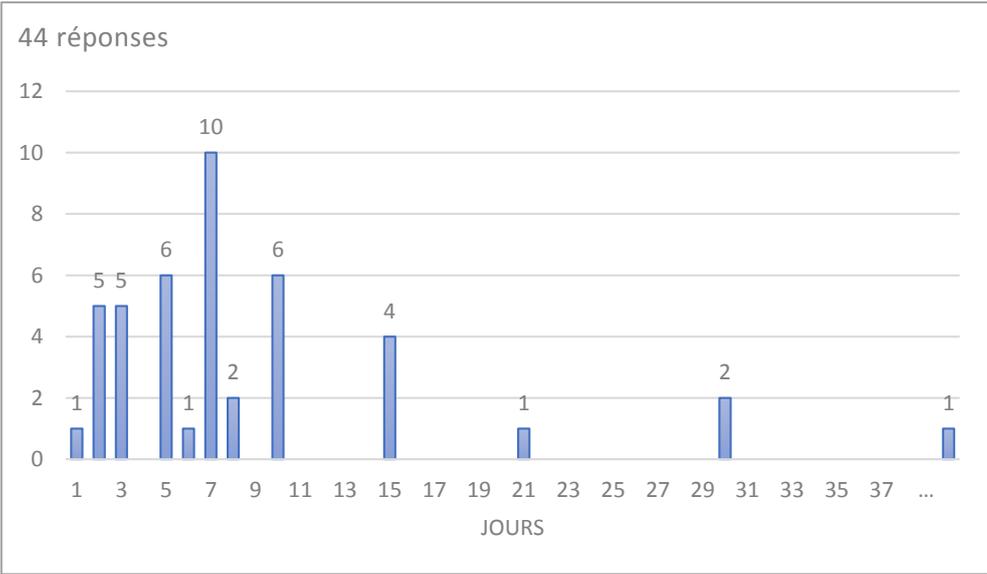


Figure 31 : ECBU de contrôle

Parmi ceux qui ont répondu 1 mois, un médecin a précisé « *seulement si beaucoup d'hématies* ».

Trois médecins n'ont pas donné de durée de temps mais ont répondu « *uniquement si récurrence rapide* », « *si évolution défavorable dans les 3 jours ou si récurrence dans les 2 semaines* » et « *pas d'ECBU de contrôle* ».

### 3. Chez une patiente présentant des cystites récidivantes (>4 épisodes par an)

Sur 104 réponses, environ 28% prescrivait une boîte de BU à réaliser à chaque épisode et 54 % donnaient des ordonnances pour réaliser des ECBU à chaque épisode.

Ils étaient 11,5% à prescrire des fluoroquinolones monodose pour les prochains épisodes.

Environ 20% mettaient en place eux même une antibioprophylaxie et 59,6% à adressaient à un confrère pour bilan et antibioprophylaxie (*figure 32*).

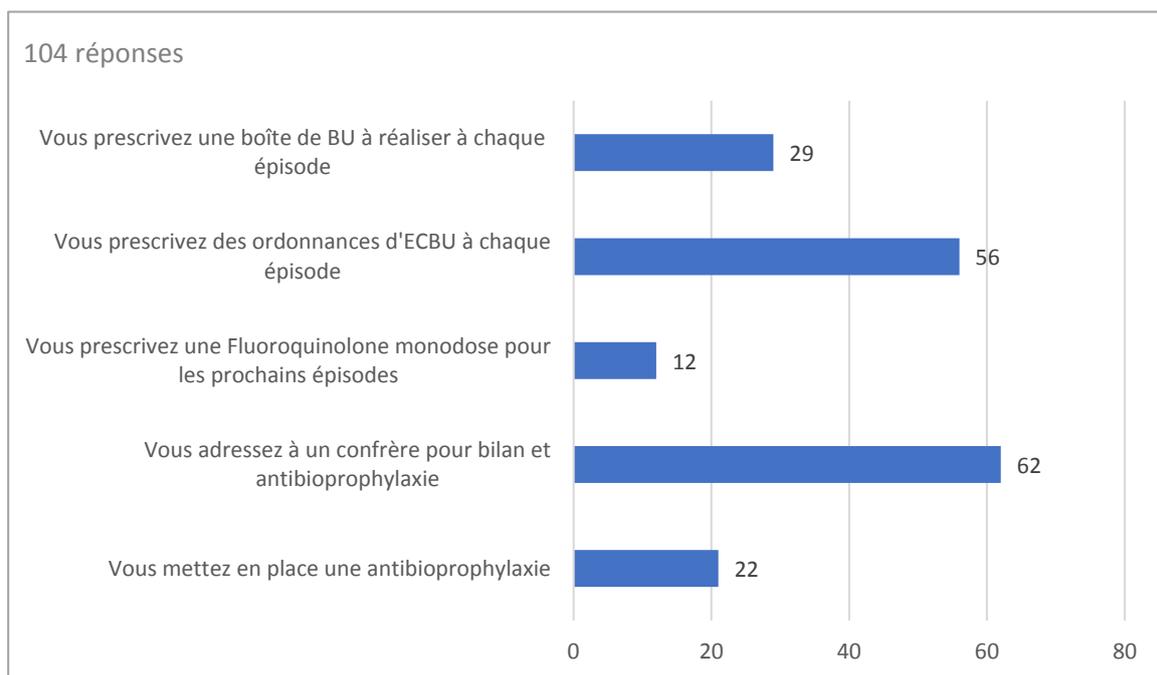


Figure 32 : Cystite aiguë récidivante

A la question « Si vous mettez en place une antibioprophylaxie, laquelle et pour combien de temps ? », 27 médecins ont répondu.

Parmi eux, 14 déclaraient prescrire du fosfomycine-trométamol, 3 du TMP-SMX (thrimétoprime-sulfaméthoxazole), 2 de la nitrofurantoïne et 3 des fluoroquinolones (figure 20).

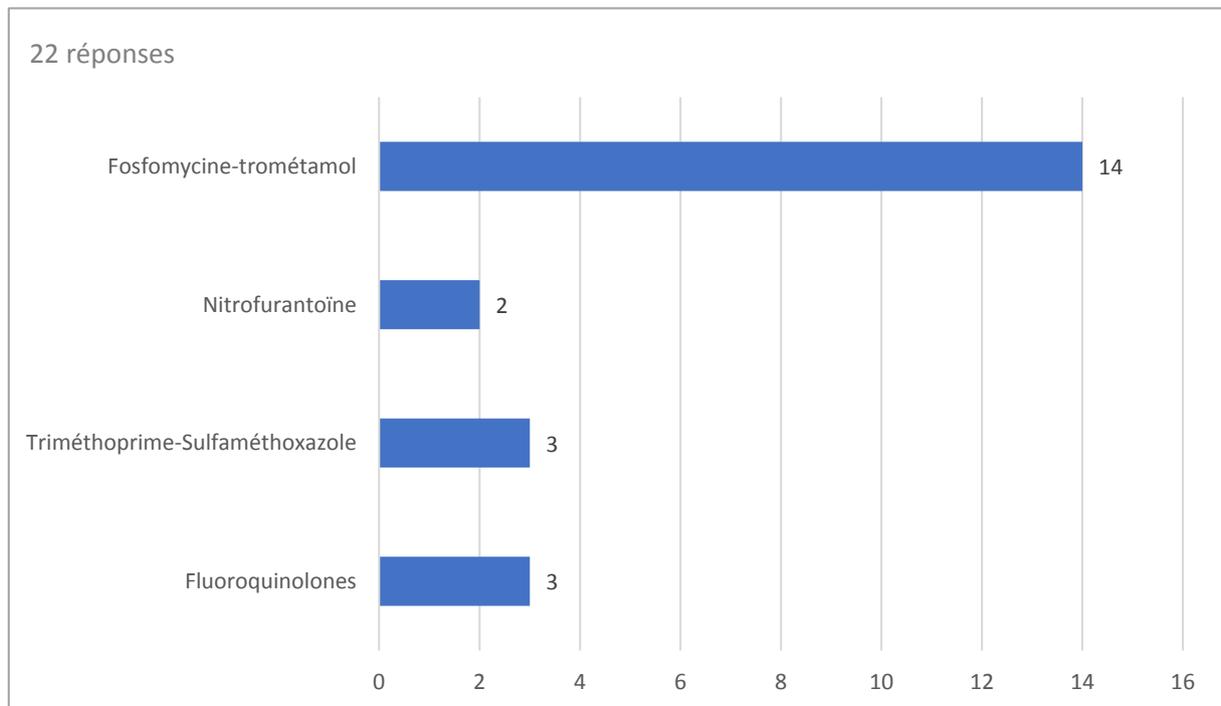


Figure 33 : antibioprophylaxie

Cinq réponses de médecins ne figurent pas dans le diagramme car elles étaient multiples ou non classables :

« Mix de 3 antibiotiques pendant 6 mois »

« Dépend du profil de la patiente et de l'ECBU. 3 mois »

« Je fais un bilan échographique »

« Oroken® bactrim® furadantine® 2 jours par semaine »

« Réponse trop longue »

Parmi les médecins qui déclaraient instaurer eux-mêmes une antibioprophylaxie, 77% étaient conformes aux recommandations (1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> intention). (figure 34).

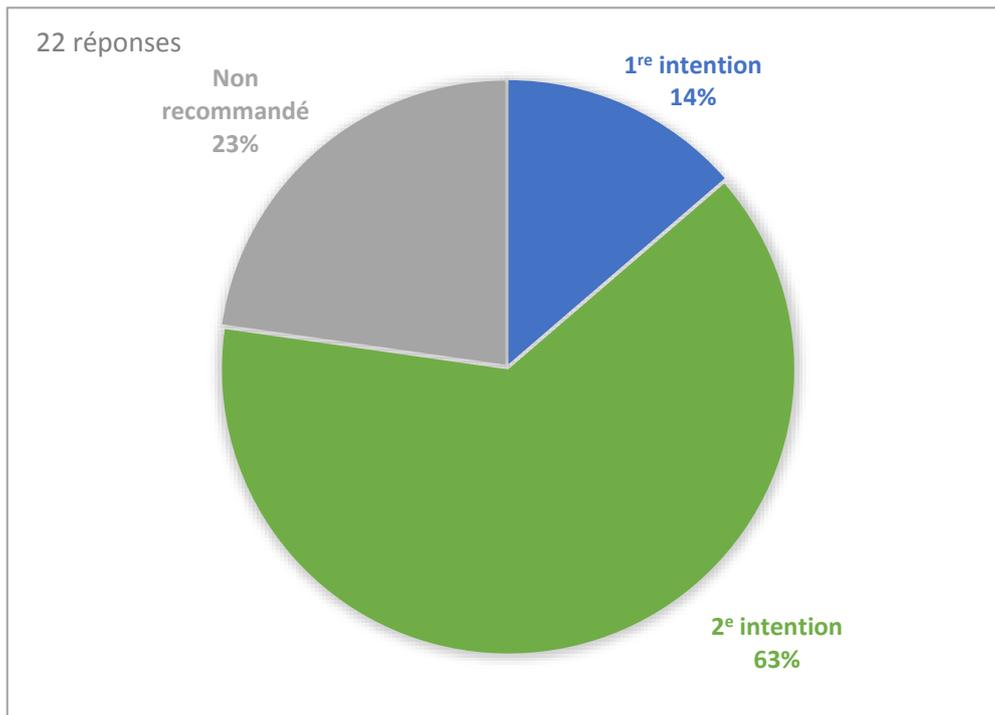


Figure 34 : Antibioprophylaxie prescrite dans la cystite récidivante, par rapport aux recommandations

#### 4. Quelles propositions retenez-vous ?

Pour cette question portant sur les connaissances, le taux de participation était d'environ 90% (97 réponses).

