

ANNÉE 2014

N°

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Elsa NICOLAS

Présentée et soutenue publiquement le 2 Avril 2014

Prise en charge des infections urinaires en ville.
Enquête de prévalence instantanée en pharmacie d'officine
Décembre 2012 - avril 2013

Président : M. Jean-Michel ROBERT, Professeur de Chimie thérapeutique

**Membres du jury : Mme Françoise BALLEREAU, Professeur de Pharmacie
clinique et Santé publique**

Mme Sonia THIBAUT, Docteur es Sciences

M. Florian DECOSSE, Pharmacien adjoint d'officine

Sommaire

SOMMAIRE	1
LISTE DES TABLEAUX	4
LISTE DES FIGURES	5
INTRODUCTION	7
PARTIE 1 : PRESENTATION ET GENERALITE	8
1. RAPPELS DE LA MALADIE	9
1.1 DEFINITION ET TABLEAUX CLINIQUES.....	9
1.1.1 Cystite aiguë.....	9
1.1.2 Infection urinaire récidivante	10
1.1.3 Pyélonéphrite aiguë	10
1.1.4 Prostatite.....	11
1.1.5 Infection urinaire de la femme enceinte.....	12
1.2 OUTILS DE DIAGNOSTIC	13
1.2.1 La Bandelette urinaire	13
1.2.2 L'Examen CytoBactériologique des Urines (ECBU)	14
1.2.3 Les examens d'imagerie	15
1.3 EPIDEMIOLOGIE	17
1.3.1 Epidémiologie clinique.....	17
1.3.2 Epidémiologie microbiologique	18
2. RECOMMANDATIONS, BONNES PRATIQUES DE PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT	21
2.1 RECOMMANDATIONS DE L'ANSM	21
2.1.1 Cystite aiguë non compliquée	21
2.1.2 Cystite compliquée	23
2.1.3 Infection urinaire récidivante	24
2.1.4 Infection urinaire de la femme enceinte.....	25
2.1.5 Pyélonéphrite et prostatite.....	26
2.2 RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	28
2.2.1 Le plan national antibiotique	28
2.2.2 Les réseaux de surveillance	29
2.2.2.1 L'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance des bactéries aux antibiotiques (ONERBA).....	29
2.2.2.2 Medqual®	32
2.2.2.3 Antibiolor	36
2.2.3 L'étude ECO-SENS.....	37
2.2.4 Enquête sur le bon usage des Fluoroquinolones (2007/2009).....	38
2.3 CONSEILS ASSOCIES A LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE	40
2.3.1 Au sujet du traitement antibiotique	40
2.3.2 Réalisation de l'ECBU	41
2.3.3 Les conseils hygiéno-diététiques	42
2.3.3 Le traitement non antibiotique : conseil officinal sans prescription.....	43
2.3.3.1 La phytothérapie	43
2.3.3.2 L'homéopathie.....	44
2.3.3.3 L'aromathérapie	45
PARTIE 2 : ENQUETE ET DISCUSSION	47
1. MATERIELS ET METHODE	48
1.1 CONTEXTE.....	48
1.2 OBJECTIFS.....	48

1.3	DEROULEMENT DE L'ENQUETE	49
1.3.1	Type d'enquête.....	49
1.3.2	Lieu de diffusion du questionnaire	49
1.3.3	Population concernée.....	49
1.3.4	Dates	49
1.3.5	Critères	50
1.4	DIFFUSION DU QUESTIONNAIRE	50
1.4.1	: Le questionnaire	50
1.4.2	La diffusion	51
2.	RESULTATS.....	53
2.1	CARACTERISTIQUE DE LA POPULATION ETUDIEE	53
2.1.1	Consentement	53
2.1.2	Sexe	54
2.1.3	Age	55
2.1.4	Localisation géographique et lieu d'habitation.....	56
2.2	DIAGNOSTIC	58
2.2.1	Infection urinaire récidivante	58
2.2.2	Réalisation d'une bandelette urinaire	58
2.2.3	Réalisation d'un examen cyto bactériologique des urines	59
2.3	TRAITEMENTS	62
2.3.1	Antibiotiques prescrits.....	62
2.3.2	Analyse des traitements antibiotiques	64
2.3.2.1	Quinolones	64
2.3.2.2	Fosfomycine-trométamol	66
2.3.2.3	Nitrofurantoïne et céphalosporines	67
2.4	CONSEILS ASSOCIES	69
2.4.1	Conseils prodigués par le médecin	70
2.4.2	Conseils dispensés à l'officine.....	71
3.	DISCUSSION	74
3.1	TAUX DE PARTICIPATION	74
3.2	POPULATION ETUDIEE.....	75
3.2.1	Sexe	75
3.2.2	Age	75
3.3	ETUDE DES TRAITEMENTS DISPENSES	77
3.3.1	Biais.....	77
3.3.2	Les traitements antibiotiques.....	77
3.3.2.1	Quinolones	77
3.3.2.2	Fosfomycine.....	78
3.3.2.3	Nitrofurantoïne.....	78
3.4	LE ROLE DU PHARMACIEN	79
3.5	BIAIS RENCONTRES AU COURS DE L'ETUDE	81
3.5.1	Biais de sélection	81
3.5.2	Biais liés au questionnaire.....	81
3.5.3	Biais liés à l'enquêteur.....	81
3.6	CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EN FRANCE	82
3.6.1	Etat des lieux	82
3.6.2	Rôle des centres de conseils et référentiels	85
	CONCLUSION	87
	BIBLIOGRAPHIE.....	88
	ANNEXES	92

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, de l'Environnement et du Travail
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BU : Bandelette urinaire
CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération
DDJ : Dose Définie Journalière
DRSM : Direction Régionale du Service Médical de l'Assurance Maladie
ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines
EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
ESAC : European Surveillance of Antimicrobial Consumption
FQ : Fluoroquinolones
HAS : Haute Autorité de Santé
HE : Huile essentielle
ITU : Infection du Tractus Urinaire
IU : Infection Urinaire
JNI : Journée Nationale d'Infectiologie
LBM : Laboratoire d'analyses Bio-Médicales
ONERBA : Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques
PAC : Pro-Antho-Cyanidine
PNA : Pyélonéphrite aiguë
RICAI : Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse
SAU : Service d'Accueil des Urgences
SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
UFC : Unité formant colonie

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : RECAPITULATIF DES EXAMENS A REALISER EN FONCTION DE LA PATHOLOGIE SUSPECTEE, MEDQUAL [®]	16
TABLEAU 2 : FACTEURS LIES AU PATIENT FAVORISANT LES INFECTIONS URINAIRES	17
TABLEAU 3 : REPARTITION DES SOUCHES BACTERIENNES RESPONSABLES D'INFECTIONS DU TRACTUS URINAIRE, SIMPLES OU A RISQUE EN MILIEU HOSPITALIER ET NON HOSPITALIER, PILLY 2014	18
TABLEAU 4 : ESPECES BACTERIENNES RETROUVEES CHEZ DES PATIENTS PRESENTANT UNE BACTERIURIE ET DES SYMPTOMES D'ITU NON-COMPLIQUEE EN FRANCE, ETUDE ARESC, 2012	19
TABLEAU 5 : EVOLUTION DES BACTERIES RESPONSABLES D'INFECTIONS URINAIRES BASSES EN FONCTION DES ANNEES, EN POURCENTAGE	20
TABLEAU 6 : EVOLUTIONS ENVISAGEES DES RECOMMANDATIONS POUR LE TRAITEMENT DES CYSTITES AIGUES SIMPLES, SPILF, 2013	23
TABLEAU 7 : PRISE EN CHARGE ANTIBIOTIQUE D'UNE INFECTION URINAIRE CHEZ LA FEMME	25
TABLEAU 8 : PRISE EN CHARGE ANTIBIOTIQUE D'UNE INFECTION URINAIRE CHEZ LA FEMME ENCEINTE ...	26
TABLEAU 9: PRISE EN CHARGE ANTIBIOTIQUE EN CAS DE PYELONEPHRITE (CHEZ L'HOMME ET LA FEMME) OU DE PROSTATITE	27
TABLEAU 10 : SENSIBILITE DES SOUCHES <i>ESCHERICHIA COLI</i> ET <i>PROTEUS MIRABILIS</i> AUX ANTIBIOTIQUES EN FRANCE EN 2010 (RAPPORT ONERBA 2010).....	30
TABLEAU 11 : SENSIBILITE (%) AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ <i>E. COLI</i> DANS LES INFECTIONS URINAIRES COMMUNAUTAIRES, EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE, AFORCOPI-BIO 2007.....	31
TABLEAU 12 : SENSIBILITE (%) A LA CIPROFLOXACINE CHEZ <i>E. COLI</i> DANS LES INFECTIONS URINAIRES COMMUNAUTAIRES, AFORCOPI-BIO 2000, 2007, 2008, 2009 ³¹	31
TABLEAU 13 : SENSIBILITE (%) AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ <i>E. COLI</i> DANS LES INFECTIONS URINAIRES COMMUNAUTAIRES, AFORCOPI-BIO 2007, 2008, 2009	32
TABLEAU 14 : EVOLUTION DE LA SENSIBILITE D' <i>ESCHERICHIA COLI</i> AUX ANTIBIOTIQUES	34
TABLEAU 15 : PRINCIPALES RESISTANCES DES BACTERIES RESPONSABLES D'INFECTIONS URINAIRES EN EUROPE EN 2007/2008.....	37
TABLEAU 16 : PRINCIPALES RECOMMANDATIONS, ET CONSEILS, SELON LA CLASSE ANTIBIOTIQUE	41
TABLEAU 17 : NOMBRE DE QUESTIONNAIRES RECUEILLIS PAR PERIODE	53
TABLEAU 18 : REPARTITION DES CONSENTEMENTS EN FONCTION DE LA PERIODE DE RECENSEMENT.....	54
TABLEAU 19 : PROPORTION DE RETOUR SUITE A LA DIFFUSION DU QUESTIONNAIRE.....	74
TABLEAU 20 : TAUX DE RECIDIVE CHEZ LA FEMME, EXPRIME EN POURCENTAGE SELON LA CLASSE D'AGE. 76	
TABLEAU 21 : EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES PRINCIPALES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES (CLASSIFICATION ATC) EN DOSE DEFINIE JOURNALIERE/1000 HABITANTS/JOUR DES PRINCIPALES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES, RAPPORT SUR L'EVOLUTION DES CONSOMMATIONS D'ANTIBIOTIQUES, ANSM JUIN 2013.....	83
TABLEAU 22 : COMPARAISON DES CONSOMMATIONS ANTIBIOTIQUES DE VILLE EN EUROPE, EN DOSE DEFINIE JOURNALIERE PAR 1 000 HABITANTS ET PAR JOUR (DDJ/1 000H/J), RAPPORT SUR L'EVOLUTION DES CONSOMMATIONS D'ANTIBIOTIQUES, ANSM JUIN 2013.....	84

Liste des figures

FIGURE 1 : GRADIENT DE COULEUR REVELATEUR DE LA PRESENCE DE LEUCOCYTES ET DE NITRITES DANS LES URINES, POUR LES BANDETTES URINAIRES MULTISTIX® (SIEMENS)	14
FIGURE 2 : LBM PARTICIPANT AUX ACTIONS DU CENTRE MEDQUAL®	33
FIGURE 3 : EVOLUTION DE LA RESISTANCE (%) AUX ANTIBIOTIQUES DES SOUCHES D'ESCHERICHIA COLI DE 2004 A 2011 (RESEAU MEDQUAL)	34
FIGURE 4 : EVOLUTION DE LA RESISTANCE (%) AUX QUINOLONES ET CEPHALOSPORINES D'ESCHERICHIA COLI DE 2004 A 2011 (RESEAU MEDQUAL)	35
FIGURE 5 : RESISTANCE AUX QUINOLONES EN 2011 DES SOUCHES D'ESCHERICHIA COLI, EN FONCTION DU SEXE ET DE L'AGE, RESEAU MEDQUAL®	36
FIGURE 6 : PROPORTION DES « OUI » ET DES « NON » SUR LES TROIS PERIODES	54
FIGURE 7 : DISTRIBUTION DE LA POPULATION ETUDIEE EN FONCTION DU SEXE	55
FIGURE 8 : DISTRIBUTION DE LA POPULATION EN FONCTION DE L'AGE ET DISTINCTION EN FONCTION DU SEXE	56
FIGURE 9 : DISTRIBUTION DE LA POPULATION EN FONCTION DU DEPARTEMENT	57
FIGURE 10 : PROPORTION D'INFECTIONS URINAIRES RECIDIVANTES SUR LA POPULATION ETUDIEE	58
FIGURE 11 : PROPORTION D'UTILISATION D'UNE BANDELETTE URINAIRE AU CABINET MEDICAL, SUR LA POPULATION ENQUETEE	59
FIGURE 12 : REPARTITION DE LA PRESCRIPTION D'EXAMEN CYTOBACTERIOLOGIQUE DES URINES DANS LA POPULATION ETUDIEE	60
FIGURE 13 : REPARTITION DES ECBU PRESCRITS EN FONCTION DE L'INDICATION	60
FIGURE 14 ET 15 : PROPORTION D'ECBU REALISES EN CAS DE PRESCRIPTION ET CONSEQUENCES POUR LE TRAITEMENT	61
FIGURE 16 : DISTRIBUTION DES MOLECULES PRESCRITES SELON LES PERIODES DE RECUEIL	62
FIGURE 17 : PROPORTION DES PRESCRIPTIONS EN FONCTION DES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES	63
FIGURE 18 : REPARTITION DES QUINOLONES PRESCRITES	63
FIGURE 19 ET 20 : REPRESENTATION DE LA PRESCRIPTION DES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES SELON L'INDICATION	64
FIGURE 21 : REPRESENTATION DE LA PRESCRIPTION GLOBALE DES FLUOROQUINOLONES	64
FIGURE 22 ET 23 : REPARTITION DES FLUOROQUINOLONES PRESCRITES EN FONCTION DE L'INDICATION .	66
FIGURE 24: REPRESENTATION DE LA PRESCRIPTION TOTALE DE FOSFOMYCINE	66
FIGURE 25 : POSOLOGIE JOURNALIERE PRESCRITE LORS DE LA PRESCRIPTION DE NITROFURANTOÏNE	68
FIGURE 26 : DISTRIBUTION DES MEDECINS EN FONCTION DU NOMBRE DE CONSEILS DISPENSES	70
FIGURE 27 : DISTRIBUTION DES CONSEILS PRECONISES PAR LES MEDECINS	71
FIGURE 28 : PERSONNE AYANT RENSEIGNE LE QUESTIONNAIRE A L'OFFICINE	71
FIGURE 29 : DISTRIBUTION DU NOMBRE DE CONSEILS ASSOCIES A LA DELIVRANCE	72
FIGURE 30 : DISTRIBUTION DES CONSEILS PRECONISES A L'OFFICINE	73
FIGURE 31 : PRINCIPAUX CONSEILS OBSERVES CONCERNANT LE TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE	73
FIGURE 32 : REPRESENTATION DES RECIDIVES EN FONCTION DE L'AGE, CHEZ LA FEMME	76

FIGURE 33 : REPARTITION DU NOMBRE DE CONSEILS ADRESSES PAR LES MEDECINS ET PAR LES PHARMACIENS	79
FIGURE 34 : REPARTITION DES CONSEILS ADRESSES PAR LES MEDECINS ET LES PHARMACIENS	80
FIGURE 35 : ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EN VILLE DE 2000 A 2012, RAPPORT SUR L'ÉVOLUTION DES CONSOMMATIONS D'ANTIBIOTIQUES, ANSM JUIN 2013.....	82

INTRODUCTION

En France, les infections du tractus urinaire sont un motif fréquent de consultation chez le médecin généraliste. Deuxième site d'infection bactérienne¹ après l'arbre respiratoire, les infections urinaires dans leur généralité nécessitent de façon fréquente un recours médical, et de ce fait représentent 22% des prescriptions d'antibiotiques par les médecins généralistes².

Or, la résistance aux antibiotiques est un sujet de grande actualité. Il est nécessaire de prendre en considération et de respecter les recommandations émises par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

En effet, une augmentation des résistances vis-à-vis de certains antibiotiques utilisés dans le traitement des infections du tractus urinaire ont conduit dans un premier temps en 2008, à une réévaluation des recommandations par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)³. Celle-ci a alors défini les différents types d'infections urinaires avec, pour chacune d'elles, une stratégie thérapeutique adaptée en première et seconde ligne de traitement.

Par la suite, et au vu de l'utilisation importante de la nitrofurantoïne, une nouvelle mise au point des recommandations a été diffusée par l'ANSM, en 2012⁴.

Suite à cet état des lieux et dans le cadre de mon stage à MedQual[®] au cours de l'année hospitalo-universitaire, j'ai eu la possibilité d'étudier un cas de mésusage d'un antibiotique dans le cadre d'une prise en charge d'une infection urinaire récidivante chez une personne âgée, celui-ci avait été prescrit alors même que la souche bactérienne était résistante.

Il m'est alors apparu intéressant d'élaborer une enquête permettant d'apprécier les modalités de prise en charge médicamenteuse et/ou non médicamenteuse des patients présentant une infection urinaire en Pays de la Loire et Bretagne.

Partie 1 : Présentation et généralité

1. Rappels de la maladie

On distingue :

- Les infections urinaires dites communautaires dues à une colonisation bactérienne des urines normalement stériles.
La colonisation peut s'effectuer de façon ascendante à partir de la flore urétrale, et plus rarement coloniser les reins et entraînant l'aggravation en pyélonéphrite. Les bactéries peuvent diffuser par voie hématogène. Les germes pathogènes présents lors d'une septicémie colonisent le rein lors de la filtration glomérulaire.
- Les infections urinaires nosocomiales⁵ directement ou indirectement liées aux soins. La contamination du tractus urinaire est causée par un acte médical, lors de la pose d'une sonde vésicale par exemple.

Ce travail concerne les seules infections communautaires. Selon leur localisation, il existe un ensemble hétérogène d'infections classées de façon distincte, dont l'élément commun est la présence anormale de bactéries dans le tractus urinaire. Nous allons donc les définir dans les paragraphes suivants.

1.1 Définition et tableaux cliniques

1.1.1 Cystite aiguë

La cystite aiguë simple est une infection bactérienne des voies urinaires ainsi que de la paroi vésicale, sans atteinte rénale. Conséquence d'une diffusion ascendante des bactéries à partir de l'urètre, elle se manifeste par des symptômes tels que :

- des brûlures mictionnelles,
- une impériosité,
- une pollakiurie (augmentation de la fréquence des urines),
- une dysurie,
- des urines troubles.

Par ailleurs, on définit comme compliquée⁶ toute infection urinaire chez un patient présentant au moins un facteur de risque lié à :

- une anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire.
- des antécédents urologiques (reflux vésico-rénal, lithiase urinaire).
- un terrain physiologique particulier : personne âgée, enfant, femme enceinte, le sexe masculin sont des facteurs favorisant l'infection urinaire compliquée.
- une pathologie particulière : diabète, insuffisance rénale, immunodépression.

La cystite de la femme âgée de plus de 65 ans ne présentant aucune comorbidité, et celle de l'homme sont à exclure des formes compliquées. Elles sont traitées respectivement comme cystite aiguë simple et prostatite.

1.1.2 Infection urinaire récidivante

On parle de cystite récidivante lorsqu'un patient présente au moins quatre épisodes de cystite aiguë simple, sur une période de douze mois. On la considère comme grave du fait de l'altération de la qualité de vie.

1.1.3 Pyélonéphrite aiguë

Une pyélonéphrite aiguë se caractérise par une atteinte parenchymateuse rénale, généralement précédée d'une cystite aiguë simple, souvent inaperçue et non diagnostiquée.

Les symptômes visibles sont :

- des urines troubles,
- une fièvre supérieure à 39°C associée ou non à des frissons,
- une douleur unilatérale localisée au niveau des fosses lombaires, lors de l'ébranlement lombaire, c'est à dire à la palpation ou à la percussion.

Une pyélonéphrite est considérée comme simple si elle est unilatérale, sans obstruction ni hypotension.

En cas d'antécédents ou de comorbidité associés, comme définis précédemment, cette infection est considérée comme une pyélonéphrite aiguë compliquée. La prise en charge et la surveillance seront alors adaptées à la gravité et à l'état du patient.

1.1.4 Prostatite

La prostatite aiguë est une inflammation de la glande prostatique. En l'absence de traitement cette infection peut aboutir à un sepsis sévère associant des troubles irritatifs urinaires. Les symptômes prédominants sont la présence de douleurs pelviennes chez l'homme, associées à une fièvre, une pollakiurie, une dysurie et un syndrome obstructif.

Mais quatre sous-types de prostatites⁷ sont à distinguer :

- les prostatites aiguës bactériennes,
- les prostatites chroniques bactériennes ou récidivantes,
- les prostatites chroniques non bactériennes,
- les prostatites asymptomatiques.

Cette classification permet de distinguer les atteintes infectieuses de celles qui ne le sont pas, et ainsi d'établir une prise en charge adaptée.

1.1.5 Infection urinaire de la femme enceinte

Les infections urinaires gravidiques⁸ sont fréquentes en cours de grossesse chez les femmes à risque. Des antécédents de cystites récidivantes chez la femme non enceinte, des pathologies urologiques ou des pathologies associées telles que diabète, anémie, immunodépression sont des facteurs favorisant et en augmentent le risque.

Il existe trois formes d'infections :

- les bactériuries asymptomatiques : plus graves chez la femme enceinte, car potentiellement responsables d'une pyélonéphrite,
- les cystites aiguës,
- les pyélonéphrites aiguës.

1.2 Outils de diagnostic

1.2.1 La Bandelette urinaire

Pour diagnostiquer une infection urinaire, l'examen clé au cabinet médical est la bandelette urinaire (BU). Elle permet de mettre en évidence la présence de leucocytes et de nitrites dans les urines.

Une bandelette urinaire est considérée positive si on détecte une leucocyturie et/ou des nitrites. La détection des leucocytes dans les urines est significative d'une infection si le seuil est supérieur à 10^4 leucocytes par millilitre.

La détection des nitrites est le reflet de la bactériurie (présence de bactéries dans les urines normalement stériles) et se base sur la transformation des nitrates en nitrites, par les entérobactéries. Le seuil de détection est de 10^5 unités formant colonie par millilitre (UFC/ml).

Une BU négative, c'est-à-dire absence de nitrites et de leucocytes, permet d'exclure le diagnostic d'infection urinaire. Sa valeur prédictive négative est supérieure à 95%⁹. Une bandelette positive a, quant à elle, valeur prédictive positive.

Pour valider le diagnostic d'une cystite aiguë simple, seule la BU positive est nécessaire.

Plusieurs laboratoires commercialisent des bandelettes urinaires, notamment Roche[©] avec les Combur-Test[®], Siemens[©] avec la gamme Multistix[®] ¹⁰ et Uritest[®] souvent délivrées en officine.

Ces bandelettes détectent, entre autres données biologiques, la présence de leucocytes et de nitrites dans les urines. Leur valeur approximative est alors représentée par un gradient de couleur, dont la détection minimale débute à 10^4 leucocytes par millilitres, et une valeur des nitrites qui équivaut à 10^5 UFC/millilitre, cela quel que soit la bandelette utilisée.

Une bandelette est considérée comme positive ou négative vis-à-vis des leucocytes et des nitrites, mais ne permet pas de préciser leur valeur.

