

Année 2013

n° \_\_\_\_\_

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE**  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

PAR

**LE BORGNE Pierrick**

**Né le 07 septembre 1983 à Villecresnes**

\_\_\_\_\_

*Présentée et soutenue publiquement le : 04/06/2013*

\_\_\_\_\_

**Prise en charge des cystites aiguës simples aux urgences :  
Adhérence aux recommandations françaises de l'ANSM (2008)**

*Président de thèse : Pr Bruno RIOU.*

*Directeur de thèse : Dr Yonathan FREUND.*

## Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans  
l'Exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**« I DO REMEMBER »**

**BRIAN GOLDMAN, MD**

**«DO OR DO NOT, THERE IS NO TRY»**

**MASTER YODA**

**« LES MÉDECINS ADMINISTRENT DES MÉDICAMENTS DONT ILS SAVENT TRÈS  
PEU, À DES MALADES DONT ILS SAVENT MOINS, POUR GUÉRIR DES MALADIES  
DONT ILS NE SAVENT RIEN »**

**VOLTAIRE**

**« QUELQUEFOIS, LE SOIR, IL EST FATIGUÉ, ET IL SE DEMANDE S'IL N'EST PAS VAIN  
DE CONDUIRE LES HOMMES... ET PUIS, AU MATIN, DES PROBLÈMES PRÉCIS SE  
POSENT, QU'IL FAUT RÉSOUDRE, ET IL SE LÈVE, TRANQUILLE, COMME UN OUVRIER  
AU SEUIL DE SA JOURNÉE. »**

**ANTIGONE, JEAN ANOUILH**

# Remerciements

Je tiens à remercier très sincèrement toutes les personnes m'ayant apporté leur soutien et leurs lumières durant ce difficile parcours qu'est la thèse en médecine, et en particulier :

Monsieur le Professeur Bruno Riou qui me fait le grand honneur de présider cette thèse. Je vous remercie de m'avoir conseillé, guidé et soutenu tout au long de mon internat. C'est grâce à vous et vos équipes que je m'épanouis dans la médecine d'urgence.

Messieurs les Professeurs Pierre Hausfater, Jacques Boddaert et Patrick Ray qui me font la grande joie de faire partie du jury.

Monsieur le Docteur Yonathan Freund pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse, pour sa grande réactivité, ses remarques acérées et ses conseils avisés.

Les équipes médicales et paramédicales des urgences de la Pitié-Salpêtrière pour leur accueil et leur pratique stimulante et conviviale de la médecine d'urgence.

Les Docteurs Pascal Mardini, Catherine Phlipotteau, Wajdi Ibrahim et Hervé Dekadjevi pour leurs conseils, leurs gentillesse et leurs amitiés tout au long de l'internat.

Je tiens également à remercier très chaleureusement :

Mes parents pour leur soutien inconditionnel toutes ces années, sans qui rien de cela n'aurait été possible. Et pour leur aide précieuse dans ce travail.

Ma sœur (j'aurai quand même terminé avant toi...) et ma grand-mère.

Mes amis bretons: March, Chris, Yo, Fanchic, Dam, Béa, Erwan, Marine, Hervé et tous les autres...

Danken möchte ich auch, meine liebe Claudi.

# Liste des abréviations (1)

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

IUB : Infection urinaire basse

IU : Infection urinaire

CA : Cystite aiguë

BU : Bandelette urinaire

ECBU : Examen cytbactériologique des urines

LR : Likelihood ratio

RR : Risque relatif

OR : Odds ratio

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

ml : Millilitres

UFC : Unités formant une colonie

°C : Degré Celsius

CHU : Centre hospitalo-universitaire

ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

*E. coli* : *Escherichia coli*

TMP-SMX : Triméthoprim-sulfaméthoxazole

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

CIM : Classification internationale des maladies

SARM : *Staphylocoque aureus résistant à la méticilline*

BGN : Bacille gram négatif

EI : Effets indésirables

SAU : Service d'accueil des urgences

SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française

## **Liste des abréviations (2)**

FDA : Food drugs association

g : Grammes

mg : Milligrammes

S. saprophytes : Staphylocoques saprophytes

IDSA: Infectious Diseases Society of America

OMS : Organisation mondiale de la santé

IQ : Interquartile

# **Conflits d'intérêts**

En l'application de l'article L 4113-13 du Code de la Santé Publique :

Je déclare n'avoir aucun lien, direct ou indirect, avec des entreprises ou établissements produisant ou exploitant des produits de santé non plus qu'avec des organismes de conseil intervenant sur ces produits.

# **Table des matières**

<b>I) <u>Introduction</u></b>	<b>9</b>
A) Généralités	9
B) Définitions	10
C) Épidémiologie – Outils diagnostics	11
D) Écologie bactérienne des cystites aiguës	18
E) Recommandations thérapeutiques	30
F) Objectifs de notre travail	36
<b>II) <u>Matériel et méthodes</u></b>	<b>37</b>
A) Inclusion	37
B) Critères d'évaluation	38
C) Analyse statistique	39
<b>III) <u>Résultats</u></b>	<b>40</b>
A) Caractéristiques de la cohorte	41
B) Critère de jugement principal	41
C) Écologie bactérienne et résistances	44
<b>IV) <u>Discussion</u></b>	<b>46</b>
A) Caractéristiques de la cohorte	46
B) Critère de jugement principal	49
C) Écologie bactérienne et résistances	56
D) Particularités des urgences	60
E) Limites	61
<b>V) <u>Conclusion</u></b>	<b>62</b>
<b>VI) <u>Bibliographie</u></b>	<b>63</b>
<b>VII) <u>Abstract</u></b>	<b>73</b>

# I) Introduction

## A) Généralités

La prise en charge des infections urinaires basses (IUB) ou cystites aiguës (CA) non compliquées constitue actuellement un véritable enjeu de santé publique. Il s'agit en effet du deuxième site d'infection communautaire (après les infections respiratoires), elles demeurent au fil des années un motif, toujours aussi fréquent, de consultation en soin primaire. Les infections urinaires (IU) au sens large représentaient en 2007 : 8,6 millions de consultations annuelles aux Etats-Unis (84% concernaient des femmes) et parmi elles 3,6 millions de cystites, pour un coût de santé estimé à 1,6 milliards de dollars par an [1]. Ainsi, près d'un tiers des femmes a déjà présenté un épisode de cystite ayant nécessité une antibiothérapie avant l'âge de 24 ans et près de 50% d'entre elles feront au minimum une cystite aigue au cours de leur vie [2-3].

Depuis peu, le niveau de résistance des bactéries en cause dans les CA croît significativement et le monde médical est maintenant bien conscient de la nécessité d'épargne des antibiotiques et des effets collatéraux écologiques associés inévitablement à la prise d'antimicrobiens [4]. Pour ce faire, des recommandations nationales sont disponibles et fréquemment actualisées permettant une adaptation optimale des prescriptions antibiotiques conformément à l'évolution des résistances microbiennes [5-6-7]. En 2007, une étude évaluant l'adhérence des praticiens aux recommandations de l'époque, a démontré le non-respect de celles-ci ainsi que la sur-prescription des fluoroquinolones considérées comme traitement de seconde ligne [8].

## B) Définitions

### 1. Cystites simples

Par définition, les CA simples surviennent chez des patients ne présentant aucun facteur de risque de complication (voir ci-dessous). En pratique, elles concernent les femmes sans anomalie anatomique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire ni comorbidité particulière. Nous ne nous intéresserons ici qu'aux CA non compliquées où la symptomatologie clinique se limite à l'appareil urinaire bas (pollakiurie, dysurie, douleur sus-pubienne), à l'inverse des infections urinaires du haut appareil où les symptômes sont totalement différents (lombalgie, contact lombaire et fièvre > 38°C).

### 2. Cystites compliquées

Les CA compliquées surviennent chez des patientes présentant au moins un facteur de risque pouvant rendre l'infection plus grave et le traitement plus complexe.

Ces facteurs de risque de complications sont :

- Les anomalies organiques ou fonctionnelles de l'arbre urinaire (résidu post mictionnel, reflux, lithiase, tumeur, acte chirurgical récent...).
- Certaines situations pathologiques (diabète, insuffisance rénale, immunodépression...).
- Certains terrains physiologiques (homme, sujet âgé arbitrairement au-delà de 65ans avec comorbidités, grossesse...).

L'âge physiologique doit être pris en compte aux extrémités. Ainsi une cystite peut être considérée simple chez une personne de plus de 65 ans sans comorbidités. Chez l'homme toute IU doit être considérée comme compliquée du fait de la fréquence des anomalies anatomiques ou fonctionnelles sous-jacentes.

### **3. Cystites récidivantes**

Sont qualifiées de récidivantes les cystites qui se répètent avec une fréquence particulièrement élevée. La définition en est arbitraire. Jusqu'à présent en France, on considérait une cystite récidivante dans le cas suivant : au moins 4 épisodes par an dont le dernier datant de moins de 3 mois [9]. Cette définition doit être adaptée afin d'éviter les diagnostics par excès ; le caractère récidivant de ces cystites non simples impose une prise en charge spécifique au-delà de 4 épisodes distincts sur une période de 12 mois consécutifs [10].

### **4. Bactériurie asymptomatique**

La colonisation urinaire correspond à une situation de portage d'un micro-organisme, mis en évidence lors d'un prélèvement urinaire, sans que celui-ci ne génère de manifestations cliniques [11]. Pendant la grossesse, le seuil retenu pour parler de bactériurie asymptomatique est de  $10^5$  UFC/ml (unité formant une colonie). En dehors de la grossesse, le terme de colonisation bactérienne est préférable et correspond à la même entité sans notion de seuil.

## **C) Épidémiologie – Outils diagnostics**

### **1. Épidémiologie**

Les CA non compliquées sont bénignes et progressent rarement vers une infection sévère même en l'absence de traitement. L'objectif principal de l'instauration d'une antibiothérapie est l'amélioration des symptômes. La fréquence des épisodes augmente avec l'âge, avec deux pics : l'un au début de l'activité sexuelle et l'autre en période péri-ménopausique. Ainsi l'incidence de CA était de 0,70 épisodes par personne et par an dans une cohorte de lycéennes débutant une nouvelle contraception et de 0,07 épisodes par personne et par an dans une population de femmes ménopausées [12-13]. Près de 50% des femmes auront au minimum un épisode de CA au cours de leur vie [14]. Les infections urinaires au sens large représentent 7 millions de consultations par an dont un million aux urgences et 100000

hospitalisations par an aux Etats-Unis [15]. Les patientes attendent en moyenne 5 jours avant de consulter malgré la présence de symptômes invalidants [16]. Une autre étude montre, dans une population de jeunes lycéennes atteintes de CA simples, qu'elles sont symptomatiques en moyenne 6,1 jours, avec 2,4 jours d'activité réduite et 0,4 jours de repos complet [17]. Après une première IUB, la plupart des femmes présente des récurrences symptomatiques (entre 25% et 50 % dès la première année) et 3% à 5% seront atteintes de cystites aiguës récidivantes telles que définies précédemment.

Cette pathologie très fréquente et bénigne entraînant peu de complications a néanmoins des implications financières considérables avec des coûts directs (consultations médicales, utilisation d'antibiotiques...) et indirects importants (arrêts de travail, baisse de l'activité sexuelle). Aux Etats-Unis, ce coût direct fut estimé en 1995 à environ 659 millions de dollars par an. Le suivi des recommandations de bonne pratique (2008 en France, 2011 aux Etats-Unis), apparaît donc évident à ce stade dans un souci de santé publique indiscutable.

## **2. Facteurs de risque de cystite aiguë**

Les CA non compliquées concernent les femmes de 18 à 65 ans sans facteur de risque de complications et les femmes de plus de 65 ans sans comorbidités. Entre 25% et 35% des femmes de 20 à 40 ans ont déjà présenté une CA [18]. Il a été démontré que certains facteurs de risque augmentent la fréquence de CA : le diabète, la grossesse et la période péri-ménopausique [19-20-21]. L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), dans ses recommandations de 2008, identifie plusieurs facteurs favorisant les IU (cystites et pyélonéphrites) : le sexe féminin, la grossesse, l'activité sexuelle, l'utilisation de spermicide, les troubles du comportement mictionnel (miction rare, incomplète, retenue), le diabète (neuropathie vésicale) et les anomalies organiques ou fonctionnelles du tractus urinaire. Il a été démontré que chez une femme sexuellement active, le risque de CA est plus important en cas d'activité sexuelle récente (Risque relatif : RR 1,37-

4,81), d'utilisation récente d'un diaphragme ou de spermicide (RR 1,42-5,68) et également en cas d'histoire récurrente de CA (RR 5,58) [12].

Un antécédent familial au 1<sup>er</sup> degré ou plus généralement une histoire familiale de CA peut également être considéré comme un facteur de risque [22]. Cela laisse suggérer une possible prédisposition génétique comme que le démontre la faible expression du gène CXCR1 et du récepteur à l'interleukine 8, ainsi que la surexpression du phénotype P1 chez les femmes présentant des CA récurrentes familiales [23].

### **3. Diagnostic clinique et outils**

#### 3.1 Diagnostic clinique :

Le diagnostic de cystite aiguë est aisé et repose sur trois signes cliniques principaux : les brûlures et douleurs lors de la miction, la pollakiurie (augmentation de la fréquence des mictions) et les mictions impérieuses [7]. Outre ce trépied diagnostique, la conférence de consensus associe l'absence de fièvre et de douleur lombaire (plutôt en faveur d'une IU haute) ainsi que la présence d'une hématurie (environ 30%) comme arguments diagnostiques d'une CA. L'examen clinique initial doit s'efforcer de rechercher les signes d'IU haute mais aussi les facteurs de complication (présentation frustrée d'une pyélonéphrite avec fébricule, lombalgie unilatérale sourde...). Les infections vaginales (*Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*) et les infections sexuellement transmissibles (*Chlamydiae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Herpès simplex virus*...) sont les principaux diagnostics différentiels pouvant mimer les symptômes des CA non compliquées.

Une revue de la littérature publiée en 2002 par une équipe du Michigan a colligé des données concernant les infections urinaires non compliquées de 1966 à 2001. Il y apparaît que trois signes cliniques augmentent significativement la probabilité de CA : la dysurie (Likelihood ratio : LR=1,5), la pollakiurie (LR=1,8) et l'hématurie (LR=2,0). Deux autres signes diminuent encore plus significativement la probabilité de CA, quand ils sont présents :

l'irritation vaginale (LR=0,3) et les antécédents d'infections vaginales (LR=0,2). C'est donc l'association de plusieurs symptômes spécifiques et l'élimination des diagnostics différentiels qui orientera fortement le diagnostic de CA [24]. Ces données sont confirmées dans une deuxième méta-analyse qui ajoute les résultats de la BU aux symptômes cliniques [25]. La présence d'une pollakiurie et de brûlures mictionnelles en l'absence de prurit ou de pertes vaginales donne une probabilité de cystite aigue supérieure à 90% [26].

### 3.2 La bandelette urinaire (BU)

Les BU sont utilisées depuis plusieurs décennies pour le dépistage rapide des IU : leur intérêt essentiel réside dans leur utilisation simple ainsi que dans leur valeur prédictive négative (VPN) supérieure à 95% pour la CA simple [27]. En théorie, elles permettent des économies de santé en évitant une sur-prescription d'exams complémentaires avec un bon niveau de sécurité diagnostique. Elles recherchent la présence de leucocytes, de sang et de nitrites dans les urines. La détection d'une leucocyturie se fait par le dosage d'une enzyme produite par les polynucléaires neutrophiles, permettant ainsi de détecter une leucocyturie supérieure ou égale à  $10^4$  par millilitre (ml). La détection de nitrites (témoin de la bactériurie) basée sur la transformation en nitrates se fait grâce à une enzyme produite par certains uropathogènes dont le seuil déterminant est de  $10^5$  UFC/ml. Le prélèvement doit être réalisé comme pour l'examen cyto bactériologique à partir du deuxième jet urinaire, une toilette périnéale n'est pas nécessaire. La BU est considérée comme négative si on ne détecte ni leucocyturie ni nitriturie avec une excellente probabilité d'éliminer une CA en cours. Des faux négatifs sont possibles (environ 3%) en cas de bactériurie faible, de régime restreint en nitrates ou de prise de diurétiques mais également en cas d'infections à certaines bactéries non productives de nitrites (*Staphylococcus saprophyticus*, *Acinetobacter spp...*). Il est possible d'avoir une pyurie sans infection en cas de prise d'antibiotique récente, de maladie fébrile systémique, de colonisation bactérienne, d'irritation liée à une sonde vésicale, d'urétrite, de vaginite, ou d'autres infections uro-génitales... La BU est considérée comme positive si on

détecte une leucocyturie et/ou une nitriturie. Cette positivité n'affirme en aucun cas le diagnostic d'infection urinaire mais doit être considérée comme un élément d'orientation en complément de l'examen clinique et de l'interrogatoire.

