

**Université de Poitiers**  
**Faculté de Médecine et Pharmacie**

**ANNEE 2018**

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement

le 25 avril 2018 à Poitiers

par Monsieur Emilien Bourasseau

***Etat des lieux des connaissances des médecins généralistes de quatre secteurs de santé de la Vienne et des Deux-Sèvres quant à la dernière recommandation des infections urinaires et l'évaluation de leurs pratiques professionnelles***

**Composition du Jury**

**Président** : Madame le Professeur France ROBLOT

**Membres** :

- Madame le Docteur Blandine RAMMAERT
- Monsieur le Professeur Christophe BURUCOA

**Directeur de thèse** : Madame le Docteur Bénédicte KARABETSOS



**Université de Poitiers**  
**Faculté de Médecine et Pharmacie**

**ANNEE 2018**

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement

le 25 avril 2018 à Poitiers

par Monsieur Emilien Bourasseau

*Etat des lieux des connaissances des médecins généralistes de quatre secteurs de santé de la Vienne et des Deux-Sèvres quant à la dernière recommandation des infections urinaires et l'évaluation de leurs pratiques professionnelles*

**Composition du Jury**

**Président** : Madame le Professeur France ROBLOT

**Membres** :

- Madame le Docteur Blandine RAMMAERT
- Monsieur le Professeur Christophe BURUCOA

**Directeur de thèse** : Madame le Docteur Bénédicte KARABETSOS

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (surnombre jusqu'en 08/2018)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en détachement)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (surnombre jusqu'en 12/2017)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne (émérite à/c du 25/11/2017)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (surnombre jusqu'en 08/2018)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

## **Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens**

### **Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

### **Professeur des universités de médecine générale**

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

### **Maître de conférences des universités de médecine générale**

- BOUSSAGEON Rémy (disponibilité d'octobre à janvier)

### **Professeurs associés de médecine générale**

- BIRAULT François
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

### **Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- VICTOR-CHAPLET Valérie

### **Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- LOVELL Brenda Lee, maître de langue étrangère

### **Professeurs émérites**

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (émérite à/c du 25/11/2017 – jusque 11/2020)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2018)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

## **Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

## Remerciements

Je tiens à remercier ma directrice de thèse, Madame le Docteur Bénédicte Karabetsos pour son encadrement, sa disponibilité et nos entrevues, ses conseils avisés et ses encouragements répétés.

Madame la Présidente, Professeur France Roblot, que j'ai eu l'honneur d'avoir comme professeur durant mon externat mais aussi en stage, je vous remercie pour votre encadrement théorique et pratique, également pour votre disponibilité. Vous m'avez apporté la rigueur et la passion pour le sujet des maladies infectieuses.

Madame le Docteur Blandine Rammaert, je vous remercie pour votre présence et votre encadrement en stage, vos avis experts qui ont améliorés ma pratique et vos conseils éclairés pour la rigueur scientifique.

Monsieur le Professeur Burucoa, vous me faites l'honneur d'accepter d'être dans mon jury de thèse. Veuillez recevoir toute ma gratitude.

Je tiens également à remercier tous ces professionnels qui ont forgé le médecin que je suis devenu :

Les médecins des services de médecine interne et service de maladies infectieuses du CHU de Poitiers.

Mes maîtres de stages de Vienne et du Nord-Deux-Sèvres.

Ces docteurs qui ont compté pour moi: les docteurs Liaigre Jacky et Peggy, les docteurs Karabetsos Bénédicte et Alexandre, Docteur Rembeau Bénédicte, Docteur Pastre Agnès, Docteur Pierrick Archambault.

Aux patients.

Aux autres professionnels de santé, aux infirmières qui furent des alliés fidèles dans mon évolution et la prise en charge des patients.

Et merci à toutes ces personnes qui comptent énormément pour moi :

Ma famille pour leur soutien indéfectible : ma mère pour sa bienveillance aimante, mon père pour sa détente joviale, ma sœur pour son aide précieuse et son écoute, mon frère pour nos rigolades. Mes grands-mères et ma tante Laurence pour leur gentillesse sans limite. À ces grands-pères partis trop tôt.

À ces deux gars fantastiques : Thimothée et Henri, qui m'ont suivi durant toutes ces années de médecine (voire plus) et qui furent des compagnons sans limite dans le travail comme dans la blague.

À mes amis de Poitiers : Aude et Moncef, Baptiste, Benoit et Sarah.

À ces amis d'externat et ces nouveaux amis d'internat : Ophélie, Anne-Charlotte, Julia, Antoine, Gaëtan, Chloé, Charles, Xavier, Clara, Grand Charles, etc...

À mes amis de Vendée, les Herbretais.

*« La Médecine, c'est un art qu'on exerce, en attendant qu'on le découvre. »*

Emile Deschamps

## Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>6</b>
<b>Table des tableaux</b> .....	<b>11</b>
<b>Table des figures</b> .....	<b>13</b>
<b>Listes des abréviations, signes et acronymes</b> .....	<b>14</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>17</b>
<b>PREMIERE PARTIE</b> .....	<b>19</b>
<b>1 Ecologie bactérienne et historique des antibiorésistances</b> .....	<b>19</b>
<b>1.1 Ecologie et épidémiologie des infections urinaires des années 1980</b> <b>aux années 2000</b> .....	<b>19</b>
1.1.1 Au niveau mondial .....	21
1.1.2 Au niveau européen.....	24
1.1.3 Au niveau français .....	26
1.1.3.1 Epidémiologie de la cystite aiguë .....	27
1.1.3.2 Epidémiologie des pyélonéphrites et des prostatites communautaires en France .....	29
1.1.3.3 Cas particuliers : BLSE et réévaluation des aminosides .....	31
<b>1.2 Ecologie et épidémiologie des années 2000 à nos jours</b> .....	<b>34</b>
1.2.1 Au niveau mondial .....	34
1.2.2 Au niveau européen.....	37
1.2.3 Au niveau français .....	44
1.2.3.1 Epidémiologie des cystites simples .....	52
1.2.3.2 Pyélonéphrite avec facteurs de risque de complication et résistance aux fluoroquinolones.....	54
<b>1.3 L'impact économique</b> .....	<b>57</b>
1.3.1 Coût humain .....	58
1.3.2 Coût économique national .....	59

<b>2</b>	<b>Recommandations de prescriptions .....</b>	<b>60</b>
2.1	Mondial .....	60
2.2	France .....	63
2.2.1	Recommandations de bonne pratique .....	63
2.2.1.1	Recommandation AFSSAPS de 2008 et révision ANSM de 2012 .....	64
2.2.1.2	La recommandation AFSSAPS 2015 sur la prise en charge des infections urinaires .....	70
2.2.2	Plans nationaux antibiotiques .....	76
2.2.2.1	Cas particulier de la médecine vétérinaire .....	76
2.2.2.2	Les plans antibiotiques pour la médecine humaine .....	77
<b>3</b>	<b>Les prescripteurs et leur formation .....</b>	<b>81</b>
3.1	La formation universitaire .....	81
3.2	Mise à jour des connaissances des praticiens.....	82
3.2.1	Formation médicale continue.....	82
3.2.2	Evaluation des pratiques professionnelles.....	85
3.2.3	Des outils de perfectionnement .....	86
3.3	Difficultés de la formation et de la pratique.....	87
 <b>DEUXIEME PARTIE.....</b>		<b>90</b>
<b>4</b>	<b>Objectifs.....</b>	<b>90</b>
4.1	Primaire.....	90
4.2	Secondaire.....	90
<b>5</b>	<b>Matériels et Méthodes.....</b>	<b>91</b>
5.1	Type de l'étude .....	91
5.2	Descriptions du tableau de recueil.....	91
5.3	Populations médicales .....	92
5.4	Déroulement de l'étude .....	95
5.4.1	Recueil des connaissances avant la formation .....	95
5.4.2	Formation.....	96

5.4.3	Le contrôle des connaissances à M3.....	96
<b>5.5</b>	<b>Méthodes d'analyse des données .....</b>	<b>97</b>
5.5.1	Création d'un score de réussite .....	98
5.5.1.1	Elaboration du score de réussite .....	98
5.5.1.2	Description récapitulative .....	100
5.5.2	Création d'un score d'échec .....	101
<b>6</b>	<b>Résultats .....</b>	<b>102</b>
6.1	Recueil de l'activité présentielle et de l'activité contrôlée .....	103
6.2	Données recueillies sur les pratiques antibiotiques.....	104
6.3	Recueil des sources d'informations quant à la pratique antibiologique .....	114
<b>7</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>115</b>
7.1	Revue des résultats .....	115
7.1.1	Analyse des résultats à M0.....	115
7.1.2	Analyse des résultats à M3.....	122
7.1.3	Analyse des résultats d'un point de vue de la formation professionnelle	130
7.2	Limites et biais .....	140
7.3	Intérêt de l'étude, signification des résultats .....	143
7.4	Les raisons de ce travail et les perspectives sur des recherches futures.....	144
<b>8</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>146</b>
<b>9</b>	<b>Bibliographie .....</b>	<b>148</b>
<b>10</b>	<b>Annexes .....</b>	<b>179</b>
<b>11</b>	<b>Résumé et mots-clés .....</b>	<b>188</b>
<b>12</b>	<b>Summary and key-words.....</b>	<b>189</b>

## Table des tableaux

<b>Tableau I</b> : corrélations entre la consommation totale d'antibiotiques en 1997 et en 2000 et la proportion d' <i>E. coli</i> multirésistants. ....	25
<b>Tableau II</b> : Evolution de la sensibilité (%) aux antibiotiques d' <i>E. coli</i> , isolées des urines (Réseau MedQual, 2008-2015).....	46
<b>Tableau III</b> : entérobactéries productrices de BLSE : évolution en % de BLSE parmi les souches isolées.....	50
<b>Tableau IV</b> : effectifs d' <i>E. Coli</i> BLSE en fonction de l'âge des patients de 2 à 107 ans).....	50
<b>Tableau V</b> : Récapitulatif des antibiotiques à haut et faible impact écologique.....	61
<b>Tableau VI</b> : Antibiothérapie probabiliste face à une cystite aiguë compliquée. Recommandation AFSSAPS de 2008 .....	65
<b>Tableau VII</b> : Antibiothérapie prophylactique de la cystite récidivante. Recommandation AFSSAPS de 2008 .....	66
<b>Tableau VIII</b> : Antibiothérapie probabiliste face à une pyélonéphrite aiguë simple. Recommandation AFSSAPS de 2008.....	67
<b>Tableau IX</b> : Antibiothérapie probabiliste face à une pyélonéphrite aiguë compliquée. Recommandation AFSSAPS de 2008 .....	68
<b>Tableau X</b> : Antibiothérapie probabiliste face à une prostatite aiguë simple ou compliquée. Recommandation AFSSAPS de 2008.....	68
<b>Tableau XI</b> : situations cliniques justifiant ou non la prise en compte du risque d'infection à <i>E. coli</i> BLSE. Recommandation AFSSAPS de 2015.....	71
<b>Tableau XII</b> : Synthèse des résistances d' <i>E. Coli</i> . Recommandation AFSSAPS de 2015.....	72
<b>Tableau XIII</b> : principales sources d'informations selon la pathologie prise en charge.....	83
<b>Tableau XIV</b> : Récapitulatif des scores de réussite par entité clinique urinaire analysée .....	100
<b>Tableau XV</b> : Récapitulatif des scores d'échec par entité clinique urinaire analysée .....	101
<b>Tableau XVI</b> : répartition des intentions de traitement probabiliste à M0 sur les trois principales molécules à faible impact écologique dans les cystites.....	105
<b>Tableau XVII</b> : répartition des intentions de traitement probabiliste à M0 sur les trois molécules phares de prise en charge des pyélonéphrites et infections urinaires masculines.....	106
<b>Tableau XVIII</b> : répartition des intentions de traitement probabiliste à M3 sur les trois principales molécules à faible impact écologique dans les cystites.....	109
<b>Tableau XIX</b> : répartition des intentions de traitement probabiliste à M3 sur les trois molécules phares de prise en charge des pyélonéphrites et infections urinaires masculines.....	110

<b>Tableau XX</b> : Proportions des scores de réussite à M0 pour chaque entité clinique urinaire. ....	111
<b>Tableau XXI</b> : Proportions des scores de réussite à M3 pour chaque entité clinique urinaire. ....	111
<b>Tableau XXII</b> : Proportions des scores d'échec à M0 pour chaque entité clinique urinaire. ....	112
<b>Tableau XXIII</b> : Proportions des scores d'échec à M3 pour chaque entité clinique urinaire. ....	112

## Table des figures

<b>Figure 1</b> : Sensibilité (%) de <i>Escherichia coli</i> producteur de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) vis-à-vis de différents antibiotiques.....	32
<b>Figure 2</b> : Probabilité prédictive d' <i>E. Coli</i> résistant avec un nombre croissant de prescriptions. ....	35
<b>Figure 3</b> : Probabilité prédictive d' <i>E. Coli</i> résistant à la ciprofloxacine pour les patients dans la communauté ou dans une maison de retraite.....	36
<b>Figure 4</b> : Proportion d' <i>E. Coli</i> (%) isolés avec une résistance aux fluoroquinolones, par pays.....	40
<b>Figure 5</b> : Proportion d' <i>E. Coli</i> (%) isolés avec une résistance aux C3G, par pays. ....	41
<b>Figure 6</b> : Proportion de <i>Klebsiella pneumoniae</i> (%) isolés avec une résistance aux fluoroquinolones, par pays. ....	42
<b>Figure 7</b> : Proportion de <i>Klebsiella pneumoniae</i> (%) isolés avec une résistance aux céphalosporines de troisième génération, par pays. EU/EEA countries, AMR, 2016 .....	43
<b>Figure 8</b> : Proportion de souches urinaires d' <i>E. Coli</i> productrices de BLSE (ONERBA-Ville, 2013) .....	48
<b>Figure 9</b> : entérobactéries productrices de BLSE : évolution de la répartition (%) des espèces. (réseau C-CLIN Paris Nord 1998-2014).....	49
<b>Figure 10</b> : Nombre d' <i>E. Coli</i> BLSE par tranche d'âge.....	51
<b>Figure 11</b> : Taux de résistance aux fluoroquinolones selon le contexte clinique de souches d' <i>Escherichia coli</i> responsables de pyélonéphrites aiguës. ....	55
<b>Figure 12</b> : Carte du département des Deux-Sèvres .....	93
<b>Figure 13</b> : Carte du département de la Vienne.....	94
<b>Figure 14</b> : FlowChart de suivi des participants.....	103
<b>Figure 15</b> : Nombre de réponses selon les classes antibiotiques dans la prise en charge probabiliste des cystites à M0.....	104
<b>Figure 16</b> : Nombre de réponses selon les classes antibiotiques dans la prise en charge probabiliste des cystites à M3.....	108
<b>Figure 17</b> : Récapitulatif des scores de réussite et d'échec à M0 et M3.....	113

## Listes des abréviations, signes et acronymes

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANAES** : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé.

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**ARBAO** : Antibiotic Resistance in Bacteria of Animal Origin (ou Résistance aux antibiotiques dans les bactéries d'origine animale)

**BLSE** : Bêta-lactamases à Spectre Étendu

**BMR** : Bactérie Multi-Résistante

**BU** : Bandelette Urinaire

**C3G** : Céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération

**C3GR** : résistant aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération

**CAI** : Commission des Anti-infectieux

**CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice

**CRCA** : Centre Régional de Conseil en Antibiothérapie

**DIU** : Diplôme Interuniversitaire

**DPC** : Développement Professionnel Continu

**E. coli** : Escherichia Coli

**EBLSE** : Entérobactérie Productrice de Bêta-lactamase à Spectre Élargi

**ECBU** : Examen Cytobactériologiques des Urines

**ECDC** : European Centre for Disease Prevention and Control (ou Centre européen de prévention et de contrôle des maladies)

**EFSA** : European Food Safety Authority (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments)

**EHPAD** : Établissements d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes

**EMA** : European Medicines Agency (ou Agence européenne des médicaments)

**EOI** : Équipe opérationnelle en infectiologie

**EPP** : Évaluation des Pratiques Professionnelles

**FDR** : Facteur De Risque

**FDR de c.** : Facteur De Risque de Complication

**FMC** : Formation Médicale Continue

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HPST** : Hôpital, Patients, Santé et Territoires

**IC 95%** : Intervalle de Confiance à 95%

**IU** : Infection Urinaire

**K. pneumoniae** : Klebsiella pneumoniae

**M0** : à 0 mois ; date de recueil des informations le soir de la FMC

**M3** : à 3 mois

**OMEDIT** : Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

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

**OR** : Odds-Ratio

**P. mirabilis** : Proteus mirabilis

**PIB** : Produit Intérieur Brut

**PNA** : Pyélonéphrite Aiguë

**RBP** : Recommandations de Bonne Pratique

**SARM** : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline

**SFMG** : Société Française de Médecine Générale

**SPILF** : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

**Spp** : species pluralis

**TDR** : Test de diagnostic rapide

**TMP-SMX** : triméthoprim-sulfaméthoxazole

## Introduction

*Les infections urinaires sont des motifs de consultation fréquents dans la pratique ambulatoire en médecine générale. Elles représentent des pathologies diverses avec une prise en charge spécifique à chaque entité clinique. La pratique antibiotique qui en découle démontre une consommation volumique de molécules importante et croissante, et ce malgré des interventions de recommandations de bon usage multiples au sein du territoire français. Cette consommation n'est pas sans retentissement sur l'environnement biologique et socio-économique de l'Hexagone. Les résistances microbiennes aux antibiotiques se voient devenir un enjeu de santé publique de plus en plus prégnant. Alors que cette problématique est un élément de prise en charge ambulatoire croissant, les publications sur la pratique de ville des infections urinaires communautaires restent pauvres. De ce fait, connaître et comprendre l'écologie bactérienne et son historique est indispensable pour la bonne considération de l'antibiorésistance actuelle. Cette volonté de connaissance est présente de façon internationale, européenne et française. Ainsi, un usage rationnel des anti-infectieux devient la seconde considération de la lutte contre la résistance microbienne. De nouvelles données sont apparues sur l'usage de certains antibiotiques, dont les effets sont limités sur l'écologie bactérienne et disposant d'une faible pression de sélection. La nécessité de transmettre ces informations est devenue une priorité.*

*Des outils furent mis en place à de multiples niveaux par les organismes de santé et de l'état, le dernier en date est la recommandation de prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections urinaires de 2015 de la SPILF.*

*Notre étude a débuté un an après sa publication dans le but d'observer la bonne transmission des informations clés antibiologiques et la pratique ambulatoire, face aux infections urinaires. Au court de ce travail, nous aborderons lors d'une première partie, les grands courants de l'évolution écologique et épidémiologique des infections urinaires, afin d'appréhender au mieux cette question d'actualité internationale et nationale. Par l'intermédiaire des recommandations de bonnes pratiques, nous verrons comment ajuster la prise en charge des patients concernés. Nous ferons également le point sur les prescripteurs et leur formation, notamment la*

*formation médicale continue qui constitue le principal outil d'évaluation des pratiques professionnelles.*

*Dans une seconde partie, nous présenterons notre étude réalisée sous forme d'une « évaluation des pratiques professionnelles », qui consiste à faire l'état des lieux des connaissances des médecins généralistes au sujet de cette recommandation de 2015 avant formation, de leur proposer une formation et de contrôler l'acquisition des connaissances. À travers ce recueil des connaissances puis cette intervention, nous espérons retrouver une conformité des prescriptions avec la recommandation. Secondairement, nous discuterons de la modification des pratiques à partir d'outils élaborés dans le but d'explorer au mieux les tendances de prescriptions après formation. Pour terminer, nous discuterons des modalités de formation efficace et des sources d'information des praticiens.*

## PREMIERE PARTIE

### 1 Ecologie bactérienne et historique des antibiorésistances

*L'écologie bactérienne des infections urinaires est variée et riche de prédispositions multiples. Les uropathogènes incriminés ont démontré une évolution adaptative aux pratiques humaines. Les résistances microbiennes aux antibiotiques en sont le reflet le plus clair, leur évolution au cours des trente dernières années souligne leur capacité à produire des dispositifs de défense de plus en plus perfectionnés. La résistance aux antibiotiques est progressivement croissante et inquiétante depuis les années 1980 où il fut objectivé des souches résistantes aux pénicillines et au triméthoprime-sulfaméthoxazole. L'analyse de l'écologie bactérienne et de l'historique des antibiorésistances apparaît comme un pré-réquis nécessaire à la bonne compréhension de la publication des recommandations de bonne pratique dans le but de lutter au mieux contre la pression de sélection.*

#### 1.1 Ecologie et épidémiologie des infections urinaires des années 1980 aux années 2000

L'écologie bactérienne urinaire est riche de micro-organismes de flores multiples. Elle est dominée par des germes commensaux de la flore digestive et périnéale dont *Escherichia coli* (*E. coli*) en est le chef de file et représente plus des deux tiers des bactéries mises en cause dans les infections urinaires. Il est suivi de germes gram positif comme *staphylococcus saprophyticus* et les streptocoques du groupe B ou encore *Enterococcus spp* dans une moindre mesure. Enfin les entérobactéries commensales complètent ce groupe avec *Proteus spp* et *Klebsiella spp*. [1]. Nous verrons à l'échelle mondiale, européenne et française comment se développent les résistances de la flore urinaire et les conséquences de ces changements sur les recommandations de bonne pratique. Au sein de ce travail de revue de la littérature, deux bactéries principalement mises sur le devant de la scène,

par leur fréquence, mais aussi par leur pouvoir pathogène croissant et adaptatif, seront présentées :

*Escherichia coli* est une entérobactérie commensale du tube digestif de l'homme et de nombreux animaux. Il est prépondérant et dominant dans la flore digestive aérobie. La résistance à *E. coli* se développe facilement soit par mutations, comme souvent vu pour la résistance aux fluoroquinolones, ou par l'acquisition d'éléments génétiques mobiles codant pour des mécanismes de résistance, tels que la production de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et carbapénèmases. La résistance aux quinolones chez *E. coli* s'explique par des mutations observées au niveau du domaine de l'ADN gyrase qui détermine cette résistance spécifique à ces molécules et donc modifie la CMI [2]. Les BLSE sont des enzymes qui confèrent une résistance à la plupart des antibiotiques bêta-lactamines, et notamment la troisième génération des céphalosporines. La production de BLSE est souvent vue en combinaison avec d'autres acquis de mécanismes de résistance, conférant une résistance à d'autres alternatives thérapeutiques telles que les fluoroquinolones et les aminoglycosides qui amènent à un caractère multirésistant [1].

*Klebsiella* est une entérobactérie possédant un métabolisme fermentaire. C'est une espèce commensale des voies aériennes supérieures et du tube digestif. Sa proportion dans les infections urinaires reste faible, cependant, ses pouvoirs pathogènes et de mutation vers le caractère BLSE sont majeurs et représentent actuellement une proportion non négligeable. *K. pneumoniae* peut être résistant à plusieurs agents antimicrobiens, et ces traits de résistance sont fréquemment acquis par les plasmides. Contrairement à *E. coli*, *K. pneumoniae* a un codage chromosomique bêta-lactamase de classe A et est donc intrinsèquement résistante aux aminopénicillines [1].

### 1.1.1 Au niveau mondial

Les résistances microbiennes furent, dès les années 1980, un problème croissant et progressivement partagé entre les mondes hospitaliers et ambulatoires. Au niveau nord-américain, les multiples travaux sur les résistances bactériennes, leurs disparités régionales et la critique des politiques thérapeutiques s'observaient dans les années 1980-1990. Au sein de ces multiples publications, un reflet de l'écologie de la fin des années 80, début des années 90 était décrit. Ainsi, la prévalence en ambulatoire d'*E. coli* dans les urines était déjà présentée comme étant la plus forte (68-86%), suivie de staphylococcus saprophyticus (6-8%), streptocoques du groupe B, Proteus spp, Klebsiella spp (2-3%) et Enterococcus spp. Par ailleurs, la résistance de ces germes à l'ampicilline et triméthoprim-sulfaméthoxazole se voyait croissante et problématique, pour atteindre dans certaines régions des Etats-Unis plus de 20%. Conjointement, la résistance aux fluoroquinolones et à la nitrofurantoïne restait faible, soulignant à l'époque leur statut de molécules précieuses alternatives [2, 3]. Fort de ce constat dans les cas de cystite aiguë simple ou de pyélonéphrite simple, la discussion de la documentation des urines face à l'émergence de la résistance au TMP-SMX se posa rapidement pour les médecins. À la fois question de réussite thérapeutique, de respect écologique ou encore d'économies de santé, ces nouvelles tendances furent progressivement acquises par les prescripteurs. Par conséquent, en milieu ambulatoire, l'identification des facteurs de risque de résistance au TMP-SMX et la connaissance de la prévalence de la résistance au TMP-SMX dans la communauté locale étaient des étapes importantes dans le choix d'un agent thérapeutique approprié. Dès la fin années 90, début des années 2000, Gupta et Hooton proposèrent ainsi qu'au moment de choisir un traitement, les médecins devraient tenir compte de facteurs tels que la sensibilité in vitro, les effets indésirables, la rentabilité et la sélection de souches résistantes [4]. Partant de ces travaux, des publications d'aide à la prescription, des écrits lanceurs d'alerte furent publiés dans les années qui suivirent. Des messages simples étaient avancés comme une proposition d'alternatives au TMP-SMX dans certaines régions américaines avec un seuil théorique de résistance et des molécules diverses comme vu précédemment [5, 6]. Dans cette optique d'aide à la pratique et de transmission des informations épidémiologiques, Hooton en 2003, reprit ces propositions, les

clarifia et en proposa un recueil des stratégies de prise en charge des infections urinaires d'origine communautaire [7].

En parallèle des résistances au TMP-SMX et aux bêta-lactamines, une nouvelle antibiorésistance progressait et intéressait les alternatives thérapeutiques de la cystite aiguë et de la pyélonéphrite aiguë : les fluoroquinolones. Le lancement de la ciprofloxacine à la fin des années 80 [8, 9] et sa consommation en médecine de ville fait apparaître rapidement des résistances conjointes à la classe des fluoroquinolones [10]. Dès le début des années 90, de multiples travaux comme ceux d'Aguiar et al. [10], de Peña et al. [11], ou encore de Mouy et al. [12] par la suite, soulignèrent une majoration progressive des résistances des entérobactéries aux antibiotiques et notamment aux fluoroquinolones. De plus, l'alerte était lancée que ces résistances se voyaient dans le domaine communautaire et n'étaient plus cantonnées à la sphère hospitalière. Au sein de multiples territoires européens mais aussi nord-américains, les proportions de résistance à l'acide nalidixique se montraient croissantes au sein des secteurs ambulatoires et hospitaliers. Données majeures puisque la consommation en ville des quinolones était croissante et rapidement mis en corrélation avec l'émergence de l'antibiorésistance de cette classe [11]. Le lien de causalité sur la prescription, la confrontation des patients aux fluoroquinolones et l'émergence des résistances fut souligné par de multiples travaux comme ceux de Mouy et al, en 1999 [12] ou encore Sotto et al, en 2001 [13] dans l'Hexagone. Bien que ces molécules restaient très actives contre presque tous les *E. coli* et la plupart des autres uropathogènes provoquant une cystite et une pyélonéphrite non compliquées aux États-Unis, des souches résistantes aux fluoroquinolones étaient signalées dans certaines régions des États-Unis et semblaient augmenter en prévalence. Ce constat fut étayé par une objectivation de l'augmentation de l'antibiorésistance passant, pour la ciprofloxacine, de 0.7% en 1995 à 2.5% en 2001. Fait marquant, seule cette molécule démontrait un tel changement de résistance [14]. En 2001, sur un isolat de 126 *E. coli*, les résistances atteignaient de 7.5 à 47.1% pour le TMP-SMX et de 0 à 12.9% pour la ciprofloxacine. Concurrément, les notions d'antibiorésistance croisée et de profils de résistances multiples s'installèrent avec le constat que 9.5% des *E. coli* résistants au TMP-SMX, aux États-Unis, l'étaient également à la ciprofloxacine. Donnée similaire, 10.4% des

isolats résistants à la ciprofloxacine l'étaient également à la nitrofurantoïne, alors antibiotique démontrant un des meilleurs taux de sensibilité [14].

De la même manière, au début des années 2000, au niveau mondial et plus particulièrement en Europe, des études épidémiologiques rapportèrent des résistances aux fluoroquinolones chez les uropathogènes causant des infections urinaires non compliquées dans certaines parties du monde, en particulier dans le sud de l'Europe où les taux d'antibiorésistance allaient jusqu'à 20% [15].

La lutte contre l'antibiorésistance était un combat depuis de nombreuses années et la recherche des origines passa par l'explication d'usage massif de ces molécules thérapeutiques. La recherche des origines de ces résistances se présenta comme un moyen de mieux connaître ces phénomènes et de les prévenir de façon plus efficiente. En 2005, Hooton posa la question de la résistance d'*E. coli*, uropathogènes et de leurs origines. En relation avec l'étude de Ramchandani et al. [16], Hooton avança la possibilité d'origines multiples et notamment celles de souches résistantes d'origine animale. Il suggérait que la démonstration entre la colonisation animale avec des uropathogènes multirésistants et des infections urinaires humaines avaient des implications majeures de santé publique et l'impact dans l'écosystème des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire avec des conséquences humaines. La question de la gestion d'écosystème global avec la médecine vétérinaire et la médecine humaine motiva, au vu de leurs résultats, des études plus complètes d'épidémiologie moléculaire dans de multiples domaines [17] ouvrant notamment la voie aux travaux plus perfectionnés des années 2010.

### 1.1.2 Au niveau européen

Au niveau européen, les travaux d'épidémiologie se succédèrent appuyant l'objectif commun de mieux circonscrire la progression de l'antibiorésistance. Dans ce but, l'intérêt est de ressortir des constats utiles pour les sociétés savantes et a fortiori tendre vers des directives européennes de bonne pratique antibiotique. L'étude ARESC était un travail européen et brésilien concernant les aspects cliniques, épidémiologiques et la sensibilité des uropathogènes aux antibiotiques dans le cadre de cystite non compliquée chez 4400 patientes de 18 à 65 ans [18]. L'étude a débuté en septembre 2003 et s'est achevée en juin 2006. Ces patientes ont eu un examen cyto-bactériologique urinaire afin d'identifier les bactéries impliquées et leur sensibilité à neuf antibiotiques (CMI). Les uropathogènes retrouvés étaient : *E. coli* le plus fréquent (76,7%), suivi par *Enterococcus faecalis* (4,0%), *Staphylococcus saprophyticus* (3,6%), *Klebsiella pneumoniae* (3,5%) et *Proteus mirabilis* (3,5%). Ce travail devint une des références de l'épidémiologie urinaire.

À la fin des 1990, début des années 2000, le projet ECO-SENS basé sur des infections urinaires aiguës non compliquées chez des femmes dans 252 centres de santé communautaires dans 17 pays européens permit de décrire des profils de résistance aux antimicrobiens, comprenant 12 antibiotiques (tableau I). Il fut mis en évidence des profils de résistance associés comme l'ampicilline / sulfaméthoxazole (8,7%) et l'ampicilline / sulfaméthoxazole / triméthoprim / triméthoprim-sulfaméthoxazole (6,4%). Le profil le plus fréquent de résistance multiple était l'ampicilline / sulfaméthoxazole / triméthoprim / triméthoprim-sulfaméthoxazole / acide nalidixique / ciprofloxacine [19]. Dans certaines régions d'Europe du Sud, des taux de résistance au TMP-SMX proches de 35% furent signalés. Ce travail étoffa une des facettes critiques de l'antibiorésistance par la mise en lumière d'une multiplicité des profils et l'acquisition progressive de résistances diverses associées par les uropathogènes.

De ce projet, Kahlmeter compléta sa recherche par une autre étude étudiant la corrélation entre la consommation d'antibiotiques et la résistance sur 14 pays européens. Il collecta les informations sur les ventes non hospitalières d'antibiotiques en 1997 et 2000 et les compara aux profils d'antibiorésistance d'*E. coli* isolés chez les femmes ayant des infections urinaires communautaires dans les mêmes pays en 1999 et 2000.

Il souligna ainsi des relations fortes et statistiquement significatives entre la consommation de pénicillines à large spectre et de quinolones en 1997 et en 2000 et la résistance à la ciprofloxacine (plage  $p$  0,0005-0,0045) et à l'acide nalidixique (plage  $p$  0,0013-0,0049). Le degré de consommation d'antibiotiques en 1997 était significativement corrélée à la résistance à la ciprofloxacine ( $p = 0,0009$ ) et à l'acide nalidixique ( $p = 0,0018$ ). De plus, des relations significatives entre la consommation de quinolone et la résistance à la gentamicine (plage  $p$  0,0029-0,0043) et à la nitrofurantoïne (plage  $p$  0,0003-0,0007) furent retrouvées. Les pays à consommation totale d'antimicrobiens élevée présentaient des souches d'*E. coli* à résistance multiple aux antimicrobiens significativement plus fréquentes [20].

**Tableau I : corrélations entre la consommation totale d'antibiotiques en 1997 et en 2000 et la proportion d'*E. coli* multirésistants.**

Proportion d'isolats résistants à:	Coefficients de corrélation (p values)	
	1997	2000
≥2 antibiotiques	0.68 (0.008)	0.62 (0.019)
≥3 antibiotiques	0.59 (0.025)	0.56 (0.038)
≥4 antibiotiques	0.72 (0.004)	0.70 (0.005)
≥5 antibiotiques	0.72 (0.004)	0.69 (0.006)
≥6 antibiotiques	0.82 (<0.001)	0.78 (0.001)
≥7 antibiotiques	0.72 (0.003)	0.65 (0.013)
≥8 antibiotiques	0.53 (0.05)	0.55 (0.043)
≥9 antibiotiques	0.42 (0.013)	0.47 (0.089)

De: Kahlmeter G. Non-hospital antimicrobial usage and resistance in community-acquired *Escherichia coli* urinary tract infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 12 nov 2003;52(6):1005-10

### 1.1.3 Au niveau français

*En réponse au développement des résistances, des études épidémiologiques d'envergure furent effectuées durant les années 1990 et début des années 2000. Afin de mieux comprendre le contexte de l'antibiorésistance nationale, il sera détaillé, dans des parties dédiées, l'écologie et la résistance bactériennes pour les grandes catégories d'entités cliniques urinaires.*

D'un point de vue global, Delarbre et al. [21], effectuèrent une étude prospective sur le réseau AFORCOPI-BIO composé de 11 laboratoires de ville, en fin d'année 2003. Les patientes incluses étaient âgées de 15 à 65 ans présentant une infection urinaire communautaire avec documentation bactériologique. Des données étaient collectées sur le terrain, le contexte clinique, les antécédents d'hospitalisation ou de traitement antibiotique antérieur. À partir de ce recueil, 90% des isolats étaient représentés par les bacilles à gram négatif. *Escherichia coli* ressortait dans 80% des isolats bactériens, suivi de *Proteus mirabilis* 4,5 %, *Klebsiella* sp. 2 %, et les autres entérobactéries à hauteur de 4,5 %. Les taux globaux de sensibilité aux antibiotiques d'*E. coli* étaient :

- 61% pour l'amoxicilline
- 66 % pour l'association amoxicilline + acide clavulanique,
- 93 % pour l'acide nalidixique
- 97 % pour la norfloxacine et la ciprofloxacine
- 77 % pour le cotrimoxazole
- 99 % pour la fosfomycine, la gentamicine et le céfotaxime.

Ces chiffres furent intéressants car ils soulignaient le caractère préservé de la sensibilité de la fosfomycine et de la gentamycine. Il en allait de même pour l'acide nalidixique restant supérieure à 90%. A contrario, un point critique, évoqué précédemment, était le cotrimoxazole présentant une résistance dans 23% des cas conformément au travail ECOSENS de 2000 [15]. D'autre part, il fut mis en évidence un risque d'antibiorésistance significatif lorsque la patiente présentait comme antécédent une prise de fluoroquinolones, de bêta-lactamines ou de TMP-SMX.

### 1.1.3.1 Epidémiologie de la cystite aiguë

Du travail de l'étude ARESC, Neuzillet et al. [22] focalisèrent leur travail sur la cohorte française comprenant 871 patientes avec 550 ECBU positifs dont 488 avec un uropathogène unique dont *E. coli* (409 ; 83.8%) ce qui représente une plus forte proportion que dans la population générale de l'étude ARESC (2315 ; 76.7%) et ce de façon significative ( $p = 0.0004$ ). Il en suivait une présence de staphylococcus saprophyticus (4,3%), Proteus mirabilis (3,1%) puis Klebsiella pneumoniae en moindre proportion (1%). Il en ressortait une sensibilité pour *E. coli* :

- Pour la fosfomycine (99%)
- Pour la ciprofloxacine (98.3%)
- Pour la nitrofurantoïne (97.3%)
- Pour le pivmécillinam (97.1%)
- Pour le céfuroxime (89.2%)
- Pour le cotrimoxazole (87.8%)
- Pour l'ampicilline (60.9%)

Ces chiffres soulignaient la sensibilité française et globale d'*E. coli* pour la fosfomycine, le pivmécillinam et la nitrofurantoïne, renforçant leur place d'antibiotiques de première intention [23]. La classe précieuse des fluoroquinolones démontrait une sensibilité significative d'*E. coli* en France, qui était à préserver et à conserver en dernier recours sur une infection urinaire documentée [24], d'autant plus qu'il était observé dans l'étude ARESC une augmentation de la résistance pour le cotrimoxazole et les fluoroquinolones. Par ailleurs, que ce fut au niveau global de l'étude ARESC ou au niveau français, une faible variation du taux de sensibilité supérieur à 90% ne fut observée que pour la fosfomycine, le pivmécillinam et la nitrofurantoïne, ce qui affirmait leur place de 1ère ligne antibiotique dans les propositions avancées de prise en charge dans les référentiels. Il est à noter que ces mêmes molécules ont une efficacité limitée sur certains germes : la résistance naturelle à la fosfomycine trométamol du *S. saprophyticus* [25] ou l'activité ciblée du pivmécillinam sur les entérobactéries gram négatif par exemple. Cet effet étroit nécessite une prise en compte éclairée dans un contexte d'échec d'antibiothérapie probabiliste et d'un risque d'isolats BLSE notamment pour *E. coli* et *K. pneumoniae*.

En 2007, De Mouy et al., [26], reprit le travail de Delarbre et al. sur le réseau AFORCOPI-BIO en comparant les données de 2003 à celles d'une enquête similaire de 2000. Les sensibilités restaient stables dans cette même population. La répartition des uropathogènes était également similaire à des travaux antérieurs [27] écartant la possibilité d'un reflet transversal du parc écologique. Au sein de cette population, il extrayait les 137 patients présentant une cystite aiguë simple. Partant du constat qu'un ECBU sur quatre de l'étude AFORCOPI-BIO fut réalisée devant une cystite aiguë simple, il était envisageable d'approcher la répartition des bactéries isolées de cystites aiguës non compliquées et de la sensibilité d'*E. coli* au sein de ces populations. Il en compara les répartitions d'*E. coli* entre forme simple et compliquée, n'en démontra aucune différence significative (86.1 vs 80%,  $p = 0.07$ ). En revanche, les femmes âgées de 15 à 30 ans présentaient une proportion significativement plus grande de *S. saprophyticus* que les femmes de plus de 30 ans (6.3 vs 1%,  $p < 0.001$ ). Par ailleurs, la sensibilité des *E. coli* isolés chez les patientes présentant une cystite aiguë simple était plus élevée pour l'amoxicilline (67.5% vs 56%,  $p = 0.04$ ), seul antibiotique démontrant une différence significative.

Comparativement, une revue de la littérature par Pr Bergogne-Bérézin en 2008 [28] sur trois études épidémiologiques françaises [29, 30, 31] axées sur les infections urinaires basses, entre 2000 et 2004, retrouvait pour les trois entérobactéries les plus représentées (*E. coli*, *K. pneumoniae* et *P. mirabilis*) des résistances multiples. Ainsi, une résistance à l'acide nalidixique était retrouvée dans 15 à 20% des cas. Parallèlement, la norfloxacine, la ciprofloxacine, et dans une moindre mesure l'ofloxacine (uniquement dans une des trois études [31]) présentaient des taux de sensibilités supérieurs à 90-95%. Au niveau des bêta-lactamines, l'amoxicilline présentait un taux de sensibilité variant de 55.3 à 79% pour *E. coli*, tandis que l'association amoxicilline-acide clavulanique présentait un taux de sensibilité entre 63.3 et 77.9%. Le céfotaxime restait fortement préservé avec un taux de résistance  $< 1.4\%$  pour ce même germe. Pour *K. pneumoniae*, le constat était différent par une meilleure préservation de l'association amoxicilline-acide clavulanique (taux de sensibilité entre 86.1 à 88%), mais une résistance accrue pour céfotaxime (taux de sensibilité entre 95 à 97.5%) et les fluoroquinolones qui perdaient jusqu'à 10% de sensibilité par rapport à *E. coli*. Pour exemple, l'acide

nalidixique présentant un taux de sensibilité de 96% pour *E. coli* alors que ce taux était à 85% pour *K. pneumoniae* [29].

Ces données convergèrent vers les analyses de la cohorte française de l'étude ARESC. La multiplicité des études du début des années 2000 démontre la nécessité de documentation de l'antibiorésistance croissante. À travers le travail de Kahlmeter, de Delarbre et al., et de de Mouy et al., il fut observé un constat inquiétant de la progression de l'antibiorésistance. La prédominance d'*E. coli* et l'émergence de résistance aux fluoroquinolones mais également aux céphalosporines furent des critères importants pour les auteurs. Les alternatives thérapeutiques se virent renforcées et des plans nationaux avaient éclos durant cette période en réponse à ces mises en garde.

#### **1.1.3.2 Epidémiologie des pyélonéphrites et des prostatites communautaires en France**

Il est à noter un manque de publications sur ces entités cliniques comparativement aux entités hospitalières, ne permettant pas d'avoir une assise solide sur les données recueillies [32].

Au niveau des pyélonéphrites, *E. coli* reste l'uropathogène le plus répandu, retrouvé dans 90% des isolats. Il restait prédominant quels que soient l'âge et le sexe du patient [33]. Un comparatif des résistances d'*E. coli* entre 1989 et 1998 permit de souligner la baisse des sensibilités pour l'amoxicilline (74 vs 94%) et l'association amoxicilline-acide clavulanique (53 vs 61%) [6]. De même pour le cotrimoxazole qui décrivait la même tendance (90 vs 63%) [6]. De 1995 à 1998, la ciprofloxacine conserva son taux de sensibilité, en revanche, la norfloxacine montra une baisse de sa sensibilité entre 1989 et 1998 (99 vs 94%). *S. Saprophyticus* est moins fréquent que dans les cystites, le reste des entérobactéries en cause présentent une prévalence très faible : *Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Serratia spp* [34], cette représentativité fut parallèlement objectivée dans des études épidémiologiques effectuées dans des laboratoires de secteur [26]. *P mirabilis* représentait le deuxième uropathogène le plus répandu, suivi de *K. pneumoniae*,

leurs proportions vont de 5 à 12% [35, 36]. *Pseudomonas aeruginosa*, est souvent isolé dans les infections nosocomiales, dans ce contexte ambulatoire, il représentait moins de 5% [35].

