



HAL
open science

L'antibiothérapie est-elle différée selon les recommandations dans les infections urinaires de l'adulte en ambulatoire? Étude prospective auprès des médecins généralistes

Romain Courseau

► To cite this version:

Romain Courseau. L'antibiothérapie est-elle différée selon les recommandations dans les infections urinaires de l'adulte en ambulatoire? Étude prospective auprès des médecins généralistes. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03142483

HAL Id: dumas-03142483

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03142483>

Submitted on 16 Feb 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

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

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 239

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

L'antibiothérapie est-elle différée selon les recommandations
dans les infections urinaires de l'adulte en ambulatoire ?
Étude prospective auprès des médecins généralistes

Présentée et soutenue publiquement
le 22 octobre 2019

Par

Romain COURSEAU
Né le 7 mai 1986 à Arpajon (91)

Dirigée par M. Le Docteur Benoît Pilmis, PH

Jury :

M. Le Professeur Olivier Lortholary, PU-PH Président

M. Le Professeur Alain Lorenzo, PU

M. Le Docteur David Lebeaux, MCU-PH

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.

Remerciements

A notre président de jury,

Monsieur le Professeur Olivier Lortholary,

Je vous remercie chaleureusement de m'avoir ouvert les portes de votre service et de m'avoir permis de m'y épanouir, à deux reprises il y a quelques années déjà. Vos enseignements, toujours bienveillants, ont été le catalyseur de mes cheminements scientifiques et personnels tout au long de mon internat. Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites d'assurer la présidence de mon jury. Veuillez trouver, par ce travail, l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A notre directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Benoît Pilmis,

Nos échanges, passionnants, durant les stages et en dehors, ont beaucoup fait évoluer mon niveau de réflexion en infectiologie. Ta disponibilité, ton expertise et ta rigueur m'ont également aidé à progresser dans ma démarche clinique et ont, de ce fait, participé à la réalisation de ce travail. Je suis honoré que tu ais accepté de diriger ma thèse.

Aux membres de notre jury,

Monsieur le Professeur Alain Lorenzo,

Vous me faites l'honneur de prendre place au sein de mon jury et de juger mon travail. En tant que tuteur de médecine générale, vous m'avez permis d'appréhender les aspects techniques et humanistes du métier de médecin généraliste dans une pratique résolument centrée sur le patient. Soyez assuré de mon respect et de ma reconnaissance pour l'accompagnement que m'avez offert.

Monsieur le Docteur David Lebeaux,

Il y a des rencontres qui marquent un cursus universitaire et professionnel. Je voulais d'abord te remercier pour l'implication que tu mets à transformer le regard de tes externes et internes sur la clinique et les patients. J'ai eu la chance d'en faire partie. Tes connaissances, ton ouverture d'esprit et ton humilité ont été des moteurs précieux pour la suite de ma pratique. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Un proverbe anglais dit que « beaucoup remercier signifie secrètement demander davantage ». J'essaierai donc de rester modéré en remerciant simplement toutes celles et ceux qui, de près ou de loin, m'ont aidé à accomplir mon rêve de devenir médecin.

Plus particulièrement :

- Mes amitiés du monde pharmaceutique et famille de cœur déjà anciennes (Alex (Onfray), Audrey, Boubou, Caro B, Caro H, Clément, Damien, Dan, Florie, Joff, Jonathan, Julien, Marie, Piff', Samia et Simon l'exilé Suisse, Thibaut, Thomas) que j'aime et admire,

- Celles construites plus récemment au gré de rencontres improbables mais tout aussi heureuses : l'autre « exilé Suisse » (Gautier) « James Bond » (Gauthier), le « Zidane de la médecine du sport » (Guillaume), le proustien « du côté de chez Swann », les « sudistes glamours » (Soso et Thomas) ; une mention très spéciale à « Monsieur Réanimusculation » (Nathanaël) et « New-York 911 » (Yoan),

- Mes co-internes et amis de médecine : les « first ladies » (Claire, Bahia, Naëda), les « miloufs » (Delphine, Gauthier, Yuri), le gang des « boules noires » (Camille, Guillaume, Virginie), l'équipe « winter is coming » (Manuela, Marie, Nico, Sarah) et « summertime in SAU » (Aaron, Adeline, Inès, Justine, Lilia),

- Mes anciens chefs et maîtres de stage.

Merci également à l'équipe enseignante de Pharmacie Clinique et à toute la troupe du SAU Saint-Joseph de me permettre de progresser pédagogiquement et professionnellement. Une pensée toute particulière pour Cécile et son aide toujours pertinente.

Merci à Diane, l'oiseau rare qui m'a transmis le virus de la passerelle.

Merci à ma famille proche, plus particulièrement mes parents, ma grand-mère, Martine et Jean-Pierre, Stéphanie et Olivier, pour leur indéfectible soutien ; aux plus jeunes, Dorian et Adonis, qui ne sont qu'au début de leur parcours. A mon grand-père, lui aussi instrument de ma réussite, parti avant d'avoir pu assister à cette thèse.

Je vous aime.

LISTE DES ABREVIATIONS

AFU = Association Française d'Urologie
ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament
BHRe = Bactérie Hautement Résistante
BLSE = Bêta-Lactamase à Spectre Etendu
BMR = Bactérie Multi-Résistante
BU = Bandelette Urinaire
C2G = Céphalosporine de 2^{ème} génération
C3G = Céphalosporine de 3^{ème} Génération
CDC = Centers for Disease Control and prevention
CMI = Concentration Minimale Inhibitrice
ECBU = Examen CytoBactériologique des Urines
ECDC = European Center for Disease Control
EHPAD = Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
FQ = Fluoroquinolone
IC_{95%} = Intervalle de confiance à 95%
INED = Institut National d'Etudes Démographiques
INSEE = Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
InVS = Institut de Veille Sanitaire
OMS = Organisation Mondiale de la Santé
ONERBA = Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
OR = Odd Ratio
PNA = Pyélonéphrite Aiguë
qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assesment score
SARM = *Staphylococcus aureus* Résistant à la Meticilline
SPILF = Société de Pathologies Infectieuses en Langue Française
TLR = Toll-Like Receptor
UFC = Unités Formant Colonie

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	4
SOMMAIRE	5
Table des illustrations	7
Introduction	8
I. Infections urinaires de l'adulte en ville : définitions, éléments de physiopathologie, bases épidémiocliniques et prises en charge.	10
1. Définitions et redéfinitions :	10
1.1. Infections urinaires communautaires :	10
1.2. Colonisation urinaire :	10
1.3. Facteurs de risque de complication :	11
1.4. Infections urinaires masculines :	11
2. Éléments de physiopathologie :	12
2.1. Facteurs liés aux germes :	12
2.2. Facteurs liés au patient :	13
3. Bases épidémiologiques, cliniques et microbiologiques des infections urinaires :	15
3.1. Cystite aiguë simple et à risque de complication :	15
3.2. Pyélonéphrite aiguë :	17
3.3. Infections urinaires masculines :	18
3.4. Particularités chez la femme enceinte :	19
3.5. Particularités chez le patient ayant une sonde urinaire :	20
3.6. Emergence du risque d'entérobactéries BLSE :	20
4. Moyens diagnostiques et prise en charge thérapeutique :	22
4.1. Les moyens diagnostiques de routine en ambulatoire :	22
4.2. Prise en charge thérapeutique des infections urinaires en ville selon les recommandations de 2014 :	23
5. Mises à jour 2018 et perspectives dans les prises en charge thérapeutiques des infections urinaires de l'adulte :	29
5.1. Cystites simples et à risque de complication :	29
5.2. Pyélonéphrite aiguë et infections urinaires masculines :	29
5.3. Perspectives ouvertes :	30
II. Pratiques probabilistes des médecins généralistes par rapport aux recommandations dans les infections urinaires de l'adulte :	32
1. Mise en place de l'étude :	32
1.1. Problématique :	32
1.2. Matériel et méthode :	33
1.3. Population étudiée :	35
1.4. Analyse statistique :	35
2. Résultats :	35
2.1. Données démographiques :	35
2.2. Critères physiopathologiques des patients :	36
2.3. Analyse par pathologies infectieuses urinaires :	38
2.4. Analyse globale des résultats :	45
3. Discussion :	48
3.1. Sur les résultats :	48
3.2. Sur l'étude :	49
3.3. Sur les pistes d'amélioration des résultats :	50

III. Conclusion	54
IV. Références bibliographiques :	55
V. Annexes :	63
1. Questionnaire :	63
2. Message support du questionnaire diffusé :	66

Table des illustrations

Liste des tableaux :

<i>Tableau 1 : facteurs de risque de complication des infections urinaires de l'adulte retenus par la SPILF.</i>	11
<i>Tableau 2 : extrait des pourcentages de résistance d'E. coli (tous prélèvements confondus) aux antibiotiques en 2017.</i>	16
<i>Tableau 3 : seuils de positivité de l'ECBU en fonction de la bactérie et du sexe.</i>	23
<i>Tableau 4 : prise en charge de la cystite aiguë simple en 2014.</i>	24
<i>Tableau 5 : prise en charge des cystites aiguës à risque de complication en 2014.</i>	24
<i>Tableau 6 : relais antibiotiques possibles en ambulatoire dans les PNA.</i>	26
<i>Tableau 7 : critères et calcul du score qSOFA.</i>	29
<i>Tableau 8 : caractéristiques démographiques de l'échantillon.</i>	36
<i>Tableau 9 : différences statistiquement significatives entre les freins au décalage de l'antibiothérapie.</i>	46
<i>Tableau 10 : différences d'adéquation de l'antibiothérapie probabiliste aux recommandations selon le type d'infection urinaire.</i>	47

Liste des figures :

<i>Figure 1 : prise en charge des PNA sans signe de gravité chez la femme.</i>	26
<i>Figure 2 : prise en charge thérapeutique des infections urinaires masculines en ambulatoire.</i>	27
<i>Figure 3 : méthodologie de l'étude.</i>	34
<i>Figure 4 : répartition des patients de 65 à 75 ans en fonction du nombre de critères de Fried.</i>	36
<i>Figure 5 : répartition des différents types d'immunodépression en fonction du nombre de patient.</i>	37
<i>Figure 6 : résultats d'intérêt concernant la cystite simple dans l'échantillon.</i>	38
<i>Figure 7 : freins au décalage de l'antibiothérapie dans les cystites à risque de complication.</i>	39
<i>Figure 8 : résultats d'intérêt concernant les cystites à risque de complication dans l'échantillon.</i>	40
<i>Figure 9 : freins au décalage de l'antibiothérapie dans les infections urinaires masculines.</i>	41
<i>Figure 10 : résultats d'intérêt concernant les infections urinaires masculines dans notre échantillon.</i>	41
<i>Figure 11 : résultats d'intérêt concernant les cystites récidivantes dans notre échantillon.</i>	42
<i>Figure 12 : résultats d'intérêt concernant les cystites gravidiques dans notre échantillon.</i>	43
<i>Figure 13 : résultats d'intérêt concernant les pyélonéphrites dans notre échantillon.</i>	44
<i>Figure 14 : différents freins identifiés au décalage de l'antibiothérapie.</i>	46

Introduction

La grande majorité des bactéries impliquées en pathologie humaine, fléaux redoutables pour nos ancêtres jusque dans les années 40, sont neutralisées par un des antibiotiques majeurs qui constituent notre arsenal thérapeutique. La synthèse en 1921 de l'acétarsol, premier antimicrobien dérivé de l'arsenic, suivie de la constatation, publiée en 1929, des propriétés d'antibiose de *Penicillium*, ont ouvert le champ des possibles : mise sur le marché de nouvelles familles d'antibiotiques et réussites historiques que nous connaissons. Cependant, l'adaptation des bactéries a été rapide par l'accumulation de résistances à mesure de l'utilisation croissante des antibiotiques disponibles. Certaines infections bactériennes deviennent alors plus difficiles à traiter jusqu'à compromettre la survie des patients.

Les maladies infectieuses restent ainsi un problème prégnant. Au niveau mondial, elles sont la troisième cause de décès, notamment dans les pays à faible revenu, avec pratiquement quatre millions de morts en 2016 [1]. En France, entre 2001 et 2003, elles étaient déjà responsables de 5% de la mortalité toutes causes confondues [2] jusqu'à environ 20 décès pour 100 000 habitants en 2015 [3]. L'émergence de bactéries multirésistantes (BMR), hautement résistante (BHRe), voire toto-résistantes, mène inéluctablement à des impasses thérapeutiques et une mortalité accrue. Associées majoritairement aux soins, pratiquement 20% des infections à BMR sont estimées évitables [4]. En 2013, aux Etats-Unis, un rapport du Centers for Disease Control and prevention (CDC) [5] portait à environ deux millions par an le nombre d'infections à BMR avec un peu plus de 20 000 décès attribuables ; une actualisation des chiffres est prévue à l'automne 2019. En 2015, un rapport semblable de l'European Center for Disease Control (ECDC) évoquait environ 672 000 infections à BMR en Europe avec un nombre de décès attribuables estimé à 33 000 [6]. En France, les chiffres sont plus anciens mais, en 2012, une étude pilotée par Santé Publique France [7] avait conclu à une moyenne de 158 000 infections à BMR par an, principalement liées à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et aux entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3ème génération (C3G), avec un nombre de décès associés autour de 12 500. Au-delà de ces chiffres de mortalité brute, le risque de surmortalité lié à une infection à BMR est bien démontré notamment lorsqu'il s'agit d'entérobactéries productrices d'une bêta-lactamase à spectre étendu (OR significatif à 1,85) [8] qui ne sont plus seulement une problématique hospitalière.

En ville, en France, entre 2006 et 2016, on note une augmentation de 1 à 4% des *Escherichia coli* urinaires résistants aux céphalosporines de troisième génération [9].

Ces constats font de l'émergence des BMR un enjeu de santé publique majeur et nous invitent à raisonner à la fois sur la quantité et la qualité des antibiothérapies mises en place, notamment en ambulatoire.

En effet, en 2017, un rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) sur la consommation des antibiotiques en France, montre que 90% des prescriptions émanent de la médecine de ville avec 71% des prescriptions réalisées par les médecins généralistes dont 15% dans les infections urinaires, 3^{ème} poste de prescription ambulatoire [10].

Concernant ces dernières, la Société de Pathologies Infectieuses en Langue Française (SPILF) a émis en 2014, des recommandations claires sur leur prise en charge chez l'adulte, mises à jour en 2015, puis récemment en 2018 ; notamment, sur la préconisation de débiter l'antibiothérapie après l'obtention des résultats d'un examen cytobactériologique des urines (ECBU) dans certaines situations que sont les cystites à risque de complication et infections urinaires masculines sans signe de gravité [11].

A bientôt quatre ans de la diffusion de ces recommandations, il n'y a pas, à notre connaissance, d'étude prospective récente évaluant les pratiques professionnelles en médecine générale sur la prise en charge des infections urinaires de l'adulte, en contexte probabiliste.

Dans une première partie, nous reviendrons sur quelques éléments utiles de physiopathologie, d'épidémiologie, de clinique et de prise en charge thérapeutique des infections urinaires en ville tenant compte des recommandations de 2014 que nous mettrons en perspective avec les mises à jour 2018. La seconde partie de notre travail présentera notre étude réalisée en 2017, dont les objectifs principaux sont de savoir si les médecins généralistes diffèrent le traitement par antibiotique dans les infections urinaires de l'adulte selon les recommandations. Nous identifierons également les obstacles éventuels à l'application de cette préconisation.

I. Infections urinaires de l'adulte en ville : définitions, éléments de physiopathologie, bases épidémiologiques et prises en charge.

1. Définitions et redéfinitions [11] :

1.1. Infections urinaires communautaires :

L'arbre urinaire est normalement stérile sauf sur les derniers centimètres de l'urètre qui se trouvent colonisés par une flore plurimicrobienne à la fois digestive (entérobactéries, entérocoques, flore anaérobie), cutanée (staphylocoques coagulase négative, streptocoques, corynébactéries) et, chez la femme, gynécologique (lactobacilles) [12]. L'infection urinaire résulte alors d'une réaction inflammatoire au niveau de l'arbre urinaire causée par un ou plusieurs microorganismes, responsables de signes cliniques plus ou moins spécifiques et se traduisant, au niveau urinaire, par une leucocyturie et une bactériurie à des seuils définis comme pathologiques.

On parle d'infection urinaire communautaire lorsque celle-ci est contractée en dehors d'un établissement de santé et non associée aux soins.

1.2. Colonisation urinaire :

Il faut distinguer de l'infection urinaire, la colonisation urinaire qui correspond à une situation de portage entraînant une bactériurie asymptomatique, c'est-à-dire sans agression de l'arbre urinaire. Dans cette situation, la mise en évidence d'un pathogène dans les urines n'entraîne pas de manifestation clinique. Ni le seuil de bactériurie ni la leucocyturie n'interviennent dans la définition, hormis en contexte de grossesse où le seuil de bactériurie a été fixé à 10^5 UFC/ml pour retenir le diagnostic de colonisation urinaire [11, 13].

Cette distinction est importante car elle est pourvoyeuse d'un potentiel excès de traitement antibiotique à mauvais escient et donc de sélection de mutants résistants [14].

1.3. Facteurs de risque de complication :

La révision de 2014 des recommandations concernant la prise en charge des infections urinaires de l'adulte a introduit une distinction entre les infections urinaires dites simples et celles dites à risque de complication. Il s'agit de prendre en compte des éléments de fragilité du terrain du patient pouvant rendre l'infection plus grave et/ou plus difficile à traiter. Le tableau 1 rappelle les facteurs de risque de complication retenus par la conférence de consensus qui augmentent notamment le risque d'échec thérapeutique.

Anomalie(s) organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (résidu post-mictionnel, reflux, pathologie lithiasique, tumeur, acte récent...).
Sexe masculin (fréquence des anomalies organique ou fonctionnelle sous-jacentes).
Grossesse.
Immunodépression grave.
Insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
Patient âgé de plus de 75 ans ou Patient âgé de plus de 65 ans et présentant au moins 3 critères de fragilité définis par Fried [15] : - perte de poids involontaire au cours de la dernière année, - vitesse de marche lente, - faible endurance, - faiblesse/fatigue, - activité physique réduite.