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
Leucocyturie +	75-85	55-95	40-51	81-96
Nitriturie +	35-50	50-96	51-68	81-90
Leucocyturie + et Nitriturie +	45-85	62-97	42-74	66-90
Leucocyturie + ou Nitriturie +	44-90	40-75	40-46	81-98

VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative

**Tableau 1** : Sensibilité, Spécificité, VPP, VPN de la bandelette urinaire [27-28].

### 3.3 L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU)

L'objectif de cet examen est de recueillir les urines vésicales de façon stérile, en évitant toute contamination par la flore commensale de l'urètre et de la région périnéale. La qualité du prélèvement est fondamentale pour l'interprétation de ces résultats. Il est essentiel de bien informer les patients afin d'obtenir un recueil urinaire de qualité. Théoriquement les urines doivent être recueillies au moins 4 heures après une miction afin d'obtenir un temps de stase vésicale adéquat, ensuite il est recommandé d'éliminer le premier jet d'urine (20ml), pour ne prélever que les 20ml suivants, en prenant soin de ne pas toucher les bords du récipient. Une toilette périnéale soignée doit être effectuée au préalable afin d'éviter les contaminations. Ce prélèvement doit être fait avant la mise en place d'une antibiothérapie. Pour la réalisation d'un ECBU, il est important de retenir une méthode de transport et de conservation afin d'éviter une pullulation microbienne ex vivo (analyse immédiate, conservation à +4°C, ou recours à un milieu de transport avec acide borique).

L'interprétation des résultats de l'ECBU permet de guider la prescription en fonction de l'état clinique du patient, des conditions de réalisation du prélèvement mais aussi d'une prise préalable d'antimicrobien. Cet examen permet d'apprécier de façon qualitative et quantitative la présence d'éléments figurés (leucocytes, hématies) et de micro-organismes. L'examen direct au microscope contribue au dépistage et au diagnostic rapide, en recherchant la présence de bactéries à la coloration gram (mais une bactériurie négative au direct n'exclut pas l'IU). La quantification des leucocytes est également effectuée ; celle-ci a une bonne valeur prédictive négative (>90%), mais elle est parfois absente lors de réelles IU. Le seuil de leucocyturie retenu comme pathologique est consensuel et fixé à  $\geq 10^4$ /ml. Une hématurie significative ( $\geq 5000$ /ml) peut évoquer une infection à espèce bactérienne lithogène (*Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp*, *Corynebacterium urealyticum...*). La culture a valeur de confirmation : elle précise l'espèce bactérienne et rend un antibiogramme. Au-delà de deux types de colonies différentes, l'analyse n'est pas poursuivie. Le seuil traditionnel retenu est de  $10^5$  UFC/ml (nombre d'unités formant des colonies). D'authentiques IU ont été dépistées pour des valeurs inférieures au seuil habituellement admis. Ainsi par exemple, les staphylocoques saprophytes ont tendance à former des amas, ce qui diminue la numération en UFC/ml. Le seuil peut donc évoluer selon la bactérie en cause [29].

Dans un travail élaboré par un groupe de microbiologistes européens, le seuil est adapté en fonction du micro-organisme isolé à l'ECBU mais aussi en fonction de la forme clinique [30].

Quatre groupes sont à distinguer :

- Groupe 1 : bactéries considérées pathogènes même en cas de bactériurie faible (seuil  $\geq 10^3$  UFC/ml) : *E. coli*, *S. saprophyticus*, *Salmonella*, *mycobactéries...*

- Groupe 2: bactéries souvent impliquées dans les infections nosocomiales, (seuil  $\geq 10^4$  UFC/ml) ou sur terrain à risque : *Pseudomonas aeruginosa*, *C. urealyticum*...
- Groupe 3: bactéries dont l'implication est peu probable, exige une bactériurie élevée (seuil  $\geq 10^5$  UFC/ml) : *Streptococcus agalactiae*, *Acinetobacter spp*, *Aerococcus urinae*...
- Groupe 4: Bactéries appartenant aux flores locales, à considérer comme des contaminants : *Streptococcus  $\alpha$  hémolytique*, *G. vaginalis*, *Lactobacillus spp*...

Il semble que l'interprétation des résultats de l'ECBU et les classifications publiées selon le seuil de bactériurie ne soient pas consensuelles in fine. En pratique, les seuils sont à interpréter selon les symptômes et le contexte clinique (selon IU haute ou basse).

### 3.4 Examens complémentaires

D'après les recommandations de l'ANSM, seule la BU est indiquée pour confirmer le diagnostic de CA non compliquée. Si elle s'avère négative (leucocyturie et nitriturie négatives), un autre diagnostic doit être envisagé. Si elle est positive, un traitement probabiliste sera mis en route. En pratique courante, elle n'est que trop peu utilisée comme le montre une étude menée en médecine générale (2006) ayant étudiée une cohorte de 7916 patientes où la BU n'était réalisée que dans 25% des cas. Par ailleurs, 36% des patientes ayant une CA avaient bénéficié d'examens complémentaires non recommandés [31]. L'ECBU est indiqué dans toutes les situations d'IU, à l'exception des CA d'évolution simple. L'imagerie est intéressante dans les IU compliquées car elle permet de détecter des anomalies de l'arbre urinaire, de visualiser les atteintes parenchymateuses rénales et de rechercher d'éventuelles complications, toutefois elle n'a aucune place dans les CA simples. Aucun examen complémentaire (biologique ou d'imagerie), n'est recommandé dans la prise en charge des cystites aiguës non compliquées [5-6-7].

## D) Écologie bactérienne des cystites aiguës

### 1. Les espèces bactériennes en cause

Les données épidémiologiques présentent des limites, essentiellement du fait de l'hétérogénéité des populations étudiées et des méthodologies retenues. Les recommandations actuellement en vigueur, même si elles ne sont pas toujours appliquées, ne justifient pas la prescription de l'ECBU en 1<sup>ère</sup> intention lors d'une CA simple. Il est néanmoins indispensable en cas d'échec d'un premier traitement probabiliste, de cystite récidivante, de pathologie chronique sous-jacente ou d'IU du haut appareil. D'après l'ANSM, la répartition bactérienne dans les CA en France et à l'étranger est sensiblement la même et reste stable dans le temps. L'*E. coli* (*Escherichia coli*) représente entre 70 et 90% des souches bactériennes, les autres entérobactéries (*Proteus spp*, *Klebsiella spp* et *Enterococcus*) environ 20%, et les staphylocoques saprophytes entre 4 et 10%. Il faut de facto que l'antibiothérapie probabiliste entreprise soit dirigée vers le germe le plus fréquent à savoir : *E. coli*. Malgré la relative stabilité de l'écologie bactérienne, la difficulté de traitement et la fréquence des récurrences dans ces pathologies bénignes, s'expliquent par l'émergence de résistances croissantes aux antibiotiques. Il est néanmoins raisonnable de penser qu'il existe un certain particularisme géographique et écologique au vu des études publiées depuis 2008.

### 2. Évolution de l'écologie bactérienne

Il apparaît très clairement qu'au fil des années, l'*E. coli* demeure le pathogène le plus souvent responsable des CA non compliquées. Une étude menée en Normandie (2010) auprès de 28 médecins généralistes, sur une population de 177 patientes atteintes de CA simples, rapportait 77% d'*E. coli*, 7% de *S. saprophyticus* et 4% d'Entérocoques ; ce qui faisait du staphylocoque saprophyte le deuxième uro-pathogène des CA [42]. La fréquence d'isolement des staphylocoques saprophytes varie habituellement dans la littérature entre 1 et 9%. Mais quelques travaux historiques ont retrouvé cette bactérie de façon beaucoup plus significative

(15-42%) notamment chez les jeunes femmes de moins de 30 ans [43-44]. Une étude scandinave (en laboratoire d'analyse) récente confirme cette hypothèse puisque les *S. saprophytes* représentaient moins de 5% de l'ensemble des uro-pathogènes de l'étude (n=42633 ECBU) mais 13% des bactéries retrouvées dans la tranche d'âge 15-30 ans [45].

Il existe bel et bien une relative stabilité des bactéries responsables des cystites aiguës simples ces dernières années (tableau 2). Approximativement 20% des femmes entre 18 et 65 ans vont avoir une IU chaque année [46]. La prescription d'antibiotique est probabiliste, son but principal demeure la résolution rapide des symptômes. Les résistances bactériennes augmentent significativement, compliquant le choix de l'antibiothérapie et entraînant une augmentation des récurrences, du coût et de la morbidité dans cette pathologie pourtant bénigne. Il appartient donc à chaque prescripteur de choisir la molécule en tenant compte des allergies, de l'histoire de la maladie, de l'âge, des antécédents, du coût et de la prise éventuelle d'une autre antibiothérapie récente par la patiente. Les recommandations émises semblent être peu respectées mais ont pour but d'enrayer ces prescriptions de masse et de limiter certains abus microbiologiques évitables [8].

Auteurs, Années, Pays	Population	Cible	Épidémiologie bactérienne (%)
Gupta et al [32], 1999, Etats-Unis.	Médecine Générale + Urgences	Femmes 18-50 ans  n=4082	E. coli (86), Entérocoques (6), S. saprophytes(4), Autres (4)
Colgan et al [33], 2007, Etats-Unis.	Médecine Générale	Femmes 18-50 ans  n=165	E. coli (83), Entérocoques (8), S. saprophytes(5), Autres (4)
Gupta et al [34], 2007, Etats-Unis.	Médecine Générale	Femmes 18-45 ans  n=338	E. coli (82), Entérocoques (7), S. saprophytes(8), Autres (3)
Wagenlehner [35], 2008, Allemagne.	Laboratoire Analyse	Femmes 18-65 ans  n=412	E. coli (76), Entérocoques (10), S. saprophytes(4), Autres (3)
Schito et al [36], 2008, Europe + Brésil.	Médecine Générale	Femmes 18-65 ans  n=4264	E. coli (77), Entérocoques (7), S. saprophytes(4), Autres (4)
Neuzillet et al [37], 2008, France.	Médecine Générale	Femmes 18-65 ans  n= 409	E. coli (84), Entérocoques (5), S. saprophytes(4), Autres (4)
Ho et al [38], 2010, Chine.	Laboratoire Analyse	Femmes 18-65 ans  n=592	E. coli (77), Entérocoques (14), S. saprophytes(5), Autres (4)
Matthews et al [39], 2011, Etats-Unis.	Médecine Générale	Femmes 18-65 ans  n= 1396	E. coli (86), Entérocoques (9), S. saprophytes(1), Autres (4)
Moffet et al [40], 2011, Etats-Unis.	Urgences	Femmes 15-84 ans  n= 158	E. coli (81), Entérocoques (7), S. saprophytes(5), Autres (3)
Filiatraut et al [41], 2012, Canada.	Urgences	Femmes 19-85 ans  n= 196	E. coli (82), Entérocoques (5), S. saprophytes(5), Autres (6)

E. coli : *Escherichia coli*, S. saprophytes : Staphylocoques saprophytes

**Tableau 2** : Épidémiologie et écologie bactérienne comparatives des CA non compliquées.

### 3. Les résistances

#### 3.1 Généralités sur les résistances bactériennes

Le traitement des IUB a changé considérablement ces 25 dernières années. Actuellement, il n'est pas recommandé d'effectuer un ECBU dans la prise en charge des CA simples. L'antibiothérapie mise en œuvre sera donc purement empirique et basée sur la suspicion du germe en cause et ses propriétés microbiologiques. La majorité des données sur les résistances bactériennes dans les IU est issue des laboratoires d'analyses biologiques mais peu de corrélations cliniques ou épidémiologiques (âge, sexe, sévérité de l'infection...) ont été réalisées. Une première grande étude menée aux Etats-Unis (1992-1996) a recueilli les ECBU de plus de 4000 patientes traitées pour CA. L'uro-pathogène en cause était dans 86% des cas l'*E. coli*, suivi des staphylocoques saprophytes (4%) et des autres entérobactéries (5%). Les résistances des germes urinaires aux pénicillines (famille non recommandée en 1<sup>ère</sup> intention) étaient déjà bien connues et atteignaient presque 20% des souches étudiées. Par contre, il apparaissait dans cette étude une augmentation significative et croissante des résistances au triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX : antibiotique de premier choix dans les recommandations américaines) passant de 9% de souches résistantes en 1992 à 17% en 1996. Les fluoroquinolones, peu utilisées à cette époque, restaient très efficaces (<0,5% de résistances). Les auteurs alertèrent donc les praticiens, au vu de l'évolution des résistances in vitro, sur leur choix d'antibiothérapie probabiliste dans les CA non compliquées [32]. Il fut suggéré peu après d'établir une stratégie de management des CA simples d'où l'écriture et la révision régulière de recommandations nationales pour envisager l'antibiothérapie la plus efficace. Classiquement, le choix de l'antibiothérapie à visée urinaire s'effectue parmi : les bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines), le TMP-SMX, la fosfomycine, les fluoroquinolones et les nitrofuranes.

Le principal facteur de risque de résistance est consensuel : il s'agit de l'exposition antérieure aux antibiotiques. Le taux de résistance est étroitement lié à la quantité

d'antimicrobien utilisée préalablement [47]. D'autres facteurs de risques potentiels (âge, sexe, antécédent de CA, diabète, maladie uro-néphrologique, neurologique, voyage récent, hospitalisation récente...) ont été envisagés mais aucune preuve reproductible n'est retrouvée dans la littérature [48]. Nous rappelons que le spectre microbien dans les CA non compliquées tient principalement à l'*E. coli* (75-90%); puis viennent loin derrière les staphylocoques saprophytes et les autres entérobactéries. Au regard de la relative stabilité écologique des uro-pathogènes et des quelques spécificités géographiques, il est nécessaire de considérer les résistances aux antimicrobiens comme le point central de l'évolution péjorative actuelle de la prise en charge thérapeutique dans les CA simples. La surveillance active des susceptibilités bactériennes in vitro est possible grâce à des analyses comparatives en laboratoire, permettant ainsi d'adapter régulièrement la meilleure antibiothérapie empirique [49].

### 3.2 Résistances d'*E. coli* par famille d'antibiotique

- Amoxicilline :

En France, la fréquence de résistance de l'*E. coli* à l'amoxicilline se situe entre 40 et 50% des souches bactériennes et elle augmente progressivement depuis 1970 [50]. L'étude AFORCOPI-BIO en 2007 va dans le même sens avec une fréquence de résistance à l'amoxicilline de 42% tout comme l'étude ARESC où l'on retrouve 48% de résistance [37]. Une étude récente ECO-SENS II, multicentrique, prospective, menée dans plusieurs pays européens, retrouve des fréquences de résistance aux pénicillines variables selon le pays entre 21% en Suède et 34% au Portugal (moyenne 28%) [51]. Ce taux augmente par rapport à la précédente étude publiée en 2003 de même méthodologie où le taux moyen de résistance était de 26% [49].

Ces résistances vis-à-vis des pénicillines expliquent que cette classe ne soit pas recommandée dans le traitement probabiliste des CA simples, sauf exception.

- Amoxicilline + acide clavulanique :

La fréquence de résistance à l'amoxicilline + acide clavulanique se situe entre 25 et 30% des souches analysées [52]. Ces données semblent surestimées comme le confirme l'étude ARESC qui retrouve seulement 5% de résistance en France. Il existe toujours une variabilité géographique comme le confirme les taux de résistance au Portugal (10%) comparés au faible taux de résistance en Grèce (0,8%) pour une fréquence de résistance globale aux alentours de 5% des souches bactériennes [51]. Une étude de 2005 comparant l'amoxicilline + acide clavulanique à la ciprofloxacine a montré son infériorité dans les CA simples [53]. Ainsi, malgré une bonne sensibilité globale (>90%), l'amoxicilline + acide clavulanique n'est pas recommandée en première intention dans le traitement des IUB.

- Céphalosporines :

La résistance acquise aux céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération évolue de la même façon que pour l'amoxicilline + acide clavulanique. Un mécanisme de résistance, longtemps d'origine nosocomiale, est en effet préoccupant : il s'agit de l'acquisition d'une bêta lactamase à spectre étendu dégradant toute les bêta lactamines sauf les carbapénèmes. En Corée du Sud, une étude multicentrique a retrouvé 7,5% de résistances aux céphalosporines [54]. En 2003, une étude ne retrouvait aucune différence significative d'éradication bactérienne entre la prise TMP-SMX pendant 3 jours (référence aux Etats-Unis) et le cefpodoxime proxétil (deuxième génération) en cure de 3 jours. [55]. L'étude ECO-SENS II rapporte des résistances de 1 à 2% pour les céphalosporines et l'étude ARESC : 3% de résistances pour cette classe. Cette antibiothérapie peut être utilisée en seconde ligne dans les CA simples mais doit être préférablement réservée aux IU compliquées ou documentées.