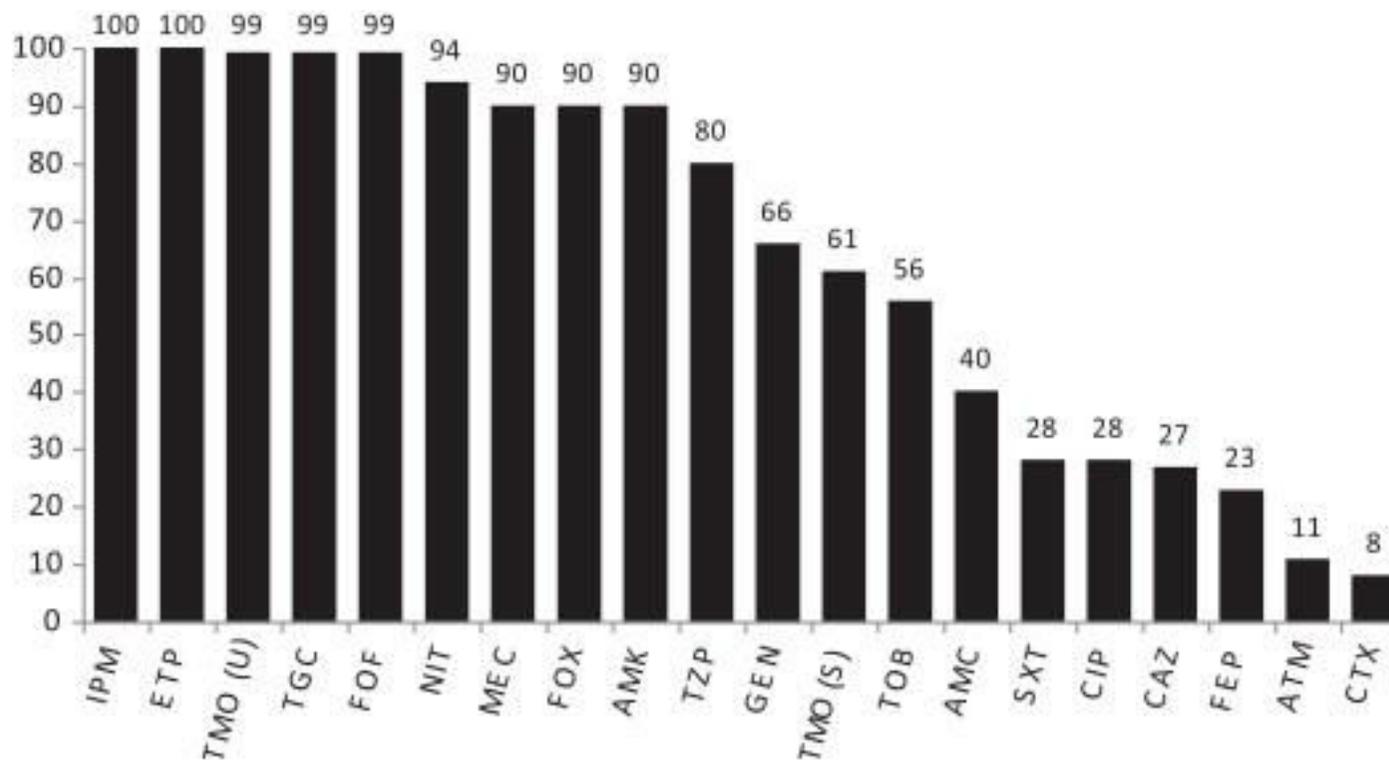
Dans l'optique de mieux comprendre les facteurs de risque de résistance, Goldstein réalisa une étude de 1996 à 1997 permettant de mieux comprendre ces processus d'antibiorésistance [35]. L'adaptation de facteurs favorisants, comme vue avec Gupta, Hooton, Peña, De Mouy ou encore Kahlmeter, devait être mis en évidence sur le territoire français. Ces facteurs comprenaient en outre : hospitalisation dans les 6 mois précédents, prise d'antibiotiques dans les 3 mois précédents, présence d'une sonde urinaire à domicile et soins à domicile. Ainsi, il collecta des analyses d'urines de 865 patients dans 15 laboratoires privés représentant 1160 bactéries isolées. Il en rechercha l'impact des facteurs de risque sur l'antibiorésistance d'*E. coli* et créa deux cohortes : celle sans facteurs de risque et celle avec facteurs de risque. Les résultats furent significatifs avec une baisse franche des sensibilités dans le groupe avec facteurs de risque. Pour exemple : amoxicilline 65.4 vs 45.4%, céfixime 84.8 vs 80%, ofloxacine 96.9 vs 93.9% ou encore le TMP-SMX 83.8 vs 65.3%. Ces résultats appuyèrent la prise en considération de facteurs de risque dans la prise en charge antibiothérapeutique des pyélonéphrites.

Au niveau des prostatites, des séries ambulatoires manquent afin d'établir une écologie précise. En revanche, certaines études permettaient d'avancer une prédominance d'*E. coli*, moindre par rapport à la pyélonéphrite, dans une proportion de 80 à 90% [37, 38] suivie d'entérocoques à hauteur de 4.6% [39]. Autre point, la part de *Chlamydia trachomatis* restait probablement sous-estimée et pouvait mettre en défaut une documentation par ECBU [37, 39]. Par ailleurs, il était à noter une part d'analyse cytobactériologique urinaire négative à hauteur de 14% [39]. Le contexte de la prostatite était donc difficile d'analyse et ne permettait pas de sortir des conclusions spécifiques à cette entité. Le parallèle avec les prises en charge des pyélonéphrites sera effectuée rapidement, en prenant en compte la diffusion des antibiotiques dans le tissu prostatique, les uropathies secondaires à cet organe et l'écologie spécifique de l'homme.

### 1.1.3.3 Cas particuliers : BLSE et réévaluation des aminosides

Fournier et al. [40], par le biais de leur travail sur les alternatives aux carbapénèmes dans les infections à *E. coli* BLSE ont mis en évidence de multiples alternatives et éclaircissent de nombreux points antibiologiques. Sur un panel de 100 *E. coli* BLSE, de 2009 à 2010, ils déterminèrent les CMI de multiples antibiotiques selon les recommandations EUCAST [41].

Leurs résultats retrouvaient une sensibilité de respectivement 99% et 94% pour la fosfomycine et la nitrofurantoïne, en conformité avec des résultats antérieurs [42] et ne différaient pas des profils non producteurs de BLSE [43]. Par ailleurs, le pivmécillinam démontrait une sensibilité de 90% et apparut comme une autre alternative aux infections urinaires à *E. coli* BLSE. Dans la classe des pénicillines, l'association amoxicilline-acide clavulanique, présentant un taux de résistance de 40%, pouvait apparaître comme une thérapeutique adaptée après documentation de la souche avec CMI à l'appui [44]. Au sein de la classe des aminosides, un taux de sensibilité de 90% fut retrouvé pour l'amikacine contre 66% pour la gentamycine [40] (figure 1), constat qui justifiait la préférence de l'amikacine plutôt que la gentamycine dans les prises en charges alternatives ou probabilistes urgentes en cas de signes de gravité.



**Figure 1: Sensibilité (%) de *Escherichia coli* producteur de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) vis-à-vis de différents antibiotiques.**

*Escherichia coli* to various antibiotics. IPM: imipenem; ETP: ertapenem; TMO: temocillin; TGC: tigecycline; FOF: fosfomycin; NIT: nitrofurantoin; MEC: mecillinam; FOX: ceftazidime; AMK: amikacin; TZP: piperacillin/tazobactam; GEN: gentamicin; TOB: tobramycin; AMC: amoxicillin/clavulanic acid; SXT: trimethoprim/sulfamethoxazole; CIP: ciprofloxacin, CAZ: ceftazidime; FEP: cefepime; ATM: aztreonam; CTX: cefotaxime; U: urinary breakpoints; S: systemic breakpoints.

De : Fournier D, Chirouze C, Leroy J, Cholley P, Talon D, Plésiat P, et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 févr 2013;43(2):62-6

*Ce premier constat épidémiologique des années 1980 au début des années 2000 démontra la nécessité de revoir la copie internationale mais particulièrement française dans son intégralité. Le contexte alarmant de la progression des EBLSE souligna cette exigence d'intervention. Les autorités étatiques américaines, européennes mais aussi françaises élaborèrent des outils multiples pour encadrer l'usage antibiotique conjointement avec un travail assidu des sociétés savantes à produire des référentiels de bonne pratique pour les médecins hospitaliers et libéraux. Des acteurs clés comme Gupta et Hooton produiront un ensemble de travaux importants pour comprendre et aider à la pratique antibiologique et a fortiori lutter contre l'antibiorésistance. Une adaptation de ces travaux sur le territoire national français se fit grâce à des acteurs régionaux multiples permettant de mieux appréhender l'écologie française et en sortir des usages antibiotiques adaptés. Cette action se concrétisa notamment par la publication des recommandations des années 2000.*

## 1.2 Ecologie et épidémiologie des années 2000 à nos jours

### 1.2.1 Au niveau mondial

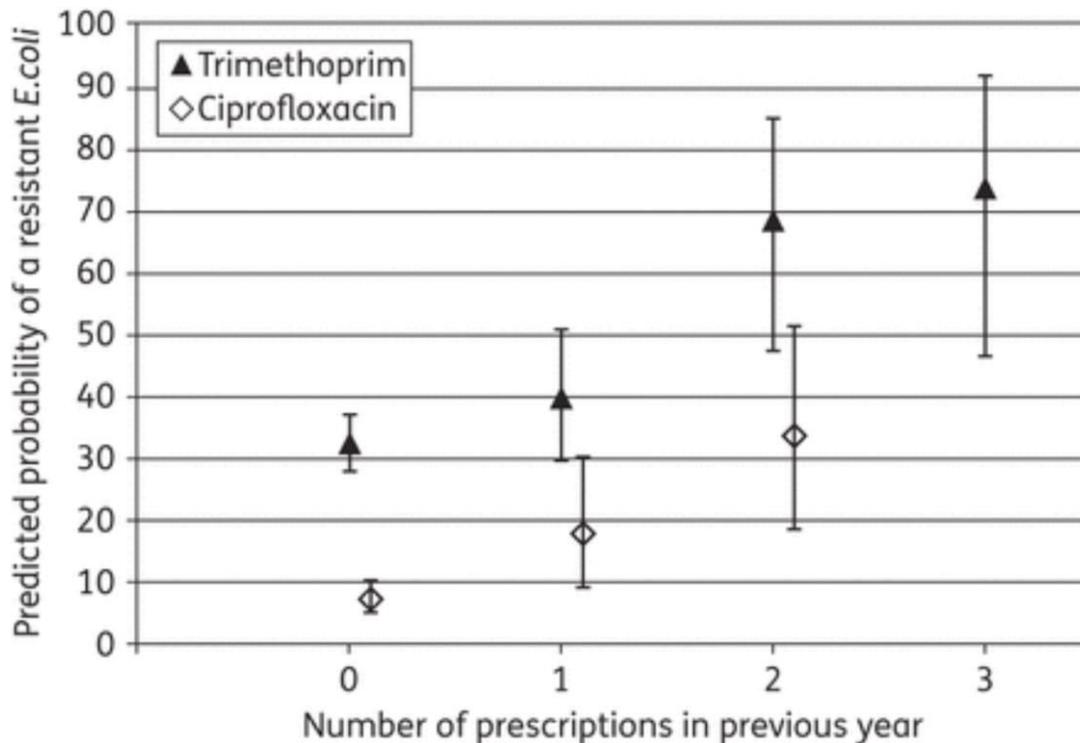
Une évolution des germes au niveau mondial s'opéra par une modification des proportions des germes incriminés dans les infections urinaires. La cohorte SMART sur 24 705 uropathogènes entre 2009 et 2011 retrouvait une prédominance d'*E. coli* dans 44.3% des cas, suivi de *Klebsiella pneumoniae* dans 11.8% puis *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* et enfin *Enterobacter cloacae*. Des variations écologiques étaient à noter selon les régions mondiales observées mais conservaient un panel d'uropathogènes quasiment similaire [45].

L'augmentation des antibiorésistances au niveau mondial décrit une progression certaine. Des pratiques d'épargne antibiotique sont multiples à l'échelle mondiale mais les rapports récents soulignent toujours cette croissance de la résistance [45, 46]. Une certaine scission est en cours sur la répartition des antibiorésistances, l'évolution tente d'être jugulée en Amérique du Nord et en Europe tandis que l'évolution est rapidement croissante en Asie, en Afrique et au Moyen-Orient [45].

L'évolution des connaissances sur les bactéries passe également par la compréhension de l'émergence et l'évolution des résistances. Les antibiorésistances furent explorées sur le plan des facteurs individuels et collectifs par Vellinga et al. en 2012. Le but de ce travail était de collecter, dans 22 cabinets de médecine générale sur une période 9 mois, l'ensemble des échantillons d'urine pour analyse en laboratoire dans le cadre d'infection urinaire associée à un *E. coli* résistant. La recherche d'exposition antérieure aux antibiotiques et des caractéristiques des patients furent réalisées [47]. Les principaux résultats étaient :

- Les prescriptions antérieures récentes favorisaient l'augmentation du risque individuel d'antibiorésistance d'*E. coli* avec un principe de causalité de la relation dose-réponse. Ainsi, Pour la ciprofloxacine, le risque individuel (Odds-ratio et intervalle de confiance de 95%) était de 2,7 (1,2-5,6) pour une prise antérieure et de 6,5 (2,9-14,8) pour deux ou plus de deux ordonnances au cours de l'année précédente. De même, à partir de deux prescriptions antérieures de triméthoprimine l'année précédente, l'OR était de 4,7 (1,9-12,4)

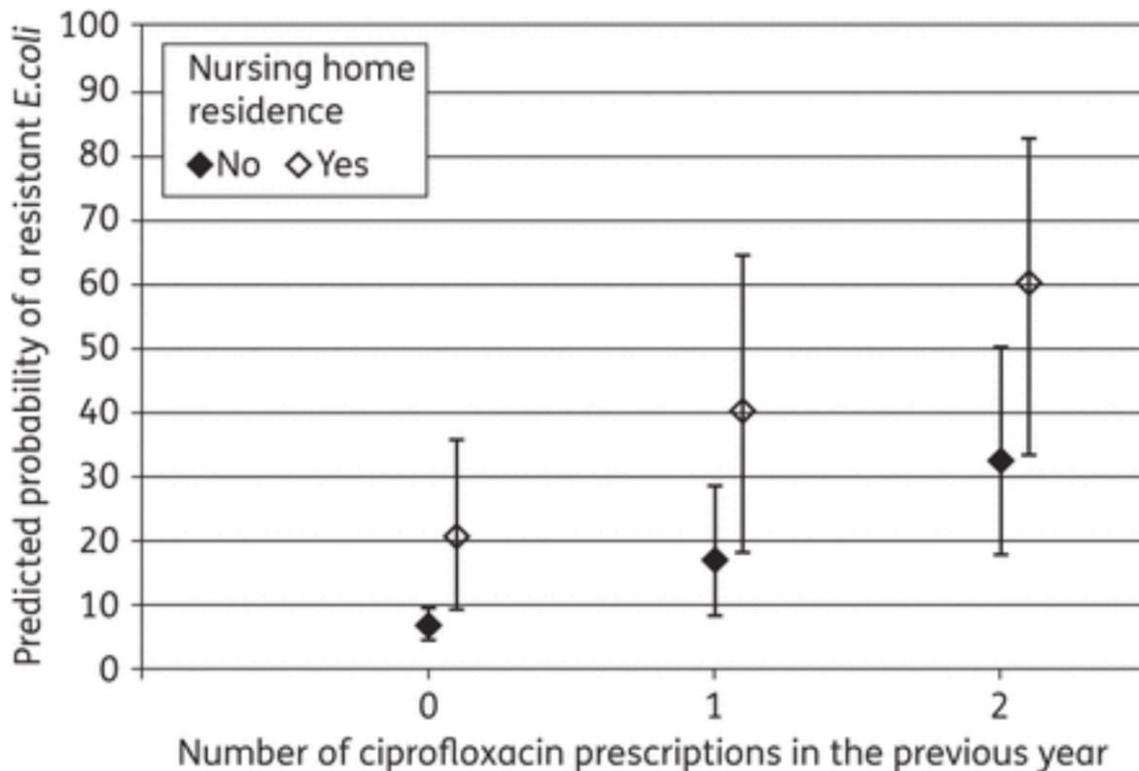
pour deux ordonnances et de 6,4 (2,0-25,4) pour trois ordonnances ou plus par année (figure 2).



**Figure 2: Probabilité prédictive d'*E. Coli* résistant avec un nombre croissant de prescriptions.**

De: Trimethoprim and ciprofloxacin resistance and prescribing in urinary tract infection associated with *Escherichia coli*: a multilevel model. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(10):2523-2530. doi:10.1093/jac/dks222

- La présence du patient en structure de soins : le risque de BLSE était majoré dans ces structures avec une augmentation de 3 fois de l'OR dans le cadre d'une prescription de ciprofloxacine, renforçant une hypothèse avancée en 2009 qui posait le statut des maisons de retraite comme réservoir d'E. Coli BLSE [48] (figure 3).



**Figure 3 : Probabilité prédictive d'*E. Coli* résistant à la ciprofloxacine pour les patients dans la communauté ou dans une maison de retraite**

De: Trimethoprim and ciprofloxacin resistance and prescribing in urinary tract infection associated with *Escherichia coli*: a multilevel model  
 J Antimicrob Chemother. 2012;67(10):2523-2530. doi:10.1093/jac/dks222

- Une augmentation de l'utilisation de la ciprofloxacine et des antécédents croissants d'infections urinaires étaient des facteurs de risque indépendants associés à une augmentation du port de BLSE.

Ces données sont pertinentes par le renforcement des notions d'antibiothérapie antérieure et d'hospitalisation antérieure dans le risque de survenue de BLSE évoquées par Peña et al. en 1995 [11, 49], de Mouy et al. en 1999 [6] ainsi que Gupta et al. en 2000 [50].

Comparativement, le rôle de la pression de sélection a été mis en évidence dans les hôpitaux où la prescription n'est pas restrictive en comparaison avec ceux où elle est restrictive [51]. De ces données ressortirent les notions de prise en compte d'usage de fluoroquinolones dans les 6 mois précédents et les patients vivant en structures de soins comme des individus à risque de portage BLSE.

### 1.2.2 Au niveau européen

Dans le but de suivre et surveiller l'évolution des antibiorésistances, Kahlmeter proposa une mise à jour en 2014 sur la résistance d'*E. coli* chez les femmes atteintes d'infections urinaires aiguës non compliquées sur 5 pays européens et aux Etats-Unis. Il se focalisa sur le mecillinam, l'association amoxicilline- acide clavulanique, le céfadroxil, la nitrofurantoïne, la ciprofloxacine et le triméthoprim, afin de comparer les résultats sur les résistances retrouvées dans les enquêtes ECO.SENS I [15] et II en 2000 et 2008.

Tout d'abord, la comparaison entre ECO-SENS I et II objectivait une majoration des résistances : acide nalidixique 4.3% à 10.2%, ciprofloxacine 1.1% à 3.9% et triméthoprim 13.3% à 16.7% [52].

La comparaison des tendances de la résistance sur cette période de 15 ans permit un meilleur reflet que certaines études se basant sur un temps instantané. Ce travail souligna notamment de multiples augmentations significatives de résistances au céfadroxil, au mecillinam, à la ciprofloxacine et au triméthoprim [53]:

- en Allemagne : céfadroxil (1,4% à 12,0%,  $P < 0,001$ ), à la ciprofloxacine (2,2% à 20,2%) ;  $P < 0,0001$ ), et le triméthoprim (22,5% à 36,8%;  $P < 0,05$ )
- en Espagne : mecillinam (1,0% à 6,5%,  $P < 0,01$ ), au céfadroxil (3,1% à 8,3%,  $P < 0,05$ ), à la ciprofloxacine (14,7% à 30,8%,  $P < 0,001$ ) et au triméthoprim (25,1% à 37,3%;  $P < 0,05$ )
- en Suède : ciprofloxacine (0% à 7,3%,  $P < 0,001$ ) et au triméthoprim (8,8% à 16,9%;  $P < 0,05$ )
- au Royaume-Uni : ciprofloxacine (0,6% à 15,3%,  $P < 0,0001$ ), triméthoprim (13,3% à 46,0%,  $P < 0,0001$ )

De plus, une apparition de résistance à la nitrofurantoïne en 2014 au Royaume-Uni (0% à 5,6%,  $P < 0,01$ ) fut recueillie, décrivant une tendance unique dans les résultats de cette étude. L'incidence des BLSE était de 2,4% en France, de 10,5% en Allemagne, de 4,7% en Espagne, de 2,9% en Suède et de 4,0% au Royaume-Uni. Ces données légitimaient le risque majeur d'émergence de BLSE et de l'augmentation des résistances à la ciprofloxacine et au triméthoprim. La susceptibilité au mecillinam et à la nitrofurantoïne restait élevée. En relation avec l'étude ARESC, le projet ECO-SENS renforça l'importance de la prédominance du mecillinam, de la nitrofurantoïne et de la fosfomycine dans les lignes antibiotiques prioritaires [53].

Au sein des instances de santé du territoire européen, l'ECDC ou Centre européen de prévention et de contrôle des maladies est une agence de l'union européenne créée en 2005 dans le but de lutter contre les maladies infectieuses en s'axant sur trois rôles qui sont de fournir des preuves dans le cadre de prises de décisions européennes, renforcer les systèmes de santé publique et soutenir la réponse aux menaces pour la santé publique. L'ECDC travaille en étroite collaboration avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) pour mieux comprendre l'interrelation entre l'utilisation des antimicrobiens et la résistance des germes en Europe. Ce travail est soutenu par le « One Health », une approche qui traite de la résistance chez les humains et les animaux [54].

Le contexte européen de l'antibiorésistance démontre des inégalités nationales tant sur les proportions de résistances que sur les classes mêmes des antibiotiques utilisés. Des différences importantes se voient en fonction des germes et de leurs présences territoriales. Ces différences sont très probablement liées aux variations de l'utilisation des antibiotiques, prévention des infections et leurs pratiques de contrôle, les disparités dans le diagnostic et les schémas d'utilisation des soins dans les pays. Cette variation géographique et ses conséquences devinrent un point essentiel mis de nombreuses fois en lumière par des études antérieures sur la consommation notamment [55].

Un rapport publié en 2009 et basé sur des données de 2007 estimait à 386 000 le nombre annuel d'infections causées par des bactéries multi-résistantes en Europe. Le dernier rapport de 2016 faisant état de 99 734 infections avec un isolat d'*E. coli*.

Ainsi, d'un point de vue global, 58.6% des *E. coli* isolés présentaient une résistance à au moins un des groupes antimicrobiens sous surveillance. Ces résistances d'*E. coli* touchent principalement les aminopénicillines (57.4%), les fluoroquinolones (21%) (figure 4), les C3G (12.4%) (figure 5) puis les aminosides (9.8%). Des chiffres à mettre en contraste car démontrant une augmentation significative entre 2013 et 2016 notamment pour ces deux dernières classes, a contrario des fluoroquinolones où une diminution significative est rapportée. Autre point, la résistance combinée à plusieurs antibiotiques est également retrouvée avec des phénotypes de résistances à deux antimicrobiens majoritairement et ce avec une croissance significative [56].

Au sein de son dernier rapport, l'ECDC rapporta en 2017 des chiffres croissants d'antibiorésistance au sein de l'Hexagone : aux aminopénicillines (55.1% ; IC 95% [54-56] en 2013 contre 57.2% ; IC 95% [56-58] en 2016), aux fluoroquinolones (16.7% ; IC 95% [16-17] en 2013 contre 16.7% ; IC 95% [16-17] en 2016)) et aux C3G (9.5 % ; IC 95% [9-10] en 2013 contre 11.2% ; IC 95% [11-12] en 2016)) [57]. Pour ces mêmes molécules, les croissances de résistance sont moins appuyées voire inversées au niveau européen : aminopénicillines (57.7% ; IC 95% [57-58] en 2013 contre 57.4% ; IC 95% [56-58] en 2016), aux fluoroquinolones (22.5% ; IC 95% [22-23] en 2013 contre 21.0% ; IC 95% [21-21 en 2016]) et aux C3G (12.6 % ; IC 95% [12-13] en 2013 contre 12.4% ; IC 95% [12-13] en 2016)).



**Figure 4: Proportion d'E. Coli (%) isolés avec une résistance aux fluoroquinolones, par pays.**

De : European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.

Les différences importantes se font entre les pays scandinaves avec une faible consommation d'antibiotiques et les pays de l'est et du pourtour méditerranéen où la consommation est plus importante [56].

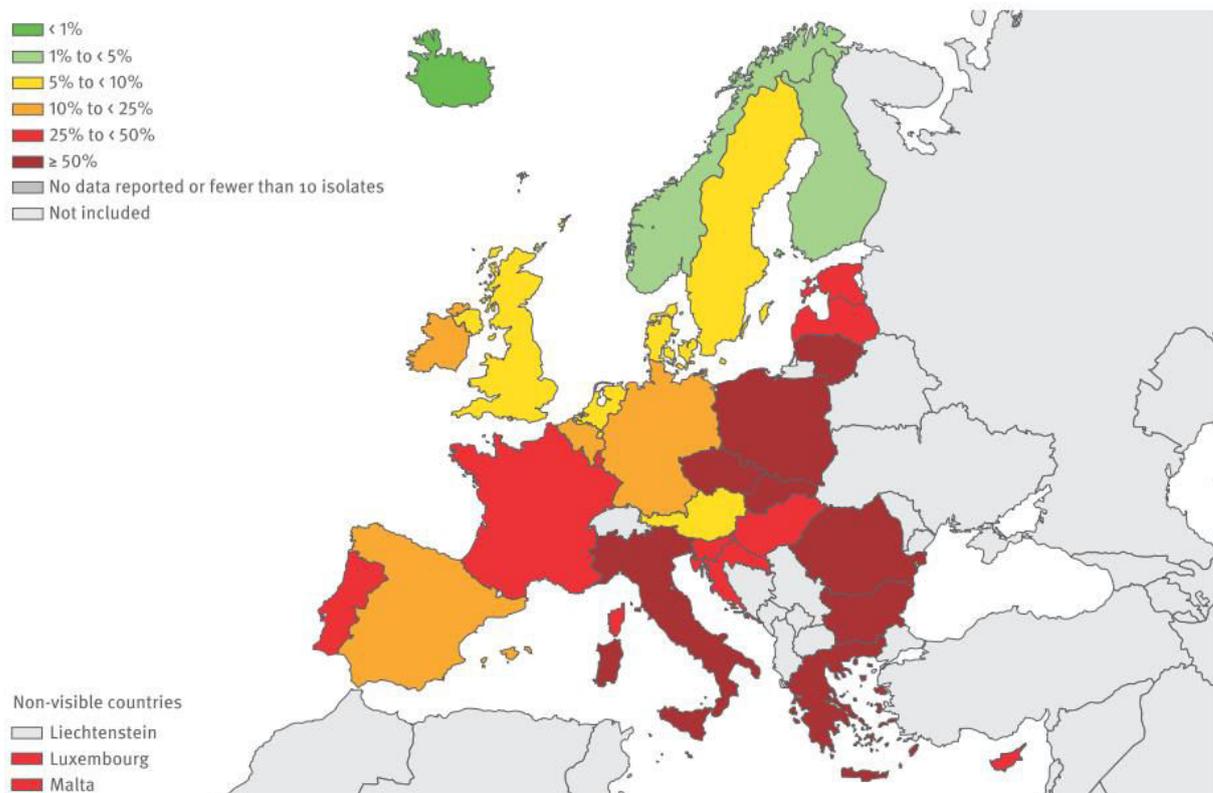


**Figure 5 : Proportion d'E. Coli (%) isolés avec une résistance aux C3G, par pays.**

De : European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.

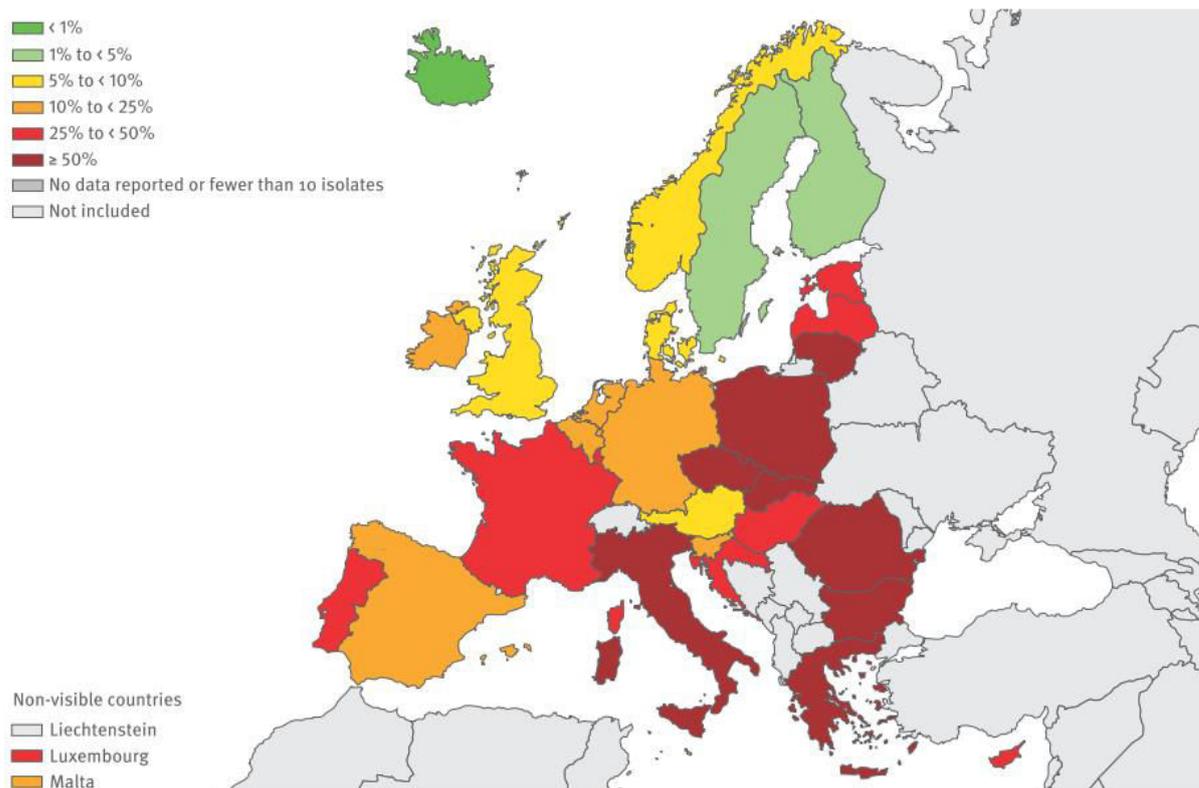
Autre germe omniprésent, *Klebsiella pneumoniae* présente une répartition inégale sur le territoire européen. Le rapport a comptabilisé 27420 infections avec un isolat de ce germe dont 34.5% des souches présentaient une résistance. Cette résistance pose de multiples problématiques, particulièrement dans les pays du sud et de l'est de l'Europe. Les taux d'antibiorésistance retrouvés pour ce germe sont majeurs : 25.7% pour les céphalosporines de troisième génération (figure 6), 24.6% pour les fluoroquinolones (figure 7), 19% pour les aminosides et 6.1% pour les carbapénèmes. En 2014, le constat était alarmant avec déjà 40% des souches résistantes en Italie et 60% pour la Grèce. Pour cette même année, le rapport donnait une proportion de 1 à 3% de souches résistantes pour la France. Il est rapporté des populations en légère baisse significative entre 2013 et 2016, cependant d'un point de vue national strict, ces améliorations n'ont pas toujours été

vues et particulièrement dans les pays avec une prévalence de résistance élevée. Une seule résistance à un antibiotique était moins fréquemment rapportée que la résistance à deux ou plusieurs groupes antimicrobiens, avec le phénotype de résistance le plus commun combinant la résistance aux fluoroquinolones, céphalosporines de troisième génération et les aminoglycosides [56].



**Figure 6 : Proportion de *Klebsiella pneumoniae* (%) isolés avec une résistance aux fluoroquinolones, par pays.**

De : European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.



**Figure 7 : Proportion de *Klebsiella pneumoniae* (%) isolés avec une résistance aux céphalosporines de troisième génération, par pays. EU/EEA countries, AMR, 2016**

De : European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.

Les pourcentages d'*E. coli* et *K. pneumoniae* productrices de BLSE sont restés élevés en 2016. Cette production de BLSE était souvent vue en combinaison avec la résistance à plusieurs groupes antimicrobiens, laissant peu d'options de traitement disponibles comme les carbapénèmes. Mais la disparité est également présente pour cette dernière classe antibiotique, les résistances d'*E. coli* demeurent faibles et décrivent une tendance régressive tandis que *Klebsiella pneumoniae* démontre une variation nationale importante [58].

Ces données révèlent un autre versant qui est celui de la consommation vétérinaire et de la source animale des résistances. Des niveaux élevés de résistance à *E. coli*

ont été signalés chez les animaux producteurs d'aliments en Europe, y compris les isolats avec la production de carbapénèmases et à médiation plasmidique de résistance à la colistine [59].

*En conclusion, les travaux de Kahlmeter et les constats de l'ECDC soulignent ces augmentations de résistance objectivées dès les années 1980. L'aggravation de cette situation critique est plus nuancée au sein de l'Hexagone, secondaire à des politiques nationales. La progression des antibiorésistances fut ralentie voire inversée sur certains domaines.*

### 1.2.3 Au niveau français

Au sortir de l'analyse du rapport de l'ECDC, il apparaissait clairement que la France n'était pas correctement positionnée dans le classement des résistances microbiennes. Un constat certain posait l'Hexagone comme consommateur majeur d'antibiotiques et foyer non négligeable d'isolats BLSE. Le caractère limitrophe avec des pays de l'union européenne ayant des isolats BLSE et des consommations antibiotiques soulignaient le caractère de variation territoriale de l'écologie bactérienne et de ses résistances vus précédemment.

En 2012, l'étude Burden a recueilli des données pour monter une étude épidémiologique nationale de même valeur que les travaux européens. Pour chaque donnée, un ratio était calculé grâce aux données de l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé. Secondairement, une revue ciblée de la littérature a permis de créer des bornes : une valeur haute et une valeur basse des ratios. Ce travail recensait 158 000 (127 000 à 245 000) infections à BMR dont 16 000 infections invasives. 103 000 (90 à 172 000) de ces infections, soit 65% (70 à 75%) étaient dues au SARM ou à des entérobactéries résistantes. L'impact sévère des infections

à BMR, mis en avant dans cette étude et probablement sous-estimé en termes de résistance aux antibiotiques, a favorisé la mobilisation autour de la problématique des antibiorésistances [60].

Le nombre annuel d'infections tous sites infectieux confondus à *E. coli* C3GR était d'environ 51 000 (32 800 à 79 100) et pour *Klebsiella pneumoniae* d'environ 16 500 (8 300 à 24 000).

Pour *E. coli* avec une résistance aux C3G, un ratio nombre d'infections urinaires / nombre de bactériémies fut établi et revenait à 5.50, celui pour *Klebsiella pneumoniae* résistant aux C3G était de 2.90. Ces chiffres démontraient le tropisme urinaire important de ces isolats [61, 62].

*L'étude Burden porta un premier constat alarmant sur le statut national de l'antibiorésistance au début des années 2010. La mobilisation déjà présente pour la surveillance des isolats résistants se renforça pour apporter de nouvelles publications.*

L'enquête Transville a permis de renforcer les connaissances concernant la résistance bactérienne communautaire sur l'ensemble du territoire français. Le but de ce travail était d'obtenir la sensibilité d'*E. coli* aux antibiotiques en médecine de ville sur l'ensemble du territoire français durant le mois de janvier 2012 [63].

Il fut recueilli 16650 isolats d'*E. coli* dont 16328 d'ECBU dans le cadre d'infections urinaires communautaires. Ainsi, il put être établi la sensibilité aux antibiotiques :

- Amoxicilline : 55.6%
- Amoxicilline-acide clavulanique : 70.4%
- Ceftriaxone 95.3%, BLSE 3.8% et céphalosporinase 0.9%
- Acide nalidixique 82.4%
- Ofloxacine 88.9%
- Cotrimoxazole 76.5%

- Furanes 98.3%
- Fosfomycine 98.8%

Ce travail est à mettre en parallèle avec ceux des réseaux MEDQUAL et AFOCORBI-BIO. Le réseau MedQual représente 237 laboratoires d'analyses médicales de 7 régions, en 2013, le réseau publia les sensibilités retrouvées pour *E. Coli* (tableau II) qui étaient comparables à celles de Transville et notamment une proportion de souches BLSE estimée à 3.2% [64]. En 2011, le réseau AFOCORBI-BIO regroupait 19 laboratoires d'analyses médicales en ville, dans 8 régions différentes, il fut retrouvé une sensibilité d'*E. Coli* semblable pour les mêmes antibiotiques et retrouvait des souches BLSE dans 3% des cas. Cette augmentation de BLSE était objectivée depuis 2000 [65]. L'actualisation des données de ce réseau en 2015 montrait une majoration de la proportion d'*E. coli* porteurs de BLSE arrivant à 4.73% des souches [66].

**Tableau II : Evolution de la sensibilité (%) aux antibiotiques d'*E. coli*, isolées des urines (Réseau MedQual, 2008-2015).**

Antibiotique / Antibiotic	2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015	
	n	% S	n	% S	n	% S	n	% S	n	% S	n	% S	n	% S	n	% S
Amoxicilline ou ampicilline	30270	57,6	39495	56,2	55130	56,5	60401	56,3	89241	51,2	134331	50,7	186761	53,8	187739	56,5
Amoxicilline + clavulanate	30282	72,5	37927	72,7	53162	72,1	57244	66,7	81708	72,5	128491	66,4	186148	66,0	187071	72,0
Cefixime	23883	96,6	29245	96,0	40346	96,5	41457	96,3	72013	95,5	116070	94,8	164719	94,8	172379	94,3
Céphalosporines 3 <sup>e</sup> génération*	30286	97,8	39506	97,1	54621	97,2	60413	96,9	89110	96,6	134590	96,1	186768	96,0	189276	95,5
Ceftriaxone	-	-	-	-	-	-	-	-	68348	96,8	118703	96,2	167117	96,1	179894	95,7
Ceftazidime	-	-	-	-	-	-	-	-	78483	97,1	129919	97,4	174820	97,3	182237	97,0
Ac. nalidixique	30280	85,1	34337	84,3	51259	84,3	55013	84,1	86489	83,5	134516	82,2	185790	82,6	189624	83,1
Norfloxacine/Ofloxacine	29820	86,4	37744	85,7	54560	85,8	59375	86,2	88171	85,9	133325	84,4	186061	84,7	184129	84,4
Ciprofloxacine	29693	91,3	39499	89,8	48705	90,1	53149	90,3	88793	90,6	134570	89,5	186258	89,8	189647	89,9
Cotrimoxazole	30274	82,2	36159	81,7	49565	81,7	53272	80,7	80208	79,5	117584	79,0	175831	79,7	183389	79,9
Nitro-furantoïne	27931	96,6	36692	95,8	43603	98,6	47451	98,7	76703	98,8	120444	98,6	174811	98,8	177516	99,0
Fosfomycine									74815	99,0	122302	98,79	172802	98,8	186092	98,8

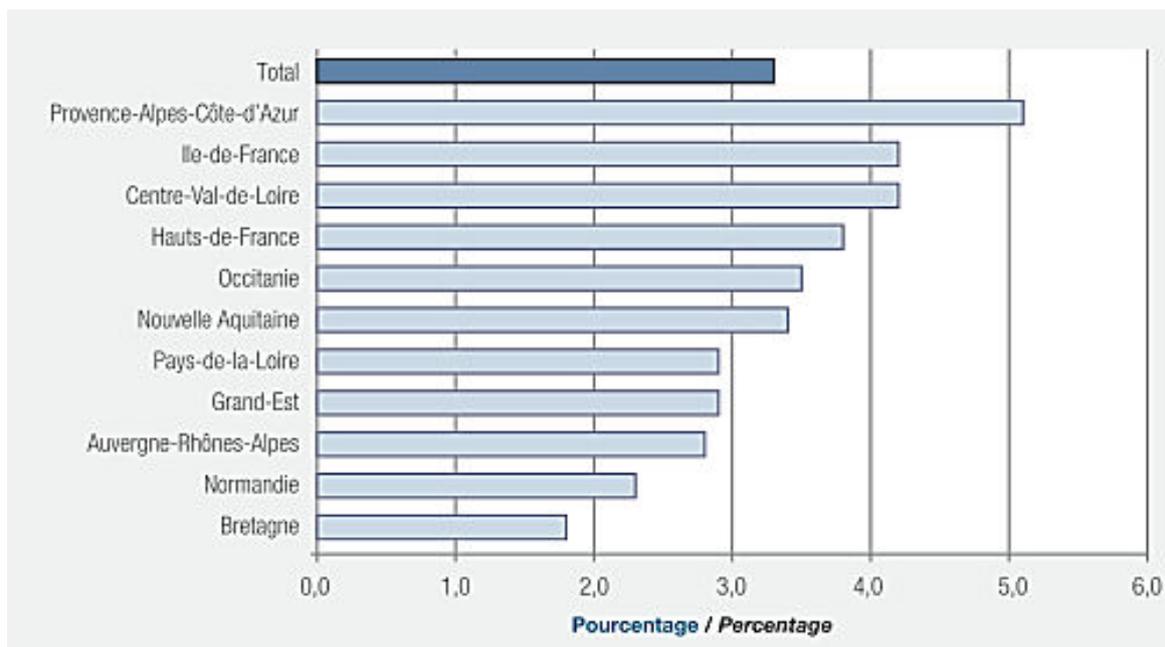
\*Céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime

De : Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Rapport d'activité 2015. Edition Novembre 2016;2016. 131 p.

Le rapport ONERBA 2015 [67] souligna la baisse progressive des sensibilités d'*E. coli* aux antibiotiques. Les données basées sur 2014 retrouvaient :

- Une sensibilité à l'ampicilline variant de 40.9% à 45%.
- Une sensibilité à l'ofloxacine variant de 86.% à 84.4%, ce qui représentait les chiffres les plus bas depuis 10 ans.
- Les souches sensibles à l'amoxicilline étaient significativement plus sensibles à la ciprofloxacine (97%) que les souches résistantes à l'amoxicilline (74%).
- La proportion de souches bactériémiques d'*E. coli* productrices d'une BLSE était de 8.7% à 11.9%, soit 10 fois plus élevée que 10 ans auparavant.
- La sensibilité à la ciprofloxacine était passée de 91.3% à 89.9%.
- La sensibilité aux furanes et à la fosfomycine resta supérieure à 98%.
- Dans le réseau ONERBA-Ville, la sensibilité au céfixime d'*E. Coli* isolé dans les urines était de 95% en 2013 et il y avait 3.3% de souches productrices de BLSE [68] (figure 8) avec une disparité régionale importante.