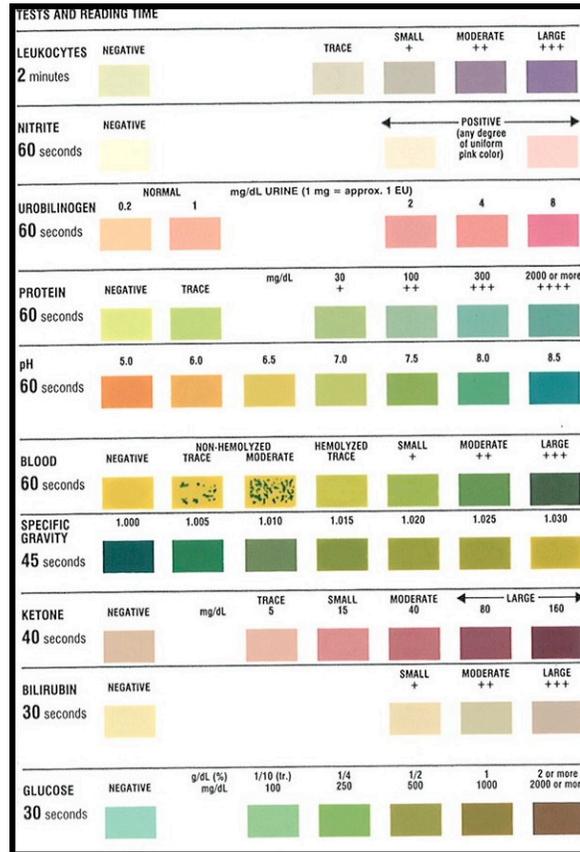


Figure 1 : Gradient de couleur révélateur de la présence de leucocytes et de nitrites dans les urines, pour les bandelettes urinaires Multistix® (Siemens)

1.2.2 L'Examen CytoBactériologique des Urines (ECBU)

Dans le cadre des autres infections urinaires, un Examen CytoBactériologique des Urines (ECBU) est nécessaire et systématique, à condition qu'il soit orienté par une bandelette urinaire positive. L'ECBU consiste à recueillir l'urine vésicale en évitant toute contamination par la flore commensale de l'urètre et de la région périnéale au moment de la miction. Il est primordial d'effectuer cet examen avant toute mise en place de traitement, afin d'en assurer au mieux l'interprétation.

L'ECBU permet dans un premier temps de mettre en évidence les éléments figurés du sang tels que leucocytes, hématies, cellules épithéliales ainsi que les bactéries. Les urines troubles à l'œil nu permettent déjà d'orienter le diagnostic.

Voici les valeurs seuils significatives¹¹ en unité formant colonie (UFC) par millilitre, d'une bactériurie associées à une leucocyturie positive, en tenant compte des signes cliniques et de la bactérie responsable :

- 10^3 UFC/ml pour les cystites aiguës à *Escherichia coli*, à *Staphylococcus saprophyticus* et à d'autres entérobactéries (*Proteus spp.* et *Klebsiella sp.*).
- 10^5 UFC/ml pour les cystites à autres bactéries (notamment entérocoque).
- 10^4 UFC/ml pour les pyélonéphrites et prostatites.

Dans un second temps, le prélèvement est mis en culture. Cela permet de déterminer la bactérie responsable de l'infection urinaire, et effectuer un antibiogramme. Un traitement antibiotique adapté à la sensibilité des germes peut alors être mis en place.

1.2.3 Les examens d'imagerie

La BU et l'ECBUC sont les deux examens principaux qui permettent d'orienter le diagnostic avec les signes cliniques déjà évoqués.

Dans de plus rares cas, des examens d'imagerie médicale peuvent aider, notamment pour mettre en évidence des anomalies du tractus urinaire, des atteintes du parenchyme rénal, ou des complications. Sont utilisées :

- l'échographie : examen « simple », non invasif.
- la tomodensitométrie (uro-TDM) : permet un examen fonctionnel.
- l'imagerie par résonance magnétique : permet l'étude morphologique et fonctionnelle de l'appareil urinaire.
- l'urétrocystographie rétrograde et mictionnelle : permet de diagnostiquer un reflux vésico-urétral.

Infection du tractus urinaire	BU	ECBU	ECBU de contrôle	Imagerie Uro TDM / Echographie
Cystite aiguë simple	X			
Cystite aiguë compliquée	X	X	Non*	
Cystite récidivante	X	X	Non*	
Pyélonéphrite aiguë simple	X	X	Non*	Echographie dans les 24 heures
Pyélonéphrite aiguë compliquée	X	X	X**	Uro-TDM ou échographie
Prostatite	X	X	X**	Echographie

* sauf si évolution défavorable

** 48 à 72 heures après l'initiation du traitement puis 4 à 6 semaines après la fin du traitement.

**Tableau 1 : Récapitulatif des examens à réaliser en fonction de la pathologie suspectée¹²,
MedQual©**

1.3 Epidémiologie

1.3.1 Epidémiologie clinique

Les infections du tractus urinaire (ITU) sont les plus fréquentes¹³ des infections bactériennes. L'incidence est estimée grâce à l'observation de l'activité des médecins généralistes et des services d'accueil des urgences (SAU) en France.

L'incidence concerne toutes les infections urinaires à partir de 15 ans. D'après une étude¹⁴ de 2007, l'incidence est estimée entre 4 et 6 millions de cas par an en France, soit 3 à 4,5 millions de cystites, 50 000 pyélonéphrites et 450 000 à 600 000 prostatites.

La cystite aiguë est cinquante fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme et concerne plus de 90% des femmes âgées de 18 à 65 ans, avec un pic d'incidence entre 18 et 39 ans.

On estime que 40% à 50% des femmes présenteront au moins un épisode d'infection urinaire au cours de leur vie, et cela d'autant plus qu'elles seront sexuellement actives. Entre 30% et 40% d'entre elles feront au moins une récurrence dans leur vie.

Plusieurs facteurs de risque d'ITU ont été identifiés et prédisposent à une plus grande susceptibilité.

- Sexe féminin : proximité anatomique de l'urètre, du vagin et du périnée.
- Age avancé : incontinence, dysfonctionnement mictionnel, sondage urinaire.
- Grossesse.
- Activité sexuelle.
- Utilisation de spermicides, de diaphragme, modification de la flore.
- Troubles du comportement mictionnel (mictions rares, retenues, incomplètes).
- Diabète.
- Anomalie organique ou fonctionnelle du tractus urinaire.
- Prise d'antibiotiques.

Tableau 2 : Facteurs liés au patient favorisant les infections urinaires¹⁵

Chez les femmes enceintes, 1% à 4% d'entre elles présentent leur premier épisode de cystite aiguë au cours de leur grossesse, bien que la bactériurie asymptomatique soit la pathologie la plus fréquente. Le risque principal chez la femme enceinte reste l'évolution défavorable en pyélonéphrite.

Chez les personnes âgées¹⁶, l'ITU est la première infection quelque soit le sexe. Le sondage urinaire à domicile est un facteur de risque accru, ainsi que les antécédents chirurgicaux génito-urinaires. L'infection urinaire est généralement asymptomatique pour 15% à 30% des hommes, et 25% à 50% des femmes.

1.3.2 Epidémiologie microbiologique

La flore bactérienne des infections urinaires est dominée par *Escherichia coli*, surtout dans la cystite aiguë. Cette bactérie est présente dans 80% à 85% des cas, et reste majoritairement isolée quelle que soit la forme clinique, le sexe, l'âge. Viennent ensuite les bactéries du genre *Proteus*, principalement *Proteus mirabilis*, puis *Staphylococcus saprophyticus*. Le genre *Klebsiella* est, quant à lui, retrouvé en milieu hospitalier¹⁷.

	Extra-hospitalier		Hôpital
	1 ^{er} épisode	récidive	
<i>E.coli</i>	85-90	68	50
<i>Proteus spp.</i>	3-4	9,5	13
<i>Klebsiella spp.</i>	<2	8	11
<i>Staphylococcus spp.</i>	2-3	4	4
<i>Streptococcus spp.</i>	1	4,5	7
Autres bactéries Gram -	1,5	6	13

Tableau 3 : Répartition des souches bactériennes responsables d'infections du tractus urinaire, simples ou à risque en milieu hospitalier et non hospitalier¹⁸, Pilly 2014

Species	France	
	Number ^a	%
<i>Escherichia coli</i>	409	83.8
<i>Proteus mirabilis</i>	15	3.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	1.0
<i>Enterobacter sp.</i> ^b	3	0.6
<i>Citrobacter sp.</i> ^c	6	1.2
Other enterobacteria ^d	5	1.0
Other than enterobacterium ^e	–	–
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	21	4.3
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0.2
Other coagulase negative staphylococci ^f	4	0.8
<i>Enterococcus sp.</i> ^g	6	1.2
<i>Streptococcus sp.</i> ^h	13	2.7
Gram positive bacteria	45	9.2
Gram negative bacteria	443	90.8
Total identified	488	
Female patients	479	–

^a Uropathogens (cfu $\geq 10^4$ /ml) tested at the Genova CL.

^b *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. sakazakii*, *Enterobacter sp.*

^c *C. brackii*, *C. freundii*, *C. koseri*.

^d *H. alvei*, *K. ornithinolytica*, *K. oxytoca*, *K. terrigena*, *Klebsiella spp.*, *M. morgani*, *Pantoea spp.*, *Serratia marcescens*, *S. odorifera*, *S. ficaria*, *S. liquefacens*, *Salmonella sp.*

^e *P. aeruginosa*, *B. cepacia*.

^f *S. bovis*, *S. capitis*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. lentus*, *S. lugdunensis*, *S. mitis*, *S. simulans*, *S. warneri*, *S. xylophilus*, *Staphylococcus sp.*, *Micrococcus sp.*

^g *E. faecalis*, *E. faecium*, and other *Enterococcus sp.*

^h *S. agalactiae*, *Streptococcus sp.*

Tableau 4 : Espèces bactériennes retrouvées chez des patients présentant une bactériurie et des symptômes d'ITU non-complicquée en France, étude ARESC, 2012¹⁹

Pour les ITU définies comme compliquées, la répartition est différente. *E. coli* est moins souvent impliquée, au profit de *Proteus mirabilis* et d'autres enterobactéries comme *Klebsiella spp.*, et *Enterobacter spp.* Celles-ci sont alors plus souvent isolées ainsi que *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida*, *Enterococcus spp.* Leur multiplicité ainsi que la résistance acquise aux anti-infectieux explique le nombre élevé de récurrences.

Depuis 1971¹⁷, la répartition des bactéries responsable des infections urinaires a peu changé. *E.coli* reste prédominant et concerne actuellement 80% des ITU. Cela s'explique notamment par ses facteurs de virulence²⁰. L'adhésion à l'épithélium urinaire est déterminante dans l'uropathogénicité. Les adhésines fimbriales dont celles appelée *pilli (fimbriae P)*, sont sécrétées à la surface de la paroi bactérienne et favorise la fixation d'*E.coli* sur la paroi vésicale et donc la colonisation au niveau du tractus urinaire. De plus, son pouvoir toxigène favorise sa virulence en sécrétant des hémolysines qui vont induire une inflammation épithéliale.

Bactéries	1971	1991	2000	2002	> 65*	hommes*	Traitement antérieur
<i>E. coli</i>	78,5	67,9	78,6	80	74	67	65
<i>P. mirabilis</i>	9,2	4,4	5,2	2	4	5	5
KES**	2,3	5,8	3,3	2	6	6	8
°Cocci Gram+	5,1-2,3	4,6-5,7	0,8-3,3	5,8-2	4-6	6-17	2-9
°Cocci Gram+	5,1-2,3	4,6-5,7	0,8-3,3	5,8-2	4-6	6-17	2-9

* Données de 1999 ; ** Groupe *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* ; ° Parmi les bactéries à Gram positif : le 1^{er} chiffre correspond aux staphylocoques, le 2^e chiffre aux entérocoques.

Tableau 5 : Evolution des bactéries responsables d'infections urinaires basses en fonction des années, en pourcentage¹⁷

Cette étude montre aussi que la répartition des autres espèces reste stable bien que l'on note un léger recul de *Proteus mirabilis*, germe restant sensible aux antibiotiques, face à *Klebsiella*.

2. Recommandations, bonnes pratiques de prise en charge et traitement

La prise en charge médicamenteuse fait suite au diagnostic qui repose sur la clinique et la réalisation de la bandelette urinaire.

La stratégie thérapeutique est à mettre en place en fonction de l'évolution naturelle de la maladie, d'une probable évolution ainsi que des antécédents du patient et des complications possibles.

Pour toutes les situations, trois règles sont à observer avant d'envisager une prise en charge antibiotique¹⁸:

- Eviter les fluoroquinolones en première intention.
- Adapter l'antibiothérapie d'emblée lors de cystites compliquées afin de limiter le risque de résistance par antibiothérapie probabiliste.
- Eviter la nitrofurantoïne en traitement prolongé du fait de sa toxicité hépatique et des risques de fibrose pulmonaire.

2.1 Recommandations de l'ANSM²¹

2.1.1 Cystite aiguë non compliquée

Par définition, la cystite aiguë simple ne concerne que les femmes. Après avoir exclu le diagnostic de pyélonéphrite aiguë (PNA), les risques de complications, et suite à une BU positive, un traitement par fosfomycine-trométamol est à mettre en place. En dose unique, le sachet de fosfomycine-trométamol est à prendre de préférence en dehors d'un repas, vessie vide. Il s'agit d'un traitement probabiliste de première intention, dont l'observance est facile et la résistance rare.

En deuxième ou troisième intention, plusieurs molécules peuvent être envisagées :

- **Pivmecillinam** (Sélexid®) : 200mg par prise, deux fois par jour pendant sept jours.

Durant les 14^{ème} Journées Nationales d'Infectiologie (JNI) de Juin 2013, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) évoquait une efficacité²² démontrée de cette molécule face aux cystites simples uniquement, associée à un faible taux de résistance d'*Escherichia coli*. Dans l'optique d'une réévaluation des recommandations²³, le pivmecillinam serait alors préconisé en seconde ligne de traitement, à une posologie envisagée de 600mg à 1200mg par jour, sur une durée à définir. Cette molécule possède un faible taux de résistance mais n'est pas remboursée, bien que la commission de transparence de l'HAS²⁴ ait diffusé un avis favorable en 2013 dans le seul cadre de la cystite simple chez la femme.

- **Nitrofurantoïne** (Furadantine®) : 150 à 350mg par jour, en trois prises pendant cinq jours.

Le faible taux de résistance des bactéries face à cette molécule en fait une alternative intéressante dans un contexte de cystite simple. La nitrofurantoïne est actuellement recommandée en deuxième intention, mais pourrait être reléguée en 3^{ème} ligne de traitement comme l'ont présenté le Professeur Caron et le Docteur Galperine lors des 14^{ème} JNI²³ ; cela dans le seul cadre des cystites simples.

- **Quinolones** : fort taux de résistance et effets indésirables non négligeables mais traitement court.
 - Dose unique : Ciprofloxacine (500mg), Ofloxacine (400mg).
 - Traitement de trois jours : Loméfloxacine (400mg par jour), Norfloxacine (800mg par jour).

Le pronostic d'une cystite aiguë simple est rapidement favorable. Pour certaines patientes, une simple cure de diurèse (plus de 1,5 litre par jour) peut suffire à une éradication spontanée du germe pathogène.

	Recommandations actuelles AFFSAPS 2008	Evolutions envisagées des recommandations 14 ^{ème} JNI 2013
1 ^{ère} intention	Fosfomycine-trométamol monodose	
2 ^{ème} intention	Nitrofurantoïne pendant 5 jours Fluoroquinolones pendant 1 à 3 jours	<i>Pivmecillinam durée de traitement restant à évaluer</i>
3 ^{ème} intention		Nitrofurantoïne pendant 5 jours Fluoroquinolones pendant 3 à 5 jours

Tableau 6 : Evolutions envisagées des recommandations pour le traitement des cystites aiguës simples, SPILF 2013

Un essai²⁵ a comparé différentes stratégies de prise en charge, notamment une antibiothérapie immédiate *versus* une antibiothérapie éventuelle différée de 48 heures. Chez la femme jeune, atteinte de cystite aigue simple, une guérison symptomatique sans antibiothérapie survient dans les 48 heures, dans 20 à 25% des cas.

2.1.2 Cystite compliquée

En cas de cystite compliquée, c'est à dire survenant sur un terrain particulier (anomalie organique ou fonctionnelle du tractus urinaire), la réalisation d'un ECBU est systématique. La résistance est fréquente à cause des antibiothérapies répétées.

L'antibiothérapie sera mise en place si possible après les résultats de l'ECBU, le spectre de l'antibiotique choisit devant être le plus étroit possible.

Les molécules qui pourront être utilisées sont :

- Amoxicilline associée ou non à l'acide clavulanique, 3g par jour pendant cinq jours.
- Cefixime, 400mg en deux prises par jour, pendant cinq jours.
- Cotrimoxazole (Bactrim[®]), au dosage de 800mg de sulfaméthoxazole associé à 160mg de trimétoprime : 2 comprimés par jour, pendant cinq jours.

Si un traitement urgent doit être mis en place avant les résultats de l'ECBU, il s'agira alors d'une prise en charge probabiliste (nitrofurantoïne, cefixime ou quinolone) et une adaptation sera à envisager suite à l'antibiogramme.

La nitrofurantoïne reste la première molécule préconisée en traitement probabiliste dans ce contexte d'infection urinaire compliquée, comme le recommandait encore le Professeur Caron²⁶ en 2013, lors des 14^{ème} JNI. Il a également été évoqué la prescription de la fosfomycine-trométamol en utilisation multidose²³.

En cas de cystite compliquée, la prise en charge médicamenteuse est généralement longue, plus de cinq jours, mais nécessite d'être modulée en fonction du germe pathogène identifié et des résistances acquises.

2.1.3 Infection urinaire récidivante

On parle de cystite récidivante lorsque la patiente présente au moins quatre épisodes par an mais sans anomalies urologiques organiques ou fonctionnelles. On retrouve souvent chez ces patientes des facteurs favorisants tels que rapports sexuels, boissons insuffisantes, rares mictions

Un ECBU est nécessaire dans les premiers épisodes mais n'est pas systématique. L'antibiothérapie est identique à la cystite aiguë simple de deuxième ou troisième intention, en veillant à changer de molécule à chaque épisode. De plus, un traitement peut être auto-déclenché par la patiente suite à une BU positive qu'elle aura elle-même réalisée.

Il est important d'informer la patiente sur les mesures d'hygiène à observer, notamment une diurèse supérieure à 1,5 litre par jour, les mictions non retenues et la régularisation du transit ainsi que la réalisation de la bandelette. Cela permet d'assurer l'autonomie de la patiente.

Une antibioprophylaxie continue est à éviter du fait de l'augmentation des résistances et de la modification permanente de la flore saprophyte (déséquilibre et rechute à l'arrêt du traitement).

Si la prophylaxie est nécessaire en cas d'épisodes très fréquents et invalidants, la prise en charge se fera par Bactrim®. La posologie est alors d'un comprimé par jour (400mg de sulfaméthoxazole + 80mg de triméthoprime) au long cours.

	1 ^{ère} intention (traitement probabiliste)	2 ^{ème} ou 3 ^{ème} intention
Cystite aigue simple Cystite récidivante	Fosfomycine trometamol 3g en unidose	Nitrofurantoïne 100mg*3/j --> 5 j Ciprofloxacine 500mg *1/j --> 1j ou 250mg*2/j --> 3j Ofloxacine 400mg*1/j --> 1j ou 200mg*2/j --> 3j Lomefloxacine 400mg*1/j --> 3j Norfloxacine 400mg*2/j --> 3j
Cystite compliquée A adapter à l'antibiogramme si besoin	Nitrofurantoïne 100mg*3/j pdt 7 j	Cefixime 200mg*2/jrs --> 5j Ciprofloxacine 500mg à 750mg *2/j --> 5j Ofloxacine 200mg* 2 à 3/j --> 5j Lomefloxacine 400mg*1/j --> 5j Norfloxacine 400mg*2/j --> 5j

Tableau 7 : Prise en charge antibiotique d'une infection urinaire chez la femme²⁷

2.1.4 Infection urinaire de la femme enceinte

Pour une bactériurie asymptomatique, la molécule à instaurer est choisie en fonction des résultats de l'antibiogramme : amoxicilline, associée ou non à l'acide clavulanique (sauf en cas de risque d'accouchement prématuré), céfixime, cotrimoxazole (sauf 1^{er} trimestre), nitrofurantoïne, pivmecillinam. Une BU mensuelle est à réaliser jusqu'au terme de la grossesse.

Pour une cystite aigue gravidique, une antibiothérapie probabiliste est à mettre en place avant les résultats de l'antibiogramme systématique²⁸ :

- **Cefixime** : 400 mg par jour, pendant cinq jours.
- **Nitrofurantoïne** : 300mg par jour, pendant sept jours.

Suite aux résultats, il peut être nécessaire de réévaluer le traitement. L'antibiothérapie de relais est identique à celle de la bactériurie asymptomatique. Un ECBU de contrôle mensuel sera réalisé jusqu'à l'accouchement.

En cas d'aggravation en pyélonéphrite, l'hospitalisation est conseillée. Un ECBU ainsi qu'une échographie de l'appareil urinaire et un bilan foetal sont à réaliser en urgence. Une antibiothérapie probabiliste par une céphalosporine de 3^{ème} génération (C3G) est instaurée, associée ou non à un aminoside s'il s'agit d'une forme sévère (obstacle, sepsis sévère, choc septique).

La durée totale du traitement est d'au moins quatorze jours.

Infection urinaire chez la femme enceinte		
Bactériurie asymptomatique	Nitrofurantoïne	100mg*3/j --> 7j
	Amoxicilline	1g*3/j --> 5j
	Amox/Ac-clav	
	Cefixime	200mg*2/jr --> 5 j
	Pivmecillinam	400mg*2/jr --> 5 j
Cystite aigue gravidique A adapter en fonction de l'antibiogramme	Cefixime	200mg*2/jr au moins 5 j
	Nitrofurantoïne	100mg*3/jr au moins 7 j

Tableau 8 : Prise en charge antibiotique d'une infection urinaire chez la femme enceinte²⁷

2.1.5 Pyélonéphrite et prostatite

Suite au diagnostic clinique et à un ECBU systématique, dans le cadre des pyélonéphrites simples et compliquées ainsi que des prostatites, un traitement probabiliste est mis en place de manière identique quelque soit la pathologie.

On instaure rapidement :

- Une **céphalosporine de 3^{ème} génération** : ceftriaxone ou cefotaxime par voie parentérale.
- Ou une **fluoroquinolone** : ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine par voie orale ou parentérale.

Dans le cadre d'une pyélonéphrite, un traitement par voie orale est préconisé suite aux résultats de l'antibiogramme. Le relais se fait par amoxicilline, amoxicilline et acide clavulanique, céfixime, fluoroquinolone (identiques au traitement probabiliste) ou cotrimoxazole.

Dans le cas d'une pyélonéphrite aiguë simple²¹, sans signe de complication, la durée de l'antibiothérapie relais est de 7 jours pour les fluoroquinolones, et de 10 à 14 jours pour les autres molécules. Si la pyélonéphrite diagnostiquée présente des signes de complications, la durée du traitement relais est souvent de 10 à 14 jours, mais peut dépasser les 21 jours. Les molécules utilisées sont les mêmes.

Pour une prostatite, l'antibiothérapie de relais privilégie deux classes de molécules : les fluoroquinolones ou le cotrimoxazole. La durée du traitement varie entre 14 et 21 jours pour une prostatite aigue et peut s'étendre jusqu'à 12 semaines en cas de prostatite diagnostiquée comme compliquée.

	Traitement probabiliste en urgence	Relais oral après antibiogramme
Pyélonéphrite aigue simple Ou pyélonéphrite compliquée Ou pyélonéphrite gravidique Ou prostatite aigue	Ceftriaxone 1g*1/j en IV voire 2g*1/j --> 10-14j Cefotaxime 1g*3/j en IV voire 2g*3/j --> 10-14j Ciprofloxacine 500 à 750mg*2 /j (VO) 400mg*2-3/j (IV) --> 7j Levofloxacine 500*1/j PO ou IV --> 7j Ofloxacine 200*2 à 3/j PO ou IV -->7j	Amoxicilline Amox/Ac clavulanique Cefixime Cotrimoxazole Lévofloxacine, Ofloxacine, Ciprofloxacine
Durée du traitement entre 10 et 14 jours, jusqu'à 21 jours pour les formes compliquées.		

Tableau 9: Prise en charge antibiotique en cas de pyélonéphrite (chez l'homme et la femme) ou de prostatite²⁷

Une prise en charge médicamenteuse adaptée en fonction de la pathologie et du contexte est importante. Il est nécessaire d'assurer une guérison totale, de limiter le risque de récurrence et donc le risque de sélection de bactéries résistantes.