- Pivmecillinam :

Cette molécule est très efficace sur les bacilles gram négatif mais elle est peu active sur les autres uro-pathogènes. Elle fut notamment comparée à la norfloxacine dans une étude

scandinave qui ne retrouvait aucune différence significative de réponse clinique et de soulagement des symptômes mais une éradication bactériologique inférieure aux quinolones [56]. Elle a pour avantage d'être efficace sur le staphylocoque saprophyte et d'avoir peu d'effets indésirables mais les résistances acquises sont nombreuses en France. La difficulté d'observance, du fait d'une posologie contraignante, a entraîné sa disparition des recommandations françaises. Cette bêta lactamine pourrait tout à fait être utilisée en 1<sup>ère</sup> intention dans les CA non compliquées mais elle n'est plus commercialisée en France et dans de nombreux pays.

- Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) :

Auparavant, un traitement de 3 jours de TMP-SMX était considéré comme le gold standard de traitement d'une CA simple [9]. Mais dans la plupart des pays, les résistances ont augmenté significativement et continuent de croître [57]. L'étude ECO-SENS II rapporte 16% de résistances (8% en Suède et 27% au Portugal). Les données de 2007 en France du réseau AFORCOPI-BIO évaluent les résistances à près de 20%. L'étude ARESC multicentrique rapporte 28% de souches globales résistantes au TMP-SMX. Certains facteurs de risque de résistance spécifique à cet antibiotique semblent ressortir dans une étude cas-témoin : le diabète, une hospitalisation récente, une antibiothérapie récente (<3mois) et une prise de TMP-SMX au cours de la dernière année révèlent des *E. coli* statistiquement plus résistants [58]. Il présente comme avantage d'être relativement efficace dans l'éradication bactérienne et simple d'utilisation mais les résistances croissantes et les quelques effets indésirables (EI) sévères l'ont fait disparaître des recommandations de 2008. Le TMP-SMX peut être utilisé chez l'enfant de plus de 3 ans en cas de CA simple car les options thérapeutiques sont moins nombreuses (quinolones contre indiquées), une réévaluation cytbactériologique secondaire peut alors être utile. Cette molécule garde toute sa place dans la prise en charge des CA non compliquées mais une utilisation raisonnable et attentive doit primer.

- Fluoroquinolones :

Les dernières données recueillies montrent une progression croissante des résistances des souches communautaires aux quinolones [59]. Le niveau de résistance est actuellement autour de 10% pour les fluoroquinolones et de 14% pour les quinolones de 1<sup>ère</sup> génération (acide nalidixique) [60]. L'étude ARESC confirme cette progression en France : seulement 1,5% de souches résistantes mais 8% sur la totalité de l'étude. ECO-SENS II va dans le même sens en 2000 : 1% de résistance aux quinolones et en 2008 : 4% de souches résistantes. Plusieurs travaux confirment leur grande efficacité voire leur supériorité par rapport aux autres classes sur les germes urinaires : ce qui explique probablement les prescriptions de masse actuelles [61]. Cette classe thérapeutique a pour avantage d'être très efficace tant sur le plan clinique que microbiologique avec peu d'EI. Des cures courtes sont possibles (monodose, 3 jours), l'observance est bonne mais son efficacité est faible sur le *S. saprophyte*. L'émergence des résistances pour cette famille précieuse aux indications larges (respiratoires...) doit faire épargner son utilisation au maximum. De façon pragmatique, la prescription de quinolones expose au risque de sélection bactérienne et les résistances acquises semblent plus fréquentes chez les adultes de plus de 65 ans.

Actuellement les fluoroquinolones ne sont pas recommandées en 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement des CA simples ; l'association européenne d'urologie conseille leur utilisation dans les IU compliquées. Les sociétés savantes sont unanimes pour épargner cette classe thérapeutique aux taux de résistance menaçants (5-10%).

- Fosfomycine-trométamol :

La comparaison d'études anciennes et récentes révèle une stabilité des résistances à la fosfomycine avec actuellement plus de 95% de souches d'*E. coli* sensibles [62]. L'étude ARESC confirme cela avec 1,5% de résistances tout comme l'étude ECO-SENS II qui ne retrouve que 1% de souches résistantes à la fosfomycine. Une méta-analyse et deux grandes

études comparatives retrouvent une efficacité clinique, bactériologique et une tolérance identique par rapport aux autres classes recommandées [63-64-65]. Une autre étude comparant la fosfomycine à l'ofloxacin en prise unique a par contre montré une supériorité de cette dernière en terme d'éradication bactérienne (70% versus 86%,  $p < 0,001$ ) [66]. Enfin la Food Drugs Association (FDA) a également rapporté des données allant dans ce sens en comparant l'éradication bactérienne de la fosfomycine monodose par rapport à la ciprofloxacine. Les staphylocoques saprophytes sont peu sensibles à la fosfomycine. Un avantage est à souligner : il n'existe pas de résistances croisées entre cette molécule et les autres familles d'antibiotiques [60]. Les effets indésirables sont peu fréquents, généralement à type de troubles gastro-intestinaux. Les allergies sont très rares et l'avantage d'une prise unique facilite grandement l'observance thérapeutique. La balance avantages/inconvénients semble largement penchée vers une efficacité de la molécule dans le traitement des CA non compliquées de l'adulte en dépit d'un taux d'éradication bactérienne inférieur aux quinolones. L'absence d'évolution notable de la résistance à la fosfomycine (<10%) est essentiellement due à la faiblesse des prescriptions et à une indication très limitée. Ce qui en fait la molécule de première intention par excellence lors des CA non compliquées.

- Nitrofuranes :

Malgré plus de 30 ans d'utilisation, la fréquence de résistance des furanes n'a pas augmenté du fait probablement de mécanismes de résistances naturelles mais aussi d'une indication limitée. L'AFORCOPI-BIO évaluait en 2007 la sensibilité de cette classe à plus de 95%. L'étude ARESC retrouve 5% de souches non sensibles et ECO-SENS II seulement 1,5%, chiffre qui reste stable au fil des années. Il a été démontré dans une étude randomisée sur 338 femmes de 18 à 45 ans atteintes de CA, comparant la nitrofurantoïne (5 jours) au TMP-SMX (3 jours: référence aux Etats-Unis), une efficacité similaire des deux molécules sur le plan clinique et bactériologique [34]. Quelques effets indésirables graves ont été rapportés (pneumopathie interstitielle hyperéosinophile, réaction hépatique...) lors de prise

prolongée. Une enquête de pharmacovigilance, menée en 2006 par l'ANSM, a rappelé aux prescripteurs les effets indésirables d'un traitement au long cours. La prévalence des résistances acquises est très faible en France, il n'existe pas de résistances croisées avec les autres classes et cette famille est efficace sur les staphylocoques saprophytes. Cet antibiotique sous-prescrit prend dorénavant une place importante dans la stratégie de traitement des CA non compliquées de l'adulte et est indiquée en 2<sup>ème</sup> ligne par l'ANSM.

### 3.3 « Collateral damage »

Les « dommages collatéraux » sont très discutés en ce moment. Ils englobent les effets indésirables écologiques des traitements antibiotiques comme la sélection de bactéries résistantes ainsi que la colonisation et l'infection par des micro-organismes multi-résistants [71]. Un lien a en effet été démontré entre l'utilisation des fluoroquinolones et l'augmentation du risque d'infection à *Staphylocoque aureus méticilline résistant* (SARM) mais aussi une augmentation des résistances aux mêmes quinolones lors d'infection à BGN (*Pseudomonas aeruginosa*). Le risque de colite infectieuse à *Clostridium difficile* augmente également significativement [4]. La sensibilité préservée à certains antibiotiques comme la fosfomycine ou les nitrofuranes pourrait s'expliquer par les moindres effets collatéraux de ces antimicrobiens, notamment sur la flore digestive [72]. Dans les CA non compliquées, il existe un risque très faible d'évolution vers une IU haute ou un sepsis. De plus, plusieurs études contre placebo ont démontré qu'une guérison clinique était possible dans 25 à 42% des cas sans antimicrobien [73]. L'antibiothérapie reste recommandée afin de soulager les symptômes et de prévenir la récurrence. Comme il s'agit d'une des infections les plus fréquentes, les prescriptions augmentent et mécaniquement les effets collatéraux aussi. La maîtrise des prescriptions et le respect des indications demeurent un enjeu de santé publique majeur afin de contrôler ces effets collatéraux non thérapeutiques.

### 3.4 Synthèse des résistances bactériennes

Traitement	Dose (g/mg) Durée (jours)	Efficacité clinique <sup>c</sup> (%)	Efficacité microbiologique <sup>d</sup> (%)	Effets Indésirables	Evolution résistances
<b>Nitrofurantoïne</b>	100mg x 2/j 5-7 Jours	93 (84-95)	88 (86-92)	Nausées, Céphalées	<b>Stable</b>
<b>Triméthoprim-Sulfaméthoxazole (TMP-SMX)</b>	160/800mg x 2/j 3 Jours	93 (90-100)	94 (91-100)	Rash, Urticaire, Nausées, hémato	↑ ↑ ↑
<b>Fosfomycine - trometamol</b>	3g une prise 1 Jour	91 (76-95)	80 (78-83)	Diarrhées, Nausées, Céphalées	<b>Stable</b>
<b>Pivmecillinam</b>	400mg x 2/j 3-7 Jours	73 (55-82)	79 (74-84)	Nausées, Vomissements Diarrhées	<b>Stable</b>
<b>Fluroquinolones</b>	variable <sup>a</sup> 1-3 jours	90 (85-98)	91 (81-99)	Digestifs, Céphalées, Insomnie	↑ ↑
<b>Béta-lactamines</b>	variable <sup>b</sup> 3-5 Jours	89 (79-98)	82 (74-98)	Rash, Nausées Vomissements	↑

g : grammes, mg : milligrammes, ECBU : examen cyto bactériologique des urines

a: dose variable selon la molécule choisie : norfloxacine, ofloxacine et ciprofloxacine.

b: dose variable selon la molécule (béta-lactamines) : amoxicilline + acide clavulanique, céphalosporines de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> génération.

c: efficacité clinique lors d'une visite post-traitement (5-9 jours).

d: efficacité microbiologique sur ECBU de contrôle, variable géographique dépendante.

**Tableau 3** : Efficacité et résistances des antibiotiques dans les CA non compliquées [5-34-53-56-61-63-64-67-68-69-70].

### 3.5 Choix de l'antibiothérapie dans les CA non compliquées

Les sociétés savantes, lors de la rédaction des recommandations, ont retenu six critères cardinaux pour instaurer une antibiothérapie probabiliste :

- Risque individuel du patient et prise récente d'un antibiotique

Il paraît nécessaire de prendre en compte les caractéristiques propres du patient et ses allergies. En cas de prise récente d'un antimicrobien ou d'hospitalisation, la probabilité de résistances bactériennes est plus importante, comme cela a été démontré pour le TMP-SMX mais aussi pour les fluoroquinolones [74-75].

- Spectre de l'uro-pathogène et sensibilité à la molécule prescrite

La majorité des CA simples sont causées par l'*E. coli*. D'après les recommandations, le choix de l'antibiothérapie est empirique donc sans preuve bactériologique. Or la sensibilité des germes aux antibiotiques est un processus dynamique ; elle est ainsi sujette aux fluctuations locales, à certaines caractéristiques géographiques et à des variations dans le temps. La seule façon pour les cliniciens de maîtriser ces modifications est de suivre l'évolution des résistances bactériennes par le biais d'études régulières et comparatives afin d'adapter leurs prescriptions.

- Efficacité de l'antimicrobien

Dans les CA non compliquées, plusieurs classes ont montré leur efficacité (fosfomycine, quinolones, furanes) et sont donc recommandées, à l'inverse d'autres qui ne doivent plus être utilisées (pénicillines, céphalosporines, TMP-SMX...).

- Effets collatéraux écologiques et résistances

Les antibiotiques ont des effets indirects qui jouent un rôle notamment sur la flore digestive et la peau. Ainsi les quinolones et les céphalosporines augmentent le risque de colite infectieuse à *Clostridium difficile*, ce qui n'a pas été démontré pour les autres classes pour le moment [4]. L'augmentation des résistances doit être très sérieusement prise en compte, sous peine de franchement diminuer leur efficacité dans le futur. Certains antimicrobiens (quinolones) sont également utiles sur d'autres sites infectieux (respiratoires).

- Effets indésirables

La plupart des molécules recommandées ne présente que très peu d'effets indésirables (EI) notables : quelques EI pulmonaires et hépatiques ont été décrits pour les nitrofuranes en cas de cure supérieure à 6 mois [76].

- Coût

Le coût de santé global des IU représente près de 1,5 milliards de dollars par an aux Etats-Unis. Les implications financières sont multiples dans ces infections fréquentes pourtant bénignes et simples à traiter [14]. La maîtrise de nos dépenses de santé semble également incontournable dans ce domaine.

## E) Recommandations thérapeutiques

### 1. ANSM 2008 (France) [7].

Les traitements courts (en prise unique ou sur 3 jours) ont l'avantage d'être simple d'utilisation, favorisant l'observance et le peu d'EI. Cependant, l'antibiothérapie probabiliste doit tenir compte de l'évolution des résistances. Ces préoccupations écologiques à l'échelon individuel et collectif ont fait réduire les recommandations thérapeutiques par rapport aux précédentes (1995). Les traitements parentéraux n'ont aucune place dans le cadre des CA non compliquées. Compte-tenu des résistances acquises, les molécules suivantes ne sont plus recommandées dans les CA simples (sauf exception) : amoxicilline, céphalosporines de première et de deuxième génération et SMX-TMP.

1 <sup>ère</sup> intention	Fosfomycine trométamol (prise unique)
2 <sup>ème</sup> intention	Nitrofurantoïne (5 jours) Fluoroquinolones (1-3 jours)

**Tableau 4 :** Recommandations françaises : antibiothérapie des cystites simples de l'adulte.

La fosfomycine et les quinolones sont peu actifs sur les *S. saprophytes*, il est donc proposé de privilégier les nitrofuranes pendant 5 jours en cas de suspicion d'infection à cette bactérie (femme <30 ans et nitriturie négative). Une consultation de suivi avec réalisation d'un ECBU ou d'une BU post-traitement n'est pas recommandée. Un ECBU de contrôle ne sera effectué qu'en cas d'évolution défavorable (récidive, persistance des signes > 3 jours).

## 2. IDSA guidelines 2011 (États-Unis) [5].

Un panel d'experts a révisé les précédentes recommandations de 1999 de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA). Comme dans les publications récentes, l'IDSA souligne les résistances *in vitro* croissantes et les effets collatéraux comme des facteurs primordiaux à prendre en compte lors de l'instauration d'une antibiothérapie probabiliste. Ces données apportent néanmoins quelques différences par rapport aux recommandations européennes. Ainsi le TMP-SMX, traitement historique américain, garde sa place en 1<sup>ère</sup> ligne malgré l'augmentation des résistances observées (>20%) [77]. Le pivmecillinam est cité comme alternative de 1<sup>ère</sup> intention alors qu'il n'est pas commercialisé en Amérique du Nord. Enfin les bêta-lactamines ont officiellement leur place en 2<sup>ème</sup> ligne lorsque les autres antibiothérapies ne peuvent être utilisées. L'épargne des fluoroquinolones est mise en exergue dans ces recommandations, cette famille garde néanmoins une place en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement des CA simples.

<b>1<sup>ère</sup> intention</b>	<b>Fosfomycine trométamol (prise unique)</b> Nitrofurantoïne (5 jours) TMP-SMX (3 jours)
<b>2<sup>ème</sup> intention</b>	Fluoroquinolones (3-5 jours) Bêta-lactamines (5-7 jours)

TMP-SMX : Triméthoprim-sulfaméthoxazole.

**Tableau 5** : Recommandations américaines (2011) : antibiothérapie des cystites aiguës simples de l'adulte.

Il est rappelé que le prescripteur choisit l'antimicrobien selon les caractéristiques individuelles, les allergies et antécédents du patient, les habitudes et les résistances locales mais aussi selon le coût et la probabilité d'échec de la molécule choisie.

### 3. S3 guidelines 2011 (Allemagne) [6].

Les recommandations allemandes ont été révisées en 2011 par un groupe d'experts représentant sept spécialités (Urologie, Néphrologie, Infectiologie...). Quelques différences sont également visibles, ainsi le pivmecillinam non commercialisé en Allemagne peut être utilisé en 1<sup>ère</sup> ligne car présent dans des pays limitrophes (Autriche, Scandinavie...). Le TMP-SMX est cité à part, au vu des résistances croissantes, le seuil anecdotique de 20% de souches résistantes est avancé. Cela renforce l'idée pour le clinicien de bien connaître l'évolution des résistances locales afin d'adapter sa prescription. La préoccupation sur les quinolones est identique aux autres pays et donc limite leur utilisation en 2<sup>nde</sup> ligne.