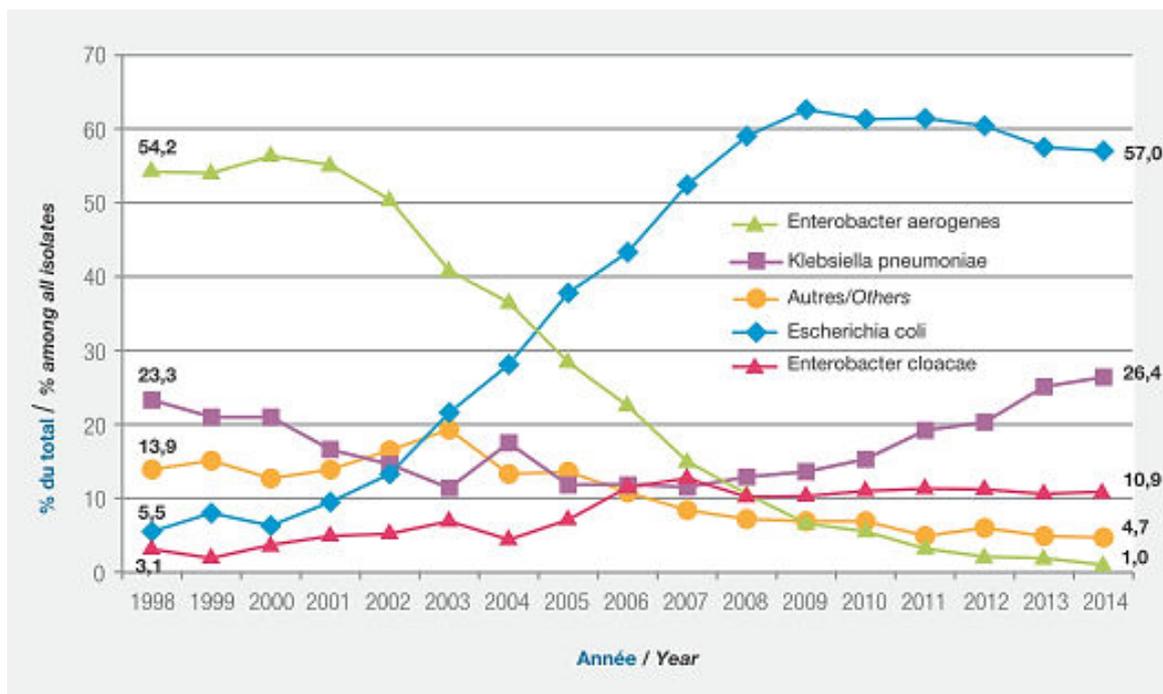
Cette évolution des sensibilités sur les dernières années ou encore le comparatif Transville 2012 et ONERBA 2015 démontrait déjà de nettes disparités. Le TMP-SMX resta stable voire en amélioration, la ciprofloxacine se vit mieux préservée que l'ofloxacine, les furanes conservaient leur très faible résistance. Les céphalosporines de 3ème génération présentaient une perte d'environ 2% de sensibilité, mais restaient à moins de 5% de souches résistantes. En revanche, là où des points positifs furent soulignés sur le court terme, la comparaison avec le travail ARESC [22] sur des données antérieures de 10 ans affirmait un constat plus inquiétant. Pour exemple, la ciprofloxacine perdait près de 10% de sensibilité, de même pour le TMP-SMX ou encore l'ampicilline qui tendait vers les 20%. Par ailleurs, la nitrofurantoïne et la fosfomycine conservaient leur forte sensibilité. De plus, dès cette période, le pivmécillinam était rapporté pour sa faible résistance.



**Figure 8 : Proportion de souches urinaires d'E. Coli productrices de BLSE (ONERBA-Ville, 2013)**

De : Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Rapport d'activité 2015. Edition Novembre 2016;2016. 131 p.

Les entérobactéries productrices de BLSE étaient également représentées par *Enterobacter aerogenes* en diminution progressive depuis les années 1990 et *Klebsiella pneumoniae* initialement en diminution durant les années 1990 puis à nouveau en augmentation progressive depuis 2003 (figure 9). Cette tendance s'expliquait par la diffusion des souches productrices BLSE de type CTX-M (CTX-M : bêta-lactamase de type A, origine chromosomique de *Kluyvera ascorbata*), notamment en ambulatoire, acquise par les souches de *Klebsiella pneumoniae* grâce à un plasmide codant pour la CTX-M avec un caractère épidémiogène majoré mais restant sensible à la fosfomycine et aux furanes [69, 70, 71, 72].



**Figure 9 : entérobactéries productrices de BLSE : évolution de la répartition (%) des espèces. (réseau C-CLIN Paris Nord 1998-2014).**

De : Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Rapport d'activité 2015. Edition Novembre 2016;2016. 131 p.

Cette augmentation de *Klebsiella pneumoniae* restait faible par rapport à celle d'*E. coli*. En revanche, cette problématique de BLSE restait importante du fait de ces résistances naturelles. Sa découverte initiale dans les années 80 n'était alors qu'exclusivement nosocomiale [73] pour finalement aboutir à des souches de transmission communautaire, toujours en augmentation. Ce potentiel de diffusion épidémique lié au transfert horizontal de ces mécanismes de résistance expliquait ce constat [74]. Le réseau C-CLIN Sud-Ouest, de 1999-2014, affirmait également cette croissance progressive de l'uropathogène : passant de 2.2% en 1999 à 18.3% en 2014, ces données sont visibles dans le rapport ONERBA de 2015 [67] (tableau III).

**Tableau III : entérobactéries productrices de BLSE : évolution en % de BLSE parmi les souches isolées**

Espèce / Species	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<i>Enterobacter aerogenes</i>	30,3	-	36,2	25,8	27,6	-	25,3	23,7	16,7	15,3	14,7	11,3	7,2	8,7	4,4	4,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,2	-	4,9	6	5,5	-	6,7	7,2	10,6	10,9	11,6	14,2	16,2	15,6	18,4	18,3

- : non disponible/not available

Durée de l'enquête : 3 mois/an - Study duration : 3 months / year

De : Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Rapport d'activité 2015. Edition Novembre 2016;2016. 131 p.

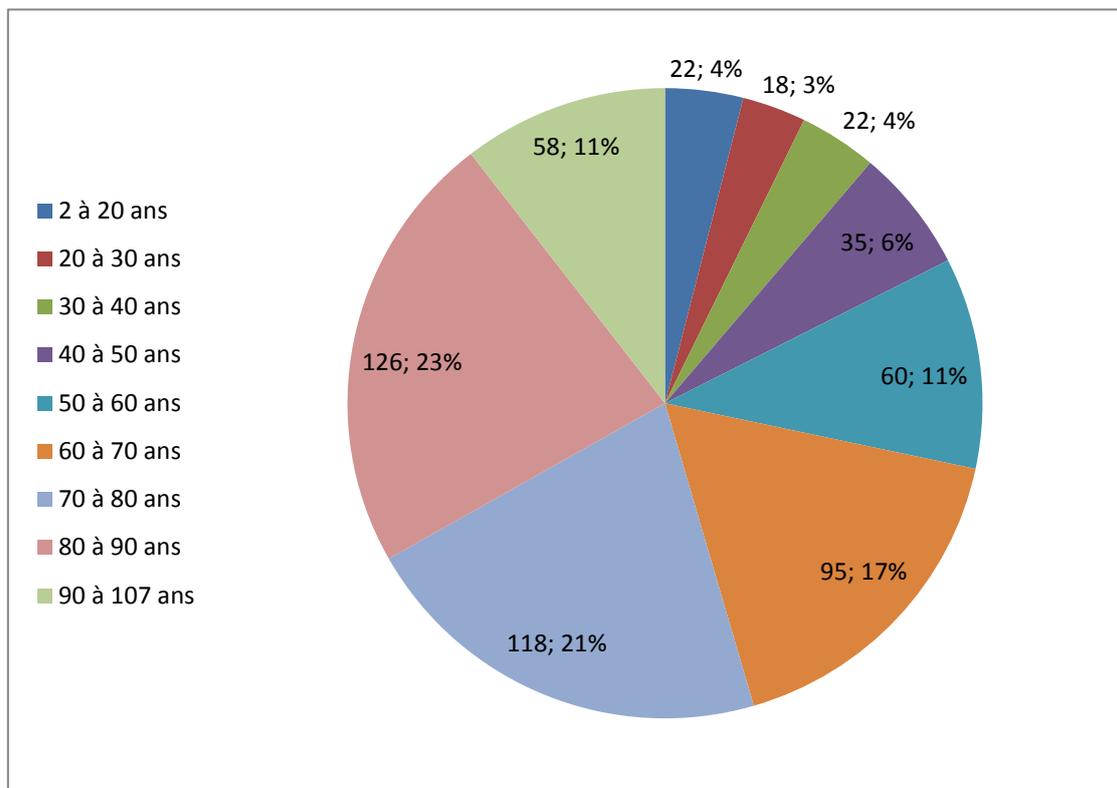
Ce travail Transville [63] permet également de classer les effectifs d'*E. coli* BLSE (N = 554) en fonction de l'âge des patients (de 2 à 107 ans) (tableau IV):

**Tableau IV : effectifs d'*E. Coli* BLSE en fonction de l'âge des patients de 2 à 107 ans).**

Tranche d'âge	Effectifs :
<b>2 à 20 ans</b>	22
<b>20 à 30 ans</b>	18
<b>30 à 40 ans</b>	22
<b>40 à 50 ans</b>	35
<b>50 à 60 ans</b>	60
<b>60 à 70 ans</b>	95
<b>70 à 80 ans</b>	118
<b>80 à 90 ans</b>	126
<b>90 à 107 ans</b>	58

De : Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Rapport d'activité 2015. Edition Novembre 2016;2016. 131 p.

On peut remarquer une proportion de 71.8% d'E. Coli BLSE chez les 50 ans et plus, soit la médiane des tranches d'âge. A fortiori, nous pouvons extrapoler avec le cadre de la cystite de la femme de plus de 65 ans en soulignant que 54.5% d'E. Coli BLSE étaient présents à partir de la tranche d'âge « 70 à 80 ans » (figure 10). Cette donnée ressortait comme sensible par la forte prédominance d'un âge à risque de BLSE. Des travaux parallèles se montèrent pour amener une explication à cette accumulation du risque BLSE avec l'âge.



**Figure 10 : Nombre d'E. Coli BLSE par tranche d'âge.**

De : Caillon J, Gueudet T, Mérens A, Enquête Transville 2012 ONERBA, Communication orale, RICAI 2013.

De plus, la recherche d'une prédominance en fonction du sexe aidait à mieux appréhender la question de l'antibiorésistance, ainsi Martin et al. en 2016 [75] effectua une collecte de 51463 isolats d'*E. coli* avec 3.3% d'isolats BLSE. La recherche de proportions en fonction de l'âge et du sexe permit de rendre compte du risque augmenté de BLSE avec l'âge mais également avec le sexe masculin passé 40 ans : Les patients avec des isolats producteurs de BLSE étaient plus âgés (médiane, 70 ans) que ceux avec des isolats BLSE négatifs (médiane, 60 ans,  $p < 0,001$ ). La proportion d'*E. coli* productrices de BLSE était plus élevée chez les hommes (4,8%) que chez les femmes (3,0%,  $p < 0,001$ ).

### 1.2.3.1 *Epidémiologie des cystites simples*

Dans le contexte de résistance aux antibiotiques, Etienne M. et al [76] effectuèrent une épidémiologie des cystites simples, non récidivantes dans la région de la Haute-Normandie de 2009 à 2010. Il fut recueilli 203 pathogènes dont 25 gram positif et 178 gram négatif chez des femmes de 15 à 65 ans. Parmi les pathogènes isolés, *Escherichia coli* dominait avec 77% des isolats, alors que *S. saprophyticus* était au deuxième rang (7%) suivi de *Proteus spp* (5%), *Enterococcus spp* (4,4%), *Klebsiella spp* (2,5%), *Enterobacter spp* (2,5%) et *Citrobacter spp*, *Streptococcus spp* et *Staphylococcus aureus*.

Sur ce pan de 178 bacilles gram négatif, 157 étaient un *E. coli*. La sensibilité de ce germe pour les antibiotiques était :

- Amoxicilline : 63% et amoxicilline-acide clavulanique : 91%
- Céfotaxime : 99%
- Gentamicine : 100%
- Cotrimoxazole : 87%
- Acide nalidixique : 97% et ofloxacine : 97 %
- Nitrofurantoïne : 100%
- Fosfomycine : 99%
- Pivmécillinam : 87%

Ces données convergeaient vers les analyses ONERBA vues précédemment, confortant la prédominance d'*E. coli* mais également dans une moindre mesure des germes avec des résistances naturelles ou acquises par des transmissions plasmidiques comme *Klebsiella pneumoniae*. On peut souligner le faible de taux de résistance aux fluoroquinolones (3%) et aux céphalosporines de troisième génération (1%). Par ailleurs, la population analysée renforçait le caractère de dualité entre les cystites des moins de 65 ans et des plus de 65 ans observée antérieurement et le taux de résistance des uropathogènes impliqués. Autre constat, la disparité régionale est également un indicateur important car cette étude ciblait le territoire de la Haute-Normandie pouvant expliquer les différences avec les autres études vues précédemment.

En comparaison avec les données du réseau ONERBA sept ans plus tôt [21], on peut souligner, une bonne stabilité des taux de sensibilité mais en gardant à l'esprit que les populations probablement différentes sur le contexte clinique ou les antécédents de traitement peuvent entraver le travail de comparaison. Ce d'autant plus, que le rapport ONERBA démontrait une baisse progressive des sensibilités sur les années passées. Cette différence est renforcée par la notion de territoire écologique, les résistances se voient inégales en terme de territoire national comme vu précédemment en Europe mais également à l'échelle loco-régionale par des disparités de consommation antibiotique [177] ou de populations avec des facteurs de risque de complication [47] plus présents.

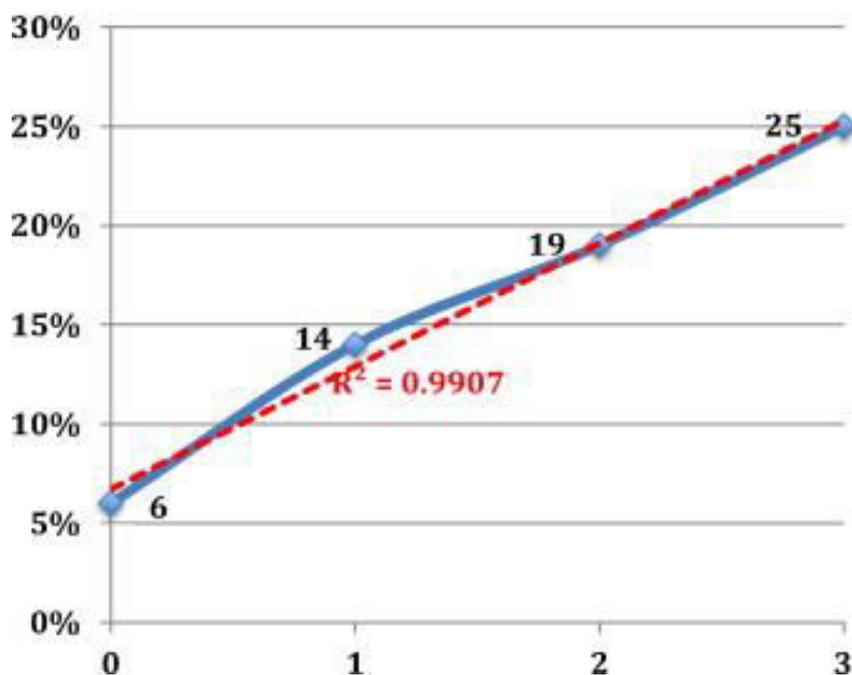
### 1.2.3.2 *Pyélonéphrite avec facteurs de risque de complication et résistance aux fluoroquinolones*

Une réévaluation de la prévalence d'*E. coli* dans le cadre des PNA et prostatites communautaires fut explorée en 2013 sur 334 patients au sein de 12 établissements du type CHU ou CHG. Dans le panel observé, il était présent 143 PNA simples (43%), 98 PNA compliquées (29%) et 93 prostatites (28%). *E. Coli* représentait 82% des isolats bactériens, au sein de cet échantillon, 3% était résistant aux C3G, 10% résistant à l'ofloxacine et 7% résistant à la ciprofloxacine [77]. L'ofloxacine se voyait déjà mise en difficulté avec un taux de résistance considéré comme le plus haut dans les fluoroquinolones, comparativement à la ciprofloxacine et la lévofloxacine. Cette proportion élevée apparaissait déjà comme une problématique certaine de la gestion des épargnes de ces molécules

Les facteurs de risque de complication favorisent l'émergence d'antibiorésistance, cette donnée fut documentée par Etienne M. et al en 2014 [78] sur un panel de 156 cas de PNA hospitalisées dans le service d'infectiologie du CHU de Rouen entre 2010 et 2012 avec *E. coli* impliqué dans 82% des cas. Les facteurs de risque avancés étaient les uropathies fonctionnelles ou organiques, la grossesse, l'immunodépression, le diabète déséquilibré et l'insuffisance rénale.

Les résultats ont démontré que plus le nombre de facteurs de risque de complication augmentait, plus le risque d'*E. coli* résistant aux fluoroquinolones était majoré (figure 11). De ce fait, il fut proposé de privilégier les C3G et aminosides dans le cadre des PNA à risque de complication afin d'éviter le contexte d'antibiorésistance, d'inefficacité thérapeutique et faciliter le relai hospitalier.

**Rate of fluoroquinolone resistance according to the number of risk factors for complication**



**Figure 11 : Taux de résistance aux fluoroquinolones selon le contexte clinique de souches d'*Escherichia coli* responsables de pyélonéphrites aiguës.**

De : Etienne M and al. Antibiotic resistance in adult female patients hospitalized for acute pyelonephritis: Rates and predicting factors. *Médecine et Maladies Infectieuses*. mai 2014;44(5):217-22.

Ainsi, le couple fluoroquinolones – C3G restait le gold standard du traitement probabiliste de la PNA. En revanche, la classification de cette dernière en fonction des facteurs de risque de complication favorisait soit les fluoroquinolones pour la forme simple et les C3G pour la forme avec facteurs de risque de complication.

*Au final, les résistances se voient globalement en croissance depuis les années 1980. Le contexte français est marqué par des périodes de stabilité et d'aggravation d'usage antibiotique et de résistance secondaire. Cependant, cette période de stabilité est à mettre en valeur car le fruit de politiques nationales de santé et de révisions de pratiques par les médecins eux-mêmes. Des outils nationaux furent et vont être mis progressivement en place pour poursuivre les efforts de lutte contre l'antibiorésistance. L'écologie s'est vue modifiée avec le temps avec une proportion de germes en changement comme K. Pneumoniae et E. aerogenes par exemple amenant à une révision des prérogatives antibiologiques. Ainsi, il sera à noter une croissance des EBLSE malgré des efforts nationaux évidents imposant un questionnement continue sur leur émergence.*

*Les travaux sur la résistance bactérienne ont permis de sortir de grandes notions et principes fondamentaux : l'impact des antibiotiques sur une résistance croissance pour chaque individu mais aussi collectivement ; un risque majoré après chaque cure antibiotique, pour une durée de traitement augmentée et face à un spectre large de l'antibiotique utilisé. La sélection de résistance est donc un effet indésirable sévère et fréquent nécessitant une implication totale du système de santé national.*

*L'évolution négative des résistances observée d'un point de vue européen, l'ECDC rappelant les dérives antibiotiques et leurs conséquences, démontrent un contexte international précaire et en scission face aux problèmes de la résistance bactérienne. Les plans nationaux se voient multipliés, l'information du public devient un des enjeux majeurs de la lutte nationale contre l'antibiorésistance. Chaque acteur du système de santé se voit investi d'un rôle de prévention et d'usage raisonné des antibiotiques. Dans ce but, des recommandations de bonne pratique furent publiées en 2008 puis en 2015 pour encadrer au mieux cet usage.*

### 1.3 L'impact économique

D'ici 2050, les infections résistantes aux antibiotiques pourraient avoir des effets péjoratifs sur l'économie mondiale, d'une ampleur comparable à ceux de la crise financière de 2008 [79]. Dans cette optique, le PIB global de la planète diminuerait de 1,1% selon un scénario de faible impact de la résistance microbienne et de 3,8% dans le pire des cas. Les dépenses mondiales pourraient augmenter de 300 milliards à plus de mille milliards de dollars par an d'ici 2050 [79].

Parallèlement, l'OMS a publié un rapport en 2014 faisant cas de cette augmentation d'antibiorésistance et de son impact écologique et économique. Cette publication soulignait les taux de résistance d'*E. coli* élevés aux C3G et aux fluoroquinolones. Ainsi, 86 pays sur 194 pays membres ayant collectés les données, présentaient des résistances d'*E. coli* aux C3G soit 5 régions sur 6 de l'OMS avec un taux de résistance supérieur à 50% et plus. De même, 92 pays sur 194 décrivaient des résistances aux fluoroquinolones soit 5 régions sur 6 également avec un taux de résistance de 50% et plus. Face à ce constat, L'OMS avançait la croissance des coûts médicaux mondiaux avec une nécessité probable de majorer l'utilisation des antibiotiques à spectre plus large comme les carbapénèmes. De plus, la résistance aux fluoroquinolones amènent à des impasses thérapeutiques pour les relais per os dans certains situations cliniques et donc des traitements parentéraux plus couramment utilisés mais également plus onéreux [48].

### 1.3.1 Coût humain

A l'échelle européenne, la charge économique brute globale de la résistance aux antibiotiques a été estimée à au moins 1,5 milliard d'euros par an. Les coûts hospitaliers y représentent plus de 900 millions d'euros. Au confluent de ces facettes économiques, le bilan humain et ses conséquences sont non négligeables car la perte de productivité secondaire à l'absence de travail ou de décès représentait environ 40% du cout total estimé [80, 81].

Au sein du territoire français, les infections urinaires représentent 1.7% des infections en consultation de médecine générale [82] les plaçant en deuxième position des infections bactériennes communautaires [83]. La gestion de ces entités cliniques nécessitent une connaissance de l'impact de leur gestion sur de multiples domaines comme le système sanitaire actuel, les conséquences économiques et mais également écologiques. Ce coût humain en médecine générale est représenté par le temps pris par les praticiens ambulatoires, l'investissement dans des consultations dédiées, des prescriptions d'examens complémentaires et un absentéisme professionnel de patients touchés par les infections urinaires.

Comme vu précédemment, il est important de rappeler le coût humain en termes de décès. L'étude Burden recensait 12 500 décès (11 500 à 17 500) imputables aux infections à BMR [84]. La part d'uropathogènes résistant restait difficile à cerner mais son impact en terme humain n'en était pas moins certain. La proportion de décès attribuables pour les infections urinaires à *E. coli* résistant aux C3G était nulle, en revanche, celle des infections urinaires à *Klebsiella pneumoniae* résistant aux C3G représentait 0.4% des cas [85].

### 1.3.2 Coût économique national

D'un point de vue national, en 2015, 786 tonnes d'antibiotiques destinées à l'Homme ont été vendues dans l'Hexagone, plus de 90% de ces antibiotiques furent consommés en médecine de ville [86].

La France reste un des pays les plus consommateurs d'antibiotiques (3ème rang) avec les pénicillines en tête, l'amoxicilline représentant 37% des achats et son association avec l'acide clavulanique 24%. Une hausse de la résistance aux céphalosporines de 3ème génération chez *E. coli* fut démontrée à de multiples reprises, comme vue précédemment, et qui globalement passa de 1% en 2006 à 4% en 2013. C'est donc pour ce germe que les résultats sont les plus préoccupants et ce d'autant que des disparités régionales démontrent une utilisation hétérogène de l'antibiothérapie ciblée [87].

Cette consommation de prescription et a fortiori le nombre de consultations de médecine générale dédiée aux infections urinaires est estimée entre 6 et 8 millions avec un coût de 58 millions d'euros dont 29 millions d'euros remboursés par le système national d'assurance maladie [88, 89].

En réponse, le gouvernement amena des outils de perfectionnement de gestion des dépenses de santé. Ainsi, l'article 19 de la loi HPST posa le fait que « la priorité de santé publique » et « la maîtrise médicalisée des dépenses de santé », devenaient une obligation pour les médecins.

## 2 Recommandations de prescriptions

*En réponse à ces questions d'antibiorésistance, de multiples propositions de prises en charge émergèrent durant les années 2000 et 2010. Cela se fit initialement aux Etats-Unis puis en France. Les recommandations s'effectuèrent à des étages différents : les plans nationaux grand public et/ou pour les professionnels de santé, les outils à disposition des prescripteurs, la FMC puis l'EPP afin d'encadrer et d'aider au mieux à la prescription antibiotique.*

### 2.1 Mondial

Depuis la publication d'un guide pratique clinique sur la prise en charge de la cystite et de la pyélonéphrite aiguës non compliquées en 1999 [90], il fut objectivé une augmentation de l'antibiorésistance [19] avec notamment une augmentation de la résistance à l'acide nalidixique de plus de 10% voire 20% dans certains pays [91] et des effets néfastes écologiques appelés dommages collatéraux.

Par la suite, en 2004, Hooton souligna que les fluoroquinolones sont des antibiotiques majeurs et précieux dans le traitement des cystites non compliquées, cependant elles ne devaient pas être proposées en première ligne antibiotique. L'augmentation des résistances aux fluoroquinolones et son rôle important dans la santé collective nécessita une relecture des lignes directrices de prise en charge des infections urinaires. Parallèlement, le TMP-SMX fut probablement surestimé en termes d'antibiorésistance, les données manquaient pour évaluer en soins primaires les résistances des uropathogènes au TMP-SMX et aux fluoroquinolones basées sur des données principalement hospitalières [92]. Ces dérives de surestimation favorisèrent la prescription de fluoroquinolones en alternative pour un taux de résistance d'*E. coli* à cotrimoxazole  $\geq 10-20\%$  qui était un seuil purement théorique alors qu'il rappelait que même à 30% de résistance au cotrimoxazole, il était retrouvé 85% d'éradication clinique et 80% d'éradication bactériologique. De plus, la balance bénéfico-risque collective était en faveur du cotrimoxazole jusqu'à 22% de résistance. Dans cette optique, il rappela la priorité des antibiotiques à spectre étroit

comme la nitrofurantoïne avec une durée plus courte que les 7 jours préconisés à l'époque [92]

La gestion de l'écologie passa par la gestion et la priorisation des antibiotiques à faible impact écologique. Une notion va sortir aux Etats-Unis : l'effet collatéral, c'est-à-dire l'impact écologique des anti-infectieux sur les flores. Cette donnée sera soulignée par Gupta et al. en 2011 [93]. Il renforça la recommandation de privilégier les antibiotiques à faible impact écologique pour les cystites comme la nitrofurantoïne, la fosfomycine trométamol et le pivmécillinam (tableau V), puis le TMP-SMX si le taux de résistance locale ne dépassait pas les 20% [91]. Il consolida également la notion d'impact majeur et de dommages collatéraux des fluoroquinolones et des bêta-lactamines [94, 95], cette considération était étayée par deux raisons : le risque minime de progression vers l'invasion tissulaire ou la septicémie et l'objectivation dans des études randomisées de placebo de la guérison clinique obtenue chez 25% à 42% des femmes non traitées ou traitées avec un médicament sans activité in vitro contre l'uropathogène [96, 97].

**Tableau V : Récapitulatif des antibiotiques à haut et faible impact écologique.**

Haut impact écologique	Faible impact écologique
Céphalosporines de 3 <sup>ème</sup> génération	Nitrofurantoïne
Fluoroquinolones	Fosfomycine
Amoxicilline-acide clavulanique	Pivmécillinam
TMP-SMX	

De : Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*. 1 mars 2011;52(5):e103-20.

Par rapport aux lignes antibiotiques proposées :

- La nitrofurantoïne présentait un intérêt primordial du fait de son efficacité démontrée sur des études randomisées, de la résistance médicamenteuse faible et de la très faible propension à des dommages collatéraux. [96, 98]
- La fosfomycine trométamol, comparativement au triméthoprime 100 mg deux fois par jour pendant 5 jours, était aussi efficace au niveau microbiologique avec un taux de guérison bactérienne de 83% [99]. Par ailleurs, l'activité in vitro de la fosfomycine a une activité contre les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV), le staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM) et les bacilles gram négatif produisant des  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE) [46, 100]. Son impact écologique restait mineur [101] et appuya sa position de traitement de première ligne.
- Le Pivmécillinam, présentait une activité certaine clinique et bactériologique, de faibles taux de résistance et de la faible propagation de la résistance [102].
- Les fluoroquinolones ont démontré une efficacité évidente avec de multiples études randomisées pour comparer les molécules, les formulations et les durées de traitement sans afficher de différences significatives. En revanche il a été mis en évidence une augmentation des effets indésirables pour des traitements prolongés [103, 104, 105, 106, 107]. Par ailleurs, ces molécules ont démontré de meilleurs taux de guérison clinique et microbiologique avec le régime fluoroquinolone (norfloxacine vs pivmécillinam et ciprofloxacine vs amoxicilline-clavulanate) [108, 109]. En revanche, l'effet collatéral n'était pas négligeable pour cette classe avec l'émergence de SARM [94] et BLSE. Il fut proposé de restreindre leur utilisation que dans les cas où les autres antibiotiques ne convenaient pas [92].
- Les bêta-lactamines présentaient un profil discutable avec une efficacité comparée équivalente à certains antibiotiques comme le TMP-SMX [110] mais moindre par rapport à la ciprofloxacine [20] et aux fluoroquinolones en général [44, 109]. Leur effet collatéral était évident avec un risque d'émergence d'EBLSE [94]. Elles apparaissaient donc comme des molécules à éviter et à utiliser lorsqu'aucune autre molécule n'est disponible.

À partir de ces prérogatives, un guide pratique international de traitement des cystites simples et des pyélonéphrites chez la femme fut publié en 2010 [93]. Ce recueil de lignes antibiotiques devint une des références pour les praticiens durant les années 2010.

## 2.2 France

### 2.2.1 Recommandations de bonne pratique

L'encadrement des pratiques et l'harmonisation des prescriptions amenèrent à la création d'outils multiples et de législations diverses pour encadrer au mieux la prescription antibiotiques. Des aides matérielles mais également humaines furent installées dans les territoires de santé, ainsi en mars 2002, la conférence de consensus [111] sur le bon usage des antibiotiques et le décret ministériel de mai 2002 qui s'en était inspiré, recommandaient à tous les établissements de santé, la diffusion d'un référentiel en antibiothérapie ainsi que la mise en place de référents en antibiologie, qui à l'aide de la cellule opérationnelle en infectiologie et hygiène aident au bon usage des antibiotiques.

Dans cette optique de lutte contre l'antibiorésistance, la HAS en collaboration avec la SPILF met à disposition des médecins généralistes des fiches mémo sur les infections urinaires et respiratoires les plus fréquentes afin d'éviter les prescriptions inappropriées.

D'autres outils comme des sites web, à l'initiative de facultés de médecine et des CHU, proposèrent des outils interactifs pour une aide à la prescription antibiotique [112, 113, 114].

### *2.2.1.1 Recommandation AFSSAPS de 2008 et révision ANSM de 2012*

Basé sur des données de 2007, les recommandations de 2008 rappelaient les résistances d'E. Coli aux multiples antibiotiques :

- amoxicilline 40-50% [35, 115, 116].
- amoxicilline-acide clavulanique 25-35% [116].
- céphalosporines avec céfixime 5% [115, 117].
- pivmécillinam 25%.
- cotrimoxazole 20% [10, 47].
- quinolones (acide nalidixique) : 14% [118, 119].
- fluoroquinolones 10% mais 5% chez les femmes de 15 à 65 ans [120].
- fosfomycine-trométamol 3% [26, 121, 122].
- nitrofurantoïne <5% [26, 122].
- aminosides 3%.

Conformément aux études évoquées précédemment, il était établi un lien étroit entre résistance et quantité d'antibiotique utilisée [123, 124, 125], de même que l'exposition à une famille d'antibiotiques peut sélectionner des bactéries résistantes à d'autres familles d'antibiotiques par le biais de mécanismes croisés.

Pour les cystites aiguës simples, il était proposé dans ce rapport [32, 126] en probabiliste :

- en première intention, il était privilégié la fosfomycine-trométamol dans le but de préserver la classe des fluoroquinolones et en raison de sa simplicité d'utilisation par rapport à la nitrofurantoïne qui ne se prêtait pas aux traitements courts
- en deuxième intention, il était proposé la nitrofurantoïne ou une fluoroquinolone. Le choix se basait sur les antécédents d'exposition aux antibiotiques du sujet (risque aggravé de résistance aux fluoroquinolones en cas de prise d'une molécule de la famille des quinolones dans les 6 mois

précédents, quelle qu'en ait été l'indication) et les possibilités d'observance thérapeutique.

Pour les cystites aiguës compliquées, en terme probabiliste, il était recommandé (tableau VI) :

**Tableau VI : Antibiothérapie probabiliste face à une cystite aiguë compliquée. Recommandation AFSSAPS de 2008**

<b>Première intention</b>	nitrofurantoïne pendant 7 jours
<b>Seconde intention</b>	soit le céfixime pendant au moins 5 jours [127,128] soit une fluoroquinolone (ciprofloxacine ou ofloxacine, voire énoxacine, loméfloxacine ou norfloxacine) pendant au moins 5 jours

Il était signalé que le céfixime faisait courir un risque relativement élevé de colite pseudomembraneuse à Clostridium [129].

Secondairement, après réévaluation systématique par un examen cytobactériologique des urines et un antibiogramme, il était proposé d'établir un traitement fonction des résultats, par ordre alphabétique :

- amoxicilline
- ou amoxicilline + acide clavulanique
- ou céfixime
- ou une fluoroquinolone. Les quinolones de première génération ne sont pas recommandées même si elles sont sensibles au niveau de l'antibiogramme. Les fluoroquinolones sont à éviter si l'antibiogramme révèle une résistance aux quinolones de première génération car cela constitue souvent un risque d'évolution vers un mutant de haut niveau de résistance.

- ou nitrofurantoïne
- ou pivmécillinam
- ou SMX-TMP

Dans le cadre des cystites récidivantes, dans le contexte probabiliste, un modèle semblable à la cystite aiguë simple était suggéré. Par ailleurs, un traitement sur prescription médicale géré par la patiente peut être proposé.

De ce fait, un traitement prophylactique peut être envisagé si les patients répondent à des critères de définition : Une cystite est considérée comme récidivante s'il y a eu au moins 4 épisodes de cystite aiguë simple sur une période de 12 mois [130]. Une récurrence survient chez 20 % à 30 % environ des patientes ayant présenté une cystite aiguë [131]. Les molécules recommandées en antibioprophylaxie sont [132] (tableau VII):

**Tableau VII : Antibiothérapie prophylactique de la cystite récidivante. Recommandation AFSSAPS de 2008**

nitrofurantoïne (50 mg, 1 fois /jour, le soir)
SMX-TMP (dosage « adulte », 400 mg de SMX + 80 mg de TMP : 1 comprimé par jour ; dosage « forte », 800 mg de SMX + 160 mg de TMP : ½ comprimé /jour)

Il apparaît nécessaire d'informer les patientes des risques d'effets indésirables rares mais graves avec ces molécules.

En revanche, la durée de traitement est source de controverses, elle était conseillée d'au moins 6 mois [131]. Les patientes devaient être informées que l'effet prophylactique disparaissait à l'arrêt du traitement mais également des effets indésirables possibles, sauf si il y avait eu l'occasion de corriger d'éventuels facteurs favorisants durant cette période. La prescription devait être réévaluée régulièrement (au moins 2 fois par an).

Dans le contexte de la pyélonéphrite aiguë simple, il était rappelé dans le rapport, la possibilité du traitement en ambulatoire [133, 134, 135, 136, 137] en l'absence des situations conduisant à l'hospitalisation : signes de gravité, forme hyperalgique, doute diagnostique, impossibilité de réaliser le bilan en ambulatoire, les vomissements rendant impossible la prise orale, les conditions socio-économiques défavorables, les doutes concernant l'observance du traitement.

L'antibiothérapie probabiliste reposait sur deux familles [138] (tableau VIII): les fluoroquinolones et les C3G. Les aminosides en monothérapie et l'aztréonam pouvaient être utilisés en traitement de deuxième intention.

**Tableau VIII : Antibiothérapie probabiliste face à une pyélonéphrite aiguë simple. Recommandation AFSSAPS de 2008**

Les fluoroquinolones : ciprofloxacine, lévofloxacine et ofloxacine
Les céphalosporines : seules les C3G sont recommandées [136, 138]

La lévofloxacine a l'AAM pour le traitement des PNA simples depuis 2005 mais il est rappelé son usage parcimonieux par son action conjointe sur le pneumocoque. La norfloxacine et la lémofoxacine offraient des paramètres pharmacocinétiques entraînant une potentielle moins bonne activité [139].

Les C3G par voie parentérale étaient la céfotaxime (IM/IV) et la ceftriaxone (IM/IV/SC) [140, 141]. Les C3G par voie orale en relai de la voie parentérale se limitaient au céfixime seul [138].

Le relai après obtention de l'antibiogramme recommandait une voie orale et un choix parmi :

- Amoxicilline
- Amoxicilline-acide clavulanique
- Céfixime
- Fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine)
- SMX-TMP

Comparativement, la prise en charge de la pyélonéphrite compliquée était basée sur un traitement similaire à la forme simple mais en privilégiant les C3G (tableau IX). Le caractère compliqué était évoqué devant un terrain à risque : les diabétiques, les éthyliques chroniques, les patients dénutris, les transplantés rénaux [142, 143].

Il était rappelé la recherche de prescription antérieure de quinolone ou fluoroquinolone dans les 6 mois précédents afin de mieux orienter le choix de l'antibiothérapie.

**Tableau IX : Antibiothérapie probabiliste face à une pyélonéphrite aiguë compliquée. Recommandation AFSSAPS de 2008**

Fluoroquinolones : ciprofloxacin, lévofloxacin, ofloxacin [133, 144, 145, 146, 147, 148]
Céphalosporines : céfotaxime ou ceftriaxone [149, 150]

Dans le cadre de la prostatite aiguë, la plupart des cas nécessite une hospitalisation, en revanche face à une forme modérée, un traitement ambulatoire pouvait être proposé. Si un traitement probabiliste était envisagé, il était proposé (tableau X) :

**Tableau X : Antibiothérapie probabiliste face à une prostatite aiguë simple ou compliquée. Recommandation AFSSAPS de 2008**

Les céphalosporines de troisième génération par voie injectable : ceftriaxone et céfotaxime [144]
Les fluoroquinolones [151] : ciprofloxacin, ofloxacin et lévofloxacin [152]

Les aminosides étaient privilégiés si une forme grave était présente. Le relai per os s'effectuait en fonction des données de l'antibiogramme et il était préféré :

- Une fluoroquinolone : ciprofloxacin, ofloxacin et lévofloxacin
- Le SMX-TMP [144]

Secondairement, des adaptations thérapeutiques furent effectuées dans les lignes antibiotiques. Ainsi, la nitrofurantoïne vit son utilisation probabiliste réévaluée. Cette molécule était utilisée depuis longtemps en France avec une AMM obtenue en 1977 pour les infections de l'arbre urinaire. Les furanes restent cliniquement utiles contre un large spectre de bactéries gram positif et gram négatif, y compris de nombreuses souches de pathogènes urinaires courants. La discussion de l'antibiorésistance dans le contexte des infections de l'arbre génito-urinaire reste prégnante et souligne la place privilégiée de la nitrofurantoïne dans les lignes thérapeutiques urinaires et ce depuis plusieurs décennies, notamment depuis la fin des années 1990 avec l'augmentation inquiétante des résistances au TMP-SMX [90]. La nitrofurantoïne a démontré une persistance de son efficacité malgré l'obtention croissante de résistances dans les autres classes antibiotiques [153].

L'utilisation de cette molécule s'est vue réduite et sous encadrement d'utilisation avec une restriction d'usage spécifique au cours des années 2010 [154, 155] en France en raison d'un risque de survenue d'effets indésirables graves [156] notamment hépatiques (hépatites cytolytiques, hépatites cholestatiques) [157] et pulmonaires (pneumopathies aiguës, fibrose pulmonaire) [158]. Cette notification indiquait que la nitrofurantoïne ne serait réservée à la petite fille qu'à partir de 6 ans, l'adolescente et la femme adulte lorsque :

- d'une part la cystite était documentée due à des germes sensibles ;
- et d'autre part lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne pouvait être utilisé par voie orale.

L'utilisation probabiliste pouvait être envisagée en urgence mais en connaissances de l'état de la patiente, de ses antécédents et de l'entité clinique urinaire présentée. Dans cette optique, le traitement prophylactique des infections urinaires récidivantes par nitrofurantoïne était déconseillé [159].

Dans le but d'objectiver au mieux l'usage de la nitrofurantoïne, une enquête de l'ANSM fut effectuée sur l'utilisation de cette molécule, auprès de 7 660 patients sur la base de données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires entre 2012 et 2015, et publiée en 2016. L'échantillon comportait 85.4% de femmes (âge moyen 56.9 ans)

et 14.6% d'hommes (âge moyen 66.6 ans). Il en ressortait que 60% des prescriptions étaient hors AMM avec trois mésusages prédominants : la délivrance chez les hommes dans 15% des cas, la délivrance sans ECBU chez 45% des femmes alors qu'il est rappelé que le « traitement curatif sera débuté après documentation microbiologique de l'épisode en cours », la délivrance pour une durée supérieure à 7 jours dans 8% des cas [160].

### *2.2.1.2 La recommandation AFSSAPS 2015 sur la prise en charge des infections urinaires*

Suite aux révisions thérapeutiques successives, l'ANSM publia en 2013 un rapport d'expertise portant sur la caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques » [161]. Ces molécules à fort impact écologique étaient génératrices de résistances bactériennes et nécessitaient une mise en alerte des praticiens quant à leurs prescriptions.

Ces molécules pourvoyeuses d'antibiorésistance sont : l'association amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines avec une grande préoccupation pour les administrations par voie orale puis les céphalosporines de troisième et quatrième génération et enfin les fluoroquinolones. La témocilline est citée également mais en soulignant la notion d'une dose optimale non établie.

Une autre catégorie est avancée par l'ANSM : les antibiotiques de dernier recours. À noter la présence des pénèmes vis-à-vis des bactéries à gram négatif, du linézolide vis-à-vis des cocci à gram positif ou encore la fosfomycine injectable vis-à-vis des bactéries à gram positif et gram négatif.

La relecture de l'ensemble des recommandations depuis le début des années 2010 a amené à de nombreuses refontes des lignes antibiotiques et de la gestion de l'antibiorésistance.

Dans le cadre de la cystite simple, motif de consultation non négligeable en médecine ambulatoire, il était primordial d'encadrer la pratique antibiotique même si l'évolution naturelle amène à une guérison dans 25-45% des cas [162, 163].

La disparition des C3G orales dans le traitement probabiliste et le message fort de l'épargne des fluoroquinolones entraînent leur utilisation de plus en plus limitée. Par ailleurs, la connaissance de l'épidémiologie des cystites et de l'antibiorésistance, avec la création du seuil théorique de 20% justifiant l'épargne des antibiotiques impliqués, renforce la mise en retrait de molécules anciennement utilisées comme le TMP-SMX.

Ainsi les lignes antibiotiques furent revues et favorisent le faible impact écologique en préservant au maximum le microbiote intestinal [164].

La SPILF proposa dès 2014 des situations cliniques justifiant ou non la prise en compte du risque d'infection à *E. coli* BLSE dans le traitement probabiliste des pyélonéphrites aiguës et des infections urinaires masculines.

Les facteurs de risque de BLSE sont principalement pris en compte dans le cadre des infections urinaires graves afin d'adapter au mieux l'antibiothérapie probabiliste selon le terrain (tableau XI).

**Tableau XI : situations cliniques justifiant ou non la prise en compte du risque d'infection à *E. coli* BLSE. Recommandation AFSSAPS de 2015**

4 FDR BLSE à rechercher si élément de gravité	Prise en compte du risque EBLSE			
	IU sans signe de gravité (simple ou à FDR de complication)	IU grave		
		Geste urologique	Sepsis grave	Choc septique
- colonisation / IU à EBLSE < 6 mois	non	oui	oui	oui
- amox-clav ou C2G ou C3G ou FQ < 6 mois	non	non	non	oui
- voyage récent en zone d'endémie	non	non	non	oui
- hospitalisation < 3 mois	non	non	non	oui
- vie en long séjour	non	non	non	oui

Le message de l'antibiorésistance était souligné par l'ajout d'un tableau synthétique de ces résistances au sein de la dernière recommandation (tableau XII).

**Tableau XII : Synthèse des résistances d'*E. Coli*. Recommandation AFSSAPS de 2015**

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

\* 3% pour les cystites aiguës simples dans une étude, ARESC 2003-2006

\*\* En appliquant les concentrations critiques du CA-SFM recommandées jusqu'en 2013 inclus.