Sur ces 97 réponses, 39 déclaraient ne pas pouvoir prescrire de fluoroquinolone si le ou la patiente en avait reçu dans les 2 derniers mois, tandis que 50 déclaraient 6 mois.

L'amoxicilline et l'Augmentin® ne sont pas générateurs de résistance bactérienne pour 12 médecins.

Les céphalosporines de troisième génération (C3G) ne sont pas générateurs de résistance bactérienne pour 10 médecins.

Les fluoroquinolones (FQ) ne sont pas générateurs de résistance bactérienne pour 4 médecins (figure 35).

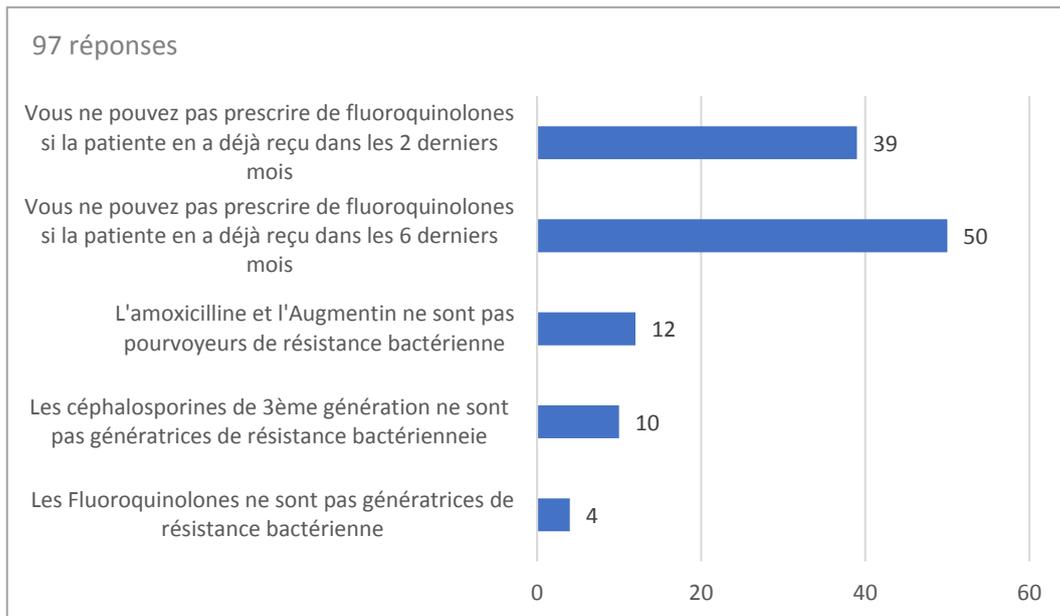


Figure 35 : connaissances sur les résistances bactériennes

## E. Formation médicale continue

### 1. Participez-vous à des journées de formation continue ?

Sur 104 réponses, 7 médecins déclarent ne jamais participer à des journées de formation continue, contre 53 une à deux fois par an, et 44 plus de trois fois par an (*figure 36*).

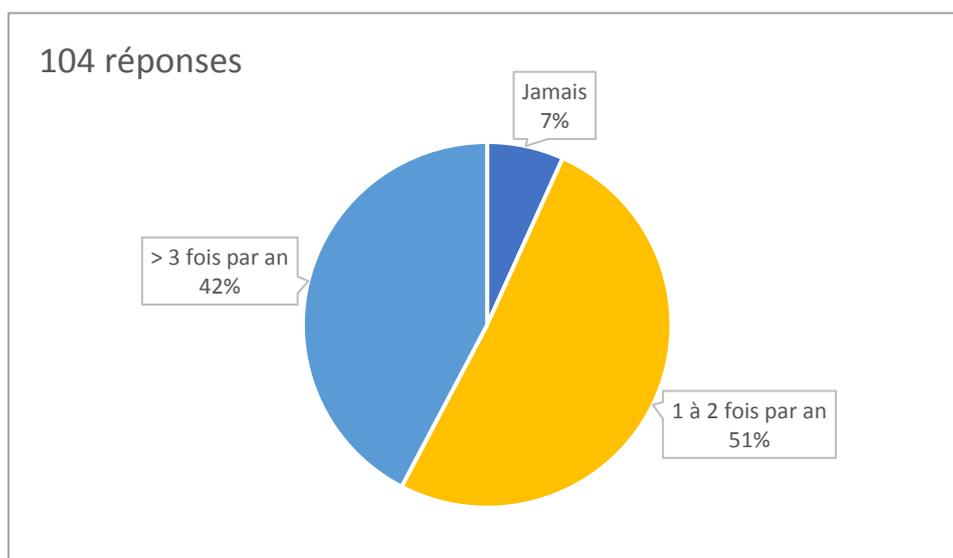


Figure 36 : Formation médicale continue

## 2. Avez-vous lu les nouvelles recommandations validées par l'HAS en novembre 2016 ?

Sur 104 réponses, environ 43% déclaraient ne pas avoir lu ces nouvelles recommandations (figure 37).

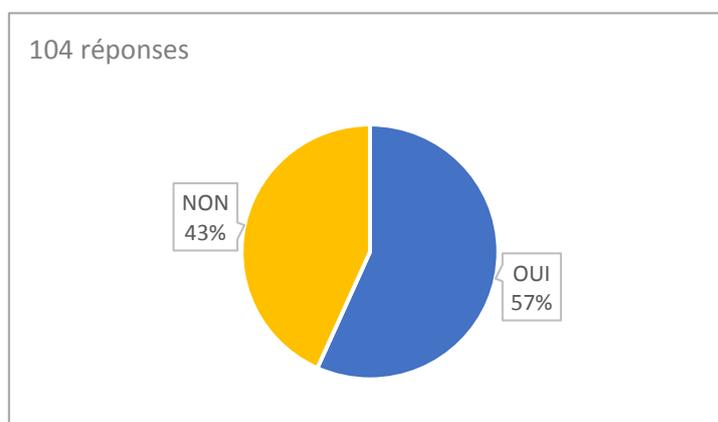


Figure 37 : Avez-vous lu les dernières recommandations validées par l'HAS en novembre 2016 ?

## 3. En cas de doute thérapeutique concernant une infection urinaire

Sur 104 réponses, environ 32% faisaient appel à leurs connaissances acquises, 38,5% appelaient un référent, 58% consultaient internet et 8,6% utilisaient un autre moyen (figure 38).

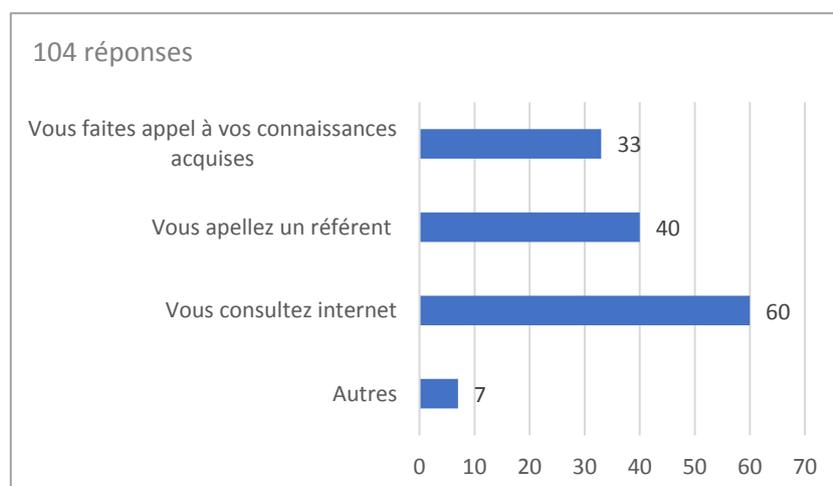


Figure 38 : En cas de doute thérapeutique concernant une infection urinaire

En cas de doute thérapeutique, les moyens « autres » cités par les médecins sont regroupés ci-dessous (figure 39).

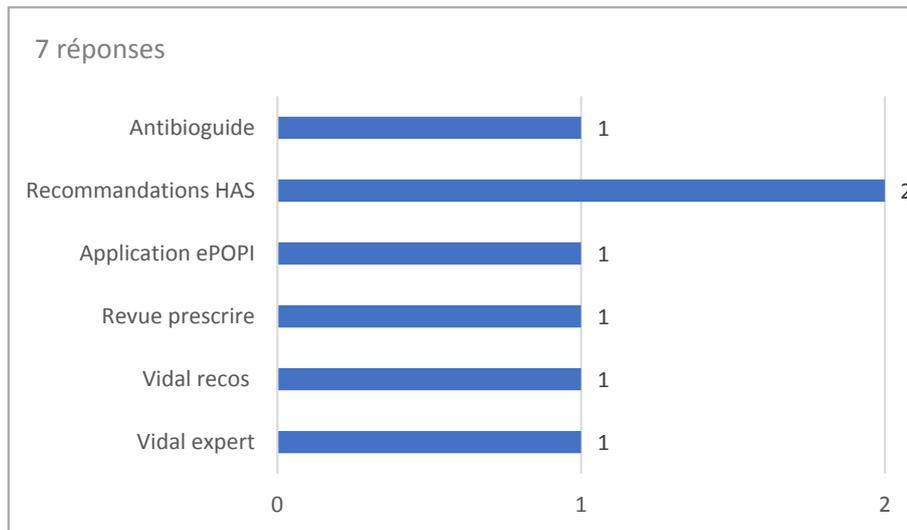


Figure 39 : Autres options évoquées en cas de doute thérapeutique

A la question « Si vous consultez internet, sur quels sites ? », 54 médecins ont répondu. La grande majorité des médecins (65%) consultait Antibiocliv (figure 40).