L'adhérence aux recommandations est fondamentale, non pour l'efficacité immédiate de l'antibiothérapie mais pour préserver leurs effets durablement.

1 <sup>ère</sup> intention	Fosfomycine trométamol (prise unique) Nitrofurantoïne (5 jours) Pivmecillinam (3 jours)
2 <sup>ème</sup> intention	Fluoroquinolones (3 jours) Céphalosporines 2 <sup>ème</sup> génération (3 jours)
Cas particulier	TMP-SMX (3 jours)

TMP-SMX : Trimethoprim-sulfamethoxazole.

**Tableau 6** : Recommandations allemandes (2011) : antibiothérapie des cystites aiguës simples de l'adulte.

#### 4. Adhérence aux recommandations : Etat des lieux

En 2000, les IU représentaient 6 millions de consultations par an aux Etats-Unis dont 1,3 millions aux urgences [78]. Afin d'optimiser le traitement de ces infections fréquentes, des recommandations sont mises à la disposition des cliniciens. L'écologie bactérienne ayant peu changé ces dernières années, il paraît important de s'adapter aux résistances émergentes variables, grâce à ces recommandations. Celles-ci semblent peu respectées actuellement [8].

Auparavant les résistances bactériennes étaient surtout réservées à l'intra-hospitalier mais ce phénomène est maintenant visible pour des infections communautaires banales. En France, 80% des antibiotiques sont prescrits en ville, notamment pour des IU non compliquées. Chaque praticien est donc concerné et a un rôle déterminant dans la progression de ces résistances. En 2008, l'ANSM publie des recommandations afin d'encadrer le traitement des IU, elles restreignent les possibilités thérapeutiques.

Dans la littérature, plusieurs études ont étudié l'adhérence des prescripteurs aux recommandations dans différents pays. Les résultats sont univoques : elles ne sont que très faiblement suivies. Aux Etats-Unis en 1999, une grande étude menée auprès de 2100 médecins de soins primaires montrait déjà de grandes variations de management des CA simples dont la prescription très fréquente d'ECBU non recommandé [79]. En Hollande, dans un travail de 2004 en médecine générale, seulement 42% suivaient les recommandations avec une grande variabilité selon les cabinets (0-95%) [80]. De la même façon, une étude de Llor et al [81] (2009) en soins primaires auprès de 176 médecins a étudié 545 patientes ayant une CA non compliquée : 84% bénéficièrent d'une BU et un ECBU fut demandé pour 33% d'entre elles. Un antibiotique de 1<sup>ère</sup> intention ne fut prescrit que dans 18% des cas et près de 40% reçurent une antibiothérapie hors recommandations.

Ainsi la plupart des études conclut au peu d'adhérences aux recommandations. Une antibiothérapie justifiée n'est prescrite que dans 9 à 40% des cas dans l'étude de Kahan et al

[82] et dans 25% des cas dans celle de Groover et al [83]. Il a été démontré que les traitements courts (1-3 jours) dans les CA non compliquées avaient une éradication bactérienne identique aux traitements longs ( $\geq 5$  jours) avec un pourcentage similaire de guérison clinique, moins d'effets indésirables, moins d'effets collatéraux écologiques et un coût moindre [84]. En France, une équipe de Limoges a récemment étudié l'adhérence des médecins libéraux aux recommandations de 2008 en étudiant 185 analyses d'urines. Parmi elles, 73% étaient des cystites aiguës simples. Les antibiotiques prescrits étaient les quinolones (59%) puis les nitrofuranes (18%) et le TMP-SMX (6%). Seulement 20% des prescriptions étaient conformes aux recommandations et la fosfomycine recommandée en premier intention n'était reçue que dans moins de 10% des cas. Tout ceci représente un surcoût estimé de 7,4 euros par traitement instauré [85]. McIsaac et al [86] ont démontré que l'adhérence aux recommandations réduirait significativement les prescriptions d'antibiotiques et éviterait 59% des ECBU prescrits. La sur-prescription de quinolones visible dans la plupart des études est compréhensible au vu de l'excellente efficacité urinaire de cette famille. Toutefois les résistantes émergentes doivent faire maîtriser leur utilisation. Une étude norvégienne de 2011 retrouve une faible proportion de quinolones (6%) prescrites dans les CA simples, confirmant ainsi les possibilités d'amélioration des prescriptions françaises [87].

Plusieurs causes pourraient expliquer le non-respect des recommandations. Ainsi certains praticiens ne semblent pas en accord avec les recommandations établies [88]. La plupart des médecins estime connaître les recommandations. La BU, seule aide diagnostic, est discutée car elle semble parfois difficile à réaliser en cabinet et les patients se présentant en fin de semaine ou en fin de journée ne bénéficient pas du traitement le plus adéquat [89]. Un certain particularisme écologique local semble être également une des barrières au suivi des recommandations. Les habitudes de prescriptions personnelles, les dosages, la galénique et la distribution du traitement en pharmacie ainsi que le coût représentent autant d'écueils motivant ces prescriptions hors recommandations.

Les recommandations publiées en 2008 en France ne font donc pas consensus. L'IDSA indique qu'un taux de résistance >20% pour un antibiotique donné doit faire substituer celui-ci, ce qui semble être suggéré actuellement pour le TMP-SMX [90]. Les prescriptions anarchiques actuelles doivent être maîtrisées mais il est difficile de changer des habitudes de prescription qui fonctionnent. Chaque praticien doit être conscient de l'évolution péjorative des résistances bactériennes et de la grande nécessité d'épargne de certaines classes.

### **5. Particularités des cystites aiguës non compliquées aux urgences**

Aux urgences, peu d'études sont disponibles sur le sujet. La prise en charge totalement ambulatoire ne diffère pas et les recommandations y sont tout à fait applicables. La comparaison entre la population de ville et celle des urgences n'a jamais été étudiée.

Une étude américaine, publiée en 2011, a regroupé des données obtenues entre 2008 et 2010 sur 3 services d'accueil des urgences (SAU) californiens. L'écologie bactérienne obtenue était sensiblement identique aux autres études, à savoir ici : 81% d'*E. coli*, 5% de *S. saprophytes* et 3% d'autres bactéries. Les résistances aux TMP-SMX approchaient 20%, alors que pour les autres familles les taux de résistance étaient faibles (nitrofuranes : 3,5%, et quinolones : 4%) [40]. Récemment une étude rétrospective canadienne a colligé 196 CA simples, elle retrouvait : 82% d'*E. coli*, 4% de *S. saprophyticus* et 6% d'autres bactéries [41]. Le taux de résistance rapporté était de 9,5% pour les quinolones et de 24% pour le TMP-SMX. Les facteurs de risque de résistance aux quinolones étaient l'utilisation d'antibiotique les 3 derniers mois (Odds ratio (OR)= 3,34, IC95% : [1,16-9,62]), une CA documentée dans l'année précédente (OR=2,66, IC95% : [1,06-6,61]) et l'âge > 65 ans (OR=2,50, IC95% : [1,18-5,30]). Une quinolone était prescrite d'emblée dans 53% des cas.

L'émergence des résistances rend complexe le traitement des CA. L'écologie aux urgences semble être comparable aux autres populations, comme en témoignent des données

très proches obtenues dans la population canadienne quelques temps auparavant [91]. La problématique reste donc la même que l'on soit en ville ou aux urgences. Il est donc indispensable de suivre au mieux les recommandations réactualisées fréquemment afin de briser le cercle vicieux des résistances.

## F) Objectifs de notre travail

Les CA non compliquées font partie des infections communautaires les plus fréquentes et sont sources de nombreuses consultations aux urgences. Devant l'émergence des résistances bactériennes, nous avons voulu analyser la prise en charge des cystites aiguës simples afin d'améliorer les pratiques futures. Notre étude sur la prise en charge des cystites aiguës non compliquées aux urgences de la Pitié-Salpêtrière, observationnelle et rétrospective (année 2011), a pour objectif d'étudier le bon usage de l'antibiothérapie probabiliste et l'adhérence aux recommandations de l'ANSM (2008) ; et également de comparer la flore bactérienne et les résistances aux données de la littérature. Enfin, l'objectif est de vérifier si le traitement empirique prescrit est bien adapté au germe après réception de l'antibiogramme.

Un plan national d'alerte sur les antibiotiques (2011-2016) ayant vu le jour récemment, révèle que la France est le leader européen avec 100 millions de prescriptions par an. Alors que les antibiotiques représentaient l'espoir d'un monde où les infections bactériennes seraient maîtrisées, l'enjeu actuel est d'éviter l'impasse thérapeutique future. L'organisation mondiale de la santé (OMS) alerte les praticiens depuis plusieurs années déjà et si nous ne prenons pas d'urgence des mesures pour corriger cette situation critique et en protéger les acquis, nous nous dirigeons vers une ère post-antibiotique.

## II) Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique, d'une cohorte de patients admis au service d'accueil des urgences (SAU) du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2011. Il s'agit d'un centre hospitalier universitaire parisien d'une capacité de 2000 lits avec un volume d'environ 55000 consultations par an au SAU.

L'objectif principal de cette étude est l'évaluation de la prise en charge des CA simples aux urgences, l'adhérence des prescripteurs aux recommandations françaises de 2008 et la comparaison de l'écologie et des résistances bactériennes aux données de la littérature.

### A) Inclusion

Tous les patients ( $\geq 18$ ans) admis aux urgences pour CA non compliquée pendant la période de l'étude ont été inclus. Le relevé du diagnostic principal était fait via le logiciel informatique de dossier médical de notre SAU (urqual, France). Tous les dossiers conclus avec un diagnostic CIM10 (classification internationale des maladies) de « cystite simple » ont été extraits. Grâce à ce logiciel, les dossiers médicaux ont pu être consultés et analysés. Nous avons également eu accès au laboratoire de microbiologie du service afin de récupérer les ECBU et les antibiogrammes des patients de l'étude.

Nous avons exclu de l'étude les patients présentant un diagnostic différentiel ainsi que ceux présentant des critères de complications :

- Cystites aiguës compliquées et récidivantes.
- Infections urinaires du haut appareil (pyélonéphrite aiguë, uro-sepsis).
- Hommes.
- Femmes enceintes.

- Anomalies organiques ou fonctionnelles de l'arbre urinaire (résidu post mictionnel, reflux, lithiase, tumeur, acte chirurgical récent...).
- Situations pathologiques à risque (insuffisance rénale, greffe rénale, immunodépression...).

Il a ainsi été recueilli pour chaque patient : les constantes à l'admission (fréquence cardiaque et température), l'âge, les antécédents uro-néphrologiques, les antécédents spécifiques de CA et la prise d'antibiotique durant les six derniers mois précédant la consultation. Nous avons également relevé les signes cliniques en faveur d'une IU compliquée (fièvre, lombalgie, signes fonctionnels urinaires) et le résultat de la BU (nitriturie, glycosurie, hématurie, leucocyturie). Enfin, nous avons répertorié l'antibiothérapie prescrite (famille, dose et durée de traitement) ainsi que les résultats de l'antibiogramme pour chaque souche bactérienne obtenue et les consultations éventuelles. L'ensemble des données a été collecté en accord avec les recommandations usuelles dans le cadre de la recherche clinique aux urgences [92-93]. De par la nature rétrospective et anonymisée de l'étude, un consentement éclairé des patients inclus n'était pas nécessaire.

## B) Critères d'évaluations

L'objectif principal de cette étude rétrospective est de mesurer l'adhérence des prescripteurs aux recommandations françaises (2008), ce qui correspond au calcul du taux brut de prescription de fosfomycine (seule molécule de 1<sup>ère</sup> intention dans les recommandations françaises). En effet, ces recommandations, éditées en 2008, sont plus restreintes que les précédentes (1995) et préconisent uniquement la prescription de fosfomycine en 1<sup>ère</sup> intention, préservant ainsi l'utilisation des autres familles.

Les critères secondaires de jugement sont :

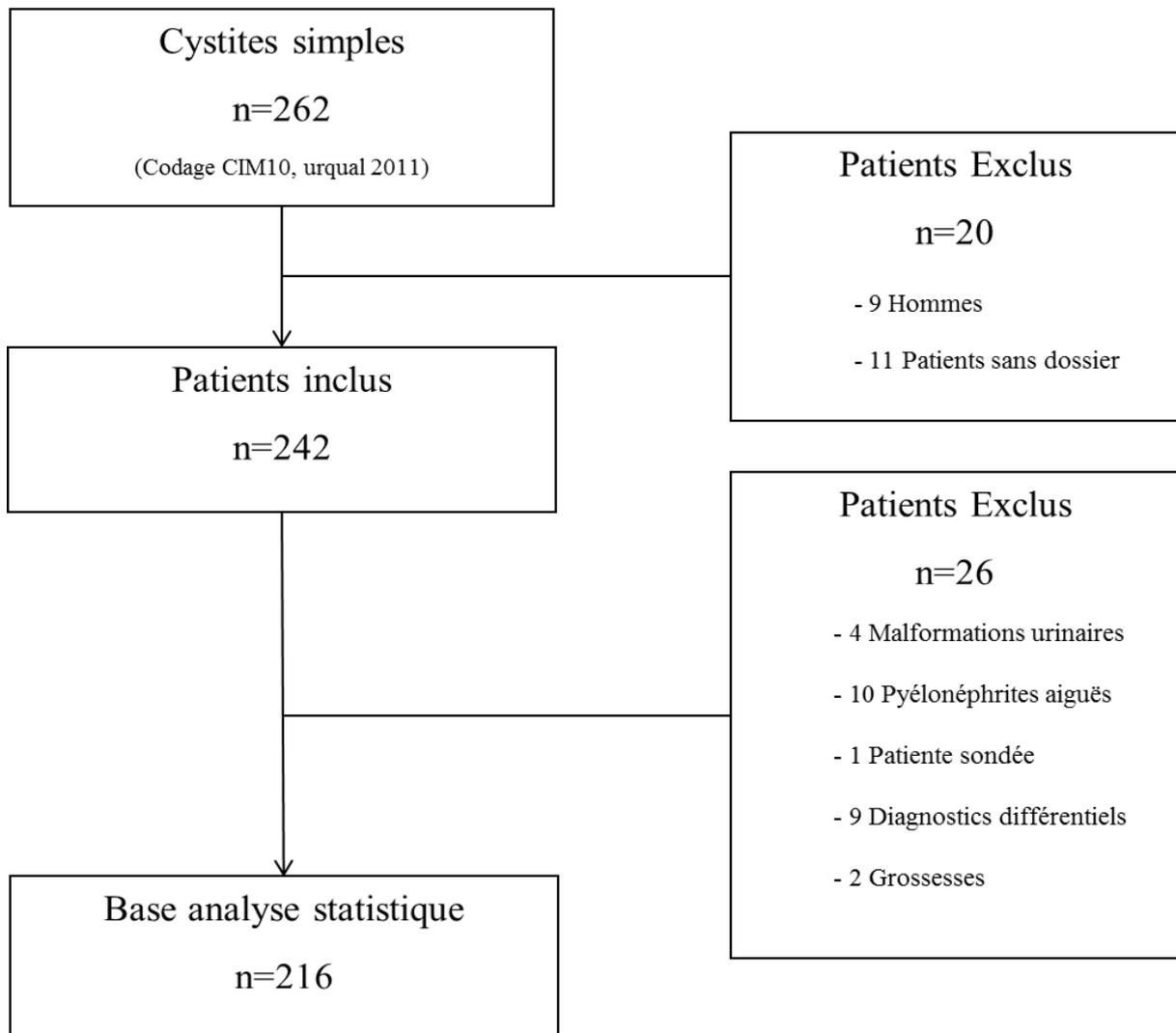
- La répartition et l'analyse de la flore bactérienne et des résistances aux urgences comparées aux données de la littérature.
- Le taux de résistance à l'antibiotique prescrit selon l'adhérence ou non aux recommandations françaises.

### C) Analyse statistique

Les données ont été analysées en utilisant le logiciel SPSS 20 pour Windows (SPSS Inc, Chicago, IL). Les variables de distribution normale sont exprimées en moyenne (+/- déviation standard DS), et les variables non gaussiennes en médiane [1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartile]. La normalité a été testée à l'aide du test de Kolgomorov-Smirnov. Les comparaisons de proportions ont été faites à l'aide du test exact de Fisher, les moyennes par le test t de Student, et les médianes par le test U de Mann Whitney. Le seuil  $\alpha$  de différence statistiquement significative était fixé à 0,05 pour rejeter l'hypothèse nulle et toutes les comparaisons étaient effectuées en situation bilatérale.