Le message fort de l'augmentation de la part de BLSE dans les infections urinaires communautaires était primordial, il apparaissait comme une sensibilisation importante des praticiens ambulatoires. La variation importante de la résistance aux fluoroquinolones et des infections urinaires à BLSE en fonction des terrains devait mettre en garde les prescripteurs sur leur proposition antibiotique.

Dans le cadre de la cystite, le traitement probabiliste consistait à améliorer les symptômes et limiter la pression écologique, ainsi les nouvelles lignes étaient :

- En première intention : fosfomycine-trométamol
- En deuxième intention : pivmécillinam
- En troisième intention : fluoroquinolone en prise unique (mais nécessité d'épargner) ou nitrofurantoïne (rares effets indésirables graves)

Dans le cadre de la cystite anciennement compliquée, la terminologie a été modifiée : passant de compliquée à « à risque de complication ».

Avant tout traitement, l'évaluation clinique et la recherche des facteurs de risque de complication doivent permettre de catégoriser au mieux l'entité clinique présentée.

Les facteurs de risque de complication sont :

- toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, quelle qu'elle soit (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent...).
- sexe masculin, du fait de la fréquence des anomalies anatomiques ou fonctionnelles sous-jacentes.
- grossesse (voir chapitre spécifique).
- sujet âgé : patient de plus de 65 ans avec > 3 critères de fragilité (critères de Fried) :
  - o perte de poids involontaire au cours de la dernière année,
  - o vitesse de marche lente,
  - o faible endurance, faiblesse/fatigue, activité physique réduite),
  - o ou patient de plus de 75 ans.
- immunodépression grave
- insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30 ml/min).

Le principe fondamental était de différer l'antibiothérapie, si le tableau clinique présenté le permettait, afin d'adapter au mieux selon les résultats de l'ECBU de l'antibiogramme. Si le traitement ne pouvait être différé, l'adaptation s'effectuait en fonction de l'antibiogramme et de traitements recommandés :

- amoxicilline
- pivmécillinam
- nitrofurantoïne
- triméthoprim
- amoxicilline-acide clavulanique, céfixime, fluoroquinolone, TMP-SMX
- fosfomycine-trométamol sur avis d'expert

Si le traitement ne pouvait être différé, il était proposé :

- en première intention : nitrofurantoïne

- en deuxième intention : céfixime ou fluoroquinolone (ciprofloxacine, ofloxacine)

Dans le cadre de la cystite aiguë récidivante, le modèle probabiliste apparaissait similaire à la recommandation de 2008. La ligne thérapeutique envisagée était la même que la cystite aiguë simple. En revanche si une antibioprophylaxie était proposée sur des infections urinaires post-coïtales ou des infections urinaires très fréquentes, les antibiotiques étaient :

- En première intention : triméthoprime
- En deuxième intention : fosfomycine-trométamol

L'alternative proposée est le TMP-SMX dans ce cadre précis.

Pour les entités urinaires hautes que sont les pyélonéphrites, le modèle du traitement de la pyélonéphrite aiguë simple ou à risque de complication restait le même que celui proposé par l'AFSSAPS en 2008.

- Les fluoroquinolones : ofloxacine, ciprofloxacine et lévofloxacine.
- Les céphalosporines : céfotaxime (IM/IV) et la ceftriaxone (IM/IV/SC).

Le relai après obtention de l'antibiogramme recommandait une voie orale et un choix parmi :

- Amoxicilline
- Amoxicilline-acide clavulanique
- Céfixime
- Fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine)
- TMP-SMX

Dans le cadre d'une BLSE, il était privilégié les fluoroquinolones, le TMP-SMX ou encore les associations bêta-lactamines avec inhibiteur de bêta-lactamase si une CMI était connue. En second choix, la témocilline, la céfoxitine, la monothérapie d'aminoside ou encore les carbapénèmes.

Si une forme anciennement « compliquée », c'est-à-dire avec facteurs de risque de complication, était suspectée, le traitement probabiliste reposait sur celui de la pyélonéphrite simple. En revanche, la recommandation rappelait la recherche de prescription antérieure de quinolone ou fluoroquinolone dans les 6 mois précédents afin de mieux orienter le choix de l'antibiothérapie.

- Céphalosporines : céfotaxime ou ceftriaxone. Ces molécules sont à privilégier devant le risque majoré de résistance aux fluoroquinolones [77]
- Fluoroquinolones : ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine.

Au sein de la classe des infections urinaires masculines, 4 catégories étaient définies. Les infections urinaires graves caractérisées par un sepsis grave et un choc septique nécessitaient d'emblée une hospitalisation et impactait moins la prescription antibiotique en ambulatoire, de même que celles se présentant avec une rétention d'urine ou un terrain d'immunodépression grave.

En revanche, les deux dernières catégories touchaient plus directement la prescription antibiotique des médecins généralistes.

Le contexte de fièvre, mauvaise tolérance des signes fonctionnels urinaires motivaient une antibiothérapie probabiliste d'emblée après recueil d'urine. Ainsi le traitement probabiliste proposé était basé sur le même modèle probabiliste que la PNA : C3G ou fluoroquinolones. Un relai per os avec adaptation à l'antibiogramme et à la diffusion prostatique proposait : fluoroquinolone ou TMP-SMX. D'autres possibilités comme l'amoxicilline ou les C3G parentérales pouvaient être envisagées.

Le dernier modèle, apparu, était calqué sur la cystite à risque de complication : le tableau « cystite-like » ou infection urinaire masculine « pauci-symptomatique » se caractérisant par un tableau fruste : faiblesse des signes fonctionnels urinaires, absence de fièvre, il était alors suggéré d'attendre les résultats de l'ECBU pour une antibiothérapie documentée d'emblée.

## 2.2.2 Plans nationaux antibiotiques

L'implication des professionnels de santé (humaine et vétérinaire) dans la lutte contre l'antibiorésistance n'est pas l'unique axe de travail. Il semble nécessaire d'informer et impliquer le public mais également de discuter avec d'autres professionnels de santé comme les vétérinaires sur les pratiques antibiotiques et leurs conséquences.

### 2.2.2.1 Cas particulier de la médecine vétérinaire

Au niveau de la médecine vétérinaire et alimentaire, il est intéressant de poser un constat de cette situation spécifique. Des plans multiples furent instaurés avec des réseaux de surveillance [165] mais également l'implication des instances gouvernementales pour le bon suivi d'usage des produits de santé dès les années 1980-1990 [166]. L'utilisation des antibiotiques varie en fonction des espèces animales. De ce fait, d'un point de vue global, il est à noter que les tétracyclines et les sulfamides-triméthoprime représentent la plus grande quantité du tonnage des antibiotiques commercialisés avec respectivement 46.4% et 20% en 2002. Comparativement à la médecine humaine, à la même époque, le tonnage était dominé par les bêta-lactamines avec 68.4% et les macrolides et substances apparentées représentant 15.1%. À cette même date, les tonnages totaux représentaient 1295 tonnes en médecine vétérinaire et 728 tonnes en médecine humaine [166, 167]. Fort de ce constat, les instances souhaitent collecter des données pharmacologiques et bactériologiques lors des essais précliniques et cliniques dans le but de mieux contrôler l'émergence des résistances et des processus d'adaptation des germes. Par la suite, l'intérêt principal est de rédiger et diffuser des guides d'usage mieux adaptés pour les différentes espèces animales [168]. De façon concomitante, il est rappelé la nécessité d'entretenir les connaissances des vétérinaires dans le cadre de la formation continue voire d'encourager les spécialisations. De plus, la bonne information des éleveurs par les vétérinaires,

renforcer l'initiative de formation des éleveurs mais également des plans antibiotiques les concernant doivent permettre une prise de conscience des conséquences de la présence de résidus moléculaires dans l'environnement secondairement à l'utilisation des antibiotiques [168]. Dans l'optique de surveillance, initialement réservée à la filière bovine, l'extension aux filières porcines et avicoles en collaboration avec les services vétérinaires, les laboratoires d'analyses vétérinaires privés et publics, les organismes de recherches et l'ONERBA sera en relation progressive avec un programme de surveillance européen (ARBAO). Autre outil instauré est le réseau de surveillance Resapath [165], anciennement Résabo, est basé sur les antibiogrammes réalisés dans le cadre du diagnostic vétérinaire, le principe étant de définir des profils types sur lesquels une vérification de l'antibiogramme doit être réalisée pour éviter les erreurs de diagnostic. Cette communication des informations sur la résistance aux antibiotiques au sein du réseau et à destination des praticiens favorise l'utilisation raisonnée de ces médicaments [169]. Pour exemple final, le plan ecoantibio débuté en 2012, terminé en 2017 permit d'encadrer l'usage antibiotique et d'amener une baisse de 36.6% de l'exposition des animaux aux antibiotiques pour un objectif initial de 25% [170]. Par ailleurs, une reprise du message porté au début des années 2000 lors du premier plan de lutte contre l'antibiorésistance en médecine humaine fut réadapté en 2014 : « les antibiotiques, pour nous non plus, c'est pas automatique ». Au vu du résultat positif de ce plan, une seconde version ecoantibio 2 débuta en 2017 pour terminer en 2021 avec comme message clé : « les antibiotiques, comme il faut, quand il faut ».

#### *2.2.2.2 Les plans antibiotiques pour la médecine humaine*

Parallèlement à la médecine vétérinaire, de multiples plans de lutte contre l'antibiorésistance pour la médecine humaine, au sein du territoire français, furent instaurés. Le plan Kouchner avec la circulaire n°272 du 2 mai 2002, relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux, fut le premier grand texte de loi d'encadrement de la pratique antibiotique.

Elle instaurait le médecin référent en antibiothérapie. Dans cette circulaire, il était avancé 5 propositions :

- Une structure opérationnelle en 3 niveaux
  - o Commission des anti-infectieux (CAI)
  - o Équipe opérationnelle en infectiologie (EOI)
  - o Correspondant en antibiothérapie dans chaque service
- Une aide à la prescription :
  - o Référentiels et recommandations
  - o Mise à disposition des informations, en particulier épidémiologiques
- Un encadrement de la prescription
  - o « formulaire » et liste des antibiotiques « sous contrôle »
  - o ordonnances spécifiques nominatives; le cas échéant limitatives
  - o réévaluation des traitements à J2-3 et à J 7
- Une politique d'évaluation et d'amélioration de la surveillance
- Une formation à tous les niveaux

Les plans antibiotiques s'enchaînèrent avec trois grandes périodes. Le premier plan de 2001 à 2005 avec le message clé de 2002 : « les antibiotiques, c'est pas automatique ». En termes de résultat, entre 2002 et 2004, une baisse de la consommation d'antibiotiques de 16% fut atteinte, ce qui correspond à 6,4 millions de traitements inappropriés et à une économie annuelle de 100 millions d'euros. La prescription pédiatrique fut la plus touchée avec une baisse de 20,6% chez les 0 à 6 ans motivant la reconduite de cette campagne en octobre 2005 [171].

Le deuxième plan 2007-2010 avec le slogan de 2010 : « Les antibiotiques utilisés à tort ils deviendront moins fort » [172]. Le principe de cette deuxième édition était de poursuivre les actions du plan 2001-2005. La tendance globale était à la diminution entre 2000 et 2008. En médecine de ville, cela représentait 15 à 20% tandis qu'à l'hôpital cela était de 10 à 15%. La grande décroissance s'observa durant la période 2002-2004. Après cette date, une phase de stagnation jusqu'en 2008 posa le constat

d'une limite aux actions entreprises secondaires au premier plan. L'augmentation progressive des prescriptions antibiotiques s'observa en ville à partir de 2009 [173].

Le troisième plan de 2011 à 2016 [174] était un plan national pour une juste utilisation des antibiotiques avec 3 axes stratégiques :

- Renforcer l'efficacité de la prise en charge des patients
- Préserver l'efficacité des antibiotiques existants
- Promouvoir la recherche

Dans un principe d'homogénéisation des pratiques, la création du statut de référent antibiotiques dans les établissements de santé privés était posé par le décret n°2013-841 du 20 septembre 2013 [175].

En 2015, il fut établi un groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques avec un nouveau slogan : « tous ensemble, sauvons les antibiotiques ». Les objectifs principaux furent de diminuer la surprescription d'antibiotiques et améliorer le dialogue patient-médecin. Afin d'atteindre ces objectifs, 5 mesures phares furent proposées :

- Création de centres de conseil régionaux en antibiothérapie (CRCA) et équipes multidisciplinaires hospitalières
- Paiement à la performance, certification, évaluation
- Recommandations de la HAS sur l'antibiothérapie
- Réduction des durées de traitement
- Pack d'engagement des prescripteurs à bien prescrire les antibiotiques

En novembre de cette même année, une nouvelle campagne fut instaurée avec comme slogan : « Les antibiotiques juste ce qu'il faut ». Cette campagne posait l'engagement personnel du médecin et celui des institutions, plus particulièrement les centres de santé comme les hôpitaux. Les objectifs étaient :

- D'engager les prescripteurs dans le bon usage des antibiotiques, partant du constat que l'engagement individuel et rendu public (affiché) est efficace sur la pertinence des prescriptions antibiotiques.
- De réduire la prescription des antibiotiques et de limiter l'émergence de bactéries multirésistantes.
- De préserver les acquis dans le traitement des maladies infectieuses.
- Et de valoriser le professionnalisme et l'engagement du corps médical sur cet enjeu de santé publique.

Un an plus tard, le 17 novembre 2016, un programme interministériel sur la maîtrise de l'antibiorésistance lança de nouvelles mesures avec comme objectif une diminution de la consommation d'antibiotiques de 25% d'ici 2018 et a fortiori de réduire les conséquences sanitaires et environnementales de l'antibiorésistance [176].

Au total, il fut objectivé une diminution de la consommation antibiotique entre 2000 et 2015 de 11.4% mais une tendance à la reprise se confirme depuis 2010. Plus précisément, les enquêtes soulignèrent une majoration de la dose/1000 habitants/jour passant de 28.9 en 2005 à 29.9 en 2015. Les affections de l'appareil urinaire représentant 15% des principaux diagnostics associées aux prescriptions d'antibiotiques renforçant leur statut d'affections courantes derrière les infections ORL et pulmonaires basses. Par ailleurs, il est à préciser que 71% des prescripteurs sont des généralistes [177]. Ce constat global pose la problématique des prescripteurs et de leurs actions mais également de leur formation dans le but de mieux utiliser les antibiothérapies.

## 3 Les prescripteurs et leur formation

### 3.1 La formation universitaire

L'encadrement des bonnes pratiques antibiotiques débute dès la faculté de médecine par l'apprentissage des grands cadres nosologiques et de leurs traitements. L'enseignement initial dissocie pathologies (enseignement de bactériologie, mycologie et virologie) et traitements (pharmacologie) durant le premier niveau des études médicales. Par la suite, l'enseignement des maladies infectieuses permet d'englober ces connaissances et de présenter la totalité de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de chaque pathologie infectieuse. Ce tronc commun consent à une assise de connaissances commune à tous les praticiens et ce, conformément aux grands guides de bonne pratique et recommandations publiés par les grands acteurs (professeurs et membres de comité de rédaction).

Secondairement, la formation universitaire encadre « l'après faculté » avec des diplômes universitaires et interuniversitaires. Ainsi, les diplômes universitaires sont répandus sur le territoire et proposent, par exemple, de « bien utiliser les antibiotiques en pratique clinique » dans un apprentissage d'une vingtaine d'heure [178] à un DIU « antibiologie et autres traitement antiinfectieux » d'une centaine d'heure [179]. Ces objectifs per et post-internat sont de prendre en charge de façon optimale les maladies infectieuses, l'adaptation de ces thérapeutiques spécifiques sur des terrains particuliers et l'identification du caractère d'urgence de délivrance antibiotique.

## 3.2 Mise à jour des connaissances des praticiens

### 3.2.1 Formation médicale continue

La médecine ambulatoire s'est vue confrontée ces dernières années à une prise de conscience réflexive des pratiques et de l'importance de l'évaluation de ces dernières [180, 181, 182]. Ces évaluations furent l'objet de multiples publications avec la création d'agences et organismes comme l'Agence Nationale pour le Développement de l'évaluation Médicale puis celle de l'ANAES [183, 184]. La compréhension de l'évaluation des bonnes pratiques a permis de souligner l'impact positif sur la formation des professionnels de santé tant sur la mise à jour des connaissances que sur la bonne qualité des soins [181, 185-189]. A fortiori, les outils de bonne pratique disponibles pour les professionnels de santé ont un effet plus stimulant que la simple connaissance des recommandations [189]. La FMC et les références médicales en sont des exemples pertinents et les mieux évalués actuellement [189, 190, 191]. Ce contexte de perfectionnement des soins est devenu depuis ces vingt dernières années un souhait des gouvernements, des médecins et des patients. Ce d'autant plus qu'un point primordial est la forte demande majoritaire des médecins, quel que soit le problème de santé publique abordé, de formations complémentaires. La formation initiale paraissant insuffisante, ou inadaptée, et la formation continue couvrant insuffisamment les besoins des praticiens. Fait soulignant cette donnée, présente dans l'enquête de Ventelou et al. explicitant une probable solitude à la pratique de la médecine, est que « l'expérience auprès des patients » apparaît soit en première, deuxième ou troisième position des principales sources d'information [192] (tableau XIII).

**Tableau XIII: principales sources d'informations selon la pathologie prise en charge**

Sources	Prise en charge du handicap	Prise en charge des problèmes de poids chez l'adulte	Prise en charge de l'état dépressif majeur
	% (n = 600)	% (n = 600)	% (n = 542)
Revue médicale	35,2	<b>50,1</b>	17,8
Enseignements universitaires et/ou formation continue	11,0	25,2	<b>31,1</b>
Expérience avec les patients	<b>47,2</b>	10,4	23,6
Contact avec d'autres professionnels (spécialistes, associations, services spécialisés...)	3,9	8,1	12,9
Guide de bonne pratique	-	0,3	11,5
Autres (média, presse...)	2,6	5,9	3,0

De : Ventelou B, Paraponaris A, Sebbah R, Aulagnier M, Protopopescu C, Gourheux J-C, et al. Un observatoire des pratiques en médecine générale : l'expérience menée en région Provence-Alpes-Côte-d'Azur. *Revue française des affaires sociales*. 2005;(1):12760.

La formation du médecin fut initialement une obligation morale à travers le serment d'Hippocrate puis dans le code de déontologie [193]. Par la suite, elle acquiert en 1996 le statut d'obligation légale [194].

La réglementation évolua pour atteindre la création du développement professionnel continu (DPC) avec la loi du 21 juillet 2009, cette obligation de formation est référée à l'article 59 où le DPC a pour objectifs « l'évaluation des pratiques professionnelles, le perfectionnement des connaissances, l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins ainsi que la prise en compte des priorités de santé publique et de la maîtrise médicalisée des dépenses de santé » [195]. Le code de santé publique s'est vu également modifié avec un décret en 2011 relatif à l'organisme gestionnaire du DPC pour poser l'approbation en 2012 de la convention

constitutive du groupement d'intérêt public « organisme gestionnaire du développement professionnel continu ». Les orientations nationales furent posées par arrêté en 2013 avec une liste précise destinée aux professionnels de santé [196].

L'implication des instances de santé dans le DPC permet de multiples encadrements et outils afin de rendre plus efficiente la formation et la sensibilisation des médecins. Les méthodes HAS se sont vues approprier par les organismes de DPC et ciblent six grandes approches [197] :

- à partir d'une formation : une approche pédagogique ou cognitive avec des formations présentielle (congrès, séminaires, formation universitaire), à distance (e-learning, supports numériques), diplômantes ou certifiantes comme les DU ou encore les revues bibliographiques et analyse d'articles.
- à partir d'une analyse de pratiques professionnelles, d'une analyse de dossiers avec des approches en analyse de pratique. 10 fiches sont proposées notamment l'audit clinique, les patients traceurs, le suivi d'indicateurs ou encore le groupe d'analyse de pratiques.
- à partir d'un travail en équipe à l'aide de protocoles en vue de prévenir les risques et notamment l'exercice coordonné protocolé pluriprofessionnel.
- à partir d'une démarche qualité avec des dispositifs spécifiques notamment sur le programme d'éducation thérapeutique (loi HPST) ou encore le protocole de coopération.
- à partir de l'ensemble et de la recherche avec la publication d'articles scientifiques, de recherche clinique en matière d'amélioration de la qualité et de la sécurité, investir des formateurs pour des activités de DPC ou la maîtrise de stage.
- à partir d'une mise en situations avec des sessions de simulation en santé. A ce niveau, les médecins généralistes sont investis ce domaine pour une meilleure gestion de leur pratique et de leur santé personnel avec notamment les groupes BALINT [198, 199] ou les groupes de pairs.

Toutes ces méthodes permettent une approche encadrée de la formation et de l'implication des médecins. En revanche, leur amélioration semble nécessaire pour renforcer l'efficacité de la transmission de messages clés pour la pratique.

Ces approches multiples permettent au mieux d'axer efficacement la pratique antibiotique et l'investissement de l'ensemble des acteurs ayant un rôle dans la prise en charge infectieuse. La question de groupe d'analyse sur la pratique antibiotique semble pertinente pour la médecine de ville avec un exercice protocolé pluriprofessionnel notamment avec le pharmacien et le biologiste. Le médecin généraliste présente une activité variée et notamment sur des structures de soins comme les EHPAD où nous avons pu voir le risque accru de BLSE notamment par le biais d'accumulations de facteurs de risque pour les patients vivant dans ces établissements.

### **3.2.2 Evaluation des pratiques professionnelles**

Dans un souci d'assurer une bonne poursuite et une installation adaptée des nouvelles pratiques et recommandations proposées, les instances gouvernantes ont voulu créer un organisme dédié (conseil national de FMC) et une réglementation encadrant cette démarche. Les raisons sont multiples et touchent de multiples domaines comme l'assurance d'une bonne délivrance de soins de qualité, d'un encadrement des dépenses de santé, d'un contrôle des directives proposées aux professionnels de santé et de créer un cadre légal à ces procédures.

Comme vu précédemment avec la FMC, la réglementation de la pratique et la législation de l'EPP permirent de créer un cadre unique pour l'EPP obligatoire. En 1999, le premier décret en pose les modalités individuelles ou collectives [202]. Ce texte lie EPP et analyse de l'évolution des dépenses médicales. Par la suite, la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie renforce le principe d'évaluation des pratiques professionnelles. La création à cette même date de la Haute Autorité de Santé est primordiale car elle devient la première instance participant à la mise en

œuvre d'actions d'EPP [203]. Le décret n°2004-1139 du 26 octobre 2004 précise le rôle de la HAS quant à l'évaluation des pratiques par sa nécessité de définir la procédure d'accréditation des médecins et des organismes agréés, de donner un avis sur les organismes agréés par les conseils nationaux de formation médicale continue et habiliter les médecins chargés de l'EPP des médecins libéraux [204]. En 2005, la législation évolue afin d'intégrer l'EPP à la FMC. Il est prévu, pour les médecins libéraux, une évaluation des pratiques organisée par des organismes agréés par la Haute Autorité de Santé après avis du conseil national de la formation médicale continue [205]. Par la suite, en 2006, la validation de l'EPP des médecins libéraux passe à une durée de 5 ans [206].

Dans sa globalité, les deux objectifs de l'EPP, partagés avec la FMC sont une démarche de qualité permanente et l'obligation, assortie de sanctions éventuelles, de la formation continue et de son efficacité perpétuelle posant un cadre réglementaire.

### **3.2.3 Des outils de perfectionnement**

Dans le but de prolonger et d'approfondir les connaissances des médecins généralistes, de multiples outils mis à disposition sur internet sont proposés pour appréhender au mieux la gestion antibiotique : [www.infectiologie.com](http://www.infectiologie.com), e-POPI, OMEDIT avec [omedit-paysdelaloire.fr](http://omedit-paysdelaloire.fr) ou encore [antibioclic.com](http://antibioclic.com) comme nous l'avons vu antérieurement. Dans un souci de mieux focaliser la formation et l'information des médecins généralistes, la HAS, en 2014, a publié deux documents destinés aux praticiens de premiers recours en ville [200]. L'objectif est de préserver l'efficacité des antibiotiques par une aide à la prescription et le rappel d'outils tels que les tests rapides d'orientation diagnostique : TDR et BU [201]. Le second document se fixe notamment sur le rappel de parcimonie de certains antibiotiques ou familles d'antibiotiques : l'association amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines de troisième génération (orales ou injectables) et les fluoroquinolones [201].

### 3.3 Difficultés de la formation et de la pratique

Le constat des difficultés autour des recommandations est riche d'études. Dès 1987, il fut mis en évidence une compliance de 50% suite à la publication de 11 recommandations de bonne pratique aux Etats-Unis [207]. Un parallèle était fait au Canada en 1997 sur un panel de 1878 médecins généralistes où 52% évoquait utiliser au moins une fois par mois les RBP [208]. En 2010, Mickan et al., effectuent une revue de la littérature soulignant que 90 % des médecins connaissent les recommandations de bonne pratique, 70 % les approuvent et les adoptent et seulement 40% les appliquent. Des barrières d'application sont soulignées, celles liées à la prise de position et à la pratique du médecin (accord incomplet avec les recommandations, difficultés d'application, manque de temps, manque d'expérience ou de confiance en soi, changement des habitudes difficile ou inertie clinique) et des barrières liés à l'environnement par exemple les capacités et les préférences des patients, le système de soin disponible voire le manque de matériel [209]. La diffusion des lignes directrices est trop passive pour effectuer un changement de comportement sans stratégies de mise en œuvre actives. Les outils de mise en œuvre multiples sont plus efficaces que les outils simples. Les rappels d'information semblent avoir la meilleure preuve d'efficacité démontrée jusqu'ici, mais ils peuvent n'avoir été testés que dans des situations étroites où il y avait un consentement par des cibles de modification de pratique qu'un changement de comportement était nécessaire. Certains outils comme les rappels (de définition et de prises en charge) et lignes directrices semblent être les plus pertinents pour former et encadrer les praticiens. Investir les connaissances des médecins sur le long terme semble donc rester le modèle le plus efficace [210].

A fortiori, l'interrogation entre la bonne connaissance des RBP et le manque d'applications de ces dernières est une piste de travail. Il manque une meilleure compréhension de ce fossé entre théorie et pratique. La question peut se poser d'une réflexivité voire d'une approche critique des RBP par les médecins généralistes. De cet esprit critique, le praticien impose sa limite à l'application de la recommandation en recherchant une cohérence dans l'écrit et un parallèle voire une application à sa patientèle [211]. Ainsi se pose la question de l'acceptation du médecin

à la recommandation, Green et al., en 2005, posent la décortication de cette acceptation par trois étapes : l'étape déclarative avec la construction en mémoire de nouvelles informations, le stade procédural par la traduction des connaissances déclaratives en règles d'action puis le stade autonome où la répétition de l'usage des données amène à un fonctionnement automatique. Cela donne trois phases pour l'application des RBP : la prise de conscience, l'acceptation puis l'adoption [212]. Chaque étape peut présenter des obstacles, ces derniers ont été analysés et peuvent expliquer le refus d'investissement de certains praticiens. Ces limites sont par exemple le manque de preuves ou encore l'ajout d'avis subjectifs au sein des données scientifiques durant la phase de prise de conscience. Autres limites, les biais personnels peuvent jouer un rôle majeur comme une expérience individuelle négative avec un patient ou une contradiction entre la formation initiale et la formation continue. D'autres limites personnelles dans la prise de position et de la pratique du médecin sont importantes comme les difficultés d'application, manque de temps [213], manque d'expérience ou de confiance en soi, changement des habitudes difficile ou inertie clinique. Des limites externes sont également majeures : les capacités et les préférences des patients, le système de soin disponible voire le manque de matériel [214] comme évoqué dans le travail de Mickan et al., en 2011 [209]. Le caractère global avancé par les recommandations peut freiner leur mise en place par un manque de personnalisation et d'individualisation nécessaire à la pratique en médecine de ville [215], l'occurrence universelle de la variation biologique entrave les tentatives d'extrapoler les preuves, que ce soit de la recherche fondamentale ou appliquée, à des patients individuels [216].

Ces informations sont d'autant plus intéressantes qu'elles sont soulignées dans une étude française de 2006 portant sur la recommandation du traitement de diabète de type 2 et son application chez 75 médecins généralistes. La majorité était en accord avec le contenu mais ces mêmes médecins se sentent limités à l'application par un manque de formation et une rigidité de l'écrit par rapport à la réalité clinique [217].

*De ces constats multiples : le volume important et la fréquence non anecdotique des infections urinaires dans la pratique quotidienne ; la consommation majeure d'antibiotiques au niveau européen et au sein du territoire français ; les risques de résistances acquises et les enjeux microbiologiques qui en découlent à l'échelle individuelle ainsi qu'au niveau collectif voire sociétal ; l'importance de l'information et de la formation des professionnels de santé et dans une autre mesure du grand public ; de l'enjeu de la diffusion des recommandations de bonne pratique pour les prescripteurs, tous types d'exercices confondus **sont autant d'arguments qui ont motivé ce travail de thèse**. Ainsi, notre volonté d'explorer et de mieux comprendre la pratique antibiotique des médecins généralistes face aux infections urinaires nous a amené à proposer un outil d'évaluation de leurs prescriptions. De ce fait, poser un état des lieux des connaissances des praticiens, leur proposer une formation dédiée à la prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections urinaires et in fine évaluer l'impact de notre intervention nous apparaissait comme un moyen utile et pratique d'aborder ce sujet.*

## DEUXIEME PARTIE

### 4 Objectifs

#### 4.1 Primaire

Comme vu dans la première partie, de multiples notions d'antibiologie et d'antibiothérapie furent publiées ces dernières années et plus particulièrement les recommandations AFSSAPS de 2008 puis 2015. L'évolution des pratiques entre les années 2000 et les années 2010 s'est vu dominer par des messages clés et des modifications de prescription antibiotique.

Cette étude pose comme objectif primaire l'état des lieux des connaissances des médecins généralistes sur 4 secteurs de santé de la Vienne et des Deux-Sèvres quant à la dernière recommandation des infections urinaires de 2015. Cet état des lieux des connaissances se focalise sur la pratique antibiotique probabiliste des médecins généralistes quant aux infections urinaires vues en ambulatoire. Cet objectif se conçoit comme la première partie d'une EPP. La deuxième partie de ce travail sera la formation proposée lors de soirées FMC organisée. Parallèlement, l'origine des sources d'information était demandée aux médecins généralistes sur leur pratique antibiologique des infections urinaires. Il était posé comme question : « Avez-vous eu connaissance des dernières recommandations des infections urinaires? Dans quelles sources et revues, avez-vous puisé vos connaissances? ».

#### 4.2 Secondaire

Comme objectif secondaire, notre travail est d'évaluer l'impact de la formation dans cette EPP. Cette phase représente la troisième et dernière partie de l'EPP, soit l'évaluation des pratiques professionnelles au sortir d'une formation. Ainsi, nous allons évaluer l'impact de la FMC sur la pratique de prescription antibiotique avec le même questionnaire à distance de la formation.

## 5 Matériels et Méthodes

### 5.1 Type de l'étude

Cette étude est quantitative, de pratique observationnelle en objectif primaire grâce à un questionnaire auprès de médecins généralistes de 4 secteurs FMC, étude avant-après en objectif secondaire.

### 5.2 Descriptions du tableau de recueil

Nous avons créé un tableau de recueil d'intentions de prescriptions (annexe 1), composé de multiples entrées. Il y est présenté les entités cliniques urinaires les plus souvent observées et un ensemble de prescription antibiotique standardisée en probabiliste : cystite aigue simple, cystite aigue avec facteurs de risque de complication, cystite aigue récidivante, pyélonéphrite aigue simple, pyélonéphrite aigue avec facteurs de risque de complication, pyélonéphrite aigue grave, infection urinaire masculine simple et infection urinaire masculine compliquée.

Les antibiotiques proposés sont : amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, pivmécillinam, pénicilline G, cloxacilline, ceftriaxone, céfixime, cefpodoxime, méropénème, ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, amikacine, gentamycine, netilmicine, tobramycine, triméthoprime, triméthoprime-sulfaméthoxazole, fosfomycine, nitrofurantoïne, pristnamycine et josamycine. Ils furent rangés par classe antibiotique et détaillés en sous-classes pour aider à une meilleure classification comme pénicillines et céphalosporines mais également leur voie d'abord : intraveineux, intramusculaire ou per os.

Pour chaque entité, le praticien pose ces propositions d'antibiotiques multiples en probabiliste. Quatre antibiotiques maximum par entité clinique sont possibles pour le participant, se justifiant par un nombre de trois lignes antibiotiques dans les algorithmes de traitement des infections urinaires (1<sup>ère</sup> ligne, 2<sup>ème</sup> ligne et 3<sup>ème</sup> ligne)

avec parfois deux antibiotiques dans une même ligne (exemple de la troisième ligne de la cystite aiguë simple [164]).

Aucune classification du choix ne fut effectuée, les quatre propositions maximum sont libres, selon la volonté du praticien. De ce fait, plusieurs choix de traitements probabilistes de première ligne et d'une alternative étaient possibles si les médecins le souhaitaient.

### 5.3 Populations médicales

Le nombre de médecins généralistes en activité régulière à l'échelle départementale des Deux-Sèvres était de 465 en 2015 avec une projection de 446 en 2018. Pour la Vienne, le nombre en 2015 était de 622 avec une projection de 614 en 2018 [218].

Six secteurs de santé des Deux-Sèvres et de la Vienne furent sélectionnés. Un secteur en Deux-Sèvres et Un secteur en Vienne avaient déjà reçu la formation médicale sur la dernière recommandation des infections urinaires et furent donc écartés.

Deux secteurs de santé des Deux-Sèvres (figure 12) et deux secteurs de la Vienne (figure 13) furent observés pour cette étude. Ceux des Deux-Sèvres regroupaient d'une part le secteur de Bressuire et des territoires alentours comme Moncoutant et Argenton-Chateau et d'autre part le secteur de Niort. Les deux secteurs de la Vienne se répartissaient sur ceux de Lusignan, Vivonne et Civray. Les médecins généralistes devaient être thésés, en activité libérale, rattachés à une FMC de secteur et n'ayant pas été formés auparavant sur la dernière recommandation des infections urinaires.

Les critères d'exclusion furent les participants internes de médecine générale, médecins généralistes thésés sans pratique ambulatoire, les questionnaires incomplets, remplis durant la phase de cours de la soirée FMC ou non rendus.

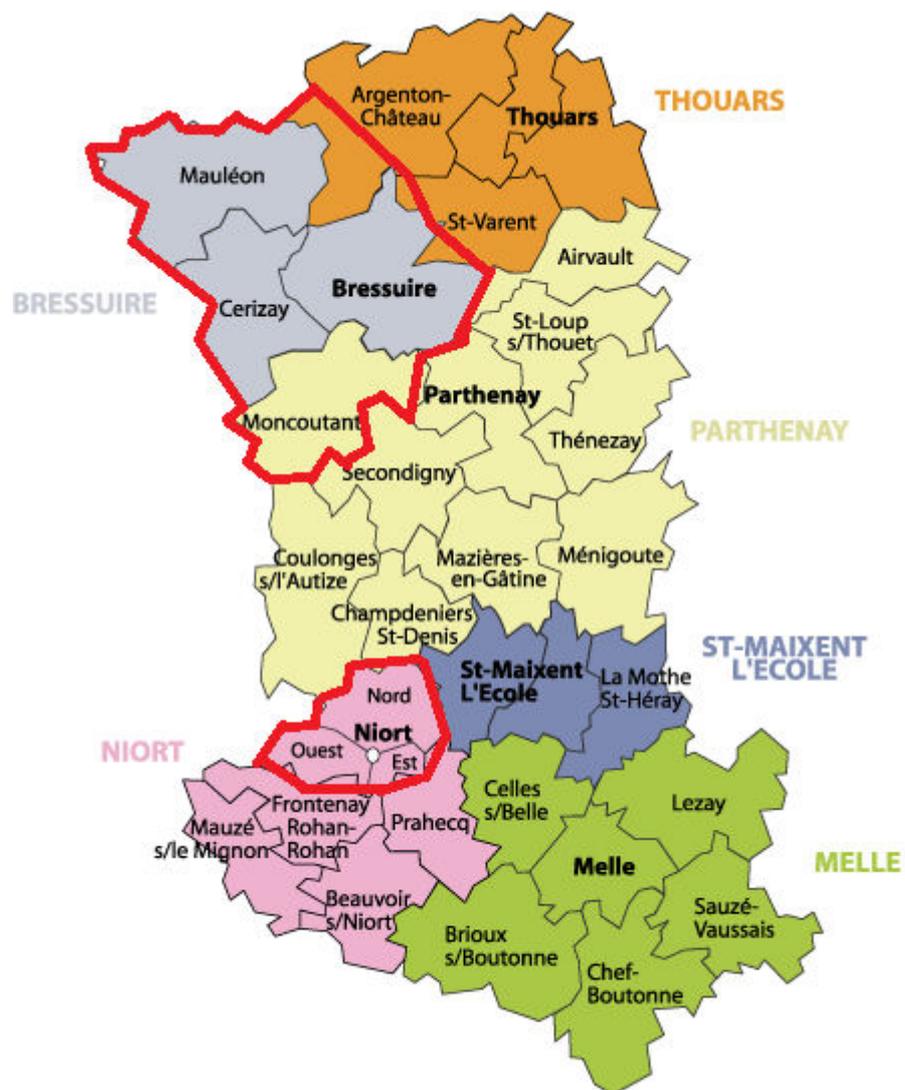


Figure 12 : Carte du département des Deux-Sèvres

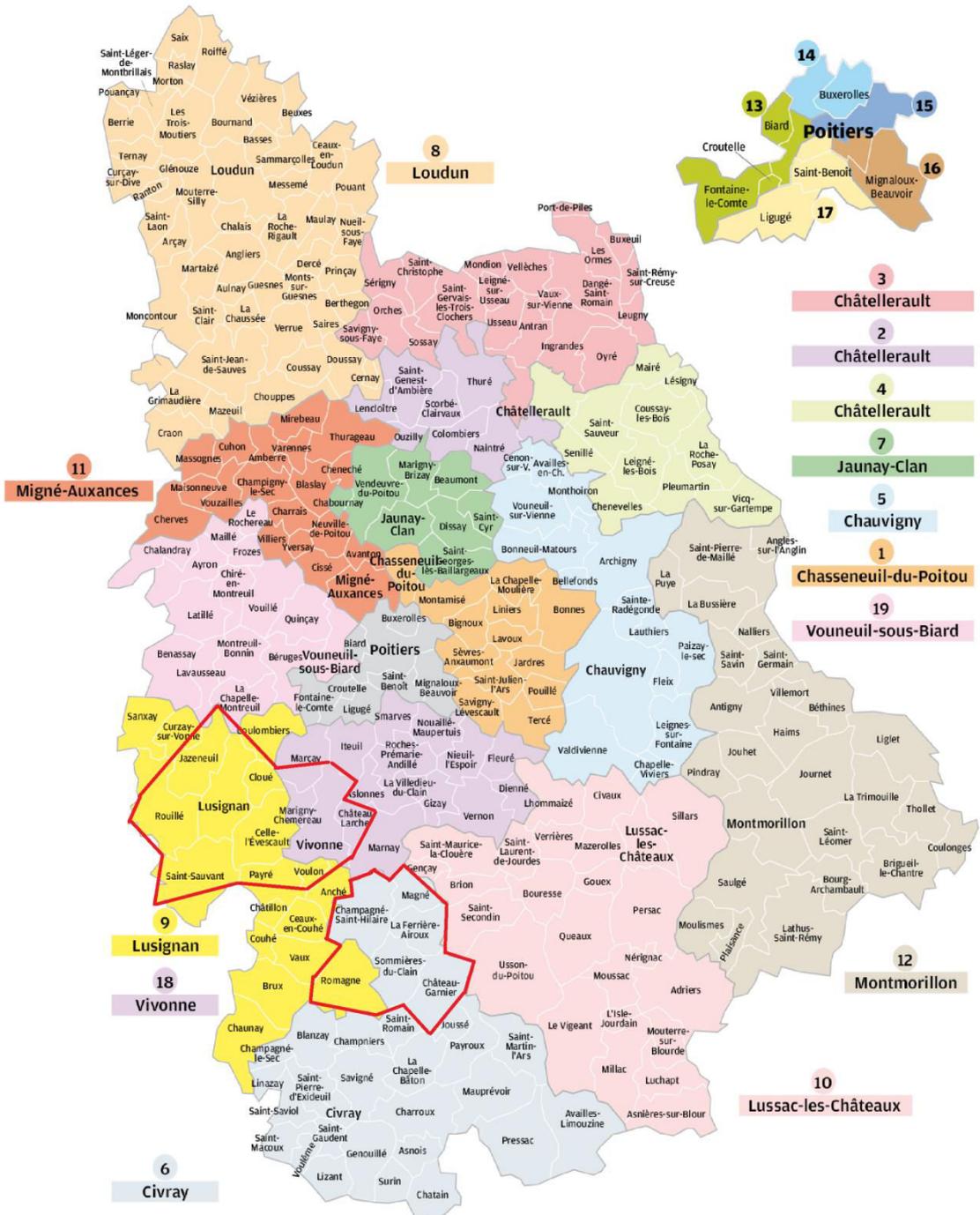


Figure 13 : Carte du département de la Vienne

## 5.4 Déroulement de l'étude

### 5.4.1 Recueil des connaissances avant la formation

L'évaluation des tendances des prescriptions antibiotiques face aux infections urinaires passa par la proposition d'intervenir lors de soirées FMC de médecins généralistes sur des secteurs de santé. Le recueil de données se fit de novembre 2016 à juin 2017, couvrant des variations saisonnières éventuelles. Nous avons organisé des soirées de formation médicale continue au sein des secteurs de santé sélectionnés dans le but de recueillir les données en présentiel, effectuer la présentation de FMC puis de rappeler le rôle de l'EPP avec le recueil des données à 3 mois par courriel.

Au niveau de l'organisation même, nous avons contacté les référents des secteurs FMC afin de convenir d'une date et de présenter le contexte de l'étude pour permettre une totale compréhension des participants. L'information était relayée par le référent aux membres de la FMC de secteur.

Durant la soirée FMC, les questionnaires furent posés de la même façon (M0): en début de réunion avant la formation, un même intervenant pour toutes les soirées a distribué le questionnaire, expliquant l'objet de l'étude. L'accord des praticiens était recueilli sur une feuille d'émargement avec leur adresse mail, cette fiche permit également le suivi des données et le recueil ultérieur de contrôle à 3 mois (M3).

Les praticiens ont bénéficié de quinze minutes environ pour répondre aux questionnaires, de façon anonyme et isolée.

La seule information identifiant les réponders sur les fiches réponses était leur appartenance au groupe de la localité.

Durant le recueil des données sur la grille, l'intervenant n'a répondu à aucune demande de précision sur les entités cliniques urinaires ou précision thérapeutique afin de ne pas entraver la collecte des données.

## 5.4.2 Formation

L'intervention s'effectuait durant une heure avec un diaporama standardisé, élaboré à partir de la recommandation des infections urinaires de 2015, des tableaux présentés dans cette recommandation et des études vues précédemment en première partie. Ce document était validé par une référente antibiotique hospitalière. La présentation s'effectuait de façon identique et répétée, le discours était reproductible et sous couvert de la référente antibiotique.

L'importance de notre intervention fut portée sur la transmission de messages clés simples, reprenant les grands arguments présents dans la recommandation AFSSAPS de 2015 sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections urinaires.

## 5.4.3 Le contrôle des connaissances à M3

Par la suite, le recueil des informations à M3 s'est effectué par un envoi par mail du tableau vierge accompagné d'un texte réexpliquant les motivations du travail. Le rappel s'est fait à de multiples reprises allant de M2 à M3+15 jours afin d'optimiser au mieux le nombre de retours.

## 5.5 Méthodes d'analyse des données

Les données étaient analysées de façon brute puis en proportion de prescriptions pour chaque entité.