2.2 Résistance aux antibiotiques

L'augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques est un problème de santé publique.

Plusieurs facteurs influent sur la fréquence et le niveau de sensibilité des germes pathogènes aux antibiotiques, notamment l'utilisation d'une antibiothérapie dans les mois précédents, une hospitalisation²⁹...

Une étude³⁰ européenne, réalisée entre 1997 et 2002 surveillait l'utilisation ainsi que la prescription d'antibiotiques dans vingt six pays. Elle a mis en évidence un lien entre consommation d'antibiotiques et émergence de résistance.

Sur ces vingt six pays étudiés, cette enquête soulignait que la France était alors le pays le plus consommateur d'antibiotiques en Europe. En effet, la proportion en France était de 32 DDJ (Dose définie journalière) pour 1000 habitants, contrairement aux Pays Bas où le taux était de 10 DDJ pour 1000 habitants, la moyenne européenne étant actuellement de 20 DDJ pour 1000 habitants. Un lien direct entre pays grands consommateurs d'antibiotiques et émergence de bactéries résistantes a été établi.

2.2.1 Le plan national antibiotique

Le plan national antibiotique 2011-2016 fait suite aux deux plans nationaux pluriannuels 2001-2005 et 2006-2010. Il vise à maîtriser et à rationaliser la prescription d'antibiotiques pour aboutir à une utilisation plus raisonnée. Ce plan a été mis en place dans un contexte particulier d'antibiorésistance et d'impasse thérapeutique contre les infections bactériennes.

Ce plan énumère 21 actions différenciées en trois axes, afin d'améliorer et de contrôler la prescription d'antibiotiques :

- Axe stratégique I : Renforcer l'efficacité de la prise en charge des patients :
 - Améliorer les règles de prise en charge.
 - Informer les professionnels de santé.
 - Sensibiliser la population aux enjeux de juste prise en charge.

- Axe stratégique II : Préserver l'efficacité des antibiotiques existants :
 - Renforcer la surveillance des consommations et des résistances.
 - Réduire la pression de sélection de certains germes pathogènes.
 - Encadrer la dispensation des antibiotiques.
- Axe stratégique III : Promouvoir la recherche et définir les priorités de recherche.

La résistance aux antibiotiques est un réel problème de santé publique qui pourrait entraîner à l'avenir une inefficacité de certaines familles d'antibiotiques, voire de tous les traitements disponibles vis-à-vis d'une bactérie.

Répondant aux besoins de ces différents plans nationaux, les réseaux de surveillance ont permis de mettre en évidence certains facteurs de risque d'antibiorésistance, et permettent une analyse précise et permanente de la situation épidémiologique à l'échelon national, assurant par leur localisation un maillage du territoire français.

2.2.2 Les réseaux de surveillance

2.2.2.1 L'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance des bactéries aux antibiotiques (ONERBA)

En France, l'ONERBA a été créé en 1997 et regroupe actuellement 21 réseaux de surveillance qui s'appuient essentiellement sur des laboratoires et réseaux hospitaliers, mais également des laboratoires d'analyse médicale de ville, un réseau de laboratoires vétérinaires et des centres nationaux de référence.

L'ONERBA a pour objectif de rassembler et d'analyser les données des différents réseaux. Il publie un rapport annuel concernant la résistance bactérienne. Il met également en place des études ponctuelles et en assure la diffusion.

Le rapport de 2009/2010³¹ référence les principaux pathogènes responsables des infections urinaires communautaires et les proportions de sensibilité des différentes souches aux antibiotiques.

Le rapport de 2010 fait état d'une nette augmentation de la résistance de *E.coli* vis-à-vis des fluoroquinolones, passant de 5% en 2000 à 16% en 2009. L'augmentation des résistances de cette souche pour les autres antibiotiques est moins conséquente, de l'ordre de 5%. La résistance reste constante à 50% pour l'amoxicilline. Les bactéries restent très sensibles à la fosfomycine.

	Fréquence des bactéries retrouvées	Antibiotiques					
		Amoxicilline	Amoxicilline - Ac clavulanique	Cotrimoxazole	Fluoroquinolones	Furanes	Fosfomycine
<i>Escherichia coli</i>	83,80 %	50 %	65 %	76 %	87 %	96 %	99 %
<i>Proteus mirabilis</i>	3,10 %	57 %	79 %	73 %	78 %	-	-

Tableau 10 : Sensibilité des souches *Escherichia coli* et *Proteus mirabilis* aux antibiotiques en France en 2010 (Rapport ONERBA 2010)³¹

Pour *Proteus mirabilis*, l'augmentation de résistance se fait vis-à-vis des fluoroquinolones, passant de 87% de souches sensibles à 78% en 2008, ainsi que pour le cotrimoxazole, 81% à 73% en 2008. Concernant *Klebsiella*, la proportion de souches sensibles aux fluoroquinolones diminue de 6%, passant de 95% en 2000 à 89% en 2008. Pour le cotrimoxazole, la résistance augmente atteignant ainsi 13% (93% en 2000, 87% en 2008)

Le réseau AFORCOPI-BIO publiait en 2008, dans le rapport précédent de l'ONERBA, ses résultats concernant les *Escherichia coli* responsables d'infections urinaires communautaires.

Antibiotiques/ Antibiotics	Population incluse/ Overall population N= 548	Adultes/ Adults N=535	Femmes 15-65 ans/ Females 15-65 years N=281	Femmes de plus de 65 ans/ Females over 65 years N=182	Hommes/ Men N=72
Amoxicilline	56,0	56,0	59,8	55,0	47,2
Amoxicilline + acide clavulanique	76,0	76,0	81,1	70,9	70,8
Céfalotine	72,0	72,0	72,6	74,2	63,9
Céphalosporines de 3 ^e génération injectables	98,0	98,0	97,5	98,4	95,8
Gentamicine	97,0	97,0	98,2	96,2	95,8
Acide nalidixique	86,0	85,0	92,9	78,0	75,0
Norfloxacine	89,0	89,0	95,0	83,5	77,8
Ciprofloxacine	90,0	90,0	95,4	85,7	77,8
Furanes	96,0	96,0	97,7	93,1	93,8
Fosfomycine	99,0	99,0	99,6	99,4	96,7
Cotrimoxazole	80,0	80,0	83,3	76,9	75,0

Etude ponctuelle prospective multicentrique menée sur 11 laboratoires d'analyses médicales de ville en 2007 (3 mois).
Dans chaque centre, inclusion de 50 souches consécutives non redondantes d'*E. coli* isolées d'infection urinaire communautaire (cliniques exclues).
Prospective multicentre study conducted in 11 private practice laboratories, within a period of 3 months in 2007.
In each centre, inclusion of 50 consecutive strains of E. coli isolated from community-acquired urinary tract infections (private healthcares are excluded).

Tableau 11 : Sensibilité (%) aux antibiotiques chez E.coli dans les infections urinaires communautaires, en fonction de l'âge et du sexe, AFORCOPI-BIO 2007³¹

Mis à jour en 2012 lors de la RICAI³² (Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse), ces résultats soulignent une résistance d'*E.coli* à la ciprofloxacine équivalente à 9% en 2011 et dont les taux sont plus élevés chez la femme de plus de 65 ans et chez l'homme.

Années/Years	2000		2007		2008		2009	
Adultes/Adults	n	%	n	%	n	%	n	%
Femmes 15-65 ans/Women 15-65 years	242	97,0	281	95	237	93,7	255	91
Femmes > 65ans/Women over 65 years	161	94,0	182	86	187	82	201	78,1
Hommes/Men	54	91,0	72	78	57	83	49	72

Etude ponctuelle prospective multicentrique menée sur 11 laboratoires d'analyses médicales de ville (3 mois chaque année)
Dans chaque centre, inclusion de 50 souches consécutives non redondantes de *E. coli* isolées d'infection urinaire communautaire (cliniques exclues)
Prospective multicentre study conducted in 11 private practice laboratories, within a period of 3 months each year
In each centre, inclusion of 50 consecutive strains of E. coli isolated from community-acquired urinary tract infections (private healthcares are excluded)

Tableau 12 : Sensibilité (%) à la ciprofloxacine chez E.coli dans les infections urinaires communautaires, AFORCOPI-BIO 2000, 2007, 2008,2009³¹

En 2010, les résultats successifs des années 2007 à 2009 tendent à montrer une augmentation régulière de la résistance aux fluoroquinolones d'*E.coli* retrouvée lors d'infections urinaires communautaires. La résistance face à la ciprofloxacine et l'acide nalidixique progresse de 6% entre 2007 et 2009. La sensibilité des souches bactériennes recueillies reste stable vis-à-vis de la fosfomycine et de la nitrofurantoïne.

Antibiotiques/Antibiotics	2007	2008	2009
	Population incluse/ Overall population n= 548	Population incluse/ Overall population n= 509	Population incluse/ Overall population n= 546
Amoxicilline	56,0	58,7	57,0
Amoxicilline + acide clavulanique	76,0	73,5	70,4
Céphalosporines de 3 ^e génération injectables	98,0	98,4	96,2
Gentamicine	97,0	96,3	94,9
Acide nalidixique	86,0	83,0	80,0
Ciprofloxacine	90,0	88,2	84,8
Furanes	96,0	96,9	95,2
Fosfomycine	99,0	98,8	99,3
Cotrimoxazole	80,0	79,0	76,1
% <i>E. coli</i> BLSE/% <i>E. coli</i> ESBL	1,00	0,98	1,83

Etude ponctuelle prospective multicentrique menée sur 11 laboratoires d'analyses médicales de ville en 2007, 2008, 2009 (3 mois)
 Dans chaque centre, inclusion de 50 souches consécutives non redondantes d'*E. coli* isolées d'infection urinaire communautaire (cliniques exclues) : adultes et enfants
 Prospective multicentre study conducted in 11 private practice laboratories, within a period of 3 months in 2007, 2008, 2009 (3 months)
 In each centre, inclusion of 50 consecutive strains of *E. coli* isolated from community-acquired urinary tract infections (private healthcares are excluded) adults and children

Tableau 13 : Sensibilité (%) aux antibiotiques chez *E.coli* dans les infections urinaires communautaires, AFORCOPI-BIO 2007, 2008, 2009³¹

Les résultats de surveillance du centre MedQual[®] pour *E coli* sont publiés en temps réel sur son site et chaque année dans les rapports de l'ONERBA.

2.2.2.2 Medqual[®]

MedQual[®] est un centre d'informations et de ressources pour le bon usage des antibiotiques.

Grâce aux soirées de formation, en particulier pour accompagner la Journée Européenne d'Information sur les Antibiotiques et la Semaine Européenne de la Vaccination, MedQual[®] participe fortement à l'axe stratégique I du plan antibiotique. Son site internet met à disposition des ressources accessibles aux professionnels de santé ou au grand public. Afin d'accompagner les professionnels de santé dans leurs prescriptions, MedQual[®] offre également un service de conseil en ligne.

MedQual[®] assure également un suivi de la consommation d'antibiotiques et les résistances bactériennes, tant en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire.

Créé en 2004, le réseau MedQual[®], initialement limité à la Région Pays de la Loire, s'est élargi à 246 laboratoires d'analyses biomédicales (LBM) répartis sur les 4 régions du Grand Ouest (Bretagne, Basse-Normandie, Centre et Pays de la Loire) mais également en région Rhône-Alpes, Auvergne et Lorraine. Par ailleurs, MedQual[®] travaille en collaboration avec les établissements de santé de la région Pays de la Loire et Bretagne, ainsi qu'avec certains EHPAD (Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes) rattachés à un établissement de santé.

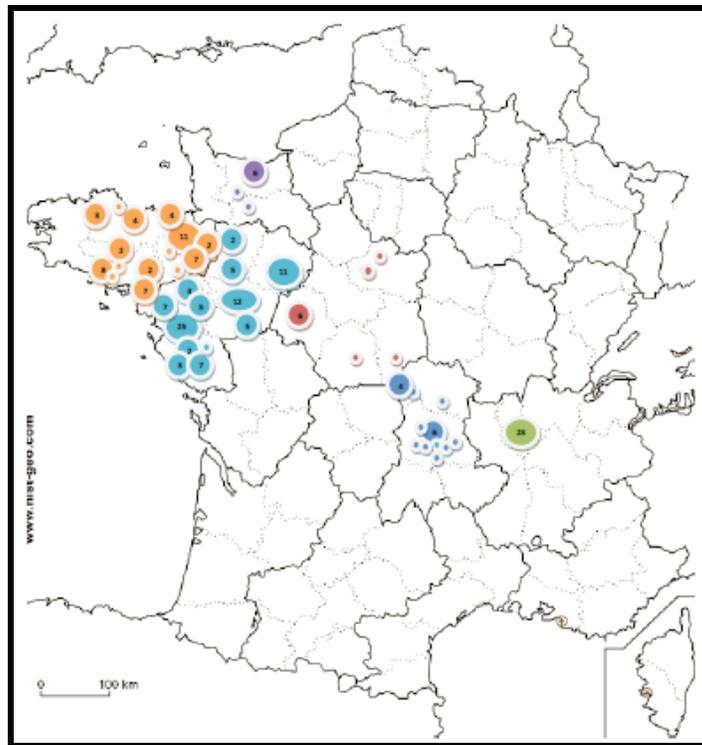


Figure 2 : LBM participant aux actions du centre MedQual[®]³³

En 2007, MedQual[®]³⁴ a réalisé une étude sur la sensibilité des souches bactériennes retrouvées lors d'infections communautaires acquises. Pour *Escherichia coli*, 97,2% des souches ont été recueillies dans les urines.

Antibiotics	2004		2005		2006		2007	
	n	S (%)						
Amoxicillin	17,199	60.7	20,323	59.07	17,476	53.86	17,496	54.94
Amoxicillin - clavulanic acid	17,210	77.46	20,922	80.11	18,836	80.43	19,098	75.43
Cefixime	1451	97.72	11,505	96.56	10,517	97.14	8631	96.92
Cephalosporins of third generation (ceftazidime, cefotaxime and ceftriaxone)	ND	ND	5970	99.2	8612	99.15	10,683	98.82
Nalidixic acid	14,955	88.85	3364	87.4				
Ofloxacin / norfloxacin	14,715	91.36	18,908	91.32	17,761	89.2	18,561	87.14
Ciprofloxacin	15,019	94.51	18,366	94.01	17,802	92.81	18,254	91.62
TMP-SMX	1637	84.99	16,978	85.31	17,890	83.71	17,798	82.45
Nitrofurantoin	1668	98.67	16,917	96.43	18,608	81.71	18,753	95.85

Tableau 14 : Evolution de la sensibilité d'Escherichia coli aux antibiotiques³⁴

Le taux de bactéries sensibles à l'amoxicilline a diminué de façon constante durant ces dernières années dans notre région, passant de 60,7% en 2004, à 54,94% en 2007. Céfotaxime, ceftazidime et ceftriaxone restent les molécules les plus actives contre cet agent bactérien.

En 2012, ces données ont été réévaluées³⁵.

Entre 2004 et 2011, 254 233 souches d'E.coli ont été isolées, dont 98,7% provenaient d'échantillons urinaires. Il a été observé une augmentation de la résistance de cette bactérie vis-à-vis de l'amoxicilline, associée ou non à l'acide clavulanique, ainsi qu'au cotrimoxazole. La résistance à l'acide nalidixique a augmenté progressivement et celle à la ciprofloxacin, restée stable jusqu'en 2005, a fortement progressé depuis.

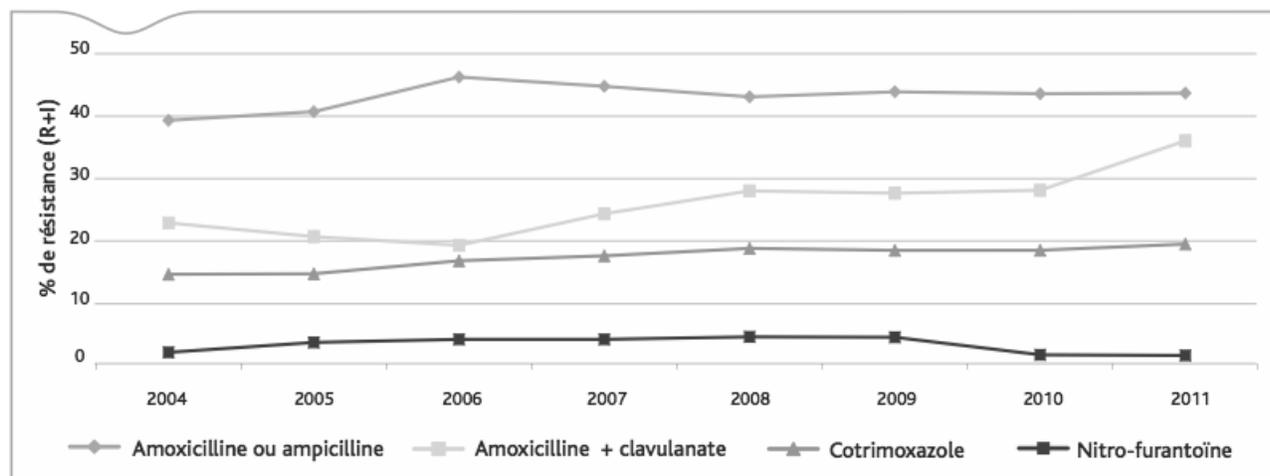


Figure 3 : Evolution de la résistance (%) aux antibiotiques des souches d'Escherichia coli de 2004 à 2011 (réseau MedQual)³⁵

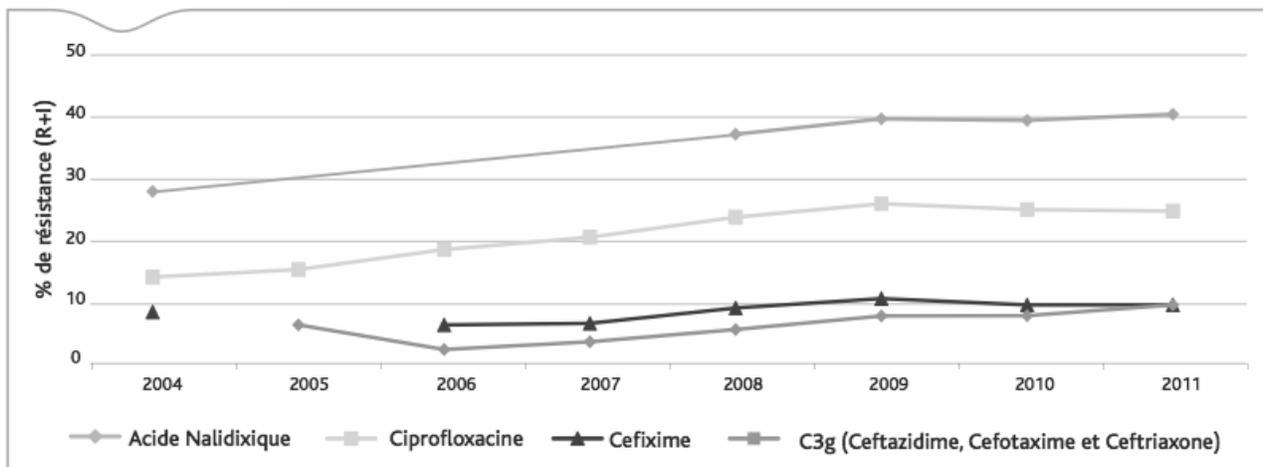


Figure 4 : Evolution de la résistance (%) aux quinolones et céphalosporines d'*Escherichia coli* de 2004 à 2011 (réseau MedQual)³⁵

La résistance à la nitrofurantoïne a diminué durant cette période. Les céphalosporines de 3^{ème} génération sont les molécules les plus actives, et la résistance aux céphalosporines de façon générale est restée stable entre 2004 et 2011.

Ce réseau participe à la surveillance dite de routine des résistances aux antibiotiques en milieu communautaire, et étudie des profils bien particuliers. Des différentes souches isolées lors de cette étude, il en ressort que la résistance face aux quinolones est plus importante chez les hommes que chez les femmes et augmente quelque soit le sexe en fonction de l'âge.

L'émergence de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques est un problème de santé publique, qui justifie une surveillance constante de l'écologie bactérienne. Par son action, MedQual[®] offre aux professionnels de santé un état des lieux en temps réel de la situation en région Pays de la Loire et Bretagne, afin de les accompagner dans leurs prescriptions.

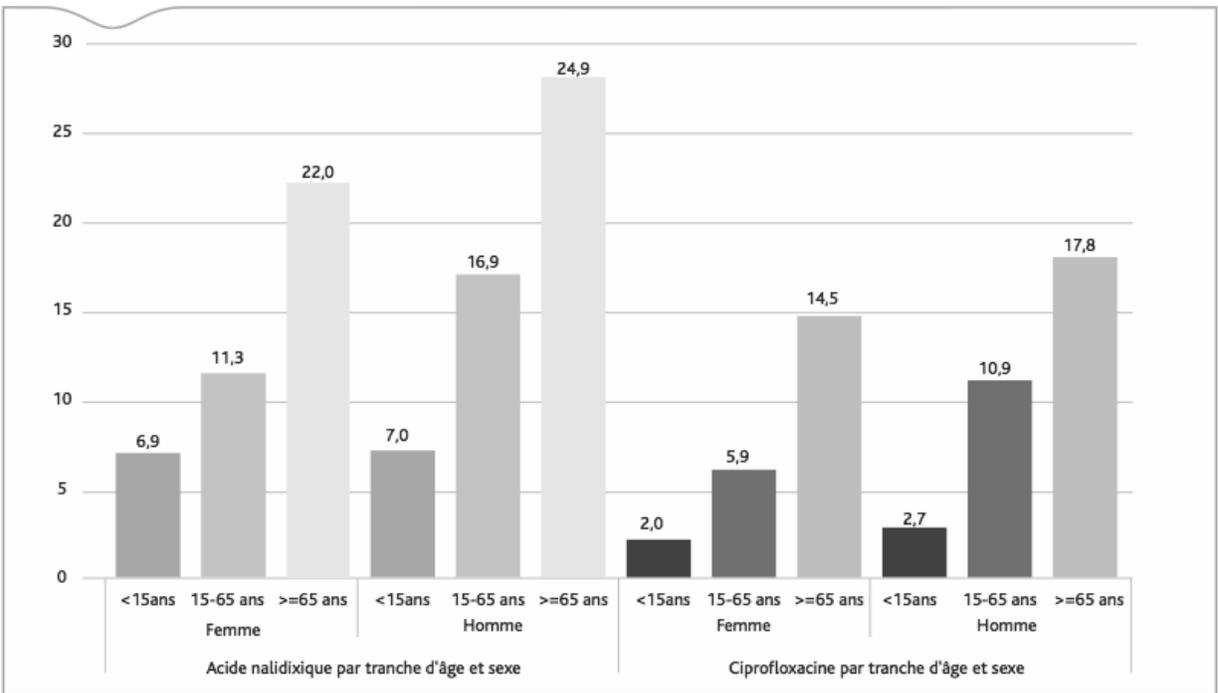


Figure 5 : Résistance aux quinolones en 2011 des souches d'*Escherichia coli*, en fonction du sexe et de l'âge, réseau MedQual^{®35}

2.2.2.3 Antibior³⁶

Le réseau Lorrain d'Antibiologie ou Antibior est un réseau constitué de professionnels de santé, médecins, pharmaciens et biologistes, exerçant en établissement de santé ou en ville.

Créé en 2003, ce réseau a pour objectif d'élaborer, de valider puis d'utiliser les référentiels régionaux (Antibioguide) pour développer les pratiques d'évaluation de bon usage des anti-infectieux. Par ses actions, il contribue à la formation continue. Comme le réseau MedQual[®], le réseau Antibior a également mis en place un service de conseil téléphonique et un site internet.

2.2.3 L'étude ECO-SENS

Le projet ECO-SENS³⁷ soutenu par l'ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption) est la première enquête à l'échelon européen examinant la prévalence et la sensibilité de *E coli* dans les infections urinaires non compliquées chez la femme.

Les premiers résultats de cette étude ont été publiés en 2000 puis réactualisés entre 2007 et 2008. Les prélèvements urinaires de 1697 femmes âgées de 18 à 65 ans ont été analysés afin de déterminer la sensibilité d'*Escherichia coli* aux antibiotiques au niveau européen en dégagant le pourcentage de germes résistants en fonction des familles d'antibiotiques.