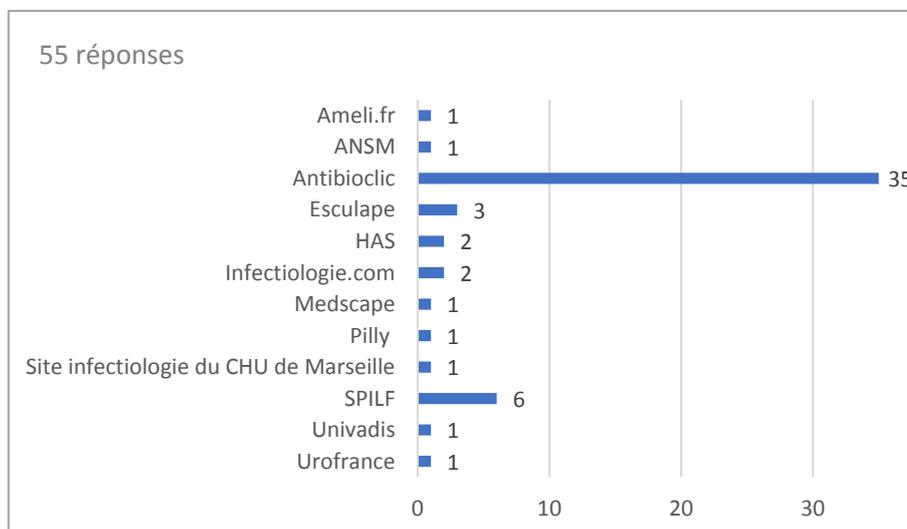


Figure 40 : sites internet consultés

Quatre médecins ont quant à eux répondu « aucun en particulier, je tape l'énoncé du problème et je sélectionne des articles médicaux et commerciaux », « essentiellement des émanations de CHU », « recommandations sur les infections urinaires mises à jour en 2015 » et « sites universitaires, sites en PDF ».

#### 4. Seriez-vous intéressé par une formation concernant ces dernières recommandations ?

Sur 104 médecins, il y a eu 85 réponses.

Parmi ces 85 réponses, 54 (63,5%) déclaraient être intéressés par une formation, contre 31 (36,5%) qui ne l'étaient pas (dont deux qui déclaraient en avoir déjà fait) (figure 41).

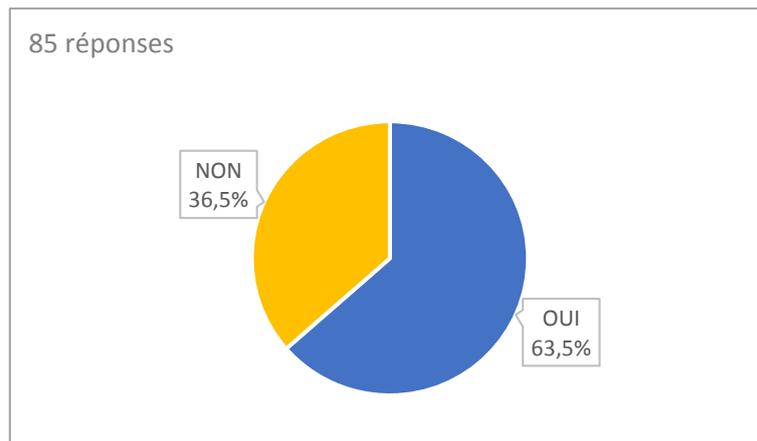


Figure 41 : Seriez-vous intéressé par une formation concernant ces nouvelles recommandations ?

Les différentes formes de formation souhaitées sont regroupées dans le tableau ci-dessous (figure 42).

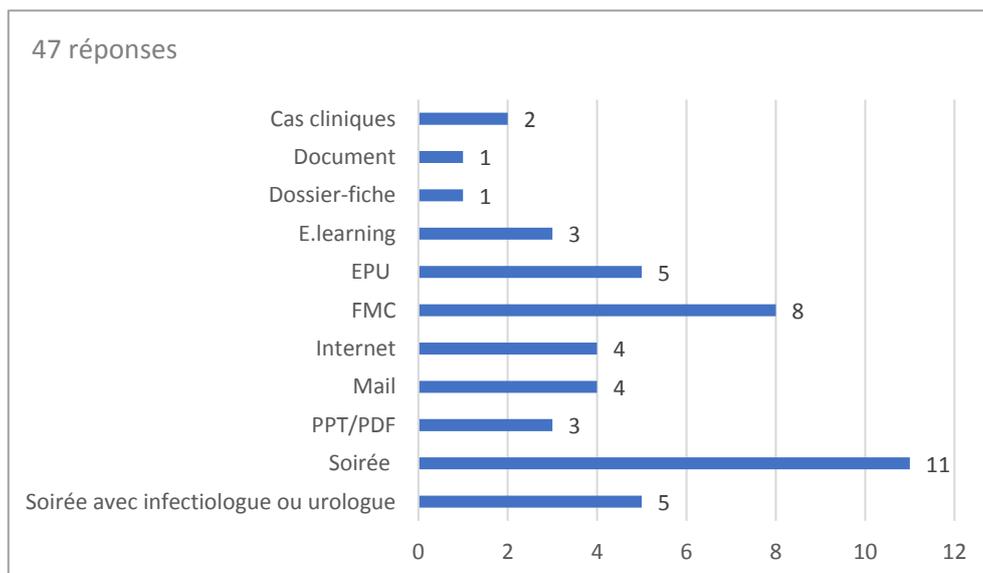


Figure 42 : différentes formes de formations souhaitées

Un médecin a précisé « *Oui, sous forme de groupe de pairs avec un cas ayant posé problème par praticien. Compléter les réponses avec l'aide d'un intervenant de la spécialité* ».

## **5. Commentaires libres**

Quelques médecins ont souhaité exprimer leur opinion dans cette partie :

« *Toujours difficile de résumer en une case l'ensemble des situations !!* ».

« *J'ai appris récemment à me rapprocher d'un laboratoire d'analyse couvrant les départements 83-06 qui peuvent me renseigner, mieux que l'HAS, sur les résistances antibiotiques locales/ régionales (plus spécifique)* ».

« *Du coup je vais lire les recos!! Merci* ».

« *Pas d'antibioprophylaxie sur les cystites récidivantes mais Canneberge en 1<sup>er</sup> lieu + probiotiques + oestrogènes* ».

## **F. Comparaison référentiel HAS/résultats de l'enquête**

<b>HAS 2016</b>		<b>Résultat de l'enquête : Réponses conformes aux recommandations</b>	
		<b>%</b>	<b>Nombre de réponses</b>
<b>Cystite simple chez la femme</b>			
BU recommandée		26%	104
Pas d'ECBU		79%	104
Traitement de 1 <sup>re</sup> intention : Fosfomycine-trométamol en dose unique		94%	104
Possibilité de traiter par pivmécillinam pendant 5 jours		8%	104
Pas d'ECBU de contrôle		90%	104
<b>Cystite à risque de complication</b>			
BU recommandée		16%	104
ECBU systématique		96%	104
Traitement différé, adapté à l'antibiogramme		11,5%	104
Traitement probabiliste	1 <sup>re</sup> intention : Nitrofurantoïne	16%	89
	2 <sup>e</sup> intention : Céfixime, Ofloxacine ou Ciprofloxacine	27%	89
Traitement adapté à l'antibiogramme	1 <sup>re</sup> intention : amoxicilline	4%	89
	2 <sup>e</sup> intention : pivmécillinam	18%	89
	3 <sup>e</sup> intention : Nitrofurantoïne	16%	89
Pas d'ECBU de contrôle		72%	104
<b>Cystite aiguë récidivante</b>			
Antibioprophylaxie 1 <sup>re</sup> intention : TMP ou TMP-SMX		28%	104
Antibioprophylaxie 2 <sup>e</sup> intention : Fosfomycine-trométamol		60%	104
<b>Antibiorésistance</b>			
Pas de prescription de fluoroquinolone si déjà prescrite dans les 6 derniers mois		51,5%	94

# V. DISCUSSION

## A. Forces et faiblesses de l'étude

### 1. Choix de la méthodologie

Pour avoir une vue d'ensemble la plus représentative de la prise en charge des IU communautaires, l'idéal aurait été de collecter un grand nombre d'ECBU positifs via un laboratoire, et d'interroger les médecins prescripteurs sur l'antibiothérapie mise en place.

Cette méthodologie avait comme principal avantage d'analyser les prescriptions réelles des praticiens de notre région.

Mais ce projet n'a pas été retenu car il induisait beaucoup de biais : les cystites simples ne sont pas censées être diagnostiquées par ECBU donc il est difficile de rappeler les médecins sans ECBU associée.

De plus, les laboratoires n'ont pas accès aux données cliniques, donc il n'est pas possible de savoir si l'analyse a été faite dans le cadre d'un dépistage, d'une cystite ou d'une pyélonéphrite.

### 2. L'appel préalable à l'envoi du questionnaire

Pour améliorer le taux de réponse, habituellement faible dans ce type d'enquête, chaque médecin a été contacté préalablement par téléphone pour avoir son accord et pour savoir quel support (mail ou papier) il préférerait.

Le contact « humain » a sans doute favorisé le taux de participation.

Cette méthode présente l'avantage d'un faible coût, laisse au médecin la liberté de répondre au moment le plus adéquat et lui donne le sentiment qu'une personne bien réelle attend sa réponse, plutôt qu'un simple sondage.

Le fait d'appeler permettait de ne pas exclure ceux qui n'auraient pas eu le temps de me recevoir entre deux consultations, ceux dont la présence au cabinet est faible, ou ceux n'ayant pas internet.

### **3. Le questionnaire**

Une lettre d'accompagnement était jointe au questionnaire afin de favoriser l'implication des médecins généralistes, notamment en leur expliquant la dimension locale de l'étude.

Pour faciliter les renvois, chaque questionnaire envoyé par courrier était accompagné d'une enveloppe retour préidentifiée et préimbrée.

Le questionnaire a été fait avec des questions fermées à choix multiples. Cette méthode a l'inconvénient de la non-exhaustivité des réponses envisageables, d'une interprétation subjective et parfois de l'incompréhension de certaines questions, mais elle permet d'avoir un questionnaire avec un temps de remplissage plus court, estimé plus compatible avec le temps disponible des médecins interrogés.

Nous avons cependant laissé quelques questions ouvertes et des espaces de commentaire libres afin de laisser la possibilité de précisions aux interrogés et pallier une éventuelle subjectivité.

### **4. La méthode quantitative**

Contrairement à une méthode qualitative, qui aurait interrogé un faible nombre de médecins, la méthode quantitative permet d'avoir, grâce au bon taux de participation, une vue d'ensemble plus représentative de la prise en charge des IU communautaires.

Cependant la méthode qualitative n'a pas été totalement exclue car comme dit précédemment, un espace de commentaires libre a été laissé aux participants.

## **B. Population étudiée**

### **1. Une population médicale jeune**

La moyenne d'âge des médecins du Var en 2017 est de 53 ans.