Tableau 1 : facteurs de risque de complication des infections urinaires de l'adulte retenus par la SPILF [11].

On remarque la suppression du diabète (équilibré ou non) comme facteur de risque de complication. Par ailleurs, le dépistage de la fragilité s'appuie sur les critères de Fried, repris de nombreuses fois dans la littérature, qui semblent plus à visée de standardisation des populations dans les études cliniques mais dont l'application en pratique courante présente les limites de la subjectivité.

1.4. Infections urinaires masculines :

Depuis les recommandations de 2014, l'appellation « infections urinaires masculines » a remplacé et inclus le terme de « prostatite » considéré comme trop restrictif.

2. Eléments de physiopathologie :

Le *primum movens* d'une infection urinaire repose sur la colonisation du méat urétral par la flore fécale puis l'ascension des bactéries jusqu'au reste de l'appareil urinaire. L'adhésion des bactéries aux cellules urothéliales est l'étape clé qui dépend à la fois de facteurs liés au germe, appelés facteurs de virulence, et de facteurs liés au patient.

2.1. Facteurs liés aux germes :

En effet, toutes les bactéries ne sont pas capables d'induire une infection urinaire car toutes ne possèdent pas les facteurs de virulence adéquats : on parle de pathogénicité.

2.1.1. Adhésines :

La capacité d'adhésion aux cellules urothéliales est sous la dépendance de protéines de surface appelées « adhésines ». Pratiquement 90% des souches bactériennes responsables d'infection urinaire expriment une adhésine contre environ 10% des souches responsables de bactériurie asymptomatique [16].

A titre d'exemple, *Escherichia coli* possède à sa surface des adhésines structurées en filaments appelés « pili » ou « fimbriae ». Ces pili sont constitués de sous-unités primaires d'une protéine, la piline, polymérisée en hélice.

Deux types de fimbriae se distinguent selon leur capacité à agglutiner certains érythrocytes en présence ou en absence de mannose [17] :

- Fimbriae de type 1 ayant pour récepteur le D-mannose (« mannose-sensible »), très répandus, en cause principalement dans les cystites. Ces fimbriae de type 1 possèdent à leur extrémité une adhésine (H) fixant les résidus mannose de plusieurs protéines urothéliales. Les souches d'*E. coli* dépourvus du gène produisant cette adhésine ne sont pas uropathogènes.
- Adhésines « mannose-résistantes » (MR) qui sont classées en deux groupes : celles liant les antigènes du groupe sanguin P, les fimbriae type P qui sont un facteur de virulence majeur dans les infections rénales ; et les autres appelées adhésines MR non P, particulièrement représentées dans les souches issues d'infections liées aux soins et donc principalement du bas appareil urinaire.

2.1.2. Effet biofilm :

La capacité à former un biofilm, c'est-à-dire des couches de communautés bactériennes denses associées à une surface et une matrice extracellulaire d'origine bactérienne. La problématique majeure est la résistance des bactéries contenues dans ce biofilm à de fortes concentrations d'antibiotique bactéricide : il s'agit d'un phénomène de « tolérance des biofilms aux antibiotiques » [18]. Ce phénomène est particulièrement important dans les infections urinaires récidivantes et/ou sur matériel de sondage urétral ou urétéral.

2.1.3. Libération et captation du fer :

Le fer est également considéré comme un facteur de virulence permettant la croissance des bactéries. Les entérobactéries peuvent produire des hémolysines qui permettent la lyse des hématies et donc la libération de fer qui peut être capté par des systèmes sidérophores. Elles ont également une action cytotoxique directe avec stimulation de la réaction inflammatoire. Les souches responsables de pyélonéphrite surtout et de cystite les expriment d'ailleurs davantage que les souches responsables de bactériuries asymptomatiques [17].

2.1.4. Propriétés antigéniques :

L'antigène O de l'enveloppe lipopolysaccharidique et certains sous-types de l'antigène capsulaire K, comme l'antigène K1, confèrent une protection contre l'action du complément et la phagocytose [17, 19]. Ces souches sont impliquées d'avantage dans les infections invasives.

2.2. Facteurs liés au patient :

2.2.1. Facteurs locaux :

L'obstruction des voies urinaires et/ou la stagnation des urines sont des facteurs de survenue d'infection urinaire [11]. Cela étant, dans les cystites aiguës comme récidivantes, la sphère génito-urinaire est le plus souvent normale.

La quantité et la qualité de la flore vaginale, modulées par les taux d'œstrogènes, jouent un rôle important dans le contrôle de la colonisation vaginale par des germes uropathogènes. En effet, elle favorise la production locale d'acide lactique, par les *Lactobacillus spp.*, qui maintient un pH local acide et empêche leur implantation [20].

2.2.2. Polymorphismes des réponses immunitaires :

L'immunité innée constitue l'essentiel des défenses immunitaires locales du tractus urinaire. Un certain nombre de facteurs peuvent faire varier la réponse immunitaire locale [21] :

- Modification de la réponse immunitaire par modulation des Toll-Like Receptor 4 (TLR 4) qui régulent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les cellules urothéliales et le recrutement des polynucléaires neutrophiles. La diminution de la voie des TLR 4 faciliterait la colonisation urinaire s'exprimant sous forme de bactériuries asymptomatiques,
- Variation du niveau d'expression des récepteurs CXCR1 et 2 qui contrôlent également le recrutement des polynucléaires neutrophiles et leur migration à travers l'urothélium. Les clusters familiaux présentant de plus faibles niveaux d'expression de CXCR1 sont plus sujets aux pyélonéphrites.

Le degré de sévérité des infections urinaires dépend donc en grande partie de facteurs de virulence propres aux germes en cause et de facteurs liés à l'hôte notamment de nature anatomique et génétique. La compréhension fine de ces mécanismes est essentielle en contexte d'émergence préoccupante des résistantes aux antibiotiques, pour imaginer d'autres cibles thérapeutiques.

3. Bases épidémiologiques, cliniques et microbiologiques des infections urinaires :

3.1. Cystite aiguë simple et à risque de complication :

3.1.1. Bases épidémiologiques :

La cystite aiguë est extrêmement fréquente chez la femme avec deux pics de fréquence : un au début de l'activité sexuelle et l'autre en période post-ménopausique. Une étude américaine rapporte une incidence annuelle de 12% [22] avec, à 24 ans, un tiers des femmes qui ont eu au moins un épisode dans leur vie ; les chiffres sont moins bien estimés en France mais probablement du même ordre. La courte distance entre l'anus et le méat urétral ainsi que la plus faible longueur de l'urètre féminin expliquent pourquoi les femmes sont plus à risque que les hommes et la pathogénie des cystites. Parmi les femmes en bonne santé par ailleurs, les facteurs de risque principaux de cystite aiguë simple sont un rapport sexuel récent (risque relatif multiplié par 60 à moins de 48 heures) et un antécédent d'infection urinaire. Il faut également citer : l'utilisation de diaphragme, de crème ou ovule spermicides, de préservatifs enduits de spermicide [23].

Certaines comorbidités favorisent la survenue de cystite aiguë : le diabète sucré et une anomalie de l'arbre urinaire [22].

3.1.2. Clinique [11, 24] :

On utilise le terme de cystite aiguë simple pour caractériser une infection du tractus urinaire supposé confinée à la vessie. Elle associe donc des signes fonctionnels urinaires (douleur sus-pubienne, dysurie, pollakiurie, brûlures mictionnelles), une hématurie macroscopique étant également fréquente, et l'absence de signes d'extension au reste de l'appareil génito-urinaire tels que : signes infectieux (fièvre, frissons, sueurs), douleur spontanée et/ou reproduite à la percussion des fosses lombaires, douleur des flancs, dyspareunie, leucorrhées. Elle suppose également l'absence de facteur de risque de complication comme détaillés plus haut.

La cystite aiguë à risque de complication prend les mêmes manifestations cliniques associées à un ou plusieurs facteurs de risque de complication. Chez les patients plus âgés (> 75 ans) et/ou affaiblis, la cystite est souvent paucisymptomatique et se

manifeste par d'autres signes aspécifiques (confusion, ralentissement psychomoteur, chutes...) [25].

3.1.3. Bases microbiologiques :

Les études épidémiologiques analysant les résultats d'ECBU réalisés dans un contexte de cystite aiguë simple montrent qu'*Escherichia coli* est le germe le plus fréquemment isolé (75 à 95% des cas). D'autres bactéries sont occasionnellement retrouvées : des entérobactéries comme *Klebsiella pneumoniae* ou *Proteus mirabilis* ainsi que *Staphylococcus saprophyticus* notamment chez la femme jeune [22, 26].

Le spectre des agents microbiens retrouvés peut être plus large, incluant d'autres bacilles Gram négatifs comme *Pseudomonas spp*, des *Enterococci spp* et des *Staphylococci* autres que *saprophyticus* chez les patientes ayant reçu une antibiothérapie récente ou des soins récents dans un établissement de santé [22].

Les tendances concernant les profils de résistance des souches d'*E. coli* isolées ont mondialement évolué. Les sensibilités *in vitro* varient d'une région du monde à l'autre mais 2 grandes études épidémiologiques montrent que les taux de résistance globale sont plus hauts dans les centres de santé aux Etats-Unis d'Amérique qu'au Canada et plus hauts au Portugal et en Espagne que dans les autres pays européens [27, 28]. En ce qui concerne la France, l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) a publié son rapport d'activité 2017. Le tableau 2 résume les pourcentages de résistance d'*E. coli*, tous prélèvements confondus, aux antibiotiques couramment utilisés dans les infections urinaires en ville [29].

Antibiotiques	% de résistance en 2017
Amoxicilline	42,1%
Amoxicilline + acide clavulanique	16,3%
Ceftriaxone	3,8%
Fluoroquinolones	8-13% en fonction de la molécule
Cotrimoxazole	19,6%
Fosfomycine	0,6%
Nitrofurantoïne	0,6%
Pivmécillinam	9%

Tableau 2 : extrait des pourcentages de résistance d'*E. coli* (tous prélèvements confondus) aux antibiotiques en 2017.

Les tableaux d'évolution des pourcentages de sensibilité d'*E. coli* aux antibiotiques montrent une relative stabilité concernant les C3G injectables, le cotrimoxazole, les fluoroquinolones, la fosfomycine et la nitrofurantoïne depuis 2013 [29].

3.2. Pyélonéphrite aiguë :

3.2.1. Bases épidémiologiques :

Les données épidémiologiques sur l'incidence des pyélonéphrites aiguës sont limitées. En France, leur nombre a été estimé à environ 50 000 par an [30].

Une pyélonéphrite aiguë se développe chez 20-30% des femmes enceintes ayant une bactériurie asymptomatique non traitée [30].

Les patients présentant un reflux vésico-urétéral chronique sont exposés à la survenue de pyélonéphrites aiguës mais le rôle d'un éventuel reflux intermittent favorisant l'ascension d'urines vésicales infectées n'est pas actuellement démontré [31]. Ainsi, les données de différents essais cliniques montrent qu'en l'absence de traitement actif, seules 2% des cystites aiguës simples évoluent en pyélonéphrite [32, 33, 34]. Ceci explique par ailleurs la possibilité de décaler l'antibiothérapie dans les cystites jusqu'à réception d'un antibiogramme sans risque majeur de complication.

3.2.2. Clinique :

La pyélonéphrite aiguë est une infection du parenchyme rénal et des urines du haut appareil urinaire. Les signes cliniques évocateurs associent une fièvre avec éventuellement des frissons, des douleurs typiquement unilatérales d'une fosse lombaire spontanées et/ou reproduites à la palpation/percussion, irradiant éventuellement vers le bas, et des signes fonctionnels urinaires. Les signes fonctionnels urinaires peuvent précéder, accompagner les signes généraux ou être absents [11, 35].

3.2.3. Bases microbiologiques :

Les bactéries impliquées sont, comme dans les cystites, principalement des entérobactéries, *E. coli* représentant quasi 90% des espèces impliquées [36]. Les profils de résistance d'*E. coli* présentés pour les cystites via les données de l'ONERBA sont extrapolables à la pyélonéphrite aiguë.

3.3. Infections urinaires masculines :

Le vocable « infections urinaires masculines » a donc remplacé le terme prostatite aiguë, trop réducteur, depuis les recommandations de 2014. En effet, les infections du tractus urinaire chez l'homme ont une expression clinique très hétérogène allant des formes paucisymptomatiques sans fièvre (que les anglo-saxons nomment cystite de l'homme) aux formes graves avec choc septique [11].

3.3.1. Bases épidémiologiques :

La contamination prostatique se fait essentiellement par voie urétrale. Les germes colonisent l'urètre puis secondairement les canaux prostatiques pour atteindre les acini prostatiques. La réaction inflammatoire générée entraîne la formation de microabcès prostatiques pouvant confluer et réaliser un abcès clinique.

L'incidence des prostatites aiguës bactériennes est difficile à estimer car les « syndromes prostatiques » sont très fréquents chez l'homme jeune et d'âge moyen sans pouvoir les relier systématiquement à une prostatite aiguë bactérienne. Une enquête ambulatoire aux Etats-Unis entre 1990 et 1994 a analysé 58 955 consultations d'hommes âgés de 18 ans et plus : 5% consultaient pour des signes cliniques génito-urinaires et dans moins de 10% des cas il s'agissait d'une prostatite bactérienne [37]. Il paraît donc licite de confirmer le diagnostic avant un traitement adapté, en l'absence de signes de gravité clinique.

3.3.2. Clinique :

La clinique peut être dominée par des signes fonctionnels urinaires simples sans autre signe fonctionnel ni général, par un tableau de pyélonéphrite déjà décrit ou sous la forme d'une authentique prostatite aiguë.

La prostatite aiguë bactérienne se présente typiquement par l'association d'un syndrome infectieux brutal pouvant être associé à un syndrome pseudo-grippal, de signes fonctionnels urinaires, de douleurs pelviennes (ou périnéales, urétrales, péniennes voire rectales parfois), d'une prostate douloureuse au toucher rectal controversé dans cette indication [38, 39].

3.3.3. Bases microbiologiques :

Une étude réalisée par un réseau de laboratoires d'analyses biomédicales en ville (AFORCOPI-BIO) a montré qu'il existait une différence de répartition des espèces bactériennes en cause dans les infections urinaires masculines et féminines. Le taux d'*E. coli* était significativement moins élevé dans les prélèvements urinaires masculins (67%) que dans les prélèvements urinaires féminins (71%), au profit d'une plus grande implication chez l'homme d'*Enterococcus spp.* (17% vs 7% chez les femmes, $p < 0,001$) et de *Staphylococcus aureus* (6% vs 2% chez les femmes, $p < 0,05$) [40].

Ces données sont corroborées par une étude multicentrique réalisée en ville auprès de 15 laboratoires privés qui retrouve 78,7% d'*E. coli* chez les femmes contre 58,7% chez les hommes [41].

E. coli est donc l'espèce majoritairement en cause mais avec une plus grande hétérogénéité en termes de pourcentages et d'espèces bactériennes retrouvées.

Ces constatations plaident, là encore, pour une antibiothérapie idéalement débutée à la réception de l'antibiogramme.

3.4. Particularités chez la femme enceinte :

La colonisation bactérienne (ou bactériurie asymptomatique) correspond à la présence de germes dans les urines sans signe fonctionnel urinaire. La leucocyturie n'intervient pas dans la définition chez la femme enceinte [11].

Les bactériuries asymptomatiques semblent avoir une prévalence plus élevée chez la femme enceinte (2,5-11%) que chez la femme non enceinte (3-8%). Dans au moins 40% des cas, une bactériurie chez la femme enceinte évolue vers une pyélonéphrite aiguë [42].

La cystite aiguë gravidique ne diffère pas cliniquement de la cystite aiguë simple mais elle présente un surrisque d'aggravation en pyélonéphrite aiguë par différents facteurs anatomo-physiologiques. La pyélonéphrite aiguë peut avoir un retentissement néfaste non négligeable sur la mère et le fœtus [43].

Le principal uropathogène retrouvé dans les bactériuries asymptomatiques de la grossesse et dans les cystites aiguës gravidiques est *E. coli* (86% des cas) [43, 44].

3.5. Particularités chez le patient ayant une sonde urinaire :

Les infections urinaires en rapport avec un sondage urinaire sont liées au fait que les cathéters urétraux inoculent des germes dans la vessie et favorisent la colonisation en offrant un support inerte pour l'adhésion bactérienne et la formation d'un biofilm, et en causant une inflammation chronique de la muqueuse [45].

Les entérobactéries sont les germes les plus souvent rencontrés mais également : *Pseudomonas spp*, *Enterococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, staphylocoques à coagulase-négative et des levures type *Candida spp*.

Proteus spp et *Pseudomonas spp* sont les germes les plus communément associés aux biofilms sur les cathéters de sonde [45].

3.6. Emergence du risque d'entérobactéries BLSE :

3.6.1. Définition des bêtalactamases à spectre élargi (BLSE) :

Le mécanisme de résistance plus fréquent chez les entérobactéries est la synthèse d'enzymes détruisant les bêtalactamines que sont les bêtalactamases [46].

Les bêtalactamases à spectre élargi sont une famille d'enzymes très hétérogène découverte au début des années 80 en France. Elles dérivent génétiquement de bêtalactamases naturelles qui hydrolysent activement les pénicillines et parfois les céphalosporines de 1^{ère} génération. Ces mutations génétiques confèrent aux BLSE la capacité d'hydrolyser les céphalosporines de 3^{ème} génération et les monobactames (aztréonam). Elles sont, au moins partiellement, inhibées par les inhibiteurs de bêtalactamases. Les bactéries exprimant une BLSE ont souvent un phénotype de type « multi-drug resistance » leur conférant une résistance à d'autres antibiotiques couramment utilisés, comme les fluoroquinolones [47]. Ceci peut mettre en échec un certain nombre d'antibiothérapies empiriques.

3.6.2. Une épidémiologie inquiétante en France :

Une des menaces actuelles est la dissémination d'*E. coli* exprimant une BLSE dans la population communautaire responsables d'infections notamment urinaires.

En France, une étude publiée en 2018 [48], basée sur un réseau de laboratoires d'analyses biomédicales, a permis de dresser un bilan de l'évolution des souches d'*E. coli* productrices de BLSE en milieu communautaire entre 2012 et 2016.