Les intentions de traiter probabilistes étaient recueillies, additionner afin d'avoir un total d'intentions de traiter pour chaque entité clinique. Aucune hiérarchisation des prescriptions ne fut effectuée, il était présenté les propositions thérapeutiques pour chaque entité en effectifs puis en proportions.

Dans le cadre de l'objectif secondaire, une création de scores de réussite et de scores d'échec permit une comparaison fiable, reproductible et objective. Les variables quantitatives étaient décrites par le nombre d'observations d'antibiotiques ciblés et leur proportion pour chaque catégorie.

Le test permettant de comparer les deux mesures d'une variable quantitative effectuées sur les mêmes sujets fut le test t de STUDENT sur variables quantitatives appariées avec un risque d'erreur de première espèce alpha à 5%.

Le critère de jugement principal pour l'objectif secondaire était l'évolution des scores de réussite et d'échec : scores de conformité élaborés à partir de la recommandation des infections urinaires de 2015 et des études évoquées en première partie.

## 5.5.1 Création d'un score de réussite

### 5.5.1.1 Elaboration du score de réussite

Le choix des scores de réussite partait de la volonté de renforcer la transmission des éléments clés de la recommandation des infections urinaires. Le but principal du score de réussite était de mettre en évidence l'augmentation de l'usage des antibiotiques à faible impact écologique dans les lignes antibiotiques. Aucun score ne fut présenté dans la littérature répondant à nos critères, aucune antériorité d'analyse comparable à la nôtre ne put être retrouvée. Une élaboration d'un nouveau score s'imposa dans ce travail. Ce score devait se composer d'un minimum d'éléments pour être le plus pertinent et simpliste possible. À travers ce nouvel outil, nous voulions simplifier les recommandations, de ce fait, les scores se voyaient de composition limitée afin de ne conserver que les lignes antibiotiques qui nous apparaissaient comme les plus pertinentes, abordables et fidèles à l'esprit antibiologique. Par conséquent, nous désirions limiter les réponses à défaut.

De ce fait, pour chaque entité, il fut élaboré un score de réussite particulier :

- Cystite simple et cystite récidivante :
  - Dans un souci d'épargne des fluoroquinolones et des bêta-lactamines à larges spectres, elles furent retirées du score [2, 3, 7, 10-13, 15, 20-22, 24, 29-31, 47, 48, 57, 67, 76, 91-95, 103-107, 115-120, 126, 161, 164].
  - Conformément au souhait de l'AFSSAPS, l'épargne de la nitrofurantoïne est justifiée en probabiliste devant les effets secondaires graves. Sa présence fut supprimée du score dans cette optique [53, 76, 154-158, 160, 164].
  - Il est conservé la fosfomycine et le pivmécillinam pour le score de réussite. Choix souligné par le faible impact écologique. [23, 26, 29-31, 40, 42, 53, 65, 66, 76, 93, 99, 102, 121, 122, 126, 164]
- Cystite à risque de complication :
  - Il est écarté les fluoroquinolones et les céphalosporines proposées en deuxième intention dans la recommandation devant le fort impact écologique. [7, 10-12, 15, 20, 21, 44, 47, 48, 67, 76, 91-95, 103-107, 109, 115-120, 126, 161, 164]

- Il est conservé uniquement la nitrofurantoïne pour sa proposition en première ligne [69, 70-72, 96, 98, 126, 153, 160, 164].
- Cystite récidivante : en terme probabiliste, la prise en charge est calquée sur la cystite aigüe simple [164].
- PNA simple, avec facteurs de risque de complication ; infections urinaires masculines simples et avec facteurs de risque de complication :
  - Le score est constitué par la ceftriaxone et les fluoroquinolones dont l'ofloxacin, la lévofloxacin et/ou la ciprofloxacine [6, 10-13, 15, 40, 42, 43, 57, 77, 78, 99, 133-141, 144-152, 164].
- PNA grave : la situation est différente car moins en relation avec la pratique ambulatoire. Cependant, la notion de bithérapie, composée d'une céphalosporine de troisième génération parentérale type ceftriaxone et d'un aminoside comme l'amikacin, reste un message fort à transmettre pour le suivi de ces pathologies. De ce fait, le score est composé par ceftriaxone et amikacin [40-44, 164].

De plus, dans un souci de renforcement de notre approche, une restriction d'usage des antibiotiques dans les lignes probabilistes et dans de futures propositions pour de nouvelles recommandations fut proposée après la publication de la recommandation de 2015 [219]:

- Cystite à risque de complication : suppression du céfixime ou de la fluoroquinolone en deuxième intention, relai par fosfomycine-trométamol. Ceci renforce la question de l'épargne des fluoroquinolones notamment. Ainsi dans ce score de réussite, en relation avec les messages clés donnés, il n'est proposé qu'une ligne antibiotique.
- En revanche, la proposition d'écarter l'ofloxacin des lignes thérapeutiques n'est pas conservée dans le score de réussite de la pyélonéphrite étant donné le message transmis, en lien avec la dernière recommandation de 2015, lors des recueils de données.

### 5.5.1.2 Description récapitulative

En condensant les messages clés de nos interventions et de nos recherches, les scores de réussite peuvent se résumer par ce tableau (tableau XIV) :

**Tableau XIV : Récapitulatif des scores de réussite par entité clinique urinaire analysée**

<u>Entités cliniques urinaires :</u>	<u>Scores de réussite :</u>
<b>Cystite aigue simple</b>	Fosfomycine, pivmécillinam
<b>Cystite avec facteurs de risque de complication</b>	Nitrofurantoïne
<b>Cystite récidivante</b>	Fosfomycine, pivmécillinam
<b>Pyélonéphrite simple</b>	Ceftriaxone, ofloxacine, lévofloxacine et/ou ciprofloxacine
<b>Pyélonéphrite avec facteurs de risque de complication</b>	Ceftriaxone, ofloxacine, lévofloxacine et/ou ciprofloxacine
<b>Pyélonéphrite grave</b>	Ceftriaxone, amikacine
<b>Infection urinaire masculine simple</b>	Ceftriaxone, ofloxacine, lévofloxacine et/ou ciprofloxacine
<b>Infection urinaire masculine avec facteurs de risque de complication</b>	Ceftriaxone, ofloxacine, lévofloxacine et/ou ciprofloxacine

## 5.5.2 Création d'un score d'échec

Le score d'échec se base sur la prévalence des antibiotiques à fort impact écologique. Parallèlement aux scores de réussite, les scores d'échec sont de novo et basés sur les grandes notions d'antibiothérapie dans le contexte des infections urinaires. De ce fait :

- Pour les cystites, le score d'échec est composé des fluoroquinolones et des céphalosporines de troisième génération [2, 3, 7, 10-13, 15, 20-22, 24, 29-31, 44, 47, 48, 57, 67, 76, 91-95, 103-107, 109, 115-120, 126, 161, 164].
- Pour les PNA et infections urinaires masculines, le score est composé des pénicillines, des céphalosporines de troisième génération per os et du triméthoprime-sulfaméthoxazole [6, 10-13, 15, 40-44, 57, 77, 78, 99, 133-141, 144-152, 164].

Les scores d'échec peuvent se résumer par ce tableau (tableau XV) :

**Tableau XV : Récapitulatif des scores d'échec par entité clinique urinaire analysée.**

<u>Entités cliniques urinaires :</u>	<u>Scores d'échec :</u>
<b>Cystite aigue simple</b>	fluoroquinolones, céphalosporines
<b>Cystite avec facteurs de risque de complication</b>	fluoroquinolones, céphalosporines
<b>Cystite récidivante</b>	fluoroquinolones, céphalosporines
<b>Pyélonéphrite simple</b>	pénicillines, céphalosporines per os et TMP-SMX
<b>Pyélonéphrite avec facteurs de risque de complication</b>	pénicillines, céphalosporines per os et TMP-SMX
<b>Pyélonéphrite grave</b>	pénicillines, céphalosporines per os et TMP-SMX
<b>Infection urinaire masculine simple</b>	pénicillines, céphalosporines per os et TMP-SMX
<b>Infection urinaire masculine avec facteurs de risque de complication</b>	pénicillines, céphalosporines per os et TMP-SMX

(TMP : triméthoprime-sulfaméthoxazole)

## 6 Résultats

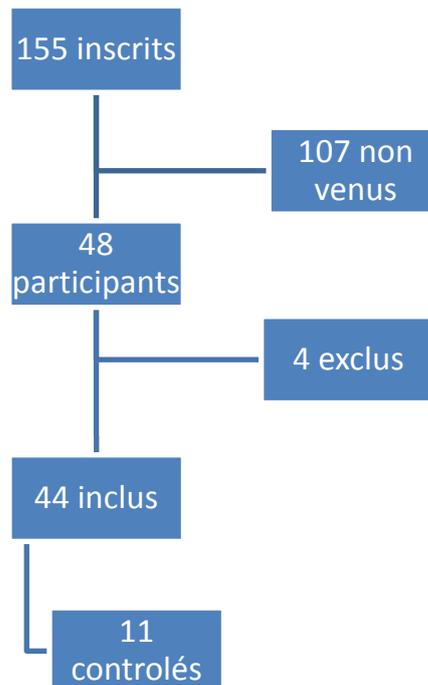
Notre étude met l'accent sur la sensibilisation des professionnels et le renforcement de l'encadrement de la prescription des antibiotiques.

De cette tendance à la consommation antibiotique se corrèle la pratique de cette consommation, en outre les caractéristiques et modes de consommation de produits anti-infectieux.

Les résultats recueillis sont multiples et sont influencés par plusieurs éléments distincts du sujet présenté ici : l'investissement des médecins dans leurs formations, la pratique antibiotique et les sources d'information qui assoient leur pratique.

## 6.1 Recueil de l'activité présentielle et de l'activité contrôlée

Le premier recueil des données était celui concernant le nombre de participants à l'étude. Ainsi nous avons pu créer un flow chart (figure 14) reprenant les chiffres clés du suivi des médecins durant ce travail.



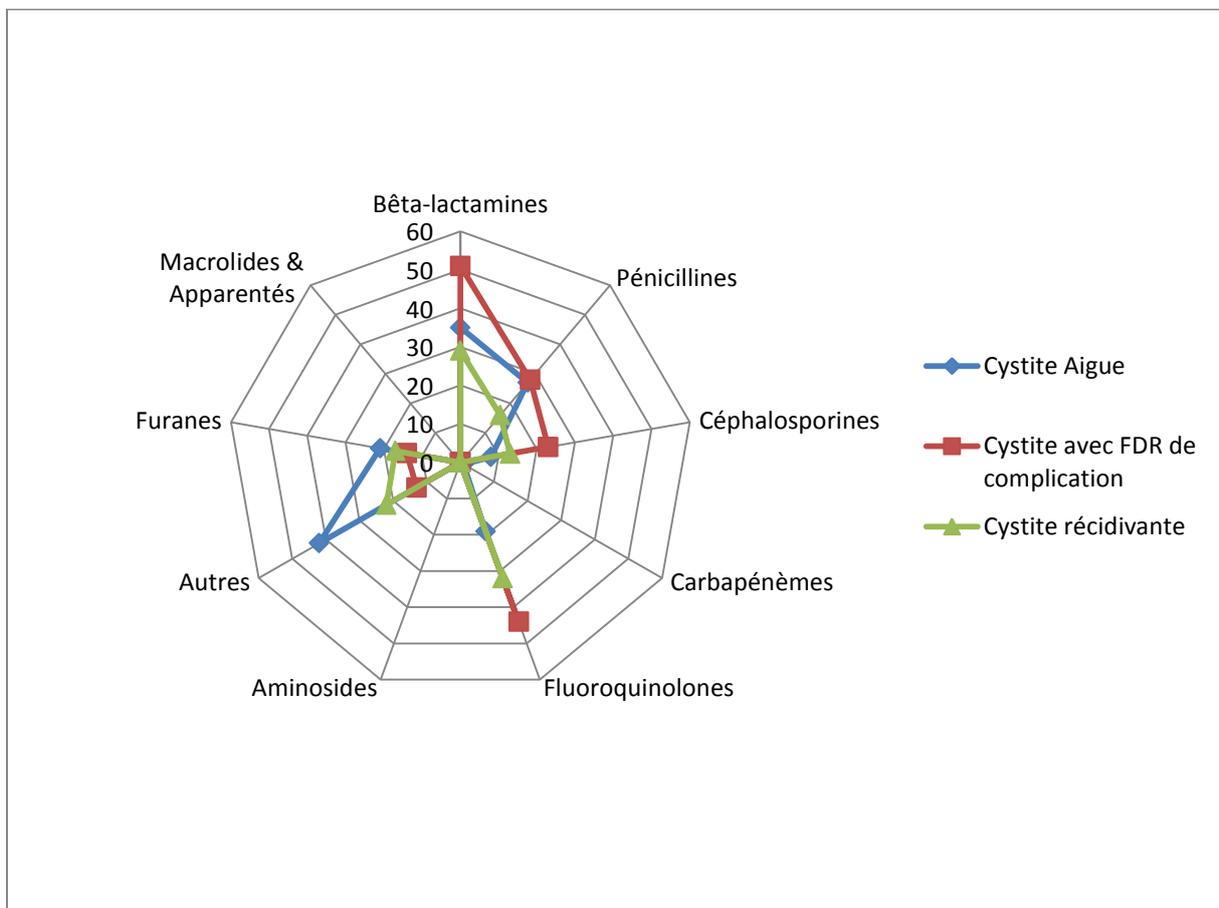
**Figure 14 : FlowChart de suivi des participants.**

Il fut enregistré initialement 155 inscrits sur les 4 FMC suivies. De ce chiffre, l'activité présentielle même au sein de la FMC était de 48 participants, 107 étant non venus lors des soirées FMC organisées. De ce fait, le taux de participation retrouvé ici est de 39%. 4 participants furent exclus car sortant du cadre standard posé par les critères d'inclusions : 2 internes, 1 questionnaire non rendu, 1 questionnaire rempli durant la FMC. Au total, 44 participants furent inclus, soit 44 questionnaires validés à l'analyse pour l'objectif primaire. Dans le cadre de la réévaluation à M3, 11 participants permirent un contrôle de la pratique après formation.

## 6.2 Données recueillies sur les pratiques antibiotiques

Les données recueillies sont nombreuses et sont en totalité en annexe sur les questionnaires totaux M0 et M3 (annexes 2 et 3). Cependant, des résultats sont à souligner comme la répartition des antibiotiques à faible impact et à fort impact dans les cystites, la conformité des antibiotiques dans les entités hautes.

Pour les cystites à M0, la répartition des classes antibiotiques (figure 15) se présentent ainsi :



**Figure 15 : Nombre de réponses selon les classes antibiotiques dans la prise en charge probabiliste des cystites à M0 (Autres : fosfomycine-trométamol, triméthopriane, TMP-SMX)**

Dans le cadre des cystites à M0, il fut recueilli un total de propositions antibiotiques probabilistes à hauteur de 118 pour la cystite aiguë simple, 122 pour la cystite avec facteurs de risque de complication et 100 pour la cystite récidivante.

La concordance avec les lignes antibiotiques de la recommandation de 2015 donnait respectivement pour ces entités : 71/118, 64/122 et 48/100 des effectifs de prescriptions probabilistes proposées par les participants (annexe 5).

Les répartitions des antibiotiques à faible impact écologique lors du contrôle des connaissances à M0 (tableau XVI) étaient :

**Tableau XVI : répartition des intentions de traitement probabiliste à M0 sur les trois principales molécules à faible impact écologique dans les cystites. (FDR : Facteur de risque)**

	<b>Cystite aiguë simple</b>	<b>Cystite avec FDR de complication</b>	<b>Cystite récidivante</b>
<b>Pivmécillinam</b>	6.8% (8/118)	5.7% (7/122)	5% (5/100)
<b>Fosfomycine</b>	28% (33/118)	4.9% (6/122)	9% (9/100)
<b>Nitrofurantoïne</b>	17.8% (21/118)	11.5% (14/122)	17% (17/100)

Autre antibiotique à faible impact écologique qui se réinvestit progressivement dans les lignes antibiotiques probabilistes de la cystite aiguë simple et de la cystite aiguë récidivante : le triméthoprime. Il est représenté dans les prescriptions à hauteur de 0.8% dans la cystite aiguë simple, 0.8% dans la cystite aiguë avec facteurs de risque de complication et 2% dans la cystite aiguë récidivante.

Parallèlement, les fluoroquinolones représentaient 16.1% (19/118) des prescriptions pour la cystite aiguë, 36.1% (44/122) dans celles de la cystite avec facteurs de risque de complication et 32% (32/100) dans les prescriptions de la cystite récidivante.

Dans le cadre des pyélonéphrites et des infections urinaires masculines à M0, il fut recueilli un total de propositions antibiotiques probabilistes à hauteur de 108 pour la pyélonéphrite aigue simple, 123 pour la pyélonéphrite avec facteurs de risque de complication, 112 pour l'infection urinaire masculine simple et 128 pour l'infection urinaire masculine avec facteurs de risque de complication.

La concordance avec les lignes antibiotiques de la recommandation de 2015 donnait respectivement pour ces entités : 55/108, 85/123, 56/112 et 98/128 des effectifs de prescriptions probabilistes proposées par les participants. Pour la pyélonéphrite grave, cela représentait 33/121 (annexe 5).

De plus, la prédominance des choix des lignes antibiotiques pour les infections urinaires hautes et masculines à M0 (tableau XVII) étaient :

**Tableau XVII : répartition des intentions de traitement probabiliste à M0 sur les trois molécules phares de prise en charge des pyélonéphrites et infections urinaires masculines.**

(PNA : pyélonéphrite aigue, IU : infection urinaire, FDR de c. : Facteurs de risque de complication)

	<b>PNA simple</b>	<b>PNA avec FDR de c.</b>	<b>IU masculine simple</b>	<b>IU masculine avec FDR de c.</b>
<b>Ceftriaxone</b>	6.5% (7/108)	21.15% (26/123)	3.5% (4/112)	16.4% (21/128)
<b>Ciprofloxacine</b>	15.7% (17/108)	15.4% (19/123)	17.9% (20/112)	21.1% (27/128)
<b>Lévofoxacine</b>	4.6% (5/108)	4.1% (5/123)	4.5% (5/112)	6.3% (8/128)
<b>Ofloxacine</b>	24.1% (26/108)	16.3% (20/123)	24.1% (27/112)	24.2% (31/128)

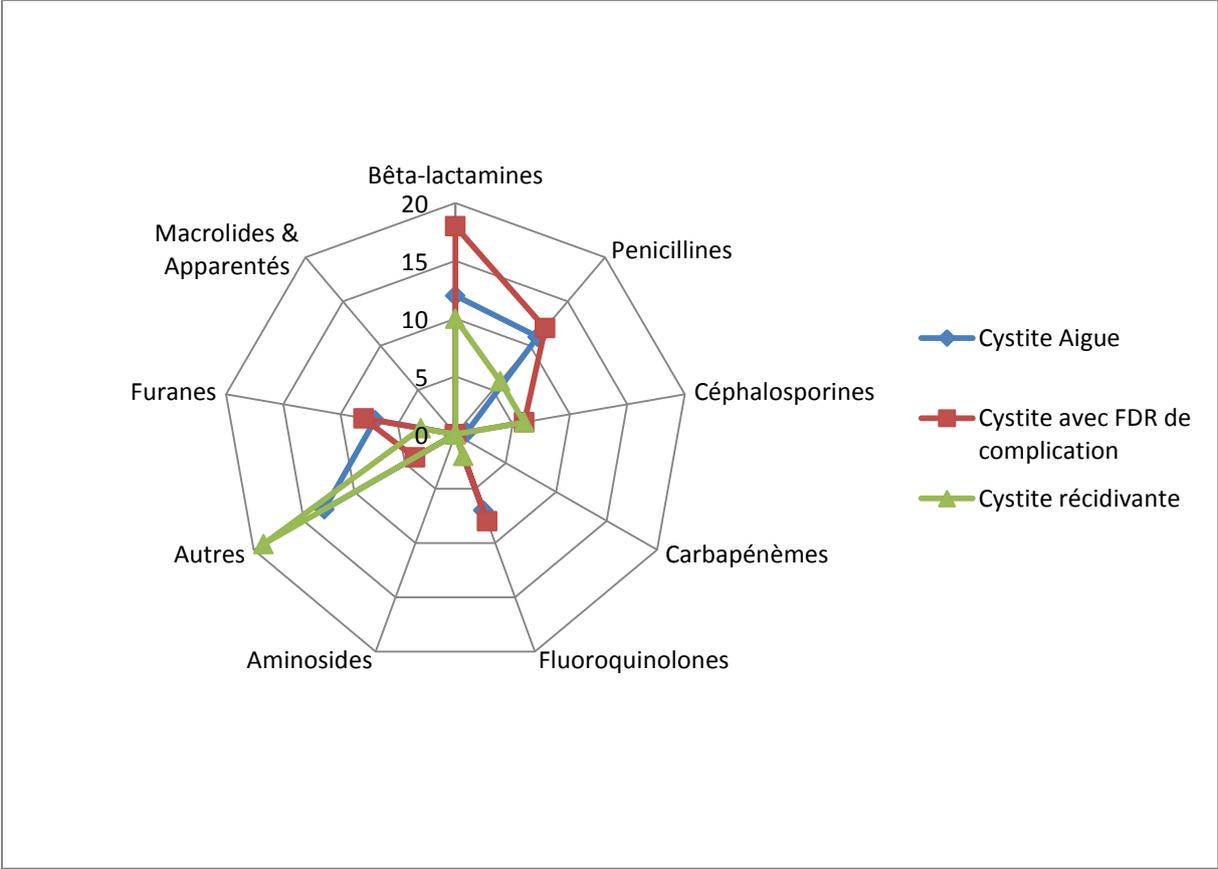
D'un point de vue plus global, certains antibiotiques, n'apparaissant pas dans les tableaux présentés ci-dessus, nécessitent d'être soulignés par leurs présences dans les intentions de traiter probabilistes : le TMP-SMX et les céphalosporines orales.

Le triméthoprim-sulfaméthoxazole reste minoritaire dans toutes les entités cliniques urinaires à M0. En revanche, sa proportion est plus élevée dans la cystite aigue simple avec 6.8% (8/118), dans la cystite aigue récidivante avec 11% (11/100) et dans l'infection urinaire masculine simple à hauteur de 8.9% (10/112).

Autre point, le céfixime, appartenant aux céphalosporines de troisième génération per os est utilisé de façon répétée. Ainsi, il est à noter que son utilisation avoisine voire dépasse 10% des prescriptions probabilistes : 18% (22/122) dans la cystite aigue récidivante, 12% (12/100) dans la cystite avec facteurs de risque de complication, 9.3% (10/108) dans la pyélonéphrite aigue simple et 17.9% (20/112) dans les infections urinaires masculines simples. De plus, le cefpodoxime se voit proposé, dans les pyélonéphrites, avec 3 prescriptions antibiotiques pour chaque entité (3/108, 3/123, 3/121).

De façon anecdotique, il est à noter une absence totale d'utilisation des macrolides et apparentés. Dans ce même registre, les carbapénèmes se sont vus prescrire à une seule reprise dans la cystite aigue simple et dans la pyélonéphrite grave.

Pour les cystites à M3, la répartition par classe d'antibiotiques (figure 16) se présente ainsi :



**Figure 16 : Nombre de réponses selon les classes antibiotiques dans la prise en charge probabiliste des cystites à M3. (Autres : fosfomycine-trométamol, triméthopri- me, TMP-SMX)**

Dans le cadre des cystites à M3, il fut recueilli un total de propositions antibiotiques probabilistes à hauteur de 39 pour la cystite aigue simple, 38 pour la cystite avec facteurs de risque de complication et 34 pour la cystite récidivante.

Comparativement à M0, les répartitions des antibiotiques à faible impact écologique lors du contrôle des connaissances à M3 (tableau XVIII) étaient :

**Tableau XVIII : répartition des intentions de traitement probabiliste à M3 sur les trois principales molécules à faible impact écologique dans les cystites. (FDR : Facteur de risque)**

	<b>Cystite aigue simple</b>	<b>Cystite avec FDR de complication</b>	<b>Cystite récidivante</b>
<b>Pivmécillinam</b>	23.1% (8/39)	18.4% (7/38)	8.8% (3/34)
<b>Fosfomycine</b>	28.3% (11/39)	0% (0/38)	26.5% (9/34)
<b>Nitrofurantoïne</b>	18% (7/39)	21.1% (8/38)	8.8% (3/34)

Le triméthoprim, à M3, se voyait peu prescrit et sans augmentation franche par rapport à M0. Il fut prescrit à une reprise dans la cystite aigue simple (1/39) et à deux reprises dans la cystite aigue avec facteurs de risque de complication (2/39) et dans la cystite aigue récidivante (2/34).

Pour ces mêmes entités cliniques, les fluoroquinolones représentaient 18% (7/39) des prescriptions pour la cystite aigue, 21.1% (8/38) dans celles de la cystite avec facteurs de risque de complication et 5.9% (2/34) dans les prescriptions de la cystite récidivante.

Dans le cadre des pyélonéphrites et des infections urinaires masculines à M3, il fut recueilli un total de propositions antibiotiques probabilistes à hauteur de 32 pour la pyélonéphrite aigue simple, 34 pour la pyélonéphrite avec facteurs de risque de complication, 22 pour l'infection urinaire masculine simple et 23 pour l'infection urinaire masculine avec facteurs de risque de complication.

Le comparatif à M3 de la prédominance des choix des lignes antibiotiques pour les infections urinaires hautes et masculines (tableau XIX) était :

**Tableau XIX : répartition des intentions de traitement probabiliste à M3 sur les trois molécules phares de prise en charge des pyélonéphrites et infections urinaires masculines.**

**(PNA : pyélonéphrite aigue, IU : infection urinaire, FDR de c. : Facteurs de risque de complication)**

	<b>PNA simple</b>	<b>PNA avec FDR de c.</b>	<b>IU masculine simple</b>	<b>IU masculine avec FDR de c.</b>
<b>Ceftriaxone</b>	15.6% (5/32)	26.5% (9/34)	9.1% (2/22)	14.4% (4/23)
<b>Ciprofloxacine</b>	9.4% (3/32)	11.7% (4/34)	31.8% (7/22)	21.7% (5/23)
<b>Lévofloxacine</b>	0% (0/32)	0% (0/34)	0 (0/22)	0% (0/23)
<b>Ofloxacine</b>	28.1% (9/32)	23.5% (8/34)	40.9% (9/22)	34.8% (8/23)

Autre antibiotique à fort impact écologique, vu à M0, le triméthoprime-sulfaméthoxazole reste présent en faible proportion (moins de 10%) mais se voit prescrire dans la quasi-totalité des entités cliniques hormis la pyélonéphrite aigue grave. Il est à noter une proportion de 23.5% (8/38) des prescriptions de la cystite aigue récidivante.

Les scores de réussite à M0 (tableau XX) sont :

**Tableau XX : Proportions des scores de réussite à M0 pour chaque entité clinique urinaire.**

(IU : infection urinaire, FDR de c. : Facteurs de risque de complication)

<u>Entités cliniques urinaires :</u>	<u>Scores de réussite :</u>
<b>Cystite aigue simple</b>	34.7% (41/118)
<b>Cystite avec FDR de c.</b>	11.5% (14/122)
<b>Cystite aigue récidivante</b>	14% (14/100)
<b>Pyélonéphrite aigue simple</b>	50.9% (55/108)
<b>Pyélonéphrite avec FDR de c.</b>	56.9% (70/133)
<b>Pyélonéphrite grave</b>	27.3% (33/121)
<b>IU masculine simple</b>	50% (56/112)
<b>IU masculine avec FDR de c.</b>	68% (87/128)

L'impact de la formation se présente avec les scores de réussite à M3 (tableau XXI) :

**Tableau XXI : Proportions des scores de réussite à M3 pour chaque entité clinique urinaire.**

(IU : infection urinaire, FDR de c. : Facteurs de risque de complication)

<u>Entités cliniques urinaires :</u>	<u>Scores de réussite :</u>
<b>Cystite aigue simple</b>	51.3% (20/39)
<b>Cystite avec FDR de c.</b>	21.1% (8/38)
<b>Cystite aigue récidivante</b>	35.3% (12/34)
<b>Pyélonéphrite aigue simple</b>	53.1% (17/32)
<b>Pyélonéphrite avec FDR de c.</b>	61.8% (21/34)
<b>Pyélonéphrite grave</b>	36.4% (8/22)
<b>IU masculine simple</b>	81.8% (18/22)
<b>IU masculine avec FDR de c.</b>	73.9% (17/23)

L'amélioration des scores de réussite présente une moyenne de différence de 12.675, IC95% [4.35 ; 21], p = 0.0087.

Comparativement, les scores d'échec sont (tableau XXII) :

Pour le recueil à M0 :

**Tableau XXII : Proportions des scores d'échec à M0 pour chaque entité clinique urinaire.**

(IU : infection urinaire, FDR de c. : Facteurs de risque de complication)

<u>Entités cliniques urinaires :</u>	<u>Scores d'échec :</u>
<b>Cystite aigue simple</b>	22.9% (27/118)
<b>Cystite avec FDR de c.</b>	54.9% (67/122)
<b>Cystite aigue récidivante</b>	45% (45/100)
<b>Pyélonéphrite aigue simple</b>	38% (41/108)
<b>Pyélonéphrite avec FDR de c.</b>	24.4% (30/133)
<b>Pyélonéphrite grave</b>	20.7% (25/121)
<b>IU masculine simple</b>	40.2% (35/112)
<b>IU masculine avec FDR de c.</b>	17.2% (22/128)

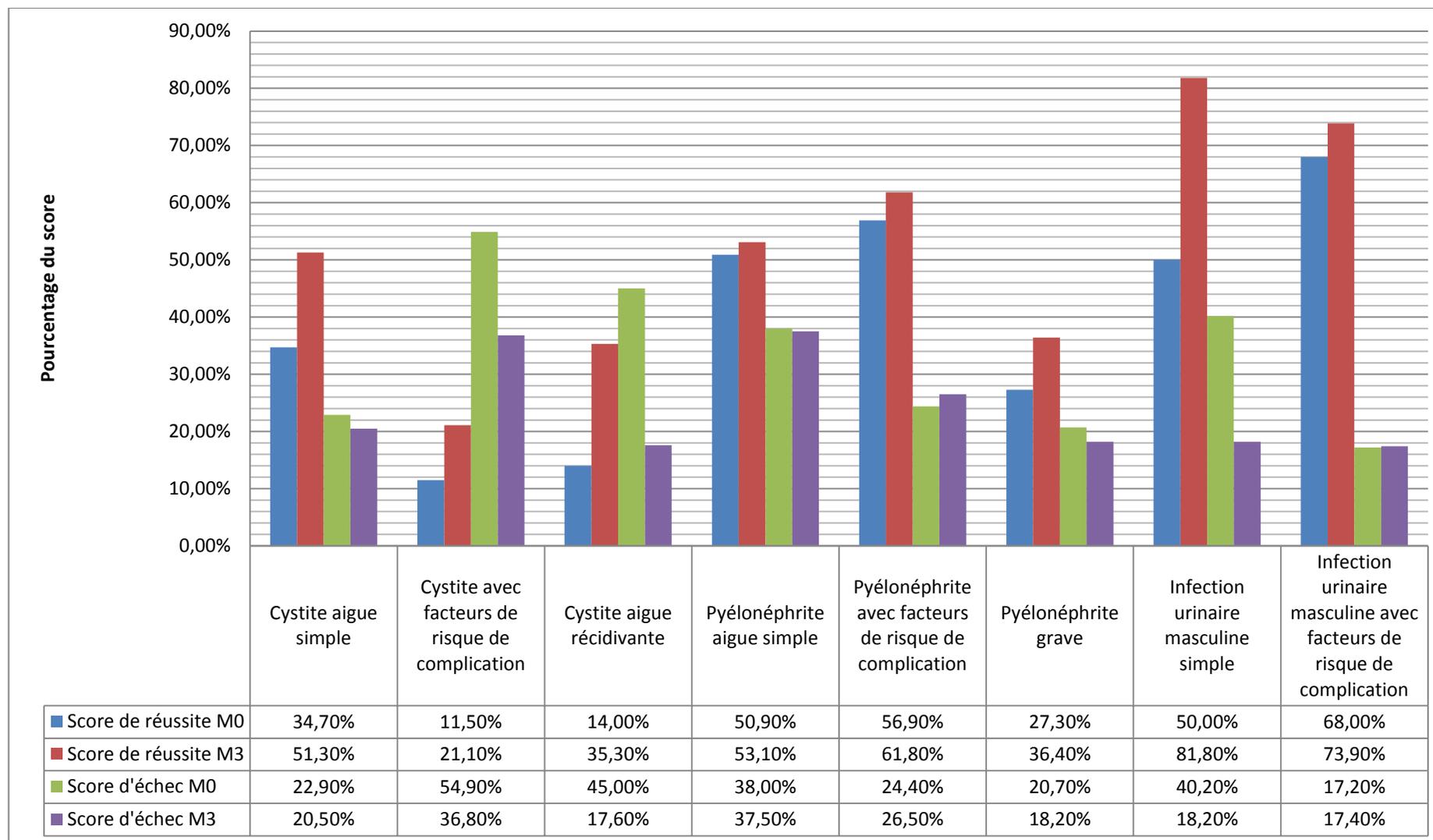
Et à M3 (tableau XXIII) :

**Tableau XXIII : Proportions des scores d'échec à M3 pour chaque entité clinique urinaire.**

(IU : infection urinaire, FDR de c. : Facteurs de risque de complication)

<u>Entités cliniques urinaires :</u>	<u>Scores d'échec :</u>
<b>Cystite aigue simple</b>	20.5% (8/39)
<b>Cystite avec FDR de c.</b>	36.8% (14/38)
<b>Cystite aigue récidivante</b>	17.6% (6/34)
<b>Pyélonéphrite aigue simple</b>	37.5% (12/32)
<b>Pyélonéphrite avec FDR de c.</b>	26.5% (9/34)
<b>Pyélonéphrite grave</b>	18.2% (4/22)
<b>IU masculine simple</b>	18.2% (4/22)
<b>IU masculine avec FDR de c.</b>	17.4% (4/23)

L'amélioration des scores d'échec présente une moyenne de différence de 8.8, IC95% [-0.9 ; 18.6], p = 0.07.



**Figure 17 : Récapitulatif des scores de réussite et d'échec à M0 et M3**

### 6.3 Recueil des sources d'informations quant à la pratique antibiologique

Par ailleurs, un recueil des sources d'informations auxquelles les médecins généralistes ont été confrontés était posé sous forme d'une question ouverte : Avez-vous eu connaissance des dernières recommandations sur les infections urinaires? Avec une réponse oui/non puis un cadre pour du texte libre afin de noter les sources utilisées (annexe 4).

Sur les 44 participants : 1 n'ayant pas répondu ; 16 oui (37.2%), 27 non (62.8%). La répartition des sources était la suivante :

- Site internet Antibioclic.com : 6/28
- FMC locale : 5/28
- Pratiques intergénéralistes : 3/28
- Revue Prescrire : 3/28
- Preuves et pratiques : 2/28
- Revue du praticien : 2/28
- Site internet de la HAS : 2/28
- Littérature générale : 1/28
- Revue le quotidien du médecin : 1/28
- Recommandations antérieures : 1/28
- Recommandations sur internet : 1/28
- Revue EMC : 1/28

Soit 28 réponses recueillies réparties en trois grandes catégories :

- FMC et pratiques intergénéralistes : 8/28 (28.6%) pour les échanges entre confrères ;
- Revue du praticien, revue EMC, revue preuves et pratiques, revue le quotidien du médecin, prescrire, littérature : 10/28 (35.7%) pour la source papier ;
- Recommandations antérieures, site internet antibioclic.com, site internet HAS, recommandations sur internet : 10/28 (35.7%) pour la source e-learning.

## 7 Discussion

### 7.1 Revue des résultats

#### 7.1.1 Analyse des résultats à M0

Les données clés à M0 se caractérisaient par les intentions de traitement probabiliste comprenant les antibiotiques à faible impact écologique et ceux à fort impact écologique. L'analyse globale des résultats à M0, en comparant les intentions de traiter des participants et les lignes antibiotiques proposées dans la recommandation de 2015, apparaissait comme positive avec une conformité à 50% et plus pour les classes de cystites aigue simple et avec FDR de complication, les pyélonéphrite aigue simple et avec facteurs de risque de complication, et enfin les infections urinaires masculines (annexe 5). Cependant, une analyse plus approfondie mit en lumière certains constats plus nuancés sur la pratique antibiotique des médecins généralistes de notre panel. Par la suite, l'analyse de la congruence des pratiques antibiotiques aux recommandations amena la question de la bonne connaissance des cadres nosologiques par les praticiens.

Tout d'abord, le cadre contextuel des cystites fut fort d'enseignement sur les répartitions des classes antibiotiques (figure 15). Un parallèle était notable avec les recommandations de 2008 [32, 126], notamment sur la place des furanes, représentés par la nitrofurantoïne, et celle des fluoroquinolones dans les lignes antibiotiques des cystites aiguës simples à M0. Il était observé une proportion non négligeable de ces deux classes antibiotiques, à hauteur de 16.1% pour les fluoroquinolones et de 17,8% pour la nitrofurantoïne. Ces chiffres étaient importants car représentaient un peu plus d'un tiers des prescriptions probabilistes de la cystite aiguë de cette enquête. A fortiori, dans les cas de la cystite aiguë avec facteurs de risque de complication et la cystite récidivante, les fluoroquinolones représentaient quasiment à elles seules 33% des prescriptions, tandis que la nitrofurantoïne passait à 11.5% pour la première entité et 17% pour la seconde. La place de ces

antibiotiques était forte dans la pratique quotidienne et était présente dans les lignes antibiotiques de 2008 [32,126] mais également de 2015 [164], plus précisément en troisième ligne. Le message de limitation d'usage de ces antibiotiques devrait être renforcé afin de rappeler le caractère précieux de ces deux classes et les conditions de prescription qui en découlent [154, 155, 159-161]. Une autre catégorie d'antibiotiques devait être observée dans les intentions de traiter des participants, alarmante car régulièrement utilisée et gênante par l'effet écologique dévastateur : la céphalosporine de troisième génération orale. Elle se vit prescrire en proportion non négligeable. Il était étonnant de voir que cette catégorie représentait entre 6 et 19% des intentions de traiter en probabiliste des cystites. Un point intéressant fut la scission dans la répartition de ces intentions. En effet, il fut retrouvé une plus forte proportion dans le cadre de la cystite aiguë avec facteurs de risque de complication et dans une moindre mesure avec la cystite récidivante. Ce constat pouvait être le reflet d'une bonne application de la recommandation AFSSAPS de 2008 [32, 126] par une tranche des répondants, mais également une dérive de prescription des céphalosporines orales qui restent des antibiotiques utilisés dans de multiples cadres pathologiques. Preuve en est que leur consommation ambulatoire nationale reste stable à hauteur de 5.3% [161]. Au sein des bêta-lactamines, nous pouvons souligner la présence d'amoxicilline à hauteur de 16.1% dans la cystite aiguë mais surtout l'association amoxicilline-acide clavulanique dans 8.2% et 6% des intentions, respectivement pour la cystite avec facteurs de risque de complication et la cystite récidivante. Ces consommations pourraient expliquer les résistances écologiques et les souches d'EBLSE progressivement nombreuses en ambulatoire. Par ailleurs, des résultats étaient à signaler quant aux effectifs de prescription du triméthoprime-sulfaméthoxazole et du pivmécillinam. La répartition de ces prescriptions semblait similaire dans les cystites. En revanche, le TMP-SMX devenait plus utilisé dans la cystite aiguë récidivante avec 11% de prescriptions (11/100) et conserva une place non négligeable dans les infections urinaires masculines simples avec 8.9% (10/112) des intentions de traitement. Ces résultats pouvaient être mis en parallèle à l'utilisation proposée en 2008 de cette molécule dans le relai per os pour la cystite aiguë récidivante et la prostatite simple [32, 77, 126] (tableau VII). Ces entités cliniques étaient couramment rencontrées en médecine de ville et présentaient des risques d'antibiorésistance [23-25, 35, 47, 50, 63, 75-77, 164], soulignant la nécessité de renforcer le message de parcimonie de cette molécule. Le

pivmécillinam, quant à lui, présentait une réutilisation récente n'ayant pas forcément été transmise aux praticiens malgré des résultats convaincants dans les cystites [22, 23, 79] (figure 15, tableau XVI). Globalement, on pouvait voir que les antibiotiques à fort impact écologique [92-97] (tableau V) restaient présents dans de multiples intentions de traiter et doivent rester une priorité de sensibilisation des prescripteurs.

Deuxièmement, au niveau des pyélonéphrites, les prescriptions probabilistes des participants étaient majoritairement en accord avec la recommandation des infections urinaires de 2015 pour les deux entités les plus rencontrées de cette catégorie : la pyélonéphrite simple aiguë et la pyélonéphrite avec FDR de complication (annexe 5). De plus, un point positif était à souligner sur la bonne évolution des prescriptions entre PNA simple et PNA avec facteurs de risque de complication sur la proportion des fluoroquinolones versus C3G (tableau XVII). L'information sur la notion de C3G parentérale type ceftriaxone débutée face à un terrain à risque de complication, facilitant un meilleur relai si un transfert hospitalier était nécessaire, apparaissait acquise pour les omnipraticiens de cette enquête [32, 77, 126, 142, 143, 164]. En revanche, les autres antibiotiques à fort impact écologique restaient en proportions non négligeables (Annexe 2). Pour exemple dans ces deux pathologies, l'association amoxicilline-acide clavulanique conservait une place persistante dans lignes thérapeutiques des prescripteurs puisqu'elle représentait 13 à 15% des traitements. De même, les céphalosporines de troisième génération orales représentaient près de 12% des prescriptions probabilistes face à une PNA simple et près de 7.5% face à une forme avec FDR de complication. Un point négatif était la présence des fluoroquinolones dans les PNA graves où 34.7% (42/121) des prescriptions leurs étaient dédiées. Une question pouvait se poser sur la bonne compréhension du statut de gravité dans les entités urinaires. De ce fait, le relai hospitalier pouvait se voir altérer par une thérapeutique inadaptée initiale.

Troisièmement, au niveau des scores de réussite, il était intéressant de noter une certaine dichotomie au sein des entités cliniques. La pyélonéphrite aiguë simple, la pyélonéphrite aiguë avec FDR de complication, l'infection urinaire masculine simple et l'infection urinaire masculine avec FDR de complication avaient des scores de réussite  $\geq 50\%$  tandis que la cystite aiguë avec FDR de complication et la cystite aiguë récidivante avaient des scores de réussite  $< 15\%$  (tableau XX). Cette scission dans les scores pouvait poser de multiples questions comme la bonne connaissance des cadres nosologiques par les médecins généralistes [82, 210, 220], la redondance des traitements dans les pyélonéphrites et les infections urinaires masculines biaisant les résultats ou encore la forte conformité avec les recommandations de 2008 [32, 126] et non celles de 2015. A fortiori, les hypothèses avancées étaient renforcées par des scores d'échec, sur les entités à faible score de réussite, qui étaient  $\geq 45\%$  (tableau XXII).