Classe thérapeutique	% de résistance <i>Escherichia coli</i>	% de résistance <i>Proteus mirabilis</i>	% de résistance <i>Klesbiella spp</i>	% de résistance Enterobactéries
AminoPénicilline (Ampicilline et/ou Amoxicilline)	25-35 %	16 %	83 %	40%
Cotrimoxazole	15-20 %	25,5%	-	-
Amoxicilline + Acide clavulanique	2-10 %	-	-	20%
Fosfomycine	-	-	57%	16%
Quinolone	5 %	-	-	-
Nitrofurantoin	-	-	-	40%

Tableau 15 : Principales résistances des bactéries responsables d'infections urinaires en Europe en 2007/2008³⁷

On remarque qu'à l'échelon européen, la résistance d'*E.coli* vis-à-vis de l'amoxicilline est moins importante qu'en France (35% versus 50%). Le taux de résistance aux fluoroquinolones est également plus faible.

Par la suite, de nombreuses études ont mis en évidence une corrélation entre le volume de prescription des fluoroquinolones³⁸ et la prévalence des résistances bactériennes à cette famille. Suite à plusieurs traitements antibiotiques ou en cas de prophylaxie, on remarque l'émergence de souches *E.coli* résistantes à la ciprofloxacine.

Dans le but de limiter l'utilisation empirique des fluoroquinolones, un guide de prise en charge des infections urinaires par les antibiotiques a été diffusé à l'échelon régional en Lorraine. Son impact a été mesuré dans plusieurs établissements de santé de la région³⁹.

2.2.4 Enquête sur le bon usage des Fluoroquinolones⁴⁰ (2007/2009)

Les fluoroquinolones par leur spectre large et leur bonne diffusion sont des molécules faciles à prescrire, mais pas toujours adaptées. Leur prescription en masse est associée à l'émergence de résistance bactérienne.

L'enquête réalisée grâce au réseau Antibior avait pour but d'évaluer en deux temps l'utilisation des fluoroquinolones à l'hôpital à l'échelon régional en Lorraine.

Le premier tour permettait d'effectuer un état des lieux des prescriptions de FQ au sein de 24 établissements de santé adhérant au réseau Antibior dont 1538 prescriptions ont été recueillies et analysées.

Il s'agissait par la suite d'évaluer la pertinence des prescriptions par rapport aux recommandations et d'accompagner cette mesure d'un « Antibioguide », recueil des recommandations locales, diffusé à l'échelon régional.

Concernant le motif de prescription, il s'agissait pour 42% de pathologies pulmonaires et pour 29% de pathologies urinaires soit 435 prescriptions.

Sur ce premier tour, 104 prescriptions de fluoroquinolones, soit 24%, ont été réalisées pour des indications d'infections urinaires qui ne relevaient pas d'une prescription de FQ.

Suite à ces premières conclusions, un guide régional³⁹ pour la prise en charge des infections urinaires sur les pratiques antibiotiques a été rédigé.

Ce recueil propose des définitions, une stratégie de diagnostic, un recensement des principaux germes pathogènes responsables d'ITU ainsi que des choix thérapeutiques adaptés à chaque situation clinique selon le mode de prise en charge (ville ou hôpital).

En plus des recommandations de bon usage des antibiotiques dans ce cadre précis, il spécifie également trois points essentiels à retenir lors de la prescription :

- Pas de traitement par FQ en cas de bactériurie asymptomatique (sauf cas particuliers).
- Pas de FQ dans la cystite aigue non compliquée.
- Chez la femme âgée, une infection urinaire est définie comme compliquée uniquement s'il y a présence de comorbidité.

Suite à la diffusion du guide, un second tour a été réalisé. Sur un total de 944 formulaires remplis, 302 concernaient des infections urinaires, soit 32%. Sur ces 302 formulaires, 12% des prescriptions ne relevaient pas de l'indication de mise en place d'une fluoroquinolone.

L'amélioration de la pertinence des prescriptions de fluoroquinolones dans ce contexte hospitalier a été jugée significative entre le 1^{er} et le 2^{ème} tour. Une diminution de 12% des FQ a été observée entre ces deux tours. La conformité de ces prescriptions a été évaluée comme juste dans 36% des cas au 1^{er} tour, contre 55% au 2^{ème} tour, soit une correction significative des pratiques observées. La pertinence des prescriptions des fluoroquinolones dans le contexte des infections urinaires a significativement progressé suite à la formation des professionnels de santé vis-à-vis de cette classe thérapeutique, entre les deux tours de cet audit.

De façon générale, cette étude aboutit à la conclusion que dans un contexte de stratégie générale de bon usage des antibiotiques, cet Antibioguide a eu un impact favorable sur la prescription des fluoroquinolones à l'hôpital. Face à l'augmentation constante des résistances, il paraît aujourd'hui important de conserver l'efficacité de cette classe antibiotique. Il est nécessaire de réduire la résistance d'*Escherichia coli* vis-à-vis de cette famille en limitant son utilisation aux seules infections urinaires hautes ainsi qu'aux prostatites.

Globalement, afin de limiter l'apparition de résistances, il est conseillé de ne pas utiliser la même classe d'antibiotiques en cas de récurrence dans les six mois suivants une première infection. Prescrire dès que possible les antibiotiques dont la durée de traitement reste la plus courte, permet de limiter l'impact sur la flore de l'organisme.

2.3 Conseils associés à la prise en charge médicamenteuse

Afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique et de limiter le risque de récurrences, de nombreuses informations sont à transmettre au patient au moment de la prescription par le médecin et lors de la délivrance par le pharmacien.

2.3.1 Au sujet du traitement antibiotique

Les conseils concernant le traitement seront à adapter en fonction de la classe d'antibiotique utilisée.

Il est important de préciser le moment de prise opportun pour une efficacité optimale, de rappeler la posologie et d'insister sur l'observance du traitement au moment de la délivrance. En effet, un traitement interrompu précocement ne permet pas toujours une guérison totale. Le risque de voir réapparaître les symptômes sera alors présent ainsi que celui de voir apparaître une antibiorésistance, comme cela a été évoqué précédemment. Il sera alors nécessaire d'envisager l'utilisation d'une autre classe d'antibiotiques.

Les effets indésirables de certaines familles sont à prendre en compte. Leur apparition peut avoir un impact négatif sur l'observance ou nécessiter un changement de traitement. Il est donc important d'en informer le patient.

Classe d'antibiotique	Principales recommandations et effets indésirables
Fosfomycine	<u>Recommandations</u> : Monodose, à prendre la vessie vide, avec un grand verre d'eau. Maintenir une stase dans la vessie en évitant les mictions le plus longtemps possible. Favoriser la prise au coucher. Espacer la prise du repas afin de favoriser l'absorption.
Fluoroquinolones	<u>Recommandations</u> : Espacer les prises des repas afin de limiter la complexation avec le fer, le zinc et le calcium présents dans l'alimentation. <u>Effets indésirables</u> : Photosensibilisation. Arthropathie et tendinopathie imposant l'arrêt du traitement. Risque d'arythmie chez les patients à risque. Abaissement du seuil épileptogène.
Céphalosporines	<u>Recommandations</u> : Pas de recommandations particulières. <u>Effets indésirables</u> : Manifestation allergique (urticaire, œdème de Quinck), syndrome d'hypersensibilité cutanée, troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées)
Nitrofurantoïne	<u>Recommandations</u> : Les traitements prolongés continus ou intermittents sont contre indiqués. <u>Effets indésirables</u> : Atteintes hépatiques (hépatites cytolytique ou cholestatiques), atteintes pulmonaires (pneumopathies aiguës), symptômes d'hypersensibilité, nécessitent un arrêt immédiat du traitement.

Tableau 16 : Principales recommandations, et conseils, selon la classe antibiotique⁴¹

2.3.2 Réalisation de l'ECBU²¹

En cas de prescription d'un ECBU, le recueil des urines n'est pas toujours réalisé au cabinet médical, ni directement au laboratoire d'analyses biomédicales mais peut être effectué par le patient lui-même à son domicile. Il est alors intéressant de préciser au patient la marche à suivre pour un recueil d'urines de bonne qualité.

Avant toutes choses, le médecin et/ou le pharmacien s'assure que le recueil est effectué avant toute mise en route du traitement antibiotique. Après une toilette génitale minutieuse et en s'assurant d'avoir éliminé toutes traces d'antiseptique et de savon, le recueil d'environ 20 à 30 ml d'urines sera effectué en dehors du premier jet d'urine (20ml).

Pour permettre un temps de stase suffisant dans la vessie, le prélèvement doit être fait au moins 4 heures après la dernière miction.

Pour limiter le développement de bactéries après le prélèvement et pour garantir une interprétation exacte de l'antibiogramme, les urines peuvent être conservées 2 heures à température ambiante et jusqu'à 24 heures à 4 °C.

2.3.3 Les conseils hygiéno-diététiques⁴²

Pour améliorer l'efficacité du traitement, le pharmacien rappellera les règles hygiéno-diététiques à observer lors du traitement et en prévention des récurrences :

- La prévention repose essentiellement sur une diurèse efficace : boire 1,5 à 2 litres par jour est primordial.
- En cas de cystite aiguë, afin de lutter contre la prolifération bactérienne, acidifier les urines grâce à la vitamine C, agrumes, tomates.
- Eviter les pantalons et collants trop serrés, ainsi que les sous-vêtements en matière synthétique. L'hygiène est primordiale. Une toilette périnéale d'avant en arrière avec des produits d'hygiène adaptés est recommandée.
- Lutter contre les troubles du transit, constipation ou diarrhée, qui favorisent la propagation des germes.
- Eviter les mictions retenues, notamment au coucher et après un rapport sexuel.
- Eviter les irrigations vaginales, les diaphragmes, les spermicides.
- Eduquer les patients à l'utilisation de bandelettes urinaires qui permettent de rechercher la présence de leucocytes et/ou nitrites.

2.3.3 Le traitement non antibiotique : conseil officinal sans prescription

Le pharmacien a à sa disposition des produits disponibles permettant de compléter la prescription médicale afin d'améliorer le confort du patient. Trois choix thérapeutiques⁴³ s'offrent à lui.

2.3.3.1 La phytothérapie

Souvent, le pharmacien est confronté à une patiente ressentant les premiers signes de l'infection urinaire, sans avoir consulté préalablement le médecin.

La phytothérapie peut être conseillée en première ligne de traitement, en cas de simple gêne, sans symptôme sévère, sans complication ni fièvre. Bruyère, busserole et canneberge sont alors préconisées avant une consultation médicale.

La busserole, *Arctostaphylos uva ursi*, riche en arbutine (hydroquinone) est utilisée pour son action bactériostatique. Cette plante possède des propriétés anti-inflammatoires⁴⁴ et diurétiques intéressantes en cas de cystite, et diminue la mobilité d'*Escherichia coli*⁴⁵. Cependant, elle ne peut être conseillée qu'en présence d'une simple gêne, sans symptômes sévères car son association avec un antibiotique favorise alors la formation du biofilm. Si un traitement antibiotique est instauré, l'arrêt du traitement par busserole s'impose.

Exemple de conseil :

Busserole Arkogélule® : deux gélules trois fois par jour (10 à 12g par jour) associées à une hydratation importante avec une eau alcalinisante (Vichy®) favorisant l'action de la busserole.

En association, la Bruyère, *Erica cinera*, est recommandée pour son action anti-inflammatoire afin de calmer l'inflammation de la vessie et la gêne urinaire. Contenant des pro-antho-cyanosides et des flavonoïdes, cette plante agit dans les 2 heures qui suivent la prise.

Exemple de conseil :

Bruyère Arkogélule® : deux gélules trois fois par jour, en simultané avec la busserole.

Confort urinaire Arkofluide® : spécialité regroupant busserole et bruyère ainsi que ortie et bouleau pour l'action diurétique et dépurative.

En Mars 2011, L'ANSES⁴⁶ (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) effectuait une méta-analyse des données publiées concernant l'utilisation de la canneberge lors d'infection urinaire. Ces nombreuses études ont montré l'efficacité de la canneberge, *Vaccinium macrocarpon* dans la prévention des infections urinaires récidivantes, à la dose de 36mg de pro-antho-cyanidines de type A (PAC).

La canneberge inhibe l'adhésion des *pili* d'*Escherichia coli* au niveau du tractus urinaire. Normalement, les bactéries forment un biofilm avec l'épithélium de la vessie. Les PAC contenues dans cette plante en empêchent la formation. Le rapport diffusé par l'ANSES⁴⁶ concernant l'utilisation de la canneberge dans ce contexte citait les études *in vitro* et *ex vivo* ayant démontré une action sur les *P-fimbriae* par les PAC, mais les données sont insuffisantes pour conclure à un effet préventif.

Exemples de conseil :

Cyscontrol Arkopharma® : un sachet matin et soir pendant 10 jours si gêne, ou 20 jours par mois en prévention.

Cranberryne Arkogélule® : une gélule matin et soir.

Par leur action diurétique, la pilosselle (*Hieracium pilossela*) et l'orthosiphon (*Orthosiphonis folium*) peuvent également être recommandés.

2.3.3.2 L'homéopathie

En traitement ou en prévention, l'homéopathie⁴⁷ est souvent associée aux antibiotiques. Bien que contraire aux principes théoriques de l'homéopathie, les pratiques récentes observées à l'officine tendent à montrer une évolution des prescriptions des médecins homéopathes, associant homéopathie et allopathie. Les souches⁴⁸ utilisables, en complément d'un traitement antibiotique, sont définies selon les symptômes et l'histoire de la maladie.

En cas de cystite aigüe :

- *Hepar sulfuris calcareum* 9 CH : 3 granules 3 fois par jour.
- *Sérum anticolibacillaire* 5 CH : une ampoule avant chaque repas.

Si les douleurs sont importantes, associées à des mictions fréquentes et peu abondantes :

- *Cantharis* 9 CH : 5 granules toutes les heures, à espacer quand il y a amélioration.
- *Mercurius corrosivus* 7 ou 9 CH : 5 granules toutes les heures, en alternance avec *Cantharis*.

En cas de miction abondante et brûlure intense :

- *Caspicum annuum* 5 CH : 5 granules après chaque miction.

2.3.3.3 L'aromathérapie⁴⁷

Toujours en complément d'un traitement antibiotique, les deux huiles essentielles (H.E) spécifiques des pathologies urinaires sont :

- H.E de *Syzygium aromaticum* : boutons floraux de girofle. Elle possède des propriétés anti-inflammatoires et anti-infectieuses.
- H.E de Tea tree, *Melaleuca alternifolia* : feuilles. Elle possède des propriétés bactéricides, principalement vis-à-vis d'*Escherichia coli*.

En cas de cystite aiguë, l'utilisation empirique en application locale de différents mélanges d'huiles essentielles est parfois conseillée. Dilués à une huile neutre (noisette, amande douce), il est préconisé d'effectuer un massage sur le bas ventre 5 à 6 fois par jour :

Mélange 1 :

- 1 goutte de sarriette des montagnes ;
- 2 gouttes de bois de rose ;
- 2 gouttes de Tea tree ;
- 2 gouttes de Palmarosa.

Mélange 2 :

- 1 goutte de thym à thujanol ;
- 1 goutte de sarriette des montagnes ;
- 1 goutte d'estragon ;
- 1 goutte de santal ;
- 3 gouttes d'huile végétale de calophylle.

Exemple de conseil :

Aromadose phytosun® confort urinaire : mélange d'huile essentielle de thym, de sarriette, de romarin et de coriandre. Deux capsules matin, midi et soir pendant cinq jours.

Ces différentes thérapeutiques ne se suffisent pas à elles seules et doivent être conseillées par le pharmacien en complément d'un traitement antibiotique. Cependant, cela peut apporter un confort supplémentaire au patient.

Partie 2 : Enquête et discussion

1. Matériels et méthode

1.1 Contexte

En 2002, l'étude³⁰ réalisée pour le projet du groupe ESAC démontrait un lien entre le niveau de résistance des bactéries aux antibiotiques et le volume de prescription dans 26 pays en Europe. Par la suite, les recommandations concernant l'infectiologie en France ont évolué, notamment les recommandations de prise en charge des infections urinaires, réévaluées en 2008.

En Lorraine en 2008, le guide régional sur les pratiques d'antibiothérapie pour la prise en charge des infections urinaires a été rédigé et diffusé dans les établissements de santé adhérant au réseau de surveillance Antibiolor. Une étude a montré son impact, notamment en ce qui concerne la consommation des Fluoroquinolones⁴⁰ et la pertinence de leurs prescriptions avant et après diffusion du guide.

En 2011, les recommandations concernant la prise en charge des infections urinaires étaient à nouveau mises en suspens suite à la notification de cas d'atteinte hépatique et pulmonaire lors d'un usage prolongé de nitrofurantoïne. L'ANSM avait alors adressé aux professionnels de santé une lettre informant des restrictions d'emploi de cette molécule dans ce cadre.

1.2 Objectifs

Cette étude a pour objectif de dresser un bilan des pratiques de prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections urinaires en médecine de ville, par l'étude en officine des prescriptions des médecins généralistes.

Cette enquête de prévalence permet d'établir un état des lieux à un instant T des outils de diagnostic et des prescriptions des médecins généralistes, ainsi que des conseils prodigués par le pharmacien.

1.3 Déroulement de l'enquête

1.3.1 Type d'enquête

Il s'agit d'une enquête de prévalence instantanée, réalisée en officine. Les données ont été recueillies en officine grâce à un questionnaire renseigné avec l'aide du patient, après obtention de son consentement oral.

1.3.2 Lieu de diffusion du questionnaire

Le questionnaire a été diffusé à l'échelon régional, avec le concours des étudiants en pharmacie de 6^{ème} année, en stage de pratique professionnelle en officine. L'enquête a donc été réalisée sur différents départements : les côtes d'Armor (22), le Finistère (29), l'île et Vilaine (35), la Vendée (85) et la Loire Atlantique (44).

1.3.3 Population concernée

Il s'agissait de proposer le questionnaire à toutes les personnes se présentant à l'officine avec une prescription médicale émanant d'un médecin généraliste ou hospitalier, concernant la prise en charge d'une infection urinaire récidivante ou non. La prescription pouvait concerner le patient lui-même ou une tierce personne.

1.3.4 Dates

Les données ont été recueillies sur trois périodes non consécutives :

- Du lundi 10/12/2012 au samedi 15/12/2012
- Du lundi 11/02/2013 au samedi 16/02/2013
- Du lundi 08/04/2013 au samedi 20/04/2013

1.3.5 Critères

- Inclusion :

Toute personne se présentant à l'officine avec une prescription médicale concernant la prise en charge d'une infection urinaire, consentante oralement pour répondre au questionnaire.

- Exclusion :

Ont été exclues toutes les personnes refusant de répondre au questionnaire, ainsi que tous les questionnaires renseignés pour lesquels le patient a manifesté un refus *a posteriori* d'utiliser ses données. En effet, pour quelques cas, le patient a refusé de donner son consentement, malgré cela le questionnaire était renseigné grâce aux informations recueillies à la délivrance. Ces questionnaires ont été comptabilisés dans l'item « NON » à la question du consentement.

- Personnes aptes à interroger le patient et à renseigner le questionnaire :
- Pharmaciens titulaires et pharmaciens adjoints, maitres de stage.
- Etudiants stagiaires de 6^{ème} année en officine.
- Etudiants en pharmacie exerçant en officine.
- Les préparateurs en pharmacie.

1.4 Diffusion du questionnaire

1.4.1 : Le questionnaire

Le questionnaire s'articule en quatre parties, précédées de la mention du consentement :

- Partie 1 : Identification du patient

Il s'agit de référencer le sexe, l'âge, le type de domicile ainsi que la localisation géographique.

Un item permet de préciser si la patiente est enceinte.

- Partie 2 : Etiologie

Une question permet de préciser s'il s'agit d'une infection urinaire récidivante. Cette partie concerne surtout le diagnostic : une bandelette urinaire a-t-elle été effectuée, un ECBU a-t-il été prescrit et finalement réalisé? Les résultats ont-ils engendré un changement de traitement?

- Partie 3 : Le traitement

Cette section répertorie l'antibiotique prescrit, le dosage ainsi que la posologie. Une question plus large permet d'indiquer quels ont été les conseils prodigués par le médecin.

- Partie 4 : Conseils associés

C'est une question ouverte, faisant suite à la dispensation, permettant au pharmacien, préparateur ou étudiant d'indiquer les points sur lesquels ils ont insisté lors de la délivrance ainsi que les conseils associés.

1.4.2 La diffusion

Le lundi 26 novembre 2012, ce projet a été présenté devant une assemblée constituée d'étudiants stagiaires de 6^{ème} année officine, ainsi que de maitres de stage. Il s'agissait de leur présenter les objectifs de l'enquête.

Par la suite, une lettre d'information a été distribuée à chaque couple étudiant/maitre de stage. Cette lettre répertoriait les dates de diffusion du questionnaire ainsi que la marche à suivre.

Chaque lundi matin, les étudiants se retrouvant à la faculté pour un enseignement, vingt questionnaires associés à vingt lettres d'information destinées aux personnes enquêtées ont été distribués à chaque étudiant en début de chacune des 3 périodes de recensement.

A chaque questionnaire proposé, une lettre d'information pour le patient devait être distribuée. Elle expliquait l'objectif de l'enquête et en précisait le caractère anonyme des données récoltées. Cela permettait au patient de donner son consentement, de façon éclairée.

En fin de période, le lundi matin suivant, les questionnaires renseignés étaient recueillis, ainsi que tous les questionnaires dont le consentement était négatif. Le questionnaire n'était pas complété par le patient directement, mais par la personne en charge de la dispensation, avec l'aide et l'accord du patient. La fonction de cette personne devait être précisée en fin de questionnaire.

2. Résultats

2.1 Caractéristique de la population étudiée

2.1.1 Consentement

Au cours de cette étude, vingt questionnaires ont été distribués à chaque étudiant de 6^{ème} année officine présent en cours le lundi matin de chaque semaine de recueil, soit un total de 2200 questionnaires.

Sur ces 2200 questionnaires, 146 questionnaires ont été complétés au cours de ces trois périodes.

Un seul questionnaire n'était pas conforme, c'est à dire que la personne interrogée n'avait pas donné son consentement oral, mais le questionnaire était malgré tout rempli.

Sur les 145 questionnaires restants, 14 personnes au total n'ont pas donné leur consentement.

	Nombre de questionnaires
Période 1	72
Période 2	34
Période 3	40
Total	146

Tableau 17 : Nombre de questionnaires recueillis par période

	Nombre de «NON»	Nombre de «OUI»
Période 1	10	61
Période 2	3	31
Période 3	1	39
TOTAL	14	131

Tableau 18 : Répartition des consentements en fonction de la période de recensement

Au final, sur 145 questionnaires valides, 14 ont eu pour réponse « NON » à l’item consentement, soit 9,7%, et 131 « OUI » soit 90,3%. Il y a 131 questionnaires exploitables.

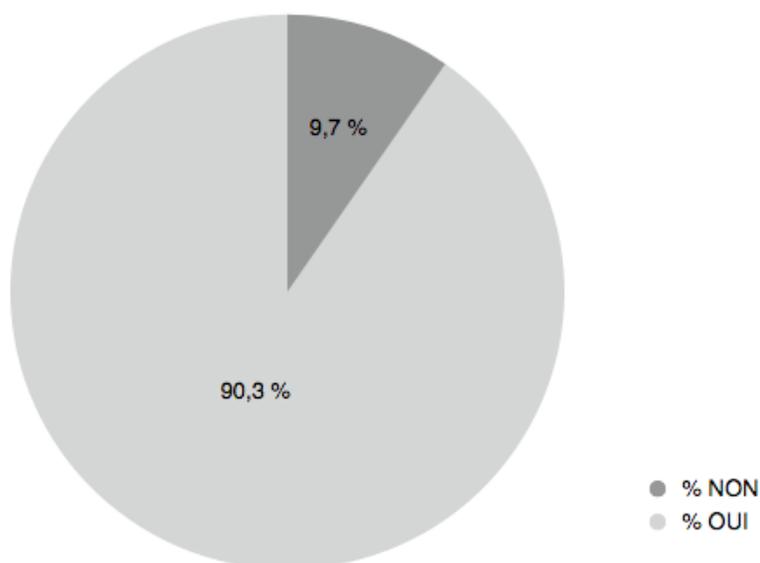


Figure 6 : Proportion des « OUI » et des « NON » sur les trois périodes

2.1.2 Sexe

Selon les enquêtes épidémiologiques réalisées en France et à l’étranger, les infections du tractus urinaire touchent majoritairement les femmes.