Au total, 906 812 antibiogrammes ont été recueillis et analysés, 98,5% d'entre eux étaient des prélèvements urinaires. Le nombre de souches d'*E. coli* BLSE est passé de 3,4% en 2012 à 4% en 2016 ($p < 0,01$) quel que soit le mode d'hébergement. Chez les patients vivant à domicile, le taux avait significativement augmenté entre 2012 et 2016, contrairement aux patients résidant en institution de long séjour (autour de 9% tout de même). Il y avait également des différences significatives en fonction des régions étudiées (par exemple, entre les Pays de la Loire et la Bretagne). Les auteurs de conclure que ces données permettent d'alerter les praticiens sur l'émergence des BLSE en ville et de les aider à adapter leurs prescriptions à l'écologie bactérienne locale.

Les recommandations 2014 sur les infections urinaires [11], en écho d'autres études plus anciennes [49], ont introduit la prise en compte de ce risque d'infection à entérobactéries BLSE s'il existe :

- Un antécédent de colonisation urinaire ou infection urinaire à germe BLSE,
- Une antibiothérapie par pénicilline + inhibiteur de bêtalactamases, C2G ou C3G ou fluoroquinolones dans les six mois précédents,
- Une hospitalisation dans les trois mois précédents,
- Une résidence en institution de long séjour.

Il nous paraissait utile d'aborder ces différents éléments d'ordre épidémiologique clinique et microbiologique car ils sous-tendent les positions diagnostiques et thérapeutiques prises par le consensus de 2014.

4. Moyens diagnostiques et prise en charge thérapeutique :

4.1. Les moyens diagnostiques de routine en ambulatoire :

Les deux principaux moyens diagnostiques d'infection urinaire en ville sont la bandelette urinaire (BU) et l'examen cytobactériologique des urines (ECBU).

4.1.1. La bandelette urinaire :

Le dépistage des infections urinaires par la BU est recommandé du fait de sa disponibilité et de sa faisabilité excellente en cabinet de médecine générale et au domicile des patients. Les BU sont pourvues de réactifs qui permettent de détecter semi-quantitativement l'activité de la leucocyte estérase (corrélée à une leucocyturie d'au moins 10^4 /ml) et les nitrites issus de la réduction des nitrates urinaires par des bactéries pourvues d'une nitrate réductase, c'est le cas de la majorité des entérobactéries. Les nitrites sont détectés par les bandelettes à partir de 10^5 unité formant colonie (UFC)/ml de bactéries. Cependant, certains uropathogènes sont dépourvus de nitrate réductase (*Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus spp...*) et les détections des nitrites et de l'activité leucocyte estérase sont influencés par l'alimentation, en particulier la consommation de légumes pourvoyeuse principale des nitrates alimentaires [50, 51].

Les performances de ce test, en utilisant le couple leucocyte estérase/nitrites, sont, chez la femme symptomatique : sensibilité autour de 90%, spécificité autour de 55%, valeur prédictive négative autour de 96% [52, 53] permettant d'exclure une infection urinaire chez la femme lorsque la BU est négative avec un risque d'erreur < 5%, hormis dans le cadre d'immunodépression sévère (neutropénie par exemple).

Chez l'homme symptomatique, les performances de la BU sont en miroir : sensibilité autour de 40%, spécificité autour de 90%, valeur prédictive positive autour de 90% permettant de retenir l'existence d'une infection urinaire masculine lorsque la BU est positive, en particulier pour les nitrites [54, 55].

4.1.2. L'examen cyto bactériologique des urines :

L'ECBU est un examen de laboratoire simple et relativement facile d'accès. Il permet la réalisation d'un antibiogramme et donc de pouvoir adapter d'emblée ou secondairement l'antibiothérapie. Il est indiqué dans toutes les situations sauf dans le cas d'une cystite simple.

Les recommandations de 2014 [11] en ont simplifié l'interprétation et les seuils de positivité. Le tableau 3 résume ces changements.

Germes	Seuil de positivité	Sexe
<i>E. coli, S. saprophyticus</i>	10 ³ UFC/ml	Femme et homme
Entérobactéries autres que <i>E. coli</i> , Entérocoques, <i>Corynebacterium urealyticum</i> ,	10 ³ UFC/ml	Homme
<i>Pseudomonas aeruginosa, S. aureus</i>	10 ⁴ UFC/ml	Femme

Tableau 3 : seuils de positivité de l'ECBU en fonction de la bactérie et du sexe.

Par ailleurs, le seuil de leucocyturie significative reste à 10⁴/ml (soit 10/mm³).

Un des principaux changements pour la femme est qu'il n'y a plus de distinction de seuil de bactériurie qu'il s'agisse d'une cystite ou d'une pyélonéphrite aiguë.

4.2. Prise en charge thérapeutique des infections urinaires en ville selon les recommandations de 2014 :

4.2.1. Cystite aiguë simple :

L'évolution est spontanément favorable jusque dans un quart à la moitié des cas mais le traitement antibiotique a une indication dans la cystite simple du fait de sa supériorité au placebo en termes de guérison clinique [56]. L'objectif principal du traitement est donc le soulagement des symptômes. Le risque de complication en pyélonéphrite aiguë est rare en l'absence de reflux vésico-urétéral puisque les *E. coli* ne sont en général pas porteurs des mêmes adhésines (cf. facteurs de virulence). Le tableau 4 résume les options thérapeutiques validées en 2014, non modifiées en 2015.

Diagnostic	Traitements recommandés	Traitements non recommandés
Bandelette urinaire Pas d'ECBU ni autre examen complémentaire	1. Fosfomycine/trométamol dose unique, 2. Pivmécillinam 5 jours, 3. Fluoroquinolone en prise unique ou nitrofurantoïne 5 jours.	Amoxicilline +/- acide clavulanique, Cotrimoxazole, C3G orales.

Tableau 4 : prise en charge de la cystite aiguë simple en 2014.

Le traitement empirique de choix est donc la dose unique de fosfomycine/trométamol du fait du peu de résistance, de la bonne tolérance clinique (rares allergies), d'une meilleure observance par monoprise et d'un effet négligeable sur le microbiote fécal. A noter que *S. saprophyticus* est naturellement résistant à la fosfomycine.

Les changements introduits portaient également sur l'introduction d'un ancien antibiotique, le pivmécillinam, en deuxième intention, compte-tenu de son bon profil de tolérance, d'un taux de résistance supérieur à la fosfomycine mais acceptable et d'un spectre d'action limité aux entérobactéries.

4.2.2. Cystite aiguë à risque de complication :

Le principe fondamental introduit en 2014 est de différer chaque fois que possible l'antibiothérapie pour prescrire un traitement d'emblée adapté à l'antibiogramme, le risque de résistance bactérienne paraissant plus élevé dans ces cas de figure, et avec l'impact sur le microbiote le plus faible possible.

Les recommandations laissent cependant la possibilité d'un traitement probabiliste secondairement adapté en cas de symptomatologie marquée et/ou d'immunodépression sévère. Le tableau 5 résume les options thérapeutiques retenues.

Diagnostic	Traitements recommandés	Traitements probabilistes
Bandelette urinaire ECBU	Adaptés à l'antibiogramme par ordre de préférence : Amoxicilline 7 jours, Pivmécillinam 7 jours, Nitrofurantoïne 7 jours, Puis par ordre alphabétique : amoxicilline-ac. clavulanique, céfixime, cotrimoxazole (5 jours), fluoroquinolone (5 jours).	1. Nitrofurantoïne, 2. Céfixime.

Tableau 5 : prise en charge des cystites aiguës à risque de complication en 2014.

Le traitement probabiliste doit privilégier en première intention la nitrofurantoïne, un antibiotique bactériostatique, qui présente un avantage microbiologique (98% de sensibilité d'*E. coli*, BLSE compris) [29]. L'antibiothérapie doit être réévaluée à la réception de l'antibiogramme pour éviter les risques de toxicité pulmonaire et hépatique, rares mais graves [57].

4.2.3. Cystite aiguë récidivante :

Arbitrairement, une cystite aiguë récidivante a été définie comme au moins 4 épisodes sur une période de 12 mois. Le consensus 2014 propose de réaliser un ECBU lors des premiers épisodes pour exclure une rechute à germe identique.

Le traitement curatif repose sur les mêmes recommandations que la cystite aiguë simple. Un traitement auto-administré par la patiente, après réalisation à domicile d'une bandelette urinaire, pourra être prescrit dans cette indication.

Lorsqu'il existe un ou plusieurs facteurs de risque de complication, une évaluation pluridisciplinaire est souhaitable.

4.2.4. Pyélonéphrite aiguë chez la femme :

La prise en charge des pyélonéphrites aiguës chez la femme est stratifiée en fonction de l'existence de facteur de risque de complication et de la gravité du sepsis. Par ailleurs, les recommandations 2014 ont introduit la nécessité de prendre en compte le risque d'infection par entérobactérie BLSE en probabiliste dans les situations de sepsis grave.

La figure 1 résume la prise en charge de la situation la plus classique en ambulatoire : celle des pyélonéphrites aiguës chez la femme sans gravité clinique.

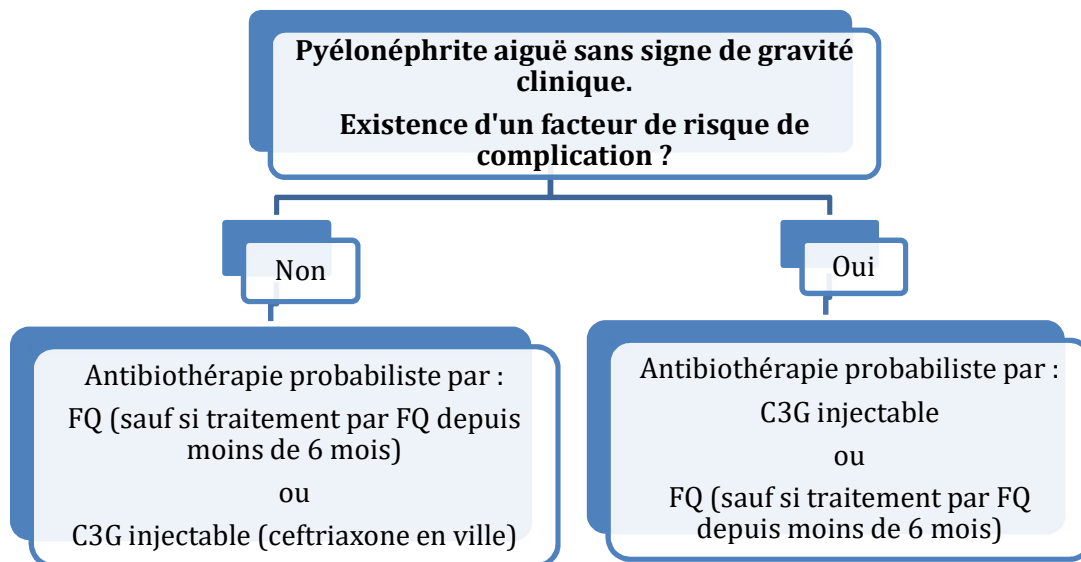


Figure 1 : prise en charge des PNA sans signe de gravité chez la femme.

Le relais après réception des résultats de l'ECBU est fonction du germe et de l'antibiogramme, avec un antibiotique bactéricide. Le tableau 6 détaille les options privilégiées en fonction du caractère BLSE ou non de l'entérobactérie en cause, en tenant compte des antibiotiques disponibles en ambulatoire.

Entérobactérie non BLSE	Entérobactérie BLSE
Amoxicilline (à privilégier sur souche sensible), Amoxicilline-acide clavulanique, Céfixime, Cotrimoxazole, Fluoroquinolone (ciprofloxacin ou lévofloxacin).	<u>Si FQ sensible</u> : Fluoroquinolone (ciprofloxacin ou ofloxacin ou lévofloxacin), <u>Si FQ résistant, cotrimoxazole sensible</u> : cotrimoxazole. <u>Si FQ résistant, cotrimoxazole résistant</u> : amoxicilline + ac. clavulanique (si CMI ≤ 8 mg/l), ceftriaxone (si CMI ≤ 1 mg/l). Dans les autres cas = prise en charge hospitalière.

Tableau 6 : relais antibiotiques possibles en ambulatoire dans les PNA.

Les PNA graves sont du ressort du milieu hospitalier.

4.2.5. Infections urinaires masculines :

La prise en charge des infections urinaires masculines peut se faire en ambulatoire sous réserve qu'il n'y ait pas de sepsis sévère, de rétention aiguë d'urine ou d'immunodépression sévère.

En l'absence de fièvre et si l'infection est paucisymptomatique, il est recommandé de différer le traitement à la réception de l'antibiogramme pour une antibiothérapie adaptée d'emblée. La figure 2 résume les options thérapeutiques retenues.

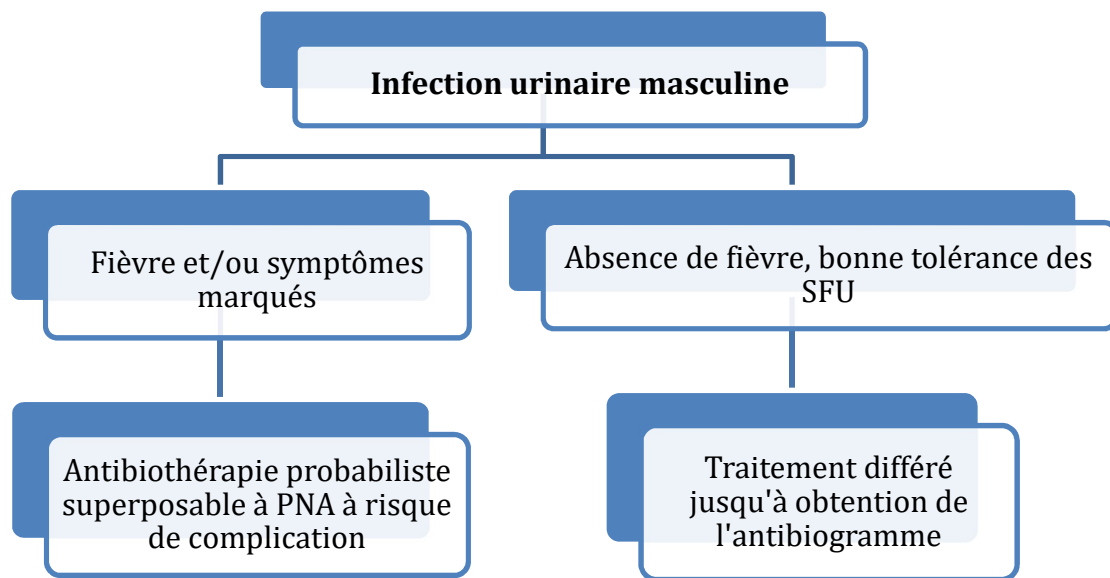


Figure 2 : prise en charge thérapeutique des infections urinaires masculines en ambulatoire.

Le relai se fera, même en cas de bactérie multi-sensible, en privilégiant les fluoroquinolones, pour leur très bonne diffusion prostatique, et le cotrimoxazole.

4.2.6. Infections urinaires chez un patient sondé :

Les recommandations concernant les patients ayant un dispositif endo-urinaire sont parues en mai 2015 [58]. Il faut en retenir :

- La plus forte proportion de résistance bactérienne dans cette population de patient,
- De ne considérer que les patients symptomatiques (l'urgenterie n'a pas de valeur sémiologique chez un patient sondé),

- La nécessité de réaliser un ECBU pour un traitement antibiotique adapté d'emblée (pas de seuil de leucocyturie qui n'a pas de valeur chez un patient sondé ; seuil de bactériurie retenu $\geq 10^5$ UFC/ml),
- D'utiliser l'antibiotique ayant la meilleure diffusion urinaire et le spectre le plus étroit.

Par ailleurs, le dispositif de sondage devra être changé 24 heures après le début de l'antibiothérapie.

4.2.7. Cas particulier de la grossesse :

La prise en charge des infections urinaires au cours de la grossesse a été revue en Décembre 2015 [59]. Toute bactériurie symptomatique ou non chez la femme enceinte doit être traitée. En effet, une méta-analyse de la Cochrane a montré que le traitement des bactériuries asymptomatiques chez la femme enceinte diminuait de 80% le risque de pyélonéphrite aiguë [60].

Concernant les colonisations urinaires, ont été retenus :

- La nécessité de réaliser un ECBU pour un traitement adapté d'emblée, avec un seuil de bactériurie fixé à 10^5 UFC/ml,
- La hiérarchisation des antibiotiques à utiliser en priorité : amoxicilline puis pivmécillinam en traitement long puis fosfomycine-trométamol dose unique.

Concernant les cystites aiguës chez la femme enceinte, ont été retenus :

- La nécessité de réaliser un ECBU dont les seuils fixés sont les mêmes qu'en l'absence de grossesse,
- La nécessité d'un traitement probabiliste instauré d'emblée avec comme hiérarchisation des choix : fosfomycine-trométamol dose unique puis pivmécillinam puis nitrofurantoïne puis, en 4^{ème} intention, céfixime ou ciprofloxacine.
- L'adaptation systématique aux résultats de l'antibiogramme, avec comme priorisation : amoxicilline puis fosfomycine-trométamol ou pivmécillinam puis triméthoprime, la 4^{ème} intention est fonction de l'impact sur le microbiote (nitrofurantoïne, cotrimoxazole, amoxicilline-ac clavulanique, céfixime ou ciprofloxacine).

5. Mises à jour 2018 et perspectives dans les prises en charge thérapeutiques des infections urinaires de l'adulte :

Depuis les recommandations 2014 et les mises au point 2015, sur lesquelles se basera notre étude, de nouvelles recommandations ont été émises en 2018 [61]. Il nous paraissait intéressant d'en rappeler les principales modifications utiles pour la pratique courante en ville.

5.1. Cystites simples et à risque de complication :

Les fluoroquinolones et le céfixime ont été supprimés des traitements probabilistes du fait de leur impact négatif sur le microbiote.

La nitrofurantoïne a été supprimée des traitements probabilistes des cystites simples du fait de ses toxicités potentielles.

5.2. Pyélonéphrite aiguë et infections urinaires masculines :

Le dépistage précoce du sepsis est désormais recommandé par l'utilisation d'un score clinique simple (dont l'évaluation extrahospitalière est encore à faire) et facilement applicable au cabinet du médecin généraliste : le score quick-SOFA (qSOFA). Le tableau 7 en résume les paramètres à évaluer.