Dans cette optique de concordance aux scores de réussite, la cystite simple est l'entité la plus contrôlée en pratique au sein de la littérature [2-4, 7, 12, 14, 15, 18, 20, 22, 26-31, 47, 52, 53, 76, 83, 90, 92, 93, 96-100, 103-110]. Au sein de notre travail, le score de réussite était de 34.7% et le score d'échec de 51.3% ce qui apparaissait concordant à de multiples études de contrôle d'adéquation à des recommandations. Ainsi, en 2010, Llor et al. [221] retrouvaient, sur le territoire hispanique, un taux de concordance à leurs recommandations à hauteur de 17.7% pour les cystites simples et 17.5% pour les cystites compliquées. Comparativement, en 2007, des travaux américains retrouvaient des concordances entre 27.6% [222] et 30% [223]. Une différence était notable entre les taux hispaniques et les taux américains, cependant, la tendance d'adéquation semblait globalement faible. Nos résultats, analysés de façon approfondie et décortiquée des scores de réussite et d'échec, soulignaient une concordance assez élevée par rapport aux recommandations AFSSAPS de 2008. Pour les recommandations de 2015, les effectifs de prescriptions probabilistes de notre recueil restaient majoritairement positifs (71/118). Mais en considérant seul le score de réussite, cela renforçait ce constat d'une faible congruence aux écrits récents des sociétés savantes. Conformément aux conclusions des études citées, ces résultats permettraient de mieux axer les travaux d'information et de sensibilisation des bonnes prescriptions.

Le cadre nosologique, comme avancé précédemment, appréciait la bonne connaissance des infections urinaires par les praticiens et in fine à la pratique antibiotique qui en découlait. Fait soulignant ce constat, les totaux d'intentions de traiter en probabiliste entre cystite aiguë simple à hauteur de 118 et cystite aiguë récidivante à hauteur de 100 démontraient la carence des praticiens sur certaines définitions cliniques. Ces deux entités se voient traiter de la même manière en probabiliste [164] mais présentaient pourtant des différences dans les intentions de traiter.

Parallèlement, les scores d'échec présentaient deux grandes catégories. Les scores à moins de 30% comprenant la cystite aiguë simple, la pyélonéphrite avec facteurs de risque de complication, la pyélonéphrite grave et l'infection urinaire masculine avec facteurs de risque de complication. Tandis que les scores supérieurs à 30% étaient ceux de la cystite aiguë avec facteurs de risque de complication, la cystite aiguë récidivante, la pyélonéphrite simple et l'infection urinaire masculine simple (tableau XXII). Cette scission était importante car les entités fréquemment rencontrées que sont la cystite aiguë avec facteurs de risque de complication, la pyélonéphrite simple et l'infection urinaire masculine simple présentaient ces scores critiques. Au niveau de la cystite aiguë avec facteurs de risque de complication, le score d'échec se voyait majoré (54.9%) par une forte utilisation de fluoroquinolones (36.1% des prescriptions) puis le céfixime (à hauteur de 18%). Cet élément était paradoxal car conforme aux recommandations AFSSAPS de 2008 et 2015 du fait de la position en 2ème intention de ces molécules, mais élevé du fait de notre volonté d'épargne des molécules à fort impact écologique et d'un véritable souhait d'utilisation d'ultime recours de ces molécules. La pyélonéphrite aiguë simple présentait également un score élevé car l'association amoxicilline-acide clavulanique représentait 13% des prescriptions, suivi du céfixime (9.3%) puis de l'amoxicilline dans 7.4% des intentions de traiter (annexe 2). Par ailleurs, le TMP-SMX était prescrit dans 3.7% des cas. L'infection urinaire masculine simple présentait une proportion de 17.9% d'intention de traiter par céfixime tandis que l'amoxicilline et l'association amoxicilline-acide clavulanique représentaient chacune près de 6% des prescriptions (annexe 2). Globalement, il était pertinent de noter une persistance de l'amoxicilline et l'association amoxicilline-acide clavulanique dans les entités cliniques, y compris celles avec un score d'échec peu élevé. Cette proportion était

importante car ces deux molécules présentent les plus forts taux de résistance [6, 15, 19, 21, 22, 28-31, 35, 40, 52, 56, 57, 63, 67, 75, 76, 115, 116], d'autant plus que l'amoxicilline-clavulanate a un impact fort sur l'écologie bactérienne [93-95, 123-125]. Comme évoqué dans les résultats, le céfixime était fortement représenté hors cette molécule présente un très fort impact écologique et devrait être limitée dans son utilisation. Sa présence dans les lignes antibiotiques de 2008 et 2015 pouvait porter à confusion pour les praticiens et devrait nécessairement être éclaircie quant à sa position dans les prises en charge.

Au niveau de l'utilisation des aminosides, il fallait souligner une bonne attitude de prescription pour les PNA compliquée et grave [40, 41]. Autre point était l'absence de cette prescription probabiliste dans les IU masculines simples, en prenant note de l'absence possible de connaissance sur leur utilisation en alternative devant une allergie aux céphalosporines et aux fluoroquinolones [32, 126, 164]. En revanche, cette classe était prescrite à hauteur de 10.9% (14/128) dans les formes à risque de complication. Cette donnée était intéressante pour évaluer la bonne compréhension de ces entités cliniques par les médecins généralistes mais aussi leurs aboutissants antibiotiques étant donné la présentation plurielle de ces infections urinaires avec par exemple un risque de fièvre mal tolérée, la rétention aigue d'urine possible ou encore l'immunodépression grave. Face à un état grave, pouvant être présenté aux praticiens, la forte prescription de cette classe semble appuyer la bonne connaissance du relai hospitalier. Par ailleurs, la présence de cette classe antibiotique dans les intentions de traiter des PNA avec facteurs de risque de complication et des IU masculines avec facteurs de risque de complication pouvait souligner la compréhension de complication voire de gravité secondaire de ces entités. Au sein des référentiels, cette classe reste malgré tout reléguée à un contexte d'allergie aux molécules phares (C3G et FQ) comme cité auparavant avec le cas des IU masculines simples sans possibilité de différer [164].

L'épargne progressive des fluoroquinolones et notamment de certaines molécules de cette classe apparaissaient comme une mesure nécessaire à venir, dans le but d'adapter au mieux le travail de sensibilisation. Ainsi l'ofloxacine va se

voir possiblement limiter dans son usage pour les pyélonéphrites et infections urinaires masculines [219, 224]. Le parallèle avec notre travail soulignait ce problème d'antibiorésistance plus présent avec l'ofloxacine qu'avec la ciprofloxacine. Partant du principe que les résistances aux fluoroquinolones apparaissent par une présentation répétée de la molécule à la bactérie [1, 10-13, 15, 20, 35, 123-125, 131], l'ofloxacine apparaît dans notre recueil comme la fluoroquinolone la plus utilisée, pouvant être corrélée aux résistances accrues à cette molécule. En termes d'effectifs, on objective des chiffres systématiquement supérieurs pour l'ofloxacine, et ce pour toutes les entités cliniques urinaires proposées (tableau XVII, annexe 2).

*Au sortir de cette analyse d'état des lieux des connaissances des médecins généralistes (à M0), de multiples points sont à souligner. Tout d'abord, la bonne conformité globale aux recommandations de 2008 et dans une moindre mesure à 2015. Les médecins généralistes se voient comme des prescripteurs avertis quant aux mesures avancées par les sociétés savantes. Dans un second temps, notre travail ramène en demi-teinte ce constat par une démonstration d'une présence toujours forte d'antibiotiques à fort impact écologique dans les lignes thérapeutiques probabilistes. Cette facette plus critiquable est renforcée par des scores d'échec élevés dans certaines pathologies, appuyant la nécessité de clarifier l'usage des antibiotiques dans certains contextes difficiles à aborder (cystites avec facteurs de risque de complication, cystite récidivante). Certaines molécules non adaptées se voient toujours prescrire comme l'amoxicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique ou le TMP-SMX. Dans le prolongement de cette pratique, les fluoroquinolones se voient également fortement prescrites. La forte conformité aux lignes de 2008 avec notamment une présence non négligeable de la nitrofurantoïne comparativement au pivmécillinam dans la cystite simple en est un reflet certain. Une discussion autour de la bonne diffusion, active, des recommandations et des formations médicales se voit motiver dans notre travail. De plus, il s'en dégage la nécessité d'appuyer le renforcement des travaux d'information et de sensibilisation des bonnes pratiques. L'analyse à M3 et le comparatif avec M0, à travers les sources d'information utilisées pour constituer l'état des lieux des connaissances des praticiens nous est apparu comme un élément majeur de compréhension de cette situation et de notre travail.*

### 7.1.2 Analyse des résultats à M3

L'analyse à M3 se composait avant tout d'un comparatif des scores de réussite et des scores d'échec avec le recueil à M0. Globalement, les prescriptions d'antibiotiques à faible impact écologique et la modification statistiquement significative des scores de réussite confortaient l'utilité de transfert de messages simples en antibiologie. Ce score de réussite traduisait l'utilisation majorée et adaptée, notamment sur les cystites, de la fosfomycine, du pivmécillinam et de la nitrofurantoïne [21-23, 53, 67]. La bonne action de la formation et l'efficacité de notre EPP était appuyée par une amélioration des scores de réussite démontrant une évolution significative : la moyenne des différences étant de 12.675 [4.35 ; 21],  $p = 0.0087$ . En revanche, les scores d'échec démontraient une moyenne de différence de 8.8 [-0.9 ; 18.6] mais de façon non significative ( $p = 0.07$ ). Ces scores d'échec nécessitaient une analyse plus approfondie.

Premièrement, par exemple, les entités présentant des scores d'échec initialement faibles étaient secondairement non modifiées voire aggravées dans leur épargne d'antibiotiques non adaptés en probabiliste (cystite aigue simple, pyélonéphrites simple et avec FDR de complication, IU masculine avec FDR de complication) (tableau XXIII). Le faible effectif pouvait renforcer l'effet de quelques réponses péjoratives pour l'analyse des résultats globaux. Dans ces mêmes entités avec scores d'échec élevés à M0 ou non modifiés à M3, les bêta-lactamines prescrites de façon inadaptée démontraient des variations hétérogènes comme :

- le céfixime en régression dans la cystite aigue simple (5.1% vs 2.5%), dans la cystite aigue avec facteurs de risque de complication (18% vs 13.1%), dans la pyélonéphrite aigue simple (9.3% vs 3.1%) et dans l'infection urinaire masculine simple (17.9% vs 0%).

- l'association amoxicilline-acide clavulanique présentait un intérêt certain pour les participants de l'étude : dans la pyélonéphrite aigue simple (13% vs 15.6%), dans la pyélonéphrite aigue avec facteurs de risque de complication (14.6% vs 11.7%) et

dans l'infection urinaire masculine avec facteurs de risque de complication (7.8% vs 8.7%).

Ce premier constat sur l'usage des bêta-lactamines appuyait la nécessité de rappeler leur rôle dans l'émergence d'EBLSE et le caractère inadapté de ces antibiotiques dans les lignes probabilistes.

En revanche, les bonnes évolutions des scores d'échec des cystites avec facteurs de risque de complication, cystites aiguës récidivantes et infections urinaires masculines simples renforçaient notre réflexion de l'impact de messages clés simples pour modifier les pratiques. Ces entités appartenaient à celles qui furent le plus revues et revisitées durant les dernières années. Cette modification antibiologique apparaîtrait donc comme un exemple de modification de pratique sur un territoire de santé grâce un échange privilégié du formateur avec les médecins.

En 2010, Ruyer et al. [225] ont observé une diminution des prescriptions de norfloxacine et une augmentation du ratio fosfomycine + nitrofurantoïne/norfloxacine pour le traitement ambulatoire des infections urinaires (en ville comme à l'hôpital), à la suite de la publication de recommandations régionales. Ce travail était effectué en parallèle de la publication de la recommandation des infections urinaires de l'AFSSAPS en 2008. Le but était, par le biais d'un guide régional, d'atteindre trois objectifs : pas de traitement des colonisations bactériennes (bactériuries asymptomatiques) en dehors de cas particuliers ; pas d'indications des FQ dans la cystite aiguë non compliquée et chez la femme âgée, l'infection urinaire n'est compliquée que si elle survient chez une femme présentant des co-morbidités et non pas sur le seul argument de l'âge. Grâce à un encadrement plus local et de proximité avec les praticiens libéraux et hospitaliers, ils réussirent une diminution de 13.2% de l'usage de norfloxacine. L'évolution du rapport pour les prescriptions des médecins libéraux était nettement favorable avec une augmentation de 0,55 en début de période à 0,72 en fin de période;  $p = 0,023$ . Parallèlement, les prescriptions libérales de nitrofurantoïne seule avaient augmentées de 13.5%, celles de fosfomycine de 31.8% et celles des FQ monodoses de 199%. La notion de messages simples et clairs pour la pratique paraît être une aide précieuse à la bonne prescription antibiotique, ainsi que les messages adaptés et émanant d'un territoire.

Ces notions d'échanges avec les acteurs d'un territoire de santé et de création d'un relai antibiologique de proximité se révèlent comme des outils efficaces et pertinents d'optimisation de la prescription antibiotique. Le souhait des médecins y est d'autant plus présent que la motivation d'acteurs libéraux peut apparaître comme une manne synergique aux recommandations de bonne pratique [192]. L'action de venir en FMC démontre une réceptivité des professionnels de santé, d'une volonté de formation et d'une remise en cause des pratiques. Cette idée était appuyée dans notre travail par le recueil des sources d'information mettant en évidence la part non négligeable des échanges interprofessionnels. Des travaux antérieurs comme ceux de Ventelou et al. [192] ou Ruyer et al. [225], soulignaient déjà cette nécessité d'interactions au niveau d'un « terroir » entre généralistes et spécialistes/référents des maladies infectieuses.

Deuxièmement, dans leur globalité, les résultats à M3 étaient plus conformes à la recommandation de 2015 mais dans le cadre de l'épargne des fluoroquinolones et du score d'échec, un travail de sensibilisation devrait être appuyé. Ainsi, il était pertinent d'avancer le statut particulier des fluoroquinolones et de leur place persistante dans les choix des médecins généralistes, amenant à discuter de façon plus approfondie de leur épargne. Cet échec de sensibilisation était souligné à M0 et M3 par une intention de prescrire les FQ, dans les cystites simples, les cystites avec facteurs de risque de complication, à plus de 15% (annexes 2 et 3, figures 15 et 16). De façon plus détaillée, on observait à M3, en comparant avec les scores d'échec de M0, une baisse importante mais une présence toujours persistante des fluoroquinolones dans la cystite avec facteurs de risque de complication (36.1% vs 21.1%) et la cystite aiguë récidivante (32% vs 5.9%). En revanche, la cystite aiguë simple démontrait un taux de fluoroquinolones stagner (16.1% vs 18%). Ce manque d'impact pouvait s'expliquer par une utilisation ancienne et répétée des fluoroquinolones dans les lignes antibiotiques. Ce paradoxe se confirmait par la présence de cette classe dans les recommandations AFSSAPS 2008 et 2015 pouvant amener une confusion sur leur épargne.

Par ailleurs, comparativement à M0, on pouvait signaler la mise en évidence de la persistance des prescriptions de fluoroquinolones dans les PNA graves à hauteur de 36.4% (8/22). La persistance des prescriptions de cette classe démontrait des habitudes de prescription importantes, peu modifiables après une information unique. Il parut certain qu'il restait des difficultés à instaurer des pratiques et des modifications franches à court terme.

Cette problématique des fluoroquinolones était comparable au travail de Levent et al., en 2009 [226]. Le but de son étude était de mettre en relief les habitudes de prescription des fluoroquinolones en cas d'infections sur différentes localisations. Un recueil d'information de prescription au sein d'établissements de santé puis des cas cliniques avec des propositions antibiotiques retrouvaient que ces molécules représentaient 30,7 % (853/2771) des propositions thérapeutiques ; 44,5 % (380/853) d'entre elles n'étaient pas préconisées. Au niveau des infections urinaires, le modèle de cas clinique proposé était celui de la pyélonéphrite communautaire où 26% des propositions recueillies étaient insuffisamment efficaces sur les germes suspectés ou encore inadaptées voire sous-dosées dans 28.6% des cas. Ces données démontraient une mauvaise connaissance de l'épidémiologie de la résistance bactérienne, de la pharmacologie et la difficulté d'application des recommandations de bonnes pratiques. Ces données hospitalières confortent le caractère apparent de complexité de la prise en charge infectieuse urinaire, la considération de facteurs spécifiques (pharmacologique, épidémiologique) qui peuvent mettre à défaut nombre de praticiens peu sensibilisés à ces informations. On pourrait y projeter les difficultés de compréhension du médecin généraliste face à une résistance sur un antibiogramme qui n'est pas systématiquement facile à aborder, de même que réfléchir à une écologie autre qu'E. Coli (résistances naturelles de certains germes par exemple) pouvant expliquer certains échecs antibiotiques [1, 4, 18, 21, 22, 25, 34-39, 56, 61-76].

Troisièmement, partant des constats à M3 évoqués précédemment, la mise en place d'une surveillance régulière, chaque année sur une période donnée, des pratiques d'antibiothérapie et l'organisation d'une rétro-information pourraient permettre une amélioration de la conformité de ces pratiques sur le long terme [212, 213, 227]. Ces limites de modification de pratique peuvent s'expliquer par un facteur non négligeable qui est la notion de préférence des praticiens à l'intérêt individuel du patient qu'à celui de la collectivité [210, 228]. Ce contexte est accentué par des facteurs favorisant : l'absence de notions de personnalisation des RBP et d'interactivité avec les référents. Ainsi, la prise de conscience de ces facteurs et la réponse aux attentes des praticiens seraient des gages de qualité et de bon suivi des recommandations. Ce d'autant plus que la diffusion de ces dernières est passive et leur accessibilité accrue [210, 228] voire noyée dans les publications.

Lorsqu'on analysait le graphique récapitulatif des scores de réussite et d'échec à M0 et M3 (figure 17), on pouvait noter une stagnation des scores d'échec les plus bas aux alentours de 17-18%. Ces chiffres pouvaient apparaître comme biaisés par l'effectif plus faible à M3 et l'impact non négligeable de quelques réponses inadaptées dans le calcul des pourcentages. Cependant, nous pouvions appréhender différemment ces chiffres en les considérant comme un reflet de l'absence de mise en conformité complète des pratiques. A fortiori, on pouvait supposer une possible proportion toujours présente de non modification des pratiques malgré des interventions répétées mais aussi de médecins réticents à certaines mesures présentes dans les recommandations de bonne pratique comme retrouvés dans le travail de Guerville et al., en 2009 [231].

L'absence de modification d'usage des fluoroquinolones dans notre recueil de données était à mettre en opposition à l'étude multicentrique et rétrospective de Doco-Lecompte et al. [229]. Le but de leur analyse fut de faire la revue de pertinence sur la prescription des FQ dans les établissements hospitaliers de Lorraine par le Réseau Antibiolor [112], pendant une période de 3 mois permettant un meilleur reflet des prescriptions et notamment des durées. Globalement, les principales indications des FQ étaient pulmonaires et urinaires. Au sein des entités urinaires, 19% des indications de FQ étaient non conformes. Ces résultats ont permis d'effectuer une EPP au sein du réseau et d'apporter une diminution de 57% des indications non adéquates et les prescriptions entièrement adéquates ont augmenté de 66%. Cette

réévaluation a permis une meilleure utilisation des FQ et de diminuer leur consommation [165, 169, 170, 172, 230]. La projection à la pratique en médecine générale pourrait être discutée et poser la question de l'impact de mesures correctrices lors de réunions pour rediscuter des indications à des intervalles réguliers comme avancée par Lallemand De Conto et al. [227]. L'utilisation et la pertinence de l'EPP semble avoir un véritable impact sur les usages non conformes des antibiotiques, l'écart avec certains points de notre travail soulignait nos biais et limites. Au total, l'EPP apparaît comme un outil indispensable de mise au point sur les diagnostics et leurs prises en charge, d'autant plus si les messages sont répétés dans le temps.

Quatrièmement, les cadres nosologiques firent apparaître une difficulté de compréhension de certaines situations cliniques.

Premier point, au niveau des scores de réussite et d'échec, un constat était à faire sur les entités cliniques à problème que sont la cystite aigue avec FDR de complication et la cystite aigue récidivante. Ces deux pathologies restent problématiques car présentant les plus faibles scores de réussite à M3, respectivement 21.1% et 35.3%. Leurs scores d'échec étaient en baisse mais restaient élevés comparativement aux autres entités, la cystite aigue avec FDR de complication possédait le deuxième score d'échec le plus élevé.

Second point, sur les données recueillies sur les cystites à M0 et à M3, la différence de quantités et de proportions des prescriptions antibiotiques entre la cystite simple et la cystite aigue récidivante était forte. Comme évoqué dans l'analyse des résultats à M0, la question des prescriptions se posait en probabiliste et donc se définissait comme similaire dans ces deux entités selon la dernière recommandation. En revanche, lors de l'analyse de nos résultats, il était à noter des différences de prescription non négligeables. Ces différences sont notables dans la classe antibiotique « Autres » où on passe de 33.3% (13/39) des prescriptions à 55.9% (19/34) (annexe 3). Or cette classe contient le triméthoprime, le triméthoprime-sulfaméthoxazole et la fosfomycine. On pouvait voir des intentions de prescriptions à hauteur de 25% pour les deux dernières molécules, ce qui devenait plutôt conforme

à la prescription d'une antibioprophylaxie dans les infections urinaires post-coïtales ou des infections urinaires très fréquentes [164]. Le TMP-SMX semblait conserver une place dans le traitement probabiliste et dans la globalité des lignes thérapeutiques malgré les messages transmis d'épargne nécessaire devant son impact écologique fort [4-7, 13, 15, 19, 22, 63, 67, 90-93].

Ces deux notions souligneraient l'intérêt de clarifier les cadres nosologiques pour les praticiens. Or, la notion d'antibiothérapie probabiliste est intrinsèquement liée au diagnostic initial posé par le prescripteur. Ainsi, la bonne gestion de l'antibiothérapie passe par la bonne connaissance des définitions d'entités cliniques présentées aux professionnels de santé. De ce fait, la promotion de l'EPP en antibiothérapie sur un secteur de santé en médecine de ville devient un outil d'amélioration des cadres diagnostique et thérapeutique mais également une action d'auto-enseignement permanent. D'un point de vue global, le médecin est amené à entretenir son expertise lui permettant de juger si les recommandations peuvent être appliquées [232, 233]. La notion de diagnostic est gage de qualité de la prescription qui en découle. En réévaluant le diagnostic, en redonnant les caractéristiques composant un syndrome ou un cadre nosologique, la prescription se veut renforcer et légitimer. Aussi, la consommation antibiotique se voit réduite si le praticien pose un diagnostic certain concédant à une épargne antibiotique [220]. Ainsi, le parallèle peut être fait avec les infections urinaires. En effet, l'incertitude diagnostique du médecin face à une présentation atypique peu l'amener à préférer la mise en sécurité du patient en privilégiant le diagnostic le plus grave. De ce fait un traitement par antibiotiques à fort impact écologique serait prescrit.

Au total, ce dernier paragraphe est important car il met en lumière le problème de la difficulté du diagnostic, il semble primordial de clarifier les données diagnostiques et les entités cliniques. De ce fait, l'EPP a pour objectif de confronter sa pratique à des standards dans le but de promouvoir la qualité des soins. Le principe étant de renforcer l'esprit critique sur les RBP, souligner les messages clés de ces dernières et enregistrer sur le long terme les grandes RBP ayant marqué et fait évoluer les pratiques.

*D'un point de vue global, les connaissances des médecins généralistes de notre panel se modifièrent positivement par un échange privilégié, dédié spécifiquement et encadré par un médecin référent. Des efforts restent à faire et à poursuivre dans le temps quant à l'utilisation parfois excessive de certaines classes antibiotiques comme les pénicillines, les fluoroquinolones et dans une moindre mesure le triméthoprim-sulfaméthoxazole. Cette analyse des résultats permet d'avancer une autre facette de notre travail qui est celle de l'efficacité de l'évaluation des pratiques professionnelles et de pistes de travail pour la bonne qualité des soins dans un territoire de santé. Des messages clairs en renforçant les connaissances des médecins généralistes, les investir dans l'évaluation de leur savoir permettraient d'assurer les bases à une bonne amélioration des pratiques. De même, encourager les médecins à effectuer des formations présentielle, à venir en FMC pour échanger avec les experts restent des éléments d'encadrement efficace. L'approche d'outils plus modernes, le renforcement du dialogue au sein du tissu médical local et la lutte contre les facteurs limitants la formation médicale sont également autant d'approches d'efficience des pratiques.*

### 7.1.3 Analyse des résultats d'un point de vue de la formation professionnelle

La transmission du message de l'implication et de la nécessité de la FMC dans la bonne pratique quotidienne restait un des grands messages de ce travail. La construction d'une expertise sur des sujets multiples résumés dans des RBP permet un travail de synthèse et un accès adapté aux nouvelles pratiques pour les médecins de ville, moins disponibles pour la lecture scientifique. Certains messages clés et notamment sur la prescription des antibiotiques à faible impact écologique semblaient correctement transmis au vu des scores de réussite. L'autre question se posait sur la modification plus profonde des pratiques avec les messages d'épargne des fluoroquinolones notamment. Les scores d'échec le soulignaient avec une absence d'action significative sur les proportions de prescriptions de certaines entités cliniques. De ce fait, la compréhension des limites de l'EPP fut une piste d'analyse de nos résultats.

Tout d'abord, fait marquant et paradoxal pouvant souligner le décalage entre score de réussite et impact de la FMC était la place de la lévofloxacine dans notre étude. On pouvait voir sa présence dans les lignes antibiotiques à M0 (entre 1.6 et 6.3%) mais aussi son absence totale dans les intentions de traitement sur le contrôle à M3. Aucune modification de pratique ne fut avancée ni proposée à son sujet lors de la FMC et renforçait le caractère unique de cet évènement au sein de notre travail. Premièrement, cela abaissait et biaisait le score de réussite des pyélonéphrites aiguës simples, avec facteurs de risque de complication, les infections urinaires masculines simples et avec facteurs de risque de complication. Deuxièmement, cela posait la question d'évènements intercurrents et de sélection de certaines lignes antibiotiques proposées au sein de la population médicale.

Par ailleurs, les biais liés à la population observée amenaient des interrogations sur l'interprétation des résultats : surreprésentation des motivés, reflet d'une tranche de la population médicale, sollicitation ciblée des professionnels de santé sensibles à l'EPP ou encore un consentement à demi-teinte des praticiens à l'instauration de nouvelles recommandations. Ces problématiques sont évidentes et objectivées dès les années 1980 avec les travaux de Kosecoff et al. [207], Hayward et al. [208] ou

encore Mickan et al. [209]. Les barrières d'application apparaissent comme des outils de compréhension de nos résultats. À travers le recueil des sources d'information, 62.8% des médecins de notre panel n'avaient pas entendu parler de la dernière recommandation des infections urinaires alors ancienne d'un an minimum lors de nos soirées FMC. De ce fait, on pouvait supposer une carence sur la mise à jour des connaissances des cadres pathologiques. Conformément aux hypothèses avancées par Smith en 2000 [210], l'investissement de connaissances des médecins sur le long terme devrait être renforcé par une diffusion plus active des recommandations de bonne pratique. Par exemple, dans notre travail, le contexte des cystites affirmait cette nécessité de mise à jour des définitions diagnostiques et appuie la discussion de nos résultats sur le contexte des RBP, de la FMC et de l'EPP.

Deuxièmement, notre travail posait également la question de l'application des recommandations. Le sentiment de globalité et d'absence d'individualisation pratique de ces recommandations ont été décrits comme des limites franches à la bonne mise en place de nouvelles lignes de traitement [209, 211, 212]. La rigidité théorique des messages transmis limite l'application par les acteurs ambulatoires territoriaux comme l'avançaient Woolf [215] ou Charlton [216]. Le parallèle apparaît applicable à l'antibiothérapie générale où certaines informations sont techniques voire complexes pour la pratique en médecine de ville et limitent donc la bonne mise en route des RBP. Cette idée de scission entre généralistes et hospitalo-universitaires était déjà avancée dans les années 1990 notamment avec Gallois qui retrouvait un souhait des omnipraticiens d'une formation continue plus adaptée à la pratique quotidienne, la révision de certaines formations trop éloignées de leurs besoins ou la relecture de certaines données trop techniques pour la pratique en médecine générale [234]. Des outils sont disponibles pour rendre possible la bonne application des recommandations comme la formation continue, les audits, une sensibilisation lors de la formation initiale à la modification de la pratique et à la plasticité de nouveaux dogmes de pratique ou encore le rôle de leaders d'opinion [235, 236]. Ces outils apparaissent comme une approche possible de l'amélioration de l'information des praticiens et nécessiterait leur révision pour une meilleure utilisation dans l'avenir.

Troisièmement, la participation même des médecins généralistes et de leur implication dans leur formation furent des résultats importants de notre travail. On pouvait voir qu'au sein des effectifs prévus dans les FMC de cette étude (155 médecins inscrits), seulement 44 vinrent aux soirées FMC et 11 seulement participèrent au contrôle à M3 (figure 14). Ces effectifs pouvaient être mis en parallèle au rapport de 2009 de la DRESS [231] qui posait, entre autre une évaluation du ressenti des médecins généralistes sur la FMC et l'EPP, mais également leur implication dans les évaluations de pratique professionnelle dans 5 régions de France durant l'année 2008. Plus de 80% des médecins généralistes du panel déclaraient avoir participé à au moins une session collective de FMC et les trois quarts s'étaient formés de façon individuelle dans les 12 mois précédents, de ce fait 19% n'avaient pas participé à une FMC collective au cours de l'année passée. A contrario, l'EPP reste une facette à améliorer puisque deux tiers du panel avançait avoir participé à une EPP [231]. Dans le tiers restant, 33% envisageait de le faire et 12% ne se prononçaient pas. Cette notion de l'évaluation de la pratique et de sa mise en place présente des difficultés selon les praticiens, en effet 40% des médecins non engagés avançait le caractère non opérationnel des instances chargées de les organiser [237]. Comparativement, Guerville et al., retrouvaient que près de neuf médecins sur dix déclaraient assister à des FMC, tandis qu'un sur trois participait à l'EPP [231]. Ces résultats étaient conformes à notre travail au niveau de l'EPP. En revanche, la participation pour la soirée FMC apparaissait faible au sein de notre étude et pouvait souligner le caractère irrégulier de la composante présentielle des médecins généralistes à des soirées collectives.

L'écart d'adhésion entre ces deux activités (figure 14) pouvait éventuellement s'expliquer par un effet de calendrier : l'obligation légale de formation fut mise en place plus tôt que celle de l'EPP et expliquerait les résultats différents entre les études [238]. De ce fait, des difficultés d'adhésion semblaient certaines pour ce modèle de formation. La complexité du dispositif semble importante et ce malgré la loi Hôpital, patients, santé et territoire du 21/07/2009 [195] qui tentait de clarifier le dispositif en fusionnant les dispositifs complémentaires de la FMC et de l'EPP, dont la cohérence d'ensemble souffrait de l'enchevêtrement, dans le développement professionnel continu (DPC) [194, 196, 202, 205, 206]. La question qui se pose est celle de l'information et de la bonne connaissance de la mise en place des FMC et des EPP [239].

Au sein de notre travail, l'effectif à M3 étant de 25%, il semblait concordant avec les 33% évoqués par Guerville et al. [231] mais également dans le travail d'Aulagnier et al. [239], en 2007. Il paraissait nécessaire de souligner, l'écart temporel entre ces études et notre travail. Les effectifs étaient différents mais le pourcentage de participation à une EPP paraissait similaire. Une tendance globale semblait persister malgré l'ancienneté de l'instauration de l'EPP.

En revanche, l'analyse d'Aulagnier démontrait un profil des médecins impliqués, actant pour une amélioration de leurs connaissances et à l'efficacité de leurs pratiques en démontrant une présence à la fois en FMC mais également en EPP. La multiplicité des supports et des intervenants, comme les recommandations de bonne pratique, les revues à abonnement payant, les sites de la Haute Autorité de Santé ou des laboratoires pharmaceutiques, ou encore la fréquence élevée de visiteurs médicaux reçus accroissent les chances qu'un médecin pratique la FMC [140]. Ces données étaient en corrélation avec les sources d'information évoquées par les médecins généralistes dans leur formation au sein de notre travail.

En 2016, un rapport de la DRESS posait le constat que les médecins consacraient 13 demi-journées par an à la formation et 2 heures par semaine en moyenne à la lecture de journaux ou d'articles médicaux, démontrant l'implication croissante des omnipraticiens à la FMC [240]. Point intéressant dans le contexte de la démographie médicale et de l'installation de la nouvelle génération : les médecins se déclarant avoir été soucieux d'assurer un équilibre de la répartition de l'offre de soins sur le territoire au moment de leur installation ont plus de chances de participer à des actions de FMC collective [239]. A fortiori, la question de population médicale non explorée dans notre travail, par la volonté d'anonymat, ne nous avait pas permise de décrire un profil type de médecin sensibilisé à ces pratiques de formation.

Une autre limite à l'implication complète des médecins généralistes sur notre EPP ou à la recommandation des infections urinaires de 2015 dans sa totalité pouvait s'expliquer par le fait que certaines recommandations et sujets de FMC présentent une trop forte complexité et une spécialisation intrinsèque trop poussée de la recommandation proposée. Certains sujets sont clairement délaissés par les

médecins généralistes, Bocquier et al. [241], en 2005, soulignaient certaines prises en charge suscitant un moindre intérêt car relevant plus du spécialiste selon les omnipraticiens. L'extrapolation à la gestion de l'écologie et de l'impact des entérobactéries productrices de BLSE peuvent sembler être une problématique de spécialistes et d'hospitalo-universitaires chez certains professionnels ambulatoires [241] voire persister comme de fausses idées sur l'exception hospitalière des antibiorésistances. Malgré cet aspect de dissociation entre généralistes et spécialistes, l'adhésion élevée des omnipraticiens pour les recommandations de bonne pratique restait majoritaire, selon leur enquête, avec 58% des répondants. L'adhésion modérée représentait 33% de leur effectif et se caractérisait par un groupe plus critique sur la bonne gestion des recommandations. Cette critique se basait sur des items précis : un nombre trop important de recommandations, leur évolution trop rapide, le ressenti qu'elles ne permettaient pas d'améliorer l'efficacité des soins à coût constant ou qu'elles étaient parfois contradictoires voire mal adaptées à la médecine de ville. Le dernier groupe, 9% des répondants, était en désaccord avec le contenu et 60% d'entre eux étaient sceptiques quant à l'établissement de ces recommandations [231]. L'EPP est le résultat des recommandations de bonne pratique et la FMC est un outil facilitateur à leur consultation et leur utilisation, Ventelou et al., en 2005, avaient mis en évidence ce lien entre suivre une FMC et consulter les RBP [192]. A fortiori, les médecins ayant suivi durant deux années consécutives des FMC présentaient une participation accrue à au moins une EPP, démontrant le caractère étroitement lié entre les deux activités [237]. Ces travaux étaient comparables à de multiples études et notamment internationales visant deux facteurs de résistance de médecins à l'acceptation de ces RBP : la méfiance d'une médecine standardisée et le ressenti d'un caractère principalement économique motivant les recommandations [242, 243]. Au niveau de notre travail, un parallèle pourrait se discuter et expliquer l'incomplète conformité des antibiothérapies à M0 et l'absence de modification significative du score d'échec à M3.

Il paraît évident que l'adhésion et l'implication des médecins généralistes doivent se faire en fonction des profils des médecins. La clarification de l'articulation des recommandations entre elles, impacter la pratique générale en adaptant au mieux les recommandations à la médecine de ville, faciliter la consultation de ces dernières

et aider les omnipraticiens à gérer le fossé entre les préférences du patient et le contenu des recommandations sont autant de pistes pour une formation plus efficiente [231]. De ce fait, une identification des besoins, la détermination des objectifs, une adaptation des recommandations à la pratique ambulatoire et la mise en place d'un protocole de retours sur les formations et leurs mises en application sont des exemples de directives à prendre en compte pour limiter au mieux les biais et effets négatifs de la formation médicale continue. Par ailleurs, l'approche de certains domaines ou thèmes nécessite un rappel théorique, de ce fait une variation des méthodes pédagogiques en fonction du contenu semble être la meilleure solution à une approche plurielle et plus adaptative pour les médecins généralistes à un même sujet [244]. Par conséquent, notre travail prolongeait cette facette d'adaptation et de personnalisation des recommandations de bonne pratique aux besoins des médecins d'un territoire. Cette volonté renforcerait le lien entre de praticiens sur un secteur de santé, la composante pluridisciplinaire d'un problème de santé de publique et la diffusion encadrée de recommandations de bonne pratique.

Quatrièmement, la connaissance des sources d'information des praticiens nous permet d'élaborer des pistes pour comprendre leur niveau de connaissances et la variation de leurs pratiques. Notre recueil des sources d'information des médecins généralistes était également un ensemble de données utiles pour l'efficacité de la formation, combler des carences dans les attentes et dans le perfectionnement des médecins généralistes. Cette analyse rentrait dans notre travail de l'évaluation des pratiques professionnelles des médecins de notre panel. Ainsi, suite à notre recueil, nous avons pu établir trois grandes catégories de sources :

- FMC et pratiques intergénéralistes (28.6%) pour résumer les échanges entre confrères,
- les sources papier (35.7%)
- et la source e-learning (35.7%).

On pouvait observer que le côté solitaire de la formation médicale continue était assez présent, conformément à un ressenti retrouvé dans l'étude de Ventelou et al. [192] (tableau XIII). Un caractère plus collectif semble motivant pour les praticiens, ce d'autant plus que l'échange entre généralistes apparaît comme une facette importante de la formation professionnelle [192]. Les contacts avec d'autres professionnels comme les spécialistes ou acteurs extra-médicaux restent une source d'information non négligeable pour les omnipraticiens, représentant entre 3.9 et 12.9% de leurs sources d'information. De plus, ces interactions sont établies comme un critère d'efficacité prouvée en présentiel ou à distance [192, 245-248]. Ce caractère d'encadrement et d'interdisciplinarité est un élément fort car devenu progressivement réglementaire dans le statut de la FMC et de l'EPP [197, 204]. La demande d'une formation à l'échelle locale avec des pratiques adaptées au territoire [225] mais conforme aux exigences nationales établies par les sociétés savantes apparaît comme l'objectif à atteindre pour accéder à cette meilleure conformité de pratique et une amélioration de l'implication des médecins dans la composante collective de la formation.

D'autre part, l'autoformation sur les temps du praticien devient une piste à mieux élaborer. La médecine 2.0 en est une preuve évidente. Prendre le créneau du e-learning apparaît important pour sensibiliser les médecins généralistes, et notamment les nouvelles générations, mais également et indirectement le public par des messages simples et clairs disponibles sur internet [249-251]. L'e-learning ou les formations ouvertes et à distance ont démontré leur efficacité équivalente à une formation présentielle, renforçant leur rôle d'acteur pédagogique essentiel [245-248]. Ces sources d'e-learning ont été encadrées par la HAS en 2013 [252], cela passe par exemple par les fiches HAS en association avec la SPILF vues précédemment [200, 201]. Cet exemple est pertinent par son accessibilité, son encadrement et la clarté des messages transmis. De plus, les facultés de médecine sensibilisent, dès le deuxième cycle des études médicales, les médecins en devenir ainsi que les médecins généralistes en prenant ce créneau du e-learning [253-255]. Autre acteur impliqué dans ce domaine, la société française de médecine générale axe son encadrement de formation par un accès au DPC en e-learning [256]. Cet encadrement se projette comme une mesure phare de la bonne pratique de cette nouvelle modalité de formation. Le caractère de supervision par une entité référente

comme lors de FMC présentielle est un gage de bonne pratique de la formation, de suivi et d'entretien motivationnel [195, 257, 258]. En revanche, l'e-learning renforce le problème précédemment vu : le manque d'interactivités avec d'autres professionnels.

Enfin, les sources papier restaient une source importante pour les médecins généralistes de notre étude, à la même hauteur que l'e-learning. Cette source comportait de multiples revues et ouvrages publiés comme la revue du praticien, la revue EMC, la revue preuves et pratiques, la revue le quotidien du médecin ou encore la revue prescrire. L'éventail apparaissait donc comme très large, représentant une proportion non négligeable de l'information des praticiens. Une question pouvait se poser sur une possible prise de position sur la pratique antibiotique par les auteurs des articles publiés (pharmaciens versus médecins versus journalistes versus économistes).

Chaque méthode présente ses avantages et ses inconvénients. En revanche, ces méthodes mises en association ont un plus fort impact dans la bonne formation des professionnels de santé [259]. Leur complémentarité engendre une formation plus complète. De la même manière, connaître et comprendre ces multiples sources d'information, leurs avantages et inconvénients mais aussi leurs modalités introduiraient une meilleure approche de ces outils de formation. Pour exemple, dans le cadre de la formation initiale en Angleterre, ces outils y sont enseignés et appris [234]. Cette multiplicité des supports représente une composante importante de l'apprentissage des professionnels de santé. L'encadrement de cette composante associé à un renforcement du caractère scientifique dans les études ambulatoires avec un niveau de preuve supérieur au simple principe de modification de pratique avant/après, se dessinerait comme une assise solide de bonne intégration à la médecine de ville.

Pour terminer, un outil extérieur, non évoqué par les médecins de panel mais discuté en première partie était la piste des plans nationaux comme les « antibiotiques c'est pas automatique », « les antibiotiques utilisés à tort ils deviendront moins fort » ou encore « les antibiotiques, juste ce qu'il faut », touchant à la fois les médecins et les patients. Ces mesures d'information et de prévention sont

indirectement des sources d'actualisation des connaissances pour les médecins généralistes. Cet élément est éloigné de notre travail mais se manifeste comme un point intéressant pour des réflexions futures. La réduction importante de l'utilisation des antibiotiques en France entre 2001 et 2004 appuie un lien de causalité avec la campagne publique française et a fortiori avec la modification de la pratique antibiotique des médecins généralistes. Elle a été couronnée de succès puisqu'elle a été associée à une réduction rapide et marquée de l'utilisation des antibiotiques, au moins dans les premières années. Cependant, lorsqu'on analyse les tendances sur des périodes prolongées, cet ajustement n'aurait probablement que légèrement modifié les tendances générales. Une reprise de consommation des antibiotiques fut objectivée sur la fin des années 2000. Afin de comprendre cette reprise, une évaluation des facteurs limitants et favorisants semblait nécessaire. Ainsi, les campagnes d'information à destination du grand public réduisent bel et bien le nombre de consultations et les prescriptions inappropriées [260]. Des dépliants et des affiches ont été fournis dans le but d'autonomiser les patients, leur suscitant ainsi d'aborder eux-mêmes le sujet des prescriptions d'antibiotiques. Ces moyens d'information du public apparaissent comme des rappels de connaissances pour les praticiens. Une stratégie d'intervention centrée sur la communication médecin-patient et l'autonomisation des patients est un concept efficace pour réduire les prescriptions d'antibiotiques dans les soins primaires [261]. Un autre facteur, favorisant/limitant, plus large est également la question du vocabulaire utilisé. Au niveau mondial, il fut démontré la nécessité d'un lexique commun entre acteurs de santé mais aussi avec le public [262]. Le caractère commun d'un vocabulaire utilisé par chacun, professionnels de santé et public, devient une piste de sensibilisation et de lutte contre l'antibiorésistance. Dans le travail de Mendelson et al. [262], un peu moins d'une personne sur deux ne savait pas ce qu'était la « résistance aux antimicrobiens » tandis que plus des deux tiers connaissaient la « résistance aux antibiotiques » ou la « résistance aux médicaments ». Cet état paradoxal s'explique par des publications et des acteurs de relai de l'information scientifique interchangeant les qualificatifs créant une confusion dans le grand public. Cette lutte doit passer par une normalisation de la terminologie pour une réponse globale optimale sur l'ensemble de la population.