En effet, si l'on regroupe les trois périodes, sur les 131 questionnaires exploitables, 120 personnes ayant répondu sont des femmes, tandis que 11 personnes sont des hommes.

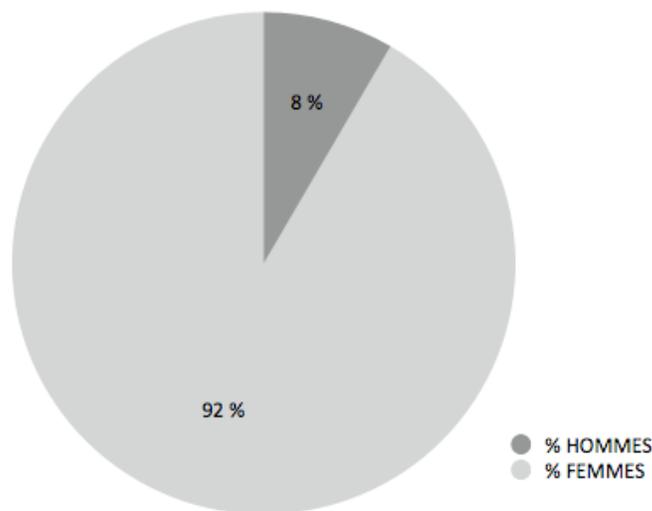


Figure 7 : Distribution de la population étudiée en fonction du sexe

Sur ces 120 femmes, seulement 4 étaient enceintes à l'époque de l'enquête, ce qui représente une proportion de 3,33%.

2.1.3 Age

Pour cette étude, tous les patients présentant une infection urinaire, quelque soit l'âge, ont été inclus et répartis par tranche d'âge. La distribution par tranche d'âge est ainsi représentée et une distinction en fonction du sexe est faite.

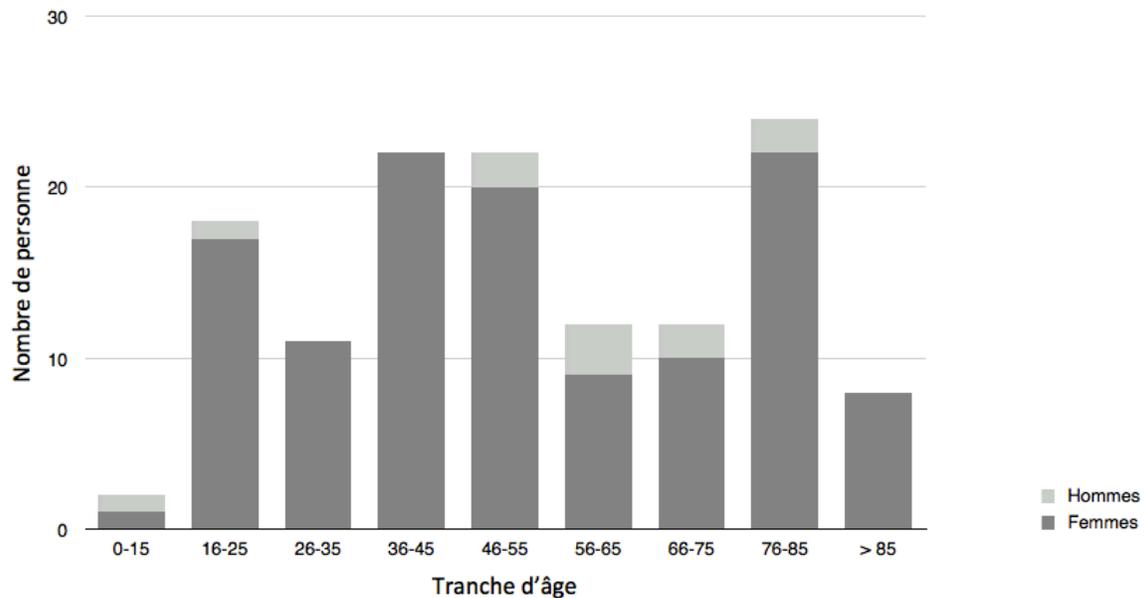


Figure 8 : Distribution de la population en fonction de l'âge et distinction en fonction du sexe

L'âge moyen est de 53,9 ans, et l'âge médian est de 51 ans.

Chez les femmes, celles d'âge compris entre 36 et 45 ans ainsi que celles se situant entre 76 et 85 ans sont majoritaires.

2.1.4 Localisation géographique et lieu d'habitation

Le questionnaire a été distribué dans cinq départements : La Loire Atlantique (44), La Vendée (85), les Côtes d'Armor (22), le Finistère (29) ainsi que l'île et Vilaine (35).

La majorité des étudiants étant en stage dans les départements 44 et 85, il est normal d'observer un nombre plus élevé de questionnaire dans la région Pays de la Loire que dans la région Bretagne.

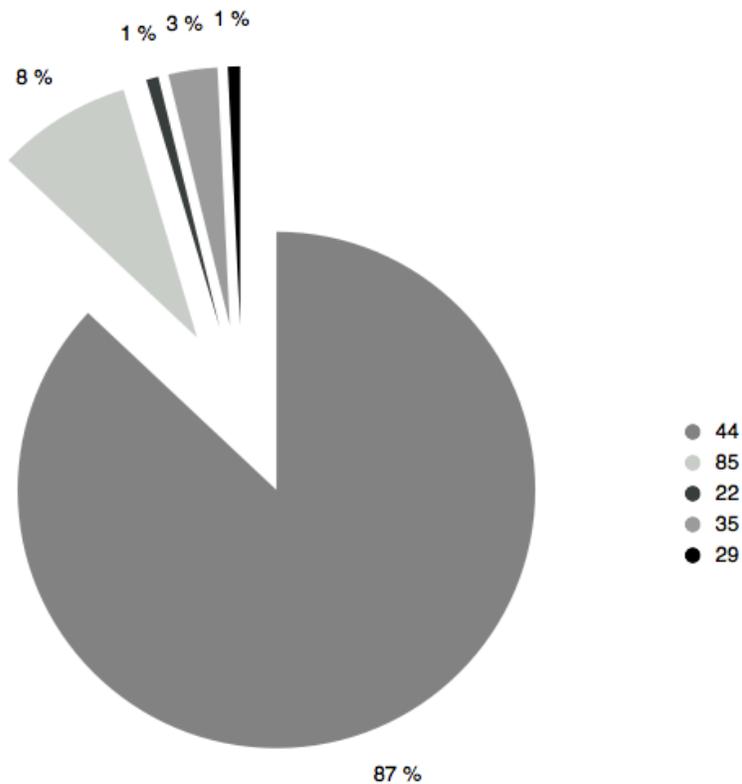


Figure 9 : Distribution de la population en fonction du département

Concernant le lieu de vie des personnes interrogées, la majorité des personnes se présentant à l’officine ne vivent pas en institution spécialisée. Elles représentent 129 personnes interrogées, soit 98% de la population étudiée. Seule une personne vivait en EHPAD (établissement d’hébergement pour personne âgée dépendante) et une en maison de retraite.

2.2 Diagnostic

2.2.1 Infection urinaire récidivante

Dans un premier temps, le questionnaire permettait de déterminer si l'infection urinaire était récidivante ou non. Cela conditionne les outils de diagnostic utilisés ainsi que la prise en charge médicamenteuse par la suite.

Sur 131 questionnaires renseignés, 63 concernaient des infections urinaires récidivantes. Il s'agissait pour 52% des patients d'une première infection.

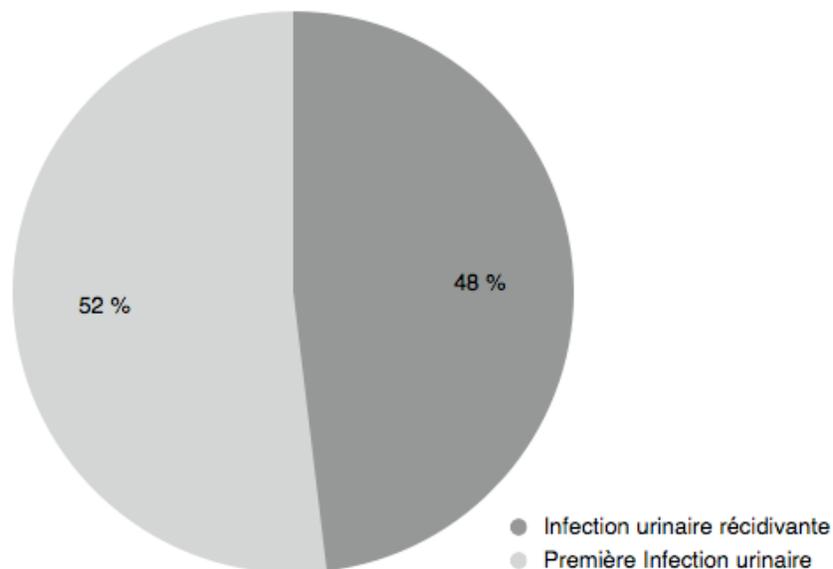


Figure 10 : Proportion d'infections urinaires récidivantes sur la population étudiée

2.2.2 Réalisation d'une bandelette urinaire

Le premier élément de diagnostic est la clinique. Cependant, en cas de besoin, la BU est facilement utilisable en cabinet médical.

Elle a été réalisée dans seulement 18% des cas de la population étudiée. Si l'on considère seulement les infections urinaires récurrentes, la bandelette urinaire a été réalisée dans 17% des cas.

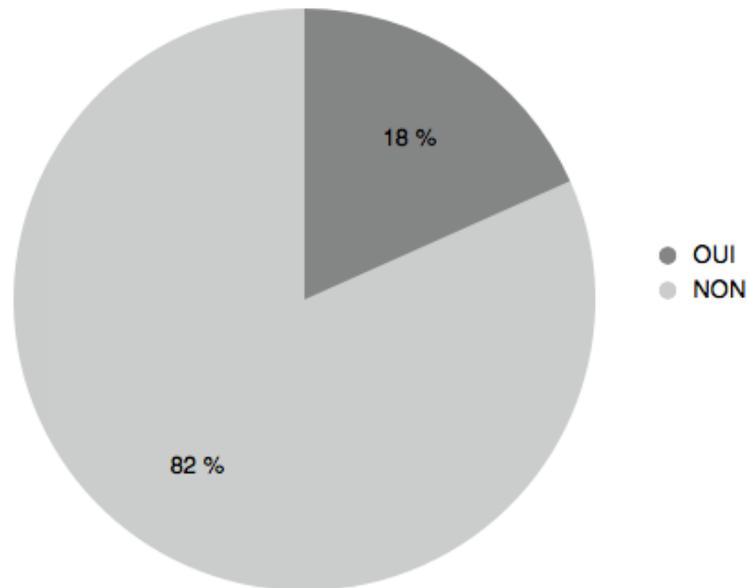


Figure 11 : Proportion d'utilisation d'une bandelette urinaire au cabinet médical, sur la population enquêtée

2.2.3 Réalisation d'un examen cyto bactériologique des urines

Suite au diagnostic, il était demandé au patient si le médecin avait prescrit un ECBU. Si tel était le cas, le patient l'avait-il fait? Et si oui, cela avait-il entraîné un changement de traitement ?

A la première question, il a été observé que sur 131 patients, 68 se sont vus prescrire un ECBU, soit 51% de la population enquêtée, 50 n'ont pas eu cette prescription (38%) et 13 n'ont pas pu se prononcer sur cette question, ce qui représente 11%.

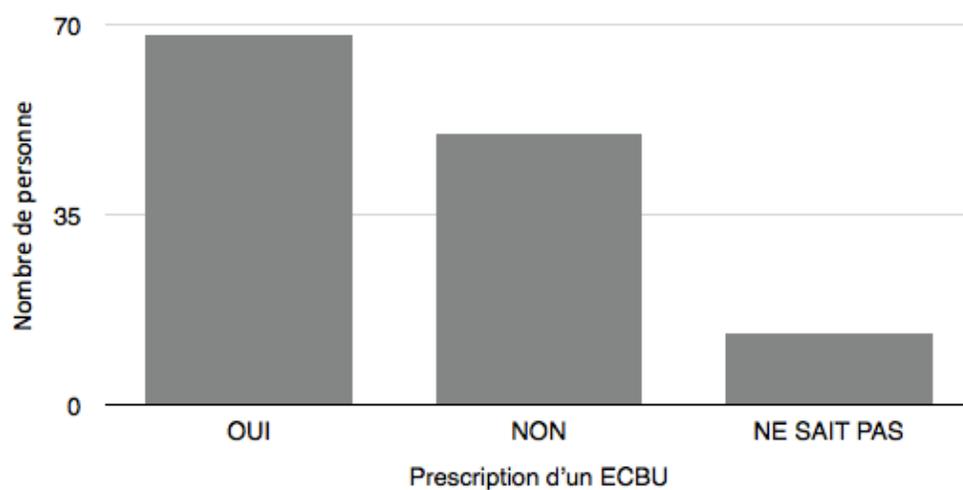


Figure 12 : Répartition de la prescription d'examen cyto bactériologique des urines dans la population étudiée

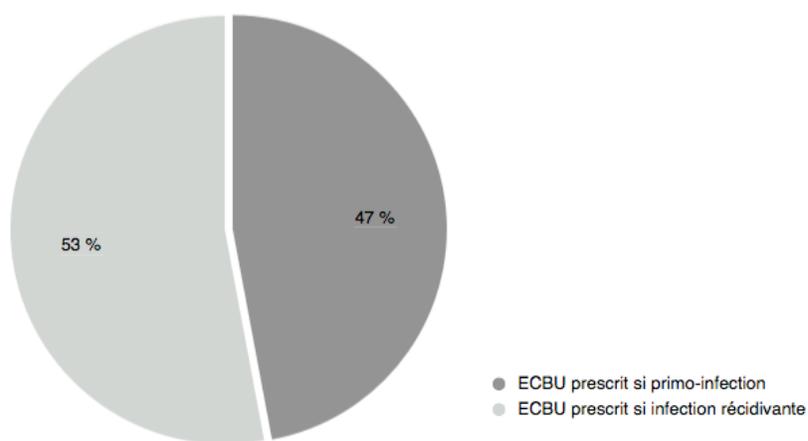


Figure 13 : Répartition des ECU prescrits en fonction de l'indication

L'ECBU est majoritairement prescrit en cas d'infection urinaire récidivante, mais 47% le sont quand même lors d'une première infection urinaire.

Considérant cette première question, et à condition que l'ECBU ait été prescrit, 79% des ECBU prescrits ont été réalisés, soit un nombre total de 54.

Dans 33% des cas cela a conduit à un changement de traitement et 20% des patients n'avaient pas encore eu les résultats lors du recueil.

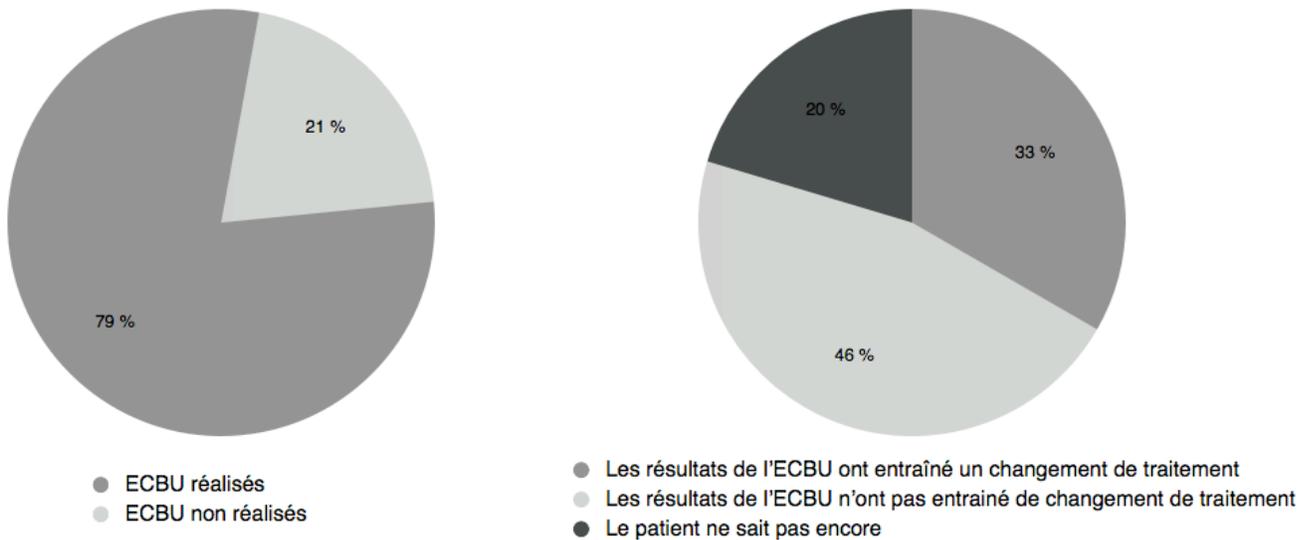


Figure 14 et 15 : Proportion d'ECBU réalisés en cas de prescription et conséquences pour le traitement

2.3 Traitements

2.3.1 Antibiotiques prescrits

La distribution des molécules prescrites lors de cette enquête est présentée par le graphique 16. Cela met en évidence que sur 131 prescriptions, 44 concernaient la fosfomycine qui est le traitement de première intention de la cystite aigue simple. Les fluoroquinolones restent la première famille d'antibiotiques à être prescrite en cas d'infection urinaire.

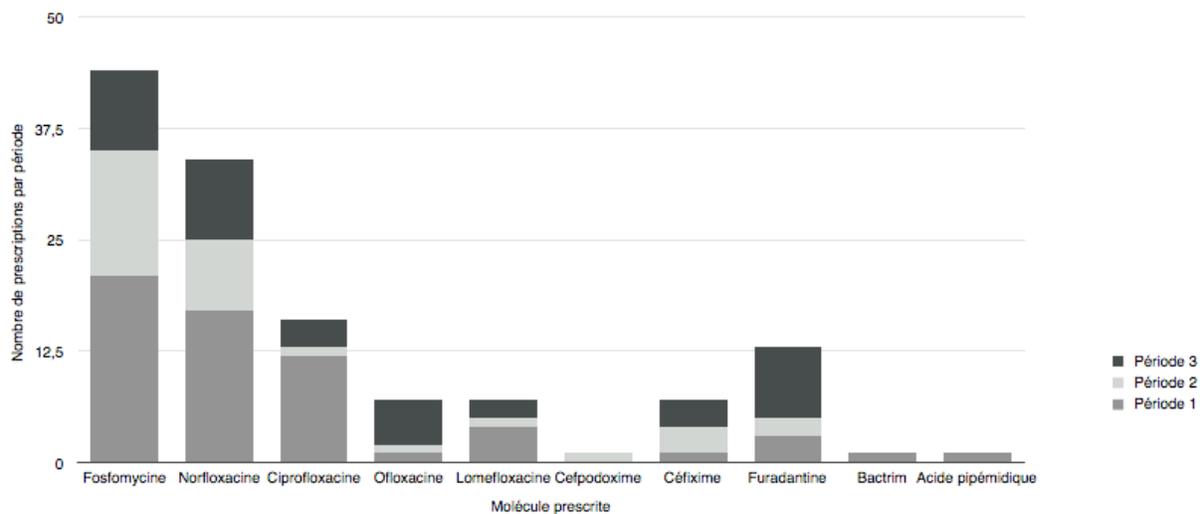


Figure 16 : Distribution des molécules prescrites selon les périodes de recueil

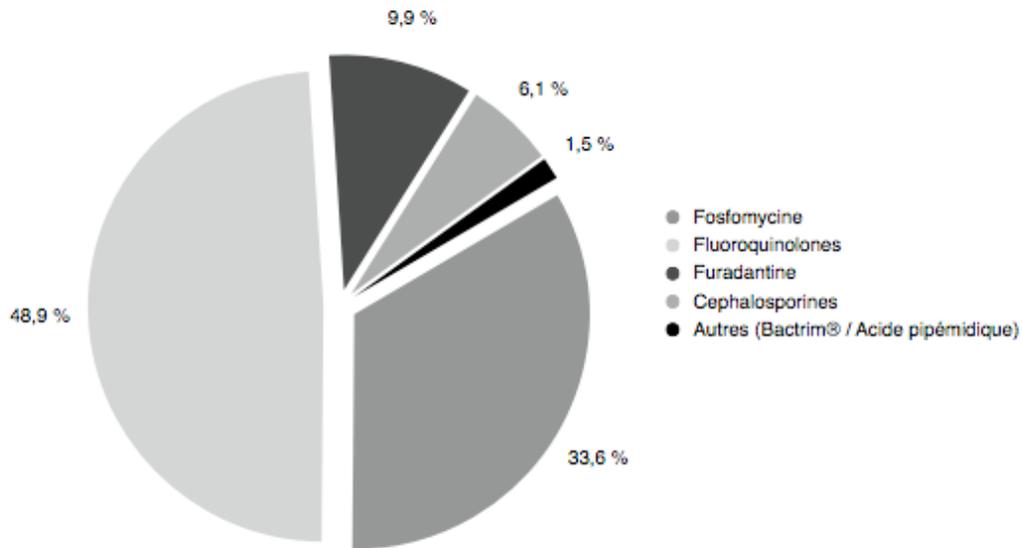


Figure 17 : Proportion des prescriptions en fonction des classes d'antibiotiques

Des infections urinaires traitées par antibiotiques, 48,9% le sont avec une quinolone. Sur ces 64 cas, 34 ont reçu de la norfloxacine et 16 de la ciprofloxacine. L'ofloxacine et la loméfloxacine ont été prescrites, chacune, pour 11% des patients.

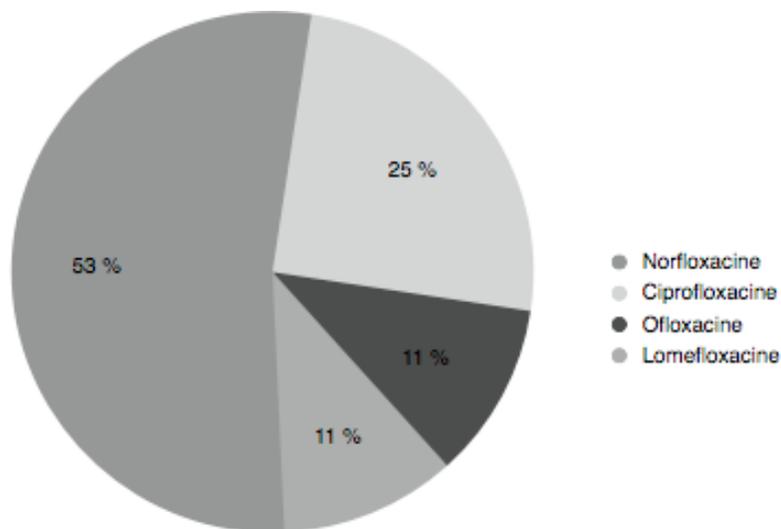


Figure 18 : Répartition des quinolones prescrites

La nitrofurantoïne est la troisième molécule prescrite. Cette enquête a permis de constater que 9,9% des cas d'infections urinaires traitées et recueillies ont été traitées par cette molécule.

La prescription d'acide pipémidique et de Bactrim® reste moins fréquente.

2.3.2 Analyse des traitements antibiotiques

2.3.2.1 Quinolones

Les fluoroquinolones sont les premières molécules à être prescrites, quelque soit l'infection urinaire diagnostiquée, qu'elle soit récidivante ou non.

Les quinolones sont prescrites pour 51% des patients, lors d'une première infection urinaire et dans 46% des cas au moment d'une récive.