Nous retrouvons dans notre étude une moyenne d'âge un peu plus jeune, de 47,5 ans

## **2. Une population médicale féminine**

Dans le Var en 2016, le pourcentage de femmes parmi les omnipraticiens s'élevait à 38,3% (76).

Dans notre population étudiée, ce pourcentage est de 45,2%.

Le fait que l'étude porte sur une région urbaine et semi rurale peut expliquer cette différence.

Le manque de structures en milieu rural permettant la conciliation d'une vie familiale et professionnelle inciterait les femmes à s'installer plutôt en milieu urbain.

## **C. La prise en charge des infections urinaires**

### **1. L'utilisation des outils diagnostiques**

#### **a) La bandelette urinaire (BU)**

##### Un outil peu utilisé

Chez la femme symptomatique, l'absence simultanée de leucocytes et de nitrites à la bandelette urinaire présente une très bonne valeur prédictive négative (>95%) en l'absence d'immunodépression grave (77). Une « BU » négative permet d'éliminer le diagnostic d'IU et de ne pas réaliser d'ECBU.

Pourtant les médecins interrogés ne sont que 26% à la réaliser systématiquement dans un tableau de cystite aiguë simple, et 16% dans un tableau de cystite aiguë à risque de complication.

Lors des cystites récidivantes, ils ne sont que 28% à prescrire une boîte de BU à réaliser à chaque épisode.

Dans une étude rétrospective de 2011, 185 dossiers d'ECBU positifs avaient été repris dans des laboratoires, les MG les ayant prescrits ont été questionnés, il s'avérait que seulement 10,3% avait réalisé une BU avant l'ECBU (78). Dans un autre travail datant de 2003 réalisé sur

tout le territoire français auprès de 1587 MG dont l'un des objectifs était de décrire le mode de prise en charge des IU, sur 7916 patientes qui présentaient des signes urinaires une BU n'a été réalisé que pour 24,5% d'entre elles (79).

Un des mêmes objectifs pour une étude réalisée entre 2009 et 2010 auprès de 78 MG appartenant au réseau Antibiolor : 39% d'entre eux utilisaient systématiquement la BU dans l'IU et il a été constaté que 22% des patientes incluses étaient traitées à tort pour une cystite car elles avaient en fait un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) stérile (80).

Aussi dans un audit en deux tours, réalisé entre 2010 et 2011 par le Groupe Lorrain d'Audit Médical (GLAM) et Vorkauffer Stéphanie (thésarde), dont l'objectif était d'évaluer la pratique des MG dans les cas d'IU, au premier tour il a été constaté que 53% des 869 patients ont eu une BU et que 79% des 66 MG prescrivait des ECBU devant une cystite simple (81).

Selon l'étude ECOGEN (Eléments de CONsultation en médecine GENérale) réalisé par le CNGE (Collège National des Généralistes Enseignants) en 2012 dans toute la France, le taux d'utilisation de la BU, toutes IU confondues est de 15,59% (16,48% pour la cystite).

La BU était moins fréquemment utilisée que l'ECBU dans cette étude, quel que soit le type d'infection urinaire (71).

### Raisons

En pratique, la faible utilisation de la BU en cabinet a plusieurs raisons (82) :

- La clinique est jugée suffisante pour le diagnostic.
- La fiabilité de la BU est mise en doute.
- BU chères avec dates de péremption courtes.
- Contrainte de temps.
- Contraintes pratiques (recueil).
- Proximité d'un laboratoire.
- ECBU : possible alternative.

L'achat des BU est à la charge des MG. Ils estiment cet investissement onéreux, en plus des dates de péremption courtes. Les BU les plus trouvées et vendues sur le marché sont conditionnées dans un flacon d'au minimum 50 BU avec 8 plages de réactifs voire plus, le

délai d'utilisation après la fabrication d'une BU est de 24 mois. Le coût d'une BU varie entre 0,50 centimes et 1 euro en fonction de la marque et du nombre de plages de réactifs alors qu'un ECBU coûte environ 23 euros. En pratique, dans les pharmacies il est impossible de trouver des BU ne contenant que les plages « nitrites » et « leucocytes » qui nous intéressent. Ceci pourrait expliquer en partie l'excès de prescription d'ECBU non justifiés (80).

En recherchant sur internet, nous avons trouvé un fournisseur qui vend des flacons contenant 10 BU, avec deux plages réactives pour les leucocytes et nitrites uniquement. Le prix rapporté à l'unité est d'environ 1,60 euros donc plus cher que les flacons de 50 BU avec plus de plages réactives.

Dans le cadre des cystites récidivantes, le non remboursement des BU serait une cause de mauvaise observance.

La distribution gratuite de BU aux médecins généralistes par la caisse nationale d'assurance maladie permettrait peut-être d'en augmenter le taux d'utilisation.

Cependant, l'exemple de l'utilisation du test diagnostique rapide de l'angine à streptocoque, qui malgré sa gratuité, ne dépasse pas les 25%, nous montre que ce n'est sans doute pas une solution suffisante (82).

Il faut aussi noter que la BU est un acte qui n'est coté ni chez le médecin, ni en laboratoire.

Au laboratoire, la prescription de « leucocytes » induit une cytologie, et les nitrites sont un examen qui se fait sur la bandelette urinaire mais dont l'acte n'est pas inscrit à la nomenclature de la sécurité sociale.

### Conséquences

En ne s'appuyant que sur l'interrogatoire, il est possible de se tromper et donc de traiter à tort une IU qui en fait n'en est pas une. Dans une étude réalisée en Angleterre dans différents hôpitaux par Patel HD et al, un ECBU avait été réalisé à tous les patients chez qui une IU était cliniquement soupçonnée, finalement sur 1076 cas suspectés, 172 avaient un ECBU négatif soit 16% (83). De même dans le travail de Comes JF où un ECBU a été réalisé à

toutes patientes chez qui les MG soupçonnait une cystite et où finalement 22% des ECBU étaient stériles (effectif : 244 patientes) (80).

En terme d'économie, l'usage plus fréquent de la BU permettrait une diminution d'un tiers des ECBU réalisés (79).

## **b) L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU)**

### Un outil beaucoup utilisé

L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) est l'analyse biologique la plus fréquemment réalisée en laboratoire.

Le prélèvement urinaire et son transport requièrent des précautions strictes.

L'analyse permet de rechercher une infection urinaire, de déterminer les germes responsables et d'établir un antibiogramme pour adapter le traitement antibiotique.

Alors que la BU semble peu réalisée, l'ECBU semble être prescrite en grand nombre.

Dans notre étude, 21% des médecins prescrivent systématiquement une ECBU dans le cadre d'une cystite simple alors que le seul examen recommandé est la BU. Dans cette indication, il est recommandé de ne pas réaliser d'ECBU car l'épidémiologie microbienne des cystites simples est bien connue, permettant de guider l'antibiothérapie probabiliste, tandis que le risque de résistance dans cette population est faible (7).

Dans les cystites à risque de complication, ils sont 96% à réaliser l'ECBU, conformément aux recommandations.

Dans les cystites récidivantes, ils sont 54% à prescrire des ECBU à réaliser à chaque épisode. Si l'ECBU est recommandé lors des premières récurrences (à la recherche de bactéries différentes d'un épisode à l'autre, en faveur de recontaminations et donc d'authentiques cystites récidivantes), il n'est plus nécessaire à chaque épisode, et doit être réservé aux situations où l'infection ne répond pas au traitement probabiliste (84,85).

Pour les cystites simples et à risque de complication, il est recommandé de ne pas prévoir de consultation, de BU ou d'ECBU de contrôle. La patiente doit être informée que les symptômes peuvent persister pendant 2 à 3 jours après le début du traitement. Un ECBU ne sera réalisé qu'en cas d'évolution défavorable (persistance des signes cliniques après 3 jours) ou de récurrence précoce dans les deux semaines (7).

Dans notre étude, l'ECBU de contrôle est prescrite systématiquement par 10% des médecins pour les cystites simples, et 28% pour les cystites à risque de complication.

### Raisons

Les médecins généralistes utilisent parfois directement l'ECBU comme un examen substituant à la BU. Cette tendance a été observée dans différents travaux : dans l'étude de J. Prouzergue, sur 185 dossiers d'ECBU positifs repris dans les laboratoires, dans 39% des cas le diagnostic était une cystite aiguë simple (78) ; dans l'étude nationale de F. Haab et al, il a été observé que 33% des ECBU avaient été demandés pour des cystites simples (79) ; dans l'étude de S. Vorkafer, au premier tour de son audit clinique, 79% des 66 MG prescrivaient à tort un ECBU (81) ; même constatation dans l'étude espagnole de Llor C et al dans laquelle 33% des cystites aiguës simples ont eu un ECBU alors que dans certains cas la BU avait été réalisée avant et était positive (86).

Ce sont plus pour des raisons de facilité que les MG conviennent de réaliser l'ECBU, entre autres avec la proximité d'un laboratoire, ne pas perdre de temps en consultation. C'est ce qui est aussi décrit par J. Prouzergue (78) et C. Goudot (87) dans leurs études.

Nous avons également vu que certains médecins réalisaient l'ECBU dans l'objectif de se rassurer avec cette analyse plus complète (un antibiogramme) même s'il n'est pas nécessaire.

### Conséquences

Rappelons qu'un ECBU positif n'a de valeur qu'en cas de signes fonctionnels associés.

Ces ECBU réalisés en grand nombre ont un coût en termes de santé publique.

Ils peuvent aussi être pourvoyeurs d'antibiothérapies injustifiées.

En effet la prévalence de la colonisation urinaire est de 5 à 6% chez les femmes de 18 à 40 ans non enceintes et de 10 à 20% chez celles de 60 à 80 ans. A 80 ans, cette prévalence est de 20% chez les femmes vivant à domicile, et de 40% chez celles vivant en institution.

L'ECBU n'est donc pas forcément un argument à lui seul pour la décision de traitement (22).

## **2. Utilisation des outils d'aide à la prescription**

Sur 104 médecins, 95 % ayant répondu sont informatisés, ce qui permet un accès rapide et facile aux recommandations via internet, et 60 (58%) utilisent internet en cas de doute thérapeutique.

Le site le plus consulté est Antibioclic, qui comprend les dernières recommandations mises à jour.

Sur 45 médecins qui déclarent ne pas avoir lu les dernières recommandations, 17 utilisent des sites qui regroupent ces recommandations, et seulement 5 font uniquement appel à leurs connaissances acquises.

## **3. La crainte des complications**

### **a) Cystite simple et cystite à risque de complication**

#### Des craintes injustifiées

Le risque de complication d'une cystite simple en pyélonéphrite est très rare : en l'absence de traitement, la cystite simple guérit spontanément dans 25 à 45% des cas. L'objectif de l'antibiothérapie dans la cystite simple est principalement d'arrêter les symptômes et de soulager la patiente (7).