### III) Résultats

Pendant la période de l'étude, nous avons identifié 262 cystites aiguës simples en relevant le diagnostic de sortie (codification CIM10 : classification internationale des maladies). 20 dossiers ont été exclus d'emblée (patients de sexe masculin et données absentes). Puis, 26 dossiers ont été exclus devant la présence d'un facteur de complication: CA récidivantes ou compliquées, IU du haut appareil, grossesse, anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire ou toute situation pathologique à risque. 216 patientes ont donc été incluses pour analyse statistique (Figure 1).



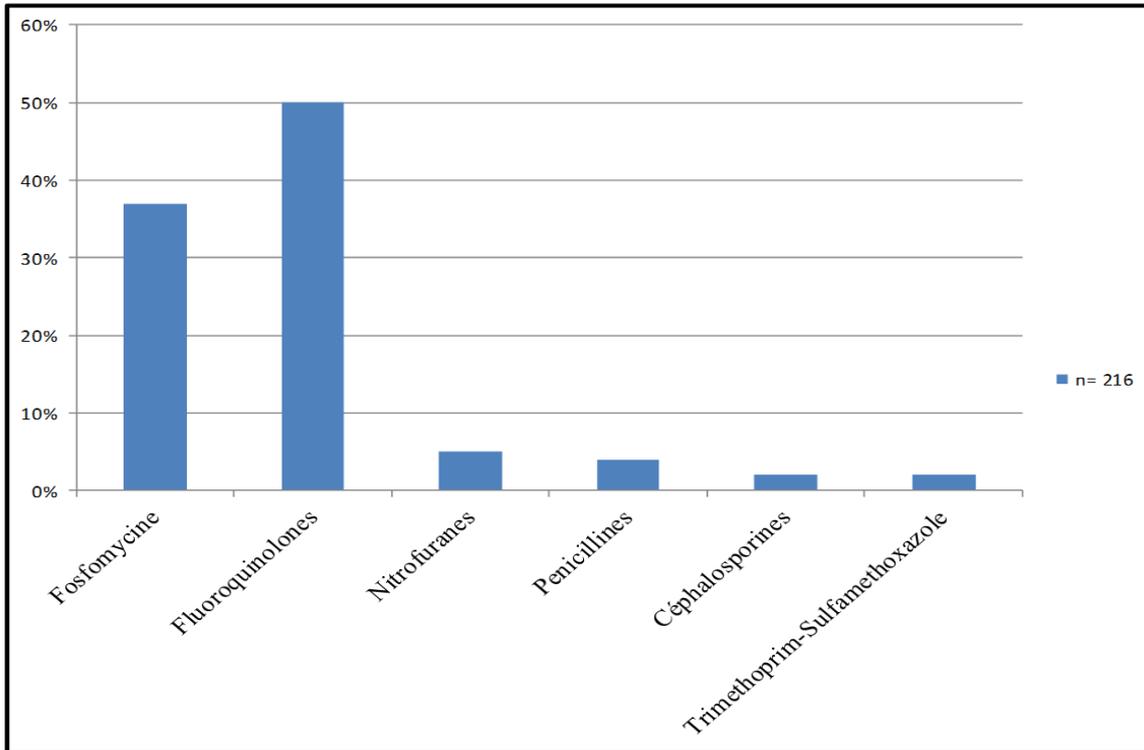
**Figure 1** : Diagramme de flux de l'étude.

## A)Caractéristiques de la cohorte

L'âge médian des patientes admises aux urgences pour cystites non compliquée était de 28 ans (Interquartiles IQ : [22-44]). 123 patientes (57%) avaient déjà présenté un épisode de CA au cours de leur vie et 42 (19%) un épisode lors des 12 derniers mois. 29 patientes (13%) ont indiqué avoir reçu une antibiothérapie le mois précédent leur admission aux urgences. Les constantes à l'admission aux urgences ont montré une fréquence cardiaque moyenne de 87 battements par minute [80-95] et une température moyenne de 36.8°C [36.5-37.1°C]. Sur le plan clinique, au moins un des éléments du trépied diagnostique défini par les recommandations de 2008 (brûlures mictionnelles, pollakiurie et mictions impérieuses) était retrouvé à l'interrogatoire chez 96% des patientes. Vingt patientes (9%) présentaient une lombalgie et 1 seule avait de la fièvre supérieure à 38°C. La bandelette urinaire a été effectuée sur la totalité de la cohorte étudiée (n=216). Ainsi une nitriturie fut retrouvée sur 67 prélèvements urinaires (31%). 188 patientes (87%) présentaient une hématurie à la BU et 207 (96%) une leucocyturie significative. Il était également retrouvé une glycosurie chez 5 patientes (2%). Par ailleurs, 63 patientes (29%) ont bénéficié d'examens biologiques lors de leur prise en charge au SAU pour CA simple.

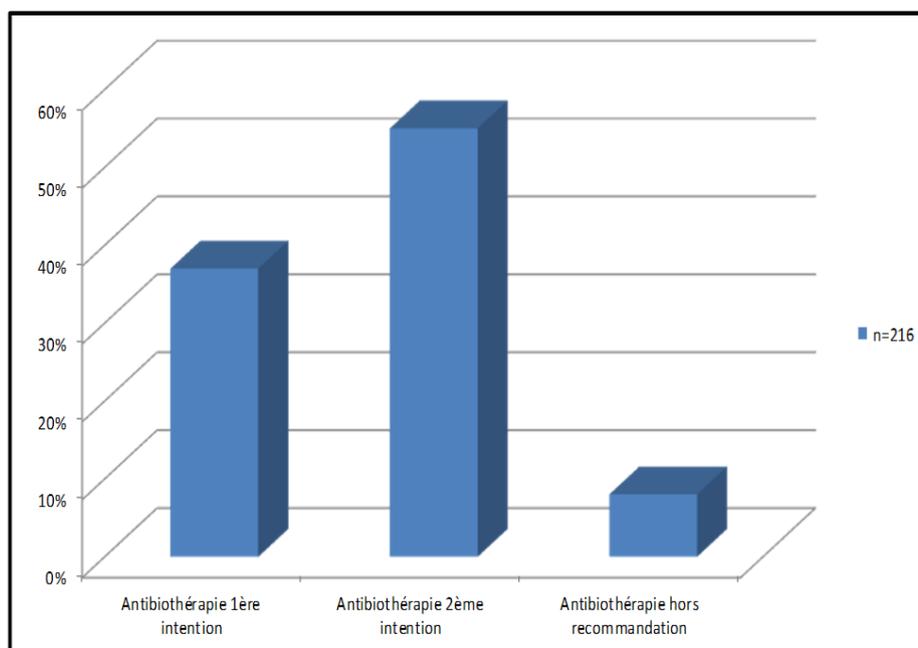
## B)Critère de jugement principal

La fosfomycine (traitement monodose recommandé en 1<sup>ère</sup> intention) a été prescrite chez 80 patientes de l'étude, ce qui représente 37% (IC95% : [30-44%]) des prescriptions totales. Les fluoroquinolones ont été prescrites pour 108 patientes soit dans 50% (IC95% : [43-57%]) des CA non compliquées et 11 patientes (5%) ont bénéficié d'une prescription de nitrofuranes. D'autres classes d'antibiotiques ont également été utilisées : 4% des patientes ont reçu une pénicilline, 2% une céphalosporine et 2% du TMP/SMX (Figure 2).



**Figure 2 :** Répartition des antibiotiques prescrits pour les 216 sujets de l'étude.

Ceci représente, conformément aux recommandations françaises étiquetées en 2008, une antibiothérapie de 1<sup>ère</sup> intention prescrite dans 37% des CA de l'étude. Les antibiotiques de 2<sup>ème</sup> intention (quinolones et nitrofuranes) ont été utilisés dans 55% des cas et pour 8% des patientes une antibiothérapie hors recommandation a été débutée (Figure 3).



**Figure 3 :** Antibiothérapie probabiliste reçue par les 216 patientes par rapport aux recommandations françaises (2008).

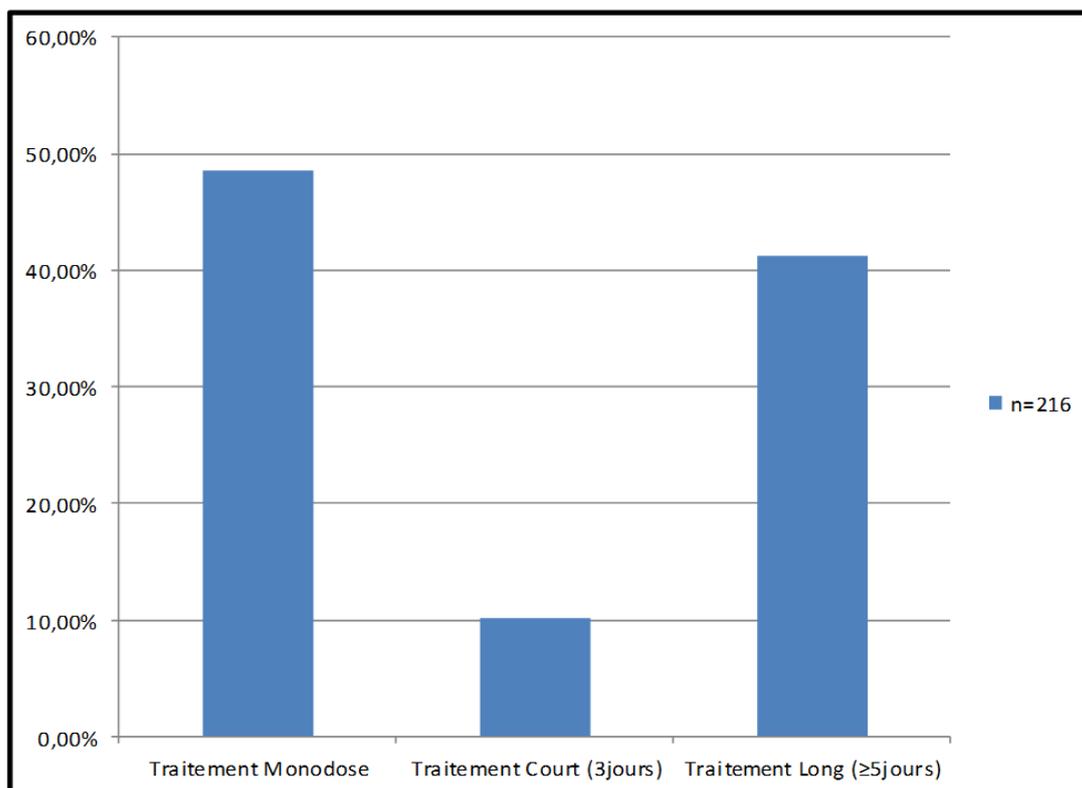
L'analyse des facteurs associés à une prescription d'antibiotique de première intention montre que seuls l'âge médian, les antécédents de CA dans les douze derniers mois et la prise d'antimicrobien lors des 28 derniers jours avant la consultation étaient significativement différents selon la prescription de fosfomycine (1<sup>ère</sup> intention) ou non. (Tableau 7). Le taux de prescription d'ECBU est significativement moins important en cas d'utilisation de fosfomycine (65%), versus 84% en cas de prescription d'un autre antibiotique ( $p < 0.01$ ). Les résultats de la BU et les constantes à l'admission ne variaient pas selon l'antibiotique reçu.

Caractéristiques	Cohorte	Antibiothérapie 1 <sup>ère</sup> intention	Autres antibiothérapies	Valeur p
<b>n</b>	216	80	136	< 0.05
<b>Age médian (Années), Interquartiles [IQ]</b>	28 [22-44]	30 [23-51]	25 [21-34]	< 0.05
<b>Antécédents cystites (%)</b>	123 (57)	39 (49)	84 (62)	0.06
<b>Cystites aiguës &lt; 12 mois (%)</b>	42 (19)	9 (11)	33 (24)	0.02
<b>Utilisation antibiotiques &lt; 30 jours (%)</b>	29 (13)	5 (6)	24 (18)	0.02
<b>Fréquence cardiaque (Battements/minute)</b>	87 [80-95]	87	86	0.3
<b>Température (°C)</b>	36.8 (±0.3)	36.8	36.8	0.7
<b>Nitriturie (%)</b>	67 (31)	23 (29)	44 (33)	0.6
<b>Leucocyturie (%)</b>	207 (96)	79 (99)	128 (94)	0.15
<b>Hématurie (%)</b>	188 (87)	70 (87)	118 (87)	1
<b>ECBU prescrits (%)</b>	166 (77)	52 (65)	114 (84)	< 0.01
<b>Durée de traitement (Jours)</b>	3 [1-5]	1	5	< 0.001

ECBU : Examens cyto bactériologiques des urines, °C : degré Celsius.

**Tableau 7 :** Comparaison des caractéristiques des cystites aiguës simples selon l'antibiothérapie prescrite (recommandée en 1<sup>ère</sup> intention ou non).

La durée médiane du traitement entrepris aux urgences est de 3 jours [1-5 jours]. Cette durée est significativement différente selon l'antibiotique reçu (de 1<sup>ère</sup> intention ou non) : 1 jour versus 5 jours ( $p < 0,001$ ). Ainsi 89 patientes (41%) ont reçu un traitement au long cours  $\geq 5$  jours, 22 patientes (10%) un traitement court (3 jours) et pour 105 d'entre elles (49%) un traitement monodose a été prescrit (Figure 4).



**Figure 4** : Durée de l'antibiothérapie prescrite dans les cystites aiguës simples de l'étude.

### C) Écologie bactérienne et résistances

Sur les 216 patientes incluses dans l'étude, 166 ECBU ont été prescrits (77%). Parmi eux, l'analyse bactériologique a retrouvé 74% d'*E. coli* (IC95% : [67-81%]), 20% de staphylocoques saprophytes (IC95% : [15-27%]), 10% d'entérocoques (IC95% : [6-15%]) et 9% d'autres bactéries (IC95% : [5-14%]) (Tableau 8). Vingt-neuf ECBU (17%) ont retrouvé deux bactéries lors de l'analyse.

L'analyse des résistances bactériennes réalisée à partir des données microbiologiques récoltées sur les 166 ECBU a retrouvé : 28% (IC95% : [21-35%]) de résistance aux pénicillines, 6% (IC95% : [3-10%]) à la fosfomycine, 3% (IC95% : [1-7%]) de résistances aux fluoroquinolones et 2% (IC95% : [0,5-5%]) aux nitrofuranes.

Au total, six patientes (4%) ont reçu une antibiothérapie probabiliste non sensible au germe retrouvé secondairement à l'antibiogramme. Il n'existait aucune différence significative de résistance à l'antibiotique empirique délivré selon qu'il soit celui recommandé en 1<sup>ère</sup> intention ou non (6% vs 3%, p=0,4).

<b>Espèces bactériennes dans les cystites aiguës simples</b>	<b>Écologie bactérienne de l'étude (%) et intervalle de confiance à 95% (IC)</b>
<i>Escherichia coli</i>	<b>74%</b> (IC95% : [67-81%])
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<b>20%</b> (IC95% : [15-27%])
<i>Enterococcus</i>	<b>10%</b> (IC95% : [6-15%])
<i>Autres uro-pathogènes</i>	<b>9%</b> (IC95% : [5-14%])

**Tableau 8** : Résultats de l'analyse des 166 examens cyto bactériologiques des urines prescrits dans l'étude. (17% des ECBU avec 2 germes).

## **IV) Discussion**

Nous avons mené cette étude au service d'accueil des urgences d'un centre hospitalo-universitaire parisien (CHU) afin d'évaluer l'adhérence aux recommandations françaises et la prise en charge des cystites aiguës non compliquées.

### **A) Caractéristiques de la cohorte**

Les cystites aiguës sont très fréquentes en effet, près de 50% des femmes y seront confrontées au cours de leur vie [3]. Dans plus de 80% des cas, les CA sont prises en charge en médecine générale et elles représentent entre 1 à 2% de l'activité en soins primaires [109]. En 2000 aux Etats-Unis, il y a eu 6,3 millions de consultations en ville et 1,3 millions aux urgences pour des infections urinaires au sens large (simples et compliquées) [95]. Cette pathologie reste toutefois bénigne et progresse rarement vers une infection sévère, même en l'absence de traitement (25 à 42% de guérison spontanée sans antibiothérapie) [73]. Les IU représentent le deuxième site infectieux (après l'appareil respiratoire) et sont sources de multiples consultations en ville et aux urgences. Une étude américaine, sur une population de 181 jeunes lycéennes atteintes de CA simple, a démontré qu'elles étaient symptomatiques en moyenne 6,1 jours, avec 2,4 jours d'activité réduite et 0,4 jours de repos complet [17]. Cette pathologie a des implications financières importantes, avec des coûts directs (consultation médicale, prescriptions d'antibiotiques, examens complémentaires) et indirects (morbidité, absentéisme au travail) évalués à 1,6 milliards de dollars par an aux Etats-Unis [14]. Cette pathologie constitue donc un véritable enjeu de santé publique. Dans notre étude, nous avons inclus 262 dossiers grâce au diagnostic de sortie et nous avons exclu les IU non simples (homme, grossesse, CA récidivantes, antécédents uro-néphrologiques). Notre analyse statistique s'est donc portée sur 216 patientes. L'incidence dans notre SAU était de 0,71 CA simples par jour.