Critères du score qSOFA	Points
Fréquence respiratoire > 22/min	1
Trouble des fonctions supérieures (Score de Glasgow < 15, confusion, désorientation)	1
Pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg	1

Tableau 7 : critères et calcul du score qSOFA.

Un score ≥ 2 définit un élément de gravité du sepsis et impose donc une évaluation hospitalière.

Le traitement probabiliste par fluoroquinolone repose maintenant sur la ciprofloxacine ou la lévofloxacine du fait de l'évolution des résistances à l'ofloxacine ($\geq 10\%$) [29].

5.3. Perspectives ouvertes :

5.3.1. Nitrofurantoïne vs fosfomycine dans les cystites simple ?

Un essai randomisé, paru au JAMA en mai 2018, a comparé un traitement par 5 jours de nitrofurantoïne (100 mgx3/jour) à un traitement par dose unique de fosfomycine-trométamol dans les cystites simples [62]. 475 patientes ont été incluses, le critère principal d'évaluation était la guérison clinique à J28. La différence entre les deux traitements était de 12% (p=0,004) en faveur de la nitrofurantoïne ; de même sur la guérison microbiologique, la différence observée était de 11% (p=0,04) en faveur de la nitrofurantoïne.

Les auteurs concluent donc qu'un traitement des cystites simples de la femme par 5 jours nitrofurantoïne permet d'obtenir un taux de guérison clinique et microbiologique significativement plus élevé qu'un traitement dose-unique de fosfomycine-trométamol. Cependant, deux atypies pondèrent ces résultats : un âge médian élevé (45 ans) et une plus faible représentation d'*E. coli* dans les ECBU de l'étude (60%).

Faudrait-il alors créer un nouveau sous-groupe « cystite simple chez la femme d'âge moyen », dont les bornes sont à définir et pour lequel la nitrofurantoïne serait le choix à privilégier en probabiliste ? Quel impact ce choix aurait-il en termes de pharmacovigilance compte-tenu des toxicités pulmonaires et hépatiques de la nitrofurantoïne ?

A noter que dans ses dernières recommandations parues en 2018, la Grande-Bretagne a privilégié la nitrofurantoïne et le triméthoprim sur la fosfomycine orale dans le traitement probabiliste des cystites simples de la femme [63].

5.3.2. Fosfomycine orale dans le traitement des prostatites aiguës ?

Des études récentes montrent que la fosfomycine pénètre correctement le parenchyme prostatique avec atteinte des seuils thérapeutiques du fait de propriétés physicochimiques et pharmacocinétique intéressantes : petit poids moléculaire, faible liaison protéique, liposolubilité et volume de distribution important [64]. Par ailleurs,

au moins 4 études ont rapporté des résultats cliniques positifs lors de l'utilisation de la fosfomycine orale chez des patients atteints de prostatites aiguë et chronique [65].

D'autres données cliniques seront nécessaires pour déterminer avec précision la dose et la durée optimales de traitement mais, dans le contexte d'émergence inquiétante d'*E. coli* BLSE, la fosfomycine pourrait se révéler une arme thérapeutique efficace dans le traitement des prostatites aiguës.

Les années futures seront inévitablement marquées par des changements de stratégies en fonction de l'épidémiologie des résistances et des études d'efficacité clinique.

L'apparition de nouveaux concepts comme le microbiote urinaire et la compréhension physiopathologique nouvelle qui en découle vont changer les approches diagnostiques et thérapeutiques des infections urinaires.

Dans un contexte d'importante consommation d'antibiotiques corrélée à l'augmentation des résistances bactériennes, il paraît donc utile d'évaluer les prescriptions, le plus souvent empiriques, des médecins généralistes au regard des consensus.

II. Pratiques probabilistes des médecins généralistes par rapport aux recommandations dans les infections urinaires de l'adulte :

1. Mise en place de l'étude :

1.1. Problématique :

La question de la longévité du financement des systèmes publics de santé et d'assurance maladie se pose, à des degrés divers, partout dans le monde et surtout en France. En effet, l'évolution spontanée des consommations de soins, résultant à la fois d'un accroissement des demandes et des possibilités offertes, est de plus en plus difficilement couverte par les ressources publiques disponibles. Cette tension pose la problématique de l'amélioration de l'efficacité des soins, c'est-à-dire l'amélioration du rapport « service médical rendu/coûts ». Cette démarche s'est développée à mesure que les pratiques médicales fondées sur les preuves s'appuyaient sur des recommandations médicales de plus en plus nombreuses et que les systèmes d'informations permettaient de mettre en évidence les écarts entre les pratiques et les recommandations. Les recherches sur ce thème ont d'ailleurs accumulé les démonstrations depuis les études fondatrices de John Wennberg il y a maintenant bientôt 50 ans [66].

Dans cette dynamique, les constats depuis 2016, pointés par la Cour des comptes [67], sont alarmants. Le maintien d'un niveau élevé de consommation d'antibiotiques en France, orienté à la hausse depuis 2005 et soutenu par des pratiques de prescriptions jugées inflationnistes, nous propulse à la 3^{ème} place au niveau européen (730 tonnes d'antibiotiques en santé humaine, doses définies journalières pour 1000 habitants trois fois supérieures à celles des Pays-Bas, deux fois supérieures à celles de l'Allemagne sans différence épidémiologique majeure). Outre la maîtrise de l'émergence des résistances et de son poids en termes de mortalité, il existe une niche d'économie substantielle en réduisant d'une part les coûts liés aux traitements d'infections à germes multirésistants et d'autre part la surconsommation d'antibiotiques estimée à 400 millions d'euros environ. Les infections urinaires, notamment chez les patients âgés, sont citées comme piste d'amélioration possible des pratiques [68].

Il nous paraissait donc pertinent d'évaluer les pratiques des médecins généralistes concernant les infections urinaires de l'adulte. L'objectif principal était de savoir si l'antibiothérapie est décalée pour être adaptée selon les recommandations ou pas.

Les objectifs secondaires étaient d'identifier les freins à l'application de cette recommandation, d'évaluer le choix de l'antibiothérapie probabiliste, la réalisation de la bandelette urinaire au cabinet, et le respect des critères de prescription de l'ECBU.

1.2. Matériel et méthode :

Afin de répondre à notre objectif, nous avons décidé de mettre en œuvre une étude prospective par questionnaire auprès des médecins généralistes en exercice. Nous avons tout d'abord procédé à un recueil de données pertinentes pour notre étude, c'est-à-dire la construction d'items à inclure dans notre questionnaire.

1.2.1. Construction du questionnaire :

Après avoir fait un état de l'art des questionnaires disponibles, nous avons constaté que la littérature n'offrait aucun questionnaire répondant à l'intégralité des objectifs que nous nous sommes fixés. Nous avons donc croisé les items de questionnaires d'études sur notre thématique [69, 70, 71] avec ceux sur lesquels nous avons réfléchi.

Pour rassurer les praticiens interrogés et obtenir des réponses fiables, il convient de procéder en « entonnoir » en partant des questions les plus générales pour en venir à celles qui engagent davantage le médecin [72].

Ainsi, après compilation de ces données, nous avons élaboré un questionnaire en rédigeant les items posés aux médecins généralistes dans un souci de clarté, de simplicité et de pertinence de traitement des données recueillies. Ce questionnaire (annexe 1) a été testé auprès de deux médecins généralistes maîtres de stage pour en vérifier la compréhension, la rapidité d'exécution et modifier certains items si besoin.

Nous avons organisé les items en 3 grands groupes de données :

- Données démographiques de base (âge et sexe du patient) et physiopathologiques pour détecter les situations à risque de complications,
- Données cliniques et paracliniques pour déterminer le type d'infection urinaire concerné et la réalisation ou non d'une bandelette urinaire et/ou d'un ECBU,

- Données relatives au traitement probabiliste mis en place (antibiothérapie choisie, posologie et durée pouvaient être remplies) et aux freins possibles à l'application des recommandations avec la possibilité d'en évoquer d'autres auxquels nous n'aurions pas pensé.

1.2.2. Diffusion du questionnaire :

Pour toucher le plus de médecins généralistes et avoir la garantie d'une typologie large, nous avons diffusé le questionnaire sous forme de lien « Google form » simplifié par plusieurs voies : le syndicat des jeunes médecins généralistes, par l'intermédiaire des consœurs et confrères de mon groupe d'échange de pratique à leurs maîtres de stage ainsi que sur les réseaux sociaux via des groupes contrôlés réservés aux seuls médecins. Nous avons tenté de diffuser un message support du questionnaire clair (annexe 2), adressé aux seuls médecins généralistes, avec plusieurs relances sur les réseaux sociaux. Il s'agissait de pouvoir inclure des généralistes de tout le territoire français. La figure 3 résume les étapes de notre étude.

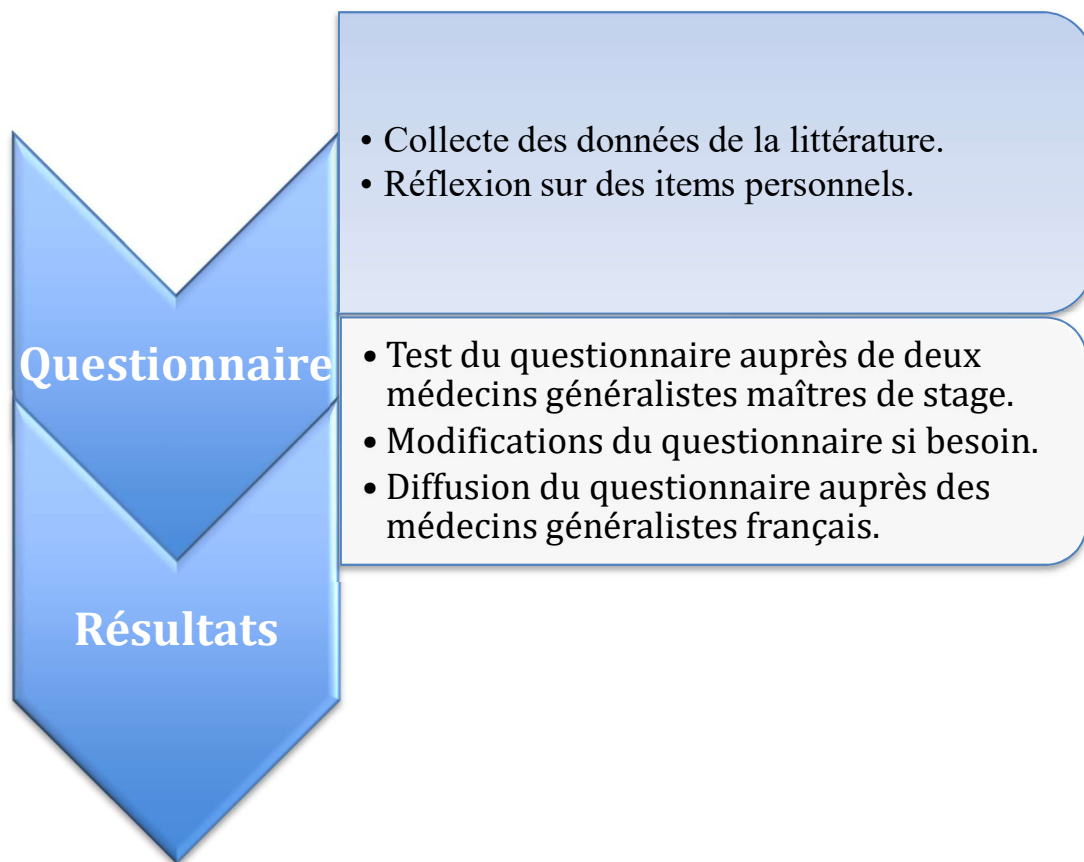


Figure 3 : méthodologie de l'étude.

1.3. Population étudiée :

Pouvaient être inclus tous les adultes de plus de 18 ans se présentant en consultation pour une symptomatologie compatible avec une infection urinaire. Le questionnaire pouvait être rapidement rempli durant ou à la fin de la consultation.

Selon l'INED, il y avait environ 50 millions d'adultes en France en 2017 [73]. Nous avons ainsi calculé qu'il fallait au moins 150 questionnaires exploitables pour un intervalle de confiance à 95% sur les réponses obtenues.

1.4. Analyse statistique :

Les réponses données ont été formalisées avec le logiciel Microsoft Excel 365. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel XLStat 2016. La comparaison des pourcentages au sein de l'échantillon a été faite par test du chi² ou de Fischer en fonction des effectifs, avec un seuil de significativité α fixé à 5% en corrigeant son risque d'inflation lors de comparaisons multiples par l'ajustement de Bonferroni.

2. Résultats :

Les inclusions ont eu lieu du 1^{er} Juin 2017 au 30 Octobre 2017. Cent cinquante-neuf questionnaires ont été analysés et, parmi eux, cent cinquante-quatre ont été exploitables dans leur totalité.

2.1. Données démographiques :

2.1.1. Répartition des sexes :

L'échantillon était composé de 131 femmes et 23 hommes adultes soit 85% de femmes (IC_{95%}= [79,4%;90,7%]) et 15% d'hommes (IC_{95%}= [9,3%;20,6%]).

2.1.2. Répartition des âges :

Les patients de l'échantillon avaient en moyenne 50,7 ans (écart-type de 21,2 ans) avec un âge minimal de 18 ans et maximal de 90 ans. La médiane était de 50 ans.

Les femmes avaient en moyenne 48 ans (écart-type de 21,5 ans) avec un âge minimal de 18 ans et maximal de 90 ans.

Les hommes avaient en moyenne 65 ans (écart-type de 10,6 ans) avec un âge minimal de 41 ans et maximal de 86 ans.

La fraction des patients de 75 ans et plus représentait 19,5% (IC_{95%}= [14%;26,5%]).

Le tableau résume les caractéristiques démographiques de l'échantillon.

Sexe	Nombre (%)	Age moyen en années (écart-type)	Patients âgés de 75 ans et plus (%)
Femmes	131 (85%)	48 (21,5)	26 (19,8%)
Hommes	23 (15%)	65 (10,6)	4 (17,4%)
Echantillon	154 (100%)	50,7 (21,2)	30 (19,5%)

Tableau 8 : caractéristiques démographiques de l'échantillon.

2.2. Critères physiopathologiques des patients :

2.2.1. Critères de fragilité de Fried :

Vingt-deux patients étaient dans la tranche d'âge des [65 ans-75 ans[soit 14,3% (IC_{95%}= [9,6%;20,3%]). La figure 4 montre la répartition des patients en fonction du nombre de critères de fragilité dans cette tranche d'âge.

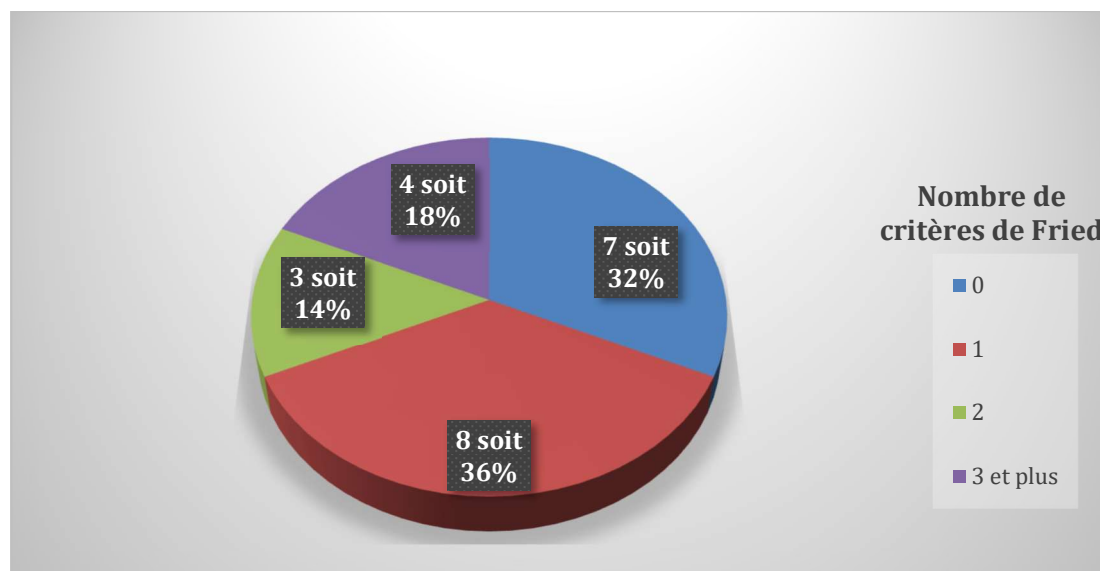


Figure 4 : répartition des patients de 65 à 75 ans en fonction du nombre de critères de Fried.

2.2.2. Immunodépression sous-jacente :

Dans notre échantillon, 30 patients étaient considérés comme immunodéprimés soit 19,5% des patients ($IC_{95\%} = [14\%;26,5\%]$). L'histogramme ci-dessous nous renseigne sur la répartition des différents types d'immunodépression dans notre échantillon.

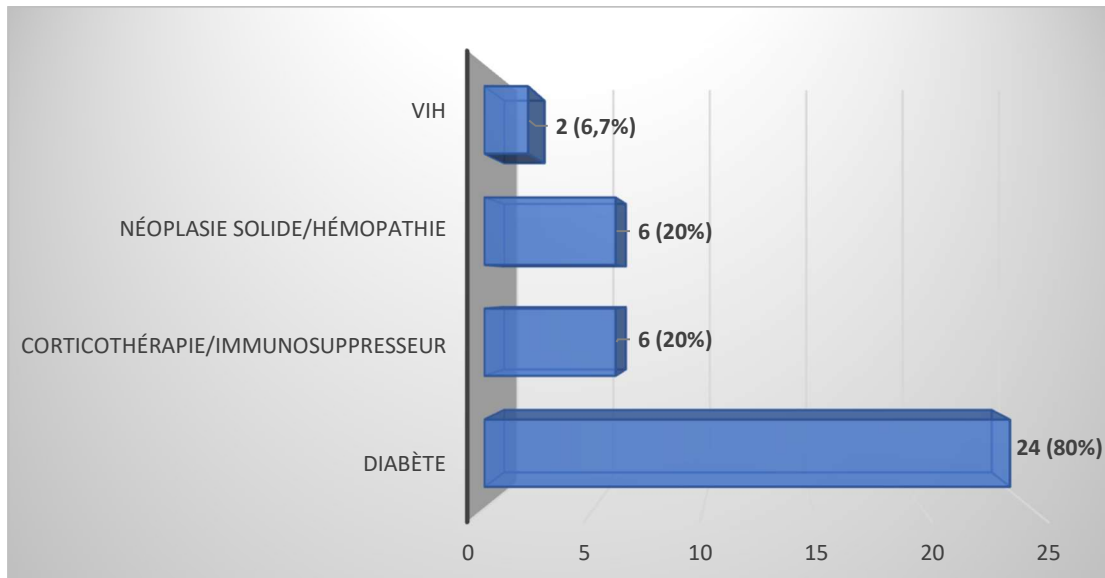


Figure 5 : répartition des différents types d'immunodépression en fonction du nombre de patient.