Dans le cadre des cystites à risque de complication, les médecins ne sont que 11,5 % à attendre les résultats de l'ECBU pour traiter.

Le principe fondamental est de différer chaque fois que possible l'antibiothérapie pour un traitement d'emblée adapté à l'antibiogramme. En effet, sur ce terrain, le risque

d'antibiorésistance est beaucoup plus élevé que dans la cystite simple, du fait de la pathologie urinaire pouvant nécessiter des traitements antibiotiques répétés. Eviter la prescription d'un antibiotique à large spectre, même pendant une durée courte, permet de préserver l'écologie bactérienne de ces patientes, et de faciliter le traitement des épisodes ultérieurs en évitant la sélection de bactéries multi-résistantes (7).

Pourtant les médecins sont 62,5% à prescrire un antibiotique d'emblée pour éviter le risque de pyélonéphrite.

Une étude réalisée aux Pays Bas par Willem CJS. Et al a montré que c'est principalement la douleur qui amène les femmes à consulter leur médecin généraliste. Si un tiers des femmes consulte dès les premiers symptômes, les deux tiers préfèrent attendre pour éviter l'antibiothérapie (88).

La recommandation de différer le traitement jusqu'à la réception du résultat de l'ECBU et de l'antibiogramme pour les cystites à risque de complication, néglige la gêne occasionnée aux patientes.

#### **b) Cystite récidivante**

Les médecins sont 60% à adresser les cystites récidivantes à un confrère spécialiste pour bilan et antibioprophylaxie.

Pourtant aucune investigation complémentaire n'est nécessaire chez la femme non ménopausée, sans antécédents et avec examen clinique normal (84). En effet, dans cette population, les anomalies urologiques organiques ou fonctionnelles sont très rares (89,90).

### **4. Utilisation des antibiotiques**

#### **a) Fosfomycine-trométamol**

La Fosfomycine-trométamol est utilisée par 94 % des médecins en première intention de la cystite simple, conformément aux recommandations.

Elle est utilisée par 15 % des médecins dans la cystite à risque de complication alors qu'elle n'a pas l'AMM dans cette indication. En effet, La fosfomycine-trométamol n'est pas

recommandée en traitement probabiliste de la cystite à risque de complication : en termes de spectre, la molécule satisfait aux exigences, puisque le taux de résistance (toutes espèces confondues) est faible (< 5%). Cependant les données d'activité sont insuffisantes dans la cystite à risque de complication, l'essentiel des séries portant sur des cystites simples. Quelques données récentes de cystites à risque de complication traitées par fosfomycine-trométamol, en dose unique ou en schéma de 3 doses pourraient, si elles sont confirmées, amener à modifier le positionnement de cette molécule.

### **b) Amoxicilline ±acide clavulanique**

L'amoxicilline et l'amoxicilline + ac. clavulanique ont été cités respectivement 4 et 3 fois dans le traitement de la cystite à risque de complication.

Ces deux traitements n'apparaissent pas dans les recommandations en probabiliste, mais en traitement antibiotique différé, adapté à l'antibiogramme : en 1<sup>ère</sup> intention pour l'amoxicilline, pour son spectre étroit, sa bonne tolérance et son faible impact sur le microbiote et en 5<sup>ème</sup> intention pour l'amoxicilline + ac. Clavulanique car il impacte plus fortement le microbiote.

A noter que ces deux traitements n'ont pas été cités dans la cystite simple, conformément aux recommandations.

### **c) Pivmécillinam**

Le pivmécillinam a sa place en deuxième intention dans le traitement de la cystite simple et de la cystite compliquée (en traitement différé adapté à l'antibiogramme).

Si 94 % des médecins utilisent la Fosfomycine-trométamol en première intention de la cystite simple, seulement 9 % déclarent traiter par pivmécillinam.

Cet antibiotique présente un faible niveau de résistance (<15%), une très bonne tolérance et un très faible impact sur le microbiote. Son efficacité dans des séries récentes incluant des cystites à risque de complication a permis de préciser le schéma posologique (69).

Ancien antibiotique, il a été réintroduit lors de la réactualisation des dernières recommandations 2016.

#### **d) Céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération**

Les céphalosporines sont des bêta-lactamines à large spectre. En raison de leur impact sur le microbiote digestif, elles n'ont pas d'indication dans la cystite.

Dans notre étude, cette classe a été citée par 2 médecins dans le traitement de la cystite simple, et par 8 médecins dans le traitement de la cystite à risque de complications, ce qui reste relativement faible.

#### **e) Nitrofurantoïne**

Malgré plus de 30 années d'utilisation, la fréquence de la résistance à la nitrofurantoïne n'a pas augmenté. Ceci s'explique par le fait que la molécule a des indications limitées et des mécanismes de résistance particuliers, avec très peu d'effet collatéral sur le microbiote, et une grande diversité génétique des rares isolats résistants. Ainsi, en 2011, la sensibilité d'*E. coli* à la nitrofurantoïne était de 98,15 % et de 98,7% dans les réseaux AFORCOPI-BIO et MEDQUAL respectivement (42).

Il faut noter que les genres *Proteus*, *Morganella* et *Providencia* sont naturellement résistants à la nitrofurantoïne.

Ces taux de sensibilité très élevés place donc la nitrofurantoïne en traitement de 3<sup>e</sup> intention de la cystite simple, en 1<sup>re</sup> intention en traitement probabiliste de la cystite à risque de complication, et en 3<sup>e</sup> intention en traitement différé adapté à l'antibiogramme, toujours dans la cystite à risque de complication.

Dans notre étude, la nitrofurantoïne a été citée par 1 médecin en traitement de la cystite simple, par 14 en traitement de la cystite à risque de complication et par deux en traitement de fond des cystites récidivantes.

Compte tenu des données de pharmacovigilance, la nitrofurantoïne ne doit plus être prescrite en antibioprophylaxie. En effet, le risque d'événement indésirable parfois grave hépatique et pulmonaire est très nettement augmenté lors de prescription prolongée (7).

### **f) Triméthoprim (TMP) et triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX)**

Pendant de nombreuses années, le TMP-SMX a été l'une des molécules de première intention dans le traitement probabiliste des IU.

Le TMP et le TMP-SMX ne sont plus indiqués actuellement dans le traitement de la cystite aiguë simple, en raison d'un taux de résistance trop élevé et de l'effet sur le microbiote digestif.

Quelques séries françaises non publiées indiquent que, dans la cystite simple, les taux de résistance au TMP et TPM-SMX seraient redevenus inférieurs à 20%. Pour l'instant, ces données demandent à être confirmées.

Cette recommandation est plutôt bien suivie car seuls deux médecins ont cité cette molécule, et uniquement dans le traitement des cystites à risque de complication.

Les antibiotiques recommandés en prophylaxie des IU récidivantes sont le TMP et la fosfomycine-trométamol. En cas d'indisponibilité du TMP, le TMP-SMX est une alternative.

Seuls trois médecins sur 22 réponses, ont évoqué le TMP-SMX.

### **g) Fluoroquinolones (FQ)**

Les fluoroquinolones restent beaucoup prescrites en traitement probabiliste : dans notre étude, les médecins sont 6,7% à les utiliser dans la cystite simple, 25% dans la cystite à risque de complication et 11,5% dans les cystites récidivantes.

La résistance d'*E.coli* aux fluoroquinolones a augmenté au cours des 10 dernières années pour atteindre aujourd'hui entre 3% et 25% selon la présentation clinique et le terrain.

L'étude DRUTI (Drug Resistance in community Urinary Tract Infections) retrouve une résistance aux FQ d'*E. coli* dans les cystites de 3,3% (58).

Pour les souches résistantes aux quinolones de première génération (acide nalidixique, acide pipémidique, fluméquine), et sensibles aux fluoroquinolones, une alternative à cette classe

doit être si possible recherchée compte tenu du risque d'émergence de mutants résistants de haut niveau.

Pour les souches sensibles aux fluoroquinolones, il n'existe pas de données microbiologiques, en termes d'efficacité ou de pression de sélection, pour prôner une molécule plutôt qu'une autre parmi ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine.

Les entérobactéries sont naturellement très sensibles aux quinolones.

Grâce à l'utilisation de techniques de séquençage à haut débit de l'ensemble du microbiote intestinal (techniques métagénomiques), développées depuis peu, l'ampleur de l'effet des quinolones sur l'ensemble des bactéries du tube digestif commence à être connue de façon plus précise.

Un travail a analysé l'effet de deux traitements séquentiels de cinq jours de ciprofloxacine espacés de six mois chez des sujets sains. L'impact du traitement par ciprofloxacine était majeur, avec une perturbation complète de la flore sous traitement et une récupération d'un microbiote stable deux mois après arrêt du traitement, mais avec une altération notable par rapport à l'état initial.

Les quinolones sont ainsi à l'origine de bactéries résistantes aux antibiotiques et de colonisation par des pathogènes indésirables (levures, *Clostridium difficile*...).

Cela a bien été démontré dans la pratique clinique, notamment chez des patients recevant des quinolones en prophylaxie (patients d'hématologie, de cancérologie, prévention d'infections du liquide d'ascite chez les cirrhotiques...).

Ces études observationnelles ont permis de montrer que le taux de colonisation de souches d'*E. coli* résistantes aux quinolones sous traitement prophylactique étaient importants : 30 à 50 % des patients, initialement porteurs de souches sensibles, étaient colonisés avec des souches résistantes aux FQ même après des traitements courts (91).

L'impact écologique important des fluoroquinolones sur le microbiote intestinal rend obligatoire une stratégie d'épargne : l'utilisation de fluoroquinolones doit être évitée en cas de traitement antérieur dans les 6 mois par cette classe thérapeutique.

En effet, la prescription d'une quinolone dans les 6 mois précédents (quelle qu'en ait été l'indication) expose au risque de sélection de souches moins sensibles. Il faut donc veiller à ne pas prescrire ces antibiotiques de façon répétée chez un même patient

Dans notre étude, 40% des médecins déclarent ne pas pouvoir prescrire de FQ si le patient en a déjà reçu dans les 2 derniers mois, et 51,5% si le délai est de 6 mois.

Delbos V. a montré récemment, grâce aux données de l'assurance maladie de patients se présentant pour un ECU, que l'antibiorésistance des souches urinaires d'*E. coli* était étroitement corrélée à l'exposition aux antibiotiques critiques au cours des 18 derniers mois (92).

A titre d'exemple, si les souches présentes dans les prélèvements urinaires des patients n'ayant pas consommé de fluoroquinolones dans les 18 mois précédents avaient un taux de résistance situé entre 5 et 10 %, celles de ceux en ayant consommé avaient un taux de résistance dépassant les 25 %.

La recommandation indique que le risque d'évolution d'une cystite vers une PNA est très rare. Il serait donc plus cohérent de ne plus proposer les fluoroquinolones dans le traitement probabiliste des cystites (proposées en troisième intention dans le cas des cystites simples, en seconde intention dans celui des cystites à risque de complications).