La population de l'étude est jeune, avec une médiane à 28 ans (IQ : [22-44]) et 66% des patientes qui ont moins de 35 ans. Il s'agit en effet d'une pathologie avec deux pics : l'un au début de l'activité sexuelle et l'autre en période péri-ménopausique. Dans l'étude, 57% des patientes rapportent un antécédent de CA au cours de la vie, 19% d'entre elles ont présenté un épisode de CA au cours des douze derniers mois et 13% ont reçu une antibiothérapie récente (<30 jours). Les récurrences sont fréquentes, ainsi après une première CA, 25 à 50% des patientes auront une récurrence symptomatique la première année [14-94]. Près d'un tiers des femmes ont déjà eu un épisode de CA ayant nécessité une antibiothérapie avant l'âge de 24 ans [2]. Ces résultats sont concordants avec ceux retrouvés par l'étude ARESC internationale (62 centres dont 10 en France) menée en médecine générale sur 4400 patientes présentant une CA [37]. Elle rapporte une population assez jeune (51% de leur population a moins de 35 ans), 31% de leurs patientes avaient déjà eu un épisode de CA aiguë au cours de leur vie. Les critères d'inclusions étaient assez semblables aux nôtres toutefois, les femmes enceintes (4%) et les diabétiques (2%) étaient inclus dans leur étude. Dans cette même étude, 31% des patientes avaient plus de 45 ans contre 25% dans notre étude [37].

## **1. Clinique et BU**

Sur le plan clinique, 96% des patientes rapportent à l'interrogatoire au moins un des éléments du trépied diagnostique défini par les recommandations françaises (pollakiurie, brûlures mictionnelles et impériosités) [7]. Malgré la bonne sensibilité des signes fonctionnels urinaires (70-90%) et afin d'optimiser le diagnostic, la BU est recommandée grâce à son excellente VPN (81-98%) [2-28], elle reste néanmoins trop souvent sous-utilisée [31]. Dans notre étude, celle-ci est effectuée chez 100% des patientes (n=216), probablement car elle est plus facile à réaliser aux urgences qu'en cabinet. En effet, plusieurs études en médecine générale rapportent des difficultés techniques de réalisation des BU et leur sous-utilisation [31-81]. Dans notre étude, la BU retrouve une nitriturie dans 31% des échantillons, 96% des patientes présentent une leucocyturie et 87% une hématurie. La BU a été effectuée chez 94%

des patientes de l'étude ARESA et a montré : 95% de leucocyturie, 58% d'hématurie et 24% de nitriturie sur les échantillons urinaires [37]. La sensibilité de la BU pour la leucocyturie est bonne dans la littérature (70-90%) et est élevée dans notre étude (96%) [26-27]. Or son intérêt réside essentiellement dans sa VPN, permettant ainsi d'exclure la CA et d'envisager un diagnostic différentiel en cas de BU négative.

## **2. ECBU et examens complémentaires**

L'ECBU n'est pas recommandé dans la prise en charge des CA simples, or 77% des patientes en ont bénéficié dans notre étude. La facilité d'utilisation et le lien privilégié du service avec le laboratoire de microbiologie expliquent probablement ce chiffre élevé. Il est également possible que certains cliniciens attendent volontairement le résultat de l'examen direct afin d'adapter à celui-ci leur prescription ultérieure. En effet, l'examen direct de l'échantillon urinaire est rapide et permet une orientation grâce à la coloration gram et à la quantification des leucocytes (VPN>90%). La coloration gram peut alors nous renseigner sur le probable germe en cause : majoritairement un germe gram négatif (*E. coli*) mais elle peut aussi aider au diagnostic d'une infection à *S. saprophyte* (gram positif). Le praticien adapte sa prescription selon l'examen direct, en sachant qu'une bactériurie négative n'exclue pas totalement une infection urinaire et que le résultat du direct pourra être secondairement désavoué par la culture à 48h. Dans les CA simples, il n'est en aucun cas recommandé d'attendre le résultat du direct pour adapter sa prescription puisque l'ECBU ne doit même pas être réalisé. L'antibiothérapie doit être probabiliste et cibler l'*E. coli*. La littérature confirme la sur-utilisation de cet examen microbiologique dans les CA non compliquées. Ainsi, dans une étude récente menée en médecine générale sur 658 patientes atteintes de CA, un ECBU a été prescrit dans 36% des cas [81]. Dans l'étude ARESA, 71% de la population étudiée en a bénéficié [37]. Alors que l'ensemble des recommandations internationales s'accordent à dire que cet examen microbiologique n'est pas justifié dans les CA simples.

De la même façon, les examens biologiques ne sont pas recommandés dans la prise en charge des CA non compliquées. Notre étude retrouve pourtant des examens complémentaires prescrits chez 29% des patientes. Dans une autre étude française de 2006 en médecine générale, 36% des patientes en bénéficiaient [31]. Ils n'apportent aucun bénéfice diagnostic lorsque l'IU est simple mais ont une place de choix dans les IU hautes et compliquées de l'adulte et de l'enfant. En dépit des recommandations existantes, le recours aux examens complémentaires reste trop important.

L'ensemble de la démarche diagnostique et l'utilisation des examens complémentaires dans la prise en charge des CA simples sont à améliorer. Les recommandations de bonne pratique de l'ANSM sont peu suivies : la BU doit être systématique, l'ECBU n'est actuellement pas recommandé et les examens complémentaires sont à proscrire dans les CA simples et à réserver aux IU compliquées [7].

## **B) Critère de jugement principal**

Les recommandations françaises en vigueur ont été restreintes par rapport aux précédentes (1995) et indiquent clairement une seule molécule de 1<sup>ère</sup> intention : la fosfomycine. Les fluoroquinolones et les nitrofuranes sont à réserver en 2<sup>ème</sup> intention. Les autres classes n'ont plus leur place dans la prise en charge des CA simples. L'ANSM indique également que les fluoroquinolones font dorénavant l'objet d'une stratégie d'épargne dans les CA simples, au vu des résistances croissantes observées [60]. Or dans notre étude, seulement 37% (IC95% : [30-44%]) des patientes reçoivent de la fosfomycine. Les fluoroquinolones sont les antibiotiques les plus prescrits (50%), 5% des patientes bénéficient de nitrofuranes et 8% des prescriptions sont hors recommandations.

## 1. Adhérence aux recommandations

L'adhérence aux recommandations concernant l'antibiothérapie est donc faible dans cette étude avec un antibiotique de 1<sup>ère</sup> intention seulement prescrit dans 37% des cas. La littérature rapporte également cette faible adhérence dans plusieurs études en médecine générale [83]. En 2004 aux Etats-Unis, l'IDSA recommandait l'utilisation de fosfomycine, de nitrofuranes ou de TMP-SMX en 1<sup>ère</sup> intention dans les CA simples et réservait les quinolones en 2<sup>ème</sup> ligne. Déjà des alertes sur le mésusage et les effets collatéraux des quinolones apparaissaient. Kahan et al [82] retrouvaient à cette époque une faible adhérence aux recommandations américaines (45%). Plus récemment en France (2012), Denes et al [85] ont rapporté seulement 20% de prescriptions conformes aux recommandations de 2008 sur un échantillon de 185 patientes en médecine générale. Les quinolones étaient utilisées chez 60% des patientes d'emblée en 1<sup>ère</sup> ligne. McIsaac et al [86] concluent que le respect des recommandations permettrait d'éviter 41% de prescriptions non nécessaires et 59% d'ECBU non justifiés dans la prise en charge des CA simples. Il est important que ces recommandations soient connues et appliquées afin d'améliorer la prise en charge de ces infections fréquentes.

Des facteurs limitant l'adhérence ont été décrits dans la littérature. On retrouve notamment une variabilité des prescriptions d'un médecin à un autre [96]. Ainsi dans une étude menée en 1999 aux Etats-Unis, Wigton et al [79] ont montré des différences dans le choix de l'antibiothérapie probabiliste selon la spécialité. Les gynécologues prescrivaient la nitrofurantoïne en 1<sup>ère</sup> intention (46%) alors que les généralistes et les urgentistes préféraient le TMP-SMX (>80%). Les médecins généralistes sont en 1<sup>ère</sup> ligne dans la prise en charge des CA non compliquées ; ils affirment connaître les recommandations mais l'hétérogénéité des prescriptions subsiste [80]. D'autres facteurs limitant ont été décrits : d'une part la méfiance du prescripteur vis-à-vis de la médecine standardisée, d'autre part la perception d'une motivation principalement économique à l'origine des recommandations [100] ou encore

l'influence des habitudes locales de prescription et enfin la prise en charge du patient en ville ou à l'hôpital [8]. Une notion abstraite apparaît où le médecin doit répondre le mieux possible aux besoins de son patient et donc lui prescrire le meilleur traitement : les fluoroquinolones en dépit des alertes sur cette classe [101].

## **2. Choix de l'antibiothérapie et épargne des fluoroquinolones**

En Allemagne, les prescriptions de quinolones ont augmenté de 34% entre 2003 et 2008. Cette classe thérapeutique est très efficace dans les IU tant sur le plan clinique que microbiologique. Plusieurs études ont même démontré leur supériorité par rapport aux autres classes dans les CA [53-61-102]. Dans ce contexte d'augmentation des résistances et d'épargne de cette famille précieuse, Wood et al [103] ont interrogé 44 médecins afin de connaître les raisons de leurs utilisations des quinolones. Ceux-ci estiment connaître les alertes et les recommandations mais expliquent leur choix par la nécessité de répondre au mieux aux problèmes du patient, il s'agit pour eux de faire bénéficier le malade de la meilleure thérapeutique disponible.

Les antibiotiques sont destinés à traiter des infections bactériennes qui n'évoluent pas spontanément vers la guérison. Toute antibiothérapie exerce une pression de sélection. Dans la grande majorité des cas, ils ne créent pas la résistance mais sélectionnent les souches résistantes, en particulier au sein des flores commensales. Distinguer les antibiotiques plus ou moins sélectionnant est une gageure. En 2012, la SPILF a listé les principaux leviers existants pour une meilleure utilisation des antibiotiques et une bonne évolution des résistances :

- Réduire le nombre des prescriptions.
- Raccourcir les durées de traitement.
- Respecter les posologies.
- Réévaluer à 48-72 heures l'efficacité et la nécessité d'une antibiothérapie.

Certaines familles comme les fluoroquinolones ont des profils inquiétants et doivent être considérées comme « sensibles ». Leur usage doit être limité. L'ensemble des recommandations internationales s'accordent sur cette nécessité d'épargne [5-6-7]. L'étude ARESC rapporte des taux de résistances croissants à l'acide nalidixique (quinolone de 1<sup>ère</sup> génération) de 6,5% en France et de 19% sur l'ensemble des centres [37]. Et des taux de résistances pour la ciprofloxacine (quinolone de 3<sup>ème</sup> génération) de 1,5% en France et de 8,5% au total. Aux urgences, Filiatraut et al [41] ont retrouvé 9% des souches bactériennes résistantes aux quinolones. Il est indéniable que le premier niveau d'alerte sur les résistances de cette classe a été franchi. Cette utilisation des fluoroquinolones dans les CA simples entraîne une augmentation des résistances des uro-pathogènes mais également d'autres micro-organismes. Cela entraîne des difficultés à traiter des infections sur d'autres sites notamment respiratoires. Des effets collatéraux ont été décrits par Paterson et al [4] : une augmentation des SARM, des *Pseudomonas aeruginosa* multirésistants et des infections à *Clostridium difficile* étaient associés à la prise de quinolones. Les experts s'accordent pour une restriction de cette classe. Elle doit être réservée aux IU compliquées et considérée seulement comme une alternative quand les autres classes ne sont pas envisageables dans les CA simples.

Dans notre étude, les fluoroquinolones sont prescrites d'emblée pour 50% (IC95% : [43-57%]) de la population et près de 80% de ces prescriptions ne se justifient pas (les 20% restants pouvant s'expliquer par la suspicion d'infection à *S. saprophyticus*). Denes et al [85] retrouvent des valeurs comparables : 59% de quinolones prescrites en 1<sup>ère</sup> intention dont 77% non justifiées. Kallen et al [105] rapportent 48% de prescriptions de quinolones ce qui en fait le traitement dominant dans les IUB dont un tiers de quinolones à spectre large. L'idée de limiter leur utilisation ne semble pas encore totalement partagée par les cliniciens. Toutefois, en Norvège une étude récente a évalué les prescriptions de 145 médecins généralistes pour 847 CA sur deux mois. L'antibiotique le plus utilisé était le TMP-SMX (40%) malgré des taux de résistances importants (>20%). Seulement 6% des patientes recevaient des fluoroquinolones ce qui tend à démontrer les possibilités d'amélioration d'épargne de cette

classe. Les auteurs ont conclu à la nécessité de diminution des prescriptions de TMP-SMX au profit des nitrofuranes mais ils se réjouissent du faible taux de prescriptions de quinolones en 2011 [87].

Les nitrofuranes sont peu utilisées dans notre étude (5%), il s'agit pourtant d'une molécule efficace dans les CA simples [34]. Il y a peu de résistance (1,5% dans l'étude ARESC) et peu d'effets collatéraux décrits. Ils présentent l'avantage d'être efficaces sur le staphylocoque saprophyte. Une durée de traitement longue (5-7 jours) rend l'observance parfois difficile et quelques effets indésirables ont également été décrits [104]. Cette antibiothérapie doit donc être réservée en 2<sup>ème</sup> intention dans les CA simples. Les autres familles ont quitté les recommandations françaises mais il persiste dans notre étude une part non négligeable (8%) de prescriptions hors recommandations. Dans notre étude, il est à noter qu'une patiente a déclaré être allergique à la molécule de 1<sup>ère</sup> intention et dix autres ont reçu le mois précédent leur consultation aux urgences de la fosfomycine. Ce qui justifie donc pour ces onze patientes (5% de la population) la prescription d'une antibiothérapie de seconde intention d'emblée. Au vu des résistances croissantes rapportées récemment (actuellement aux alentours de 10%), il paraît logique d'éviter l'utilisation des quinolones et donc de privilégier dans ce cas l'autre classe de 2<sup>ème</sup> intention : les nitrofuranes [51]. Dans tous les autres cas de CA simples, il est recommandé d'utiliser l'antibiotique de 1<sup>ère</sup> intention en monodose. La réactualisation régulière et la diffusion des recommandations ainsi que la surveillance de l'évolution écologique locale sont autant d'outils à la disposition des cliniciens pour les aider dans leur prescription.

### **3. Surcoût**

Le peu d'adhérence aux recommandations dans cette pathologie fréquente et bénigne engendre mécaniquement un surcoût ; Denes et al [85] l'ont ainsi chiffré sur leur population de CA à 7,4 euros par traitement. Dans notre étude, le non-respect des recommandations sur l'antibiothérapie entraîne une augmentation de 25% du coût dans cette pathologie soit environ

2,5 euros par traitement. Plus globalement le coût des IU au sens large est actuellement démesuré : 3,6 millions de consultations pour CA simples par an et un coût de santé de 1,6 milliards de dollars par an aux Etats-Unis [1]. L'incidence de cette pathologie est élevée (entre 40% et 50% des femmes auront une CA au cours de leur vie). Elle est à l'origine de coûts directs (consultations, prescriptions) et indirects importants (arrêt de travail, morbidités) [14-108]. Le respect des recommandations aurait un impact favorable sur l'écologie bactérienne, la maîtrise des fluoroquinolones mais aussi sur les coûts engendrés par cette pathologie bénigne.

#### **4. Durée de l'antibiothérapie prescrite**

La durée de l'antibiothérapie est variable dans notre étude (médiane : 3 jours). Les recommandations indiquent qu'un traitement court doit être privilégié le plus possible car il favorise l'observance et diminue les effets indésirables. Dans notre étude, 49% des patientes reçoivent un traitement monodose, 10% un traitement court (3 jours) et 41% un traitement au long cours ( $\geq 5$  jours). Sur un échantillon de 545 patientes en médecine générale, Llor et al [81] retrouvent : 18% de traitements monodoses prescrits, 49% de traitements courts et 33% de traitements longs. Une méta-analyse publiée en 2005, ayant repris 32 études et 9605 patientes atteintes de CA, ne retrouve aucune différence significative sur la disparition des symptômes selon la durée de l'antibiothérapie (1-3 jours vs  $\geq 5$  jours) [84]. Le traitement long est plus efficace sur la guérison bactériologique mais il est aussi source de plus d'effets indésirables. La durée de l'antibiothérapie prescrite en cas de cystite aiguë est variable selon la famille utilisée, par exemple la fosfomycine n'existe qu'en monodose. L'avantage d'un traitement long provient de sa meilleure efficacité sur l'éradication bactérienne. Or le but principal de la mise en place d'une antibiothérapie dans cette pathologie est la disparition des symptômes. Il est donc également nécessaire d'adapter la durée de nos prescriptions. Il n'est actuellement pas recommandé d'utiliser des traitements longs dans les CA simples, beaucoup

de bactériuries chez la femme sont asymptomatiques et le risque d'évolution péjorative de ces IU simples est minime.