*Au final, de multiples facteurs extérieurs aux RBP expliquent une implication variable des praticiens. La bonne prise en compte des éléments de formation et d'information des médecins généralistes permet de mieux analyser notre travail et de comprendre les causes d'absence de participation importante à l'étude ou encore l'absence de totale conformité des pratiques lors du contrôle à M3. Ces éléments justifiaient l'analyse des recommandations de bonne pratique et de leurs applications, l'analyse de la FMC des médecins généralistes et l'évaluation de leurs pratiques professionnelles avec leur investissement dans le processus d'EPP. Nous avons pu souligner à travers notre travail et les constats d'études antérieurs des relations avec les limites de nos résultats. Ces axes de travail sont autant d'approches et de solutions à la lutte contre le mauvais usage des antibiotiques et a fortiori de l'investissement des médecins dans les processus d'acquisition des connaissances. De plus, la multiplicité des outils à disposition et une valorisation de ces derniers auprès des omnipraticiens apparaît comme un atout majeur à mettre à profit dans leur quotidien.*

## 7.2 Limites et biais

Notre travail présentait de multiples biais et limites. Tout d'abord, le type de l'étude présentait peu de puissance du fait de sa nature épidémiologique. De plus, l'effectif étudié restait limité, ne permettant pas d'extrapoler à une population départementale, régionale ou nationale. Les retours furent limités à M3 malgré des rappels débutant à M2 et jusqu'à M3 + 15 jours. Au sein de la population même, nous retrouvions 25% de l'effectif initial à M3, diminuant la puissance de notre travail et impliquant les biais de migration ou perdus de vue et le biais d'attrition. Malgré ces rappels multiples effectués dans une fourchette de temps encadrant la date à M3, peu de praticiens ont participé à l'EPP. Comme nous avons pu le voir dans la discussion, le manque de temps des praticiens dans ce genre de processus de formation peut expliquer cette faible participation. En outre, de plus en plus de travaux s'effectuent par ce biais de « rappels » et « démarchages » sur les boîtes mail des médecins généralistes. Nous pouvons aisément croire que notre enquête a pu se noyer dans le flot de demandes de participation à d'autres enquêtes.

Des biais présents étaient propres à la population même. Le moyen d'entrer des médecins dans l'enquête était critiquable. Ainsi le fait de sélectionner les médecins se présentant aux FMC posait le biais présentiel et a fortiori un biais de recrutement (comme le biais de motivation). Ces participants à la FMC installaient le biais du volontariat, ce même biais allait jouer à M3 sur les résultats aux questionnaires mais également sur les scores de réussite et d'échec. Les médecins les plus réactifs étaient donc sélectionnés et déjà dans une démarche de changement de pratique. Dans ce cadre, la question de la représentation du corps des médecins généralistes était discutable car tous les médecins ne participaient pas forcément à une FMC locale, inscrits comme non-inscrits (figure 14). Par ailleurs, une notion géographique ou territoriale pouvait s'ajouter à ces limites, la notion de déserts médicaux et de population médicale non renouvelée [263] pouvait focaliser involontairement le recueil de données sur une tranche précise de la population médicale dans un territoire, avec un manque de représentativité de jeunes médecins installés.

D'autres biais étaient propres au modèle de recueil des données. En effet, des lignes antibiotiques non exhaustives mais respectant les lignes antibiotiques de la recommandation de 2015 furent proposées. De ce fait, un biais dans les propositions thérapeutiques était installé. Par exemple, l'absence de la céfotaxime ou la présence de choix d'aminosides étaient discutables. Partant de l'absence de supériorité de la céfotaxime par rapport à la ceftriaxone, nous avons considéré que cette dernière serait la seule molécule proposée [264, 265]. A contrario, les propositions multiples d'aminosides pouvaient apparaître disproportionnés pour les médecins généralistes, mais la préférence de l'amikacine fut démontrée [40], (figure 1). De plus, la présence de la gentamycine et de la tobramycine était justifiée en tant qu'alternatives dans les lignes thérapeutiques si une allergie était présente. Le souhait de voir le reflet des connaissances sur la pratique hospitalière ou la connaissance sur des alternatives possibles dans les lignes thérapeutiques nous semblaient importants pour mieux appréhender la représentation que se faisaient les médecins généralistes, des pathologies infectieuses urinaires et de leurs prises en charge. Ensuite, la question pouvait se poser sur la bonne connaissance des définitions des entités cliniques comme vu précédemment.

Notre étude présentait une limite dans le recueil des données, propre au processus d'acquisition de ces dernières, qui était la notion d'un instant T et non de l'évolution réelle des prescriptions dans le temps. Par ailleurs, ce recueil de données à M0 et M3 restait déclaratif et non basé sur un recueil de prescriptions objectives dans un cadre d'étude prospective stricte. De plus, l'absence de critères comme la durée de traitement, la variation des proportions des classes d'antibiotiques à impact écologique fort dans le temps étaient des limites à notre travail, qui pouvaient ouvrir à d'autres enquêtes ou évaluation de pratiques. Cette donnée temporelle était importante car nous avons vu précédemment avec les campagnes publiques que les dérives reprenaient à distance malgré une optimisation initiale. Les tests statistiques n'ont pu être envisagés de façon avancée du fait de la faiblesse des effectifs, seules des tendances ont été mises en avant suite aux interventions réalisées. Autre biais, nous avons des proportions sur des effectifs réduits à M3 (Nombre de participants à M3 légèrement au-dessus de 10), ce qui pouvait faire considérer des tendances anecdotiques comme des tendances générales. De la même manière, l'objectif secondaire pouvait présenter un résultat discutable car le caractère avant-après fut

effectué aux deux populations M0 et M3 et non strictement aux personnes ayant répondu à M0 et à M3. Cette information est à double tranchant car partant de la volonté d'anonymat pour augmenter le nombre de participants, nous ne pouvions rappeler les médecins personnellement pour les motiver à répondre au questionnaire à M3. Une action ciblée d'intervention et de rappel ne pouvait se pratiquer du fait de cette volonté d'anonymat. Cependant, des informations pourraient être réutilisées pour améliorer les interventions du référent anti-infectieux et des FMC.

Au sujet des scores de réussite et d'échec, leur caractère « nouveau » pouvait être avancé comme un biais. Aucune antériorité dans la littérature n'apparaissait et des outils proposés dans d'autres travaux ne semblaient pas adaptés à nos attentes. Par exemple, le score de Guysens ne fut pas utilisé faute d'un manque de données pour une utilisation complète et fidèle. Nos intentions se focalisaient avant tout sur la répartition des classes antibiotiques et sur les molécules phares de la pratique courante des omnipraticiens.

Une discussion ciblée sur les résultats à M3 était à poser. En effet, la réponse à M3 à domicile et le renvoi par mail pouvait poser aussi la question de réponse aux questionnaires avec des aides concomitantes. Comme évoqué précédemment, il est rappelé que le recueil de M3 est déclaratif et non basé sur des données objectives de prescription. Un biais de confusion à M3 pouvait s'installer où des variables indépendantes ont pu jouer sur le recueil : utilisation de documents pour répondre à M3 voire des caractéristiques spécifiques de la population à M3. Cette population ne put être explorée du fait de l'anonymat de notre travail.

La limite dans l'interprétation des résultats avançait la question de la bonne connaissance et compréhension de l'enjeu des antibiorésistances, prescription réfléchie à faible impact écologique. Cela se posait devant les multiples travaux vus précédemment sur la confrontation du problème de santé proposé lors de la FMC avec la pratique quotidienne des médecins généralistes. Il fut probable qu'il y eut une proportion de médecins se sentant non considérés par le problème de l'antibiorésistance malgré une information préalable [210, 215, 216, 220, 228].

### 7.3 Intérêt de l'étude, signification des résultats

Ce type de travail possédait de multiples avantages comme le faible coût, l'anonymat préservé permettant de renforcer l'implication et de lutter contre le sentiment de discrimination des mauvaises réponses. La participation peut se voir majorée à l'instant T0 par le respect de l'anonymat. L'accessibilité de ce type de travail permet d'atteindre plusieurs objectifs : la transmission d'un message clair en vue d'améliorer les pratiques et la possibilité d'agir sur un territoire de santé dans de multiples domaines comme l'écologie, la thérapeutique ou l'économie.

La facilité de mise en place de l'étude avec la participation à une organisation de soirées FMC et de suivi des médecins généralistes par mail apparaissait comme un processus accepté et simple pour les participants. Ce mode de pratique est régulier et facilité par des acteurs locaux comme les présidents de FMC.

Ce travail permet de sortir des notions importantes comme l'impact de la formation répétée dans la bonne gestion des antibiotiques. Des solutions semblaient pertinentes comme la répétition de l'information avec l'EPP, la révision des pratiques antibiotiques avec une réflexivité des médecins sur leur exercice ou encore les plans nationaux avec des messages simples.

Au sein des territoires suivis dans cette étude, des travaux de pratique antibiotique et de formation d'infectiologie peuvent être mieux envisagés et appréhendés dans le temps.

L'état des lieux des connaissances des médecins généralistes reste un outil utile de reflet des pratiques à un instant T. In fine, cela permet de mieux connaître les secteurs de santé, a fortiori de mieux agir dessus. Le principe d'une action locale est plus efficace et renforce le dialogue médecins généralistes – référent antibiotique. Une meilleure compréhension de l'écologie territoriale à travers les prescriptions du tissu professionnel sanitaire local s'impose comme un facteur protecteur et économique de la gestion des infections urinaires. Ce travail tendait à souligner cette approche à travers la transmission et la compréhension de messages antibiologiques simples.

## 7.4 Les raisons de ce travail et les perspectives sur des recherches futures

Ce travail apparaissait pour nous fondamental car touchant de multiples domaines, variés de nature et d'effets mais tous inhérents à la pratique médicale. Ainsi, le domaine sociétal est touché à travers l'implication du public et la facette citoyenne de la gestion écologique nationale. Le domaine économique [79] est investi dans ce sujet par un meilleur maniement des dépenses de santé avec les examens complémentaires, les thérapeutiques, les conséquences humaines et leurs répercussions économiques nationales diverses. Le domaine scientifique, concerné par les antibiorésistances, leur mécanisme d'évolution et de transmission, la recherche d'antibiothérapie efficace. Enfin, le domaine instructif est touché à travers la formation des professionnels de santé et l'implication des praticiens dans des processus de formation grâce à des outils accessibles et réglementaires.

Au niveau du domaine instructif, il nous apparaissait nécessaire de renforcer la sensibilisation des professionnels de santé par rapport à l'historique de l'antibiorésistance et notamment quant au TMP-SMX et aux fluoroquinolones à travers les travaux de Hooton, Gupta ou Kahlmeter.

Dans le contexte de surspécialisation et de technicité accrue, l'utilisation de messages simples utiles à la pratique ambulatoire, comme les messages de Vellinga sur les patients en établissements de santé, se présentent comme des incontournables aux conséquences certaines pour la pratique de ville. La transmission d'une évolution des pratiques, d'une révision perpétuelle des données épidémiologiques engendrent et guident une actualisation continue des recommandations. Cette adaptation des pratiques est un facteur important de la bonne qualité des soins et d'une meilleure gestion des prescriptions mais aussi de leur impact économique.

À travers les disparités régionales, l'implication des acteurs de santé par la prise de conscience des formateurs du souhait de personnalisation et du constat des différences territoriales doivent mener à une meilleure sollicitation des médecins généralistes. Le critère objectif d'adaptation locorégionale des pratiques doit provoquer un renforcement du dialogue médical au sein du tissu local sanitaire. Des travaux comme les rapports ONERBA sur les EBLSE [67] (figure 8) affirment cette caractéristique régionale et doivent devenir des amorces de projets locorégionaux de formation efficiente et de projets de lutte adaptés.

De plus, ce travail permet de mettre en avant des outils utiles et pertinents, disponibles sur internet. Ils sont le reflet des politiques d'épargne et d'intervention des sociétés savantes sur les lignes antibiotiques. Ces aides interactives aident à mieux orienter les choix thérapeutiques en considérant le statut de résistance actuel. Ainsi, ONERBA et Transville ou encore antibioclic, antibiolor sont des exemples de contribution à la bonne gestion des traitements.

Au niveau de ma pratique future, en effectuant le lien ville-hôpital et en collaboration avec les territoires informés et évalués, un suivi des acquis et d'échanges sur les prescriptions sera effectué notamment dans le territoire Nord-Deux-Sèvres pour une action sectorielle prolongée de sensibilisation à l'antibiorésistance. La SPILF a actualisé en 2017-2018 les données de la recommandation de 2015 [224], dans le prolongement de notre travail, nous y voyons des messages communs transmis à travers nos interventions. Fort de ce constat d'une mentalité commune entre sociétés savantes et acteurs locaux, nous effectuerons un contrôle avec cette actualisation. Ces messages communs sont par exemple : une antibiothérapie probabiliste pour la cystite simple s'axant sur le couple fosfomycine-trométamol et pivmécillinam, la cystite avec FDR de complication se voit traitée en probabiliste par nitrofurantoïne et fosfomycine-trométamol. De même, les entités hautes voient l'ofloxacine se faire écarter des lignes probabilistes. De ce fait, de nouvelles actions de sensibilisation des médecins seront parmi nos objectifs d'action de santé territoriale. Les médecins référents en antibiothérapie seront majeurs dans le rôle d'actions en ville par le biais des FMC et EPP.

## 8 Conclusion

Les infections urinaires sont une partie majeure de la pratique de prescriptions d'antibiotiques des médecins généralistes et en représentent un volume délivré conséquent. L'approche globale et plurielle des infections communautaires au sein de la pratique ambulatoire fut un moteur de recherche important depuis les années 1980. Ainsi, la prise en compte de leurs définitions cliniques, de leurs épidémiologies et des antibiothérapies évaluées dans les travaux scientifiques est la première phase de sensibilisation des praticiens. Dans un second temps, les impacts écologiques de ces traitements ainsi que les conséquences économiques constituent des notions majeures pouvant apparaître comme difficiles à appréhender par les professionnels de santé. Les recommandations de bonne pratique tentent d'encadrer et d'orienter au mieux les prises en charges diagnostique et thérapeutique des professionnels de santé. La dernière recommandation de l'AFSSAPS sur les infections urinaires publiée en 2015 souligne la nécessité d'un encadrement efficient des pratiques antibiotiques et, a fortiori, de la lutte contre l'antibiorésistance.

L'intérêt de ce travail se basait sur l'état des connaissances des médecins généralistes quant à la dernière recommandation de 2015, l'acquisition de ces données et la mise en pratique des nouvelles directives antibiothérapeutiques. L'adhésion et la conformité majoritaire des praticiens de notre travail aux propositions thérapeutiques doivent encourager les publications des sociétés savantes afin d'aider au mieux les omnipraticiens dans leur pratique. La création de scores de réussite comprenant les antibiotiques de faible impact écologique et la création de scores d'échec comprenant les antibiotiques à fort impact écologique furent des outils d'analyse pertinents pour notre travail. Nous avons modifié les pratiques de façon significative, en introduisant les antibiotiques à faible impact écologique. Cependant, les fluoroquinolones et les bêta-lactamines conservent une place non négligeable dans les lignes antibiotiques des omnipraticiens. Des limites et des freins à l'homogénéité des prescriptions persistent et motivèrent notre évaluation des pratiques professionnelles. La FMC et l'EPP sont des outils efficaces pour transmettre et encadrer l'acquisition des connaissances ainsi que renforcer la modification des pratiques. L'analyse de nos données était en conformité avec les conclusions d'études antérieures, appuyant par-là la nécessité de messages

simples, clairs et personnalisés. Ceci a été rendu possible par la mise en place d'une relation privilégiée amenant des échanges au sein d'un encadrement spécifique.

Au travers de notre étude, nous pouvons souligner l'intérêt de l'ouverture à des travaux futurs sur la bonne application et l'adhésion des médecins aux recommandations de bonne pratique. La lutte contre l'antibiorésistance doit être rappelée et contrôlée plus fréquemment, avec, dans le meilleur des cas, un référent hospitalier connaissant le tissu médical local d'un territoire de santé pour amener une relation privilégiée ville et hôpital. De ce fait, nous espérons que les conclusions de ce travail seront des sources d'inspiration et d'amélioration des pratiques futures, en s'axant sur les messages clés de l'antibiothérapie et l'évaluation des pratiques des médecins généralistes.

## 9 Bibliographie

- [1] Service de Bactériologie de l'université Pierre et Marie Curie. (page consultée le 12/02/2018). Bactériologie, niveau DCEM1. 24 mars 2003. [En ligne]. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/bacterio.pdf>
- [2] Gupta K, Hooton TM, Wobbe CL, Stamm WE. The prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in young women. *Int J Antimicrob Agents*. mai 1999;11(3-4):305-8.
- [3] Gupta K. Increasing Prevalence of Antimicrobial Resistance Among Uropathogens Causing Acute Uncomplicated Cystitis in Women. *JAMA*. 24 févr 1999;281(8):736.
- [4] Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing Antimicrobial Resistance and the Management of Uncomplicated Community-Acquired Urinary Tract Infections. *Annals of Internal Medicine*. 3 juill 2001;135(1):41.
- [5] Gupta K. Addressing antibiotic resistance. *Am J Med*. 2002;113 Suppl 1A:29S-34S
- [6] Gupta K. Addressing antibiotic resistance. *Dis Mon*. févr 2003;49(2):99-110.
- [7] Hooton TM. The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am*. juin 2003;17(2):303-32.
- [8] LeBel M. Ciprofloxacin: Chemistry, Mechanism of Action, Resistance, Antimicrobial Spectrum, Pharmacokinetics, Clinical Trials, and Adverse Reactions. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2 janv 1988;8(1):3-30.
- [9] Török E, Cooke FJ, Moran E. *Oxford handbook of infectious diseases and microbiology*. Oxford ; New York : Oxford University Press; 2009. 894 p.

- [10] Aguiar JM, Chacon J, Canton R, Baquero F. The emergence of highly fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1992;29(3):349-50.
- [11] Peña C, Albareda JM, Pallares R, Pujol M, Tubau F, Ariza J. Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 1995;39(2):520-4.
- [12] de Mouy D, Cavallo JD, Armengaud M, and al. Urinary tract infection in an urban population: etiology and antibiotic sensitivity as a function of patient history. *Presse Med*. 1999;28(30):1624-8
- [13] Sotto A, De Boever CM, Fabbro-Peray P, Gouby A, Sirot D, Jourdan J. Risk Factors for Antibiotic-Resistant *Escherichia coli* Isolated from Hospitalized Patients with Urinary Tract Infections: a Prospective Study. *J Clin Microbiol*. févr 2001;39(2):438-44.
- [14] Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, Jones ME, Sahm DF. Trends in Antimicrobial Resistance among Urinary Tract Infection Isolates of *Escherichia coli* from Female Outpatients in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 août 2002;46(8):2540-5.
- [15] Kahlmeter G. The ECO.SENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens--interim report. *J Antimicrob Chemother*. sept 2000;46 Suppl 1:15-22; discussion 63-5.
- [16] Ramchandani M, Manges AR, DebRoy C, Smith SP, Johnson JR, Riley LW. Possible Animal Origin of Human-Associated, Multidrug-Resistant, Uropathogenic *Escherichia coli*. *Clinical Infectious Diseases*. 15 janv 2005;40(2):251-7.
- [17] Hooton TM, Samadpour M. Is Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection a Foodborne Illness, and Are Animals the Source? *Clinical Infectious Diseases*. 15 janv 2005;40(2):258-9.

[18] Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance Study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): Implications for Empiric Therapy. *European Urology*. 1 nov 2008;54(5):1164-78.

[19] Kahlmeter G. Cross-resistance and associated resistance in 2478 *Escherichia coli* isolates from the Pan-European ECO{middle dot}SENS Project surveying the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 12 juin 2003;52(1):128-31.

[20] Kahlmeter G. Non-hospital antimicrobial usage and resistance in community-acquired *Escherichia coli* urinary tract infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 12 nov 2003;52(6):1005-10.

[21] Delarbre J-M, Dubouix A, Robert J. Résistance aux antibiotiques : des Chiffres de l'ONERBA au Bon Usage. *Médecine et Maladies Infectieuses*. juin 2005;35:S108-11.

[22] Neuzillet Y, Naber KG, Schito G, Gualco L, Botto H. French results of the ARESC Study: Clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. Implications for empiric therapy. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 févr 2012;42(2):66-75.

[23] Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1 nov 2009;34(5):407-13.

[24] Grabe M, Bjerkklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, Naber KG, Tenke P, et al. Guidelines on urological infections. In: European Association of Urology, editor. Guidelines edition 2010. ISBN/EAN: 978-90-79754r-r70-0.

- [25] Fass RJ, Helsel VL, Barnishan J, Ayers LW. In vitro susceptibilities of four species of coagulase-negative staphylococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 oct 1986;30(4):545-52.
- [26] de Mouy D, Fabre R, Cavallo J-D. Infections urinaires communautaires de la femme de 15 à 65 ans: sensibilité aux antibiotiques de E. coli en fonction des antécédents: étude AFORCOPI–BIO 2003. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 sept 2007;37(9):594-8.
- [27] Recommandations et références médicales–ANDEM. Cystites et pyélonéphrites aiguës simples de la femme de 15 à 65 ans en dehors de la grossesse. *Concours Med.*, 40 (suppl) (1996), pp. 26-42
- [28] Bergogne-Bérézin E. Infections urinaires basses : épidémiologie bactérienne et recommandations. *Progrès en Urologie - FMC*. févr 2008;18(1):F11-4.
- [29] Weber P. Épidémiologie bactérienne des infections urinaires basses communautaires : état des sensibilités des bactéries des infections urinaires en ville. In : « Les infections urinaires : question d'actualité » Phase 5, Éditions médicales 2002;65-78.
- [30] Goldstein W. The multicentre Study Group antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community acquired urinary tract infections in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:112-117
- [31] Quentin C, Arpin C, Dubois V, et al. Antibiotic resistance rates and phenotypes among isolates of enterobacteriaceae in French extra-hospital practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:185-193.
- [32] AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique : diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. *Med Mal Infect*. 2008 ;38 Suppl 3:203-52.
- [33] Pangon B, Chaplain C. Pyélonéphrite aiguë : bactériologie et évolution des résistances. *Pathologie Biologie*. oct 2003;51(8-9):503-7.

- [34] Caron F. Diagnostic bactériologique et antibiothérapie des infections urinaires. *Rev Prat.* 2003;53:1760-9.
- [35] Goldstein FW. Antibiotic Susceptibility of Bacterial Strains Isolated from Patients with Community-Acquired Urinary Tract Infections in France. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 3 mars 2000;19(2):112-7.
- [36] Raymond J, Sauvestre C. Diagnostic microbiologique des infections urinaires chez l'enfant. Intérêt des tests rapides. *Archives de Pédiatrie.* janv 1998;5:260S-265S.
- [37] Botto H. Antibiothérapie des prostatites. *Antibiotiques.* 2007 : 9 : 83-6.
- [38] Ulleryd P, Zackrisson B, Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Sandberg T. Selective urological evaluation in men with febrile urinary tract infection: Selective urological evaluation in men with febrile urinary tract infection. *BJU International.* 20 déc 2001;88(1):15-20.
- [39] Auzanneau C, Manunta A, Vincendeau S, Patard J-J, Guillé F, Lobel B. [Management of acute prostatitis, based on a series of 100 cases]. *Prog Urol.* févr 2005;15(1):40-4.
- [40] Fournier D, Chirouze C, Leroy J, Cholley P, Talon D, Plésiat P, et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 1 févr 2013;43(2):62-6.
- [41] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters [En ligne]. 2012. 73 p. Rapport no Version 2.0, valid from 2012-01-01. Disponible: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/Breakpoint\\_table\\_v\\_2.0\\_120221.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Breakpoint_table_v_2.0_120221.pdf)
- [42] De Cueto M, Hernández JR, López-Cerero L, Morillo C, Pascual Á. Actividad de fosfomicina sobre cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 1 déc 2006;24(10):613-6.

- [43] Pitout JDD. Infections with Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Changing Epidemiology and Drug Treatment Choices. *Drugs*. févr 2010;70(3):313-33.
- [44] Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community Infections Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *Archives of Internal Medicine*. 22 sept 2008;168(17):1897.
- [45] Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D. A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals*. 1 nov 2013;6(12):1335-46.
- [46] World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva, Switzerland : World Health Organization; 2014. 232 p.
- [47] Vellinga A, Tansey S, Hanahoe B, Bennett K, Murphy AW, Cormican M. Trimethoprim and ciprofloxacin resistance and prescribing in urinary tract infection associated with *Escherichia coli*: a multilevel model. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 oct 2012;67(10):2523-30.
- [48] Rooney PJ, O'Leary MC, Loughrey AC, McCalmont M, Smyth B, Donaghy P, et al. Nursing homes as a reservoir of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 sept 2009;64(3):635-41.
- [49] Peña C, Albareda JM, Pallares R, Pujol M, Tubau F, Ariza J. Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 1995;39(2):523.
- [50] Gupta K. Addressing antibiotic resistance. *Am J Med*. 2002;113 Suppl 1A:29S-34S
- [51] Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: Implications for fluoroquinolone use. *JAMA* 2003;289: 885–8.

[52] Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of Escherichia coli from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. *International Journal of Antimicrobial Agents*. janv 2012;39(1):45-51.

[53] Kahlmeter G, Åhman J, Matuschek E. Antimicrobial Resistance of Escherichia coli Causing Uncomplicated Urinary Tract Infections: A European Update for 2014 and Comparison with 2000 and 2008. *Infectious Diseases and Therapy*. déc 2015;4(4):417-23.

[54] World Health Organization [En ligne]. OMS. WHO | One Health; sept 2017 [cité le 20 févr 2018]. Disponible: <http://www.who.int/features/qa/one-health/en/>

[55] Monnet DL, Lopez-Lozano JM. Relationship between antibiotic consumption and resistance in European hospitals. *Med Mal Infect* 2005;35(Suppl 2):S127–8.

[56] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.

[57] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017. p. 12-4

[58] Grundmann H, Glasner C, Albiger B, Aanensen DM, Tomlinson CT, Tambić A. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. Stockholm: ECDC; 2017. Disponible: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/press/news/Documents/Grundmann%20et%20al%202016.pdf>

[59] EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), 2017. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015. *EFSA Journal* 2017;15(2):4694.

- [60] Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Étude Burden BMR, rapport - Juin 2015. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 21 p.
- [61] Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012. Résultats. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 181 p.
- [62] Kanerva M, Ollgren J, Hakanen AJ, Lyytikäinen O. Estimating the burden of healthcare-associated infections caused by selected multidrug-resistant bacteria Finland, 2010. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012;1(1):33.
- [63] Caillon J, Gueudet T, Mérens A, Enquête Transville 2012 ONERBA, Communication orale, RICAI 2013.
- [64] Thibaut S, Marquet A, Huon J-F, Grandjean G, Caillon J, Ballereau F. P-13: Surveillance des souches d'Escherichia coli productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées en milieu communautaire de 2008 à 2013 (MedQual). *Médecine et Maladies Infectieuses*. juin 2014;44(6):85.
- [65] De Mouy D, Janvier F, Mérens A, Arzouni J-P, Bouilloux J-P, Dinnat-Courtiols N et al. Sensibilité d'Escherichiacoli aux quinolones et aux céphalosporines de troisième génération dans les infections urinaires communautaires: étude AFORCOPI-BIO 2011. RICAI 2012, Poster 574
- [66] Garnotel E, Astier H, Surcouf C, Bayette J, Bouige A, Dieudonné A, et al. Sensibilité aux antibiotiques d' Escherichia coli isolé des infections urinaires communautaires: étude AFORCOPI-BIO, 2015. *Revue Francophone des Laboratoires*. nov 2017;2017(496):66-73.
- [67] Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Rapport d'activité 2015. Edition Novembre 2016;2016. 131 p.
- [68] Martin D, Thibaut-Jovelin S, Fougnot S, Caillon J, Gueudet T, de Mouy D, et al. Prévalence régionale de la production de bêta-lactamase à spectre élargi et de la

résistance aux antibiotiques au sein des souches de *Escherichia coli* isolées d'infections urinaires en ville en 2013 en France. *Bull Epidémiol Hebd.* 2016;(24-25):414-8

[69] Boix-Palop L, Xercavins M, Badía C, Obradors M, Riera M, Freixas N, et al. Emerging extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* causing community-onset urinary tract infections: a case-control study. *International Journal of Antimicrobial Agents.* août 2017;50(2):197-202.

[70] Rossolini GM, D'Andrea MM, Mugnaioli C. The spread of CTX-M-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Clinical Microbiology and Infection.* janv 2008;14:33-41.

[71] Cattoen C. BLSE Betalactamses à spectre étendu. Communication orale, DUACAI 2010-2011. Lille.

[72] Cantón R, González-Alba JM, Galán JC. CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion. *Frontiers in Microbiology* [En ligne]. 2012 [cité le 21 déc 2017];3. Disponible: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2012.00110/abstract>

[73] Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.* 2001 : 14 : 933-51.

[74] Mérens A, Madec JY. Evolution de la résistance chez les entérobactéries. RICAI 2008. 28<sup>ème</sup> Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse; déc 2008, Paris, France; 2008. Disponible : [http://onerba-doc.onerba.org/Congres-Formations/2008/enterobacteries\\_onerba\\_ricai08\\_web.pdf](http://onerba-doc.onerba.org/Congres-Formations/2008/enterobacteries_onerba_ricai08_web.pdf)

[75] Martin D, Fougnot S, Grobost F, Thibaut-Jovelin S, Ballereau F, Gueudet T, et al. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in community-onset urinary tract infections in France in 2013. *Journal of Infection.* févr 2016;72(2):201-6.

[76] Etienne M, Lefebvre E, Frebourg N, Hamel H, Pestel-Caron M, Caron F. Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis based on rapid urine test and local epidemiology: lessons from a primary care series. *BMC Infect Dis.* 11 mars 2014;14:137.

- [77] Saidani M, Couzigou C, Nguyen J-C, Héry-Arnaud G, Cattoir V, Fihman V et al. Epidémiologie des pyélonéphrites et des prostatites communautaires en France: les recommandations pour les traitements probabilistes sont-elles toujours adaptées? Communication orale, RICAI 2013.
- [78] Etienne M, Van Elslande H, Choplin-Renard J, Pestel-Caron M, Caron F. Antibiotic resistance in adult female patients hospitalized for acute pyelonephritis: Rates and predicting factors. *Médecine et Maladies Infectieuses*. mai 2014;44(5):217-22.
- [79] Adeyi O., Baris E., Jonas O., Irwin A., Berthe F., Le Gall F. and al. Final report: Drug-resistant infections, a threat to our economic future. March 2017. Washington, D.C. : World Bank Group; 2017. 172 p.
- [80] Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health*. oct 2015;109(7):309-18.
- [81] ECDC/EMEA The bacterial challenge: time to react. Stockholm: European Center for Disease Prevention and Control; 2009.
- [82] Hubert De Lary de Latour. Les Infections urinaires en médecine générale : prévalence et prise en charge diagnostique. Données de l'étude ECOGEN. *Médecine humaine et pathologie*. 2016.
- [83] Sautron J-B, Saint-Aubin H. Cystites aiguës de la femme : Mieux prescrire les antibiotiques. *La Revue du praticien Médecine générale*. 2007;21(788-789):1052-3.
- [84] Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Étude Burden BMR, rapport - Juin 2015. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 21 p.
- [85] Marchaim D, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, Maor Y, Rahav G, et al. National multicenter study of predictors and outcomes of bacteremia upon hospital admission caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(12):5099-104.

[86] European Centre for Disease Prevention and Control, European Food Safety Authority, European Medicines Agency. ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals: Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. EFSA Journal. janv 2015;13(1):4006.

[87] Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. France; janv 2017. 44 p.

[88] Etienne M. Comment améliorer les prescriptions dans les infections urinaires (IU) en ville? RICAI 2016. 36ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse; 12-13 déc 2016; Paris, France; 2016. 25 p.

[89] François M, Hanslik T, Dervaux B, Le Strat Y, Souty C, Vaux S, et al. The economic burden of urinary tract infections in women visiting general practices in France: a cross-sectional survey. BMC Health Services Research 2016 16(1) :365.

[90] Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for Antimicrobial Treatment of Uncomplicated Acute Bacterial Cystitis and Acute Pyelonephritis in Women. Clinical Infectious Diseases. oct 1999;29(4):745-58.

[91] Zhanel G, Hisanaga T, Laing N, Decorby M, Nichol K, Weshnoweski B, et al. Antibiotic resistance in Escherichia coli outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). International Journal of Antimicrobial Agents. juin 2006;27(6):468-75.

[92] Hooton TM, Besser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE. Acute Uncomplicated Cystitis in an Era of Increasing Antibiotic Resistance: A Proposed Approach to Empirical Therapy. Clinical Infectious Diseases. 1 juill 2004;39(1):75-80.

[93] Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of

America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*. 1 mars 2011;52(5):e103-20.

[94] Paterson DL. « Collateral Damage » from Cephalosporin or Quinolone Antibiotic Therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 15 mai 2004;38(Supplement\_4):S341-5.

[95] Ramphal R, > PGA. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases and Clinical Outcomes: Current Data. *Clinical Infectious Diseases*. 15 avr 2006;42(Supplement\_4):S164-72.

[96] Christiaens TCM, Meyere MD, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, Maeseneer JMD. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract*. 1 sept 2002;52(482):729-34.

[97] Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: The LUTIW project. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. janv 2007;25(1):49-57.

[98] Gupta K. Short-Course Nitrofurantoin for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis in Women. *Archives of Internal Medicine*. 12 nov 2007;167(20):2207.

[99] Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, et al. Guidelines on urological infections In EAU Guidelines edition presented at the 25th EAU Annual Congress, Barcelona 2010. ISBN 978-90-79754-70-0

[100] Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomycin: an old, new friend? *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. févr 2010;29(2):127-42.

[101] Knothe H, Schäfer V, Sammann A, Shah PM. Influence of fosfomycin on the intestinal and pharyngeal flora of man. *Infection*. févr 1991;19(1):18-20.

[102] Graninger W. Pivmecillinam - therapy of choice for lower urinary tract infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*. oct 2003;22:73-8.

[103] Fourcroy JL, Berner B, Chiang Y-K, Cramer M, Rowe L, Shore N. Efficacy and Safety of a Novel Once-Daily Extended-Release Ciprofloxacin Tablet Formulation for

Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 oct 2005;49(10):4137-43.

[104] Henry DC, Bettis RB, Riffer E, Haverstock DC, Kowalsky SF, Manning K, et al. Comparison of once-daily extended-release ciprofloxacin and conventional twice-daily ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Clinical Therapeutics*. déc 2002;24(12):2088-104.

[105] Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CMAJ*. 17 févr 2004;170(4):469-73.

[106] Pimentel FL, Dolgner A, Guimarães J, Quintas M, Mário-Reis J. Efficacy and safety of norfloxacin 800 mg once-daily versus norfloxacin 400 mg twice-daily in the treatment of uncomplicated urinary tract infections in women: a double-blind, randomized clinical trial. *J Chemother*. avr 1998;10(2):122-7.

[107] Auquer F, Cordon F, Gorina E, Caballero JC, Adalid C, Batlle J, et al. Single-dose ciprofloxacin versus 3 days of norfloxacin in uncomplicated urinary tract infections in women. *Clin Microbiol Infect*. janv 2002;8(1):50-4.

[108] Nicolle LE, Madsen KS, Debeeck GO, Blochlinger E, Borrild N, Bru JP, et al. Three days of Pivmecillinam or Norfloxacin for Treatment of Acute Uncomplicated Urinary Infection in Women. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. janv 2002;34(7):487-92.

[109] Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-Clavulanate vs Ciprofloxacin for the Treatment of Uncomplicated Cystitis in Women: A Randomized Trial. *JAMA*. 23 févr 2005;293(8):949.

[110] Kavatha D, Giamarellou H, Alexiou Z, Vlachogiannis N, Pentea S, Gozadinos T, et al. Cefpodoxime-Proxetil versus Trimethoprim-Sulfamethoxazole for Short-Term Therapy of Uncomplicated Acute Cystitis in Women. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 mars 2003;47(3):897-900.

[111] Conférence de consensus SPILF 2002 : Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de santé. *MMI* 2002; 32:320–8.

- [112] Antibiolor. (page consultée le 23/02/2018). Antibiolor. Le réseau lorrain d'antibiologie, [en ligne]. Disponible : [http://www.antibiolor.org/?page\\_id=24](http://www.antibiolor.org/?page_id=24)
- [113] Université Paris Diderot, Département de Médecine Générale. (page consultée le 23/02/2018). Antibioclic : Antibiothérapie rationnelle en soins primaires, [en ligne]. Disponible : <https://antibioclic.com/>
- [114] Association des Auteurs d'Antibiogarde. (page consultée le 23/02/2018). Antiogarde, guide d'antibiothérapie hospitalier, Web Edition et livre de poche, [en ligne]. Disponible: <http://www.antibiogarde.org/>
- [115] Données de l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne (ONERBA). *Med Mal Infec.* 2005;35:155-69
- [116] Soussy CJ, Cavallo JD, Courcol R, Drugeon H, Fabre R, Jarlier V. Sensibilité aux antibiotiques de souches d'*Escherichia coli* isolées en 1998 et 1999 : résultats d'une enquête multicentrique française. *Med Mal Infect.* 2000;30:650-6
- [117] Calbo E. Risk factors for community-onset UTIs due to *E. Coli* harbouring extended-spectrum BETA lactamases, Barcelone, Espagne. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:780-3
- [118] Garau J, Xercavinsd M, Rodriguez-Carballeira M, Gomez-Vera Jr, Coll I, Vidal D, Llovet T, Ruiz-Bremon A. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:2736-41
- [119] Goettsch W, van Pelt W, Nagelkerke M, Hendrix MGR, Buiting AGM, Petit PL. Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46:223–8.
- [120] Fluoroquinolone-resistant urinary isolates of *Escherichia coli* from outpatients are frequently multidrug resistant : Results from the north American urinary tract infection collaborative alliance-quinolone resistance study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2251-4

- [121] Philippon A, Arlet G, Lagrange Ph. Escherichia coli : fréquence de résistance à divers antibiotiques urinaires dont la fosfomycine en milieu hospitalier (11 816 souches, 1991–1995). *Med Mal Infect.* 1996;26:539-541
- [122] Honderlick P, Cahen P, Gravisse J, Vignon D. Quelle sensibilité aux antibiotiques pour les bactéries responsables d'infections urinaires ? Que penser de fosfomycine et nitronitrofurantoïne. *Pathol Biol.* 2006;54:462- 466
- [123] Hillier S, Roberts Z, Dunstan F, Butler C, Howard A, Palmer S. Prior antibiotics and risk of antibiotic-resistant community-acquired urinary tract infection: a case–control study. *J Antimicrob Chemother.* 1 juill 2007;60(1):92-9.
- [124] Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2 févr 1999;96(3):1152-6.
- [125] Sotto A, De Boever CM, Fabbro-Peray P, Gouby A, Sirot D, Jourdan J. Risk Factors for Antibiotic-Resistant Escherichia coli Isolated from Hospitalized Patients with Urinary Tract Infections: a Prospective Study. *J Clin Microbiol.* févr 2001;39(2):438-44.
- [126] Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique. AFSSAPS. 2008.
- [127] Iravani A, Richard GA, Johnson D, Bryant A. A double-blind, multicenter, comparative study of the safety and efficacy of cefixime versus amoxicillin in the treatment of acute urinary tract infections in adult patients. *Am J Med.* 1988;85:17-23.
- [128] Hamilton-Miller JM. Overview of cefixime use in community-acquired infections. *Clin Microbiol Infect.* 2000;6 Suppl 3:79-81
- [129] Edlund C, Nord CE. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46 Suppl A:41-48

- [130] Nickel JC. Practical management of recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Rev Urol.* 2005;7:11-7
- [131] Albert X, Huertas I, Pereiró II, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD001209
- [132] Pilly E. Chapitre 42 : Infections urinaires. Dans: *Maladies infectieuses et tropicales*. CMIT. Paris : Vivactis Plus; 2008. p. 276.
- [133] Mombelli G, Pezzoli R, Pinoja-Lutz G, Monotti R, Marone C, Franciulli M. Oral vs Intravenous Ciprofloxacin in the Initial Empirical Management of Severe Pyelonephritis or Complicated Urinary Tract Infections: A Prospective Randomized Clinical Trial. *Archives of Internal Medicine.* 11 janv 1999;159(1):53.
- [134] Abraham E. Oral versus parenteral therapy of pyelonephritis. *Curr Ther Res.* 1982;31:536-542
- [135] Safrin S, Siegel D, Black D. Pyelonephritis in adult women: inpatient versus outpatient therapy. *The American Journal of Medicine.* déc 1988;85(6):7938.
- [136] Sanchez M. Short-term effectiveness of ceftriaxone single dose in the initial treatment of acute uncomplicated pyelonephritis in women. A randomised controlled trial. *Emergency Medicine Journal.* 1 janv 2002;19(1):1922.
- [137] Bergeron MG. Treatment of pyelonephritis in adults. *Med Clin North Am.* 1995;79:619-49
- [138] ANDEM. Cystites et pyélonéphrites aiguës simples de la femme de 15 à 65 ans ; Recommandations et Références Médicales. *Concours med.* 1996;40 Suppl
- [139] Bertino J, Fish D. The safety profile of the fluoroquinolones. *Clinical Therapeutics.* juill 2000;22(7):798817.

- [140] Brogden RN. Ceftriaxone. A reappraisal of its antibacterial activity and pharmacokinetic properties and an update of its therapeutic use with particular reference to once-daily administration. *Drugs*. 1988;35:609-14
- [141] Rodman DP. A critical review of the new oral cephalosporins. Considerations and place in therapy. *Arch Fam Med*. 1994;3:975-80
- [142] Meyrier A. Les formes atypiques des pyélonéphrites aiguës primitives. *Rev Prat*. 1990;40:1275-8
- [143] Meyrier A. Pyélonéphrites aiguës. *Rev Prat*. 2003;53:1777-84
- [144] Naber KG, Bergman B, Bishop MC et al. Guidelines on urinary tract and male genital tract infections. *Eur Urol*. 2001;40:576-88.
- [145] Raz R, Naber KG, Raizenberg C, Rohana Y, Unamba-Oparah I, Korfman G, Yaniv I. Ciprofloxacin 250 mg twice daily versus ofloxacin 200 mg twice daily in the treatment of complicated urinary tract infections in women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19:327-331
- [146] Frankenschmidt A, Naber KG, Bischoff W, Kullmann K. Once-daily fleroxacin versus twice-daily ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections. *J Urol*. 1997;158:1494-1499
- [147] Cox CE. Sequential intravenous and oral ciprofloxacin versus intravenous ceftazidime in the treatment of complicated urinary tract infections. *Am J Med*. 1989;87:157S-159S
- [148] Frang G. Use of ciprofloxacin versus use of aminosides for therapy of complicated urinary tract infection: prospective, randomized clinical and pharmacokinetic study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35:1849-55
- [149] Tomera KM, Burdmann EA, Reyna OG, Jiang Q, Wimmer WM, Woods GL, Gesser RM; Protocol 014 Study Group. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:2895-900

[150] Wells WG, Woods GL, Jiang Q, Gesser RM. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2004 Jun;53 Suppl 2:ii67-74.

[151] Wagenlehner FM, Naber KG. Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:67-80

[152] Naber KG. Antimicrobial treatment of bacterial prostatitis. *Eur Urol. Suppl.* 2003;2:23-6

[153] Guay DR. An Update on the Role of Nitrofurans in the Management of Urinary Tract Infections. *Drugs.* 1 mars 2001;61(3):35364.

[154] Restriction d'utilisation de la nitrofurantoïne en raison d'un risque de survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires – Lettre aux professionnels de santé. ANSM. Mars 2012

[155] Furandantine 50 mg gélule (nitrofurantoïne) : rappels sur le bon usage (indication et durée de traitement) – Lettre aux professionnels de santé. ANSM. Avril 2014

[156] Renard C, Laigneau M-A, Renaudineau E. Nitrofurantoïne chez l'adulte, des recommandations à suivre pour réduire les complications sévères. *La Presse Médicale.* mars 2016;45(3):36971.

[157] Sorin B, Pineton de Chambrun M, Haroche J, Freund Y, Miyara M, Charlotte F, et al. Hépatite auto-immune induite par la nitrofurantoïne : une complication rare à connaître. *La Revue de Médecine Interne.* févr 2016;37(2):1314.