## VI. CONCLUSION

Il ressort de notre étude que la prise en charge des infections urinaires peut être améliorée sur certains points, en fonction de la situation clinique.

Dans la cystite aiguë simple, on peut constater que nos médecins prescrivent en grande partie des antibiotiques recommandés. Ce taux est plus faible dans la cystite aiguë à risque de complication, notamment par l'utilisation d'antibiotiques recommandés dans la cystite simple et par confusion des antibiotiques à utiliser soit en traitement probabiliste, soit en traitement différé adapté à l'antibiogramme.

Dans ces deux indications (cystite aiguë simple et cystite à risque de complication) il persiste des prescriptions de fluoroquinolones non recommandées (norfloxacine et loméfloxacin).

Dans la cystite récidivante, le taux de prescriptions conformes aux recommandations est élevé. Il persiste encore dans ce cadre la prescription de nitrofurantoïne (formellement contre-indiquée dans cette indication) et de fluoroquinolones (à éviter en raison du risque de sélection de résistance).

Quelle que soit la situation clinique, la bandelette urinaire reste un examen peu utilisé en pratique. En effet, elle est difficilement réalisable en cabinet et ne fait pas partie des actes cotés en laboratoire. A l'inverse, l'examen cyto bactériologique des urines paraît beaucoup utilisé, et notamment en contrôle post traitement, alors que seule importe la guérison clinique.

Il y a ainsi encore quelques améliorations à faire pour que la prise en charge des infections urinaires dans le bassin hyérois soit optimale. La plus grande marge de progression consiste en la réalisation de traitements différés dans la cystite à risque de complication, pour prescrire d'emblée un traitement adapté à l'antibiogramme (risque de résistance élevé dans cette population).

Durant la réalisation de cette thèse, une nouvelle actualisation des recommandations a été faite par la SPILF, parue en juillet 2018. Dans cette nouvelle version, le nitrofurantoïne et les fluoroquinolones ne sont plus recommandés dans le traitement des cystites simples. Le céfixime et les fluoroquinolones ne sont plus recommandés dans le traitement des cystites à risque de complication.

Cette réactualisation récente serait une bonne opportunité pour proposer aux médecins une soirée de formation, d'autant plus que plus de la moitié d'entre eux ont répondu favorablement à cette proposition.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Bartlett JG, Gilbert DN, Spellberg B. Seven Ways to Preserve the Miracle of Antibiotics. *Clin Infect Dis.* 15 mai 2013;56(10):1445 - 50.
2. Abraham EP, Chain E. An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin. *Nature.* 28 déc 1940;837.
3. World Health Organization. Anti microbial resistance global report on surveillance. World Health Organization; 2014.
4. Chan M. WHO Director - General's speech. Sixty - eighth World Health Assembly; 2015 mai 18; Geneva.
5. Observatoire de la Médecine Générale (OMG). Classement des 50 RC les plus fréquents par patients pour tous les patients pour l'année 2009.
6. SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Actualisation déc 2015.
7. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Recommandations de la SPILF, actualisation déc 2015, disponible sur [www.infectiologie.com](http://www.infectiologie.com).
8. Audenet F, Bruyère F. Référentiel du collège d'urologie. Chapitre 11 - Infections urinaires de l'enfant et de l'adulte. 3ème édition. 2015.
9. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections : incidence, morbidity, and economic costs. *Dis--Mon DM.* févr 2003;49(2):53-70.
10. XVth Congress of the European Association of Urology. Brussels, Belgium, April 12-15, 2000 *Eur. Urol.* 2000 ; 37 (suppl2) : 1-175.
11. Griebing TL. Urologic diseases in America project : trends in resource use for urinary tract infections in women. *J Urol.* avr 2005;173(4):1281-7.
12. Scholes D., Hooton T.M., Roberts P.L., Stapleton A.E., Gupta K., Stamm W.E. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women *J. Infect. Dis.* 2000 ; 182 : 1177-1182.
13. Sourander L.B. Urinary tract infection in the aged — an epidemiological study *Ann Med Intern Fenn Suppl* 1966 ; 45 : 7-55.
14. Brocklehurst J.C., Dillane J.B., Griffith L., Fry J. The prevalence and symptomatology of urinary infection in an aged population *Gerontol. Clin. (Basel)* 1968 ; 10 : 242-253.
15. Kunin C.M. Sexual intercourse and urinary infections *N. Engl. J. Med.* 1978 ; 298 : 336-337.
16. Nicolle L.E., Harding G.K., Preiksaitis J., Ronald A.R. The association of urinary tract infection with sexual intercourse *J. Infect. Dis.* 1982 ; 146 : 574-583.
17. Strom B.L., Collins M., West S.L., Kreisberg J., Weller S. Sexual activity, contraceptive use, and other risk factors for symptomatic and asymptomatic bacteriuria : a case-control study *Ann. Intern. Med.* 1987 ; 107 : 816-823.
18. Flores - Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Micro.* mai 2015;13(5):269 - 84.
19. François M, Hanslik T, Dervaux B, Le Strat Y, Souty C, Vaux S, et al. The economic burden of urinary tract infections in women visiting general practices in France: a cross - sectional survey. *BMC Health Serv Res.* déc 2016;16(1).
20. ECN Pilly2016 - Accueil - spilf - infectiologie. Disponible sur : [www.infectiologie.com](http://www.infectiologie.com).
21. Griebing TL. Urologic diseases in america project : trends in resource use for urinary tract infections in men. *J Urol.* avr 2005;173(4):1288-94.
22. Etienne M. Comment améliorer les prescriptions dans les infections urinaires (IU) en ville ? *RICAI* 2016.
23. François et al. *BMC Health Services Research* (2016) 16:365.
24. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. ANSM. Janvier 2017.

25. 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*. févr 2017;45(1):33 - 40.
26. World Health Organization n. Résistance aux antimicrobiens. Aide mémoire n°194. WHO. 2015.
27. Organisation Mondiale de la Santé. Drug resistance [Internet]. WHO. [cité 23 août 2017]. Disponible sur: [http://www.who.int/drugresistance/AMR\\_Emergence\\_Spread/en/](http://www.who.int/drugresistance/AMR_Emergence_Spread/en/).
28. Song JS, Jeon JH , Lee JH, Jeong SH, Jeong BC, Kim S - J, et al. Molecular characterization of TEM - type beta - lactamases identified in cold - seep sediments of Edison Seamount (south of Lihir Island, Papua New Guinea). *J Microbiol*. avr 2005;43(2):172 - 8.
29. Sengupta S, Chattopadhyay MK, Grossart H - P. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Front Microbiol*. 3 déc 2013;4:47.
30. Chain E, Florey HW, Gardner AD, Heatley NG, Jennings MA, Orr - Ewing J, et al. Penicillin as a chemotherapeutic agent. *The Lancet*. août 1940;236(6104):226 - 8.
31. Swann JP. The Search for Synthetic Penicillin during World War II. *Br J Hist Sci*. juill 1983;16(2):154 - 90.
32. Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis. Part 1 : causes and th reats. *Pharm Ther*. avr 2015;40(4):277 - 83.
33. Spellberg B, Gilbert DN. The Future of Antibiotics and Resis tance: A Tribute to a Career of Leadership by John Bartlett. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 sept 2014;59(Suppl 2):S71 - 5.
34. Institut de veille sanitaire (InVS) et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Bilan des données de surveillance, 17 novembre 2015. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 16 p.
35. Nicolas-Chanoine M-H, Gruson C, Bialek-Davenet S, Bertrand X, Thomas-Jean F, Bert F, et al. 10-Fold increase (2006–11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum  $\beta$ lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. *J Antimicrob Chemother*. 1 mars 2013;68(3):562-8.
36. Bruyère F., Lanotte P., Faivre d'arzier B., Bou S., Haillet O. Les leçons à tirer d'un an de surveillance de *E.coli* dans un service d'urologie *Prog. Urol*. 2007 ; 17 : 964-967.
37. Les antibiotiques considérés comme « critiques » : premières réflexions sur leur caractérisation - Point d'information. disponible sur [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).
38. Groupe de travail du Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales de l'interrégion Paris - Nord et du Comité central de lutte contre les infections nosocomiales de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques.
39. Glossaire / Points sur les connaissances / Résistance aux an ti - infectieux / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 26 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers - thematiques/Maladies - infectieuses/Resistance - aux - anti - infectieux/Points - sur - les - connaissances/Glossaire #b>.
40. Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Rapport d'activité 2013-2014. Accessible à l'URL : [http:// www.onerba.org/](http://www.onerba.org/) [dernière consultation le 2011/2017].
41. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Updat e by the Infectious Diseases Society of America and t he European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 2;52(5):e103–20.
42. De Mouy D, Janvier F, Mérens A, Arzouni J-P, Bouilloux J-P, Dinnat-Courtiols N et al. Sensibilité d'*Escherichia coli* aux quinolones et aux céphalosporines de troisième génération dans les infections urinaires communautaires : étude AFORCOPI-BIO 2011. RICA 2012, Poster 574.

43. Recommandations 2012 du comité de l'antibiogramme de la SFM (CA-SFM) disponible sur [www.eucast.org](http://www.eucast.org).
44. Neuzillet Y, Naber KG, Schito G, Gualco L, Botto H. Résultats français de l'ARESC Study : aspects cliniques et épidémiologie de la résistance aux antibiotiques dans la cystite de la femme. Conséquences pour le traitement probabiliste. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2012 Feb;42(2):66–75.
45. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARES study : an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections . *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2009 Nov ;34(5):407–13.
46. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECOSENS study revisited. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2012 Jan 1;39(1):45–51.
47. Graninger W. Pivmecillinam-therapy of choice for lower urinary tract infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2003 Oct;22 Suppl 2:73–8.
48. Etienne M, Lanne S, Frebourg N, Lefebvre E, Caron F, Pivmecillinam pour le traitement des cystites simples: à réhabiliter en France? *Journées nationales d'infectiologie 2013*, Poster G-06.
49. De Mouy D, Fabre R, Cavallo JD. Infections urinaires communautaires de la femme de 15 à 65 ans: sensibilité aux antibiotiques d'*E. coli* en fonction des antécédents: étude AFORCOPI-BIO 2003. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2007 Sep;37(9):594–8.
50. Arpin C, Quentin C, Grobost F, Cambau E, Robert J, Dubois V, et al. Nationwide survey of extended spectrum beta lactamase producing Enterobacteriaceae in the French community setting. *J Antimicrob Chemother*. 2009 May 11;63(6):1205–14.
51. Caillon J, Gueudet T, Mérens A, Enquête Transville 2012 ONERBA, Communication orale, RICAI 2013.
52. Santé publique France. Dossier thématique « Résistance aux anti-infectieux ». Accessible à l'URL : <http://www.invs.sante.fr/RATB> [dernière consultation le 20/11/2017].
53. European centre for disease prevention and control (ECDC). Summary of the latest data on Antimicrobial resistance in Europe. Data 2014. Report. Novembre 2016. Accessible à l'URL : <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/Pages/antimicrobial-resistance-and-antimicrobial-consumption.aspx> [dernière consultation le 2011/2107].
54. Santé publique France. EARS-Net France - Synthèse des données 2002-2015. Novembre 2016. Accessible à l'URL : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Contexte-enjeux-et-dispositif-de-surveillance/Reseaux-et-partenaires/EARS-Net-France-Synthese-2015> [dernière consultation le 2011/2017].
55. 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(1):137.
56. Alós J-I, Serrano M-G, Gómez-Garcés J-L, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Mar;11(3):199–203.
57. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, Decorby MR, Nichol KA, Weshnoweski B, et al. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2006 Jun;27(6):468–75.
58. Blake A, Rossignol L, Maugat S, Vaux S, Heym B, Le Strat Y, et al. DRUTI (Drug Resistance in community Urinary Tract Infections): résistance aux antibiotiques des infections urinaires communautaires, France, 2012. Communication orale, RICAI 2013.