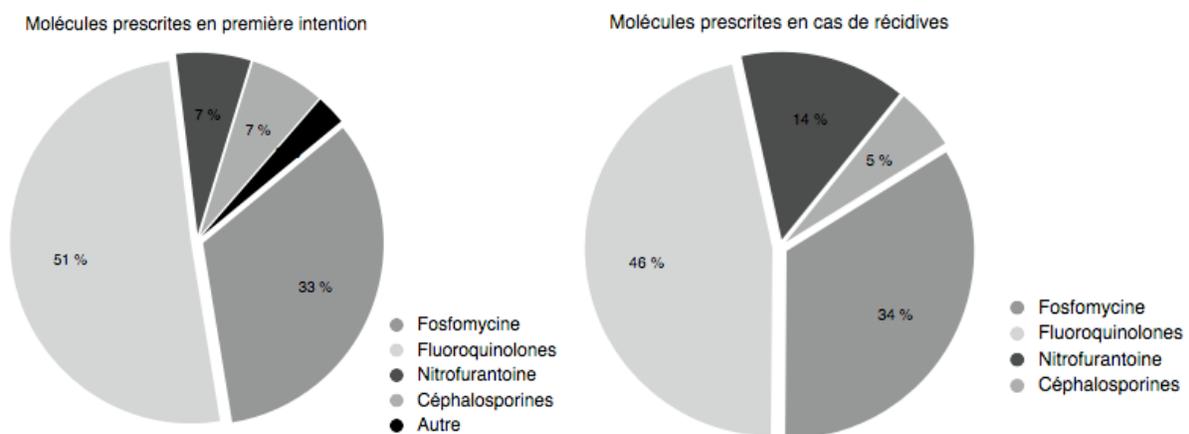


Figure 19 et 20 : Représentation de la prescription des classes d'antibiotiques selon l'indication

Lorsqu'elles sont prescrites, les quinolones le sont majoritairement pour traiter une première infection urinaire, dans 59% des cas.

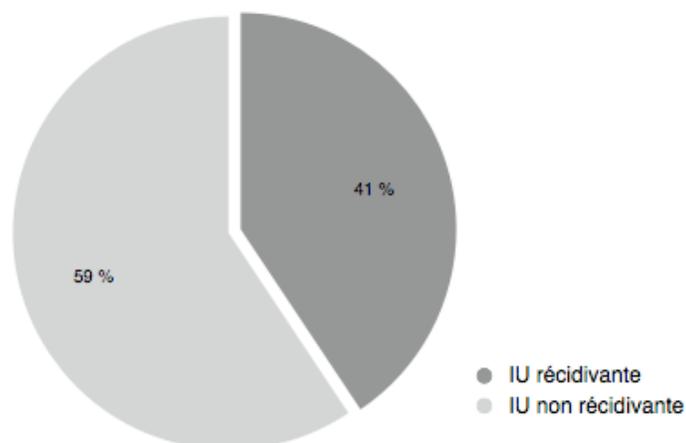


Figure 21 : Représentation de la prescription globale des fluoroquinolones

La quinolone la plus fréquemment prescrite est la norfloxacin. Cette molécule est plus souvent retrouvée pour traiter les infections récidivantes. Vingt médecins la recommandent dans cette indication, ce qui représente 69% des fluoroquinolones prescrites en première intention, contre 14 lorsqu'il s'agit d'une première infection, soit 40% des quinolones prescrites.

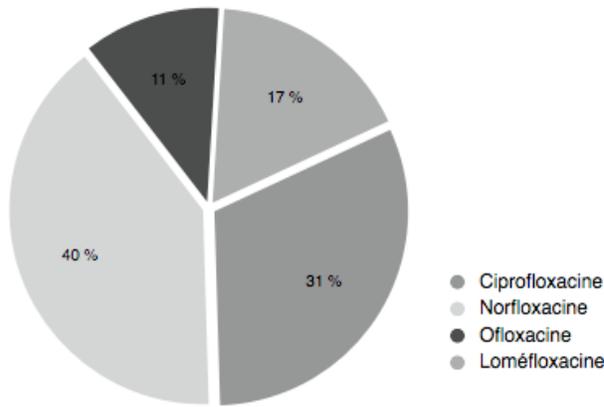
Toujours prescrite à une posologie de 800mg par jour, la durée du traitement dépasse souvent celle recommandée. En effet, les recommandations de 2008 de l'ANSM préconisent l'usage de la norfloxacin pour une durée variant de 3 à 5 jours. On observe qu'elle est souvent prescrite sur 7 à 10 jours, et cela dans 56% des cas.

La ciprofloxacine est, à l'inverse, plus souvent indiquée pour traiter une infection urinaire non récidivante. On observe ainsi sa prescription dans 31% des cas lorsqu'une fluoroquinolone est prescrite en premier lieu, et dans 17% des cas lorsqu'il s'agit d'une récurrence.

La posologie de la ciprofloxacine observée varie de 500mg par jour à 1g par jour, et cela sur une durée allant de 5 à 10 jours. Dans le cadre d'une cystite aiguë simple, la posologie recommandée est de 500mg par jour pendant 3 jours et de 1 g à 1,5g par jour pendant 5 jours lors d'une cystite compliquée. Les durées de traitement supérieures à 10 jours sont indiquées lorsque le patient présente une pyélonéphrite aiguë.

La loméfloxacin est presque exclusivement prescrite lors d'une première infection, à la posologie de 400 mg en une prise unique quotidienne, pendant 3 jours. Bien qu'elle ne représente que 11% de l'ensemble des quinolones prescrites, à part égale avec l'ofloxacine, elle est prescrite en premier lieu pour 6 cas, contre un lors d'une récurrence.

Fluoroquinolones prescrites en première intention



Fluoroquinolones prescrites en cas de récives

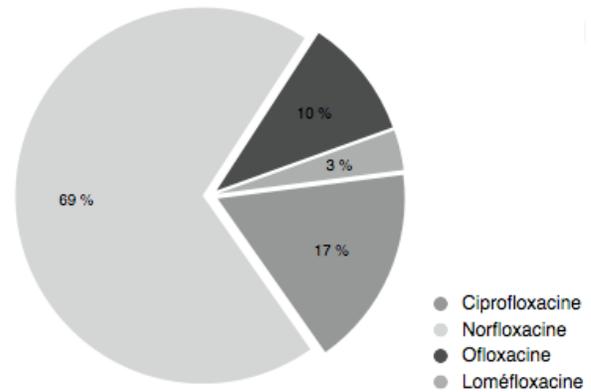


Figure 22 et 23 : Répartition des fluoroquinolones prescrites en fonction de l'indication

2.3.2.2 Fosfomycine-trométamol

La fosfomycine est la deuxième classe d'antibiotiques la plus prescrite, mais la première molécule prescrite, avant la norfloxacin. Ces résultats ont été observés que l'infection soit récidivante ou non. Cette molécule a été prescrite, pour 57% des patients traités, en cas de première infection urinaire, et pour 43% lors d'une récive.

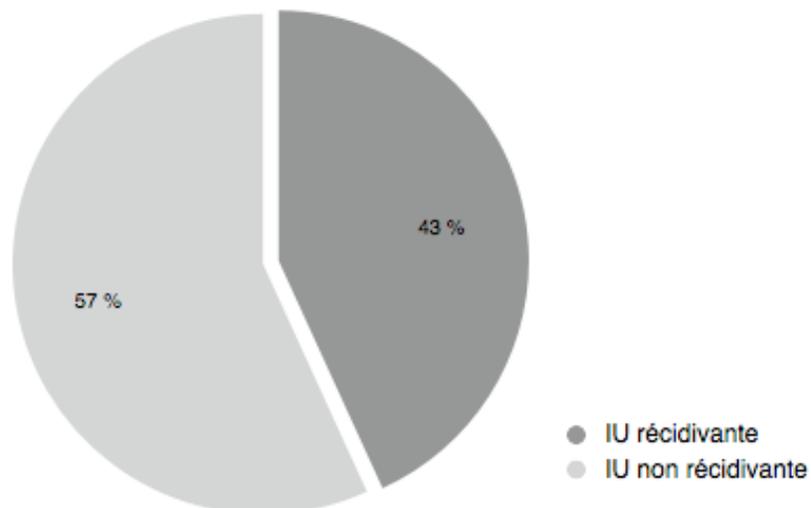


Figure 24: Représentation de la prescription totale de fosfomycine

La posologie de un sachet en prise unique, soit 300 mg de fosfomycine-trométamol a été indiquée pour les 40 cas sur 44 présentant une prescription de fosfomycine. Cela permet une bonne observance vis-à-vis de ce traitement et le taux de résistance des bactéries contre cette classe reste faible. Pour *Escherichia coli* le taux de souches³¹ sensibles est d'environ 99%, selon le dernier rapport de l'ONERBA en date de 2010.

Sa concentration urinaire très élevée (1000 à 2000mg/litre) et sa persistance longue, variant de 36 heures à 48 heures dans les urines, en font un traitement de choix des affections urinaires basses.

Lors de cette étude, l'usage de cette molécule en prophylaxie a été observé. A la posologie d'un sachet par semaine, à renouveler sur plusieurs mois (3 à 6), ce protocole est mis en place par des urologues, en cas de récurrences ou chez les personnes à risques, par exemple en cas de sphincter urinaire artificiel.

2.3.2.3 Nitrofurantoïne et céphalosporines

La nitrofurantoïne représente 7% des molécules prescrites en cas de première infection urinaire, et 14% lors de récurrences. Devant être prescrite à la posologie de 300mg par jour sur cinq à sept jours selon l'indication, elle est, dans la plupart des cas, sous-dosée à 100 ou 150mg par jour. La durée du traitement est conforme aux recommandations.

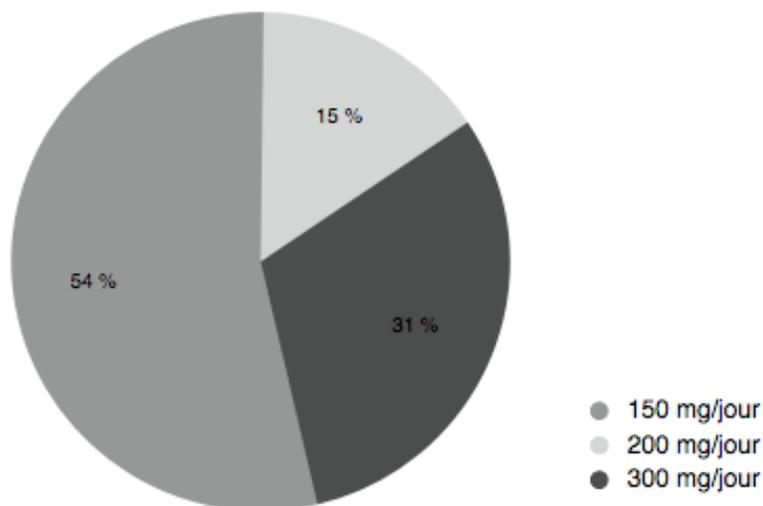


Figure 25 : Posologie journalière prescrite lors de la prescription de nitrofurantoïne

Le cefixime est la principale céphalosporine préconisée dans les infections urinaires. Réservée au traitement des cystites compliquées, pyélonéphrites et infections urinaires de la femme enceinte, cette molécule est autant prescrite que la nitrofurantoïne (11%).

Lors de ces trois périodes de recueil, le cefixime a autant été prescrit en cas de récurrence que lors d'une première infection. La posologie de 400 mg par jour en deux prises, pendant au moins cinq jours était prescrite dans tous les cas, sans qu'il soit précisé la nature de l'infection cystite ou prostatite, auquel cas une durée d'au moins 14 jours de traitement est préconisée.

2.4 Conseils associés

La prise en charge par antibiotique reste la première ligne de traitement en cas d'infection urinaire. De nombreux conseils sont à associer lors de la prescription et au moment de la délivrance.

Pour ne pas influencer la personne en charge de la délivrance dans le but de dresser un bilan objectif des conseils apportés au patient, le questionnaire était composé de deux questions ouvertes :

- quels conseils le médecin traitant a-t-il transmis ?
- sur quels points avez vous insisté lors de la délivrance du traitement ? vos conseils associés ?

Afin de faciliter cette analyse, les conseils du médecin ont été différenciés de ceux du pharmacien.

Par la suite, ils ont été regroupés en sept catégories :

- Hydratation optimale du patient.
- Attention particulière portée sur l'hygiène et le port de vêtements amples.
- Traitements associés : phytothérapie, homéopathie, aromathérapie, compléments alimentaires, traitement symptomatique.
- Points clés du traitement antibiotique : posologie, observance, effets indésirables, moment de prise.
- Conseils pour la réalisation de l'ECBU.
- Orientation vers un spécialiste.
- Autres : signes d'aggravation de la maladie nécessitant une prise en charge particulière (urgences).

2.4.1 Conseils prodigués par le médecin

On observe que 59% des patients interrogés ont reçu au moins un conseil de leur médecin au moment de la prescription et 9% des médecins complètent leur prescription par un deuxième conseil.

La distribution du nombre des conseils dispensés est représentée par la figure 26.

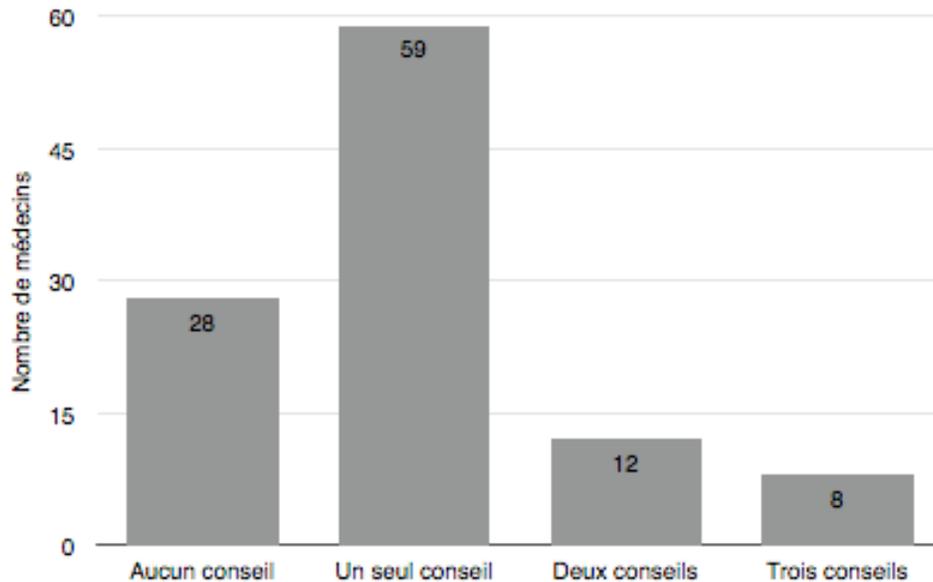


Figure 26 : Distribution des médecins en fonction du nombre de conseils dispensés

Le conseil majoritairement dispensé reste l'hydratation dans 60% des cas. Dans 12% des cas, le médecin insiste sur l'hygiène appropriée et le port de vêtements amples. Les recommandations concernant le recueil des urines pour l'ECBU sont mentionnées pour 8% des patients et 6% des patients ont été orientés vers un spécialiste.

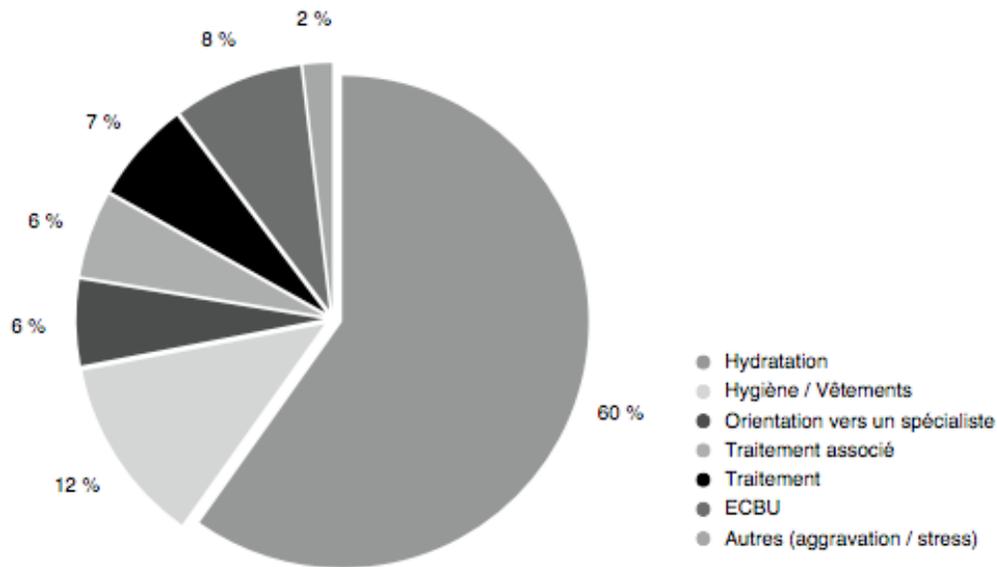


Figure 27 : Distribution des conseils préconisés par les médecins

2.2.4 Conseils dispensés à l'officine

En ce qui concerne les conseils dispensés lors de la délivrance de l'ordonnance à la pharmacie, 63% des patients ont été pris en charge par un étudiant de 6^{ème} année d'officine, 21% d'entre eux par un préparateur, 10% par un pharmacien adjoint et 5% par un pharmacien titulaire.

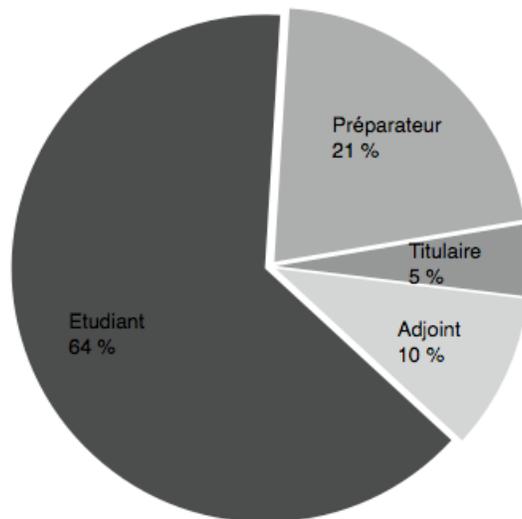


Figure 28 : Personne ayant renseigné le questionnaire à l'officine

Lors de la délivrance, 94,6% des patients ont reçu au moins un conseil associé à la prescription. Pour 36,6% d'entre eux, la délivrance de l'antibiotique a été complétée de trois conseils.

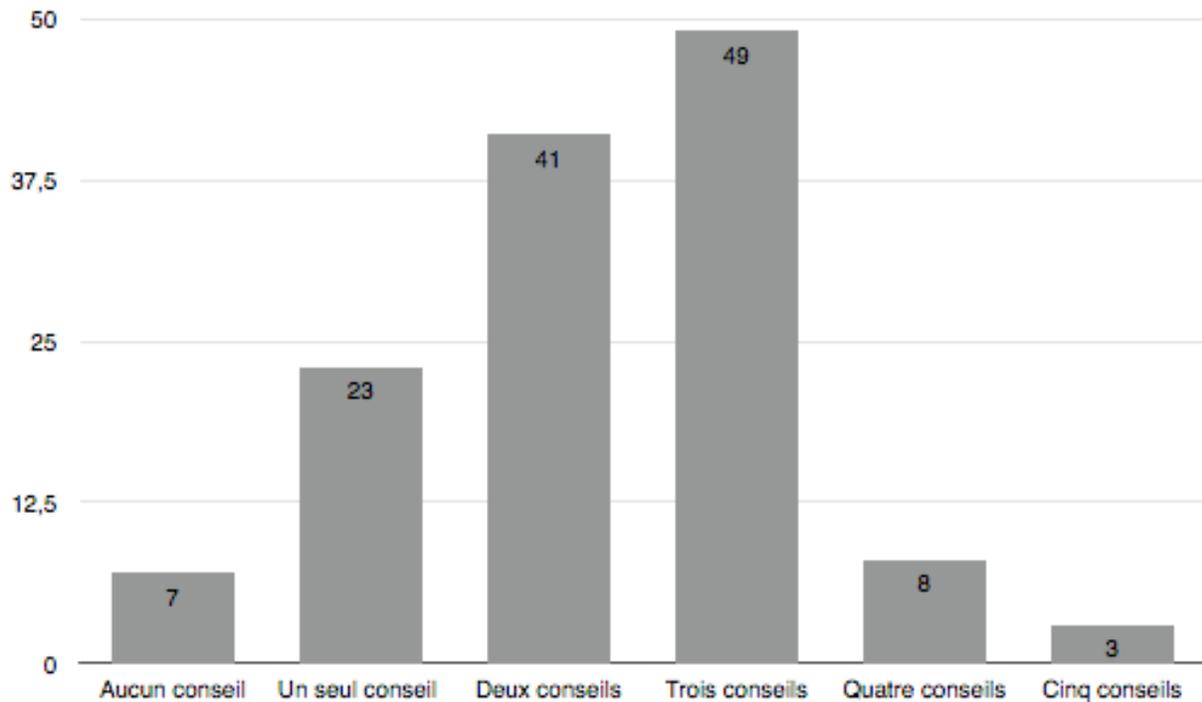


Figure 29 : Distribution du nombre de conseils associés à la délivrance

En moyenne, un étudiant dispense 2,36 conseils, un préparateur 2,07. Un adjoint délivre quant à lui 2,38 conseils et un titulaire 1,66.

L'hydratation reste la recommandation principale pour 37% de la population étudiée, suivi des instructions concernant le traitement antibiotique en lui même (26%). L'hygiène et le port de vêtements amples représentant 20% des conseils. L'association du traitement antibiotique à un complément alimentaire est suggérée dans presque 13% des cas.

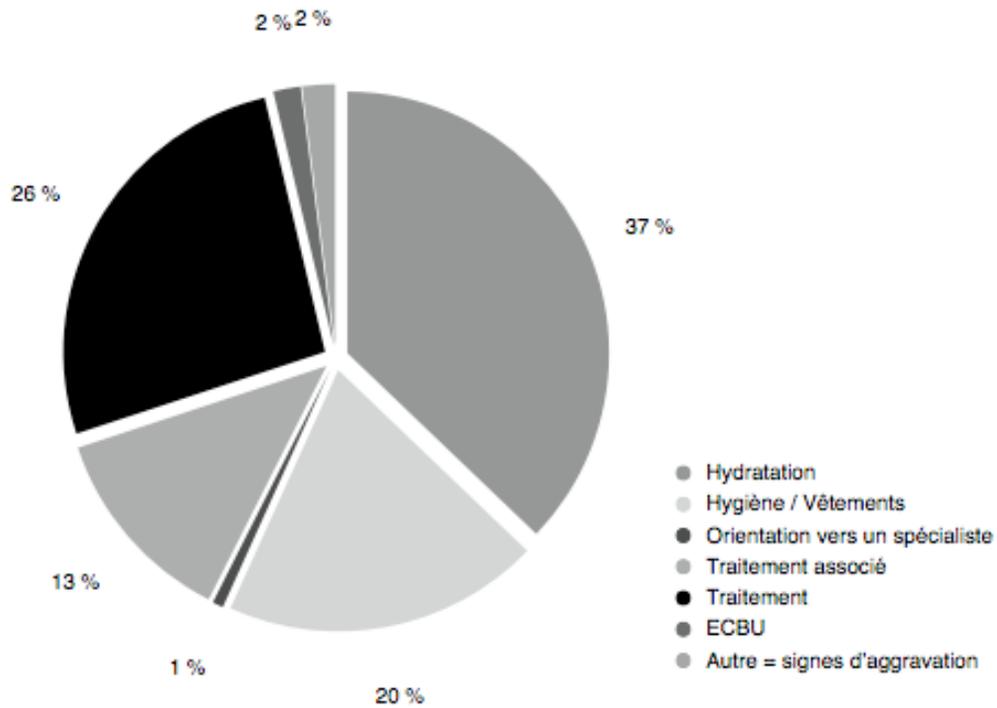


Figure 30 : Distribution des conseils préconisés à l'officine

Les points clés soulignés concernant le traitement antibiotique étaient l'observance du traitement, la posologie, les moments de prise ainsi que les principaux effets indésirables pouvant être rencontrés.