Le diabète est la pathologie la plus représentée, à 80% ($IC_{95\%} = [65,7\%;94,3\%]$).

Parmi les 24 patients diabétiques, 2 étaient également infectés par le VIH et traités concomitamment par corticothérapie ou immunosuppresseur, 2 étaient également suivis pour un cancer solide ou une hémopathie

2.2.3. Anomalies néphro-urologiques :

Neuf patients avaient une uropathie sous-jacente soit 5,8% ($IC_{95\%} = [3,1\%;10,7\%]$) dans notre échantillon, dont 2 patients porteurs de matériel dans les voies urinaires.

2.2.4. Grossesse :

Notre échantillon comptait 6 patientes enceintes soit 3,9% ($IC_{95\%} = [1,8\%;8,2\%]$). Aucune n'avait d'immunodépression sous-jacente ni de diabète ni d'uropathie (y compris de matériel) sur les voies urinaires.

2.3. Analyse par pathologies infectieuses urinaires :

2.3.1. Cystites simples :

Dans notre échantillon, 71 patientes présentaient une cystite simple soit 46,1% (IC_{95%} = [38,2%;54,0%]).

La bandelette urinaire a été réalisée chez 39 patientes soit 54,9% de réalisation (IC_{95%} = [43,4%;66,5%]).

Un ECBU a été prescrit chez 12 patientes soit 16,9% de réalisation (IC_{95%} = [8,2%;25,6%]).

L'antibiothérapie était débutée d'emblée dans 100% des cas, adaptée aux recommandations dans 94,3% des cas (IC_{95%} = [89,0%;99,7%]) soit 67 prescriptions de fosfomycine dose unique, 1 prescription de norfloxacine, 2 prescriptions de céfixime et 1 prescription de nitrofurantoïne.

La figure 6 résume les résultats d'intérêt pour l'étude.

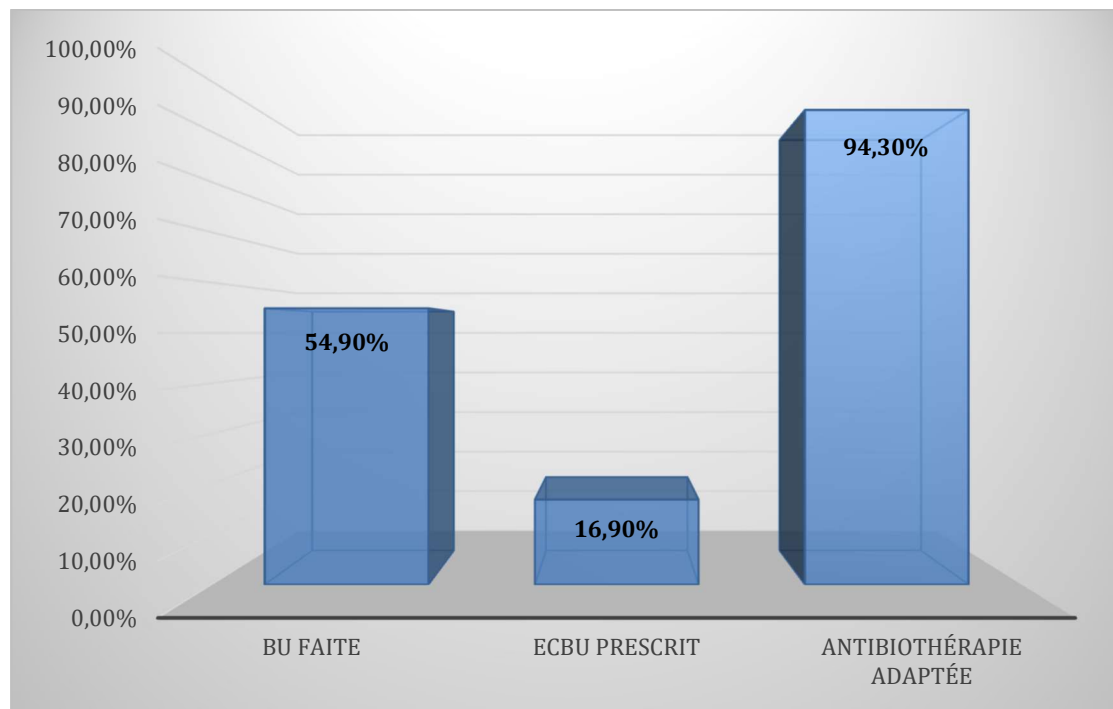


Figure 6 : résultats d'intérêt concernant la cystite simple dans l'échantillon.

Trente-neuf patientes avaient 3 signes fonctionnels urinaires ou plus, 38,5% d'entre elles ont eu une bandelette urinaire. 32 patientes avaient 1 ou 2 signes fonctionnels urinaires, 75% d'entre elles ont bénéficié d'une bandelette urinaire. Le recours à la bandelette urinaire entre ces deux groupes était significativement différent ($p=0,0023$).

2.3.2. Cystites à risque de complication :

Trente-trois patientes présentaient une cystite à risque de complication, soit 21,4% des patients de l'échantillon (IC_{95%} = [15,0%;27,9%]).

Une bandelette urinaire a été réalisée dans 60,6% des cas (IC_{95%} = [43,9%;77,3%]).

Un ECBU a été prescrit dans 100% des cas.

Sur les 33 patientes, au vu des informations fournies, 28 antibiothérapies auraient pu être décalées soit 84,8% ; seulement 11 l'ont été soit 39,3% (IC_{95%} = [21,2%;57,4%]).

Concernant les 17 antibiothérapies non décalées, les raisons invoquées par les médecins généralistes sont : la crainte de l'évolution vers la pyélonéphrite (88,2%), la pression du patient (58,8%), les contraintes logistiques (47%), la symptomatologie bruyante et le diabète sous-jacent pour 29,4% d'entre eux. La figure 7 résume ces données.

Parmi les 22 situations où une antibiothérapie probabiliste a été mise en place, 11 suivaient les recommandations soit 50% (IC_{95%} = [29,1%;70,9%]) : 11 prescriptions de nitrofurantoïne, 6 prescriptions de céfixime, 2 prescriptions d'ofloxacine, 1 prescription de ciprofloxacine et 1 prescription d'amoxicilline-acide clavulanique.

La figure 8 présente les résultats d'intérêt pour notre étude.

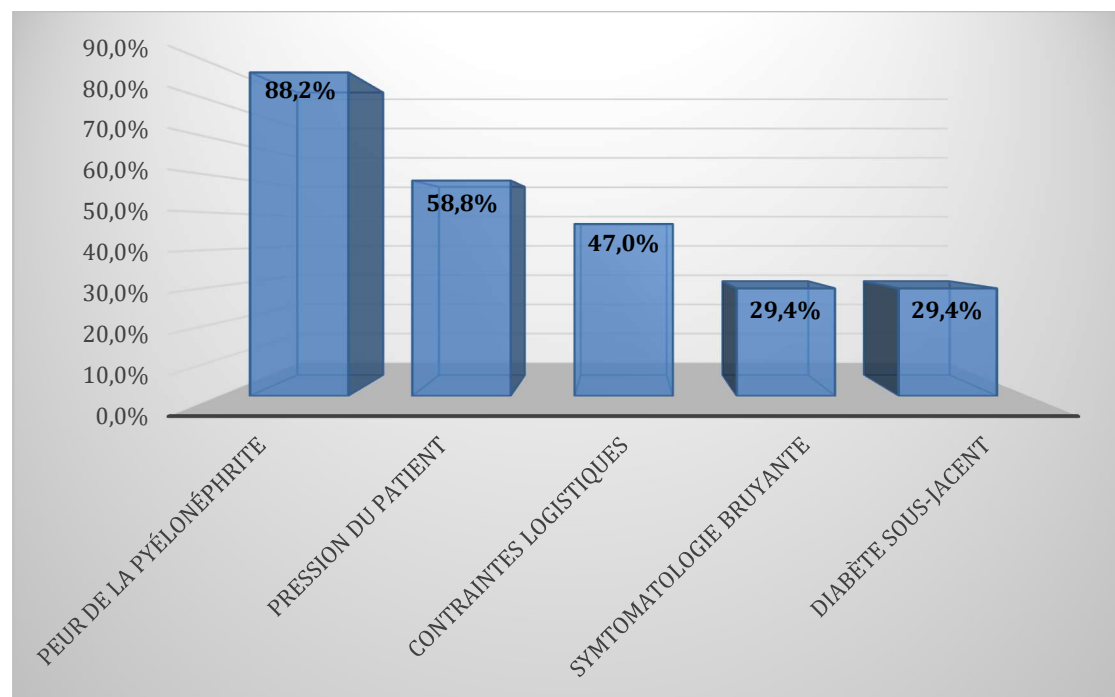


Figure 7 : freins au décalage de l'antibiothérapie dans les cystites à risque de complication.

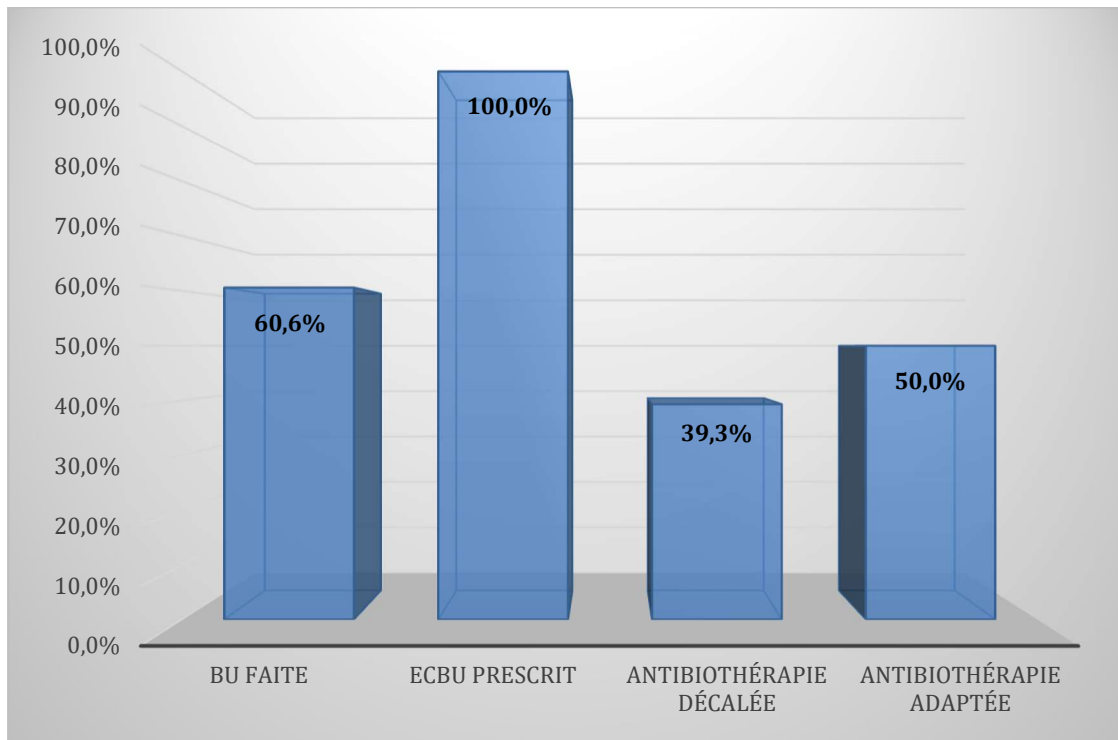


Figure 8 : résultats d'intérêt concernant les cystites à risque de complication dans l'échantillon.

2.3.3. Infections urinaires masculines :

Dans notre échantillon, il y a avait 23 cas d'infections urinaires masculines soit 14,9% (IC_{95%} [9,3%;20,6%]).

Une bandelette urinaire a été réalisée dans 43,5% des cas (IC_{95%} [23,2%;63,7%]).

Un ECBU a été prescrit dans 100% des cas.

Sur les 23 patients, au vu des informations fournies, 14 antibiothérapies auraient pu être décalées soit 60,9% ; seulement 4 l'ont été soit 28,6% (IC_{95%} [4,9%;52,2%]).

Concernant les 10 antibiothérapies non décalées, les raisons invoquées par les médecins généralistes sont : la pression du patient à 90%, la symptomatologie bruyante soit 70%, les contraintes logistiques à 30%, le diabète sous-jacent à 10%. La figure 9 résume ces données.

Parmi les 17 situations où une antibiothérapie probabiliste a été mise en place, 15 suivaient les recommandations soit 88,2% (IC_{95%} [72,9%;100%]) : 12 prescriptions d'ofloxacine, 3 prescriptions de ceftriaxone, 2 prescriptions de cotrimoxazole.

La figure 10 présente les résultats d'intérêt pour notre étude.

Il faut noter que 2 patients auraient dû bénéficier d'une antibiothérapie probabiliste débutée d'emblée qui n'a pas été initiée : 1 patient avec une infection urinaire masculine fébrile et un patient traité par ailleurs pour une néoplasie.

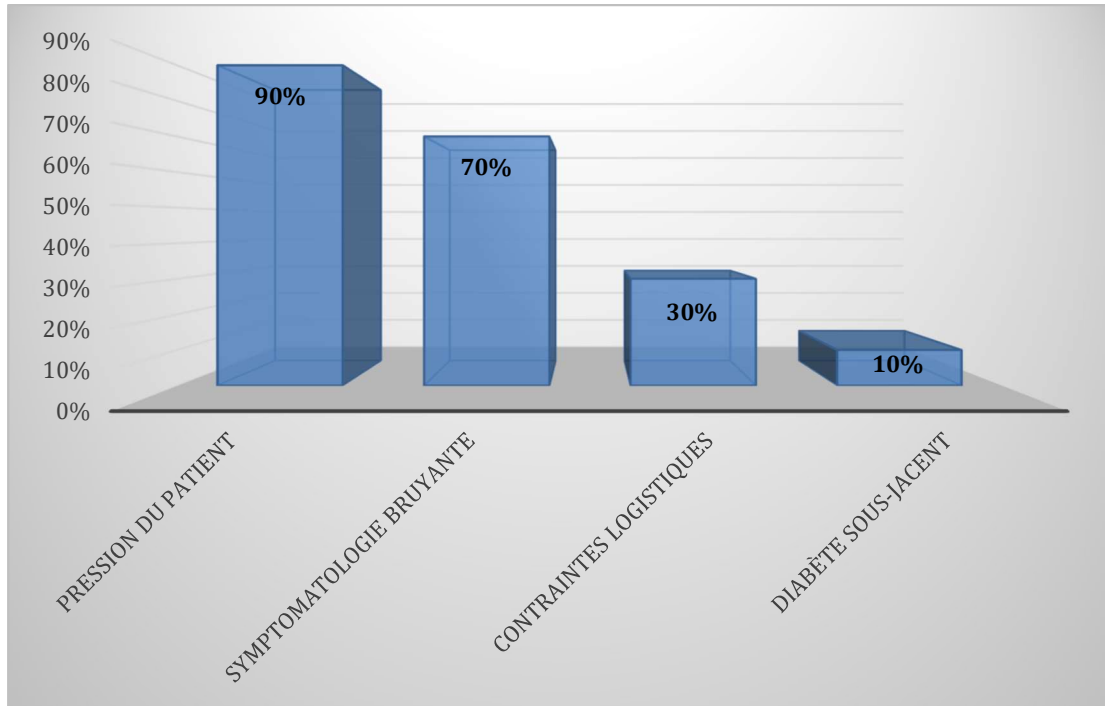


Figure 9 : freins au décalage de l'antibiothérapie dans les infections urinaires masculines.

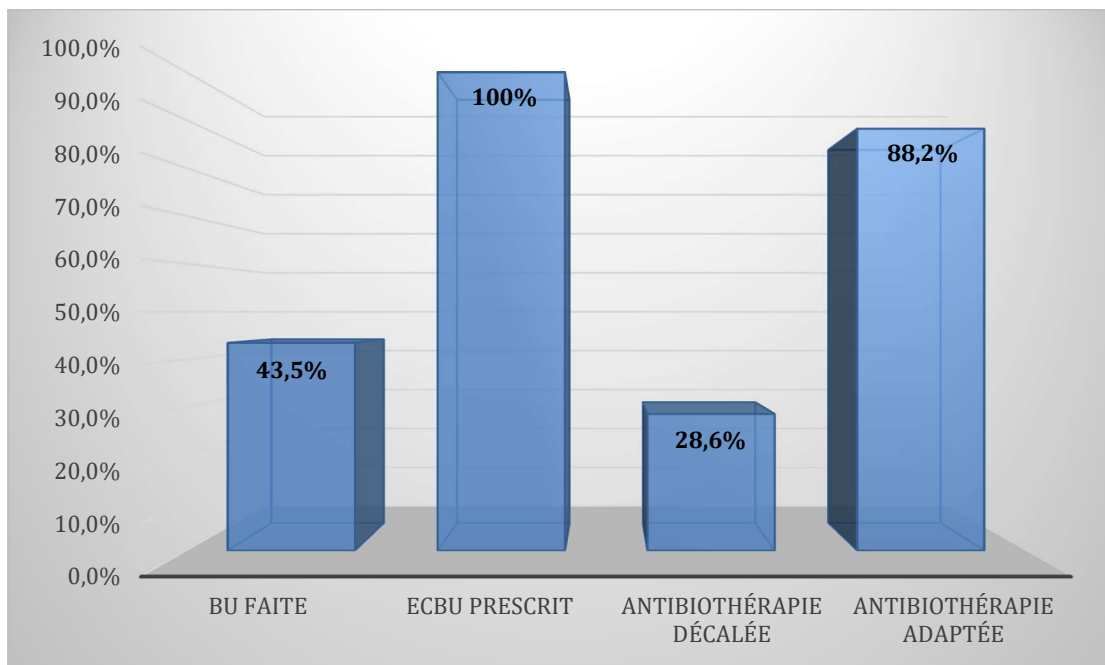


Figure 10 : résultats d'intérêt concernant les infections urinaires masculines dans notre échantillon.