59. 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 Nov;65(11):2459–63.
60. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS - Net). Stockholm: ECDC; 2015 nov.
61. Cantón R, Coque TM. The CTX $\beta$ M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol*. 2006;9(5):466–75.
62. Martin D, Thibaut-Jovelin S, Fougnot S, Caillon J, Gueudet T, de Mouy D, et al. Prévalence régionale de la production de bêta-lactamase à spectre élargi et de la résistance aux antibiotiques au sein des souches de *Escherichia coli* isolées d'infections urinaires en ville en 2013 en France. *Bull Epidemiol Hebd*. 2016;(24-25):414-8.
63. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Entérobactéries productrices de carbapénémases, EPC, Bilans de la situation nationale. Accessible à l'URL : <http://www.invs.sante.fr/epc> [dernière consultation le 20/11/2017].
64. Tumbarello M, Trearichi EM, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, Di Meo E, et al. Identifying patients harboring extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission: derivation and validation of a scoring system. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011 Jul;55(7):3485–90.
65. Slekovec C, Bertrand X, Leroy J, Faller J-P, Talon D, Hocquet D. Identifying patients harboring 21 extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission is not that simple. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012 Apr; 56(4):2218–9.
66. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Liste des antibiotiques critiques. Actualisation. Rapport. Février 2016.
67. Santé publique France. Dossier thématique « Infections associées aux soins ». Accessible à l'URL : <http://www.invs.sante.fr/IAS6> [dernière consultation le 20/11/2017].
68. Haut Conseil de la Santé Publique. Prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe), Juillet 2013. Accessible à l'URL : [http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20130710\\_recoprevtransxbhre.pdf](http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20130710_recoprevtransxbhre.pdf) [dernière consultation le 20/11/2017].
69. Søråas A, Sundsfjord A, Jørgensen SB, Liestøl K, Jenum PA. High rate of per oral mecillinam treatment failure in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli*. *Plos One*. 2014 Jan 15;9(1) : e85889.
70. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. Octobre 2017.
71. Hubert De Lary de Latour. Les Infections urinaires en médecine générale : prévalence et prise en charge diagnostique. Données de l'étude ECOGEN. *Médecine humaine et pathologie*. 2016. <dumas-01272164>.
72. Savoye-Rossignol L. Epidémiologie des infections urinaires communautaires [phdthesis]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI; 2015.
73. Miclot C. Étude des pratiques des médecins généralistes dans la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamase à spectre étendu. Grenoble; 2013.
74. Sizun C. Etude rétrospective sur la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu par les médecins généralistes libéraux. Brest; 2014.
75. Cornec A. Étude prospective sur la prise en charge des infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi par les médecins généralistes libéraux. Bretagne Occidentale - Brest; 2014.

76. Cartographie Interactive de la Démographie Médicale [Internet]. [cité 24 avr 2018]. Disponible sur:  
[https://demographie.medecin.fr/#l=fr;i=demo\\_med.prop\\_femmes;v=map2;s=2016;sid=83;sly=a\\_dep\\_DR;z=833977,6316307,274520,182231](https://demographie.medecin.fr/#l=fr;i=demo_med.prop_femmes;v=map2;s=2016;sid=83;sly=a_dep_DR;z=833977,6316307,274520,182231)
77. Meister L, Morley EJ, Scheer D, Sinert R. History and physical examination plus laboratory testing for the diagnosis of adult female urinary tract infection. *Acad Emerg Med*. 2013;20:631-45.
78. Prouzergue Blancher Julie. Analyse de la prescription antibiotique des médecins généralistes en Haute-Vienne dans le traitement des infections urinaires de l'adulte. - 151 p. Th : Méd. : Limoges : 2011.
79. Haab F, Costa P, Colau JC, Gérard A, Liard F, Bohbot JM, Leng JJ, Lobel B, Soussy CJ, Boulanger P. Les infections urinaires de la femme en médecine générale. Résultats d'un observatoire réalisé auprès de 7916 patientes. *Presse Med*, septembre 2006, tome 35, n° 9, 1235 -1240.
80. Comes Jean-François. Épidémiologie bactérienne des infections cystites non compliquées en Lorraine. - 93 p. Th : Méd. : Nancy : 2011.
81. Vorkaufér Stéphanie. Les infections urinaires communautaires bactériennes de l'adulte : prise en charge diagnostique et thérapeutique. Résultats de deux tours d'un audit clinique réalisé par 66 médecins généralistes lorrains. - 104p. Th: Méd. : Nancy : 2011.
82. El Fatmaoui M. Quels sont les obstacles à l'utilisation de la bandelette urinaire dans l'infection urinaire et du test de diagnostic rapide de l'angine en médecine générale? Quels sont les déterminants de la prescription des antibiotiques chez les généralistes? Etude qualitative par entretiens semi-directifs réalisés auprès de dix médecins généralistes mosellans suite à une étude avec évaluation déclarative des pratiques. Université de Lorraine; 2014.
83. Patel HD, Livsey SA, Swann RA, et al. Can urine dipstick testing for urinary tract infection at point of care reduce laboratory workload? *J Clin Pathol*, 2005, n°58, 951 -954.
84. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, Naber KG, Pickard RS, et al. Guidelines on urological Infections - European Association of Urology. 2013;1-106.
85. Jepson R, Craig J, Williams G. Cranberry products and prevention of urinary tract infections. *JAMA*. 2013 Oct 2;310(13):1395-6.
86. Llor C, Rabanaque G, Lopez A, Josep Maria Cots. The adherence of GPs to guidelines for the diagnosis and treatment of lower urinary tract infections in women is poor. *Family practice*, 2011, n°28, 294-299.
87. Goudot Charlotte. Utilisation des bandelettes urinaires en médecine générale : enquête de pratique auprès des 229 médecins aubois. 132p. Th : Méd. : Reims : 2008.
88. Willems CSJ, van den Broek D'Obrenan J, Numans ME, Verheij TJM, van der Velden AW. Cystitis: antibiotic prescribing, consultation, attitudes and opinions. *Fam Pract*. 1 avr 2014;31(2):149-55.
89. Lawrentschuk N, Ooi J, Pang A, Naidu KS, Bolton DM. Cystoscopy in women with recurrent urinary tract infection. *Int J Urol*. 2006 Apr;13(4):350-3.
90. Van Haarst EP, van Andel G, Heldeweg EA, Schlatmann TJ, van der Horst HJ. Evaluation of the diagnostic workup in young women referred for recurrent lower urinary tract infections. *Urology*. 2001 Jun;57(6):1068-72.
91. Ruppé E, de Lastours V. Antibiotic resistant enterobacteriaceae and the intestinal microbiota: the hidden side of the iceberg. *Réanimation*. 2012;21(3):252-9.
92. Delbos V. et al. La carte Vitale permet de prédire l'antibiorésistance à l'échelon individuel. *RICAI* 2016.

## LISTE DES ABREVIATIONS

AFSAPFS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARS :	Agence Régionale de Santé
ATB :	Antibiotique
BHRe :	Bactérie hautement résistante émergente
BLSE :	Béta-lactamase à spectre étendu
BMR :	Bactérie multi résistante
BU :	Bandelette urinaire
C3G :	Céphalosporine de 3 <sup>e</sup> génération
CA-SFM/EUCAST :	Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie/ EUropean Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
CHU :	Centre hospitalo-universitaire
CMI :	Concentration minimale inhibitrice
CNGE :	Collège National des Généralistes Enseignants
DRUTI :	Drug Resistance in community Urinary Tract Infections
<i>E.Coli</i> :	<i>Escherichia Coli</i>
EARS-net :	European Antimicrobial Resistance surveillance network
EBLSE :	Entérobactérie productrice de béta-lactamase à spectre étendu
ECBU :	Examen cytot bactériologique des urines
ECDC :	European Center for Disease prevention and Control
ECOGEN :	Elements de CONsultation en médecine GENérale
EPC :	Entérobactéries productrices de carbapénémases
FMC :	Formation médicale continue
InVS :	Institut de veille sanitaire
IU :	Infections urinaire
IUC :	Infections urinaires communautaires
<i>K. pneumoniae</i> :	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
MI :	Microbiote intestinal
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PNA :	Pyélonéphrite aiguë
QCM :	Questions à choix multiples
REUSSIR :	Réseau Epidémiologique des Utilisateurs du Système SIR
<i>S. saprophyticus</i> :	<i>Staphylocoque saprophyticus</i>
SARM :	<i>Staphylocoque aureus</i> résistant à la méticilline
SPILF :	Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française
TMP-SMX :	Triméthoprim-sulfaméthoxazole