## **5. Évolution naturelle des cystites aiguës et alternatives thérapeutiques**

Le but principal de l'instauration d'une antibiothérapie dans les CA simples est l'amélioration des symptômes et la prévention des récurrences. En l'absence de traitement, l'évolution clinique à court terme peut être spontanément favorable (50%) comme en témoigne les études contre placebo [7]. Une éradication bactérienne peut également survenir à court terme en l'absence d'antibiothérapie mais ceci est plus rare (20%). Une étude a montré qu'en l'absence d'antibiothérapie entre 25 et 42% des CA guérissaient spontanément [73]. L'apparition d'une IU haute ou d'un sepsis à la suite d'une CA simple est extrêmement rare (<1%). Par contre, les symptômes urinaires peuvent persister plusieurs semaines y compris en cas d'éradication bactérienne. Les conséquences en termes de qualité de vie peuvent donc être très invalidantes. Malgré une évolution parfois spontanément favorable, une antibiothérapie probabiliste reste justifiée dans les CA simples.

Plusieurs travaux ont néanmoins recherché une alternative à l'antibiothérapie dans la prise en charge des CA. Ainsi, la canneberge a été utilisée pendant plusieurs décennies afin de prévenir les IU mais une méta-analyse récente sur 24 études et 4473 patients, montre que celle-ci ne serait pas aussi efficace qu'annoncée [97]. Une autre étude récente n'a retrouvé aucun bénéfice des anti-inflammatoires non stéroïdiens seuls dans les CA simples [98]. Une revue de la littérature s'est également penchée sur les alternatives possibles aux antibiotiques (alimentation, probiotiques, vaccins) dans les CA simples sans résultats significatifs [99]. Les thérapies préventives (mictions post-coïtales, topiques œstrogènes, abstinence, diminution de l'utilisation des spermicides) sont également à prendre en compte pour éviter les récurrences [106].

## 6. Synthèse

La stratégie de choix d'une antibiothérapie dans les CA simples doit se faire selon :

- Le risque individuel du patient (allergie, hospitalisation récente) et une éventuelle antibiothérapie récente. L'observance et les effets indésirables.
- L'uro-pathogène en cause et sa sensibilité aux antibiotiques.
- L'efficacité démontrée de l'antimicrobien choisi.
- Les résistances et les effets collatéraux potentiels (processus dynamique).

Le choix de l'antimicrobien doit également tenir compte de l'écologie locale et du coût de chaque molécule. Il doit être de courte durée afin d'obtenir une observance optimale et de limiter les effets indésirables et bien sûr conforme aux recommandations. Si le traitement de 1<sup>ère</sup> intention n'est pas le meilleur choix en tenant compte de ces différents facteurs alors un traitement de 2<sup>ème</sup> intention peut être envisagé. Les nitrofuranes doivent alors être privilégiés au vu de la nécessité d'épargne actuelle des fluoroquinolones.

### C) Écologies bactérienne et résistances

L'écologie bactérienne de l'étude a retrouvé : 74% d'*E. coli* (IC95% : [67-81%]), 20% de staphylocoques saprophytes (IC95% : [15-27%]), 9% d'entérocoques (IC95% : [6-15%]) et 9% d'autres bactéries (IC95% : [5-14%]). Ces données sont comparables aux publications récentes (Tableau 9). Il apparaît très clairement que l'*E. coli* demeure le pathogène le plus retrouvé en culture et vers qui doit se diriger en priorité l'antibiothérapie probabiliste.

Plusieurs travaux datant des années quatre-vingt rapportent un taux de staphylocoques saprophytes anormalement élevé (15-42% des ECBU) [43-44]. Plus récemment, un système de veille sanitaire en laboratoire d'analyse, chargé de surveiller les variations écologiques en Scandinavie a retrouvé des taux de 15%, notamment chez les femmes de moins de 30 ans. En

cas de nitriturie négative chez une femme de moins de 30 ans suspecte de CA, l'uro-pathogène en cause est probablement un staphylocoque saprophyte et d'après les recommandations cette situation doit conduire à la prescription de nitrofuranes [7]. Le taux élevé retrouvé dans notre étude (20%) peut s'expliquer par notre population jeune ou par les prémices d'une croissance de cette bactérie comme agent causal des CA simples de la femme jeune. Au Mexique, dans une étude récente (2013), des taux voisins sont retrouvés (16%) [107]. De nouvelles études sont nécessaires sur le sujet avant de conclure sur cet agent bactérien.

Auteurs, années, pays	Population	Cible	Flore bactérienne (%)
Gupta et al, [34], Etats-Unis, 2007	Médecine générale Urgences	Femmes 18-50 ans n= 4082	<i>E. coli</i> (86), Entérocoques (6), <i>S. saprophytes</i> (4), Autres (4).
Neuzillet et al, [37], France, 2008	Médecine générale	Femmes 18-65 ans n= 409	<i>E. coli</i> (84), Entérocoques (5), <i>S. saprophytes</i> (4), Autres (4).
Schito et al, [36] multicentre, 2010	Médecine générale	Femmes 18-65 ans n= 2315	<i>E. coli</i> (77), Entérocoques (9), <i>S. saprophytes</i> (5), Autres (9).
Filiatraut et al, [41] Canada, 2012	Urgences	Femmes 19-85 ans n= 196	<i>E. coli</i> (82), Entérocoques (5), <i>S. saprophytes</i> (5), Autres (6).
Eriksson et al, [45] Suède, 2013	Laboratoire d'analyse	Femmes 15-30 ans n= 1030	<i>E. coli</i> (81), Entérocoques (2), <i>S. saprophytes</i> (15), Autres (2).
Eriksson et al, [45] Suède, 2013	Laboratoire d'analyse	Femmes 45-65 ans n= 4563	<i>E. coli</i> (87), Entérocoques (4), <i>S. saprophytes</i> (1), Autres (8).
Le Borgne et al, France, 2013	Urgences	Femmes 18-89 ans n=216	<i>E. coli</i> (74), Entérocoques (9), <i>S. saprophytes</i> (20), Autres (9).

*E. coli* : *Escherichia coli*, *S. saprophytes* : *staphylococcus saprophyticus*.

**Tableau 9** : Comparaison de l'écologie bactérienne aux études récentes.

Concernant les résistances bactériennes, notre étude retrouve 28% de résistances aux pénicillines, 6% à la fosfomycine, 3% aux quinolones et 2% aux nitrofuranes. L'utilisation des pénicillines n'est actuellement pas recommandée au vu des taux de résistances importants (>25%) [49-51]. L'amoxicilline + acide clavulanique conserve toutefois une place en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement des CA simples (résistance environ 10%) lorsque les autres familles ne peuvent être utilisées [7]. La fosfomycine est l'antibiotique de 1<sup>ère</sup> intention dans les recommandations françaises. Les résistances sont stables et faibles (0,5-6%) [41-49-51]. Sa facilité d'utilisation en monodose et le peu d'effets indésirables en font la molécule de choix dans la prise en charge des CA non compliquées. Les nitrofuranes sont peu utilisés et gardent un taux de résistance faible (0,5-5%) [41-49-51]. Ils présentent l'avantage d'être efficaces sur le staphylocoque saprophyte. Cette classe est recommandée en 2<sup>ème</sup> intention mais l'observance est moins bonne du fait de cure plus longue (5-7 jours) et quelques effets indésirables ont été décrits (pneumopathie hyperéosinophile, réaction hépatique) [110]. Enfin, les fluoroquinolones (antibiotiques les plus prescrits dans l'étude) sont à épargner au vu des résistances croissantes et de leur intérêt thérapeutique dans d'autres pathologies. En effet, l'étude ECO-SENS I (2003) rapporte 1 à 4% de résistances aux quinolones et ECO-SENS II (2012), de même méthodologie, rapporte 4 à 10% de résistances [49-51]. Notre étude retrouve des données de résistance comparables aux dernières grandes études pour la majorité des antibiotiques (tableau 10). Le taux de résistance aux quinolones est encore acceptable (3%) dans notre étude mais l'effet centre et les petits effectifs ne nous permettent pas de conclure sur cette famille, donc les recommandations d'épargne doivent être poursuivies. On constate un taux de résistance à la fosfomycine élevé (6%) dans notre étude par rapport aux autres études menées en médecine générale. La population des urgences est probablement différente de celle consultant en ville. Cette différence serait à explorer dans une étude multicentrique pour comparer l'écologie et les résistances dans ces deux populations. Globalement, les résultats épidémiobactériologiques obtenus sont tout à fait superposables aux dernières données de la littérature.

Auteurs, pays, années.	Population	Résistances pénicillines (%)	Résistances fosfomycine (%)	Résistances fluoroquinolones (%)	Résistances nitrofuranes (%)
Kahlmeter et al [49], 2003	n= 717 Médecine générale	26%	0.5%	1-4%	1.5%
Schito et al [36], 2009	n= 2315 Médecine générale	48%	0.5%	8-18%	1.5%
Kahlmeter et al [51], 2012	n= 903 Médecine générale	28%	1.5%	4-10%	0.5%
Filiatraut et al [41], 2012	n=196 Urgences	39%	NC	9%	1.5%
Le Borgne et al, 2013	n=216 Urgences	28%	6%	3%	2%

NC : résultats non communiqués.

**Tableau 10** : Comparaison des résistances bactériennes aux études récentes.

Il semble, au travers de la littérature, y avoir une relative stabilité des espèces bactériennes en cause dans les CA non compliquées avec néanmoins quelques particularités géographiques visibles. Par contre, pour la plupart des familles d'antibiotiques, les résistances bactériennes grandissent et menacent nos prises en charge futures. Depuis leur découverte, les antibiotiques ont considérablement diminué la mortalité par maladie infectieuse au cours du XXème siècle. Combinée à la raréfaction des nouveaux antibiotiques mis sur le marché ces dernières années, cette augmentation des résistances bactériennes à l'échelle mondiale représente une menace majeure pour la santé publique. Afin d'éviter d'entrer dans « une ère post-antibiotique », cette crise des résistances nécessite une nouvelle approche : une amélioration de la prévention des infections, une épargne réelle de certaines classes notamment par le respect des recommandations et le développement de nouvelles thérapeutiques innovantes (vaccins, anticorps monoclonaux, probiotiques) [106].

## D) Particularités aux urgences

Ce travail a été mené dans un service d'urgence au sein d'un CHU parisien. Peu d'études sont actuellement disponibles sur la prise en charge des cystites aiguës aux urgences. Une étude récente canadienne a étudié les résistances bactériennes dans les IU au sens large, avec un sous-groupe CA simple composé de 196 patientes [41]. Les données épidémiologiques et bactériologiques sont sensiblement identiques aux nôtres. Ainsi, l'âge moyen de leur cohorte est de  $32 \pm 16$  ans. 20% des patientes avaient utilisé un antimicrobien au cours des trois derniers mois et 22% avaient déjà présenté un épisode de CA au cours de leur vie. L'uro-pathogène retrouvé en culture était majoritairement l'*E. coli* (82%) et les staphylocoques saprophytes représentaient 5% des ECBU. Filiatraut et al [41] ont retrouvé 9% de résistances aux quinolones, 39% de résistances aux pénicillines, 24% au TMP-SMX et 1,5% aux nitrofuranes. Leurs prescriptions n'étaient pas détaillées dans l'étude.

Nos données épidémiologiques et microbiologiques sont assez proches de celles publiées en médecine ambulatoire (tableau 9 et 10). Il paraît donc évident de suivre également aux urgences les recommandations étiquetées par l'ANSM en 2008. La prise en charge des CA non compliquées se doit d'être optimale tant en médecine de ville que dans les SAU. Le but est tout d'abord de limiter la prescription de certaines familles « précieuses » (quinolones), de diminuer la prescription d'examen complémentaires non recommandés (ECBU, biologie) et ainsi de diminuer les coûts globaux de cette maladie [108]. Depuis 75 ans, l'utilisation massive des antibiotiques rend compte actuellement d'une crise double : à la fois une augmentation croissante et inquiétante des résistances et un véritable collapsus de la recherche. Afin d'éviter les impasses thérapeutiques à venir, il est nécessaire d'envisager une toute nouvelle approche de la stratégie d'utilisation des antimicrobiens [106].

## E) Limites

Ce travail présente toutefois quelques limites. Il s'agit tout d'abord d'une étude rétrospective. L'inclusion ne permet probablement pas de retrouver l'ensemble des patientes ayant consulté pour CA simple en 2011. Il existe un manque d'exhaustivité dans l'inclusion lors du recours au diagnostic de sortie par le CIM10. Des erreurs de codage sont également possibles ce qui entraîne probablement des patients perdus de vue.

Ensuite, il s'agit d'une étude monocentrique avec un effet centre probable. Un biais de sélection est possible de par la population consultant dans ce grand CHU parisien qui reçoit chaque jour de nombreux patients avec de multiples comorbidités. La population de l'étude est trop faible pour faire des analyses statistiquement significatives sur les facteurs associés. De la même façon, le nombre d'ECBU analysés est trop faible pour généraliser nos résultats écologiques et bactériologiques. Notre étude conclut au peu d'adhérence aux recommandations, à la sur-utilisation des fluoroquinolones et des examens complémentaires dans la prise en charge des CA aux urgences. La généralisation de ces résultats pose question et nécessiterait d'être confirmée dans une étude multicentrique avec des effectifs plus larges.

## V) Conclusion

Cette étude rétrospective démontre la faible adhérence actuelle aux recommandations françaises de 2008 dans notre service. Il subsiste en effet une sous-utilisation de l'antibiotique recommandé en 1<sup>ère</sup> intention ainsi qu'une sur-prescription d'examens complémentaires biologiques et microbiologiques non justifiée. L'utilisation de la fosfomycine est très faible (37%) alors que les fluoroquinolones qui doivent faire l'objet d'une épargne particulière, constituent l'antibiothérapie majoritairement prescrite (50%) en cas de cystites aiguës non compliquées.

Dès 1945, Alexander Fleming plaidait dans le New York Times pour l'épargne de la pénicilline afin de ralentir les processus de résistance inexorable. 70 ans après, alors que plus de 3 millions de kg d'antibiotiques ont été utilisés aux Etats-Unis en 2009, la France demeure l'un des pays les plus consommateurs (157 millions de boîtes en 2009). Les CA non compliquées sont des pathologies très fréquentes, faciles à traiter et entraînant peu de complications. Notre étude pointe la faible adhérence des praticiens aux recommandations en vigueur et notamment la sur-utilisation des quinolones. Il serait souhaitable de les respecter et d'utiliser la molécule de 1<sup>ère</sup> intention à chaque fois que cela est possible. Une alerte mondiale a été lancée en 2011 par l'OMS afin de sensibiliser tous les acteurs sur le danger des résistances bactériennes. Si nous n'agissons pas maintenant, les conséquences pourraient être catastrophiques dans quelques années. Certains parlent même de « scénario apocalyptique » avec l'émergence de bactéries multi-résistantes dites : « superbugs ».

## VI) Bibliographie

1. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N. Engl. J. Med.* 2003;349(3):259-266.
2. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol.* 2000;10(8):509-515.
3. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am. J. Epidemiol.* 2000;151(12):1194-1205.
4. Paterson DL. « Collateral damage » from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2004;38 Suppl 4:S341-345.
5. Gupta K, Hooton TM, Miller L. Managing uncomplicated urinary tract infection-making sense out of resistance data. *Clin. Infect. Dis.* 2011;53(10):1041-1042.
6. Wagenlehner FME, Hoyme U, Kaase M, et al. Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(24):415-423.
7. AFSSAPS Practice recommendations for diagnosis and antibiotic therapy of adult community urinary tract infections. *Med Mal Infect.* 2008;38 Suppl 3:S203-252.
8. Taur Y, Smith MA. Adherence to the Infectious Diseases Society of America guidelines in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Clin. Infect. Dis.* 2007;44(6):769-774.
9. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin. Infect. Dis.* 1999;29(4):745-758.
10. Bruyère F, Cariou G, Boiteux J-P, et al. Acute cystitis. *Prog. Urol.* 2008;18 Suppl 1:9-13.
11. Colgan R, Nicolle LE, McGlone A, et al. Asymptomatic bacteriuria in adults. *Am Fam Physician.* 2006;74(6):985-990.
12. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N. Engl. J. Med.* 1996;335(7):468-474.

13. Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, et al. Predictors of urinary tract infection after menopause: a prospective study. *Am. J. Med.* 2004;117(12):903-911.
14. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am. J. Med.* 2002;113 Suppl 1A:5S-13S.
15. Schappert SM. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1997. *Vital Health Stat* 13. 1999;(143):i-iv, 1-39.
16. Jolleys JV. The reported prevalence of urinary symptoms in women in one rural general practice. *Br J Gen Pract.* 1990;40(337):335-337.
17. Foxman B, Frerichs RR. Epidemiology of urinary tract infection: II. Diet, clothing, and urination habits. *Am J Public Health.* 1985;75(11):1314-1317.
18. Kunin CM. Urinary tract infections in females. *Clin. Infect. Dis.* 1994;18(1):1-10.
19. Nicolle LE. Urinary tract infection in diabetes. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18(1):49-53.
20. MacLean AB. Urinary tract infection in pregnancy. *Br J Urol.* 1997;80 Suppl 1:10-13.
21. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin. Infect. Dis.* 2000;30(1):152-156.
22. Scholes D, Hawn TR, Roberts PL, et al. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J. Urol.* 2010;184(2):564-569.
23. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(11):1028-1037.
24. Bent S, Nallamotheu BK, Simel DL, et al. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA.* 2002;287(20):2701-2710.
25. Giesen LGM, Cousins G, Dimitrov BD, et al. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract.* 2010;11:78.
26. Milo G, Katchman EA, Paul M, et al. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD004682.

27. Levy M, Tournot F, Muller C, et al. Evaluation of screening tests for urinary infection in hospital patients. *Lancet*. 1989;2(8659):384-385.
28. Audurier A, Burdin JC, Darbas H, et al. Evaluation of a screening test for urinary infection. *Pathol. Biol*. 1988;36(7):921-924.
29. Kunin CM, White LV, Hua TH. A reassessment of the importance of « low-count » bacteriuria in young women with acute urinary symptoms. *Ann. Intern. Med*. 1993;119(6):454-460.
30. Aspevall O, Hallander H, Gant V, et al. European guidelines for urinalysis: a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in collaboration with ESCMID. *Clin. Microbiol. Infect*. 2001;7(4):173-178.
31. Haab F, Costa P, Colau J-C, et al. Management of urinary tract infections in women. Epidemiologic survey of 7916 women in general practice. *Presse Med*. 2006;35(9):1235-1240.
32. Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA*. 1999;281(8):736-738.
33. Colgan R, Johnson JR, Kuskowski M, et al. Risk factors for trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in patients with acute uncomplicated cystitis. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2008;52(3):846-851.
34. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, et al. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch. Intern. Med*. 2007;167(20):2207-2212.
35. Wagenlehner FME, Wagenlehner C, Naber KG, et al. Current anti-infective treatment of bacterial urinary tract infections. *Mini Rev Med Chem*. 2008;8(8):790-795.
36. Schito GC, Naber KG, Botto H, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2009;34(5):407-413.
37. Neuzillet Y, Naber KG, Schito G, et al. French results of the ARESC study: clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. Implications for empiric therapy. *Med Mal Infect*. 2012;42(2):66-75.

38. Ho P, Yip K, Chow K, Lo JYC, et al. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause acute uncomplicated cystitis in women in Hong Kong: a prospective multicenter study in 2006 to 2008. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2010;66(1):87-93.
39. Matthews SJ, Lancaster JW. Urinary tract infections in the elderly population. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011;9(5):286-309.
40. Moffett SE, Frazee BW, Stein JC, et al. Antimicrobial resistance in uncomplicated urinary tract infections in 3 California EDs. *Am J Emerg Med.* 2012;30(6):942-949.
41. Filiatrault L, McKay RM, Patrick DM, et al. Antibiotic resistance in isolates recovered from women with community-acquired urinary tract infections presenting to a tertiary care emergency department. *CJEM.* 2012;14(5):295-305.
42. Etienne M et al. Communication orale, congress ICAAC, Boston. 2010.
43. Gillespie WA, Sellin MA, Gill P, et al. Urinary tract infection in young women, with special reference to *Staphylococcus saprophyticus*. *J. Clin. Pathol.* 1978;31(4):348-350.
44. Latham RH, Running K, Stamm WE. Urinary tract infections in young adult women caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *JAMA.* 1983;250(22):3063-3066.
45. Eriksson A, Giske CG, Ternhag A. The relative importance of *Staphylococcus saprophyticus* as a urinary tract pathogen: distribution of bacteria among urinary samples analysed during 1 year at a major Swedish laboratory. *APMIS.* 2013;121(1):72-78.
46. Huang ES, Stafford RS. National patterns in the treatment of urinary tract infections in women by ambulatory care physicians. *Arch. Intern. Med.* 2002;162(1):41-47.
47. Steinke DT, Seaton RA, Phillips G, et al. Factors associated with trimethoprim-resistant bacteria isolated from urine samples. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999;43(6):841-843.
48. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, et al. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann. Intern. Med.* 2001;135(1):9-16.

49. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003;51(1):69-76.
50. Bertrand X, Costa Y, Pina P. Surveillance of antimicrobial resistance of bacteria isolated from bloodstream infections: data of the French National Observatory for Epidemiology of Bacterial Resistance to Antibiotics (ONERBA), 1998-2003. *Med Mal Infect.* 2005;35(6):329-334.
51. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO·SENS study revisited. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2012;39(1):45-51.
52. Soussy CJ, Cavallo JD, Courcol R et al. (2000) Sensibilité aux antibiotiques de souches d'*Escherichia coli* isolées en 1998 et 1999: résultats d'une enquête multicentrique française. *Med Mal Infect* 30: 650–656
53. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, et al. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA.* 2005;293(8):949-955.
54. Lee S-J, Lee SD, Cho IR, Sim BS, Lee JG, Kim CS, et al. Antimicrobial susceptibility of uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in female outpatients in South Korea: a multicentre study in 2002. *Int. J. Antimicrob. Agents.* sept 2004;24 Suppl 1:S61-64.
55. Kavatha D, Giamarellou H, Alexiou Z, et al. Cefpodoxime-proxetil versus trimethoprim-sulfamethoxazole for short-term therapy of uncomplicated acute cystitis in women. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003;47(3):897-900.
56. Nicolle LE, Madsen KS, Debeeck GO, et al. Three days of pivmecillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women. *Scand. J. Infect. Dis.* 2002;34(7):487-492.
57. Raz R, Chazan B, Kennes Y, et al. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin. Infect. Dis.* 2002;34(9):1165-1169.

58. Gupta K. Addressing antibiotic resistance. *Am. J. Med.* 2002;113 Suppl 1A:29S-34S.
59. Oteo J, Campos J, Baquero F. Antibiotic resistance in 1962 invasive isolates of *Escherichia coli* in 27 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2001). *J. Antimicrob. Chemother.* 2002;50(6):945-952.
60. De Mouy D, Fabre R, Cavallo J-D, et al. Community-acquired urinary tract infections in 15 to 65 years old female patients in France. Susceptibility of *E. coli* according to history: AFORCOPI-BIO network 2003. *Med Mal Infect.* 2007;37(9):594-598.
61. Irvani A, Klimberg I, Briefer C, et al. A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999;43 Suppl A:67-75.
62. Arzouni JP, Bouilloux et al. Les infections urinaires chez la femme de 15 à 65 ans en pratique de ville : surveillance de la sensibilité d'*E. coli* à la fosfomycine. *Med Mal Infect.* 2000 ; Volume 30 Numéro 11.
63. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, et al. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 1998;10(1):39-47.
64. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther.* 1999;21(11):1864-1872.
65. Lecomte F, Allaert FA. Single-dose treatment of cystitis with fosfomycin trometamol: analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients. *Giorn It Ost Gin* 1997;19:399-404.
66. Jardin A. A general practitioner multicenter study: fosfomycin trometamol single dose versus pipemidic acid multiple dose. *Infection.* 1990;18 Suppl 2:S89-93.
67. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, et al. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LUTIW project. *Scand J Prim Health Care.* 2007;25(1):49-57.

68. Henry D, Ellison W, Sullivan J, et al. Treatment of community-acquired acute uncomplicated urinary tract infection with sparfloxacin versus ofloxacin. The Sparfloxacin Multi Center UUTI Study Group. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998;42(9):2262-2266.
69. Arredondo-García JL, Figueroa-Damián R, Rosas A, et al. Comparison of short-term treatment regimen of ciprofloxacin versus long-term treatment regimens of trimethoprim/sulfamethoxazole or norfloxacin for uncomplicated lower urinary tract infections: a randomized, multicentre, open-label, prospective study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004;54(4):840-843.
70. Hooton TM, Besser R, Foxman B, et al. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2004;39(1):75-80.
71. Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clin. Infect. Dis.* 2006;42 Suppl 4:S164-172.
72. Mavromanolakis E, Maraki S, Samonis G, et al. Effect of norfloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole and nitrofurantoin on fecal flora of women with recurrent urinary tract infections. *J Chemother.* 1997;9(3):203-207.
73. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, et al. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Infect.* 2009;58(2):91-102.
74. Metlay JP, Strom BL, Asch DA. Prior antimicrobial drug exposure: a risk factor for trimethoprim-sulfamethoxazole-resistant urinary tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003;51(4):963-970.
75. Johnson L, Sabel A, Burman WJ, et al. Emergence of fluoroquinolone resistance in outpatient urinary *Escherichia coli* isolates. *Am. J. Med.* 2008;121(10):876-884.
76. Linnebur SA, Parnes BL. Pulmonary and hepatic toxicity due to nitrofurantoin and fluconazole treatment. *Ann Pharmacother.* 2004;38(4):612-616.
77. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, et al. European Association of Urology: Guidelines on Urological Infections. 2010.

78. Aubin C. Evidence-based emergency medicine. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *Ann Emerg Med.* 2007;49(1):106-108.
79. Wigton RS, Longenecker JC, Bryan TJ, et al. Variation by specialty in the treatment of urinary tract infection in women. *J Gen Intern Med.* 1999;14(8):491-494.
80. Braspenning J, Schellevis F, Grol R: Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Kwaliteit huisartsenzorg belicht. Nijmegen/Utrecht: WOK/NIVEL; 2004.
81. Llor C, Rabanaque G, López A, et al. The adherence of GPs to guidelines for the diagnosis and treatment of lower urinary tract infections in women is poor. *Fam Pract.* 2011;28(3):294-299.
82. Kahan NR, Chinitz DP, Waitman DA, et al. Empiric treatment of uncomplicated UTI in women: wasting money when more is not better. *J Clin Pharm Ther.* 2004;29(5):437-441.
83. Grover ML, Bracamonte JD, Kanodia AK, et al. Assessing adherence to evidence-based guidelines for the diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infection. *Mayo Clin. Proc.* 2007;82(2):181-185.
84. Katchman EA, Milo G, Paul M, et al. Three-day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Med.* 2005;118(11):1196-1207.
85. Denes E, Prouzergue J, Ducroix-Roubertou S, et al. Antibiotic prescription by general practitioners for urinary tract infections in outpatients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* nov 2012;31(11):3079-3083.
86. McIsaac WJ, Moineddin R, Ross S. Validation of a decision aid to assist physicians in reducing unnecessary antibiotic drug use for acute cystitis. *Arch. Intern. Med.* 2007;167(20):2201-2206.
87. Agdestein B, Lindbæk M, Gjelstad S. Do general practitioners follow the national guidelines for treating urinary tract infections with antibiotics? *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2011;131(17):1641-1644.

88. Lugtenberg M, Burgers JS, Zegers-van Schaick JM, et al. Guidelines on uncomplicated urinary tract infections are difficult to follow: perceived barriers and suggested interventions. *BMC Fam Pract.* 2010;11(1):51.
89. Willems L, Denckens P, Philips H, et al. Can we improve adherence to guidelines for the treatment of lower urinary tract infection? A simple, multifaceted intervention in out-of-hours services. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012.
90. Sanchez GV, Master RN, Bordon J. Trimethoprim-sulfamethoxazole may no longer be acceptable for the treatment of acute uncomplicated cystitis in the United States. *Clin. Infect. Dis.* 2011;53(3):316-317.
91. McIsaac WJ, Prakash P, Ross S. The management of acute uncomplicated cystitis in adult women by family physicians in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008;19(4):287-293.
92. Gilbert EH, Lowenstein SR, Koziol-McLain J, et al. Chart reviews in emergency medicine research: Where are the methods? *Ann Emerg Med.* 1996;27(3):305-308.
93. Worster A, Bledsoe RD, Cleve P, et al. Reassessing the methods of medical record review studies in emergency medicine research. *Ann Emerg Med.* 2005;45(4):448-451.
94. Ikäheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, Kärkkäinen U, Kuosmanen P, Lipponen P, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin. Infect. Dis.* 1996;22(1):91-99.
95. Lichtenberger P, Hooton TM. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. *Int. J. Antimicrob. Agents.* déc 2011;38 Suppl:36-41.
96. Olesen F, Oestergaard I. Patients with urinary tract infection: proposed management strategies of general practitioners, microbiologists and urologists. *Br J Gen Pract.* 1995;45(400):611-613.
97. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD001321.
98. BET 3: Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs to provide symptomatic relief in uncomplicated urinary tract infection. *Emerg Med J.* 2013;30(3):252-253.

99. Foxman B, Buxton M. Alternative Approaches to Conventional Treatment of Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women. *Curr Infect Dis Rep.* 2013.
100. Owens RC Jr. Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2008;61(1):110-128.
101. Velasco E, Noll I, Espelage W, Ziegelmann A, et al. A survey of outpatient antibiotic prescribing for cystitis. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(50):878-884.
102. Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307(6):583-89.
103. Wood F, Simpson S, Butler CC. Socially responsible antibiotic choices in primary care: a qualitative study of GPs' decisions to prescribe broad-spectrum and fluoroquinolone antibiotics. *Fam Pract.* 2007;24(5):427-434.
104. Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. *Drugs.* 2001;61(3):353-364.
105. Kallen AJ, Welch HG, Sirovich BE. Current antibiotic therapy for isolated urinary tract infections in women. *Arch. Intern. Med.* 2006;166(6):635-639.
106. Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(4):299-302.
107. Sousa VS de, Rabello RF, Dias RC da S, et al. Time-based distribution of *Staphylococcus saprophyticus* pulsed field gel-electrophoresis clusters in community-acquired urinary tract infections. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2013;108(1):73-76.
108. Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ.* 2013;346:f1493.
109. De Moüy D, Armengaud M, Lefevre M, et al. Frequency of germ isolation from urinary infections in community practice; their sensitivity to 7 antibiotics including a combination of amoxicillin and clavulanic acid. Evaluation on 1611 samples. *Pathol. Biol.* 1989;37(5):402-405.
110. Linnebur SA, Parnes BL. Pulmonary and hepatic toxicity due to nitrofurantoin and fluconazole treatment. *Ann Pharmacother.* 2004;38(4):612-616.

## **VII) Abstract:**

**Title:** Adherence to French guidelines for the diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection in the emergency department.

Uncomplicated urinary tract infection (UTI) is one of the most common infections among women. Antimicrobial resistance among uropathogens causing community-acquired UTI is increasing worldwide. Since 2008 French guidelines are available but adherence varies widely among practitioners. As recommended, fosfomycin should be considered as first choice antibiotic before a fluoroquinolone or nitrofurantoin. We wanted to evaluate in our Emergency Department (ED) whether the existing guidelines were followed. In this retrospective monocentric study, we reviewed the charts of all adult females presenting to the ED in 2011 for UTI. Patients presenting with complicated UTI were excluded from the study. The primary end point was the adherence to guidelines (by fosfomycin prescription rate). Secondary end points were to compare the ecology and antibiotics resistance rates to those of other studies. 216 patients were included for statistical analysis. The median age was 28 years. Fosfomycin was prescribed in 37 % (IC95%: [30-44%]) and 50 % of the patients received a quinolone. *Escherichia coli* remains the predominant uropathogen (74%); *staphylococcus saprophyticus* (20%) and *enterococcus* (9%) were found, showing a similar distribution to the results of other studies. Urine cultures - which are not normally recommended - were prescribed in 77% of our sample and 29% of patients had additional exams. Resistance to penicillin occurred in 28%. The rate of resistance was 6% for fosfomycin, 3% for quinolone and 3% for nitrofurantoin. Our study highlights the poor adherence to current guidelines, a high number of inappropriate additional testing and the overuse of fluoroquinolones in UTI.

**Keywords:** Uncomplicated urinary tract infection (UTI) – guidelines – adherence – resistance – antibiotics – Emergency Department (ED).

**UFR de Médecine Paris Diderot – Paris 7**