2.3.4. Cystites récidivantes :

Dans notre échantillon, seulement 6 patientes présentaient une cystite récidivante soit 3,9% (IC_{95%} = [0,8%;7%]).

Une bandelette urinaire a été réalisée dans 2 cas soit 33,3% et un ECBU a été prescrit dans 100% des cas.

Quatre patientes ont bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste d'emblée soit 66,7% qui était conforme aux recommandations dans seulement 1 cas : 1 prescription de fosfomycine dose unique, 1 prescription de norfloxacine, 1 prescription de cotrimoxazole et 1 prescription d'amoxicilline. Les intervalles de confiance n'ont pas été calculés du fait du faible nombre de patientes.

La figure 11 résume les résultats.

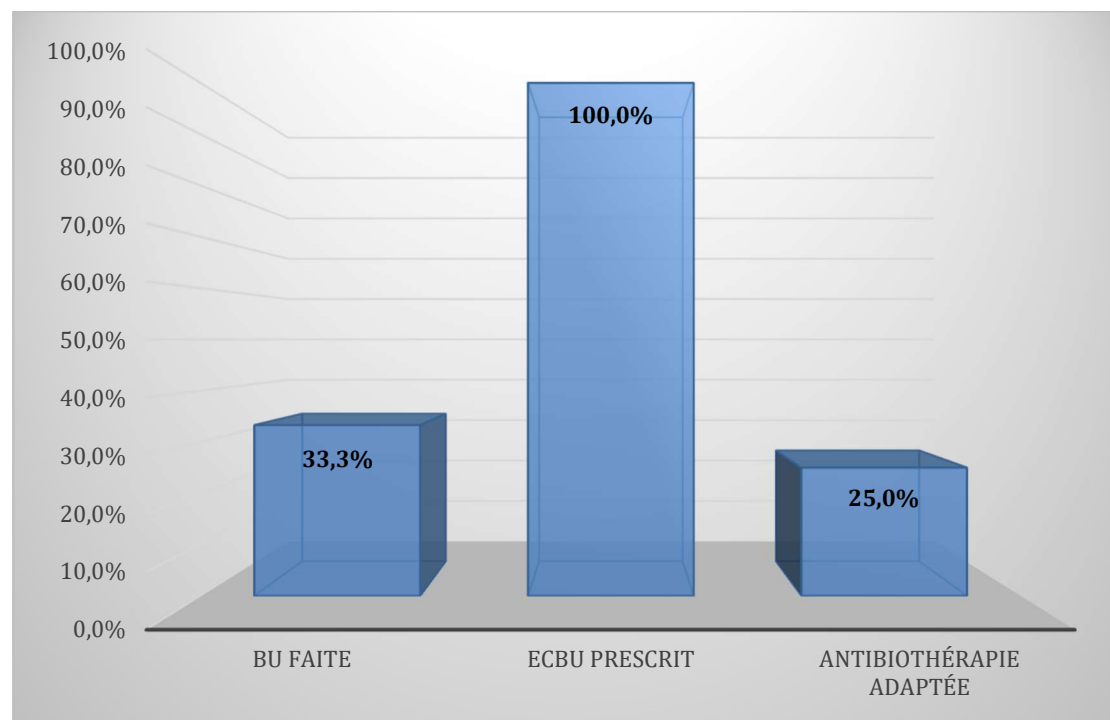


Figure 11 : résultats d'intérêt concernant les cystites récidivantes dans notre échantillon.

2.3.5. Cystites gravidiques :

Dans notre échantillon, seulement 6 patientes présentaient une cystite gravidique soit 3,9% (IC_{95%} [0,8%;7%]).

Une bandelette urinaire a été réalisée dans 4 cas soit 66,7% et un ECBU a été prescrit dans 100% des cas.

Toutes les patientes ont bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste d'emblée qui était conforme aux recommandations dans 4 cas (soit 66,7%) : 4 prescriptions de fosfomycine dose unique, 2 prescriptions de céfixime. Les intervalles de confiance n'ont pas été calculés du fait du faible nombre de patientes.

La figure 12 résume les résultats.

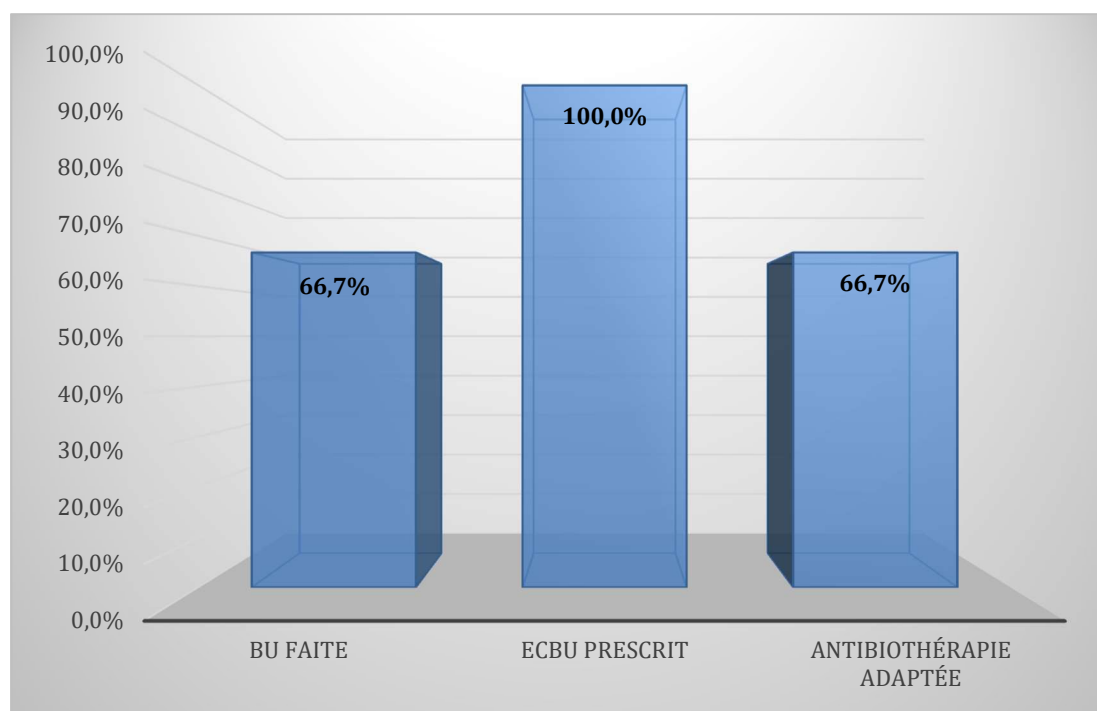


Figure 12 : résultats d'intérêt concernant les cystites gravidiques dans notre échantillon.

2.3.6. Pyélonéphrites :

Douze patients présentaient une symptomatologie compatible avec une pyélonéphrite soit 7,8% (IC_{95%} [3,6%;12%]) ; 4 patients répondaient aux critères de pyélonéphrite « à risque de complication » soit 33,3%.

Une bandelette urinaire a été réalisée dans 50% des cas (IC_{95%} = [21,7%;78,3%]).

Un ECBU a été prescrit dans 100% des cas.

Onze patients ont bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste d'emblée, soit 91,7% (IC_{95%}= [76%;100%]), adaptée dans 100% des cas : 8 prescriptions d'ofloxacine (dont 1 pour une pyélonéphrite « à risque de complication »), 3 prescriptions de ceftriaxone (pour 3 pyélonéphrites « à risque de complication »).

La figure 13 résume les résultats.

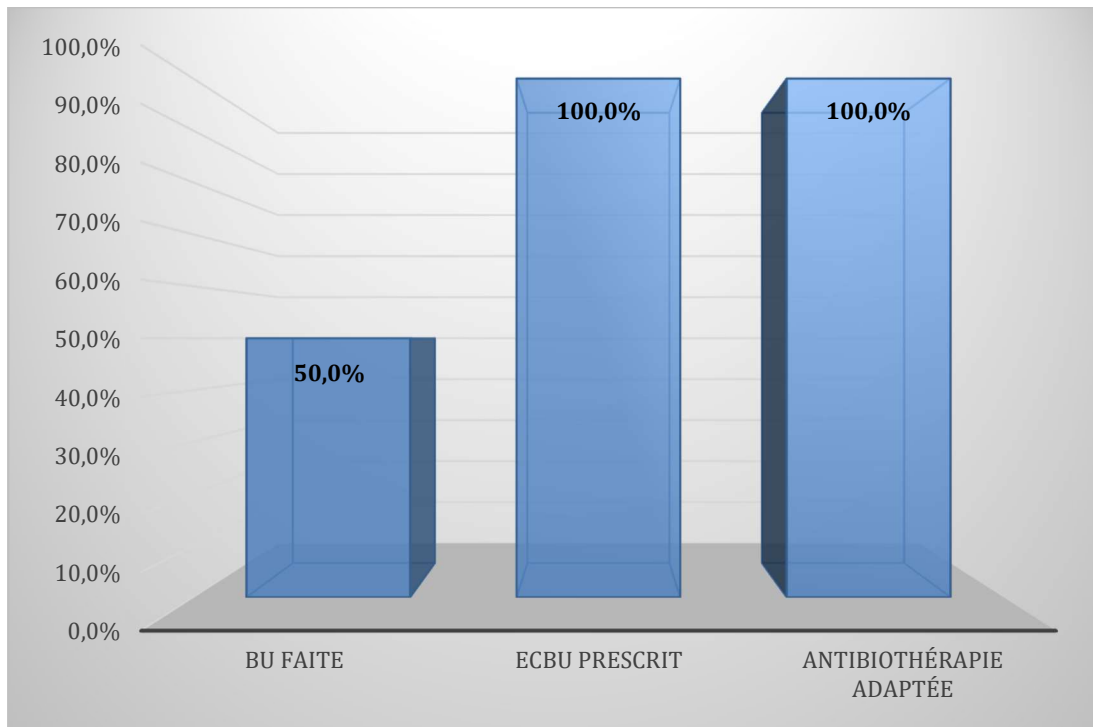


Figure 13 : résultats d'intérêt concernant les pyélonéphrites dans notre échantillon.

2.3.7. Erreurs diagnostiques :

A la relecture des questionnaires, nous avons relevé 3 erreurs diagnostiques (soit 1,9%) :

- Un patiente de 77 ans classée « cystite simple » et traitée par fosfomycine monodose alors qu'il s'agissait d'une « cystite à risque de complications »,
- Une patiente présentant une uropathie avec matériel sur les voies urinaires, classée « cystite simple » et traitée par fosfomycine monodose alors qu'il s'agissait d'une « cystite à risque de complication »,
- Une patiente présentant uniquement des brûlures mictionnelles classée « cystite simple » malgré une bandelette urinaire négative, traitée par fosfomycine monodose.

2.4. Analyse globale des résultats :

2.4.1. Concernant l'objectif principal :

Dans notre échantillon, en regroupant les catégories « cystites à risque de complications » et « infections urinaires masculines » soit 56 patients, 42 patients pouvaient bénéficier d'un décalage de l'antibiothérapie jusqu'à réception de l'antibiogramme soit 75% (IC_{95%} [63,7%;86,3%]).

Sur ces 42 situations, seulement 15 antibiothérapies ont été effectivement décalées soit 35,7% (IC_{95%} [21,2%;50,2%]).

Par ailleurs, il n'y a pas de différence statistiquement significative observée entre le groupe « cystites à risque de complications » et le groupe « infections urinaires masculines » sur le décalage de l'antibiothérapie (10,7%, IC_{95%} = [-19,7%;35,6%], $p=0,5$).

Nous avons identifié 5 freins potentiels au respect des recommandations de décalage de l'antibiothérapie :

- Pression du patient (70,4% avec IC_{95%} [53,1%;87,6%]),
- Crainte de la complication en pyélonéphrite (55,6% avec IC_{95%} [36,8%;74,3%]),
- Symptomatologie bruyante (44,4% avec IC_{95%} [25,7%;63,2%]),
- Contraintes logistiques (40,7% avec IC_{95%} [22,1%;59,3%]),
- Diabète sous-jacent (22,2% avec IC_{95%} [6,5%;37,9%]).

La figure 14 résume, en pourcentages, l'impact des différents facteurs identifiés comme freins au décalage de l'antibiothérapie.

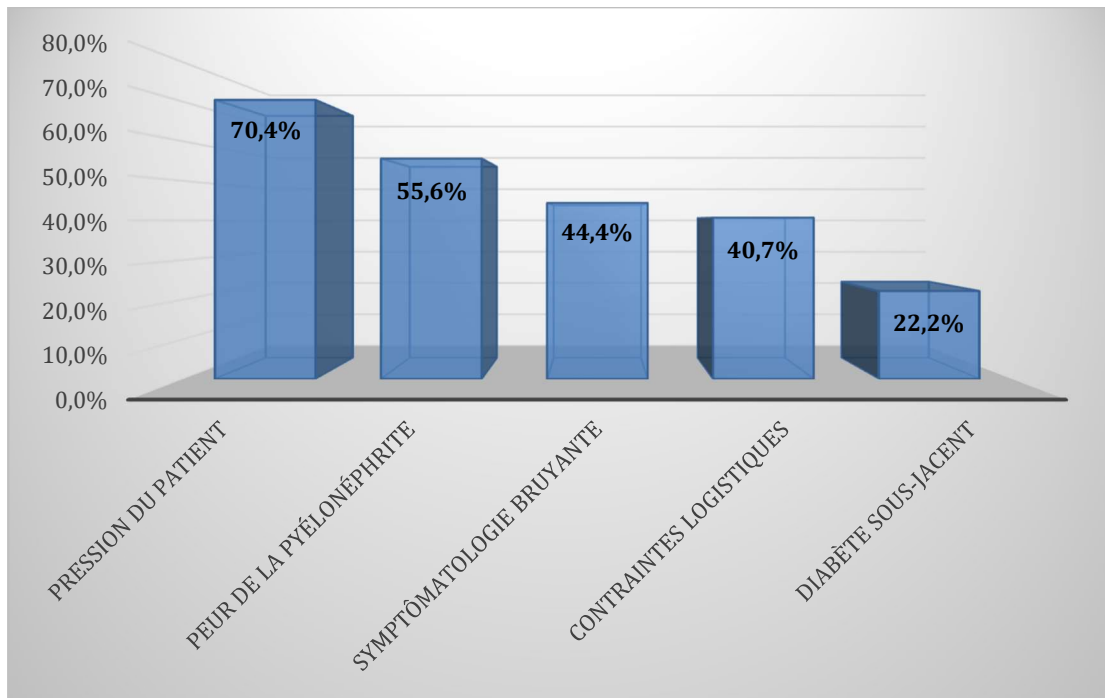


Figure 14 : différents freins identifiés au décalage de l'antibiothérapie.

Le tableau 9 révèle les comparaisons de ces pourcentages statistiquement significatives dans notre échantillon.

	Symptomatologie bruyante	Contraintes logistiques	Diabète sous- jacent
Pression du patient	26% ($p=0,05$)	29,7% ($p=0,03$)	48,2% ($p<0,001$)
Crainte de la pyélonéphrite			33,4% ($p=0,01$)

Tableau 9 : différences statistiquement significatives entre les freins au décalage de l'antibiothérapie.

2.4.2. Concernant les objectifs secondaires :

Pour la suite des analyses, nous regrouperons les cystites à risque de complication, les cystites gravidiques, les cystites récidivantes, les pyélonéphrites et les infections urinaires masculines dans une catégorie « infections urinaires à risque ».

La bandelette urinaire est utilisée au cabinet dans 52,6% des cas, tout type d'infection urinaire confondu (IC_{95%} = [44,7%;60,5%]). Par ailleurs, il n'y avait pas de différence

statistiquement significative sur le recours à la BU entre les différents types d'infection urinaire.

La prescription ou non d'un ECBU suivait les recommandations dans 90,3% des cas, tout type d'infection urinaire confondu ($IC_{95\%} = [85,6\%;94,9\%]$). L'écart aux recommandations provient de la seule catégorie « cystites simples » et est statistiquement significatif comparé aux « infections urinaires à risque » (différence de 16,9%, $p < 0,001$).

Dans notre échantillon, 131 antibiothérapies probabilistes ont été initiées (85% avec $IC_{95\%} = [79,4\%;90,7\%]$) tout type d'infection urinaire confondu.

Concernant la catégorie « infections urinaires à risque », l'antibiothérapie probabiliste débutée était adaptée aux recommandations dans 66% des cas (avec $IC_{95\%} = [58,4\%;81,6\%]$). La différence observée avec le groupe « cystites simples » était statistiquement significative (28,3%, $p < 0,001$).

Le tableau 10 résume les différences observées entre les types « d'infections urinaires à risque » et leurs significativités statistiques.

	Pyélonéphrites	Cystites récidivantes	Cystites gravidiques	Infections urinaires masculines	Cystites à risque de complication
Cystites à risque de complications	50% $p=0,005$	25% $p=0,37$	16,7% $p=0,48$	38,2% $p=0,01$	
Infections urinaires masculines	11,8% $p=0,25$	63,2% $p=0,009$	21,5% $p=0,24$		
Cystites gravidiques	33,3% $p=0,048$	41,7% $p=0,22$			
Cystites récidivantes	75% $p=0,001$				

Tableau 10 : différences d'adéquation de l'antibiothérapie probabiliste aux recommandations selon le type d'infection urinaire.

Il n'a pas été possible d'analyser pertinemment les posologies et les durées d'antibiothérapie choisies car ces paramètres n'ont été remplis que dans 6 questionnaires.