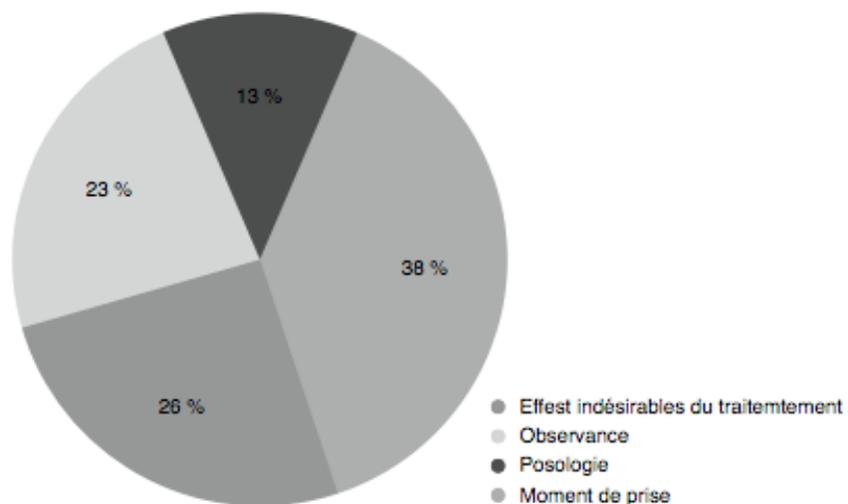


Figure 31 : Principaux conseils observés concernant le traitement antibiotique

3. Discussion

3.1 Taux de participation

Le taux de participation à cette enquête représente 6,63%. En effet, sur 2200 questionnaires distribués, 146 ont été retournés. Le taux d'approbation des patients pour répondre à ce questionnaire est important. Sur les 146 questionnaires recueillis, 131 présentaient une réponse positive, soit 89,7%.

Cela peut s'expliquer par la distribution de la lettre informative destinée au patient. Elle expose au patient le but de l'enquête, et garantit l'anonymat des données. Cette lettre était distribuée à chaque patient pouvant être inclus dans l'étude. Par la suite, seul le consentement oral était recueilli et retransmis sur le questionnaire par l'enquêteur.

La participation au premier tour a été plus importante. En effet, sur 550 questionnaires vierges distribués lors de la première semaine, 72 m'ont été retournés soit 13%.

Malgré un rappel tous les lundis de chaque début de période et la distribution systématique de 20 questionnaires aux 55 étudiants présents, seulement 35 questionnaires ont été retournés en Février et 40 en Avril, cette dernière fois sur deux semaines d'enquête.

	Nombre de questionnaires retournés	Pourcentages
Période 1	72	13% (n=550)
Période 2	34	6,2% (n=550)
Période 3	40	3,6% (n=1100)

Tableau 19 : Proportion de retour suite à la diffusion du questionnaire

3.2 Population étudiée

3.2.1 Sexe

Le *sex ratio* est de 11 hommes pour 120 femmes. Il y a une majorité de femmes atteintes d'infection urinaire, comme le précisait l'étude APPUI¹⁴ (Approche de la pathologie urinaire infectieuse au SAU) notamment en ce qui concerne la cystite aiguë simple.

3.2.2 Age

Les chiffres obtenus lors de cette enquête sont cohérents avec les données observées dans les différentes études mentionnées précédemment. On observe un pic d'incidence entre 16 et 25 ans ainsi qu'entre 36 et 45 ans et 76 et 65 ans.

Les âges extrêmes de la vie sont peu représentés. En effet, chez l'enfant⁴⁹, l'incidence est faible, et touche 1% des garçons et 3% des petites filles durant les 10 premières années.

Les bactériuries asymptomatiques sont fréquentes chez le sujet âgé¹⁵ et ne nécessitent pas systématiquement un traitement antibiotique. Le risque de sélection de bactéries multi-résistantes est majoré en cas de consommation d'antibiotique, sans réelle amélioration sur la bactériurie. L'intérêt de ce traitement n'a pas été démontré. Nous rencontrons donc peu ces cas particuliers à l'officine.

Le taux de récurrence est plus important par rapport au taux de première infection chez les femmes âgées de 36 à 45 ans et celles âgées de 76 à 85 ans.

Concernant la tranche d'âge des 16-25 ans, les premières infections prédominent avec un taux de 58,8%, contre 41,2% d'infections urinaires récurrentes. Cela se vérifie également pour les femmes d'âge compris entre 26 et 35 ans ainsi que celle de 46 à 55 ans.

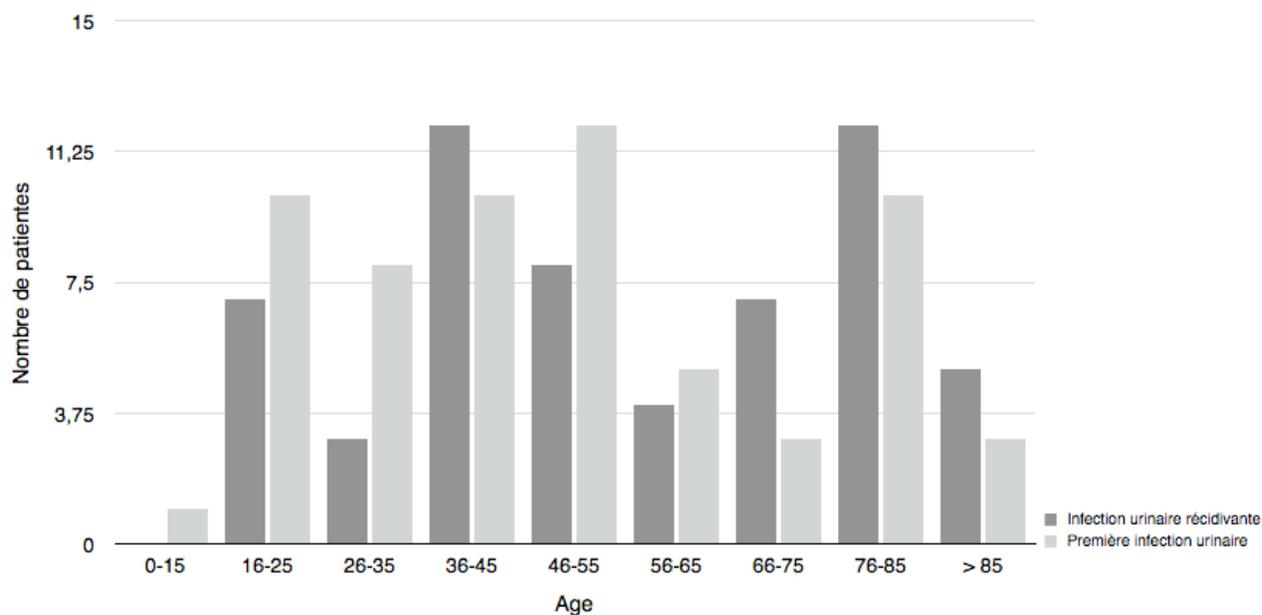


Figure 32 : Représentation des récurrences en fonction de l'âge, chez la femme

	0-15	16-25	26-35	36-45	46-55	56-65	66-75	76-85	> 85
IU récidivante	0	7/41,2%	3/27,3%	12/54,5%	8/40%	4/44,4%	7/70%	12/54,5%	5/62,5%
Première infection urinaire	1 / 100%	10/58,8%	8/72,7%	10/45,5%	12/60%	5/55,6%	3/30%	10/45,5%	3/37,5%

Tableau 20 : Taux de récurrence chez la femme, exprimé en pourcentage selon la classe d'âge

3.3 Etude des traitements dispensés

3.3.1 Biais

Lors de cette enquête, certaines pharmacies ont été contraintes à des ruptures concernant la spécialité Oroken® et ses génériques, le céfixime entre le mois d'Octobre 2012 et le mois de Mai 2013. Cela a engendré des changements de prise en charge de la part des pharmaciens, suite à l'accord des médecins.

3.3.2 Les traitements antibiotiques

3.3.2.1 Quinolones

Les fluoroquinolones sont les premières molécules prescrites dans le cadre des infections urinaires. Elles représentent 48,9% des prescriptions recensées.

En cas de première infection urinaire, elles sont introduites dans 51% des cas, et 46% en cas d'infection récidivante.

Cependant, les dernières recommandations de l'AFSSAPS²¹ en date de 2008, préconisent l'utilisation des fluoroquinolones seulement en 2^{ème} voire 3^{ème} intention dans le cadre de cystite simple ou compliquée, et en 1^{ère} intention uniquement dans le cadre des pyélonéphrites et prostatites.

Malgré les nombreuses recommandations et études publiées⁴⁰ concernant leur utilisation, cette classe d'antibiotiques reste prépondérante dans l'arsenal thérapeutique utilisé contre les bactéries responsables des infections urinaires. Le taux de résistance de ces bactéries vis-à-vis de cette famille ne cesse pourtant d'augmenter. Leur utilisation doit être réservée aux infections urinaires hautes et aux prostatites.

La norfloxacine est la molécule la plus utilisée. La loméfloxacine est prescrite majoritairement en 1^{ère} intention des primo-infections, ce qui va à l'encontre des recommandations de 2008.

L'utilisation de la ciprofloxacine est plus faible, ce qui va dans le sens des enquêtes menées par les réseaux AFORCOPI-BIO³² et MedQual³⁵ mettant en évidence une augmentation des résistances d'*Escherichia coli* pour cette molécule.

3.3.2.2 Fosfomycine

La sensibilité des bactéries urinaires vis-à-vis de cette molécule reste très bonne³¹, et sa prescription est fréquente dans le contexte d'infection urinaire simple. Cependant, lors des 14^{ème} Journées Nationales d'Infectiologie²³, la question de son utilisation en prophylaxie a été posée. Cet usage a été observé lors de cette étude.

3.3.2.3 Nitrofurantoïne

Les précautions prises à l'égard de cette molécule peuvent s'expliquer du fait des nouvelles recommandations diffusées par l'ANSM en Mars 2011⁴. L'ANSM alertait alors sur les effets indésirables rares mais potentiellement graves liés à l'usage prolongé de cette molécule, qui sont la toxicité hépatique et le risque de fibrose pulmonaire.

Cependant il s'agit d'effets indésirables qui ont été recensés dans le cadre de mésusage, c'est-à-dire pour une utilisation sur du long terme, non conforme aux recommandations.

Il peut paraître préjudiciable de se priver de cette molécule dans l'arsenal thérapeutique des infections urinaires, alors que la sensibilité des bactéries est grande, selon le dernier rapport de l'ONERBA³¹ avec plus de 95% des souches d'*Escherichia coli* urinaires sensibles.

Le suivi des recommandations est primordial car celles-ci permettent une juste utilisation des antibiotiques et sont adaptées à l'écologie bactérienne référencée par les différents réseaux de surveillance. Cependant, pour quelles soient appliquées, la transmission de ces recommandations aux médecins doit être possible dès l'université. A Nantes, un enseignement conjoint entre médecins et pharmaciens d'officine donne l'occasion aux pharmaciens de transmettre les bonnes pratiques d'utilisations lors d'études de cas cliniques.

3.4 Le rôle du pharmacien

Le pharmacien et son équipe officinale n'ont pas pour unique but de délivrer l'antibiotique prescrit au patient. En effet, et comme vu précédemment, de nombreuses recommandations sont à aborder au comptoir afin d'optimiser la prise en charge.

Cette enquête nous permet d'observer que le nombre moyen de conseils émis à la pharmacie est plus important qu'au moment de la prescription des médecins. En moyenne, 2,04 conseils sont prodigués à l'officine, contre 1 au cabinet médical.

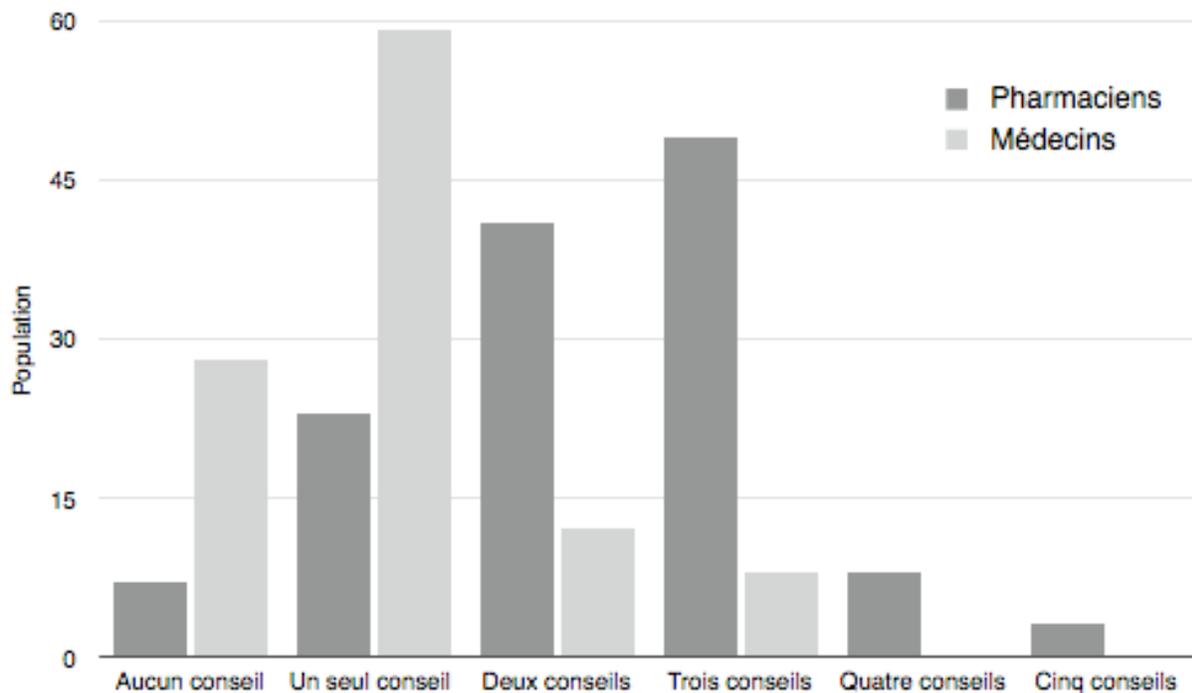


Figure 33 : Répartition du nombre de conseils adressés par les médecins et par les pharmaciens

Les médecins insistent d'avantage sur l'hygiène et l'importance de l'hydratation tandis que les pharmaciens, bien qu'abordant de façon systématique ces deux items, insistent sur le bon usage de l'antibiotique prescrit.

Il est important de rappeler le moment de prise optimal et d'évoquer les effets indésirables pouvant aboutir à l'arrêt du traitement.

A l'officine, nombreux sont ceux qui proposent également un traitement adjuvant. Phytothérapie, aromathérapie et homéopathie sont évoqués dans 13% des cas à l'officine, contre 6% chez le médecin, toujours en complément d'une prescription d'antibiotique.

Les rôles du médecin et du pharmacien sont complémentaires. Cette étude met en évidence que les points abordés sont différents, mais que chaque professionnel de santé a un rôle à jouer dans la prise en charge du patient.

Les médecins ont la capacité de pouvoir orienter leurs patients vers un spécialiste ; cette question est plus rarement abordée au comptoir. En revanche, la réalisation de l'ECBU est un sujet rarement exprimé par le pharmacien, seulement 2% des cas, contre 8% chez le médecin. Il paraît pourtant important de sensibiliser le patient sur ce point, dès lors qu'il est question par la suite d'une bonne adaptation du traitement.

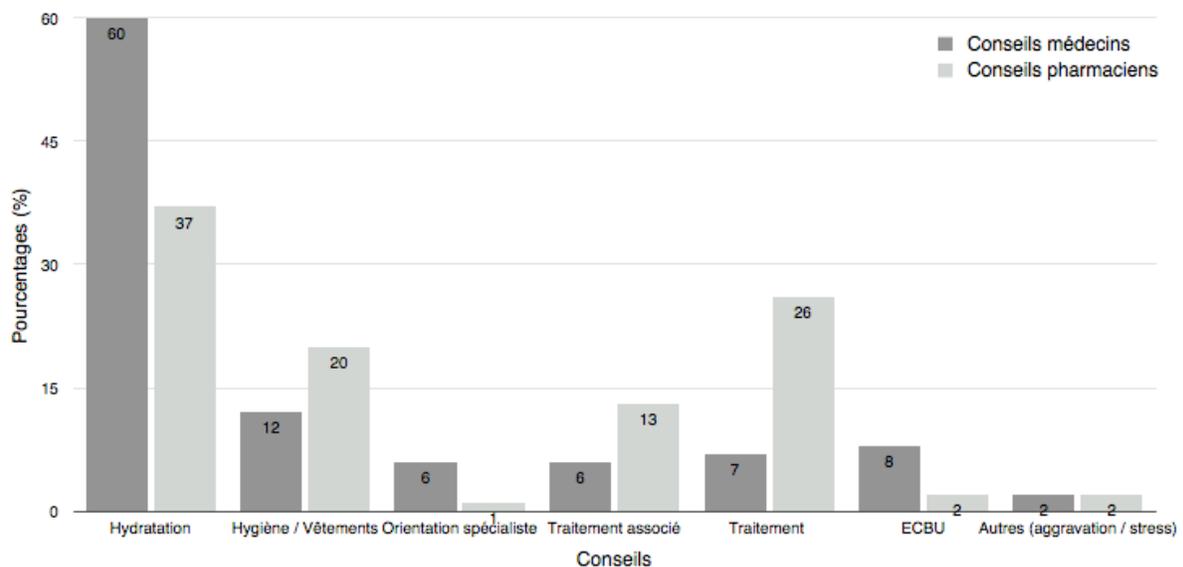


Figure 34 : Répartition des conseils adressés par les médecins et les pharmaciens

3.5 Biais rencontrés au cours de l'étude

Lors de cette étude, des biais potentiels ont pu interférer avec le bon déroulement de l'enquête. Cela a pu entraîner par la suite des modifications concernant l'analyse et les résultats obtenus. Il est important d'en tenir compte.

3.5.1 Biais de sélection

La non-présentation du questionnaire aux patients pouvant être inclus dans cette étude a limité le nombre de données à analyser. Cela peut s'expliquer par un manque de temps à l'officine, au moment de la délivrance.

3.5.2 Biais liés au questionnaire

Une mauvaise compréhension du premier item concernant le consentement du patient a entraîné le retour de questionnaires invalides. En effet, malgré un consentement négatif, certains questionnaires étaient quand même renseignés de façon complète. Il n'a pas été possible d'en tenir compte pour l'analyse des résultats.

3.5.3 Biais liés à l'enquêteur

Certains enquêteurs, malgré une présentation de l'étude au cours de la soirée d'informations du lundi 26 novembre 2012, et d'un rappel les lundis de chaque début de période, n'ont pas souhaité prendre part à cette étude.

3.6 Consommation d'antibiotiques en France

3.6.1 Etat des lieux

En Juin 2013, l'ANSM publiait un nouveau rapport⁵⁰ sur l'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012.

Ce rapport est en lien avec le troisième plan national antibiotique visant à réduire la consommation d'antibiotiques en France de 25% d'ici à 2016. Il a pour but de synthétiser la consommation d'antibiotiques en France, en regroupant les données de l'ANSM concernant les déclarations de ventes d'antibiotiques par les entreprises pharmaceutiques, et les données de la caisse nationale d'assurance maladies des travailleurs salariés (CNAMTS) qui dénombre le nombre de remboursements d'antibiotiques, selon l'âge, le sexe, le lieu, la spécialité du prescripteur.

Entre 2000 et 2012, l'ANSM enregistrerait une forte baisse de la consommation en France jusqu'en 2005, puis une nouvelle augmentation depuis 3 ans. En moyenne, la consommation a diminué de 9% durant ces treize dernières années, mais a augmenté de 3% depuis 2010, sans noter l'incidence de plus fortes pathologies hivernales. Le niveau de consommation reste toujours plus faible que celui atteint en 2000, avant la mise en place des trois plans nationaux antibiotiques successifs.



Figure 35 : Evolution de la consommation d'antibiotiques en ville de 2000 à 2012, rapport sur l'évolution des consommations d'antibiotiques, ANSM Juin 2013⁵⁰

La consommation a fortement diminué pour la plupart des classes d'antibiotiques, sauf pour l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique ainsi que pour les céphalosporines de 3^{ème} génération, en particulier par voie orale.

Afin de préserver l'efficacité de ces antibiotiques, un groupe pluridisciplinaire d'experts en microbiologie, pharmacologie, infectiologie, pneumologie, réanimation, pédiatrie, médecine générale, d'exercice libéral et hospitalier, répartis sur le territoire national, ainsi que de partenaires institutionnels, constitué par l'ANSM, s'est réuni pour répondre à cette saisine de la Direction Générale de la Santé. Pour faire suite, un rapport intitulé « Caractérisation des antibiotiques considérés comme critiques »⁵¹ a été diffusé en novembre 2013. Amoxicilline-acide clavulanique et céphalosporines, en particulier celles de 3^{ème} génération par voie orale, y sont considérés comme antibiotiques critiques, ainsi que les fluoroquinolones.

L'augmentation continue de la consommation de cette première classe d'antibiotiques est inquiétante ; c'est en effet l'une des associations les plus génératrices de résistances.

On observe une diminution de la consommation des fluoroquinolones en 2011 et une stabilité en 2012.

Classe ATC	2000	2002	2004	2006	2008	2010	2011	2012	% variation globale
JOIA - Tétracyclines	3,3	3,4	3,5	3,3	3,4	3,2	3,1	3,1	-6,8%
JOIC - Bêta-lactamines, Pénicillines	16,3	16,3	12,8	14,6	14,7	15,6	16,5	16,5	1,5%
dont JOICF - Pénicillines à large spectre	10,9	9,1	7,0	8,0	8,2	8,5	9,2	9,2	-15,7%
dont JOICR - Association de pénicillines	4,7	6,4	5,2	6,1	6,0	6,6	6,9	6,9	47,9%
JOID - Autres bêta-lactamines	4,6	3,7	3,1	2,8	2,5	2,7	2,6	2,6	-44,3%
dont JOIDB - Céphalosporines de 1 ^{ère} génération	1,3	0,6	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	-95,3%
dont JOIDC - Céphalosporines de 2 ^{ème} génération	1,7	1,4	1,3	1,0	0,8	0,8	0,6	0,6	-64,8%
dont JOIDD - Céphalosporines de 3 ^{ème} génération	1,6	1,7	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	1,9	18,7%
JOIE - Sulfamides et triméthopime	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	-32,5%
JOIF - Macrolides	6,0	5,2	4,3	3,9	4,1	3,8	3,8	3,8	-36,4%
JOIG - Aminocyclitolides	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	-37,6%
JOIM - Quinolones	2,1	2,1	2,1	2,2	2,1	2,0	1,8	1,8	-16,5%
JOIR+JOIX - Associations et autres antibactériens	0,5	0,8	0,9	0,6	0,5	0,6	0,5	0,5	10,5%
Total (nombre DDJ/1000H/J)	33,4	32,0	27,1	27,9	28,0	28,2	28,7	28,7	-14,1%

Tableau 21 : Evolution de la consommation des principales classes d'antibiotiques (classification ATC) en Dose Définie Journalière/1000 habitants/jour des principales classes d'antibiotiques, rapport sur l'évolution des consommations d'antibiotiques, ANSM Juin 2013⁵⁰

En Europe, en moyenne en 2010, la consommation était de 20,0 DDJ/1000 habitants/ Jour. L'Europe peut être divisée en trois zones :

- Les pays du Nord : faibles consommateurs.
- Les pays de l'Est : consommateurs modérés.
- Les pays du bassin méditerranéen : forts consommateurs.