[158] Mendez JL, Nadrous HF, Hartman TE, Ryu JH. Chronic Nitrofurantoin-Induced Lung Disease. *Mayo Clinic Proceedings.* oct 2005;80(10):1298302.

[159] Nitrofurantoïne et infections urinaires: pas en usage prolongé, rarement en curatif. *Rev Prescrire* 2012 ; 32 (345) : 511-512.

[160] ANSM. Etude d'utilisation de la nitrofurantoïne en France, période mars 2012 – février 2015. Rapport d'étude. Mai 2016.

[161] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Liste des antibiotiques critiques, actualisation 2015. France; 2015. 14 p.

[162] Christiaens TCM, Meyere MD, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, Maeseneer JMD. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. Br J Gen Pract. 1 sept 2002;52(482):72934.

[163] Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: The LUTIW project. Scandinavian Journal of Primary Health Care. janv 2007;25(1):4957.

[164] Société de pathologie infectieuse de langue française. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. décembre 2015.

Accessible à l'URL : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf> [dernière consultation le 15 mar 2017].

[165] Résapath. Rapport 2011 du réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales. 2012.

[166] Afssa. Rapport intermédiaire : utilisation des antibiotiques chez l'animal et résistance aux antibiotiques chez les bactéries d'origine animale. Programme français 1999 - 2000. 2002

[167] Afssa, ANMV. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2002. 2004

[168] Afssa. Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactériennes et conséquences pour la santé humaine. Janvier 2006.

[169] Chaslus-Dancla E, Lafont JP, Martel JL. Spread of resistance from food animals to man : the French experience. Acta Vet Scand2000 ; 93 (Suppl.) : 53-61.

[170] Anses. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2016. Rapport annuel. Octobre 2017.

[171] Comité de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques. Bilan du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2001-2005. Direction Générale de la Santé; avr 2006. 33 p.

[172] Ministère du Travail, de l'Emploi et de la santé. [en ligne]. Plan antibiotiques 2007 – 2010 : propositions du Comité de suivi pour la deuxième phase du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques ; 27/11/2007. [cité le 08/02/2018]. Disponible : [http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan\\_plan\\_2007.pdf](http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_plan_2007.pdf)

[173] Haut Conseil de la Santé Publique. [en ligne]. Evaluation du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010. Evaluation ; février 2010. [cité le 10/02/2018].

Disponible : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/114000095.pdf>

[174] Ministère du Travail, de l'Emploi et de la santé. (Page consulté le 08/02/2018). Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. Novembre 2011. [en ligne] [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_antibiotiques\\_2011-2016\\_DEFINITIF.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf)

[175] République Française. Décret n° 2013-841 du 20 septembre 2013 modifiant les dispositions relatives à la commission médicale d'établissement et aux transformations des établissements publics de santé et à la politique du médicament dans les établissements de santé. JORF n°0221 du 22 septembre 2013. p.15814.

[176] Ministère des Solidarités et de la Santé [En ligne]. Maîtrise de l'antibiorésistance : lancement d'un programme interministériel; 17 nov 2016 [cité le 12 févr 2018]. Disponible: <http://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives->

presse/archives-communiqués-de-presse/article/maitrise-de-l-antibioresistance-lancement-d-un-programme-interministeriel

[177] ANSM. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. Janvier 2017.

[178] Faculté de médecine de Clermont-Ferrand. [en ligne]. Faculté de médecine - diplôme universitaire : Bien utiliser les antibiotiques en pratique clinique. 2012 [cité le 12 févr 2018]. Disponible : [http://ent.u-clermont1.fr/sof/plaquettes/2012/Diplome\\_Universitaire\\_Bien\\_utiliser\\_les\\_antibiotiques\\_en\\_pratique\\_clinique\\_\(SALON-25664\).pdf](http://ent.u-clermont1.fr/sof/plaquettes/2012/Diplome_Universitaire_Bien_utiliser_les_antibiotiques_en_pratique_clinique_(SALON-25664).pdf)

[179] Faculté de médecine de Poitiers. [En ligne]. Université de Poitiers - DIU - Antibiotologie et autres traitements anti-infectieux; 2016 [cité le 13 févr 2018]. Disponible: <http://www.univ-poitiers.fr/formation/nos-formations/par-diplome/diplomes-d-universite-du-/du-medecine-pharmacie/diu-antibiotologie-et-autres-traitements-anti-infectieux-234251.kjsp>

[180] Morrell D., Roland M.O., Analysis of referral behaviour: responses to simulated case histories may not reflect real clinical behaviour. British Journal of General Practice, 1990 May, 40:182-185

[181] Van Der Vleuten, Shatzer, Jones. Assessment of clinical competence. Lancet 2001; 357:945-48

[182] Nicolas G. Haut Comité de Santé Publique. Actualité et dossier en Santé Publique, 13 dec 1995 :5. <http://www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/adsp/adsp-01/ad010707.pdf> (consulté le 26 novembre 2017)

[183] Ministère des affaires sociales et de l'emploi, Ministère des affaires sociales et de l'emploi, chargé de la santé et de la famille. Décret n°87-367 du 3 juin 1987 portant création du Comité national pour l'évaluation médicale | Legifrance. 3 juin 1987.

- [184] ANAES, Services de recommandations professionnelles. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. 1999:1-24. <http://www.anaes.fr> (28/02/2009)
- [185] Weiss, Wagner. Performance measurement through Audit, Feedback and Profiling as tools for improving clinical care. CHEST (2000) 118:53S-58S
- [186] Norcini, Swanson, Grosso, Webster. Reliability, validity and efficiency of multiple choice question and patient management problem item formats in assessment of clinical competence. Med Educ (1985) 19:238-245
- [187] Veloski, Fields, Boex, Blank. Measuring professionalism: A review of studies with instruments reported in the literature between 1982 and 2002. Acad Med 2005;80:366-370
- [188] De Graaff, Post, Drop. Validation of a new measure of clinical problem-solving. Med Educ. 1987;21:213-218.
- [189] Thomson O'Brien, Oxam, Davis, Haynes, Freemantle. Audit and feedback versus alternative strategies: effects on professional practice and health care outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2000(2):CD000.260
- [190] D Davis, MA Thomson O'Brien, Freemantle, Wolf, Mazmanian, Taylor-Vaisey. Impact of Formal Continuing Medical Education. Do conferences, Workshops, Rounds, and other traditional continuing education activities change physician behaviour or health care outcomes? JAMA 1999, 282 (9):867-74
- [191] Veloski, Boex, Grasbergern, Evans, Wolfson. Systematic review of the literature on assessment, feedback and physicians' clinical performance: BEME Guide N°7. Med Teach, 2006,28(2):117-28
- [192] Ventelou B, Paraponaris A, Sebbah R, Aulagnier M, Protopopescu C, Gourheux J-C, et al. Un observatoire des pratiques en médecine générale : l'expérience menée en région Provence-Alpes-Côte-d'Azur. Revue française des affaires sociales. 2005;(1):12760.

[193] Ministère de la justice, Ministère de la santé publique et de l'assurance maladie. Décret no 95-1000 du 6 septembre 1995 portant code de déontologie médicale. 95-1000, JORF n°209 6 sept 1995 p. 13305.

[194] Ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche, Ministère du travail et des affaires sociales. Décret no 96-1050 du 5 décembre 1996 relatif à la formation médicale continue des médecins exerçant à titre libéral. 96-1050, JORF n°284 5 déc 1996 p. 17767.

[195] République Française. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879. texte n°1 ; 21 juill 2009. p. 12184.

[196] Unaformec. [En ligne]. Unaformec - Les textes fondateurs; [cité le 12 févr 2018]. Disponible: <http://www.unaformec.org/index.php?page=les-textes-fondateurs>

[197] Unaformec. [En ligne]. Unaformec - DPC : Les méthodes de la H.A.S.; [cité le 13 févr 2018]. Disponible: <http://www.unaformec.org/index.php?page=methode-has>

[198] Balint M. The doctor, his patient and the illness. London, RU: Churchill Livingstone; 1957.

[199] Kjeldmand D, Holmström I, Rosenqvist U. Balint training makes GPs thrive better in their job. Patient Educ Couns. 2004;55(2):230–5

[200] La Webzine de la HAS - Magazine des bonnes pratiques [En ligne]. Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - Préserver l'efficacité des antibiotiques; 15 avr 2016 [cité le 12 févr 2018]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1751877/fr/preserver-l-efficacite-des-antibiotiques](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1751877/fr/preserver-l-efficacite-des-antibiotiques)

[201] HAS - Haute Autorité de Santé. [En ligne]. Haute autorité de santé. Fiche Mémo – Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques de premier recours. Fév 2014 [cité le 12 févr 2018]. Disponible : <https://www.has->

sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/fiche\_memo\_conseils\_prescription\_antibiotiques.pdf

[202] République Française. [En ligne]. Ministère de l'emploi et de la solidarité. Décret no 99-1130 du 28 décembre 1999 relatif à l'évaluation des pratiques professionnelles et à l'analyse de l'évolution des dépenses médicales; 28 déc 1999 [cité le 12 févr 2018]. Disponible: <http://www.unaformec.org/uploads/Publications/reglementation/decretevaluation.htm>

[203] République Française. Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. 13 août 2004.

[204] République Française. Décret n° 2004-1139 du 26 octobre 2004 relatif à la Haute Autorité de santé et modifiant le code de la sécurité sociale (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) et le code de la santé publique (partie réglementaire). JORF n°251 du 27 octobre 2004. Sect. texte n°23 26 oct 2004 p. 18102.

[205] Ministère des solidarités, de la santé et de la famille. Décret n°2005-346 du 14 avril 2005 relatif à l'évaluation des pratiques professionnelles. 2005-346 ; 14 avr 2005.

[206] Ministère de la santé et des solidarités. Décret n°2006-653 du 2 juin 2006 relatif à l'évaluation des pratiques professionnelles. 2006-653 ; 2 juin 2006.

[207] Kosecoff J, Kanouse DE, Rogers WH, McCloskey L, Winslow CM, Brook RH. Effects of the National Institutes of Health Consensus Development Program on Physician Practice. JAMA. 20 nov 1987;258(19):270813.

[208] Hayward RS, Guyatt GH, Moore KA, McKibbon KA, Carter AO. Canadian physicians' attitudes about and preferences regarding clinical practice guidelines. CMAJ. 15 juin 1997;156(12):171523.

[209] Mikan S, Burls A, Glasziou P. Patterns of « leakage » in the utilisation of clinical guidelines: a systematic review. Postgraduate Medical Journal. 1 oct 2011;87(1032):6709.

- [210] Smith WR. Evidence for the effectiveness of techniques to change physician behavior. *Chest* 2000;118:8S–17S.
- [211] Wetterneck TB, Pak MH. Using clinical practice guidelines to improve patient care. *WMJ.* avr 2005;104(3):303.
- [212] Green LA, Seifert CM. Translation of Research Into Practice: Why We Can't "Just Do It". *J Am Board Fam Pract.* 11 janv 2005;18(6):5415.
- [213] Jacobson LD, Edwards AGK, Granier SK, Butler CC. Evidence-based medicine and general practice. *Br J Gen Pract* 1997;47:449-52
- [214] Lugtenberg M, Burgers JS, Besters CF, Han D, Westert GP. Perceived barriers to guideline adherence: A survey among general practitioners. *BMC Fam Pract.* 22 sept 2011;12:98.
- [215] Woolf SH. Do Clinical Practice Guidelines Define Good Medical Care? *Chest.* mars 1998;113(3):166S171S.
- [216] Charlton BG. Restoring the balance: evidence-based medicine put in its place. *Journal of Evaluation in Clinical Practice.* avr 1997;3(2):8798.
- [217] Bachimont J, Cogneau J, Letourmy A. Pourquoi les médecins généralistes n'observent-ils pas les recommandations de bonnes pratiques cliniques ? L'exemple du diabète de type 2. *Sciences sociales et santé.* 2006;24(2):75.
- [218] Le Breton-Lerouillois G., Rault J-F. (page consultée le 30 décembre 2017). La démographie médicale en région Poitou-Charentes, situation en 2015. *Ordre des médecins.* 2015 ; France. [en ligne]. Disponible : [https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas\\_poitou\\_charentes\\_2015.pdf](https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas_poitou_charentes_2015.pdf)
- [219] Caron F. Entérobactéries urinaires : évolution des recommandations. *JNI ;* 2017 juin 21-23 ; Saint-Malo, France.

[220] Smith S, Smith GE, Heatlie H, Bashford JNR, Ashcroft DM, Verlander NQ, et al. Reducing variation in antibacterial prescribing rates for « cough/cold » and sore throat between 1993 and 2001: regional analyses using the general practice research database. *Public Health*. août 2006;120(8):752-759.

[221] Llor C, Rabanaque G, Lopez A, Cots JM. The adherence of GPs to guidelines for the diagnosis and treatment of lower urinary tract infections in women is poor. *Family Practice*. 1 juin 2011;28(3):294-9.

[222] Taur Y, Smith MA. Adherence to the Infectious Diseases Society of America Guidelines in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 15 mars 2007;44(6):769-74.

[223] Grover ML, Bracamonte JD, Kanodia AK, Bryan MJ, Donahue SP, Warner A-M, et al. Assessing Adherence to Evidence-Based Guidelines for the Diagnosis and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infection. *Mayo Clinic Proceedings*. Févr 2007;82(2):181-5.

[224] Comité des référentiels de la SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Actualisation 2017 des recommandations de 2014. 8 fév 2018.

[225] O. Ruyer, C. Slekovec, X. Bertrand, J.P.Faller, B. Hoen, D. Talon, et al. Impact d'un guide régional pour la prise en charge des infections urinaires sur les pratiques d'antibiothérapies. *Med Mal Infect* 2010;40(6):352-357

[226] Levent T, Cabaret P. Enquête sur les habitudes de prescription des fluoroquinolones dans la région Nord-Pas de Calais. *Médecine et Maladies Infectieuses*. sept 2010;40(9):537-40.

[227] Lallemand De Conto S, Bretl E, Huc B, Picard A, Tuefferd N, Talon D. Long-term usefulness of an information programme on practices in surgical antimicrobial prophylaxis. *Ann Chir* 2003;128:438-46.

- [228] Bero L.A, Grilli R, Grimshaw J.M, Harvey E, Oxman A.D, Thomson N.A. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. *BMJ* 1998;317,465-468
- [229] Doco-Lecompte T, Demoré B, Burty C, Rondelot G, Scheid P, Zuck P, et al. Revue de pertinence des fluoroquinolones en Lorraine : résultats de la première évaluation. *Médecine et Maladies Infectieuses*. févr 2010;40(2):106-11.
- [230] Rughoo L, Doco-Lecompte T, Henard S, Burty C, Desmots E, Letranchant L, et al. Relevance of fluoroquinolone use in a French teaching hospital. *Médecine et Maladies Infectieuses*. déc 2012;42(12):608-14.
- [231] Guerville M.-A., Paraponaris A., Régi J.-C., Vaissade L., Ventelou B., Verger P., Clerc I., Rolland S. Les pratiques en médecine générale dans cinq régions : formation médicale continue, évaluation des pratiques et utilisation des recommandations de bonne pratique. *DREES. Études et Résultats*. Octobre 2009;708.
- [232] Parker M. False dichotomies: EBM, clinical freedom, and the art of medicine. *J Med Humanit*. 1 juin 2005;31(1):23.
- [233] Reach G. "L'inertie Clinique. Une critique de la raison médicale". Springer, 2012.
- [234] Gallois P. La formation médicale continue: principes, organisation, objectifs, méthodes et évaluation. Paris : Flammarion Médecine - Sciences; 1997. 280 p.
- [235] Brown JB, Harris SB, Webster-Bogaert S, Wetmore S, Faulds C, Stewart M. The role of patient, physician and systemic factors in the management of type 2 diabetes mellitus. *Fam Pract*. août 2002;19(4):344-9.

[236] HAS - Haute Autorité de Santé [En ligne]. Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - Développement professionnel continu (DPC); 21 nov 2017 [cité le 17 févr 2018]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2808961/fr/developpement-professionnel-continu-dpc](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2808961/fr/developpement-professionnel-continu-dpc)

[237] Bras P.-L., Duhamel G. Formation médicale continue et évaluation des pratiques professionnelles des médecins. Inspection générale des affaires sociales (IGAS). Rapport n°RM2008-124P. novembre 2008. 57 p.

[238] Paraponaris A, Ventelou B, Verger P, Aubry C, Colin C, Bonnet C, et al. La médecine générale vue par les médecins généralistes libéraux. *Revue française des affaires sociales*. 2011;(2-3):29-47

[239] Aulagnier M., Obadia Y., Paraponaris A., Saliba-Serre B., Ventelou B., Verger P. et al. L'exercice de la médecine générale libérale. Premiers résultats d'un panel dans cinq régions françaises. *DREES. Études et Résultats*. Novembre 2007;610.

[240] DRESS. Les conditions de travail des médecins généralistes. *Portrait des professionnels de santé*. 2016 ;(18):p126-132

[241] Bocquier A, Paraponaris A, Gourheux J-C, Lussault P-Y, Basdevant A, Verger P. La prise en charge de l'obésité. *La Presse Médicale*. juin 2005;34(11):769-75.

[242] Jiang HJ, Lagasse RS, Ciccone K, Jakubowski MS, Kitain EM. Factors influencing hospital implementation of acute pain management practice guidelines. *J Clin Anesth* 2001;13:268–76.

[243] Christakis DA, Rivara FP. Pediatricians' awareness of and attitudes about four clinical practice guidelines. *Pediatrics* 1998;101:825–30.

[244] Pelaccia T, Delplancq H, Triby E, Leman C, Bartier J-C, Dupeyron J-P. La motivation en formation : une dimension réhabilitée dans un environnement d'apprentissage en mutation. *Pédagogie Médicale*. mai 2008;9(2):103-21.

[245] Ungerleider C. Information and Communication Technologies in Elementary and Secondary Education. Toronto : Conseil des ministres de l'Éducation du Canada, 2002

[246] Clarke D. Getting Results with Distance Education. Amer J Distance Education 1999 ; 12 : 38-51.

[247] Russell TL. The no significant difference phenomenon. North Carolina : NCSU Office of Instructional Telecommunications, 1999.

[248] Karsenti T. Conditions d'efficacité des formations ouvertes ou à distance (FOAD) en pédagogie universitaire. Pédagogie médicale. 2003;4:223–34

[249] Silber D. Médecine 2.0 : les enjeux de la médecine participative. La Presse Médicale. oct 2009;38(10):1456-62.

[250] Atoute.org [En ligne]. Dupagne D. Médecine 2.0; 12 sept 2016 [cité le 13 févr 2018]. Disponible: <http://www.atoute.org/n/rubrique28.html>

[251] AliceRedSparrow, Borée, Bruit des sabots, Christian Lehmann, Doc Maman, Doc Souristine et al. [en ligne]. Médecine générale 2.0. Les propositions des médecins généralistes blogueurs pour faire renaître la médecine générale. sept 2012.

Disponible:[http://www.jaddo.fr/wp-content/uploads/2012/09/M%C3%A9decine-g%C3%A9n%C3%A9rale-2\\_0.pdf](http://www.jaddo.fr/wp-content/uploads/2012/09/M%C3%A9decine-g%C3%A9n%C3%A9rale-2_0.pdf)

[252] HAS. E-learning - Guide de conception de formation ouverte et à distance (FOAD) dans le monde de la santé. Evaluation et amélioration des pratiques; Avril 2015. 101 p.

[253] Faculté de médecine du Kremlin-Bicêtre [En ligne]. Agency UP-S-Z. Addictologie Générale en e-learning; [cité le 16 févr 2018]. Disponible: [http://www.medecine.u-psud.fr/fr/formations/formation\\_continue/diplomes\\_universite/addictologie-generale-en-e-learning.html](http://www.medecine.u-psud.fr/fr/formations/formation_continue/diplomes_universite/addictologie-generale-en-e-learning.html)

[254] Faculté de médecine de Bordeaux. [En ligne]. UFR Sciences médicales. Simulation en santé et e-learning; [cité le 16 févr 2018]. Disponible: <http://sante.u-bordeaux.fr/Composantes/UFR-Sciences-medicales/Simulation-en-sante-et-e-learning>

[255] Campus Numérique - Faculté de Médecine de Strasbourg [En ligne]. Faculté de médecine de Strasbourg. Plateforme E-learning; [cité le 16 févr 2018]. Disponible: <http://udsmed.u-strasbg.fr/emed/>

[256] SFMG-DPC [En ligne]. SFMG. Le Développement Professionnel Continu (DPC) en e-learning; [cité le 16 févr 2018]. Disponible: <http://www.sfm-g-dpc.org/e-learning>

[257] Childs S, Blenkinsopp E, Hall A, Walton G. Effective e-learning for health professionals and students--barriers and their solutions. A systematic review of the literature--findings from the HeXL project. *Health Info Libr J.* déc 2005;22 Suppl 2:20-32.

[258] Sandars J, Homer M, Walsh K, Rutherford A. Don't forget the learner: an essential aspect for developing effective hypermedia online learning in continuing medical education. *Educ Prim Care.* mars 2012;23(2):90-4.

[259] Cantillon P, Jones R. Does continuing medical education in general practice make a difference? *BMJ.* 8 mai 1999;318(7193):1276-9.

[260] Chahwakilian P, Huttner B, Schlemmer B, Harbarth S. Impact of the French campaign to reduce inappropriate ambulatory antibiotic use on the prescription and consultation rates for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* déc 2011;66(12):2872-2879.

[261] Altiner A, Brockmann S, Sielk M, Wilm S, Wegscheider K, Abholz H-H. Reducing antibiotic prescriptions for acute cough by motivating GPs to change their attitudes to communication and empowering patients: a cluster-randomized intervention study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1 sept 2007;60(3):638-44.

[262] Mendelson M, Balasegaram M, Jinks T, Pulcini C, Sharland M. Antibiotic resistance has a language problem. *Nature*. 3 mai 2017;545(7652):23-5.

[263] Le Breton-Lerouillois G. La démographie médicale à l'échelle des bassins de vie en région Poitou-Charentes - situation au 1er juin 2011. *Ordre Nationale des Médecins*; 2011, 48 p.

[264] Brogden RN. Ceftriaxone. A reappraisal of its antibacterial activity and pharmacokinetic properties and an update of its therapeutic use with particular reference to once-daily administration. *Drugs*. 1988;35:609-14

[265] Rodman DP. A critical review of the new oral cephalosporins. Considerations and place in therapy. *Arch Fam Med*. 1994;3:975-80

**10 Annexes**

**Annexe 1 : Tableau vierge de recueil des intentions d'antibiotiques probabilistes dans les infections urinaires.**

		Cystite aigue simple	Cystite avec FDR de c.	Cystite récidivante	PNA simple	PNA avec FDR de c.	PNA grave	IU masculine simple	IU masculine avec FDR de c.
<b>Bêta-lactamines</b>									
<b>Pénicillines</b>									
	Amoxicilline								
	Amoxicilline + acide clavulanique								
	Cloxacilline								
	Pénicilline G								
	Pivmécillinam								
<b>Céphalosporines</b>									
<b>IV/IM</b>									
	Ceftriaxone								
<b>PO</b>									
	Céfixime								
	Cefpodoxime								
<b>Carbapénèmes</b>									
	Méropénème								

Fluoroquinolones									
	Ciprofloxacin								
	Lévofoxacin								
	Moxifloxacin								
	Norfloxacin								
	Ofloxacin								
Aminosides									
	Amikacine								
	Gentamycine								
	Netilmicine								
	Tobramycine								
Autres									
	Fosfomycine								
	Triméthoprime								
	TMP-SMX								
Furanes									
	Nitrofurantoïne								
Macrolides & Apparentés									
	Pristinamycine								
	Josamycine								

(PNA : pyélonéphrite, FDR de c. : facteurs de risque de complication, IU : infection urinaire, TMP-SMX : Triméthoprime-Sulfaméthoxazole)

**Annexe 2 : Recueil des intentions d'antibiotiques probabilistes dans les infections urinaires à M0, en effectifs et proportions.**

		Cystite aigue simple	Cystite avec FDR de c.	Cystite récidivante	PNA simple	PNA avec FDR de c.	PNA grave	IU masculine simple	IU masculine avec FDR de c.
Bêta-lactamines		35 (29,7)	51 (41,7)	29 (29)	44 (40,8)	53 (43,1)	51 (42,2)	39 (34,8)	39 (30,5)
Pénicillines		27 (22,9)	28 (22,9)	16 (16)	24 (22,2)	18 (14,6)	15 (12,4)	14 (12,5)	13 (10,2)
	Amoxicilline	19 (16,1)	11 (9)	5 (5)	8 (7,4)	0 (0)	0 (0)	6 (5,4)	0 (0)
	Amoxicilline + acide clavulanique	0 (0)	10 (8,2)	6 (6)	14 (13)	18 (14,6)	12 (10)	7 (6,2)	10 (7,8)
	Cloxacilline	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,8)
	Pénicilline G	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,8)
	Pivmécillinam	8 (6,8)	7 (5,7)	5 (5)	2 (1,8)	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,9)	1 (0,8)
Céphalosporines		8 (6,8)	23 (18,8)	13 (13)	20 (18,6)	35 (28,5)	36 (29,8)	25 (22,3)	26 (20,3)
IV/IM									
	Ceftriaxone	1 (0,85)	0 (0)	0 (0)	7 (6,5)	26 (21,15)	28 (23,15)	4 (3,5)	21 (16,4)
PO									
	Céfixime	6 (5,1)	22 (18)	12 (12)	10 (9,3)	6 (4,9)	5 (4,15)	20 (17,9)	5 (3,9)
	Cefpodoxime	1 (0,85)	1 (0,8)	1 (1)	3 (2,8)	3 (2,45)	3 (2,5)	1 (0,9)	0 (0)
Carbapénèmes		1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)
	Méropénème	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)
Fluoroquinolones		19 (16,1)	44 (36,1)	32 (32)	57 (52,7)	48 (39)	42 (34,7)	62 (55,4)	71 (55,5)
	Ciprofloxacine	3 (2,5)	13 (10,7)	7 (7)	17 (15,7)	19 (15,4)	17 (14)	20 (17,9)	27 (21,1)
	Lévofloxacine	2 (1,7)	2 (1,6)	4 (4)	5 (4,6)	5 (4,1)	4 (3,3)	5 (4,5)	8 (6,3)

	Moxifloxacine	2 (1,7)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,9)	2 (1,6)
	Norfloxacine	6 (5,1)	13 (10,7)	11 (11)	9 (8,3)	3 (2,4)	2 (1,7)	9 (8)	3 (2,3)
	Ofloxacine	6 (5,1)	15 (12,3)	10 (10)	26 (24,1)	20 (16,3)	18 (14,9)	27 (24,1)	31 (24,2)
<b>Aminosides</b>		<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>19 (15,5)</b>	<b>23 (19)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>14 (10,9)</b>
	Amikacine	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (3,25)	5 (4,1)	0 (0)	4 (3,1)
	Gentamycine	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (6,5)	11 (9,1)	0 (0)	5 (3,9)
	Netilmicine	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (3,25)	4 (3,3)	0 (0)	3 (2,3)
	Tobramycine	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2,4)	3 (2,5)	0 (0)	2 (1,6)
<b>Autres</b>		<b>42 (35,6)</b>	<b>13 (10,7)</b>	<b>22 (22)</b>	<b>5 (4,6)</b>	<b>3 (2,4)</b>	<b>3 (2,5)</b>	<b>10 (8,9)</b>	<b>4 (3,1)</b>
	Fosfomycine	33 (28)	6 (4,9)	9 (9)	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)
	Triméthoprime	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (2)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	TMP-SMX	8 (6,8)	6 (4,9)	11 (11)	4 (3,7)	3 (2,4)	2 (1,7)	10 (8,9)	4 (3,1)
<b>Furanes</b>		<b>21 (17,8)</b>	<b>14 (11,5)</b>	<b>17 (17)</b>	<b>2 (1,9)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (0,8)</b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>0 (0)</b>
	Nitrofurantoïne	21 (17,8)	14 (11,5)	17 (17)	2 (1,9)	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,9)	0 (0)
<b>Macrolides &amp; Apparentés</b>		<b>0 (0)</b>							
	Pristinamycine	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Josamycine	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Total des prescriptions</b>		<b>118 (100)</b>	<b>122 (100)</b>	<b>100 (100)</b>	<b>108 (100)</b>	<b>123 (100)</b>	<b>121 (100)</b>	<b>112 (100)</b>	<b>128 (100)</b>

(PNA : pyélonéphrite, FDR de c. : facteurs de risque de complication, IU : infection urinaire, TMP-SMX : Triméthoprime-Sulfaméthoxazole)

**Annexe 3 : Recueil des intentions d'antibiotiques probabilistes dans les infections urinaires à M3, en effectifs et proportions.**

	Cystite aigue simple	Cystite avec FDR de c.	Cystite récidivante	PNA simple	PNA avec FDR de c.	PNA grave	IU masculine simple	IU masculine avec FDR de c.
<b>Bêta-lactamines</b>	12 (30,7)	18 (47,2)	10 (29,4)	14 (46,8)	15 (44,2)	11 (50)	4 (18,2)	6 (26,1)
<b>Pénicillines</b>	11 (28,2)	12 (31,5)	6 (17,65)	8 (25)	5 (14,7)	3 (13,6)	2 (9,1)	2 (8,7)
Amoxicilline	2 (5,1)	4 (10,5)	1 (2,95)	3 (9,4)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Amoxicilline + acide clavulanique	0 (0)	1 (2,6)	2 (5,9)	5 (15,6)	4 (11,7)	3 (13,6)	2 (9,1)	2 (8,7)
Cloxacilline	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pénicilline G	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pivmécillinam	9 (23,1)	7 (18,4)	3 (8,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Céphalosporines</b>	1 (2,5)	6 (15,7)	4 (11,75)	6 (21,8)	10 (29,5)	8 (36,4)	2 (9,1)	4 (17,4)
<b>IV/IM</b>								
Ceftriaxone	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (15,6)	9 (26,5)	7 (31,8)	2 (9,1)	4 (17,4)
<b>PO</b>								
Céfixime	1 (2,5)	5 (13,1)	3 (8,8)	1 (3,1)	1 (3)	1 (4,6)	0 (0)	0 (0)
Cefpodoxime	0 (0)	1 (2,6)	1 (2,95)	1 (3,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Carbapénèmes</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Méropénème	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Fluoroquinolones</b>	7 (18)	8 (21,1)	2 (5,9)	15 (46,9)	15 (44)	8 (36,4)	16 (72,7)	13 (56,5)
Ciprofloxacine	1 (2,5)	2 (5,3)	0 (0)	3 (9,4)	4 (11,7)	4 (18,2)	7 (31,8)	5 (21,7)
Lévofloxacine	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

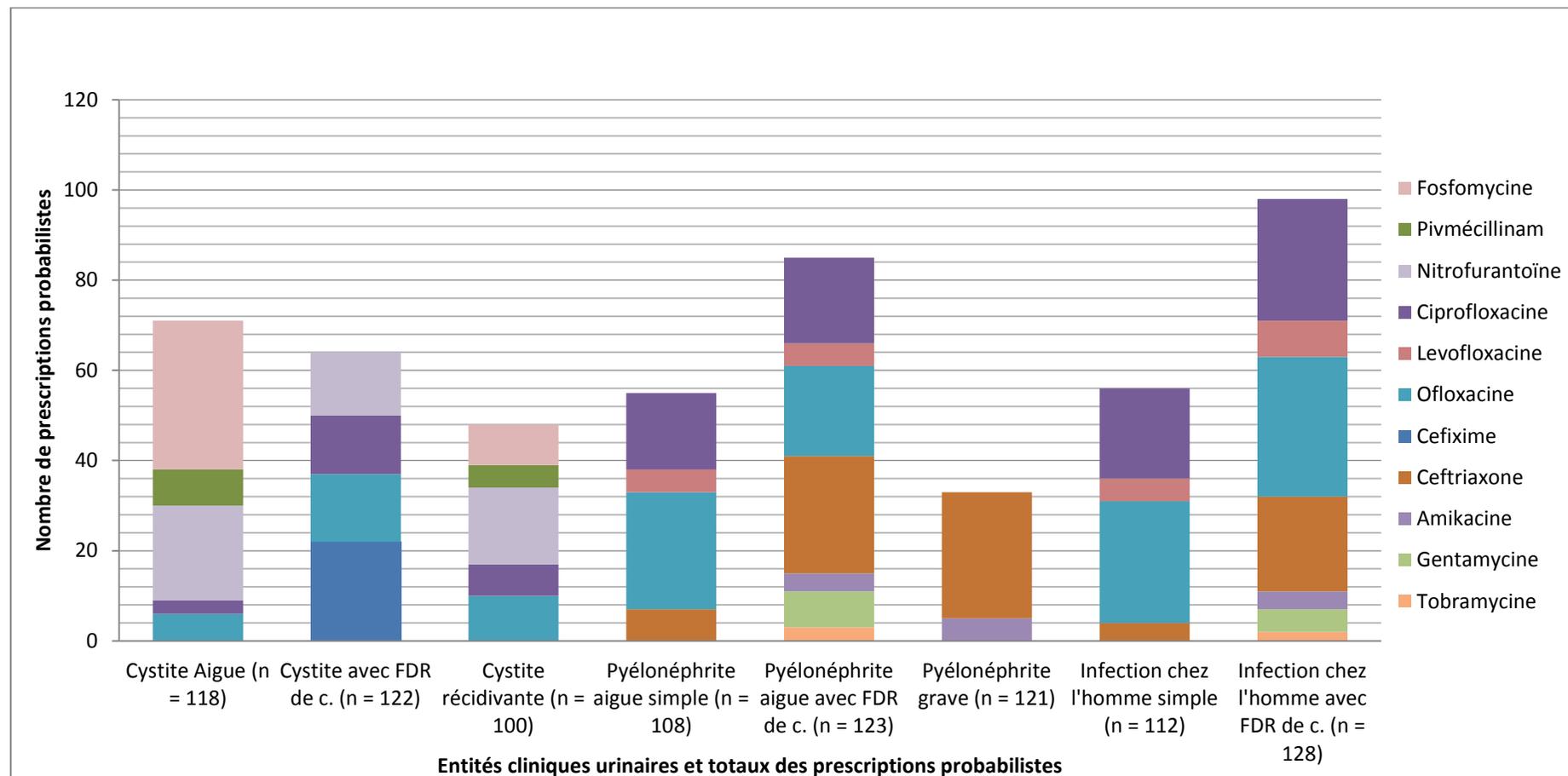
	Moxifloxacine	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Norfloxacine	0 (0)	2 (5,3)	1 (2,95)	3 (9,4)	3 (8,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Ofloxacine	5 (13)	4 (10,5)	1 (2,95)	9 (28,1)	8 (23,5)	4 (18,2)	9 (40,9)	8 (34,8)
<b>Aminosides</b>		<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (3)</b>	<b>3 (13,6)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>2 (8,7)</b>
	Amikacine	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (4,6)	0 (0)	1 (4,35)
	Gentamycine	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (9)	0 (0)	1 (4,35)
	Netilmicine	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Tobramycine	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Autres</b>		<b>13 (33,3)</b>	<b>4 (10,6)</b>	<b>19 (55,9)</b>	<b>2 (6,3)</b>	<b>3 (8,8)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>2 (9,1)</b>	<b>2 (8,7)</b>
	Fosfomycine	11 (28,3)	0 (0)	9 (26,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Triméthoprime	1 (2,5)	2 (5,3)	2 (5,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	TMP-SMX	1 (2,5)	2 (5,3)	8 (23,5)	2 (6,3)	3 (8,8)	0 (0)	2 (9,1)	2 (8,7)
<b>Furanes</b>		<b>7 (18)</b>	<b>8 (21,1)</b>	<b>3 (8,8)</b>	<b>0 (0)</b>				
	Nitrofurantoïne	7 (18)	8 (21,1)	3 (8,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Macrolides &amp; Apparentés</b>		<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>
	Pristinamycine	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Josamycine	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Total des prescriptions</b>		<b>39 (100)</b>	<b>38 (100)</b>	<b>34 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>34 (100)</b>	<b>22 (100)</b>	<b>22 (100)</b>	<b>23 (100)</b>

(PNA : pyélonéphrite, FDR de c. : facteurs de risque de complication, IU : infection urinaire, TMP-SMX : Triméthoprime-Sulfaméthoxazole)

**Annexe 4 : Tableau de recueil des sources d'informations des participants à M0 quant à la pratique antibiotique urinaire**

<b>Avez-vous eu connaissance des dernières recommandations sur les infections urinaires?</b>															
<b>OUI</b>	<input type="text" value="16"/>	<b>NON</b>	<input type="text" value="27"/>												
<b>Dans quelles sources et revues, avez-vous puisé vos connaissances?</b>															
<table border="1"><tr><td>Antibiocliv : 6</td><td>Prescrire : 3</td></tr><tr><td>EMC : 1</td><td>Preuves et pratiques : 2</td></tr><tr><td>FMC : 5</td><td>Quotidien du médecin : 1</td></tr><tr><td>HAS : 2</td><td>Recommandations antérieures : 1</td></tr><tr><td>Littérature : 1</td><td>Recommandations internet : 1</td></tr><tr><td>Pratiques intergénéralistes : 3</td><td>Revue du praticien : 2</td></tr></table>				Antibiocliv : 6	Prescrire : 3	EMC : 1	Preuves et pratiques : 2	FMC : 5	Quotidien du médecin : 1	HAS : 2	Recommandations antérieures : 1	Littérature : 1	Recommandations internet : 1	Pratiques intergénéralistes : 3	Revue du praticien : 2
Antibiocliv : 6	Prescrire : 3														
EMC : 1	Preuves et pratiques : 2														
FMC : 5	Quotidien du médecin : 1														
HAS : 2	Recommandations antérieures : 1														
Littérature : 1	Recommandations internet : 1														
Pratiques intergénéralistes : 3	Revue du praticien : 2														

**Annexe 5 : Résumé des effectifs de prescriptions antibiotiques probabilistes des participants, conformément à la recommandation des infections urinaires de 2015**



(FDR de c. : Facteurs de risque de complication)

## 11 Résumé et mots-clés

### Introduction

Les infections urinaires sont en deuxième position des infections bactériennes communautaires. La dernière recommandation de l'AFSSAPS de 2015 des infections urinaires propose une antibiothérapie adaptée et la lutte contre l'antibiorésistance. L'évaluation des pratiques professionnelles apparaît comme un outil indispensable de la bonne évolution des connaissances et de l'acquisition de ces nouvelles pratiques thérapeutiques.

### Objectifs

Objectif primaire : évaluation des connaissances des médecins généralistes de quatre secteurs de Vienne et des Deux-Sèvres sur la dernière recommandation des infections urinaires de 2015. Objectif secondaire : réévaluation des connaissances après formation des médecins généralistes sur cette recommandation.

### Matériel et Méthodes

Participation à des soirées formation médicale continue pour évaluer les connaissances des médecins généralistes sur leur prise en charge antibiothérapique des infections urinaires avant la formation. Recueil de leurs prescriptions probabilistes face à 8 infections urinaires et de leurs sources d'informations. Contrôle des connaissances à 3 mois par mail.

### Résultats

155 médecins généralistes inscrits, 44 participants inclus. Les prescriptions antibiotiques étaient conformes à plus de 50% pour 6 entités sur 8. Le contrôle à 3 mois retrouvait une majoration d'usage des antibiotiques adaptés et notamment à faible impact écologique ( $p = 0.0087$ ). En revanche, les antibiotiques à fort impact écologique ne furent pas réduits en prescriptions ( $p = 0.07$ ).

### Discussion

Cette étude a montré la nécessité d'actualiser les connaissances des médecins généralistes de façon active en renforçant la formation par un échange local avec les médecins de territoire de santé. L'implication de la formation médicale continue et de l'évaluation des pratiques professionnelles démontrent un intérêt certain pour la bonne pratique antibiotique. Nos résultats sont en accord avec l'utilité d'un meilleur encadrement afin d'optimiser la transmission des messages clés.

**Mots clés :** Infections urinaires, antibiotiques, impact écologique, écologie bactérienne, médecins généralistes, médecine générale, FMC, EPP.

## 12 Summary and key-words

### Introduction

Urinary tract infections are the second most common bacterial infection. The latest recommendation of the 2015 AFSSAPS of urinary infections proposes a suitable antibiotherapy and the fight against antimicrobial resistance. The evaluation of professional practices appears as an indispensable tool for the good evolution of knowledge and the acquisition of these new therapeutic practices.

### Objective

Primary objective: assessment of the knowledge of general practitioners in four sectors of Vienne and Deux-Sèvres on the last recommendation of urinary tract infections in 2015. Secondary objective: reevaluation of knowledge after training of general practitioners on this recommendation.

### Material and Methods

Participation in medical training parties to assess the knowledge of general practitioners on their antibiotic treatment of urinary tract infections before training. Collection of their probabilistic prescriptions for 8 urinary tract infections and their sources of information. Control of knowledge at 3 months by mail.

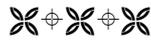
### Results

155 registered general practitioners, 44 participants included. Antibiotic prescriptions were more than 50% compliant for 6 out of 8 entities. The 3-month control found an increase in the use of appropriate antibiotics, especially with a low ecological impact ( $p = 0.0087$ ). In contrast, antibiotics with high ecological impact were not reduced in prescription ( $p = 0.07$ ).

### Discussion

This study showed the need to update the knowledge of general practitioners in an active way by reinforcing training through a local exchange with health territory doctors. The involvement of continuing medical education and the evaluation of professional practices demonstrate a certain interest for good antibiotic practice. Our results are in agreement with the best utility to optimize the key messages transmission.

**Key words :** Urinary tract infections, antibiotics, ecological impact, bacterial ecology, general practitioners, general practice, medical education, evaluation of professional practices.



En présence des Maîtres de cette école, 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!



## **Introduction**

Les infections urinaires sont en deuxième position des infections bactériennes communautaires. La dernière recommandation de l'AFSSAPS de 2015 des infections urinaires propose une antibiothérapie adaptée et la lutte contre l'antibiorésistance. L'évaluation des pratiques professionnelles apparaît comme un outil indispensable de la bonne évolution des connaissances et de l'acquisition de ces nouvelles pratiques thérapeutiques.

## **Objectifs**

Objectif primaire : évaluation des connaissances des médecins généralistes de quatre secteurs de Vienne et des Deux-Sèvres sur la dernière recommandation des infections urinaires de 2015. Objectif secondaire : réévaluation des connaissances après formation des médecins généralistes sur cette recommandation.

## **Matériel et Méthodes**

Participation à des soirées formation médicale continue pour évaluer les connaissances des médecins généralistes sur leur prise en charge antibiotique des infections urinaires avant la formation. Recueil de leurs prescriptions probabilistes face à 8 infections urinaires et de leurs sources d'informations. Contrôle des connaissances à 3 mois par mail.

## **Résultats**

155 médecins généralistes inscrits, 44 participants inclus. Les prescriptions antibiotiques étaient conformes à plus de 50% pour 6 entités sur 8. Le contrôle à 3 mois retrouvait une majoration d'usage des antibiotiques adaptés et notamment à faible impact écologique ( $p = 0.0087$ ). En revanche, les antibiotiques à fort impact écologique ne furent pas réduits en prescriptions ( $p = 0.07$ ).

## **Discussion**

Cette étude a montré la nécessité d'actualiser les connaissances des médecins généralistes de façon active en renforçant la formation par un échange local avec les médecins de territoire de santé. L'implication de la formation médicale continue et de l'évaluation des pratiques professionnelles démontrent un intérêt certain pour la bonne pratique antibiotique. Nos résultats sont en accord avec l'utilité d'un meilleur encadrement afin d'optimiser la transmission des messages clés.

**Mots clés :** Infections urinaires, antibiotiques, impact écologique, écologie bactérienne, médecins généralistes, médecine générale, FMC, EPP.