3. Discussion :

3.1. Sur les résultats :

Notre étude montre que l'antibiothérapie n'est décalée, et donc adaptée à l'antibiogramme, que dans un peu plus d'un tiers des cas selon les recommandations en vigueur dans les cystites à risque de complication et les infections urinaires masculines. Les deux freins significatifs à l'application des recommandations semblent être la pression du patient pour obtenir une prescription d'antibiotique et la peur de la dégradation de la situation clinique en pyélonéphrite. Viennent ensuite de façon non significative statistiquement : la symptomatologie jugée importante, les contraintes logistiques et le diabète comme facteur potentiellement aggravant.

Concernant les antibiothérapies probabilistes débutées, elles étaient conformes aux recommandations plus de neuf fois sur dix dans les cystites simples et dans deux tiers des cas en moyenne pour tous les autres types d'infections urinaires confondus.

Mais si les antibiothérapies probabilistes débutées pour les pyélonéphrites aiguës et les infections urinaires masculines suivent statistiquement mieux les recommandations (respectivement à 100% et 88,2%), les résultats sont plus nuancés concernant les cystites à risque de complication notamment (tout juste 50%). Il faut souligner également certaines prescriptions d'antibiotiques inadaptées en probabiliste tant en termes d'épidémiologie bactérienne que de risque d'émergence de résistances.

A ce titre, la fréquence de prescription du céfixime en probabiliste, associée à la persistance du diabète comme moteur de prescription d'emblée, pourraient signifier que les recommandations de 2008 subsistent dans les pratiques.

Bien qu'il y ait donc des marges d'amélioration, nos résultats sont plus optimistes que ceux d'autres études françaises portant sur l'adhésion des médecins généralistes aux précédentes recommandations. En effet, une étude limougeaude de 2012 rapportait un taux de concordance aux recommandations de seulement 20% des prescriptions concernant les infections urinaires [74]. Une autre étude réalisée en 2013 montrait que les prescriptions suivaient les recommandations dans 47 % des cas seulement [75].

Plus récemment, une étude réalisée en ambulatoire entre 2014 et 2017, s'appuyant sur une base de prescriptions médicamenteuses associées à un diagnostic renseignée par 2500 médecins généralistes équipés du logiciel CrossWay[®], concluait à l'absence de modification significative des pratiques dans la prise en charge des infections urinaires communautaires [76].

Nos résultats montrent également que la bandelette urinaire n'est utilisée au cabinet que dans à peine plus d'un cas sur deux, sans distinction du type d'infection urinaire. Ceci peut indiquer à la fois une difficulté logistique de réaliser une bandelette urinaire au cabinet, une faible adhésion aux recommandations ou une confiance accordée au seul examen clinique. En se fondant sur le groupe « cystite aiguë simple », nos résultats plaident en faveur de la dernière proposition. L'utilisation de la bandelette urinaire reste recommandée en France systématiquement, quelle que soit la présomption diagnostique. Certaines études et méta-analyses montrent l'insuffisance des signes fonctionnels urinaires et de l'examen clinique aussi bien chez la femme [77, 78] que chez l'homme [55]. Cependant, d'autres études semblent plus mesurées concernant l'utilité de la bandelette urinaire dans la prise en charge diagnostique des infections urinaires. Elles montrent que la combinaison de plusieurs signes (brûlures mictionnelles et pollakiurie, absence de leucorrhées et de prurit vaginal) pouvait amener à des valeurs prédictives positives supérieures à 90% pour le diagnostic de cystite simple [79, 80].

Par ailleurs, pratiquement 17% des patientes atteintes de cystite simple se sont vu prescrire un ECBU. Rapporté à l'incidence annuelle des cystites simples, cela représente une source d'inflation notable des dépenses en examens biologiques (chiffable à environ 13 millions d'euros) et un risque de surconsommation d'autres classes d'antibiotiques.

3.2. Sur l'étude :

Notre étude, construite comme une enquête sur les pratiques professionnelles, en présente les défauts. Il s'agit d'une étude purement observationnelle. Il existe probablement un biais d'échantillonnage dans la mesure où le recueil de données repose sur une confiance de fait concernant le statut du répondant. Une des pistes d'amélioration potentielle aurait été de créer un profil médecin avec identifiants de connexion. Mise à part la lourdeur administrative et informatique, le risque était la diminution drastique de l'implication et du nombre de volontaires. Enfin, nos résultats relativement meilleurs peuvent s'expliquer par l'effet Hawthorne. Il s'agit d'un processus psychologique selon lequel les résultats d'une expérimentation doivent moins à son protocole qu'à la motivation et l'envie de bien faire des sujets observés dans l'étude [81].

Parallèlement, notre étude comporte un certain nombre de points forts. Elle s'intéresse à un motif de recours et de prescription d'antibiotiques fréquent en médecine générale. Nous avons utilisé une méthode de diffusion large avec un message clair s'adressant aux seuls médecins généralistes sans distinction géographique, d'âge ni de statut enseignant et/ou maître de stage.

En effet, l'influence de ces paramètres sur la qualité des prescriptions a déjà été largement étudiée et commentée [82, 83, 84]. Nous souhaitons avoir une vision globale des pratiques en probabiliste dans les infections urinaires.

Par ailleurs, la diffusion du questionnaire sur la période printemps/été nous a paru plus adéquate. En effet, cela permettrait une optimisation entre la disponibilité des médecins généralistes, moins accaparés par les pathologies hivernales, et la saisonnalité des infections urinaires [85].

Enfin, notre étude a permis d'étudier les deux volets, diagnostiques et thérapeutiques, des recommandations concernant les infections urinaires. Les résultats permettent ainsi de réfléchir à des pistes d'amélioration à quatre niveaux : médecins généralistes, relation médecin-patient, recommandations et organisation des soins.

3.3. Sur les pistes d'amélioration des résultats :

3.3.1. Au niveau des médecins généralistes :

Nos résultats montrent que les médecins généralistes participants ne se sont que moyennement appropriés les nouvelles recommandations concernant les infections urinaires.

L'accent devrait être mis sur les formations initiales et continues des médecins généralistes, centrées sur l'antibiothérapie. Dans la formation commune de base, il s'agirait d'engager plus d'heures d'enseignement, avec des modules de mise en application pratique. Ces modules pourraient être déclinés en temps hors clinique et à l'hôpital via un passage obligatoire dans une unité mobile d'infectiologie par exemple. La formation spécifique du Diplôme d'Etude Spécialisée en Médecine Générale pourrait également intégrer plus d'ateliers de bonne pratique sur cette thématique.

Par la suite, il faudrait développer les offres d'e-learning pour que les médecins généralistes puissent se former à des horaires compatibles avec leur exercice.

La formation continue, bien qu'obligatoire, n'est pas encore soumise à un contrôle de la part des autorités sanitaires. La question se pose d'intégrer les pratiques de prescription d'antibiotiques dans le futur processus de recertification des compétences voulu par les instances. Cette recertification régulière, pour être efficace, devrait être généralisée à l'ensemble des praticiens en exercice et pas uniquement aux néo-diplômés.

Il faut également intégrer, dans nos modes d'exercice et nos schémas de pensée, la nécessité de mesurer les écarts de pratiques. D'abord parce que ces variations signifient que les patients n'ont pas tous la même qualité de prise en charge, posant le problème d'équité devant les soins. Par ailleurs, cela implique que les ressources de la collectivité, limitées, ne sont pas allouées de façon optimale. Enfin, dans le champ spécifique de l'infectiologie, ces écarts sont délétères en termes d'antibiorésistance et donc de santé publique.

Un autre axe d'amélioration possible est une diffusion des recommandations à l'échelon national grâce aux logiciels de prescription. A l'instar d'Antibiocllic[®], dont l'impact positif sur les prescriptions est maintenant bien évalué [86, 87], un module d'aide à la prescription, gratuit, compatible et intégré à l'ensemble des logiciels, régulièrement mis à jour, devrait être créé par les instances.

3.3.2. Au niveau de la relation médecin-patient :

Nous avons vu que la pression du patient était un élément significativement associé au non décalage de l'antibiothérapie dans les cystites à risque de complication et les infections urinaires masculines.

En pratiquement vingt ans, la place du patient dans le système de soins a largement évolué. Eloignant le spectre du paternalisme médical, la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé puis, en 2009, la loi Hôpital, Patients, Santé, Territoires, ont placé le patient au centre du système de santé : partage de l'information et de la décision thérapeutique, autonomie du patient reconnue, prise en compte de son avis sur la prise en charge clinique et thérapeutique.

Le malade a ainsi acquis le statut d'utilisateur de soins, c'est-à-dire de personne qui a recours à un service et qui l'évalue.

Dans nos sociétés modernes, la maladie est vécue comme un obstacle à la performance et à la compétitivité. La tolérance est moins grande face aux symptômes et, pour le patient, « comprendre la nature de son état ne suffit pas : il faut se soigner » [88].

Ainsi, la coopération médecin-patient est devenue essentielle dans le parcours de soins. Mais, outre l'expression éthique qu'elle revêt, elle doit s'intégrer dans une démarche d'information et d'éducation interactive du patient puisque « 33% des patients interrogés ne savent pas si les antibiotiques agissent sur les virus ou les bactéries ; 64% estiment qu'ils favorisent un rétablissement plus rapide et 39% qu'ils font baisser la fièvre quelle que soit l'infection » [89].

Les pouvoirs publics doivent également s'engager à la fois sous forme de campagnes de sensibilisation en population adulte et sous forme de mesures pédagogiques auprès des collégiens et lycéens. Ces actions permettraient de faciliter et renforcer l'acceptation des messages délivrés par les médecins généralistes.

Par ailleurs, il y a parfois une erreur sur l'idée que le médecin se fait de la demande du patient. Il a été montré qu'il existait un décalage entre ce que le médecin ressent comme une pression de prescription d'antibiotique et la réalité de l'attente du patient [90].

Il ressort que la crédibilité du médecin dépend de sa capacité à écouter, à bien examiner son patient, à prendre le temps d'expliquer et conseiller, sans subordination à la prescription d'antibiotique. Ainsi, l'étude PAAIR [91], déjà ancienne, avait eu pour but de mettre en évidence les déterminants poussant les médecins généralistes à prescrire des antibiotiques dans des infections présumées virales et d'identifier des stratégies permettant la non-prescription. Elle concluait que rassurer et expliquer l'absence de prescription permettaient de la faire accepter par les patients. Cette conclusion dépasse d'ailleurs le cadre de l'antibiothérapie [92].

3.3.3. Au niveau des recommandations :

Le monde médical est marqué par la montée en puissance d'outils diagnostiques et thérapeutiques standardisés qui renvoie à la prééminence de l'*evidence-based medicine*. Cette « médecine des preuves » s'est construite progressivement contre la tradition médicale, et la subjectivité initiale de la relation clinique s'est vu opposer une forme d'objectivité statistique, construite « à distance ».

La valorisation de la recherche en médecine générale, qui soutient l'universitarisation de la filière, doit permettre d'intégrer les contraintes de l'exercice libéral dans la rédaction des recommandations, notamment concernant les infections urinaires.

Le Collège National des Généralistes Enseignants avait d'ailleurs émis un avis en ce sens [93]. Il soulignait qu'en médecine générale, la recommandation de différer le traitement négligeait la gêne occasionnée aux patient(e)s. Par ailleurs, il mettait en exergue que les recommandations étaient fondées principalement sur des études hospitalières, invitant à accroître les travaux ambulatoires dans ce domaine.

L'idée serait de rationaliser les pratiques en médecine générale sans les standardiser, au plus près des conditions d'exercice.

3.3.4. Au niveau de l'organisation des soins :

La raréfaction du temps médical du fait d'une démographie nettement en baisse complique l'application des différents plans de réduction de la consommation des antibiotiques. Il serait nécessaire de fournir aux médecins généralistes des outils informatiques (via l'accès à des systèmes numériques d'information partagée par exemple) pour comparer ce qu'ils font et tirer des conclusions. Le but est de trouver des solutions pour mieux faire et de pouvoir proposer des pistes d'amélioration aux autres.

Cette démarche doit s'intégrer dans une coopération interprofessionnelle renforcée. A titre d'exemple, il faudrait accélérer le déploiement de l'ordonnance informatisée dédiée à l'antibiothérapie, portant l'indication du traitement, envoyée par messagerie sécurisée à la pharmacie du patient. Cela permettrait d'avoir un contrôle des prescriptions et une rectification si besoin au regard des référentiels de bonne pratique. L'extension du Dossier Médical Partagé devra accompagner ces changements pour permettre une sécurisation de l'analyse pharmaceutique des prescriptions, notamment dans les infections urinaires.

Plus globalement, la coopération des soignants nécessite qu'ils disposent de temps ensemble, afin de connaître leurs compétences et construire une confiance mutuelle. Ce temps devra faire l'objet de rémunérations spécifiques. Gageons que les Maisons de Santé Pluridisciplinaires et les Communautés Professionnelles Territoriales de Santé permettront de relever les défis.

III. Conclusion

L'antibiorésistance ne cesse de croître. Si rien n'est fait, selon l'OMS, d'ici 2050, elle pourrait être à l'origine d'un décès toutes les trois secondes au niveau mondial et avoir un impact économique comparable à la crise financière de 2008 [1].

Depuis 2001 en France, trois Plans successifs [94,95,96] ont été mis en œuvre pour limiter le développement des résistances bactériennes et préserver l'efficacité des antibiotiques. Ils prévoyaient notamment des actions de formation et d'information auprès des prescripteurs et des patients, en secteur ambulatoire comme hospitalier. La maîtrise de la progression de l'antibiorésistance est ainsi devenue un objectif national dans la loi n°2004-806 relative à la politique de santé publique.

Dans ce contexte, de multiples initiatives gouvernementales et assurancielles incitatives ont vu le jour (accord de bon usage des soins, contrat d'amélioration des pratiques individuelles, rémunération sur objectifs de santé publique...).

La France reste malgré tout au troisième rang des pays consommateurs d'antibiotiques en Europe. L'acuité du problème devrait être une source de motivation pour améliorer les pratiques en antibiothérapies dans le secteur ambulatoire. Les infections urinaires sont un des motifs les plus fréquents de prescription d'antibiotiques en ville et notre étude montre, à cet égard, que des marges d'amélioration existent. Deux tiers des antibiothérapies auraient pu être décalées, donc adaptées à l'antibiogramme, et ne l'ont pas été. Les principaux freins étaient la pression ressentie de la part du patient et la peur de la complication en pyélonéphrite, élément non retenu dans les recommandations. Un tiers des antibiothérapies probabilistes n'étaient pas adaptées aux recommandations, avec parfois des choix de molécules à fort impact négatif sur l'émergence de résistance. Enfin, il semble exister une sous-utilisation franche de la bandelette urinaire au cabinet et une sur-prescription d'ECBU dans les situations de cystite aiguë simple.

Dans *La structure des révolutions scientifiques*, Thomas Kuhn écrit en substance que la multiplication des exceptions au sein d'un système annonce un changement de système [97]. Concernant notre problématique, et l'infectiologie plus largement, les voies du changement nous semblent se situer à au moins quatre échelles : celle du médecin généraliste, de la relation médecin-patient sous l'influence de composantes cognitives et sociales, celle des recommandations à adapter aux spécificités de l'ambulatoire et celle de l'organisation globale des soins dans une dynamique interprofessionnelle.

IV. Références bibliographiques :

1. Organisation Mondiale de la Santé. Les 10 principales causes de mortalité. Rapport 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/> consulté le 30/05/2018.
2. Institut de Veille Sanitaire. Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2001-2003. Rapport 2005. <http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2005/snmi/index.html> consulté le 30/05/2018
3. Institut Nationale d'Etudes Démographiques. Taux comparatif de mortalité (p. 100 000) par sexe et groupe de causes de décès. <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/mortalite-cause-deces/causes-deces/> consulté le 31/05/2018.
4. Bonnal C, Mourvillier B, Bronchard R, *et al.* Prospective assessment of hospital-acquired bloodstream infections: how many may be preventable? *Qual Saf Health Care.* 2010;19(5):e30.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States. Rapport 2013. <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html> consulté le 31/05/2018.
6. Cassini A, Diaz Högberg L, Plachouras D, *et al.* Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19:56-66.
7. Colomb-Cotinat M, Lacoste J, Brun-Buisson C, *et al.* Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, 2012. *Antimicrob Resist Infect Control* 2016;5:1-11.
8. de Kraker MEA, Wolkewitz M, Davey PG, *et al.* Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(2):398-407.
9. Martin D, Thibaut-Jovelin S, Fougnot S, *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;24:414-8.
10. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. Janvier 2017. http://ansm.sante.fr/content/download/100401/1274505/version/1/file/ANSM-rapport-antibio_2016_bd2.pdf consulté le 06/05/2018.
11. Société de Pathologies Infectieuses en Langue Française. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2014. <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf-argumentaire.pdf>

12. Marrie TJ, Swantee CA, Hartlen M. Aerobic and anaerobic urethral flora of healthy females in various physiological age groups and of females with urinary tract infections. *J Clin Microbiol* 1980;11:654-9.
13. Bhanot N, Chapnick EK, Sharma S, *et al.* Colonization or infection of the urinary tract: do we pay attention? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:501-2.
14. Leis JA, Rebick GW, Daneman N, *et al.* Reducing antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria among non-catheterized inpatients: a proof-of-concept study. *Clin Infect Dis* 2014;58:980-3.
15. Fried LP, Tangen CM, Walston J, *et al.* Frailty in older adults : evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:146-56.
16. Dalet F, Segovia T, Del Rio G. Frequency and distribution of uropathogenic *Escherichia coli* adhesines : a clinical correlation over 2000 cases. *Eur Urol* 1991;19:295-303.
17. Wiles TJ, Kulesus RR, Mulvey MA. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Exp Mol Pathol* 2008;85:11-9.
18. Lebeaux D, Ghigo JM, Beloin C. Tolérance des biofilms aux antibiotiques : comprendre pour mieux traiter. *J Anti Infect* 2014;16:112-121.
19. Mainil J. Facteurs de virulence et propriétés spécifiques des souches invasives d'*Escherichia coli*. *Ann Med Vet* 2003;147:159-171.
20. Stapelton AE. The vaginal microbiota et urinary tract infection. *Microbiol Spectr* 2016;4:1-9.
21. Köves B, Wullt B. The roles of the host and the pathogens in urinary tract infections. *Eur Urol Supp* 2016;15:88-94.
22. Foxman B. Urinary tract infection syndromes : occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28:1-13.
23. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, *et al.* A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996; 335:468-74.
24. Heytens S, De Sutter A, De Backer D, *et al.* Cystites : symptomatologie des infections urinaires non compliquées de la femme. *Exercer* 2012;101:72S-3S.
25. Gavazzi G, Delerce E, Cambau E, *et al.* Diagnostic criteria for urinary tract infection in hospitalized elderly patients over 75 years of age: a multicenter cross-sectional study. *Med Mal Infect* 2013;43:189-194.
26. Etienne M, Lefebvre E, Frebourg N, *et al.* Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis based on rapid urine test and local epidemiology : lessons from a primary case series. *BMC Infect Dis* 2014;14:137.