Pays	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Allemagne	13,6	12,8	12,7	13,9	13,0	14,6	13,6	14,5	14,5	14,9	14,5		
Autriche	12,3	11,8	11,8	12,5	12,5	14,5	14,3	14,7	15,1	15,9	14,9		
Belgique	25,3	23,7	23,8	23,8	22,7	24,3	24,2	25,4	27,7	27,5	28,4		
Bulgarie	20,2	22,7	17,3	15,5	16,4	18,0	18,1	19,8	20,6	18,6	18,2		
Danemark	12,3	12,8	13,2	13,5	14,1	14,6	15,2	16,1	16,0	16	16,5		
Espagne	19,0	18,0	18,0	18,9	18,5	19,3	18,7	19,9	19,7	19,7	20,3		
France	33,4	33,0	32,0	28,9	27,1	28,9	27,9	28,6	28,0	29,6	28,2	28,7	29,4
Grèce	31,7	31,8	32,8	33,6	33,0	34,7	41,1	43,2	45,2	38,6	39,4		
Hongrie	18,5	18,6	17,1	19,1	18,2	19,5	17,2	15,5	15,2	16,0	15,7		
Italie	24,0	25,5	24,3	25,6	24,8	26,2	26,7	27,6	28,5	28,7	27,4		
Luxembourg	27,1	27,6	27,6	28,6	24,9	26,3	25,1	27,2	27,0	28,2	28,6		
Norvège	n.d.	15,6	15,7	15,6	15,7	16,8	14,8	15,5	15,5	15,2	15,8		
Pays-Bas	9,8	9,9	9,8	9,8	9,7	10,5	10,8	11,0	11,2	11,4	11,2		
Pologne	22,6	24,8	21,4	n.d.	19,1	19,6	n.d.	22,2	20,7	23,6	21,0		
Portugal	24,9	24,5	26,5	25,1	23,8	24,5	22,7	22,1	22,6	22,9	22,4		
République tchèque	n.d.	n.d.	13,9	16,7	15,8	17,3	15,9	16,8	17,4	18,4	17,9		
Royaume-Uni	14,3	14,8	14,8	15,1	15,0	15,4	15,3	16,5	16,9	17,3	18,6		
Slovénie	19,0	17,4	16,3	17,0	16,7	16,3	14,7	16,0	15,0	14,4	14,4		
Suède	15,5	15,8	15,2	14,7	14,5	14,9	15,3	15,5	14,6	13,9	14,2		

Tableau 22 : Comparaison des consommations antibiotiques de ville en Europe, en Dose Définie Journalière par 1 000 Habitants et par Jour (DDJ/1 000H/J), rapport sur l'évolution des consommations d'antibiotiques, ANSM Juin 2013⁵⁰

La France reste l'un des pays les plus consommateurs d'antibiotiques en Europe, 28,2 DDJ/ 1000 habitantes/ Jour en 2010, comme l'avait démontré l'étude ECO-SENS³⁰ auparavant.

Actuellement en vote au sénat, le plan de financement de la sécurité sociale (PLSFF) pour l'année 2014, prévoit à l'article 37 du code de la sécurité sociale:

« À titre expérimental et pour une période de quatre ans, la délivrance dans des officines de pharmacie des médicaments à usage humain appartenant à la classe des antibiotiques se fait à l'unité, lorsque leur forme pharmaceutique le permet. »

Après l'approbation du texte de loi à l'assemblée nationale puis au sénat, les pharmacies où se déroulera l'expérimentation, seront désignées par décret, et les conditions de mise en œuvre seront alors définies.

Cette mesure aurait pour but de faire baisser le volume de médicaments consommés en ne fournissant au patient que la quantité exacte prescrite par le médecin, ainsi qu'une réduction des coûts pour la sécurité sociale.

Ce procédé est actuellement utilisé en Suède où la DDJ équivaut à 14,4 pour 1000 habitants par jour, ainsi qu'en Allemagne où la DDJ est de 14,5, ainsi qu'aux Pays Bas (DDJ = 11,2 pour 1000 habitants/jour). Cependant, cette pratique est également de mise en Belgique, pays dont la consommation d'antibiotiques est importante, 28,4 DDJ/ 1000 habitants/an), ainsi qu'au Royaume Uni (DDJ = 18,6).

3.6.2 Rôle des centres de conseils et référentiels

Deux plans d'action pluriannuels 2001-2005 puis 2006-2010 ont déjà été mis en place en France. Les résultats obtenus à l'issue de ces deux plans sont contrastés notamment avec des situations d'impasse thérapeutique pour le patient. C'est dans ce contexte d'utilisation massive d'antibiotiques et de développement de situations d'impasses thérapeutiques qu'un troisième plan pluriannuel a été mis en place pour la période 2011-2016. Ce plan affiche pour la première fois un objectif chiffré de réduction de 25% en 5 ans de la consommation d'antibiotiques.

Par ailleurs, les centres **Antibiolor**[®] et MedQual[®], reconnus par le Ministère de la Santé, s'inscrivent dans cette dynamique de bon usage des anti-infectieux et ont été identifiés comme partenaires-clé dans ce 3^{ème} Plan d'Alerte sur les Antibiotiques. Ils participent à l'axe stratégique I en favorisant l'amélioration des règles de prise en charge et l'information des professionnels de santé, quant à une prescription plus juste. En effet, MedQual[®] met à disposition des prescripteurs sur son site internet des arbres décisionnels (synthèse des recommandations nationales), et des liens vers les autres référentiels qui peuvent exister (Antibiocllic ...). Le réseau Antibiolor fournit l'Antibioguide.

Depuis 2004, le Centre MedQual, avec son réseau de laboratoires d'analyses médicales (LBM), suit l'évolution en milieu communautaire des résistances bactériennes pour *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*. Le réseau MedQual collecte ainsi tous les antibiogrammes des souches d'*Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* isolées en routine dans les prélèvements à visée diagnostique. L'augmentation progressive et régulière du nombre de LBM et donc du nombre d'antibiogrammes collectés, améliore chaque année la représentativité du réseau, ainsi que la pertinence des données recueillies.

Le dernier rapport du 18 Décembre 2013, consultable sur leur site internet³³ faisait état des résistances d'*Escherichia coli* vis-à-vis de la ciprofloxacine, du céfixime, ainsi que de l'amoxicilline/acide clavulanique, selon les départements. Medqual offre ainsi aux prescripteurs une meilleure lisibilité de l'écologie bactérienne dans leur secteur professionnel, dont le but principal est l'ajustement des prescriptions d'antibiotiques et l'amélioration des résistances en région.

De plus, MedQual[®] collabore depuis 2009 avec la Direction Régionale du Service Médical de l'Assurance Maladie (DRSM) de la Région Pays de la Loire, afin d'obtenir les données de consommation des antibiotiques en ville, à partir des données du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIR-AM). Les données de consommation d'ATB en ville sont exprimées en nombre de boîtes vendues par spécialité (code CIP) et sont converties en doses définies journalières pour 1000 habitants et par jour (DDJ/1000 ha/jour), unité internationale. Cela permet d'observer les tendances de consommation des antibiotiques les plus souvent utilisés, en ville, à l'échelon départemental.

Le réseau AFORCOPI-BIO propose également une surveillance bactérienne en ville, mais sur des enquêtes ponctuelles.

MedQual[®] reste le seul réseau en France à proposer une surveillance de la résistance bactérienne en ville en routine, et diffuse l'information en continu sur une plateforme dédiée (www.medqual-atb.fr) afin que les professionnels de santé puissent adapter au jour le jour leurs prescriptions en fonction de l'écologie bactérienne locale sur leur secteur géographique d'activité.

CONCLUSION

L'infection du tractus urinaire reste le 2^{ème} site d'infections bactériennes et est majoritairement retrouvée chez les femmes. Les infections urinaires sont génératrices de près d'un quart des prescriptions d'antibiotiques par le médecin généraliste.

La France reste un pays fortement consommateur d'antibiotiques, et cette étude nous permet d'observer que la durée des traitements prescrits par le médecin lors d'infections urinaires est généralement supérieure à celle préconisée dans les recommandations de l'ANSM de 2008.

La délivrance à l'unité de certaines classes de médicaments, expérimentée sur les antibiotiques, permettra-t-elle à la France d'améliorer cette problématique ?

De plus, on observe que les fluoroquinolones ont encore une grande place dans l'arsenal thérapeutique qui lutte contre des infections urinaires. Malgré les nombreuses études récentes qui démontrent une réelle augmentation des souches bactériennes résistantes à cette famille, ainsi que les recommandations émises par l'ANSM, les fluoroquinolones sont faciles à prescrire grâce à leur bonne diffusion dans l'ensemble de l'organisme. L'ANSM a cependant observé une baisse de leur consommation en ville en 2011, puis une stabilité en 2012.

L'appauvrissement progressif du nombre de molécules disponibles, la diminution du nombre de nouvelles molécules mises sur le marché et l'augmentation des bactéries résistantes conduiront-ils à des situations d'impasses thérapeutiques ?

Cette étude descriptive a permis d'effectuer un état des lieux des pratiques actuelles en ville concernant la prise en charge des infections urinaires.

Le plan national antibiotique 2011-2016 offre de nouvelles pistes pour une juste utilisation des antibiotiques en France et a pour objectif une diminution de 25% de la consommation d'antibiotiques d'ici à 2016.

Les réseaux de surveillance, et notamment MedQual[®] en région Pays de la Loire, participent activement à ce nouveau plan d'action. Une bonne utilisation des antibiotiques passe avant tout par une information complète à destination de tous les professionnels de santé.

Bibliographie

1. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Deuxième Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse. Antibiothérapie des Infections Urinaires. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2, 51–4 (1991).
2. Étienne C., Pulcini C. Audit prospectif des prescriptions antibiotiques d'un échantillon de médecins généralistes français. *Médecine et Maladies Infectieuses* 43, 79 (2013).
3. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. (2008).
4. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Restriction d'utilisation de la nitrofurantoïne en raison d'un risque de survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires. Lettre aux professionnels de santé (2012).
5. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et Association Française d'Urologie (AFU). Infections urinaires nosocomiales de l'adulte. Conférence de consensus (2002).
6. Melekos M. et Naber K. Complicated urinary tract infections. *International journal of antimicrobial agents* 15, 247–256 (2000).
7. Auzanneau C. *et al.* Prise en charge d'une prostatite aiguë : à propos de 100 cas. *Prog Urol* 15, 40–4 (2005).
8. Millar L. et Cox S. Urinary tract infections complicating pregnancy. *Infectious Disease Clinics of North America*. 11, 13–26 (1997).
9. Pezzlo M. Detection of urinary tract infections by rapid methods. *Clinical Microbiology Reviews* 1, 268–280 (1988).
10. Multistix 10 SG Reagent Strips.
<<http://www.healthcare.siemens.com/point-of-care/urinalysis/multistix-10sg-reagent-strips>>
Page consultée le 18/01/2014
11. Wilson M. et Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clinical Infectious Diseases* 38, 1150–1158 (2004).
12. MedQual[®]. Infection Urinaire de l'Adulte <www.medqual.fr> Page consultée le 22/01/2014.
13. Nicolle L. E. Urinary tract infection. *Critical Care Clinics* 29, 699–715 (2013).
14. Elkharrat D. *et al.* Épidémiologie des infections urinaire communautaire de l'adulte en France. *Les infections urinaires* 1–20 (Springer Editions, 2007).
15. Raignoux C. *et al.* Pharmacie clinique et thérapeutique 959–969. 1 volume (Elsevier, 2008).
16. Schaeffer A.J. Urinary tract infections in the elderly. *European Urology* 19 Suppl 1, 2–6 (1991).
17. Bergogne-Bérézin E. Infections urinaires basses : épidémiologie bactérienne et recommandations. *Progrès en Urologie-FMC* 18, F11–F14 (2008).
18. Pilly E. *Maladies infectieuses et tropicales*. (Vivactis plus, 2014).

19. Neuzillet Y. *et al.* French results of the ARESC Study: Clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. Implications for empiric therapy. *Médecine et Maladies Infectieuses* 42, 66–75 (2012).
20. Mariani-Kurkdjian P. Physiopathologie des infections urinaires. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie* 7, 167–172 (2004).
21. AFFSAPS. Recommandations de bonne pratique : diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. (2008).
22. Bjerrum L. *et al.* Pivmecillinam versus sulfamethizole for short-term treatment of uncomplicated acute cystitis in general practice: A randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 27, 6–11 (2009).
23. Galpérine T et Caron F. Infections urinaires communautaires. Vers une révision des recommandations. Communication orale thématique. 14^{ème} Journées Nationale d'Infectiologie. Clermont-Ferrand (Juin 2013). Disponible sur <<http://www.infectiologie.com/site/JNI13.php>>
24. ANSM. Commission de la transparence. Avis du 3 Avril 2013. SELEXID. (2013).
25. Turner D. *et al.* Cost effectiveness of management strategies for urinary tract infections: results from randomised controlled trial. *BMJ* 340, c346–c346 (2010).
26. Caron F. Best of 2013. Infections urinaires. Communication orale thématique. 14^{ème} Journées Nationale d'Infectiologie. Clermont-Ferrand (Juin 2013). Disponible sur <<http://www.infectiologie.com/site/JNI13.php>>
27. Bru J-P, *et al.* Antibiogarde guide d'antibiothérapie. (Tanderev, 2011).
28. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Traitement de l'infection urinaire basse en cours de grossesse et d'allaitement. <<http://www.lecrat.org/>> Page consultée le 22/01/2014.
29. Cavallo J. D. *et al.* Facteurs influant sur la fréquence et sur le niveau de sensibilité aux antibiotiques des souches d'*Escherichia coli* et *Proteus mirabilis* isolées au cours des infections urinaires chez les patients ambulatoires: Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance des bactéries aux antibiotiques (ONERBA). *Médecine et Maladies Infectieuses* 30, 714–720 (2000).
30. Goossens H. *et al.* Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 365, 579–587 (2005).
31. ONERBA France. Rapport d'activité de 2009/2010 (2011).
32. De Mouy D. et Janvier F. Sensibilité d'*Escherichia coli* aux quinolones et aux céphalosporines de troisième génération dans les infections urinaires communautaires : étude AFORCOPI-BIO 2011. RICAI 2012.
33. MedQual[®]. <www.medqual.fr> Page consultée le 22/01/2014.
34. Thibaut S. *et al.* Susceptibility to the main antibiotics of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* strains identified in community acquired infections in France (MedQual, 2004–2007). *Médecine et Maladies Infectieuses* 40, 74–80 (2012).
35. Thibaut S. *et al.* Réseau MedQual : surveillance de l'évolution des résistances des souches d'*Escherichia coli* isolées en ville. *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation* 53, 21 (2012).

36. Antibiolor : Le réseau Lorrain d'antibiologie.
<<http://www.antibiolor.org/site/index.php>> Page consultée le 08/01/2014.
37. Kahlmeter G. et Poulsen H. O. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO·SENS study revisited. *International Journal of Antimicrobial Agents* 39, 45–51 (2012).
38. Ena, J. *et al.* Emergence of Ciprofloxacin Resistance in *Escherichia coli* isolates after widespread use of fluoroquinolones. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 30, 103–107 (1998).
39. Ruyer O. *et al.* Impact d'un guide régional pour la prise en charge des infections urinaires sur les pratiques d'antibiothérapies. *Médecine et Maladies Infectieuses* 40, 352–357 (2010).
40. Doco-Lecompte T. *et al.* Revue de pertinence des fluoroquinolones en Lorraine : résultats de la première évaluation. *Médecine et Maladies Infectieuses* 40, 106–111 (2010).
41. Le Moniteur des pharmacies. Les antibiotiques. Les cahiers du moniteur 2964-2965, 7–10 (2013).
42. Moreddu F. Le conseil associé à une ordonnance : Tome 1. Le Moniteur des pharmacies (2011).
43. Clere N. Comment venir à bout des infections urinaires. *Actualités Pharmaceutiques* 51, 33–34 (2012).
44. Romm A. *et al.* *Uva ursi*. *Botanical Medicine for Women's Health* 547–549 (2010).
45. Samoiloza Z. *et al.* Medicinal plant extracts can variously modify biofilm formation in *Escherichia coli*. (2014).
46. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'environnement et du travail. Avis relatif à l'évaluation des effets potentiels de la canneberge dans le champ des infections urinaires communautaires. (2011).
47. Lamassiaude-Peyramaure S. Troubles urinaires et prostatiques. *Actualités Pharmaceutiques* 47, 33–35 (2008).
48. Jouanny J. Notions essentielles de thérapeutique homéopathique. Laboratoires Boiron (1983).
49. Evans J. H. C. Investigation of urinary tract infection in children. *Current Paediatrics* 16, 248–253 (2006).
50. ANSM. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012. (Juin 2013).
51. ANSM. Caractérisation des antibiotiques considérés comme "critiques". (2013)

Annexes

Annexe 1 : Le questionnaire

N° :

Enquête de prévalence instantanée réalisée en officine sur la prise en charge des infections urinaires en ville

Objectif de l'étude : Etude de la prise en charge des infections urinaires en milieu communautaire sur les deux étapes que sont :

- 1) La prescription médicale
- 2) La délivrance du médicament à l'officine.

Consentement oral du patient : Oui Non

Partie 1 : Identification du patient

Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Réside : <input type="checkbox"/> A domicile <input type="checkbox"/> En institution non médicalisée <input type="checkbox"/> En EHPAD
Année de naissance :	Localisation : <input type="checkbox"/> En ville <input type="checkbox"/> En zone rurale
Femme enceinte : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Département : _____

Partie 2 : Etiologie

Infection urinaire récidivante : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	ECBU : ◇ Un ECBU a-t-il été prescrit ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas ◇ Si oui, un ECBU a-t-il été réalisé ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas ◇ Si oui, cela a-t-il conduit à un changement de traitement ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Réalisation d'une bandelette urinaire : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	

Partie 3 : Prescription

Quel est l'antibiotique utilisé ? _____

A quel dosage ? _____

Nombre de prises par 24H ? _____

Durée du traitement ? _____

Quels conseils associés votre médecin vous a-t-il transmis ?

Partie 4 : Conseils associés

Sur quels points avez-vous insisté lors de la délivrance du traitement ? vos conseils associés ?

Questionnaire renseigné par :

<input type="checkbox"/> Titulaire	<input type="checkbox"/> Autre étudiant pharmacie
<input type="checkbox"/> Adjoint	<input type="checkbox"/> Préparateur
<input type="checkbox"/> Etudiant 6 ^{ème} année officine	Année de naissance : _____

28 Novembre 2012

Annexe 2 : Lettre d'information adressée aux étudiants de 6^{ème} année et aux pharmaciens maîtres de stage



Madame, Monsieur,

Etudiante en 6^{ème} de pharmacie, je réalise une étude, en collaboration avec le centre MedQual®, et le Département de Pharmacie Clinique et de Santé Publique de la Faculté de Pharmacie de Nantes.

Dans le cadre de ma thèse, j'effectue une enquête de prévalence instantanée sur la prise en charge des infections urinaires en ville. Cette enquête doit être réalisée en officine, et a pour but d'observer l'adéquation des pratiques et prescriptions médicales avec les dernières recommandations de l'ANSM.

Deux étapes composeront cette étude : l'analyse de la prescription médicale et la délivrance des médicaments à l'officine.

Afin de m'accompagner dans mon enquête, je vous serais très reconnaissante de bien vouloir accepter de recueillir ces données en utilisant le questionnaire remis aux étudiants de 6^{ème} année en stage dans vos officines. Les données concernent toute prescription pour la prise en charge d'une infection urinaire récidivante ou non, présentée à l'officine par le patient ou pour un tiers.

Trois périodes ont été retenues :

- Du lundi 10/12/2012 au samedi 15/12/2012
- Du lundi 11/02/2013 au samedi 16/02/2013
- Du lundi 08/04/2013 au samedi 13/04/2013

Vingt exemplaires du questionnaire seront distribués aux étudiants stagiaires de 6^{ème} année le lundi de chaque semaine de recueil, et collecté le lundi suivant. Il sera également disponible en ligne, sur le site web de MedQual® (espace professionnels de santé, www.medqual.fr).

Une lettre d'information sera remise au patient (ou à un tiers), lui assurant l'anonymat de ses données, et leur consentement oral sera recueilli et noté sur le questionnaire.

Enfin, les résultats de l'enquête seront disponibles par la suite sur le site MedQual®.

En vous remerciant de votre coopération.

Elsa NICOLAS

Annexe 3 : Lettre d'information adressée aux patients



Enquête de prévalence instantanée réalisée en officine sur la prise en charge des infections urinaires en ville

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Etudiante en 6^{ème} année de pharmacie, je réalise une étude dans le cadre de ma thèse, en collaboration avec le centre MedQual®, centre d'information et de bon usage du médicament.

Cette enquête doit être réalisée en officine, et a pour but d'étudier les prescriptions médicales lors de la prise en charge d'une infection urinaire en ville.

Deux étapes composeront cette étude : l'analyse de la prescription médicale et de la délivrance des médicaments à l'officine. Elle est réalisée grâce aux données recueillies lors de votre prise en charge à l'officine.

En effet, votre pharmacien, ou l'un de ses collaborateurs, va renseigner un questionnaire avec la prescription de votre médecin et les informations que vous lui aurez confiées.

Les données collectées sont et restent anonymes tout au long des étapes qui jalonnent cette étude. Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette enquête. Si vous acceptez, vous pouvez à tout moment et sans justification changer d'avis.

Si vous souhaitez connaître la date de parution des résultats de cette enquête, vous pouvez communiquer votre adresse mail à votre pharmacien. Ces résultats seront en ligne sur le site MedQual® (www.medqual.fr).

Je vous remercie d'avance pour votre participation.

Elsa NICOLAS,
Etudiante en 6^{ème} année à la Faculté de Pharmacie de Nantes.

Vu, le Président du jury,

Vu, le Directeur de thèse,

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom – Prénoms : NICOLAS Elsa, Rose, Stéphanie, Laurence

Titre de la thèse : Prise en charge des infections urinaires en ville.

Enquête de prévalence instantanée en pharmacie d'officine Décembre
2012 - avril 2013

Résumé de la thèse : Les infections urinaires sont le deuxième site d'infections bactériennes et génèrent près de 22% des prescriptions d'antibiotiques en France. Or, la résistance des bactéries aux antibiotiques est un sujet de grande actualité. Cela avait déjà conduit l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) à réévaluer ses recommandations en 2008 concernant la prise en charge antibiotique des infections urinaires en France. Une mise en garde fut ensuite communiquée sur l'utilisation désormais trop importante de la nitrofurantoïne. Entre décembre 2012 et avril 2013, une enquête de prévalence instantanée a été réalisée dans les officines des régions Bretagne et Pays de la Loire. Il a été distribué 2200 questionnaires auprès de 55 officines, et 131 prescriptions antibiotiques pour infections urinaires ont par la suite pu être étudiées. Les infections urinaires sont prédominantes chez les femmes. La tranche d'âge la plus touchée reste les 36-45 ans. Les infections sont récidivantes dans 48% des cas. La bandelette urinaire n'est réalisée que dans 18% des cas pour confirmer le diagnostic. L'examen cyto bactériologique des urines est prescrit pour 51% de la population étudiée et entraîne un changement de traitement dans 33% des cas. Les fluoroquinolones sont les antibiotiques les plus utilisés, que l'infection urinaire soit récidivante ou non. La norfloxacine arrive en tête, souvent pour une durée supérieure à celle recommandée par l'AFSSAPS. L'utilisation de la fosfomycine est importante, et reste la deuxième classe la plus prescrite. L'usage de la nitrofurantoïne est faible et représente seulement 7% des prescriptions, alors que son apport dans l'arsenal thérapeutique reste important. Cette étude met en évidence le rôle complémentaire des médecins et des pharmaciens pour la bonne prise en charge et l'observance du traitement. Une bonne utilisation des antibiotiques est liée à la bonne connaissance des recommandations, relayées par les centres de conseils. Une utilisation plus juste est possible grâce aux réseaux de surveillance des résistances bactériennes en ville, permettant une adaptation des prescriptions en fonction de l'écologie bactérienne locale.

MOTS CLÉS : INFECTION URINAIRE, ANTIBIORESISTANCE, FLUOROQUINOLONE,
OFFICINE

JURY

PRÉSIDENT : M. Jean-Michel ROBERT, Professeur de Chimie thérapeutique
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Françoise BALLEREAU, Professeur de Pharmacie clinique et Santé
publique
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Sonia THIBAUT, Docteur es Sciences
85 rue saint jacques 44200 Nantes
M. Florian DECOSSE
2, rue de la rive 85300 Challans

Adresse de l'auteur : 28 rue de la bouquinière 44200 Nantes