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : *Les principaux diagnostics associés aux prescriptions d'antibiotiques en ville en 2015*
- Figure 2 : *Agents pathogènes des infections urinaires*
- Figure 3 : *Résistance aux antibiotiques : dates marquantes*
- Figure 4 : *Résistances naturelles des bactéries*
- Figure 5 : *Evolution des résistances d'E. coli en ville*
- Figure 6 : *Evolution des résistances d'E. coli en établissements de santé*
- Figure 7 : *Résistance d'E. coli aux antibiotiques dans les IU communautaires*
- Figure 8 : *Répartition régionale des E. coli BLSE, en ville*
- Figure 9 : *Répartition régionale des E. coli BLSE, en établissements de santé*
- Figure 10 : *Entérobactéries productrices de carbapénémase en France*
- Figure 11 : *La résistance à la colistine dans le Monde*
- Figure 12 : *Répartition de la prescription d'antibiotiques par spécialités en secteur de ville en France en 2015*
- Figure 13 : *Epidémiologie des ECBU dans le bassin hyérois*
- Figure 14 : *Epidémiologie des ECBU chez les femmes dans le bassin hyérois*
- Figure 15 : *Répartition des germes par âge chez les femmes*
- Figure 15 bis : *Agrandissement de la zone basse du graphique*
- Figure 16 : *Résistance aux antibiotiques d'E. coli dans le bassin hyérois*
- Figure 17 : *Résistance aux antibiotiques des autres germes dans le bassin hyérois*
- Figure 18 : *Evolution du nombre de BMR dans le bassin hyérois*
- Figure 19 : *Répartition par âge des participants*
- Figure 20 : *Sexe des participants*
- Figure 21 : *Mode d'exercice*
- Figure 22 : *Informatisation*
- Figure 23 : *Cystite aiguë simple*
- Figure 24 : *Antibiotique autre*
- Figure 25 : *Antibiotiques prescrits dans la cystite simple, par rapport aux recommandations*
- Figure 26 : *ECBU de contrôle*
- Figure 27 : *cystite à risque de complication*
- Figure 28 : *Antibiotique autre*
- Figure 29 : *Antibiotiques prescrits dans la cystite à risque de complication, par rapport aux recommandations en traitement probabiliste*
- Figure 30 : *Antibiotiques prescrits dans la cystite à risque de complication, par rapport aux recommandations en traitement adapté à l'antibiogramme*
- Figure 31 : *ECBU de contrôle*
- Figure 32 : *Cystite aiguë récidivante*
- Figure 33 : *Antibioprophylaxie*
- Figure 34 : *Antibioprophylaxie prescrite dans la cystite récidivante, par rapport aux recommandations*
- Figure 35 : *Connaissances sur les résistances bactériennes*

- Figure 36 : Formation médicale continue*
- Figure 37 : Avez-vous lu les dernières recommandations validées par l'HAS en novembre 2016 ?*
- Figure 38 : En cas de doute thérapeutique concernant une infection urinaire*
- Figure 39 : Autres options évoquées en cas de doute thérapeutique*
- Figure 40 : sites internet consultés*
- Figure 41 : Seriez-vous intéressé par une formation concernant ces nouvelles recommandations ?*
- Figure 42 : différentes formes de formations souhaitées*

## LISTE DES ALGORITHMES

- Algorithme 1 : Antibiothérapie de la cystite simple*
- Algorithme 2 : Antibiothérapie de la cystite à risque de complication*
- Algorithme 3 : Prise en charge des cystites récidivantes*

# ANNEXES

- Questionnaire
- Tableau récapitulatif

# QUESTIONNAIRE

## Première partie : vous et votre cabinet

1. Age :
2. Sexe :
3. **Votre mode d'exercice** : (plusieurs choix possibles)
  - rural
  - semi-rural
  - urbain
  - seul
  - en cabinet de groupe
4. **Votre cabinet est-il informatisé?**
  - oui
  - non

## Deuxième partie : situations cliniques

1. **Chez une femme jeune sans antécédents, présentant un tableau de cystite aiguë simple (plusieurs réponses)**
  - Vous réalisez systématiquement une bandelette urinaire (BU)
  - Vous réalisez systématiquement un examen cyto bactériologique des urines (ECBU)
  - En première intention vous traitez par fosfomycine-trométamol (MONURIL®) en dose unique
  - En première intention vous traitez par un autre antibiotique,
  - Vous faites une BU/ECBU de contrôle. Si oui, après combien de temps?  
  
Si vous utilisez un autre antibiotique que le Monuril®, précisez lequel et sur quelle durée :
2. **Chez une patiente présentant un tableau de cystite aiguë à risque de complication (plusieurs réponses)**
  - Vous réalisez systématiquement une bandelette urinaire (BU)
  - Vous réalisez systématiquement un examen cyto bactériologique des urines (ECBU)
  - Vous préférez traiter d'emblée pour éviter le risqué de pyélonéphrite
  - Vous attendez 48h le résultat de l'ECBU pour traiter
  - En première intention vous traitez par fosfomycine-trométamol (MONURIL®) en dose unique
  - En première intention vous traitez par un autre antibiotique,
  - Vous faites une BU/ECBU de contrôle. Si oui, après combien de temps?  
  
Si vous utilisez un autre antibiotique que le Monuril®, précisez lequel et sur quelle durée :

3. **Chez une patiente qui présente des cystites récidivantes ( >4 épisodes par an) (plusieurs réponses)**

- Vous lui prescrivez une boîte de bandelettes urinaires à réaliser à chaque épisode
- Vous lui prescrivez des ordonnances pour ECBU a chaque épisode
- Vous prescrivez une fluoroquinolone monodose pour les prochains épisodes
- Vous l'adrez à un confrère pour bilan et antibioprophylaxie
- Vous mettez en place une antibioprophylaxie  
Laquelle ?  
et combien de temps ?

4. **Quelles propositions retenez-vous?**

- Vous ne pouvez pas prescrire de fluoroquinolones si le ou la patient(e) en a déjà reçu dans les 2 derniers mois
- Vous ne pouvez pas prescrire de fluoroquinolones si le ou la patient(e) en a déjà reçu dans les 6 derniers mois
- L'amoxicilline et l'augmentin ne sont pas générateurs de résistance bactérienne
- Les C3G ne sont pas génératrices de résistance bactérienne
- Les fluoroquinolones ne sont pas génératrices de résistance bactérienne

**Dernière partie : formation médicale continue**

1. **Participez-vous à des journées de formation continue ?**

- jamais
- 1 à 2 fois par an
- >3 fois par an

2. **Avez-vous lu les nouvelles recommandations validées par l'HAS en novembre 2016.**

- oui
- non

3. **En cas de doute thérapeutique concernant une infection urinaire**

- Vous faites appel à vos connaissances acquises
- Vous appelez un référent
- Vous consultez internet, quels sites
- Autres

4. **Seriez-vous intéressé par une formation concernant ces dernières recommandations?**

- Si oui, sous quelle forme
- non

**Ce questionnaire est maintenant terminé, je vous remercie du temps que vous y avez accordé.**

**Vous pouvez noter des commentaires libres si vous le souhaitez.**

**Recommandations pour la prise en charge des cystites simples,  
à risque de complication et récidivantes.**

	Examens complémentaires	Type d'antibiothérapie	Molécules	Durée de traitement
Cystite simple	BU	Traitement probabiliste	1 <sup>re</sup> intention : <b>Fosfomycine-trométamol</b>	Prise unique
			2 <sup>e</sup> intention : <b>Pivmécillinam</b>	5 jours
			3 <sup>e</sup> intention <b>Nitrofurantoïne</b> <b>Ciprofloxacine/ofloxacine</b>	5 jours Prise unique
Cystite à risque de complication	BU + ECBU	1 <sup>re</sup> intention : différé, adapté à l'antibiogramme	1 <sup>re</sup> intention : <b>Amoxicilline</b>	7 jours
			2 <sup>e</sup> intention : <b>Pivmécillinam</b>	7 jours
			3 <sup>e</sup> intention : <b>Nitrofurantoïne</b>	7 jours
			4 <sup>e</sup> intention : <b>TMP</b>	5 jours
			5 <sup>e</sup> intention : <b>Amoxicilline-ac. clavulanique</b> <b>Céfixime</b> <b>Ciprofloxacine/ofloxacine</b> <b>TMP-SMX</b>	7 jours 7 jours 5 jours 5 jours
		Si traitement ne peut être différé : Traitement probabiliste	1 <sup>re</sup> intention : <b>Nitrofurantoïne</b>	Puis adapté : 7 jours max
			2 <sup>e</sup> intention : <b>Céfixime</b> <b>Ciprofloxacine/ofloxacine</b>	Puis adapté : 7 jours max 5 jours max
Cystite récidivante	ECBU pour les premiers épisodes	En premier lieu : Mesures préventives	Règles hygiéno-diététiques Canneberge Œstrogènes *	
	BU ensuite	<b>Si échec :</b> 1. <u>IU post-coïtales</u> : prophylaxie post-coïtale	- <b>TMP-SMX</b> 400/80 dans les 2h précédant ou suivant le rapport - <b>fosfomycine-trométamol</b> 3g dans les 2h également	1 / jour max 1 / sem. max
		2. <u>&lt; 1 épisode / mois</u>	Traitement au cas par cas, identique à cystite simple. Possibilité d'éducation thérap.	
		3. <u>&gt; 1 épisode / mois</u> Prophylaxie continue	- <b>TMP-SMX</b> 400/80 : 1/j - <b>fosfomycine-trom</b> 3g:1/sem.	Au moins 6 mois

\* Chez la femme ménopausée

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

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

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

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera**. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

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



# RÉSUMÉ

Objectif : faire un état des lieux de la prise en charge des infections urinaires communautaires par les médecins généralistes du bassin hyérois.

Matériel et méthodes : enquête de pratiques à partir de questionnaires envoyés aux médecins généralistes (déclaratif).

Résultats : le taux de participation est de 74% (soit 104 questionnaires retournés).

Pour la cystite aiguë simple, 12 % des médecins réalisent la BU recommandée, 79% ne réalisent pas d'ECBU et 90% ne font pas d'ECBU de contrôle, conformément aux recommandations. Les antibiotiques recommandés sont utilisés dans 95% des cas.

Pour la cystite aiguë à risque de complication : dans le cadre d'un traitement probabiliste les médecins sont 43% à utiliser des antibiotiques recommandés ; dans le cadre d'un traitement différé adapté à l'antibiogramme, ils sont 79%. La BU et l'ECBU recommandées sont réalisées respectivement dans 16% et 96% des cas, et 72% des médecins ne font pas d'ECBU de contrôle, conformément aux recommandations. Seulement 11,5% d'entre eux attendent les résultats ECBU pour traiter.

Parmi les médecins qui prennent en charge eux-mêmes les cystites récidivantes, ils sont 77% à utiliser des antibiotiques recommandés.

Conclusion : Cette étude montre un bon pourcentage de prescriptions conformes aux recommandations. Les points à améliorer sont sur la prescription de certaines fluoroquinolones, le fait de différer le traitement et l'adapter à l'antibiogramme dans les cystites à risque de complication, et sur la réalisation des examens paracliniques.

Durant ce travail de thèse, une nouvelle actualisation des recommandations a été faite par la SPILF, parue en juillet 2018. Dans cette nouvelle version, nitrofurantoïne et fluoroquinolones ne sont plus recommandés dans le traitement des cystites simples, céfixime et fluoroquinolones ne sont plus recommandés dans le traitement des cystites à risque de complication.

Les infections urinaires étant des pathologies fréquentes et à l'origine de beaucoup de prescriptions d'antibiotiques, elles ont un impact économique et de santé publique important. Il est donc essentiel que leur prise en charge se fasse de façon adéquate.

Mots clés : médecine générale, infections urinaires, antibiothérapie, antibiorésistance.