27. Naber KG, Schito G, Botto H, *et al.* Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008;54:1164-75.
28. Walker E, Lyman A, Gupta K, *et al.* Clinical management of an increasing threat: outpatient urinary tract infections due to Multidrug-Resistant uropathogens. *Clin Infect Dis* 2016;63:960-5.
29. Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) : rapport d'activité 2017 / Annual Report 2017. <http://www.onerba.org>
30. Elkharrat D, Arrouy L, Benhamou F, Grenet J, Le Corre A. Épidémiologie de l'infection urinaire communautaire de l'adulte en France, 2007. In: Lobel B, Soussy CJ. *Les infections urinaires*. Paris : Springer, p 2-20.
31. Peters C, Rushton HG. Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. *J Urol* 2010;184:265-273.
32. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, *et al.* Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 2002;52:729-34.
33. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, *et al.* Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LUTIW project. *Scand J Prim Health Care* 2007;25:49–57.
34. Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll Van Charante EP, *et al.* Women with symptoms of uncomplicated urinary tract infection are often willing to delay antibiotic treatment. *BMC Fam Pract* 2013;14:71.
35. Johnson JR, Russo TA. Acute pyelonephritis in adults. *N Engl J Med* 2018;378:48-59.
36. Bruyère F, Vidoni M, Péan Y, *et al.* Analyse microbiologique de plus de 600 infections urinaires fébriles prises en charge dans un réseau de soin. *Prog Urol* 2013; 23:890-8.
37. Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol* 1998;159:1224-8.
38. Bruyère F, Cariou G, Boiteux JP. Recommandations de bonnes pratiques cliniques du comité d'infectiologie de l'AFU. *Prog Urol* 2008;18:1-23.
39. Coker TJ, Dierfeldt DM. Acute Bacterial Prostatitis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2016;93:114-120.

40. De Mouy D, Cavallo JD, Armengaud M, réseau AFORCOPI-BIO. Urinary tract infection in an urban population : etiology and antibiotic sensitivity as a function of patient history. *Presse Med* 1999;30:1624-8.
41. Goldstein FW. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicenter study group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:112-7.
42. Smaill F. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:439-50.
43. Kalinderi K, Delkos D, Kalinderis M, *et al.* Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. *J Obstet Gynaecol* 2018;38:448-453.
44. Ipe DS, Sundac L, Benjamin WH Jr, *et al.* Asymptomatic bacteriuria: prevalence rates of causal microorganisms, etiology of infection in different patient populations, and recent advances in molecular detection. *FEMS Microbiology Letters* 2013;346:1-10.
45. Vergidis P, Patel R. Novel approaches to the diagnosis, prevention, and treatment of medical device-associated infections. *Infect Dis Clin North Am* 2012;26:173-86.
46. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century - A clinical super-challenge. *N Engl J Med* 2009;360:439-43.
47. Denisuik AJ, Lagacé-Wiens PRS, Pitout JD, *et al.* Molecular epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-, AmpC β -lactamase- and carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from Canadian hospitals over a 5 year period : CANWARD 2007–11. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:57-65.
48. Thibaut S, Coeffic T, Boutoille D, *et al.* Réseau de laboratoires de biologie médicale MedQual-ville. Evolution des souches d'*Escherichia coli* productrices de bêtalactamase à spectre étendu (BLSE) isolées en milieu communautaire de 2012 à 2016. *Med Mal Infect* 2018;48:S78-S79.
49. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005;352:380-91.
50. Ohly N, Teece S. Accuracy of negative dipstick urine analysis in ruling out urinary tract infection in adults. *Emerg Med J* 2003;20:362–3.
51. Jeff A, Simerville MD, William C, *et al.* Urinalysis: A Comprehensive Review. *Am Fam Physician* 2005;71:1153-62.
52. Audurier A, Burdin JC, Darbas H, Kohler F, *et al.* Evaluation of a screening test for urinary infection. *Pathol Biol* 1988;36:921-4.

53. Patel HD, Livsey SA, Swann RA, Bukhari SS. Can urine dipstick testing for urinary tract infection at point of care reduce laboratory workload? *J Clin Pathol* 2005;58:951-4.
54. Koeijers JJ, Kessels AG, Nys S, *et al.* Evaluation of the nitrite and leukocyte esterase activity tests for the diagnosis of acute symptomatic urinary tract infection in men. *Clin Infect Dis* 2007;45:894–96.
55. den Heijer CD, van Dongen MC, Donker GA, Stobberingh EE. Diagnostic approach to urinary tract infections in male general practice patients: a national surveillance study. *Br J Gen Pract* 2012;62:e780-6.
56. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med* 2017;1292:242-58.
57. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, *et al.* Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2456-64.
58. Société de Pathologies Infectieuses en Langue Française. Révision des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des Infections Urinaires Associées aux Soins (IUAS) de l'adulte, Mai 2015.
59. Société de Pathologies Infectieuses en Langue Française. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Mise au point, Décembre 2015.
60. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD000490.
61. Caron F, Galperine T, Flateau C, *et al.* Recommandations pour la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte. *Med Mal Inf* 2018;48:327-58.
62. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, *et al.* Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1781-9.
63. National Institute for Health and Care Excellence. Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing. NICE guideline, October 2018. <http://www.nice.org.uk/guidance/ng109>
64. Dijkmans AC, Zacarías NVO, Burggraaf J, *et al.* Fosfomycin: pharmacological, clinical and future perspectives. *Antibiotics* 2017;6:1-17.
65. Zhanel GG, Zhanel MA, Karlowky JA. Oral fosfomycin for the treatment of acute and chronic bacterial prostatitis caused by multidrug-resistant *Escherichia coli*. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2018;2:1-9.
66. Wennberg J, Gittelsohn A. Small area variations in health care delivery. *Science* 1973;182:1102-8.

67. Cour des comptes. La pertinence de la prescription des antibiotiques. Référé S2018-3239 du 06 novembre 2018.
68. Santé publique France. Prév'Ehpad : infections associées aux soins et traitements antibiotiques en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, résultats nationaux 2016.
69. Vorkauer S. *Les infections urinaires bactériennes de l'adulte : prise en charge diagnostique et thérapeutique*. Thèse de doctorat d'Etat : Médecine Générale. Nancy : Université de Nancy 1, 2011, 1 volume.
70. Seve A. *Evaluation de la prise en charge des infections urinaires de l'adulte en médecine générale en région Poitou-Charente*. Thèse de doctorat d'Etat : Médecine Générale. Poitiers : 2013, 1 volume.
71. de Honnaville, C-E. *Analyse des facteurs prédictifs de récurrence des prostatites aiguës bactériennes communautaires au sein d'une cohorte prospective de 158 patients pris en charge en ambulatoire par un réseau de santé*. Thèse de doctorat d'Etat : Médecine Générale. Paris : Université Paris Diderot, 2014, 1 volume.
72. Anonyme. Dossier spécial : Comment réaliser une enquête par questionnaires. <http://www.surveystore.info.fr>
73. Institut National d'Etudes Démographiques. Estimation de population fin 2017, bilan démographique. <http://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/structure-population/population-ages/#r153>
74. Denes E, Prouzergue, Ducroix-Roubertou S, *et al*. Antibiotic prescription by general practitioners for urinary tract infections in outpatients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(11):3079-83.
75. Seve A, Garcia M, Godet C, *et al*. Les recommandations n'ont qu'une influence limitée sur la prise en charge des infections urinaires en médecine générale. *Med Mal Infect* 2014;44:54.
76. Iordache L, Strazzulla A, Lekens B, *et al*. Évaluation du suivi des recommandations de prise en charge des infections urinaires en médecine de ville en France. *Med Mal Infect* 2018;48:101-2.
77. Giesen LG, Cousins G, Dimitrov BD, *et al*. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract* 2010;11:78.
78. Medina-Bombardó D, Jover-Palmer A. Does clinical examination aid in the diagnosis of urinary tract infections in women ? A systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2011;12:111.

79. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, *et al.* Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection ? JAMA 2002;287:2701-10.
80. Knottnerus BJ, Bindels PJ, Geerlings SE, *et al.* Optimizing the diagnostic work-up of acute uncomplicated urinary tract infections. BMC Fam Pract 2008;9:64.
81. Fischer-Lokou J, Pinte G. L'effet Hawthorne. Le cercle psy 2017;6.
82. Pulcini C, Lions C, Ventelou B, Verger P. Approaching the quality of antibiotic prescriptions in primary care using reimbursement data. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013;32:325-32.
83. Etienne C, Pulcini C. Prospective cross-sectional study of antibiotic prescriptions in a sample of French general practitioners. Presse Med 2015;44:e59-66.
84. Devillers L, Sicsic J, Delbarre A, *et al.* General Practitioner trainers prescribe fewer antibiotics in primary care: Evidence from France. PLoS One 2018;13:e0190522.
85. Rossignol L, Pelat C, Lambert B, *et al.* A method to assess seasonality of urinary tract infections based on medication sales and google trends. PLoS One 2013;8:e76020.
86. Delory T, Jeanmougin P, Le Bel J, *et al.* Quelle utilisation d'Antibiocliv : résultat d'une enquête en ligne auprès des utilisateurs. Poster présenté aux Journées Nationales d'Infectiologie 2015.
http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI15/posters/2015-poster-JNIBU_15.pdf
87. de Faucal, S. *Évaluation d'un programme de Développement Professionnel Continu traitant de la rationalisation de l'antibiothérapie en soins primaires : promotion et évaluation de l'outil d'aide à la prescription d'une antibiothérapie en soins primaires, Antibiocliv*©. Thèse de doctorat d'Etat : Médecine Générale. Bordeaux : U.F.R des sciences médicales, 2017, 1 volume.
88. Adam P, Herzlich C. (2017). *Sociologie de la maladie et de la médecine*. Paris : Armand Colin, 128p.
89. Azanovsky JM, Antoine E. Bilan du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007–2010, rapport DGS du 29 septembre 2010.
90. Cabral C, Ingram J, Hay AD, Horwood J, TARGET team. « They just say everything's a virus » - Parent's judgment of the credibility of clinician communication in primary care consultations for respiratory tract infections in children: A qualitative study. Patient Educ Couns 2014;95:248-53.
91. Attali C, Amade-Escot C, Ghadi V, *et al.* Infections respiratoires présumées virales - Comment prescrire moins d'antibiotiques ? Résultats de l'étude PAAIR. Rev Prat Med Gen 2003;3 (601):155-60.

92. Deleplanque D, Hennion-Gasrel F, Diblanc-Stamm A, et al. Consultations sans prescription médicamenteuse : ressentis des médecins et des patients. *Exercer* 2015;26: 13-21.
93. Collège National des Généralistes Enseignants. Recommandations de la SPILF sur les infections urinaires : une optimisation de la prise en charge à saluer, mais encore des inconnues, juin 2015.
94. Ministère de la Santé. Premier plan antibiotique quinquennal 2001-2005.
95. Ministère de la Santé. Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010.
96. Ministère de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016.
97. Kuhn T. S. (1962). *La structure des révolutions scientifiques* (1^{ère} éd., traduite par Meyer, L). Paris : Flammarion, 284p.

V. Annexes :

1. Questionnaire :

Antibiothérapie et infections urinaires en médecine générale : état des lieux.

Le questionnaire ci-dessous a pour but d'évaluer, anonymement, les pratiques professionnelles en médecine de ville concernant la prise en charge des infections urinaires chez l'adulte, notamment la mise en place de l'antibiothérapie et ses déterminants.

A) Critères démographiques et physiopathologiques

1. Sexe du patient ?

Mark only one oval.

Féminin

Masculin

2. Age du patient ?

3. Si patient de plus de 65 ans, présence d'un ou plusieurs des critères suivants ?

Check all that apply.

Perte de poids involontaire au cours de la dernière année

Vitesse de marche lente

Faible endurance

Faiblesse/fatigue/activité physique réduite

4. Patient immunodéprimé ?

Mark only one oval.

Oui

Non

5. Si oui, quel type d'immunodépression ?

Check all that apply.

Diabète

VIH

Corticothérapie / Immunosuppresseur

Hémopathie ou néoplasie solide

6. Uropathie sous-jacente (résidu post-mictionnel, lithiase récidivante, tumeur uro-néphrologique, acte récent, clairance de la créatinine < 30ml/min...)?

Mark only one oval.

Oui

Non

7. Grossesse?

Mark only one oval.

- Oui
 Non

8. Présence de matériel sur les voies urinaires (sonde urinaire, sonde JJ...)?

Mark only one oval.

- Oui
 Non

B) Diagnostic clinique et paraclinique

9. Quel(s) est(sont) le(s) signe(s) clinique(s) présent(s)?

Check all that apply.

- Brûlures mictionnelles
 Pollakiurie
 Urines troubles et/ou malodorantes
 Pesanteur pelvienne
 Fièvre
 Douleur en fosse lombaire

10. S'agit-il d'une cystite récidivante (au moins 4 épisodes sur les 12 derniers mois)?

Mark only one oval.

- Oui
 Non

11. Réalisation d'une bandelette urinaire?

Mark only one oval.

- Oui
 Non

12. Si oui :

Check all that apply.

- Présence de leucocytes
 Présence de nitrites
 Négative pour les leucocytes et les nitrites

13. Réalisation d'un examen cyto bactériologique des urines?

Mark only one oval.

- Oui
 Non

C) Prise en charge thérapeutique

14. Avez-vous débuté une antibiothérapie d'emblée

Mark only one oval.

- Oui
 Non

15. Si oui, pour quelle(s) raison(s)?

Check all that apply.

- Il s'agit d'une cystite simple
 Il s'agit d'une pyélonéphrite
 Peur du risque de pyélonéphrite
 Symptomatologie "bruyante"
 Pression du patient
 Contrainte logistique (Impossibilité d'obtenir les résultats de l'ECBU dans un délai de 48-72h maximum)

16. Autre(s) raison(s)?

17. Antibiotique prescrit / dose / durée

2. Message support du questionnaire diffusé :

Ce message s'adresse aux futur(e)s confrères(consoeurs) généralistes :
Je me permets de solliciter votre aide concernant ma thèse. Il s'agit de réaliser une étude prospective sur la prise en charge des infections urinaires chez l'adulte en ambulatoire.

Le questionnaire, une fois dans vos favoris, peut être rempli pendant ou juste après la consultation (remplissage en moins d'une minute normalement). L'idée étant de voir l'application et l'applicabilité des recommandations sur les infections urinaires en médecine générale.

Si vous aviez la gentillesse d'inclure quelques patient(e)s adultes de votre cabinet, je vous en serais reconnaissant.

Je vous sais déjà très sollicité(e)s mais je vous remercie, par avance, pour votre aide.

Romain Courseau



Antibiothérapie et infections urinaires en médecine générale : état des lieux.

Le questionnaire ci-dessous a pour but d'évaluer, anonymement, les pratiques professionnelles en médecine de ville concernant la prise en charge des infections urinaires chez l'adulte, notamment la mise en place de l'antibiothérapie et ses déterminants.

A) Critères démographiques et physiopathologiques

Sexe du patient ?

DOCS.GOOGLE.COM

Antibiothérapie et infections urinaires en médecine générale : état des lieux.

L'antibiothérapie est-elle différée selon les recommandations dans les infections urinaires de l'adulte en ambulatoire ? Etude prospective auprès des médecins généralistes.

Résumé en français :

L'antibiorésistance est un problème de santé publique majeur. Les infections urinaires (IU) représentent 15% des prescriptions antibiotiques en ville. Nous avons mené une étude prospective par questionnaires incluant les patients adultes consultant en soins primaires dans un contexte d'IU entre juin et octobre 2017. L'objectif principal était de connaître l'adéquation entre les pratiques en cabinet de médecine générale et les recommandations notamment concernant le report de l'antibiothérapie. 154 questionnaires anonymes ont été évaluables dans leur totalité. 35% des antibiothérapies décalables l'ont été. Les principaux freins déclarés étaient la peur de complication en pyélonéphrite et la pression du patient. 66% des antibiothérapies probabilistes dans les infections urinaires à risque de complication étaient conformes aux recommandations. Notre étude tend à montrer un écart significatif entre les pratiques et les recommandations dans l'antibiothérapie probabiliste des IU surtout concernant les situations où la temporisation de l'antibiothérapie est préconisée. Les résultats interrogent la pertinence de cette recommandation en médecine de ville.

Mots clés (français) : infections urinaires, antibiothérapie, ambulatoire.

Is antibiotic therapy being postponed in accordance with guidelines for urinary tract infection in adults, on an outpatient basis? Prospective study among general practitioners.

Abstract :

Resistance to antibiotics is a major public health issue. Urinary tract infections (UTI) represent 15% of all antibiotic prescriptions in ambulatory care. We carried out a prospective study with questionnaires including adult patients who present symptoms of UTI between June and October 2017. The main purpose was to assess whether guidelines are followed by general practitioners, especially when considering postponing antibiotic therapy. 154 questionnaires were completed and results analysed. 35% of deferrable antibiotic therapies were, in fact, deferred. Fear of pyelonephritis as possible complication and patient demands were the biggest hindrance. 66% of empiric antibiotic therapies in UTI with risk of complication were suitable. Our study shows a significant difference between practices of family physicians and guidelines concerning management of UTI, mostly when antibiotic therapy could be postponed. The pertinence of such a recommendation has yet to be questioned in outpatient care.

Keywords : urinary tract infection, antibiotic therapy, out-patient care.

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06